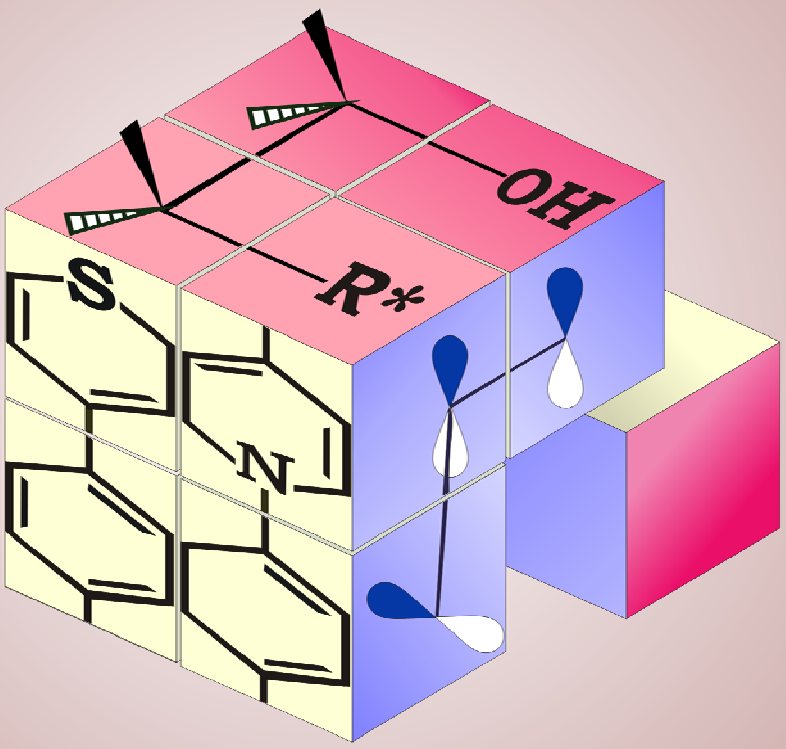
XI МОЛОДЕЖНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ



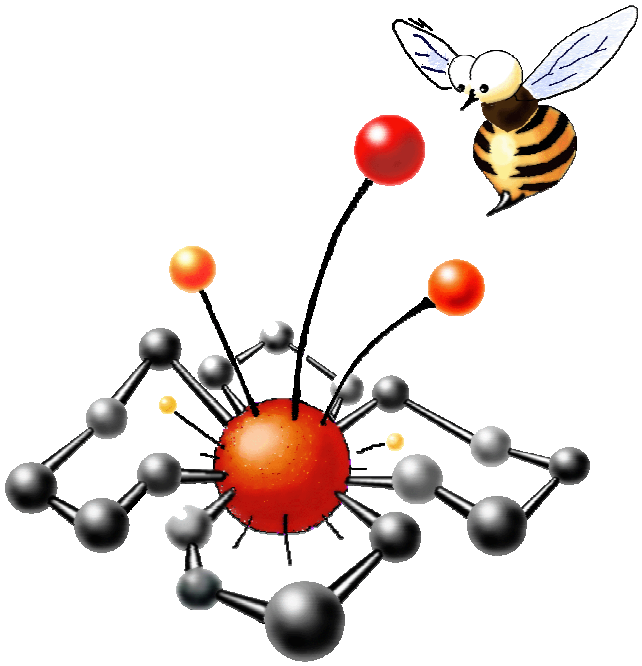
Екатеринбург

2008

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РОССИЙСКОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО им. Д.И. Менделеева
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ И ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ РАН
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА им. И.Я. ПОСТОВСКОГО УрО РАН
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. А.Е. АРБУЗОВА КНЦ РАН
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ – УПИ
ИННОВАЦИОННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА УГТУ-УПИ
ООО НТП "ЛИГАНД"

XI МОЛОДЕЖНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ,

посвященная 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского



23-29 ноября 2008 года
Екатеринбург

Программный комитет

Сопредседатели
академик О.Н. Чупахин (Екатеринбург)
академик А.И. Коновалов (Казань)

академик С.М. Алдошин (Черноголовка)
академик И.П. Белецкая (Москва)
академик Ю.Н. Бубнов (Москва)
академик И.Л. Еременко (Москва)
академик В.И. Минкин (Ростов-на-Дону)
академик О.М. Нефедов (Москва)
академик Г.А. Толстиков (Новосибирск)
академик Б.А. Трофимов (Иркутск)
академик М.С. Юнусов (Уфа)
чл.-корр. РАН В.Ю. Кукушкин (Санкт-Петербург)
чл.-корр. РАН А.В. Кучин (Сыктывкар)
чл.-корр. РАН В.К. Черкасов (Нижний Новгород)

Организационный комитет

Председатель:
академик О.Н. Чупахин (Екатеринбург)
Заместители
академик В.Н. Чарушин (Екатеринбург)
академик О.Г. Синяшин (Казань)
академик М.П. Егоров (Москва)

Ученый секретарь:
проф., д.х.н. Е.Н. Уломский (УГТУ-УПИ)

Члены оргкомитета:
проф., д.х.н. В.К. Бельский (Москва)
проф., д.х.н. Д.Н. Кожевников (ИОС)
проф., д.х.н. А.И. Матерн (УГТУ-УПИ)
проф., д.х.н. Ю.Ю. Моржерин (УГТУ-УПИ)
проф., д.х.н. В.Л. Русинов (УГТУ-УПИ)
проф., д.х.н. В.И. Салоутин (ИОС)
к.х.н. А.М. Демин (ИОС)
к.х.н. О.С. Ельцов (УГТУ-УПИ)
к.х.н. А.В. Пестов (ИОС)
к.х.н. А.М. Прохоров (УГТУ-УПИ)
к.х.н. И.А. Утепова (УГТУ-УПИ)
П.Е. Кропотина (УГТУ-УПИ)
Е.В. Черданцева (УГТУ-УПИ)
Е.В. Щегольков (ИОС)

Финансовая поддержка:
Министерство Образования и Науки РФ
Российский Фонд Фундаментальных Исследований
Инновационная образовательная программа УГТУ-УПИ
Bruker Ltd.

С 1 сентября 2008 года www.bruker-biospin.com на русском языке!



AVANCE™ III NanoBay –
самый высокоинтегрированный современный ЯМР спектрометр

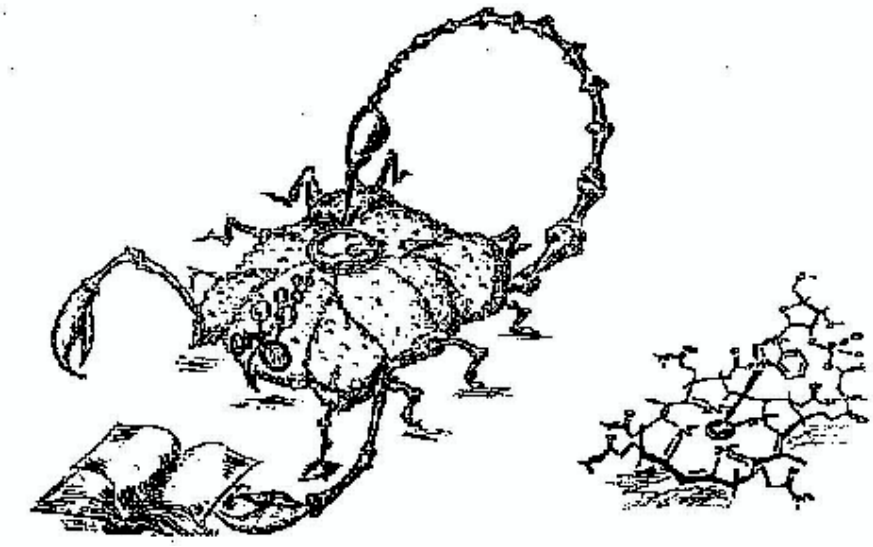
- ультракомпактный дизайн
- 300 и 400 МГц
- основан на современной архитектуре AVANCE III
- достоверная ЯМР-информация для широкого круга применений

ИК-Фурье спектрометры серии **Tensor**

- Независимая система, управляемая посредством Ethernet
- Превосходные характеристики: отношение сигнал/шум, разрешение и высокая чувствительность
- Полный набор приставок для анализа: ИК-микроскоп, приставка ТГА, интегрирующая сфера, приставки НПВО, диффузного и зеркального отражения
- Автоматическая валидация и соответствие требованиям GLP



Лекции



Молекулярный конструктор светочувствительных наноразмерных систем*

Громов С.П.

ЦФ РАН, ул. Новаторов, д.7а, Москва. Факс: (495) 936 1255; тел: (495) 936 3850; E-mail: spgromov@mail.ru

Представлен анализ результатов разработки универсального подхода к молекулярному конструированию светочувствительных и светоизлучающих наноразмерных систем с заданными свойствами на основе непредельных и макроциклических соединений. В рамках одного класса соединений с использованием ограниченного количества компонентов удается построить разнообразные наноразмерные системы, в которых можно реализовать все основные типы фотопроцессов. Обсуждается использование фотоструктурных превращений для управления реакциями комплексообразования и механического перемещения в молекулярных устройствах и машинах. Рассмотрены перспективы применения новой методологии на примере создания неописанных ранее типов молекулярных переключателей, оптических молекулярных сенсоров, сред для записи и хранения оптической информации, молекулярных устройств и машин.

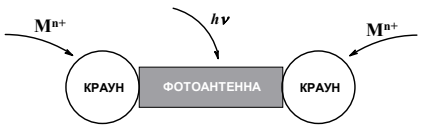
Введение

Молекулярная сборка считается одним из ключевых направлений исследований в нанотехнологии. Важной задачей в нанотехнологии являются прогнозирование свойств соединений в наноразмерных системах и разработка направленных способов их сборки. В настоящее время формируется новое научно-техническое направление - молекулярная инженерия, призванная создавать молекулярные устройства и машины различного назначения.

Наиболее удобным способом управления молекулярными устройствами и машинами является свет, который можно легко регулировать как по длине волны, так и по количеству. В качестве фотоантенн непредельные соединения имеют ряд преимуществ, главное из которых - это способность вступать не только в реакцию фотоизомеризации, но и в такую реакцию как, например, реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения (ФЦП) с образованием производных циклобутана. В качестве функционального блока в светочувствительных системах перспективны макроциклические соединения (краун-соединения и кавитанды).

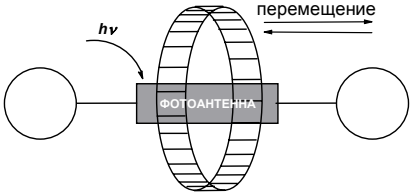


фотопереключаемые молекулярные устройства



Таким образом, фотопереключаемые молекулярные устройства на основе соединений, способных к фотоструктурным (фотохромным) превращениям, и краун-соединений схематично могут быть представлены следующим образом: это гибридные молекулы, которые должны содержать в качестве фотоантенны фрагмент непредельного соединения, поглощающий квант света, и один или два краун-эфирных фрагмента, способных связывать ионы металла.

Прототипами фотоуправляемых молекулярных машин, в которых компоненты способны к механическому перемещению относительно друг друга, могут стать псевдоротаксановые комплексы непредельных соединений и кукурбитурилов.



фотоуправляемая молекулярная машина

Этим условиям удовлетворяют новые типы светочувствительных наноразмерных систем на основе неописанных ранее содержащих и несодержащих краун-эфирный фрагмент стириловых, бисстириловых и бутадиенильных красителей, гетарилфенилэтенов, дигетарилэтенов, стильбенов, содержащих фотопереключаемую двойную углерод-углеродную связь и их комплексов с кукурбитурилами.

Результаты и обсуждение

1. Строение непредельных красителей

Было обнаружено, что непредельные соединения изучаемого типа обладают двумя характерными

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РАН, Минобрнауки РФ, РФФИ, Московского правительства, фондов INTAS, CRDF, DFG, ISF, Royal Society.*

особенностями. Их хромофорная система является плоской из-за высокой степени сопряжения между различными ненасыщенными фрагментами. Пространственное строение краун-эфирного фрагмента представляет собой искаженную корону.

2. Реакция комплексообразования

При добавлении солей металлов к растворам краунсодержащих непредельных красителей в спектрах поглощения наблюдаются значительные гипсохромные (коротковолновые) сдвиги длинноволнового максимума поглощения. Эти гипсохромные сдвиги зависели от природы добавленного иона металла. Количественной мерой эффективности связывания, как известно, является константа устойчивости. Оказалось, что изменения констант устойчивости комплексов различных ионов металлов симбатны изменениям величин гипсохромных сдвигов.

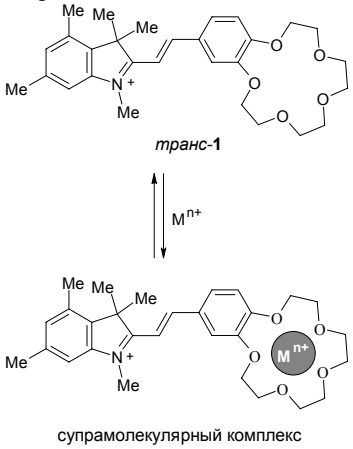


Схема 1 Комплексообразование красителя **1**

3. Флуоресценция, образование эксимера

Краунсодержащие стириловые красители и их комплексы слабо флуоресцируют в растворе. Интенсивность флуоресценции значительно возрастает в полимерной матрице и при понижении температуры. В случае сэндвичевого комплекса с ионом Ba^{2+} **2** наблюдается интенсивная двухкомпонентная флуоресценция. Ее долгоживущая компонента относится к эксимеру, образующемуся при взаимодействии двух хромофорных фрагментов комплекса – возбужденного и находящегося в основном состоянии.

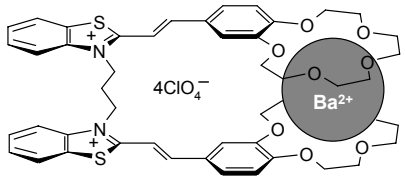


Рис. 1 Сэндвичевый комплекс **2**

4. Реакция рекоординации

В ряду бутадиенильных красителей (**3**) мы обнаружили пример быстродействующего фотопереключаемого молекулярного устройства. При облучении светом связь кальций-азот разрывается в результате реакции фотодиссоциации и вновь образуется при переходе из возбужденного в основное состояние.

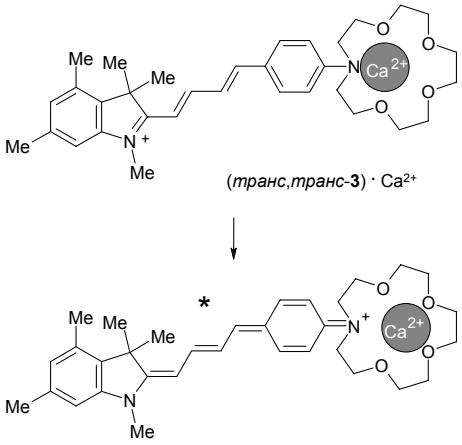


Схема 2 Реакция рекоординации

5. Реакция *транс*-*цис*-фотоизомеризации

Анион-“накрытые комплексы”. В случае стирилового красителя (**4**), у атома азота которого находится заместитель с терминальной сульфонатной группой, обладающей лигандными свойствами в *цис*-форме образуется прочная координационная связь с ионом металла. Поскольку *цис*-форма **4** способна связывать ион металла в 500 раз более прочно, чем *транс*-форма, мы с помощью света можем управлять реакцией комплексообразования, которая сама по себе не является фоточувствительной.

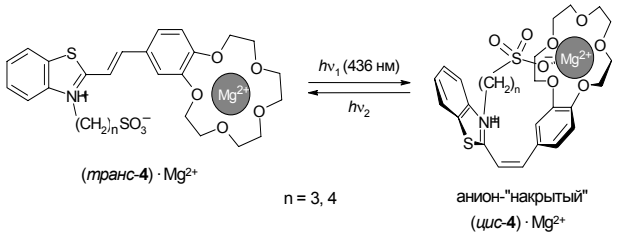


Схема 3 Образование анион-“накрытого” комплекса

Таким образом, нами впервые были получены на основе краунсодержащих стириловых красителей фотопереключаемые молекулярные устройства.

Катион-“накрытые комплексы”. Введение аммонийалкильного заместителя у атома азота стирилового красителя дало возможность получить катион-“накрытые” комплексы в результате внутримолекулярного комплексообразования с участием водородных связей.

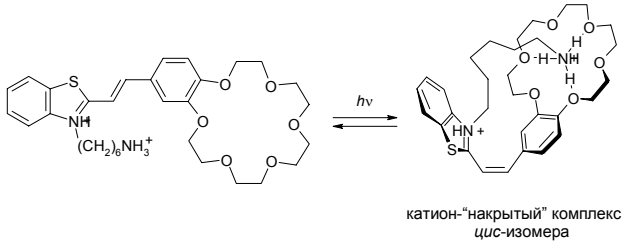


Схема 4 Образование катион-“накрытого” комплекса

Псевдоротаксановые комплексы. Было найдено, что прототипами молекулярных машин являются псевдоротаксановые комплексы кукурбитурилов и непредельных аналогов виологена. Нам удалось

осуществить на примере псевдоротаксанового комплекса кукурбитурила и производного дихинолилэтилена **5** фотоуправление механическими перемещениями внутри полости кавитанда.

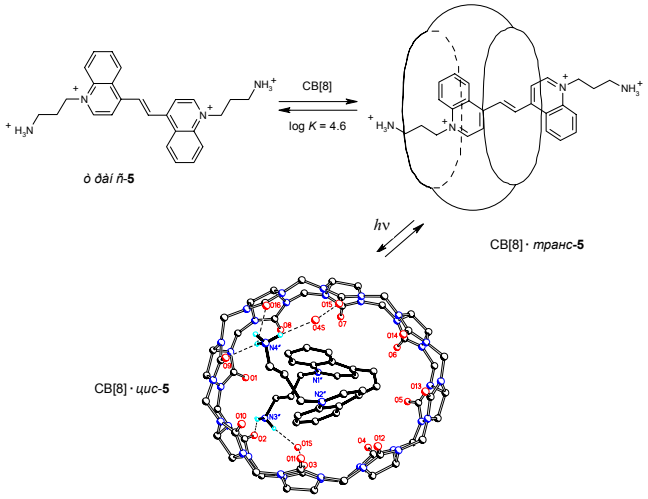


Схема 5 Образование псевдоротаксановых комплексов

6. Реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения

Димерные и псевдодимерные комплексы. Было установлено, что в растворе комплексы *транс*-изомеров красителей существуют в виде димерных комплексов. Их облучение приводило к протеканию реакции ФЦП и образованию производного циклобутана. Реакция протекала обратимо и стереоспецифически.



○ - фрагмент бензокраун-соединения; ● - фрагмент бензокраун-соединения с M^{2+} (Mg, Ca, Hg, Pb); ▷ - остаток бензотиазолия; ◠ - $(CH_2)_nSO_3^-$; n = 3,4.

Схема 6 ФЦП в димерных комплексах

Константа комплексообразования циклобутана с ионом металла намного превосходила константу комплексообразования *транс*-изомера красителя. То есть димерный комплекс также представляет собой фотопереключаемое молекулярное устройство.

Введение аммонийалкильного заместителя у атома азота стирилового красителя дало возможность получить димерные комплексы в отсутствии ионов металлов в результате самосборки молекул красителя с участием водородных связей. В случае таких красителей нам также удалось осуществить в растворе стереоспецифическую реакцию ФЦП.

Мы предположили, что для построения наноразмерных систем, подходящих для осуществления в них реакции ФЦП, достаточно, чтобы аммонийалкильный заместитель имел только один компонент комплекса.

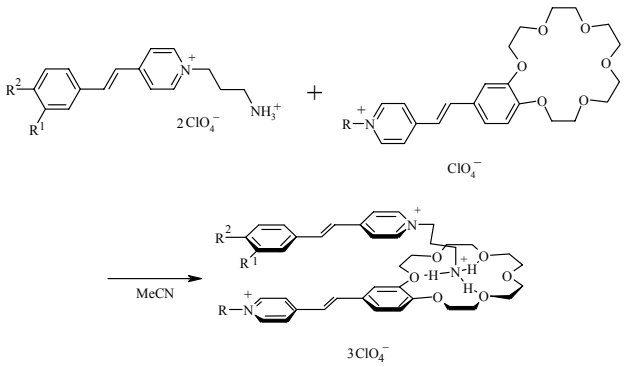
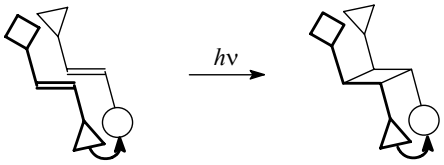


Схема 7 Образование псевдодимерных комплексов

Облучение псевдодимерных комплексов приводило к образованию циклобутанов, причем наблюдалось во всех случаях образование одного из многих возможных изомеров циклобутана, что указывает на решающую роль супрамолекулярной предорганизации для стереоспецифического протекания ФЦП.



син-"голова-к-хвосту" *син*-изомер

◇ - арильная группа

Схема 8 Стереоспецифическая реакция ФЦП

Облучение светом димерных комплексов краунсодержащих бутадиенильных красителей также приводит к стереоспецифической реакции ФЦП. Она идет с участием только одной двойной связи бутадиенильного красителя и с квантовыми выходами, существенно более высокими, чем в случае стириловых красителей.

Сэндвичевые, биссэндвичевые и псевдосэндвичевые комплексы. Облучение сэндвичевого комплекса (**2**) с ионом бария приводит к протеканию реакции ФЦП и образованию двух изомерных циклобутанов, а также к увеличению прочности связывания иона металла.

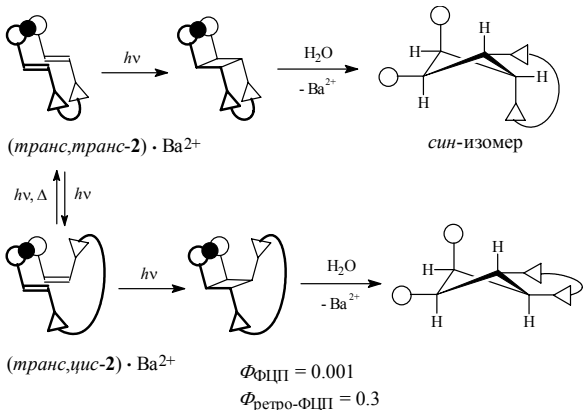


Схема 9 ФЦП в сэндвичевых комплексах

При этом "молекулярный пинцет" превращался в "молекулярный капкан". При облучении светом с

более короткой длиной волны протекала обратная реакция с образованием исходного сэндвичевого комплекса.

Было установлено, что присутствие ковалентного мостика, связывающего два непредельных фрагмента соединения, не является необходимым условием протекания ФЦП. При добавлении ионов большого ионного радиуса к гетарилфенилэтенам также образуются сэндвичевые комплексы, способные вступать в реакцию ФЦП с высокими квантовыми выходами.

Новые возможности самосборки светочувствительных наноразмерных систем появляются при исследовании комплексообразования бискраунсодержащего стильбена **6**. С ионами большого ионного радиуса он образует двойные сэндвичевые комплексы, облучение которых привело к образованию двух изомерных циклобутанов со значительным преобладанием в продуктах реакции *син*-изомера.

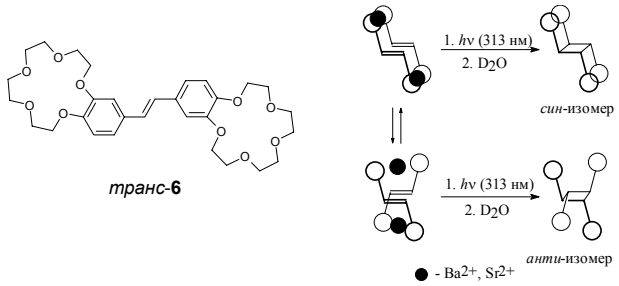


Схема 10 ФЦП в биссэндвичевых комплексах

При исследовании бискраунсодержащих стириловых красителей возникают перспективные возможности для самосборки светочувствительных наноразмерных систем с участием водородных связей. Облучение псевдосэндвичевого комплекса **7** дает единственное производное циклобутана, которое имеет строение *син*-изомера.

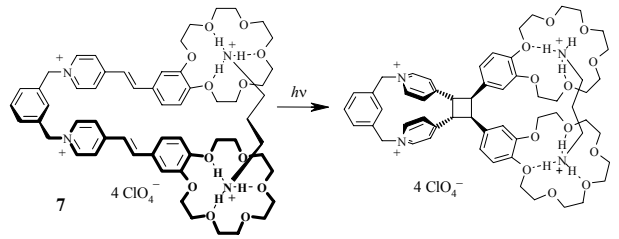


Схема 11 ФЦП в псевдосэндвичевых комплексах

Тримолекулярные псевдоротаксановые комплексы. Оказалось, что в полости кукурбитурила могут разместиться две молекулы стирилового красителя (**8**), что позволяет осуществить между ними реакцию ФЦП.

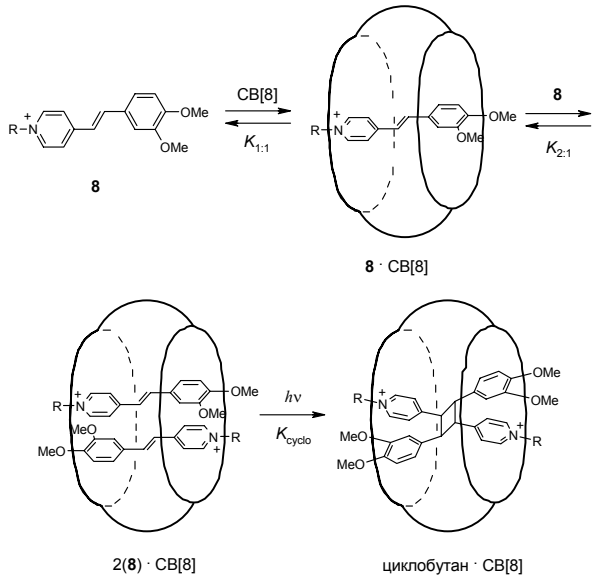


Схема 12 ФЦП в псевдоротаксановых комплексах

Определение констант устойчивости этих комплексов показало, что циклобутан связан с кукурбитурилом более прочно, чем исходные компоненты. Таким образом мы получаем возможность управлять не только механическими перемещениями внутри макроцикла молекулярной машины, но и прочностью связывания компонентов.

7. Перенос заряда и фотоиндуцированный перенос электрона

Бимолекулярные и тримолекулярные комплексы с переносом заряда. Мы предположили, что образование водородных связей может быть использовано для значительного увеличения устойчивости комплексов с переносом заряда (КПЗ) и для предорганизации его компонентов для более эффективного взаимодействия. В качестве акцепторных компонентов были выбраны аналоги виологена, содержащие аммонийные группы. В качестве донорного компонента был выбран бискраунсодержащий стильбен (**9**), способный к дитопному комплексообразованию. При смешивании их бесцветных растворов возникает глубокая окраска, указывающая на образование КПЗ.

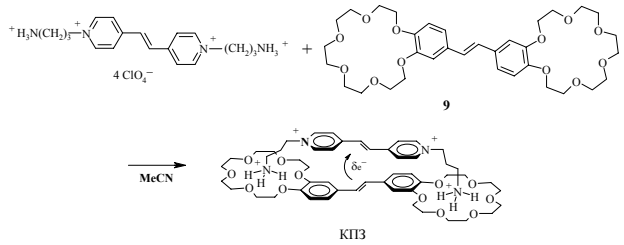


Схема 13 Образование бимолекулярных КПЗ

Эффект стабилизации с помощью водородных связей столь велик, что позволяет получать достаточно экзотические тримолекулярные КПЗ.

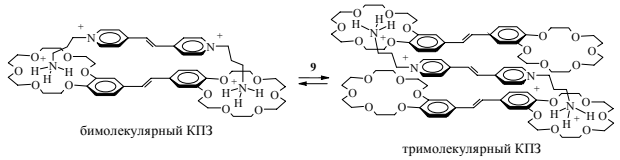


Схема 14 Образование тримолекулярных КПЗ

Облучение КПЗ приводит к фотоиндуцированному обратимому переносу электрона с донорного компонента к акцепторному.

8. Заключение

Таким образом полученные результаты позволяют говорить о создании на основе непредельных и макроциклических соединений *молекулярного конструктора* светочувствительных и светоизлучающих наноразмерных систем[1-4], обладающего уникальным комплексом необходимых характеристик: 1) доступностью с точки зрения органического синтеза, 2) склонностью к самопроизвольной организации в разнообразные наноразмерные архитектуры, 3) свойством в зависимости от структуры претерпевать различные типы фотохимических превращений, 4) способностью к молекулярному фотопереключению с высокой эффективностью. Все это позволяет собирать в растворе, на границе раздела фаз и твердой фазе светочувствительные наноразмерные системы, молекулярные устройства и машины с заданными свойствами.

Следует также обратить внимание на прикладной потенциал проведенных исследований, поскольку они дают новую методологию построения органических материалов для нанофотоники.

Библиографический список

1. Громов С.П. // *Российские нанотехнологии*. **2006**. *Т. 1*. С. 29.
2. Ушаков Е.Н., Алфимов М.В., Громов С.П. // *Успехи химии.* **2008**. *Т. 77.* С. 39.
3. Громов С.П., Ведерников А.И., Ушаков Е.Н., Алфимов М.В. // *Известия АН, Серия химическая*. **2008**. С.779.
4. Громов С.П. // *Известия АН, Серия химическая*. **2008**, в печати.

Фторсодержащие оксогетероциклы*

Салоутин В.И.,* Бургарт Я.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, ул. С.Ковалевской / Академическая, 22/20, Екатеринбург. Факс/тел.: 343 374 5954; E-mail: saloutin@ios.uran.ru

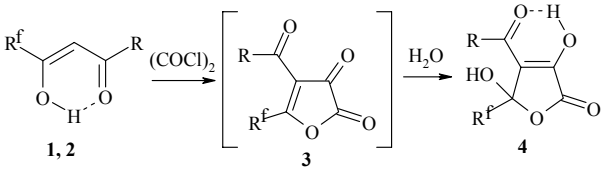
В докладе рассматриваются методы синтеза кислородсодержащих гетероциклов (фуранов, пиранов), их бензаннелированных аналогов (хромонов и кумаринов) на основе 1,3-дикарбонильных соединений, имеющих фторалкильные группировки или атомы фтора в ароматическом ядре. Обсуждаются синтетические способы трансформаций фторгетероциклических молекул. Рассматриваются вопросы влияния атомов фтора на реакционную способность фторсодержащих гетероциклов.

Введение

Фторсодержащие гетероциклы являются весьма привлекательными объектами для исследований, поскольку с развитием химии этого класса соединений связывают прогресс в области современных лекарственных препаратов.

Результаты и обсуждение

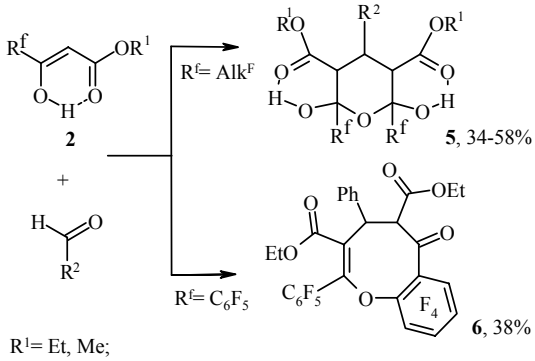
Реакция фторалкилированных 1,3-дикетонов **1** и 3-оксоэфиров **2** с оксалилхлоридом может быть использована для синтеза 4-ацил(алкоксикарбонил)-3,5-дигидрокси-5-полифторалкил-2,5-дигидрофуран-2-оны **4**[1] в отличие от аналогичных превращений нефторированных 1,3-дикарбонильных соединений, приводящих к образованию фурандионов **3**. Последние, очевидно, являются промежуточными продуктами, которые не удается выделить из-за неустойчивости к воздействию влаги воздуха. Они чрезвычайно легко присоединяют молекулу воды, по-видимому, из-за присутствия сильного электроноакцепторного фторированного заместителя.



1, 2 **3** **4**

R = Me, $R^f = CF_3$; R = Ph, $R^f = H(CF_2)_2, C_2F_5$;
R = OEt, $R^f = CF_3$.

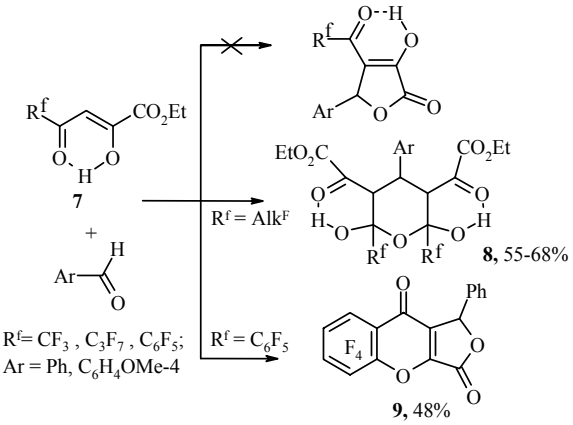
Предложены способы получения 4-арил-3,5-диалко-ксикарбонил-2,6-дигидрокси-2,6-ди(полифторалкил)-тетрагидропиранов **5** реакцией 3-оксо-3-фторалкил-пропионатов **2** с альдегидами при кипячении в этаноле в присутствии основания.[2,3] Тетрагидро-пирановая структура соединений **5**, а не изомерная открыто-цепная, доказана на основании данных ЯМР и РСА. В отличие от фторалкилированных 3-оксоэфиров пентафторбензоилуксусный эфир с бензальдегидом в кипящем этиловом спирте в присутствии KF образует 3,5-диэтоксикарбонил-2-пентафторфенил-7,8,9,10-тетрафтор-4-фенил-4,5-дигидробензо[*b*]оксацин-6-он **6**.[4]



2 **5**, 34-58%

6, 38%

R^1= Et, Me;
R^f= HCF_2, CF_3, $H(CF_2)_2$, $H(CF_2)_4$, C_4F_9, C_6F_{13}, C_6F_5;
R^2= Ph, C_6H_4-OMe-4, C_6H_4OH-4, 2-фурфурил



7 **8,** 55-68%

R^f= CF_3 , C_3F_7 , C_6F_5;
Ar = Ph, C_6H_4OMe-4

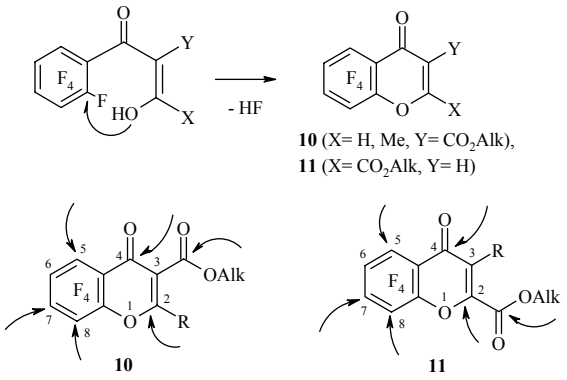
9, 48%

Образование 3,5-диэтоксалилзамещенных тетрагидропиранов **8** было обнаружено нами и в реакциях ароматических альдегидов с 2,4-диоксо-4-фторалкилбутаноатами **7**.[5] Отметим, что нефторированные 2,4-диоксобутаноаты циклизуются под действием альдегидов в аналогичных условиях в 4-ацил-3-гидрокси-5-арил(алкил)фураны. Очевидно, такой фуран образуется в реакции пентафторбензоилпирувата с бензальдегидом, но в качестве интермедиата, поскольку конечным продуктом в этом случае является 1-фенил-3-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-фуро[3,4-*b*]хромон **9**, являющийся результатом

* *Работа выполнена при финансовой поддержке программы государственной поддержки ведущих научных школ (грант № 3758.2008.3).*

внутримолекулярного замещения *орто*-атома фтора пентафторфенильного заместителя гидроксигруппой.

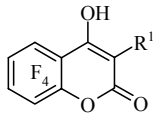
Нами разработаны удобные методы синтеза 2(3)-алкоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафторхромонов **10, 11** и изучены пути их трансформаций.[6] Для синтеза хромонов удобно использовать внутримолекулярную циклизацию соединений, имеющих винильный фрагмент с вициально расположенными пентафторбензоильной и гидроксильной группами. Хромоны **10, 11** являются полифункциональными соединениями, способными к различным трансформациям под действием нуклеофильных реагентов. Атака нуклеофила в зависимости от условий реакций и типа нуклеофила может осуществляться: - по атому углерода C(2), при этом присоединение нуклеофила по C(2)=C(3) связи возможно с сохранением пиронового ядра или с раскрытием гетероцикла и образованием производных 2-амино-4-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-4-оксо-2-бутеновой кисло-ты; - по карбонильному атому углерода C(4); по ароматическому кольцу по активированным центрам C(7) и C(5); - по алкоксикарбонильной группе (центр C(9)).[6-9]



10 (X= H, Me, Y= CO_2Alk),
11 (X= CO_2Alk, Y= H)

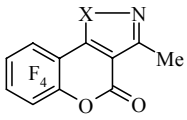
10 **11**

В докладе обсуждаются способы получения производных 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина **12**, **13**, рассматриваются пути их модификации и вопросы их реакционной способности по отношению к *N-, S-, O*-моно- и динуклеофилам. Показано, что для производных 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумарина **12, 13** при взаимодействии с нуклеофильными реагентами в зависимости от строения исходного субстрата и реакционных условий конкурирующими являются: реакции ароматического нуклеофильного замещения атомов фтора, реакции по заместителям пиронового цикла, и, наконец, раскрытие гетероядра.[6,9-12] Помимо этого, продемонстрированы комплексообразующие возможности 4-гидроксикумаринов, имеющих енолизованный 1,3-дикарбонильный структурный фрагмент.



R^1 = H, COMe, C(=NR^2)
R^2 = H, Me, CH_2Ph

12



X = O, NH

13

Библиографический список

1 Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Суслова К.И., Салоутин В.И. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2002. С. 1585.

2 Burgart Y.V., Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // Mendeleev Communications. 2001. P. 119.

3 Прядеина М.В., Кузуева О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // Журнал органической химии 2002. *Т. 38*. С. 244.

4 Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu. // Journal of Fluorine Chemistry 2002. *V. 117*. P. 1.

5 Pryadeina M.V., Burgart Y.V., Khudina O.G., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. New reactions of fluorinated 2,4-dioxoesters with aromatic aldehydes. // *Mendeleev Communications*. 2006. *V. 16.* P. 188.

6 Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н. Фторсодержащие трикарбонильные соединения. Получение, свойства, реакции, синтез гетероциклов. Екатеринбург: НИСО УрО РАН. 2002. 242 с.

7 Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н. // Успехи химии. 1999. *Т. 68*. С. 227.

8 Saloutin V.I., Burgart Y.V., Chupakhin O.N. // Heterocycles. 2000. *V. 52*. P. 1411.

9 Щербаков К.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2005. С. 2093.

10 Бургарт Я.В., Щербаков К.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2004. С. 1188.

11 Щербаков К.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // Известия академии наук. Серия химическая. 2006. С. 1170.

12 Shcherbakov K.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // Heterocycles. 2006. *V. 69.* P. 173

Устные



Реакции [3+2] циклоприсоединения на примере производных P(III), содержащих электрофильный заместитель в *экзо*- положении, и активированных непредельных соединений

Абдрахманова Л.М., Миронов В.Ф., Димухаметов М.Н., Коновалов А.И.

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул. А.Е.Арбузова, 8. Факс: (843) 273 1872; тел: 843 272 7384; E-mail: liliyaam@mail.ru

В данной работе обобщены сведения по новому направлению, включающему в себя синтез каркасных производных пентакоординированного фосфора и продуктов их дальнейшего превращения. Оно основано на взаимодействии бифункциональных триалкилфосфитов с электрофильными реагентами. Показано, что реакции протекают по разным направлениям в зависимости от циклической и ациклической компоненты исходного фосфита, а также от природы второго реагента. Строение полученных продуктов доказано набором физических методов исследования с использованием РСА (выполнено для монокристаллов).

Введение

Среди имеющихся в литературе способов получения фосфоранов P($\sigma^5\lambda^5$) наиболее известны реакции лигандного обмена, взаимодействие производных P($\sigma^3\lambda^3$) с галогенами, с активированными непредельными соединениями[1-3]. Мы предположили, что в качестве источников фосфоранов могут стать бифункциональные производные P(III), содержащие нуклеофильный атом фосфора и электрофильный фрагмент, разделенные спейсером. Из литературных данных известно, что многие ациклические триалкилфосфиты, содержащие электрофильный фрагмент (карбонильную или имино- группу) в *δ*- или *γ*-положении по отношению к атому фосфора) вступают в реакции внутримолекулярной циклизации и в большинстве случаев приводят к продуктам фосфоленового строения[4]. Во избежание описанных процессов циклизации в качестве объектов исследования изначально выбраны циклические фосфорилированные аналоги кето- и иминоспиртов. Нами впервые реализована попытка вовлечь во взаимодействие с фосфитами типа (1) соединения с поляризованными C=O, C=C и C≡C связями (альдегиды, кетоны, эфиры дикарбоновых кислот, кетокарбоновых кислот). В этих реакциях предполагается образование промежуточных биполярных ионов с фрагментом P^+–C–O^- или P^+–O–C^-, в которых далее происходит внутримолекулярная атака анионной части на ненасыщенный заместитель при фосфоре, приводящая в конечном итоге к P(V)-гетероциклам. Мы предположили, что производные P(III), содержащие удаленный электрофильный заместитель (X=Y) в экзоциклическом заместителе (**1**), при взаимодействии с активированными непредельными соединениями (**2**) могут привести к фосфоранам (**3**, **4**) через перенос реакционного центра в биполярных ионах (**A**, **B**) на заместитель X=Y (схема 1).

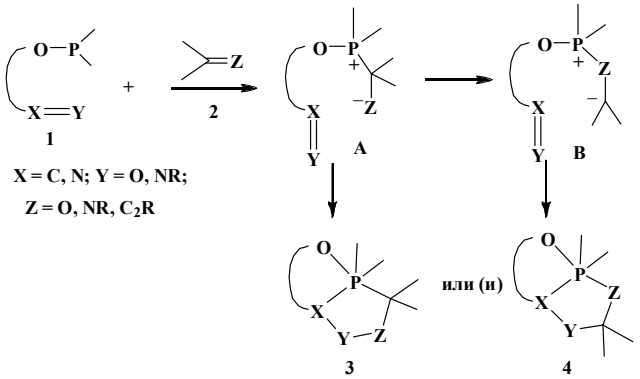


Схема 1

Результаты и обсуждение

На примере хлораля показано, что взаимодействие с (1) протекает, как правило, по пути образования бициклических структур каркасного типа, данные ЯМР ^{31}P-{^1H} подтверждают фосфорановую структуру продукта и содержат высокопольные сигналы в характерной области спектра. По-видимому, реакция протекает по биполярному механизму, включающему первоначальную нуклеофильную атаку атома фосфора на активированную кратную связь второго реагента с образованим иона P^+-O-C^-, который способен к замещению у экзоциклической электрофильной карбонильной группы; последующее замыкание оксоанионного центра на атоме фосфора приводит к конечному продукту (схема 2). Полученные соединения склонны к гидролизу и в большинстве случаев переходят в более стабильные фосфонаты.

Производные ацетилацетона ведут себя несколько иначе, в реакция с ними наблюдается неклассическое направление реакции Арбузова, приводящее к структурам фосфонатного строения (схема 3). Необычным для данных фосфитов является взаимодействие обоих геометрических изомеров (*E*- и *Z*- формы), хотя благоприятной является только одна из них. Варьирование циклической компоненты при атоме фосфора с целью усиления его

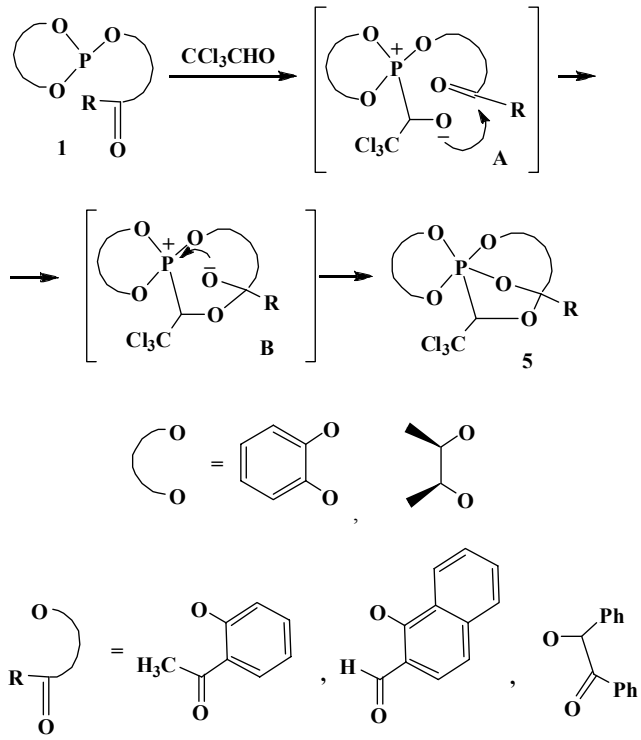


Схема 2

нуклеофильности не изменила синтетический результат: преимущественный продукт имеет фосфонатное строение.

Более активный по сравнению с хлоралем гексафторацетон при взаимодействии с кето- и иминофосфитами образует во всех случаях производные P(V) каркасного типа. В результате реакций выделены фосфораны с новыми связями P-C и P-O (здесь играет роль наличие или отсутствие фосфонат-фосфатной перегруппировки в промежуточном бетаине) (схема 4).

Производные неопентилгликоля и *мезо*-формы 2,3-бутандиола при взаимодействии с гексафторацетоном образуют пентаалкоксифосфораны, некоторые из которых быстро претерпевают гидролиз до соответствующих фосфатов (схема 5).

В качестве электрофильного реагента также могут выступать эфиры пировиноградной, трифторпировиноградной и мезоксалевой кислот. Взаимодействие может протекать по двум направлениям: с образованием фосфоранов и фосфатов (схема 6, 7).

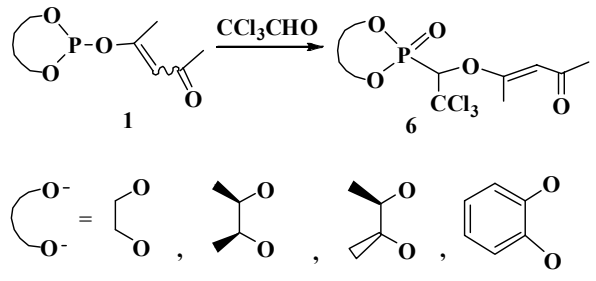


Схема 3

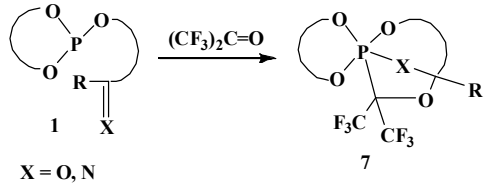


Схема 4

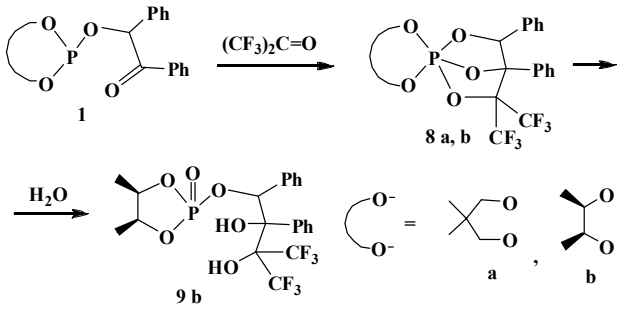


Схема 5

Полученные фосфораны склонны к гидролизу и переходят в 2-гидроксифенилдигидрофосфат. По-видимому, здесь имеет место фосфонат-фосфатная перегруппировка, в результате которой выделяется исходный гидроксикетон и диэфир гидроксиди- (a) или монокарбоновой кислоты (b).

В случае с производными бензоина и *мезо*-формы 2,3-бутандиола наблюдается образование продуктов фосфатного строения.

Важно отметить, что гексафторацетон, как и эфиры мезоксалевой и пировиноградной кислот при взаимодействии с фосфитами в большинстве случаев склонны к перегруппировке типа $P^+–CO^- \rightarrow P^+–OC^-$. Литературные данные свидетельствуют о том, что все реакции производных P(III) с эфирами

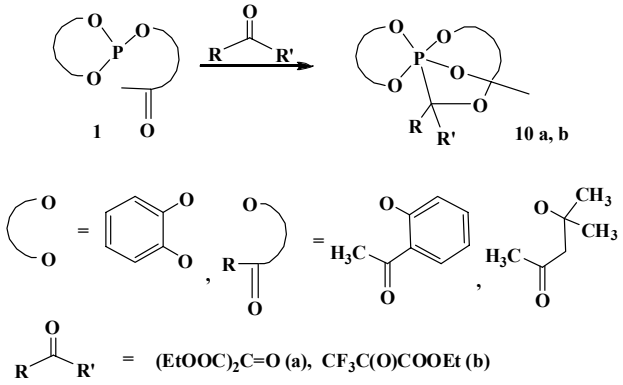


Схема 6

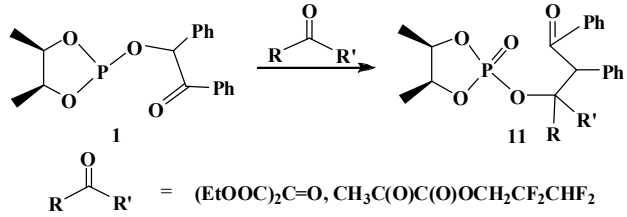


Схема 7

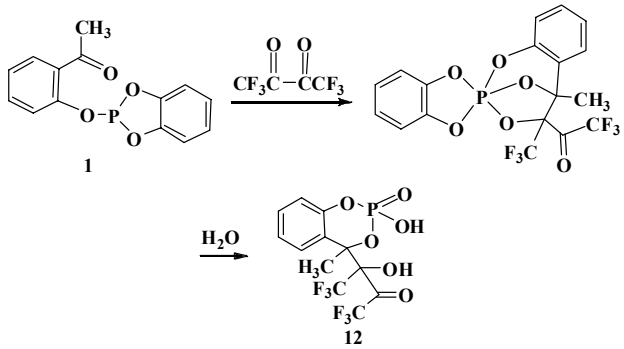


Схема 8

мезоксалевой и трифторпировиноградной кислот протекают с перегруппировкой, в ходе которой образуются продукты с новыми связями P–O. Поэтому полученный результат представляет высокий интерес.

Попытка распространить реакцию циклоприсоединения на перфтордиацетил привела к неожиданному результату. Выделенный циклический фосфат **12**, образовался, по-видимому, при гидролизе промежуточного фосфорана (схема 7).

Под действием эфиров ацетилендикарбоновой, а также бензилиденмалоновой кислоты кетофосфиты переходят в фосфораны каркасного типа, содержащие новые связи C-C и P-C с различной степенью стереоселективности (схема 8).

Приведенный способ синтеза бициклофосфоранов предложен впервые и реализован на достаточно широком круге реагентов. Показано, что реакции отличаются средней или высокой стерео- и высокой региональной направленностью. Структура полученных соединений доказана комплексом физических методов с применением метода РСА (в случае кристаллизации продуктов), что позволило подтвердить тригонально-бипирамидальную конфигурацию атома фосфора, а также определить относительную конфигурацию хиральных атомов[5].

Экспериментальная часть

Оксоалкил- и иминоалкилфосфиты получены при взаимодействии галогенфосфолов и фосфоланов и соответствующих кето- и иминоспиртов в присутствии триэтиламина. Реакции проводились в инертной атмосфере аргона, в качестве растворителя использовали сухой диэтиловый эфир. Производные

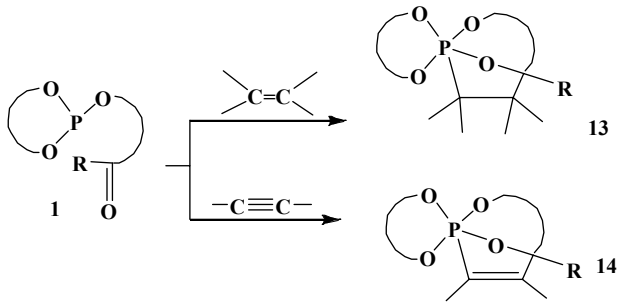


Схема 9

ацетилацетона получены из галогенфосфола или фосфолана, а также силилированной формы ацетилацетона.

Взаимодействие с активированными реагентами проводилось при комнатной температуре в растворе CH_2Cl_2, в случае с гексафторацетоном реакцию проводили в смеси CH_2Cl_2/CCl_4 при температуре ≈ -45 ºC.

По описанной работе имеются публикации [6,7].

Библиографический список

1. Holmes R.R. Pentacoordinated Phosphorus – Structure and Spectroscopy // ACS Monograph 175; Amer. Chem. Soc.: Washington, DC, **1980**. *Vol. I*. 479 p.
2. Holmes R.R. *Pentacoordinated Phosphorus – Reaction Mechanisms* // ACS Monograph 176; Amer. Chem. Soc.: Washington, DC, **1980**. *Vol*. II. 237 p.
3. Korbridge D.E.C.// *Phosphorus 2000. Chemistry, Biochemistry & Technology*. Elsevier: Amsterdam-Lausanne-N.-Y.-Oxford-Shannon-Singapore-Tokyo, **2000**. 1258 p.
4. Мухаметов Ф.С. // *Журнал общей химии*. 1991. *Т. 61*. С. 10.
5. Martin J.C., Balthazor T.M. // *Journal of American Chemical Society*. **1977**. *Vol. 99*. P. 152.
6. Abdrakhmanova L.M., Mironov V.F., Baronova T. A., Dimukhametov M.N., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Balandina A.A., Latypov Sh. K., Konovalov A.I. // *Mendeleev Communications*. **2006**. *Vol. 16*. N 6. P. 320.
7. Abdrakhmanova L.M., Mironov V.F., Baronova T.A., Dimukhametov M.N., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Musin R.Z., Konovalov A.I. // *Mendeleev Communications*. **2007**. *Vol. 17*. N 5. P. 284.

Направленный синтез диселенофосфинатов на основе элементного фосфора: дизайн перспективных прекурсоров для полупроводниковых наноматериалов*

Артемьев А.В.,* Малышева С.Ф.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.
Факс: 7(3952)419-346; тел: (3952)422436; E-mail: chemisufarm@yandex.ru

На основе промышленно-доступного сырья (стиролы, красный фосфор и элементный селен) разработан эффективный метод синтеза солей диселенофосфиновых кислот – перспективных лигандов для дизайна «single-source» прекурсоров наноразмерных полупроводниковых материалов.

Введение

В соответствии с концепцией размерного квантования, при уменьшении полупроводниковых наночастиц, начиная с определенного размера, характерного для каждого типа полупроводника, появляются уникальные оптические и электронные свойства, отсутствующие у объемных образцов. Это открывает новые возможности применения наноразмерных материалов для создания полевых транзисторов, светодиодов, фотокатализаторов, биологических меток и сенсоров.

К настоящему времени разработаны различные методы синтеза наноразмерных полупроводников, в первую очередь это относится к халькогенидам металлов (Cd, Zn, Pb, Hg и т. д.)[1]. В то же время, эти подходы не лишены ряда недостатков, главный из которых заключается в том, что всё это многокомпонентные способы формирования наночастиц, что ограничивает их широкое практическое применение. В последнее время внимание исследователей привлекают способы получения полупроводниковых нанообъектов из прямых («single-source») прекурсоров.

Что касается методов синтеза самих «single-source» прекурсоров, то необходимы доступные и малотоксичные реагенты. В прикладном аспекте немаловажную роль играют и такие параметры, как стоимость продукции, длительность всей процедуры, возможность получения больших количеств продукта и т.п.

Принимая во внимание, что селенокарбаматы $[M_n(Se_2CNRR')_m]$ были использованы для получения наноселенидов металлов 12 группы[2], можно предположить, что металлические соли диселенофосфиновой кислоты $[M_n(Se_2PRR')_m]$ могут стать удобными прекурсорами наноразмерных селенидов. Действительно, недавно была показана возможность использования ди(изопропил)диселенофосфината цинка $[Zn(^iPr_2PSe_2)_2]$ в качестве прямого прекурсора наностержней ZnSe[3]. Однако, существующие ныне методы синтеза диселенофосфинатов явно неудобны для их широкого распространения: многостадийны, базируются на использовании высокотоксичных галогенидов фосфора, включают использование агрессивных металлоорганических реагентов и пожаровзрывоопасных соединений, которые, кроме того, еще и дороги[3-6]. Поэтому создание новых удобных подходов к синтезу диселенофосфинатов представляется весьма важным.

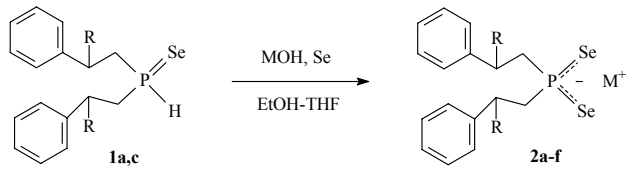
Нами был разработан принципиально новый эффективный синтетический подход к диселенофосфинатам, основанный на использовании красного фосфора в качестве стартового источника для образования связи C-P. Последнее стало возможным благодаря разработанному в ИрИХ СО РАН способу активации элементного фосфора и фосфина в реакциях с электрофилами в сверхосновных средах (реакция Трофимова-Гусаровой)[7].

Результаты и обсуждение

1. Синтез диселенофосфинатов щелочных металлов

Синтез диселенофосфинатов щелочных металлов проиллюстрирован на схеме 1. Доступные вторичные фосфинселениды различного строения **1a,b** в мягких условиях легко реагируют с элементным селеном Se_∞ в присутствии гидроксидов щелочных металлов MOH (M=Li-Cs), образуя соли диселенофосфиновых кислот **2a-f** с количественными выходами. Реакция протекает при комнатной температуре (20-25°C) в инертной атмосфере (аргон) за 20-30 с. На примере дифенилфосфинселенида **1c** показано, что ароматические фосфинселениды также легко вступают в реакцию селеном в присутствие оснований, давая ароматические диселенофосфинаты с количественным выходом (схема 2). В спектрах ЯМР ^{31}P реакционных смесей наблюдается единственный сигнал в области δ = +21÷24 м.д., относящийся к целевым продуктам реакции.

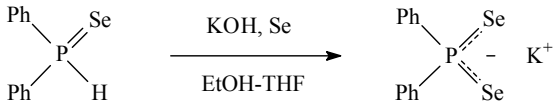
* *Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (гранты № 07-03-00562-а, № 08-03-00251-а)*



1a,c **2a-f**

2a: R = H, M = Li; 2b: R = H, M = Na; 2c: R = H, M = K; 2d: R = H, M = Rb; 2e: R = H, M = Cs; 2f: R = Me, M = Rb;

Схема 1. Синтез диселенофосфинатов щелочных металлов



1c **2i**

Схема 2. Синтез дифенидиселенофосфината

Синтезированные щелочные соли диселенофосфиновых кислот представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде и органических растворителях. Данные ионные соединения стабильны по отношению к влаге, и устойчивы при хранении в инертной атмосфере. Строение соединений **2a-i** доказано данными мультиядерной ЯМР спектроскопии (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, ^{77}Se), ИК-спектрами, состав подтвержден элементным анализом.

Исходные вторичные фосфинселениды **1a,b** были получены нами из стиролов, красного фосфора P_n и элементного селена с высокими выходами по ранее разработанной методике[8] (схема 3).

Таким образом, реакция доступных вторичных фосфинселенидов с элементным селеном в присутствие гидроксидов щелочных металлов открывает простой путь к ранее труднодоступным солям диселенофосфиновых кислот – перспективным лигандам для дизайна «one-step»- прекурсоров полупроводниковых наноматериалов, потенциальным экстрагентам для разделения смесей актиноиды/лантаноиды[9], противогрибковым препаратам[10].

2. Синтез триорганиламмониевых солей диселенофосфиновой кислоты

На примере доступного бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **1a** нами показано, что реакция вторичных фосфинселенидов с элементным селеном в присутствие аминов различного строения (в том числе природных), приводит к образованию аммониевых солей диселенофосфиновой кислоты с высокими или количественными выходами (схема 4).

Таблица

	Осно-вание	pK_a BH^+	T, °C	t, мин.	Выход, %	Соед-е
1	Et_3N	10,75	50	20	97	**3a**
2	All_3N	8.31	60	90	98	**3b**
3	ДАБЦО	8.82	53	90	95	**3c**
4	ДБУ	~ 12	25	0.5	~ 100	**3d**
5	лупинин	3.84	60	60	95	**3e**

Из экспериментальных данных, приведенных в таблице, видно, что скорость реакции существенным образом зависит от основности вводимого амина. В случае слабоосновных триаллиламина, ДАБЦО и лупинина (пример **2**, **3**, **5**), для полного завершения реакции, приводящей к диселенофосфинатам **3b**, **3c** и **3e** соответственно, необходимо нагревание реакционной смеси до 53-60°C в течение 1-1,5 часов. В то же время, использование более сильного основания – ДБУ, позволяет осуществить процесс при комнатной температуре за существенно меньшее время. Промежуточное положение занимает триэтиламин: в этом случае реакция может быть проведена при 50°C за 20 мин. Таким образом, скорость реакции образования диселенофосфинатов определяется, очевидно, величиной основности используемого амина (pK_a BH^+).

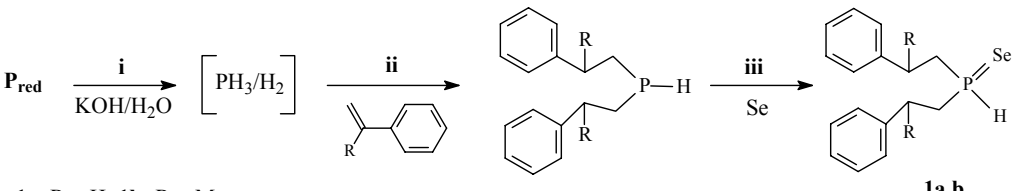
Интересно отметить, что в присутствии ДАБЦО, как основания с двумя альтернативными центрами протонирования, реакция протекает хемо- и региоспецифично с образованием единственного продукта **3c** с одним кватернизованным атомом азота.

Строение солей **3a-e** подтверждено данными ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Синтезированные триорганиламмониевые соли, будучи перспективными протонными ионными жидкостями (PILs)[11], в обычных условиях представляют собой бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления.

Кроме того, полученные соединения способны к дальнейшим модификациям и являются потенциальными лекарственными средствами и строительными блоками для тонкого органического синтеза.

В данной работе нами впервые осуществлен простой одностадийный синтез диселенофосфинатов



1a,b

1a: R = H; **1b**: R = Me;
(**i**) PhMe, 70°C; (**ii**) KOH - DMSO, 60-65°C, 1.5 h; (**iii**) PhMe, 20-55°C, 0.5 h.

Схема 3. Получение исходных вторичных фосфинселенидов из красного фосфора

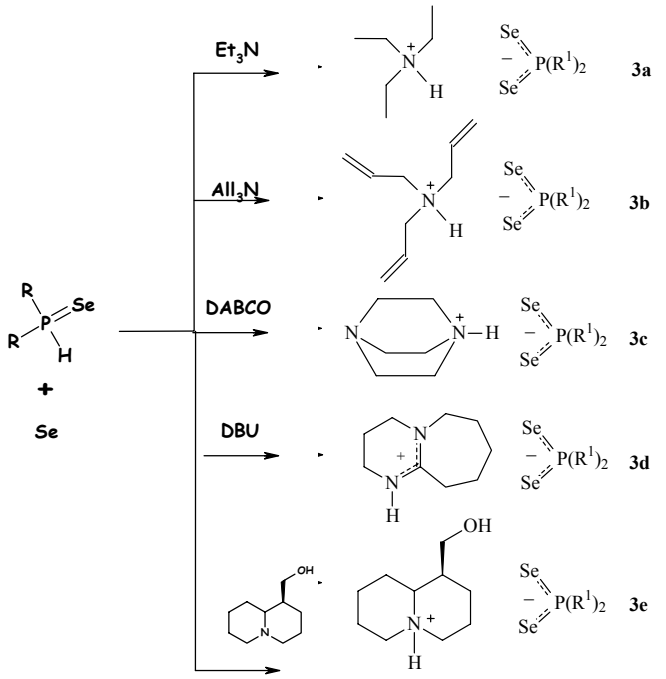


Схема 4. Синтез диселенофосфинатов триорганиламмония

исходя из доступных ныне вторичных фосфинселенидов типа **1a,b**. Продемонстрирована возможность получения как водорастворимых диселенофосфинатов щелочных металлов, так и диселенофосфинатов с липофильными катионами, растворимых в органических растворителях. Одним из главных преимуществ нашего метода, перед имеющимися, является то обстоятельство, что соли получаются с практически количественными выходами, высокой степенью чистоты и без молекул растворителей.

Таким образом, разработанный синтез диселенофосфинатов, на основе красного фосфора, прост и технологичен. Все стадии процесса проводятся в мягких условиях, не требуют высоковакуумных перегонок промежуточных соединений или других сложных процедур их выделения, что, в совокупности, приводит к резкому снижению энерго- и трудозатрат и, как следствие, к соответствующему уменьшению стоимости целевых продуктов. Последнее обстоятельство позволяет существенно увеличить коммерческую привлекательность диселенофосфинатов, что, в свою очередь, делает вполне реальным их использование в промышленных масштабах в качестве перспективных лигандов для дизайна прямых («one-step») прекурсоров наноразмерных полупроводников, а также потенциальных экстрагентов в процессах переработки облученного ядерного топлива.

Библиографический список

1 Губин С.П., Катаева Н.А., Хомутов Г.Б. // *Известия Академии Наук, Серия химическая*. **2005**. *4*. С. 811.

2 (а) Ludolph B., Malik M.A., O'Brien P., Revaprasadu N. // *Chemical Communication*. **1998**. P. 1849. (б) Revaprasadu N., Malik M.A., O'Brien P., Zulu M.M., Wake G. // *Journal of Materials Chemistry*. **1998**. *V. 8*. P. 1885.

3 Nguyen C.Q., Afzaal M., Malik M.A., Helliwell M., Raftery J., O'Brien P. // *Journal of Organometallic Chemistry*. **2007.** *V. 692*. P. 2669.

4 Davies R.P., Martinelli M.G. // *Inorganic Chemistry*. **2002**. *V. 41*. P. 348.

5 Davies R.P., Francis C.V., Jurd A.P., Martinelli M.G., White A.J.P., Williams D.J // *Inorganic Chemistry*. **2004**. *V. 43*. P. 4802.

6 (а) Kuchen W., Hertel H. // *Angewande Chemie, Int. Ed.* **1969.** *V. 8.* P. 89. (б) Kuchen W., Knop B. // *Angewande Chemie, Int. Ed.* **1965**. *V. 4*. P. 244. (в) Kuchen W., Metten J., Judat A. // *Chemiche Berichte*. **1964.** *V. 97.* P. 2306. (г) Mu¨eller A., Rao V.V.K., Christophliemk P. // *Journal Inorganic Nuclear Chemistry.* **1974.** *V. 36*. P. 472. (д) Mu¨eller A., Rao V.V.K., Christophliemk P. // *Journal Inorganic Nuclear Chemistry.* **1972.** *V. 34*. P. 345. (е) Mu¨eller A., Rao V.V.K., Christophliemk P. // *Journal Inorganic Nuclear Chemistry.* **1971.** *V. 104.* P. 1905. (ё) Pilkington M.J., Slawin A.M.Z., Williams D. J., Woollings J.D. // *Polyhedron.* **1991**. *V. 10*. P. 2641.

7 (а) Trofimov B.A., Gusarova N.K., Brandsma L. // *Main Group Chem. News.* **1996**. *V. 4*. P. 18; (б) Малышева С.Ф., Арбузова С.Н. *Современный органический синтез*. Москва: Химия, **2003**. С. 160-187; (в) Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // Arkivoc. **2006**. (v). P. 12.

8 Сухов Б.Г., Гусарова Н.К., Иванова Н.И., Богданова М.В., Кажева О.Н., Александров Г.Г., Дьяченко О.А., Синеговская Л.М., Малышева С.Ф., Трофимов Б.А. // *Журнал Структурной Химии.* **2005**. *Т. 46.* С. 1103.

9 Flett D.S. // *Journal of Organometallic Chemistry*. **2005.** *V. 690*. P. 2426.

10 Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Москва: Медицина, **1998.** *Т. 2*. 360 с.

11 Greaves T.L., Drummond C.J. // *Chemical Reviews*. **2008**. *V. 108*. P. 206.

Асимметрическое окисление алкилтиокетонов

Ашихмина Е.В.,* Рубцова С.А., Кучин А.В.

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48. Факс: 8212 218 477; тел: 8212 241 04; E-mail: ashihmina-ev@chemi.komisc.ru

Проведено асимметрическое окисление кетосульфидов системой Шарплесса, хиральными комплексами на основе ванадия(IV) и титана(IV). Приведено сравнение действия стандартных окислителей и диоксида хлора в этих системах. Использование диоксида хлора приводит к образованию противоположного стереоизомера, в сравнении с окислением стандартными окислителями.

Введение

Оптически чистые и энантиомерно обогащенные сульфоксиды с хиральным атомом серы являются удобными медиаторами в асимметрическом синтезе, позволяющим осуществлять различные химические трансформации. Значительный интерес к хиральным сульфоксидам обусловлен также специфической биологической активностью, проявляемой некоторыми соединениями, выделенными из природных источников и обнаружением биологически активных сульфоксидов определенной конфигурации[1]. Среди оптически активных сульфоксидов, полученных синтетическим путем, найдены соединения с выдающейся противоязвенной активностью[2]. Ряд хиральных сульфоксидов нашли использование в качестве ферроэлектрических жидких кристаллов[3].

В связи с этим разработка простых, удобных и быстрых методов синтеза оптически активных кетосульфоксидов в энантиомерно чистом виде в настоящее время является актуальным.

Наиболее привлекательными в плане препаративного и промышленного воплощения, безусловно, являются методы Кагана и Модены с применением модифицированной системы Шарплесса [изопропилат титана ($Ti(OPr^i)_4$) - (+)-диэтилтартрат ((+)-DET) – *трет*-бутилгидропероксид (TBHP)][4]. В качестве альтернативы, был разработан метод асимметрического окисления сульфидов пероксидом водорода (H_2O_2) в присутствии получаемых *in situ* комплексов ацетилацетоната ванадия(IV) с хиральными основаниями Шиффа[5].

Одним из доступных окислителей, выпускаемых в промышленных масштабах, является диоксид хлора (ClO_2). В литературе имеются отдельные публикации по окислению различных соединений диоксидом хлора[6,7]. Поэтому представляет интерес изучение реакционной способности ClO_2 в реакциях асимметрического окисления кетосульфидов и сравнение его действия со стандартными окислителями (*трет*-бутилгидропероксидом, пероксидом водорода, кумилгидропероксидом).

Результаты и обсуждение

Нами проведено асимметрическое окисление фенилфенацилсульфида **(1)** системой Шарплесса с использованием TBHP, CHP, ClO_2 (толуол); полученными *in situ* хиральными комплексами на основе ванадия(IV) с лигандами (I-V) с использованием H_2O_2, ClO_2 (водный раствор), ClO_2 (хлороформ); полученным *in situ* хиральными комплексами на основе титана(IV) с лигандами (I-V) с CHP, ClO_2 (толуол). Данный субстрат нами был выбран для подбора условий асимметрического окисления кетосульфидов, т.к. в литературе[8] имеются сведения о его окислении и эти данные мы использовали в качестве эталона сравнения.

При воспроизведении реакции в условиях Шарплесса получен кетосульфоксид **(2)** виде светло-желтых кристаллов с т. пл. 62-63°C, структура которого согласуется с данными, описанными авторами статьи. Величина энантиомерного избытка, полученная нами (52%), совпадает с описанной в статье.



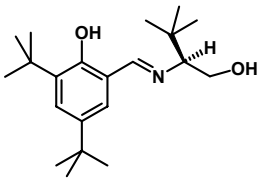
1 **2**

Схема 1. Асимметрическое окисление фенилфенацилсульфида

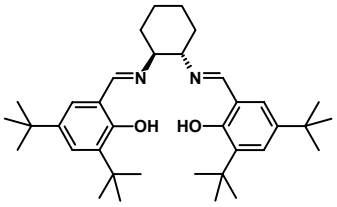
Замена TBHP на CHP в этих условиях дает увеличение энантиоселективности, что связано со снижением скорости реакции, тем самым, приводя к увеличению энантиомерного избытка продукта. При замене окислителя в данной системе на диоксид хлора наблюдается снижение энантиомерного избытка и увеличение химического выхода кетосульфоксида, но, следует заметить, что происходит обращение знака его оптического вращения. Образование большего количества противоположного изомера мы связываем с изменением механизма реакции из-за противоположной координации диоксида хлора к комплексу изопропилата титана и диэтилтартрата, а уменьшение энантиомерного избытка объясняется быстрым разрушением комплекса в присутствии данного окислителя. Наряду с асимметрическим окислением происходит преобладающее окисление с образованием рацемического кетосульфоксида.

Для получения хиральных комплексов на основе ванадия(IV) и титана(IV) использовали коммерческие (*S*)-(-)-2-(3,5-ди-*трет*-бутилсалицилиденамин)-3,3-диметил-1-бутанол I и (*S,S*)-(+)-N,N'-*бис*(3,5-би-*трет*-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамин II; несимметричный диимин III - (*1S,2S,5S*)-3-[{2-[(2-Гидроксибензилиден)амино] этил}имино]-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1] гептан-2-ол и симметричный

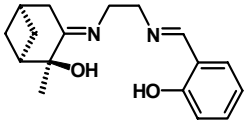
терпеновый лиганд IV - 3-({2-[(2-гидрокси-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-илиден)амино]этил}имино)-2,6,6-триметилбицикло [3.1.1]гептан-2-ол впервые полученные нами из энантиомерно чистого 2-гидроксипинан-3-она[9]; 2-{(*E*)-[((*1S,2R*)-2-{[(*E*)-(2-Гидроксифенил)метилиден] амино}циклогексил)имино]метил}фенол V, который получали по известной методике[10]. Лиганды III и IV ранее не использовались в реакциях подобного типа.



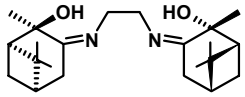
I



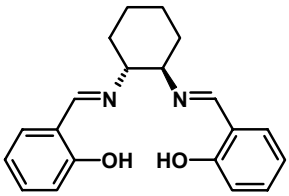
II



III



IV



V

Применение H_2O_2 в качестве окислителя и лиганда (IV) оказалось малоэффективным – продукт реакции образовался со средним выходом и низкой оптической чистотой, неудовлетворительные результаты были получены и при использовании в качестве лиганда соединения (III) с тем же окислителем. Наибольший энантиомерный избыток получен с соединением (I), который был несколько улучшен в сравнении с литературными данными.

При замене окислителя на водный раствор ClO_2 больший энантиомерный избыток продукта наблюдается при использовании комплексов $VO(Acac)_2$ с терпеновым лигандом (III). Неудовлетворительные результаты получены в реакциях с лигандами саленового типа. Возможно, это связано с разрушением комплексов в присутствии воды и неустойчивостью комплексов по отношению к данному окислителю.

При сравнении комплексов $VO(Acac)_2$ с лигандами саленового типа в реакциях асимметрического окисления с диоксидом хлора большие значения энантиомерного избытка получены с лигандом (II). Возможно, это связано с пространственными затруднениями при образовании комплекса с довольно объемным лигандом.

Применение CHP в качестве окислителя и несимметричного терпенового лиганда с комплексами на основе титана(IV) оказалось малоэффективным – продукт реакции с низкой оптической чистотой, неудовлетворительные результаты были получены и при использовании в качестве лиганда симметричного диимина с тем же окислителем. Наибольший энантиомерный избыток – с соединением (V).

При замене окислителя в данной системе на диоксид хлора при тех же условиях наблюдается снижение энантиомерного избытка и увеличение химического выхода кетосульфоксида, но, следует заметить, что, так же как и с реактивом Шарплесса, происходит обращение знака оптического вращения продукта реакции. Возможно, это связано с изменением механизма реакции при окислении диоксидом хлора.

Окисление системой диоксид хлора - комплексы с лигандами саленового типа приводит к снижению энантиомерного избытка сульфоксида в сравнении с использованием CHP в данных системах. Уменьшение энантиомерного избытка мы объясняем разрушением комплекса в присутствии диоксида хлора и конкурирующим окислением диоксидом хлора с образованием рацемического кетосульфоксида. Противоположный результат наблюдается при использовании диоксида хлора с комплексами с терпеновыми лигандами. Особенно эффективно использование системы диоксид хлора – комплекс с несимметричным диимином (III), которое позволило получить продукт с энантиомерным избытком 47%.

Таким образом, наибольший энантиомерный избыток фенилфенацилсульфоксида (**2**) был получен при окислении фенилфенацилсульфида (**1**) с использованием системы Шарплесса – окислитель CHP, системы $VO(Acac)_2$/I – окислитель H_2O_2, системы $Ti(OPr^i)_4/H_2O$/V – окислитель CHP.

Лучшие результаты мы использовали в асимметрическом окислении α-, β-, γ-кетосульфидов – *S*-этилацетата, 1-метилтио-2-пропанона, (бензилтио)ацетона, 3-(гексилтиометил)-4-метил-2-пентанона, 2-(гексилтиометил)циклогексанона, 3-бензилтиометил-4-метил-2-пентанона, 2-бензилтиометилциклогексанона. Отмечена тенденция увеличения энантиомерного избытка кетосульфоксидов при переходе от системы Шарплесса к системе $VO(Acac)_2$/I – H_2O_2 и далее к системе $Ti(OPr^i)_4/H_2O$/V – CHP, характерная для всех кетосульфидов.

Система Шарплесса больше подходит для окисления метиларилсульфидов и мало эффективна для реакций с диалкилсульфидами, этим объясняется более низкий энантиомерный избыток α-, β-, γ-кетосульфоксидов по сравнению с *ee* фенилфенацилсульфоксида **(2)**.

При окислении *S*-этилацетата нам удалось получить сульфоксид с наибольшим энантиомерным избытком 77%, 1-метилтио-2-пропанона – сульфоксид с *ee* до 63.5%, и в ходе реакции с (бензилтио)ацетоном – кетосульфоксид с энантиомерным избытком 19%. Другие каталитические системы и окислители не дали увеличения энантиомерного избытка кетосульфоксида. Вероятно, это связано с пространственными затруднениями, которые оказывают радикалы при атоме серы.

При окислении γ-кетосульфидов получены кетосульфоксиды в виде смесей диастереомеров (*d.e.* 20-50%). Диастереомерный избыток определяли с помощью ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная часть

1. Окисление 1-фенил-2-(фенилсульфанил)этанона в условиях Шарплесса

а. К 0.684 г (3 ммоль) сульфида 3 в присутствии 0.84 г (3 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$ и 1.24 г (6 ммоль) (R,R) – DET добавляли по каплям 1.8 мл (3 ммоль) TBHP в толуоле (2.55 моль/л). Получили 1-фенил-2-(фенилсульфинил)этанон, структура которого согласуется с данными, описанными авторами статьи. Выход 69%, $[\alpha]_D$ + 10.2 (с 0.9, EtOH), энантиомерный избыток 52%.

б. Окислением 0.684 г (3 ммоль) сульфида 1.8 мл (3 ммоль) CHP в толуоле (2.55 моль/л) в присутствии 0.84 г (3 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$ и 1.24 г (6 ммоль) (R,R) – DET в течение 16 ч получили 0.85 г сульфоксида. Выход 79%, $[\alpha]_D$ + 14.3 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 69.0%.

в. Окислением 0.684 г (3 ммоль) сульфида 24 мл (3 ммоль) ClO_2 в толуоле (0.11 моль/л) в присутствии 0.84 г (3 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$ и 1.24 г (6 ммоль) (R,R) – DET в течение 16 ч получили 0.86 г сульфоксида. Выход 80%, $[\alpha]_D$ – 1.3 (с 0.9, EtOH), энантиомерный избыток 6.9%.

2. Окисление 1-фенил-2-(фенилсульфанил)этанона системой $VO(Acac)_2$/хиральные основания Шиффа

а. Смесь 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 2 мг (6 мкмоль) лиганда (I) в 4 мл $CHCl_3$ перемешивали 1ч. При этом цвет раствора изменялся от сине-зеленого до глубокого коричневого. После охлаждения системы до 0°C в реакционную смесь добавляли 228 мг (1 ммоль) сульфида. Раствор перемешивали в течение 10 мин. Далее по каплям добавляли 120 мкл 33%-ной H_2O_2. После 16 часов реакцию останавливали добавлением 10 мл дистиллированной воды. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали $CHCl_3$. Объединенный органический раствор промывали раствором Na_2CO_3 (25 мл), насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. После колоночной хроматографии получили 0.72 г сульфоксида. Выход 67%, $[\alpha]_D$ - 16.0 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 75.6%.

б. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 4.2 мл (1.0 ммоль) ClO_2 в хлороформе (0.52 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 2 мг (6 мкмоль) лиганда (I) в течение 16 ч получили 0.88 г сульфоксида. Выход 82%, $[\alpha]_D$ - 1.4 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 8.0%.

в. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 22 мл (1.0 ммоль) водного раствора ClO_2 (0.10 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 2 мг (6 мкмоль) лиганда (I) в течение 16 ч получили 0.82 г сульфоксида. Выход 76%, $[\alpha]_D$ - 1.6 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 8.9%.

г. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 120 мкл (1.0 ммоль) 33%-ной H_2O_2 в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 3.1 мг (9.4 мкмоль) лиганда (II) в течение 16 ч получили 0.78 г сульфоксида. Выход 73%, $[\alpha]_D$ + 12.0 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 59.1%.

д. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 4.2 мл (1.0 ммоль) ClO_2 в хлороформе (0.52 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 3.1 мг (9.4 мкмоль) лиганда (II) в течение 16 ч получили 0.90 г сульфоксида. Выход 84%, $[\alpha]_D$ + 5.3 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 26.7%.

е. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 22 мл (1.0 ммоль) водного раствора ClO_2 (0.10 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 3.1 мг (9.4 мкмоль) лиганда (II) в течение 16 ч получили 0.84 г сульфоксида. Выход 78%, $[\alpha]_D$ + 3.9 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 19.8%.

ж. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 120 мкл (1.0 ммоль) 33%-ной H_2O_2 в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 1.9 мг (5.7 мкмоль) лиганда (III) в течение 16 ч получили 0.72 г сульфоксида. Выход 67%, $[\alpha]_D$ + 0.6 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 3.2%.

з. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 11 мл (1.0 ммоль) ClO_2 в хлороформе (0.20 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 1.9 мг (5.7 мкмоль) лиганда (III) в течение 16 ч получили 0.83 г сульфоксида. Выход 78%, $[\alpha]_D$ + 6.0 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 32.1%.

и. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 15 мл (1.0 ммоль) водного раствора ClO_2 (0.148 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 1.9 мг (5.7 мкмоль) лиганда (III) в течение 16 ч получили 0.74 г сульфоксида. Выход 69%, $[\alpha]_D$ + 6.1 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 32.2%.

к. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 120 мкл (1.0 ммоль) 33%-ной H_2O_2 в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 2.2 мг (6.5 мкмоль) лиганда (IV) в течение 16 ч получили 0.70 г сульфоксида. Выход 65%, $[\alpha]_D$ - 1.4 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 8.1%.

л. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 4.2 мл (1.0 ммоль) ClO_2 в хлороформе (0.52 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 2.2 мг (6.5 мкмоль) лиганда (IV) в течение 16 ч получили 0.82 г сульфоксида. Выход 76%, $[\alpha]_D$ - 1.6 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 8.9%.

м. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 17 мл (1.0 ммоль) водного раствора ClO_2 (0.13 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 2.2 мг (6.5 мкмоль) лиганда (IV) в течение 16 ч получили 0.74 г сульфоксида. Выход 69%, $[\alpha]_D$ - 2.8 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 14.7%.

н. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 120 мкл (1.0 ммоль) 33%-ной H_2O_2 в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 1.9 мг (5.8 мкмоль) лиганда (V) в течение 16 ч получили 0.82 г сульфоксида. Выход 77%, $[\alpha]_D$ – 10.0 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 48.3%.

о. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 17.7 мл (1.0 ммоль) ClO_2 в хлороформе (0.124 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 1.9 мг (5.8 мкмоль) лиганда (V) в течение 16 ч получили 0.93 г сульфоксида. Выход 87%, $[\alpha]_D$ – 2.2 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 11.0%.

п. Окислением 228 мг (1 ммоль) сульфида 20 мл (1.0 ммоль) водного раствора ClO_2 (0.108 моль/л) в присутствии 1мг (4 мкмоль) $VO(Acac)_2$ и 1.9 мг (5.8

мкмоль) лиганда (V) в течение 16 ч получили 0.86 г сульфоксида. Выход 80%, $[\alpha]_D$ – 0.3 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 1.5%.

3. Окисление 1-фенил-2-(фенилсульфанил)этанона системой $Ti(OPr^i)_4$/хиральные основания Шиффа

а. Смесь 0.031 г (0.11 ммоль) изопропилата титана и 0.073 г (0.22 ммоль) лиганда (I) в 10 мл дихлорметана перемешивали 1 ч при комнатной температуре с последующим добавлением 1.9 мл (1.1 ммоль) дистиллированной воды. Температуру понижали до 0°C и добавляли 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида, через 5 мин по капле добавляли 0.86 мл (2.2 ммоль) CHP в толуоле (2.55 моль/л). Конечную смесь перемешивали 16 часов при 0°C. Реакционную смесь выливали в раствор 3 г (10.8 ммоль) гептагидрата сульфата железа и 1 г (4.8 ммоль) лимонной кислоты в 30 мл воды, 15 мл 1,4-диоксана и 25 мл диэтилового эфира и перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3x20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. После колоночной хроматографии получили 0.82 г сульфоксида. Выход 76%, $[\alpha]_D$ - 12.1 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 59%.

б. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 9.1 мл (1.1 ммоль) ClO_2 в толуоле (0.12 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.073 г (0.22 ммоль) лиганда (I) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.85 г сульфоксида. Выход 79%, $[\alpha]_D$ + 1.4 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 8%.

в. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 0.86 мл (2.2 ммоль) CHP в толуоле (2.55 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.120 г (0.22 ммоль) лиганда (II) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.87 г сульфоксида. Выход 80%, $[\alpha]_D$ - 8.7 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 42%.

г. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 9.1 мл (1.1 ммоль) ClO_2 в толуоле (0.12 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.120 г (0.22 ммоль) лиганда (II) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.90 г сульфоксида. Выход 83%, $[\alpha]_D$ + 5.6 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 28%.

д. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 0.86 мл (2.2 ммоль) CHP в толуоле (2.55 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.070 г (0.22 ммоль) лиганда (III) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.74 г сульфоксида. Выход 69%, $[\alpha]_D$ + 2.1 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 10%.

е. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 9.1 мл (1.1 ммоль) ClO_2 в толуоле (0.12 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.070 г (0.22 ммоль) лиганда (III) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.86 г сульфоксида. Выход 80%, $[\alpha]_D$ - 9.7 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 47%.

ж. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 0.86 мл (2.2 ммоль) CHP в толуоле (2.55 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.073 г (0.22 ммоль) лиганда (IV) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.74 г сульфоксида. Выход 69%, $[\alpha]_D$ - 0.2 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 1%.

з. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 9.1 мл (1.1 ммоль) ClO_2 в толуоле (0.12 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.073 г (0.22 ммоль) лиганда (IV) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.82 г сульфоксида. Выход 76%, $[\alpha]_D$ + 1.2 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 6%.

и. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 0.86 мл (2.2 ммоль) CHP в толуоле (2.55 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.071 г (0.22 ммоль) лиганда (V) и 1.9 мл (1.1 моль) H_2O в течение 16 ч получили 0.84 г сульфоксида. Выход 78%, $[\alpha]_D$ + 17.5 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 84%.

к. Окислением 0.5 г (2.2 ммоль) сульфида 9.1 мл (1.1 ммоль) ClO_2 в толуоле (0.12 моль/л) в присутствии 0.031 г (0.11 ммоль) $Ti(OPr^i)_4$, 0.071 г (0.22 ммоль) лиганда (V) и 1.9 мл (1.1 ммоль) H_2O в течение 16 ч получили 0.90 г сульфоксида. Выход 84%, $[\alpha]_D$ - 5.3 (с 1.0, EtOH), энантиомерный избыток 27%.

Библиографический список

1 Коваль И.В. // Успехи химии. 1994. Т. 63. С. 338.
2 Cotton H., Elebring T., Larsson M., Li L., Sorensen H., Von Unge S. // Tetrahedron Lett. 2000. V. 11. P. 3819.
3 Лоуренс Д.Р., Бенетт П.Н. Клиническая фармакология. Москва: Медицина, 1993.
4 Jacobsen E.N., Pfaltz A., Yamamoto H. Comprehensive Asymmetric Catalysis. Berlin: Springer-Ferlag, 2000.
5 Katsuki T. // Synlett. 2003. V. 3. P. 281.
6 Кучин А.В., Рубцова С.А., Логинова И.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 3. С. 413.
7 Кучин А.В., Рубцова С.А., Логинова И.В., Субботина С.Н. // ЖОрХ. 2000. С. 1873.
8 Bolm C., Bienewald F. // Angew. Chem. Int. Ed. 1995. V. 34. P. 2640.
9 Дворникова И. А., Фролова Л. Л., Чураков А. В., Кучин А. В. // Изв. АН. Сер. хим. 2004. № 6. С. 1270.
10 Xie N., Binstead R.A., Block E., Chandler W.D., Lee D.G., Meyer T.J., Thiruvazhi M. // J.Org.Chem. 2000. P. 1008.

Синтез гетероциклических соединений на основе 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов*

Бардасов И.Н.,*[а] Каюкова О.В.[б]

[а] *ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», пр. Московский 15, г. Чебоксары. E-mail: bardasov.chem@mail.ru*
[б] *Чувашская государственная сельскохозяйственная академия, ул. К. Маркса 12, г. Чебоксары.*

Осуществлен синтез гетероциклов на основе циклопропанов

Введение

Известно сравнительно немного производных циклопропана замещенных четырьмя и более электроноакцепторными группами. Чаще всего в качестве электроноакцепторных групп выступают карбонитрильные, так как они создают наименьшие пространственные затруднения.

Большая часть этих соединений получена реакцией Видеквиста[1] или на основе тетрацианоэтилена[2-4]. Сочетание напряженного цикла с несколькими электроноакцепторными группами, которые активируют друг друга и соседние атомы, делает их высокореакционноспособными по отношению к нуклеофильным регентам. Эти вещества могут быть использованы как предшественники в синтезе полифункциональных карбо- и гетероциклов, а так же некоторых других классов соединений, например, пропенидов и других солей сильных СН-кислот.

Являясь электрон-дефицитными соединениями, полицианозамещенные циклопропаны легко вступают в реакции с нуклеофильными реагентами[3-5]. При этом в зависимости от природы нуклеофила взаимодействие может идти в двух основных направлениях. Первоначальная атака жестких нуклеофилов преимущественно направлена на функциональные группы, а цикл в большинстве случаев сохраняется. Атака мягких нуклеофилов напротив направлена на атомы углерода цикла, который при этом раскрывается. В целом на строение конечных продуктов существенное влияние оказывают пространственные особенности в строении циклопропанов и природа заместителей в кольце.

Большенство работ по химии полицианосодержащих циклопропанов посвящено циклопропанам с четырьмя и шестью электроноакцепторными группами. При этом циклопропаны, замещенные пятью электроноакцепторными группами, к началу наших исследований были малодоступны, а их свойства практически не изучены. Однако уникальность строения данных соединений может обуславливать наличие ряда специфических свойств. Одними из представителей тетрацианоциклопропанов с пятью электроноакцепторными группами являются 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетоны. Данные соединения содержат несколько реакционных центров – это карбонильная и цианогруппы, атомы углерода циклопропанового кольца, а также протон при циклопропановом кольце, вовлечение в реакции которых может привести к различным внутримолекулярным гетероциклизациям.

Результаты и обсуждение

Нами было выяснено, что при взаимодействии циклопропанов **1** с двойным избытком метилата и этиленгликолята натрия в соответствующих спиртах,

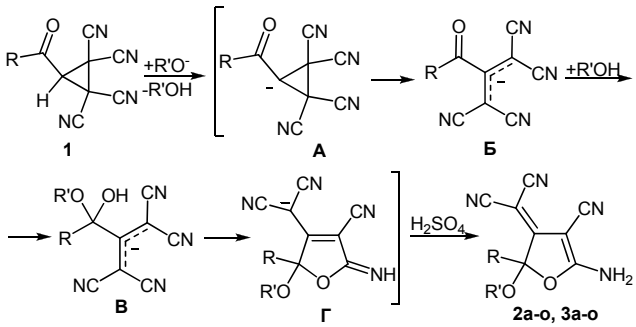


Схема 1 Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоцикло-пропилкетонов с алкоголятами и оксиматами натрия

после нейтрализации серной кислотой были получены 2-(2-алкокси-5-амино-4-цианофуран-3(2*H*)-илиден)малононитрилы **2a-o**, и аналогично с ацетоксиматом и ацетальдоксиматом натрия – 2-(5-амино-4-циано-2-алкилиденаминооксифуран-3(2*H*)-илиден)малононитрилы **3a-o** с выходами 19-87% (схема 1).

Структуры синтезированных соединений **2a-o** и **3a-o** подтверждаются данными ИК-, масс- и ^{1}Н ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения сопряженных цианогрупп в области 2203-2225 см$^{-1}$, аминогруппы при 3074-3280 см$^{-1}$ и С=С связи дицианометиленового звена при 1669-

* *Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования Чувашской республики в области нанотехнологий за исследование ИК и масс-спектров*

1695 см$^{-1}$. В ^{1}H ЯМР-спектрах присутствуют сигналы аминогруппы при 10.12-10.49 м.д., а также алкильных, арильных и тиофенового заместителей.

В 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонах **1** атом водорода при циклопропановом кольце вследствие влияния пяти электроноакцепторных заместителей становится настолько подвижным, что легко отщепляется при действии оснований. О подвижности протона косвенно свидетельствует его сдвиг в ЯМР ^{1}H спектре на 5.32-5.66 м.д. Предполагаемая нами последовательность превращений представлена на схеме 1. По-видимому, на первой стадии алкоголят (оксимат), действуя как основание, отщепляет протон циклопропанов **1**, что приводит к циклопропанидам **А**, которые в дальнейшем претерпевают раскрытие трехчленного

Таблица 1 Соединения **2а-о, 3а-о**

Соединение	R	R’
2а	Ph	CH_3
2б	Ph	$HOCH_2CH_2$
2в	4-BrPh	CH_3
2г	4-BrPh	$HOCH_2CH_2$
2д	4-MeOPh	CH_3
2е	4-MeOPh	$HOCH_2CH_2$
2ж	3,4-$(MeO)_2$Ph	CH_3
2з	3,4-$(MeO)_2$Ph	$HOCH_2CH_2$
2и	3-NO_2Ph	CH_3
2к	Тиен-2-ил	CH_3
2л	Me	CH_3
2м	Me	$HOCH_2CH_2$
2н	t-Bu	CH_3
2о	t-Bu	$HOCH_2CH_2$
3а	Ph	$CH_3CH{=}N$
3б	Ph	$(CH_3)_2C{=}N$
3в	4-BrPh	$CH_3CH{=}N$
3г	4-BrPh	$(CH_3)_2C{=}N$
3д	4-MeOPh	$CH_3CH{=}N$
3е	4-MeOPh	$(CH_3)_2C{=}N$
3ж	3,4-$(MeO)_2$Ph	$CH_3CH{=}N$
3з	3,4-$(MeO)_2$Ph	$(CH_3)_2C{=}N$
3и	3-NO_2Ph	$(CH_3)_2C{=}N$
3к	Тиен-2-ил	$CH_3CH{=}N$
3л	Тиен-2-ил	$(CH_3)_2C{=}N$
3м	Me	$CH_3CH{=}N$
3н	Me	$(CH_3)_2C{=}N$
3о	t-Bu	$CH_3CH{=}N$

цикла с образованием пропенид-анионов **Б**, стабилизированных резонансом. Далее, вероятно, следует нуклеофильное присоединение О-нуклеофила (спирта или оксима) по карбонильной группе, приводящее к полукеталям **В**, с последующей гетероциклизацией гидроксильной группы на пространственно сближенную ей цианогруппу с формированием дигидрофурановых производных **Г**. После подкисления реакционной смеси анионы **Г** превращаются в конечные соединения **2а-о** и **3а-о**.

Из литературных данных известно, что соединения, имеющие в своем составе тетрацианоэтильный фрагмент, реагируют с оксимами с образованием пиррольного цикла[6]. В соединениях **1** атаке нуклеофила может быть подвергнута так же карбонильная группа, что может привести к формированию производных фурана. Было обнаружено, что при взаимодействии циклопропанов **1** с оксимом ацетона в ацетонитриле образуются (1*R**,5*S**,6*R**)-4-амино-2,2-ди(проп-2-илиденаминокси)-6-*R*-карбонил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-1,5-дикарбонитрилы **4а-д** с выходами 35-73%.

Строение соединений **4а-д** подтверждается данными ИК- и ^{1}H ЯМР-спектроскопии, а соединения **6б** кроме того ^{13}C ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения протона при циклопропановом кольце в области

Таблица 2 Соединения **4а-д**

Соединение	R
4а	Ph
4б	4-MeOPh
4в	3,4-$(MeO)_2$Ph
4г	Тиен-2-ил
4д	t-Bu

3045-3077 см$^{-1}$, несопряженных цианогрупп в области 2246-2249 см$^{-1}$, карбонильной группы при 1668-1674 см$^{-1}$ и аминогруппы в области 3262-3378 см$^{-1}$. В ^{1}H ЯМР-спектрах присутствуют сигналы водорода при циклопропановом кольце при 3.38-4.01 м.д. и аминогруппы при 7.48-7.56 м.д. Образование

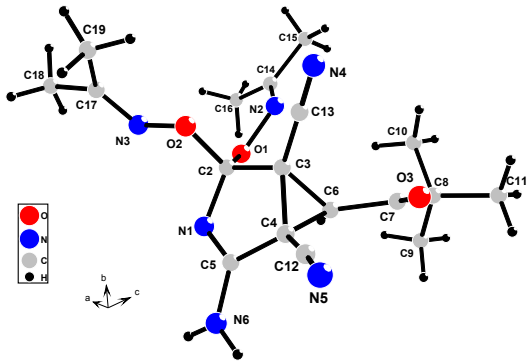


Рис.1 Молекулярная структура соединения 4д

пиррольного цикла можно ожидать как со стороны ацильной группы, так и со стороны водорода. По данным ЯМР образуется только один из возможных стериоизомеров.

Методом РСА установлено, что присоединение происходит со стороны противоположной ацильной группе, что вероятно объясняется стерическим эффектом, а так же влиянием карбонильной группы, которая видимо дезактивирует цианогруппы, находящиеся с ней по одну сторону от кольца.

В результате взаимодействия 3-алкилоил-циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1** с 30% водным раствором метиламина в ацетонитриле нами были выделены с выходами 71-84% соответствующие 2-(2-алкил-5-амино-2-гидрокси-1-метил-4-циано-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-илиден)малононитрилы **5а,б**. Скорость образования **5а** несколько выше

скорости образования **5б**, что, скорее всего, связано с пространственными затруднениями, возникающими при атаке нуклеофильной молекулой метиламина карбонильной группы при *трет*-бутильном заместителе.

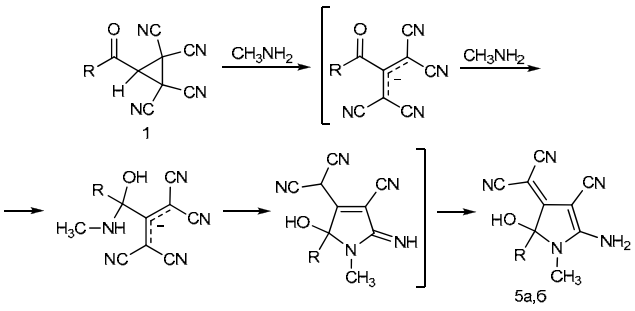


Схема 3 Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов с метиламином

Таблица 3 Соединения **5а,б**

Соединение	R
5а	Me
5б	t-Bu

По нашему мнению на первой стадии данного процесса происходит раскрытие циклопропанового цикла под действием метиламина, который, вероятно, на данном этапе выступает как основание, отрывает подвижный протон при циклопропановом кольце, что приводит к образованию пропенид-аниона. Далее присоединяется вторая молекула метиламина, выступающая в данном случаи в качестве нуклеофила, что приводит к образованием α-аминоспиртов. Следующей стадией процесса является внутримолекулярная гетероциклизация пространственносближенных гидроксигруппы и одной из цианогрупп, приводящая к образованию производных пиррола, которые претерпевает внутримолекулярную миграцию протона с образованием конечных соединений **5а,б**.

Структура соединений **5а,б** доказана комплексом физико-химических методов. Так в ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения сопряженных цианогрупп при 2208-2224 $см^{-1}$ и первичной аминогруппы при 3353-3362 $см^{-1}$. Характерные для связи C=C полосы поглощения четко проявляются при 1604-1611 $см^{-1}$. Также наличие узких

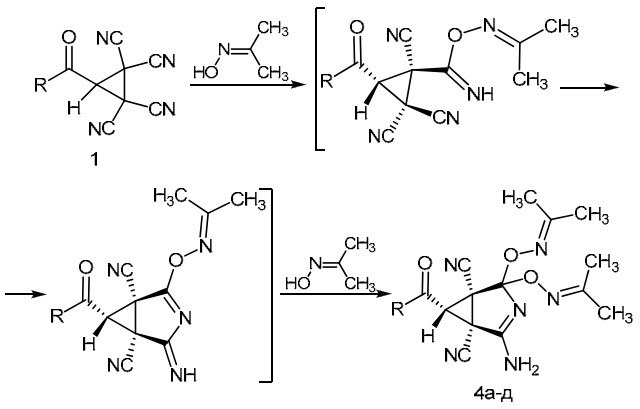


Схема 2 Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов с оксимом ацетона

интенсивных полос в области 3593-3602 $см^{-1}$, может свидетельствовать о наличии гидроксигруппы. Спектры ПМР характеризуется наличием сигналов протонов аминогрупп при 8,58-8,65 м.д., протона гидроксигруппы при 7,18-8,14 м.д. и метильной группы, связанной с атомом азота пиррольного цикла, при 2,87-2,95 м.д.

Экспериментальная часть

а) Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов с алкоголятами.

К раствору 0.02 моль натрия в 10 мл спирта при перемешивании прибавляли суспензию 0.01 моль циклопропана **1** в 10 мл соответствующего спирта. На следующие сутки реакционную смесь нейтрализовывали 5% раствором серной кислоты до нейтральной среды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили прокаленным сульфатом натрия, растворитель отгоняли, остаток растирали в 10 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой.

б) Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов с оксиматом уксусного альдегида.

Раствор 0.01 моль циклопропана **1** в 10 мл ацетонитрила при перемешивании прибавляли к раствору 0.02 моль натрия в 10 мл оксима уксусного альдегида. На следующие сутки реакционную смесь нейтрализовывали 5% раствором серной кислоты до нейтральной среды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили прокаленным сульфатом натрия, растворитель отгоняли, остаток растирали в 10 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой.

в) Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов с оксиматом ацетона.

0.02 моль металлического натрия при небольшом нагревании растворяли в смеси 0.04 моль оксима ацетона и 10 мл *трет*-бутилового спирта. К полученому раствору при перемешивании прибавляли раствор 0.01 моль циклопропана **1** в 10 мл ацетонитрила. На следующие сутки реакционную смесь нейтрализовывали 5% раствором серной кислоты до нейтральной среды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили прокаленным сульфатом натрия, растворитель отгоняли, остаток растирали в 10 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой.

г) Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов с оксимом ацетона.

К раствору 0.01 моль циклопропана **1** в 10 мл ацетонитрила при перемешивании прибавляли 0.02 моль оксима ацетона. Выпавший через сутки осадок отфильтровывали, промывали несколькими порциями ацетонитрила и воды.

д) Взаимодействие 2,2,3,3-тетрацианоциклопропилкетонов с метиламином.

К раствору 0.01 моль циклопропана **1** в 10 мл ацетонитрила при перемешивании прибавляли 0.02 моль метиламина. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколькими порциями ацетонитрила и воды.

Библиографический список

1 Ramberg L., Wideqvist S. *Ark. kemi*. **1937**, *№22*, 1.
2 Насакин О.Е., Лукин П.М., Садовой А.В. *ЖОрХ*. **1993**, *29*, 1917.
3 Яшканова О.В., Насакин О.Е., Урман Я.Г., Хрусталев В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Лукин П.М. *ЖОрХ*. **1997**, *33*, 533.
4 Сиака С., Лукин П.М., Насакин О.Е., Хрусталев В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Пульхеровская О.В. *ЖОрХ*. **1997**. *33*, 905.
5 Nasakin O.E., Lukin P.M., Lindeman S.V., Struchkov Y.T. *Mendeleev Commun.* **1994**, 185.
6 Лукин П.М., Манзенков А.В., Урман Я.Г., Хрусталев В.Н., Нестеров В.Н., Антипин Ю.М. *ЖОрХ*. **2000**. *36*, 249.

Тетрацианоэтилированные кетоны в реакциях с гидразином*

Беликов М.Ю., Ершов О.В.

ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, Московский пр. 15; E-mail: belikovmil@mail.ru

Впервые изучено взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с гидразином. Обнаружено, что тетрацианоэтилированные кетоны реагируют с гидразином с образованием трех групп продуктов. В случае 1-(2-оксоциклоалкил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов могут образовываться 5,6-диалкил-1-амино-1,2-дигидро-2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрилы и 1-амино-2-гидразоно-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,4-дикарбонитрил. При использовании 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила синтезирован 1,2-диамино-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-8a-гидрокси-4a-метилхинолин-3,4,4-(1H)-трикарбонитрил

Введение

Одними из ярких представителей полинитрильных соединений, давно зарекомендовавших себя как прекрасные реагенты для синтеза разнообразных карбо- и гетероциклических систем, являются 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы. Они сочетают в своей структуре несколько реакционоспособных центров, таких как карбонильная группа, нитрильные составляющие, CH-кислотный центр и при этом являются вполне устойчивыми соединениями. Стоит отметить, что ранее достаточно подробно исследовались взаимодействия данных тетракарбонитрилов с различными соединениями, например альдегидами[1], непредельными соединениями[2].

Несмотря на большие успехи в химии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, их синтетический потенциал по-прежнему является не полностью раскрытым. В частности отношение данных соединений к азотистым нуклеофилам является почти неизученной областью. Имеются лишь единичные публикации по взаимодействию данных веществ с аммиаком[3,4].

Результаты и обсуждение

Как видно из строения тетракарбонитрилов **1**, в их структуре имеется карбонильная группа, которая теоретически может давать гидразоны при реакциях с гидразином. Нами впервые проведено исследование отношения тетрацианоэтилированых кетонов к гидразину. Выяснено, что образование гидразонов в этих реакциях не происходит. Мы обнаружили, что в результате данных взаимодействий могут осуществляться, как минимум, три пути превращений. Так, в результате процессов, протекающих при взаимодействии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1а,б** с водным раствором гидразингидрата в тетрагидрофуране или 1,4-диоксане образуются соответствующие 5,6-диалкил-1-амино-1,2-дигидро-2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрилы **2а-б** (схема 1). Предполагаемая нами последовательность превращений включает в себя первоначальное нуклеофильное присоединение гидразина по карбонильной группе соединений **1а,б**, в результате чего образуются полупродукты $\mathbf{I_1}$. Далее они претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию с образованием производных пиридина $\mathbf{I_2}$. Последние, в результате элиминирования молекул воды и цианистого водорода превращаются в интермедиаты $\mathbf{I_3}$. Завершается процесс гидролизом иминной функции в $\mathbf{I_3}$, что приводит к образованию конечных N-аминопиридонов **2а,б.**

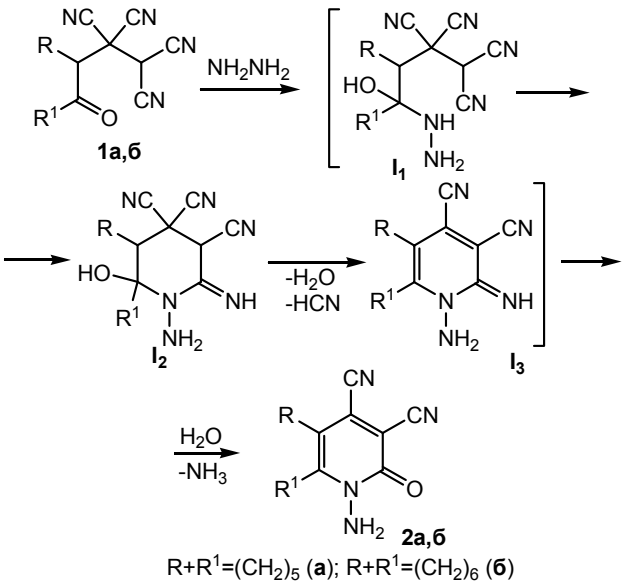


Схема 1 Синтез 5,6-диалкил-1-амино-1,2-дигидро-2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрилов

Структура соединений **2а,б** предложена исходя из комплекса физико-химических методов. Так в ИК-спектрах имеются полосы при 2220-2224 $см^{-1}$, соответствующие колебаниям сопряженных нитрильных групп; пики при 1681-1686 $см^{-1}$

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-97015 р-Поволжье-а)*

характерные для валентных колебаний карбонильной группы; раздвоенные полосы при 3256-3272 см$^{-1}$, относящиеся к валентным колебаниям аминогруппы. В ПМР спектрах присутствуют сигналы аминогрупп при 6,91-6,97 м.д. и соответствующие пики алифатических составляющих. В масс-спектрах всех соединений имеются пики молекулярных ионов и соответствующие серии распадов.

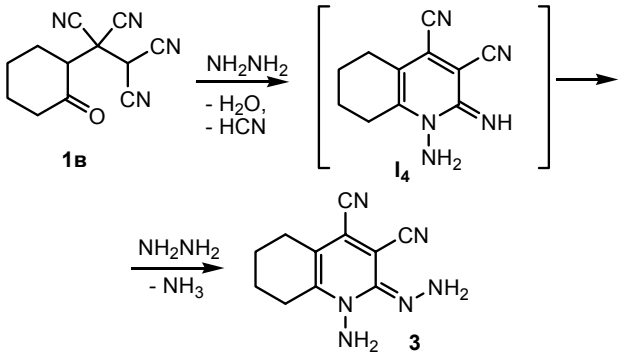


Схема 2 Синтез 1-амино-2-гидразоно-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,4-дикарбонитрила

Интересный результат был получен при изучении взаимодействия 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с гидразином. Оказалось, что соединение **1в** способно реагировать с двумя молекулами гидразина. Мы обнаружили, что это взаимодействие приводит к 1-амино-2-гидразоно-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,4-дикарбонитрилу **3** (схема 2).

По нашему мнению, в данном случае на промежуточной стадии процесса образуется интермедиат **I_4,** согласно описанной на схеме 1 последовательности превращений. Далее он вступает во взаимодействие со второй молекулой гидразина, давая конечный продукт **3**.

Структура соединения **3** предложена исходя из данных ряда физико-химических методов. Так в ИК-спектре имеется полоса при 2216 см$^{-1}$, соответствующая колебаниям сопряженной нитрильной группы; раздвоенная полоса при 3326 см$^{-1}$, относящаяся к валентным колебаниям аминогруппы. В ПМР спектре соединения **4** присутствуют сигналы аминогрупп при 5,82 м.д. и при 7,22 м.д. Также имеются соответствующие сигналы алифатических составляющих. В масс-спектре присутствует пик молекулярного иона и пики соответствующих осколочных и перегруппировочных ионов.

При исследовании отношения α-разветвленных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов к гидразину мы наблюдали образование соединения иного строения, нежели при реакции гидразина с α-неразветвленными 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилами. Так, при взаимодействии гидразина с кетоном **1г** из реакционной смеси выделяется 1,2-диамино-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-8a-гидрокси-4a-метилхинолин-3,4,4-(1*H*)-трикарбонитрил **4** (схема 3).

Мы считаем, что в данном случае первая стадия процесса аналогична той, что имеет место быть в

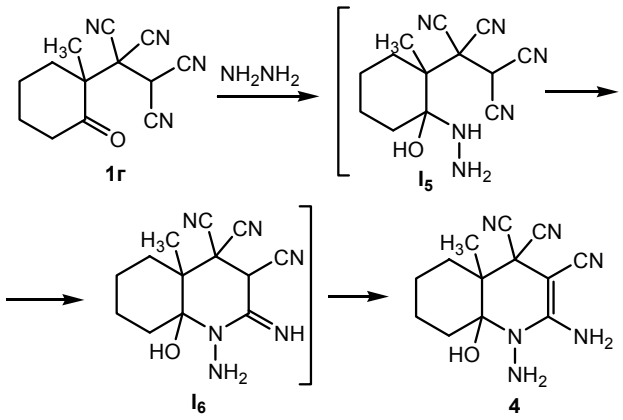


Схема 3 Взаимодействие 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с гидразином

случае соединений **1а-в**. При этом из кетона **1г** образуется промежуточное соединение **I_5**. На следующей стадии также происходит внутримолекулярная гетероциклизация, приводящая к интермедиату **I_6**. В отличие от промежуточного соединения **I_3** в схеме 1, в **I_6** элиминирование молекулы воды по пути, описанному в схеме 1, невозможно из-за наличия метильной группы и, как следствие, невозможно образование пиридонов строения **2а-б, 3**. В данном случае процесс завершается изомеризацией полупродукта **I_6** в более устойчивое енаминопроизводное **4**.

Предложенное нами строение соединения **4** подтверждается данным физико-химических исследований. Так в ИК-спектре имеются полосы при 2211 и 2256 см$^{-1}$, отнесеные к колебаниям сопряженной и несопряженных нитрильных групп соответственно; пики при 1681-1686 см$^{-1}$ характерные для валентных колебаний карбонильной группы; раздвоенные полосы при 3256-3272 см$^{-1}$, относящиеся к колебаниям аминогруппы. В ПМР спектре соединения **4** присутствует сигнал аминогруппы при 9,55 м.д., сигнал аминогруппы при атоме азота в области 5,22 м.д., пик гидроксигруппы при 6,53 м.д. и соответствующие пики алифатических составляющих. В масс-спектре присутствуют пик молекулярного иона и соответствующие серии распадов.

Таким образом, мы впервые исследовали отношение тетрацианоэтилированных кетонов к гидразину. В данной работе показано, что эти взаимодействия проходят в мягких условиях. В зависимости от строения исходных тетракарбонитрилов могут образовываться три различные группы соединений. Ранообразие полученных результатов говорит о перспективности работ по изучению рекционной способности 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов по отношению к азотистым нуклеофилам.

Экспериментальная часть*

1. Синтез 5,6-диалкил-1-амино-1,2-дигидро-2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрилов (2а,б).

Растворяли 0,001 моль соответствующего 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в 2 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана, добавляли 4-5 капель 85% водного раствора гидразингидрата, тщательно перемешивали. Выпавший через несколько часов осадок отфильтровывали при пониженном давлением, промывали минимальным количеством тетрагидрофурана, сушили на воздухе.

2. Получение 1-амино-2-гидразоно-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,4-дикарбонитрила (3).

Растворяли 0,001 моль 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в 2 мл свежеперегнанного 1,4-диоксана, добавляли 4-5 капель 85% водного раствора гидразингидрата, тщательно перемешивали. Реакционную массу выдерживали двое суток, выпавший через несколько часов осадок отфильтровывали при пониженном давлением, промывали минимальным количеством охлажденного диоксана, сушили на воздухе.

3. Синтез 1,2-диамино-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-8а-гидрокси-4а-метилхинолин-3,4,4-(1*H*)-трикарбонитрила (4).

Растворяли 0,001 моль 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в 2 мл тетрагидрофурана, добавляли 4-5 капель 85% водного раствора гидразингидрата, тщательно перемешивали. Выпавший осадок отфильтровывали при пониженном давлением, промывали минимальным количеством охлажденного тетрагидрофурана, сушили на воздухе.

Библиографический список

1 Шевердов В. П., Ершов О.В., Еремкин А.В., Насакин О.Е., Бардасов И. Н., Тафеенко В. А. // *Журнал органической химии.* **2005**. *Т. 41*. С. 1795.

2 Каюков Я. С., Насакин О.Е., Урман Я.Г., Хрусталев В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Лыщиков А.Н., Лукин П.М. // *Химия гетероциклических соединений*. **1996**. *N. 10*. С.1395.

3 Nasakin O.E., Sheverdov V.P., Ershov O.V., Moiseeva I.V., Lyshchikov A.N., Khrustalev V.N., Antipin M.Yu. // *Mendeleev Communication.* **1997**. P. 112.

4 Nasakin O.E., Sheverdov V.P., Moiseeva I.V., Lyshchikov A.N., Ershov O.V., Nesterov V.N. // *Tetrahedron Letters*. **1997**. *Vol. 38*. P. 4455.

* Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования Чувашской республики в области нанотехнологий за исследование ИК и масс-спектров

1,3-Диполярное циклоприсоединение к металоактивированным нитрилам

Бокач Н.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, 198504, Университетский пр., 26, Старый Петергоф. Факс: 812 428 6939; тел: 812 428 4582; E-mail: bokach@nb17701.spb.edu

В докладе рассматриваются условия необходимые для активации реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к нитрилам в присутствии металла.

Введение

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДПЦП) лежат в основе наиболее привлекательных с препаративной точки зрения методов синтеза пятичленных гетероциклов, и эти реакции особенно часто применяются в тех случаях, когда важен стереохимический контроль процесса.[1] Наибольшее количество примеров реакций циклоприсоединения (ЦП) связано с диполярофилами, содержащими C=C связь. Нитрилы в отличие от алкенов обладают низкой реакционной способностью в процессах ЦП[2,3] и, как следствие, реакции с RCN исследованы в несопоставимо меньшей степени.

Большинство реакций 1,3-ДПЦП к нитрилам относится, как показывают теоретические исследования, либо к реакциям с нормальным электронным распределением по классификации Сутсмана, либо к промежуточному типу.[4,5] Для таких реакций облегчение протекания ЦП достигается введением электронодонорных заместителей в диполе или введением электроноакцепторных групп в нитриле, что приводит к уменьшению разницы в энергиях взаимодействующих граничных молекулярных орбиталей (ГМО) диполя и диполярофила. Координация к металлу меняет энергию ГМО лигандов, таким образом, металлоцентр способен оказывать влияние на протекание реакции 1,3-ДПЦП. При координации нитрила к металлу происходит снижение энергии МО нитрила, что способствует более легкому

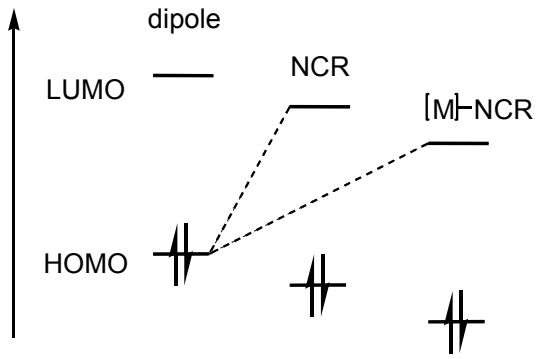


Рис. 1

протеканию реакции ЦП (рис. 1).

Взаимодействие с диполями аллильного типа

Реакции свободных нитрилов с нитронами известны и протекают легко в случае нитрилов, содержащих электроноакцепторные группы. Сравнительно недавно появились работы, посвященные как экспериментальному, так и теоретическому изучению ЦП нитронов к координированным нитрилам.[4–8] Было показано, что металлоцентр существенно повышает реакционную способность нитрила в реакции ЦП нитронов, а также оказывает влияние на ее стерео- и хемоселективность. Так, нитрильные комплексы платины(IV) $[PtCl_4(RCN)_2]$ (R = Me, CH_2Ph, Ph) и платины(II) $[PtCl_2(RCN)_2]$ (R = CH_2Ph, Ph) вступают в реакцию ЦП с нитронами ArCH=N(O)R'' (R" = Me, CH_2Ph) уже при комнатной температуре с образованием *N*(4)-координированных 2,3-дигидро-1,2,4-оксадиазолов (**Схема 1**),[7,8] тогда как некоординированные нитрилы не реагируют с подобными нитронами даже в существенно более жестких условиях.

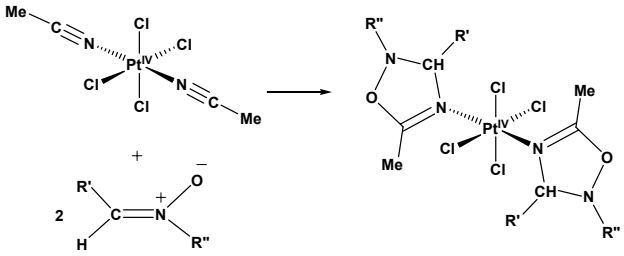
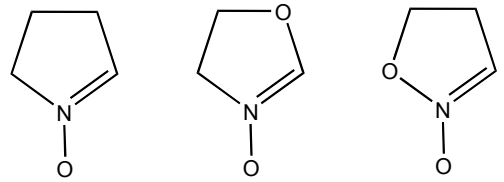


Схема 1

Степень окисления металлоцентра оказывает существенное влияние на активацию координированного нитрила, что было продемонстрировано на примере реакции ациклических нитронов с нитрильными комплексами платины(II и IV). Так, внутрисферный бензонитрил в комплексе платины(IV) $[PtCl_4(PhCN)_2]$ вступает в реакцию с нитронами R'CH=N(O)Me (R' = Ph, *n*-MeC_6H_4) быстрее (время реакции – 1.5 ч при комнатной температуре), чем нитрил в аналогичном комплексе платины(II) $[PtCl_2(PhCN)_2]$ (время реакции – 1 сутки при комнатной температуре).[8]

Скорость протекания реакции ЦП определяется также и *природой заместителей* в молекуле нитрона. Теоретическое исследование реакций 1,3-ДПЦП циклических нитронов **(рис. 2)** к свободным и координированным нитрилам[4] показывает, что в реакции ЦП активнее ведут себя нитроны, в которых атом кислорода связан с атомом углерода группы C=N(O).



a **b** **c**

Рис. 2

В докладе обсуждаются реакции координированных к платине(II) нитрилов с циклическими нитронмаи – оксазолин N-оксидами и иимидазолин N-оксидами, выделение аннелированных гетероциклов нового типа из состава комплексов, стабильность гетероциклов в координированном и свободном состоянии.[8]

Природа металлоцентра является одним из ключевых факторов, определяющим возможность проведения металлопромотируемого ЦП. Анализ работ[6–12] свидетельствует, что реакция ЦП протекает успешно только в случае использования нитрильных комплексов платины(II и IV) и палладия(II). Для других нитрильных комплексов (титана(IV), циркония(IV), молибдена(IV), вольфрама(IV)), апробированных в реакции с нитронами, получить доказательства образования 2,3-дигидро-1,2,4-оксадиазолов не удалось.[12]

Взаимодействие с диполями пропаргил-алленильного типа

Наиболее изучены реакции нитрилов с органическими и неорганическими азидами. Механизм взаимодействия неорганических азидов с нитрилами в присутсвиии солей цинка был детально исследован группой Шарплесса[13] и на основании экспериментальных и теоретических данных установлено, что координация нитрила к металлоцентру является определяющим фактором в катализе циклоприсоединения.

Изучение реакции нитрилоксидов R'CNO с нитрильными комплексами платины(IV) позволило установить активирующее действие металлоцентра в реакциях ЦП к нитрилам. В ходе такого взаимодействяи были получены комплексы платины с координированными 1,2,4-оксадиазолами, которые были выделены в свободном состоянии в ходе реакции замещения с избытком пиридина.[14]

Природа металлоцентра способна оказывать влияние на протеакние реакции 1,3-ДПЦП нитрилов и нитрилоксидов. Так, использование комплексов палладия для активации реакции нитрилов с нитрилоксидами может приводить к различным результатам, в зависимости от выбранного растворителя. В среде RCN протекает реакция ЦП нитрилоксида к координированному нитрилу; в дихлорметане образуется комплекс палладия с диполем, что приводит к блокированию реакции ЦП.[15]

Таким образом, наилучшая активация реакции 1,3-ДПЦП к нитрилам достигается при координации диполярофила к металлоцентру и использовании свободного диполя.

Библиографический список

1 Джилкрист Т. *Химия гетероциклических соединений*, Москва: Мир, 1996.
2 Зильберман Е. Н., *Реакции нитрилов*. Москва: Химия, 1972.
3 Kukushkin V. Yu., Pombeiro A. J. L. // *Chem. Rev.* **2002**. *T. 102.* C. 1771.
4 Kuznetsov M. L., Kukushkin V. Yu. // *J. Org. Chem*. **2006**. *T. 71*. C. 582.
5 Kuznetsov M. L., Kukushkin V. Yu., Dement'ev A. I., Pombeiro A. J. L. // *J. Phys. Chem. A* **2003**. T. 107. C. 6108.
6 Bokach N. A., Krokhin A. A., Nazarov A. A., Kukushkin V. Yu., Haukka M., Fraústo da Silva J. J. R., Pombeiro A. J. L. // *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**. C. 3042.
7 Wagner G., Pombeiro A. J. L., Kukushkin V. Yu. // *J. Am. Chem. Soc.* **2000**. *T. 122*. C. 3106.
8 Makarycheva-Mikhailova A. V., Golenetskaya J. A., Bokach N. A., Balova I. A., Haukka M., Kukushkin V. Yu., // *Inorg. Chem*. **2007**. *T. 46.* C. 8323.
9 Wagner G., Haukka M., Fraústo da Silva J. J. R., Pombeiro A. J. L., Kukushkin V. Yu. // *Inorg. Chem.*, 2001. *T. 40.* C. 264.
10 Yu Y., Ohno M., Eguchi S. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**. C. 331.
11 Yu Y., Fujita H., Ohno M., Eguchi S. // *Synthesis*. **1995**. C. 498.
12 Wagner G. // *Inorg. Chim. Acta*. **2004**. *T. 357.* C. 1320.
13 Himo F., Demko Z. P., Noodleman L., Sharpless K. B. // *J. Am. Chem. Soc.* **2003**. *T. 125*. C. 9983.
14 Bokach N. A., Khripoun A. V., Kukushkin V. Yu., Haukka M., Pombeiro A. J. L. // *Inorg. Chem.*, **2003**. *T. 42.* C. 896.
15 Bokach N. A., Kukushkin V. Yu., Haukka M., Pombeiro A. J. L. // *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**. C. 845.

Эффект сопровождения (*chaperon effect)* в реакции нитрования двуядерных карбоновых кислот

Борисов П.В., Овчинников К.Л.

Ярославский государственный технический университет, г. Ярославль, Московский пр-т, 88.; тел: 8(4852)480077; E-mail: borisovpv@ystu.ru

Проведены кинетические исследования реакции нитрования различных бифенл, фенилциклогексан-, и фенилнорборнанкарбоновых кислот. На основании кинетических данных и результатов квантовохимических исследований (AM1) установлена специфика механизма нитрования 2-бифенилкарбоновой, (1R*,2S*,3R*,4S*,5S*)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой кислот и их метиловых эфиров. Установлено, что на скорость и региоселективность нитрования двуядерных кислот существенно влияет электростатическое взаимодействие между карбоксильными группами субстратов и атакующей частицей.

Введение

Изучение закономерностей нитрования ароматических соединений привело к созданию в сороковых годах прошлого века теории реакционной способности, которая является одной из основ органической химии. В настоящее время продолжается интенсивное исследование процесса нитрования. Разрабатываются новые синтетические методы введения нитрогруппы, исследуются особенности механизмов реакции с участием уникальных субстратов. Так, в ряде работ было показаны особенности реакции нитрования с участием некоторых ароматических соединений, имеющих карбонильные группы. Эти отклонения проявляются в необычном изомерном составе продуктов реакции. Явление было впервые обнаружено при нитровании производных фенилусусной и фенилпропионовой кислот[1,2] и получило название эффекта сопровождения (*chaperon effect*).

Результаты и обсуждение

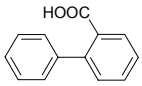
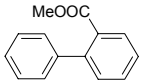
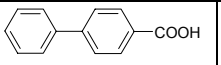
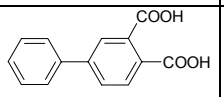
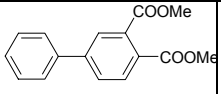
Первая часть нашей работы посвящена изучению кинетических закономерностей реакции нитрования карбоксипроизводных бифенила. В качестве объектов исследования были выбраны 2-бифенилкарбоновая кислота (**2-БФКК**), метиловый эфир 2-БФКК, 4-бифенилкарбоновая кислота (**4-БФКК**), 3,4-бифенилдикарбоновая кислота (**3,4-БФДКК**) метиловый эфир 3,4-БФДКК. Нитрование проводили дымящей азотной кислотой (d=1,51 г/см^3) в среде уксусной кислоты.

Нами было показано, что нитрование вышеперечисленных субстратов в выбранных условиях протекает как реакция первого порядка по субстрату. При сравнении скоростей нитрования всех исследованных бифенилкарбоновых кислот и бифенила, установлен следующий ряд активностей (табл. 1).

Из приведенных данных видно, что скорость нитрования бифенилкарбоновых кислот зависит не только от количества карбоксильных групп в кольце, но и в значительной степени от положения карбоксильной группы относительно незамещенного кольца.

Выводы о возможности координации атакующей частицы с карбонильным кислородом карбоксильной группы, а не с гидроксильной группой, были сделаны на основании одинаковых скоростей и селктивности реакции нитрования 2-БФКК, 3,4-БФКК и их метиловых эфиров.

Табл. 1. Полученные константы скорости и о/п-соотношения при нитровании различных субстратов в уксусной кислоте (C_{HNO_3} 5,6 моль/л, $C_{0\ субстрата}$ 0,117 моль/л, Т 343 К)

Субстрат	$k^*\cdot10^3$,c^{-1}	*opmo/napa*-соотношение
бифенил	16	0,85
	1,5	2,7
	1,6	2,6
	0,42	0,8
	0,20	0,75
	0,19	0,78

Рассматривая кинетические закономерности нитрования бифенила и его карбоксипроизводных, можно отметить, что нитрование бифенила, 4-БФКК, 3,4-БФКК и ее диметилового эфира протекает в соответствии с классическими представлениями о реакции нитрования производных бифенила, в то время как нитрование 2-БФКК и ее диметилового эфира не подчиняются данным закономерностям.

Для объяснения причин наблюдаемых закономерностей нитрования 2-БФКК нами были проведено кинетическое исследование реакции в различных органических растворителях дымящей азотной кислотой.

Установлено, что во всех растворителях наблюдается линейная зависимость соотношения изомеров от температуры. Во всех растворителях, кроме уксусной кислоты, увеличение концентрации азотной кислоты приводило к снижению *o/n*-соотношения нитроизомеров. Экспериментальные данные по скорости нитрования и *o/n*-соотношениям нитропродуктов в различных растворителях приведены в табл. 2.

Табл. 2. Влияние растворителя на скорость и селективность 2-БФКК (C_{HNO_3} 0,9 моль/л, $C_{0\ субстрата}$ 0,05 моль/л, Т 303 К)

Растворитель	*o/n*-соотношение	$W^0\times10^5$, моль·л$^{-1}$·с$^{-1}$	$k^*\times10^3$, с$^{-1}$	ε
CCl_4	8,4	4,0	7,45	2,24
$CHCl_3$	8,0	3,7	-	4,72
CH_3COOH	1,3	0,7	2,26	6,15
$C_6H_5NO_2$	7,1	1,1	-	34,82
CH_3NO_2	6,9	1,0	1,93	37,78

Для рассмотрения возможности взаимодействия атакующей частицы с субстратом нами были проведены квантовохимические расчёты (программа AMPAC методом AM1).

Для расчета σ-комплексов и переходных состояний в качестве модели нитрующего агента был выбран катион нитрония NO_2^+. Известно, что лимитирующей стадией реакции нитрования является стадия образования σ-комплекса, поэтому переходное состояние рассчитывалось именно для этой стадии.

При расчете было выяснено, что региоселективность нитрования не коррелирует с зарядом на атомах углерода атакуемого кольца, хотя субстратная селективность находится в симбатной зависимости от заряда на атомах углерода в ряду бифенила, 4-БФКК, 3,4-БФКК. Аналогичная зависимость обнаружена и при рассмотрении электронной заселенности p_z-облаков атакуемых атомов углерода. Для 2-БФКК оказалось, что, исходя из зарядов и заселенностей p_z-орбиталей атакуемых атомов углерода ее активность при нитровании должна быть ниже, чем 4-БФКК, что опровергается кинетическими исследованиями. Таким образом, нами было показано, что формальный подход к рассмотрению как химической активности субстратов, так и активности различных положений ароматического кольца не объясняет наблюдаемых явлений.

При анализе структуры переходных состояний, нами было обнаружено существенное влияние кулоновскокого взаимодействия между карбоксильной группой и атакующей частицей на энергию переходного состояния ($E_{АКТ}$). В σ-комплексах энергия взаимодействия карбоксильной группы и атакующей частицы не привышала 0,010 эВ.

Обнаруженное электростатическое взаимодействие между катионом нитрония и карбоксильной группой 2-БФКК в переходном состоянии объясняет наблюдаемые при нитровании данного субстрата явления. При *орто*-атаке энергия переходного состояния понижается за счет электростатического притяжения катиона нитрония и карбоксильной группы. Суммарнаое понижение энергии составляет 0,24 эВ.

При *пара*-атаке энергия переходного состояния также понижается за счет электростатического притяжения между катионом нитрония и карбоксильной группой, однако, из-за большего расстояния между карбоксильной группой и катионом нитрония электростатическое взаимодействие слабее, и выигрыш в общей энергии меньше. В этом случае понижение энергии составляет 0,16 эВ.

Противоположная ситуация наблюдается при нитровании 3,4-БФКК.

Для *пара*-атаки наблюдается некоторая дестабилизация переходного состояния за счет электростатического отталкивания (0,13 эВ), что должно приводить к некоторому замедлению реакции.

При *орто*-атаке 3,4-БФКК атакующая частица располагается ближе к карбоксильным группам, чем при *пара*-атаке, что усиливает электростатическое отталкивание (0,19 эВ) и, соответственно, в большей степени дестабилизирует переходное состояние. Меньшая стабильность переходного состояния при орто-атаке 3,4-БФКК, чем при пара-атаке (на 0,06 эВ) проявляется в снижении орто/пара соотношения образующихся изомеров по сравнению с незамещенным бифенилом.

В переходных состояниях 4-БФКК, как и в случае 3,4-БФКК, также наблюдается кулоновское отталкивание между карбоксильной группой и катионом нитрония, но в меньшей степени. Дестабилизация переходного состояния при орто-атаке сильнее (0,075 эВ), чем при пара-атаке (0,025 эВ), что проявляется в пониженном орто/пара-соотношении по сравнению с бифенилом. Однако, разница этих энергий меньше, чем у 3,4-БФКК (0,025 эВ против 0,06 эВ)и, соответственно, орто/пара-соотношение должно быть больше, чем у 3,4-БФКК, что и наблюдается на самом деле.

Таким образом, следует заключить, что нитрование бифенилкарбоновых кислот проходит через переходное состояние, на энергию которого значительное влияние оказывает кулоновское взаимодействие между карбоксильной группой и катионом нитрония. Причем сила взаимодействия и его характер (притяжение или отталкивание) зависят от строения бифенилкарбоновой кислоты.

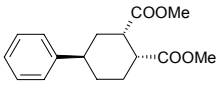
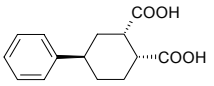
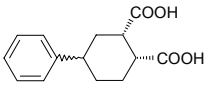
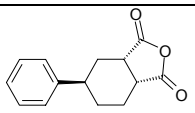
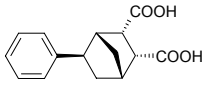
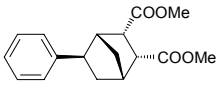
Во второй части работы нами были изучены кинетические закономерности реакции нитрования фенилциклогександикарбоновой кислоты и ее производных.

В качестве объектов изучения были выбраны различные пространственные изомеры ($1R^*,2S^*,4R^*$),

(1R*,2S*,4S*), (1R*,2R*,4R*) 4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты (**ФЦГДК**), их диметиловые эфиры (**ЭФЦГДК**), ангидрид (1R*,2S*,4R*), 4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоноваой кислоты (**АФЦГДК**). А также ряд производных норборнана: (1R*,2S*,3R*,4S*,5S*)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (**ФНДК**), ее диметиловый эфир (**ЭФНДК**) и ее ангидрид (**АФНДК**).

С целью сравнения результатов с полученными при нитровании бифенилкарбоновых кислот в качестве растворителя на первом этапе исследования была выбрана уксуная кислота. В табл. 3 представлены данные по нитрованию различных производных ФЦГ.

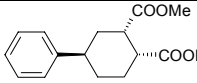
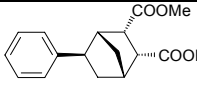
Табл. 3. Полученные о/п-соотношения при нитровании различных субстратов в уксусной кислоте (C_{HNO_3} 4,8 моль/л, $C_{0\ субстрата}$ 0,09 моль/л, Т 343 К)

Субстрат	Содержание %			орто/пара-соотношение
	орто	мета	пара	
	24	7	69	0,35
	23	7	70	0,33
	24	8	68	0,35
	22	9	69	0,32
	29	8	63	0,46
	44	5	51	0,86

Из приведенных данных видно, что орто/пара-соотношение для фенилциклогександикарбоновых кислот и их производных имеет одинаковое значение.

В случае нитрования эфира фенилнорбарнандикарбоновой кислоты наблюдается значительное увеличение орто-изомера. Для ЭФЦГДКи ЭФНДК были определены скорости реакции при одних и тех же условиях.

Табл.4 Полученные константы скорости при нитровании в уксусной кислоте (C_{HNO_3} 4,8 моль/л, $C_{0\ субстрата}$ 0,09 моль/л, Т 343 К)

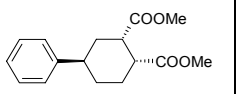
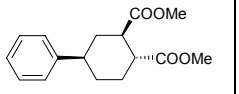
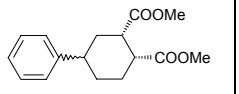
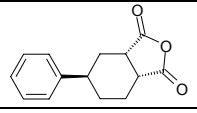
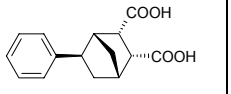
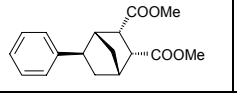
Субстрат	$k^*\cdot10^3, c^{-1}$
	1,38
	2,60

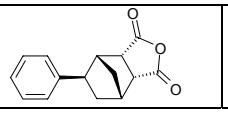
Как видно константа скорости реакции нитрования ЭФНДК имеет большее значение чем константа скорости для ЭФЦГДК. Можно предположить, что как и в случае 2-БФКК увеличение скорости реакции связано с влиянием карбоксильных групп, которое приводит к понижению энергии переходного состояния и, соответственно, отражается на скорости реакции.

Если предположить, что наблюдаемые явления связаны с влиянием карбоксильных групп, то нитровании ФНДК должно приводить к аналогичным результатам. Однако в случае ФНДК орто/пара-соотношение оказалось значительно ниже чем для ее эфира. Исследование показало, что отсутствие влияния карбоксильных групп в данном случае связано с образованием ангидридного цикла. Наличие в реакциооной смеси ангидрида было подтверждено данными ИК-спектроскопии. А данные по кинетике ангидридизации ФНДК позволяют утверждать, что к моменту начала реакции содержание ангидрида составляло не менее 80%.

Согласно литературным данным, уксусная кислота катализирует реакцию образования ангидрида из ФНДК[3]. Учитывая эти особенности в качестве растворителя для дальнейших исследований нами был выбран хлороформ. Тем более что в хлороформе, как было показано на примере 2-БФКК, влияние карбоксильных групп особенно сильное. Ввиду плохой растворимости ФЦГД кислот в хлороформе были использованы соответствующие диметиловые эфиры. Результаты представлены в табл. 5.

Табл. 5. Полученные о/п-соотношения при нитровании различных субстратов в уксусной хлороформе (C_{HNO_3} 0,9 моль/л, $C_{0\ субстрата}$ 0,05 моль/л, Т 298 К)

Субстрат	Содержание %			орто/пара-соотношение
	орто	мета	пара	
	20	5	75	0,27
	17	4	79	0,22
	18	6	76	0,24
	24	6	72	0,33
	50	2	48	1,04
	45	3	52	0,87

	26	5	69	0,38

Из полученных данных видно, что наибольшее орто/пара-соотношение наблюдается для ФНДК и ее диметилового эфира. Селективность нитрования ангидридов ФЦГДК и ФНДК практически одинаковая. А в ряду ДМЭФЦГДК можно отметить незначительное снижение орто/пара соотношения для изомеров ($1R^*,2S^*,4S^*$), ($1R^*,2R^*,4R^*$) по сравнению с ($1R^*,2S^*,4R^*$) изомером.

С использование квантовохимических методов были рассчитаны σ-комплексы и переходные состояния для перечисленных выше субстратов.

Исходя из принципа линейности свободных энергий, индексом реакционной способности может быть теплота реакции (стадии), то есть теплота образования σ-комплекса (ΔH_σ).

Нами была построена зависимость между энергией активации и теплотой образования σ-комплексов.

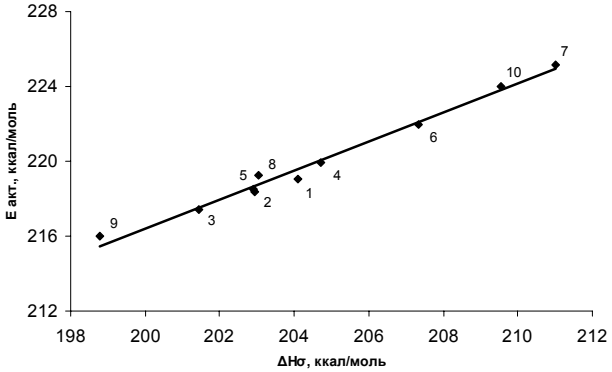


Рис. 1. Зависимость энергией активации от теплоты образования σ-комплекса для пара-атаки

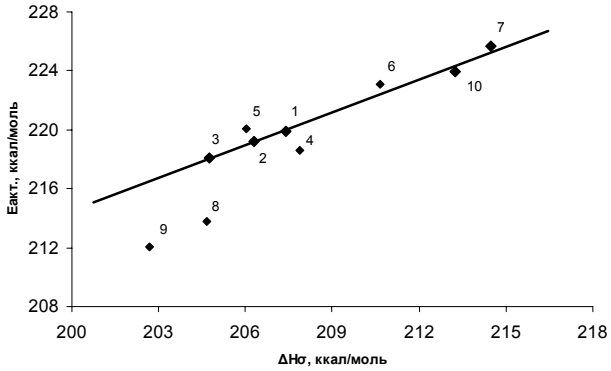


Рис. 2. Зависимость энергией активации от теплоты образования σ-комплекса для орто-атаки

1 – изопропилбензол, 2 – фенилциклогексан,

3 - фенилнорборнан, 4 - ($1R^*,2S^*,4R^*$)ЭФЦГДК,

5 -($1R^*,2S^*,4S^*$)ДМЭФЦГДК, 6-($1R^*,2R^*,4R^*$)ЭФЦГДК, 7 - АФЦГДК, 8 - ФНДК, 9 - ЭФНДК, 10 - АФНДК

Как можно заметить, для пара-атаки все точки укладываются на одну прямую, в случае орто-атаке «базовая» линия была проведена через алкилзамещенные бензолы, в которых отсутсвуют карбоксильные группы, и следовательно отсутствует какое либо влияние. На эту прямую также попадают точки ангидридов обеих кислот. Точки, которые не укладывающиеся на данную линию, относятся к соединениям, не описываются в терминах принципа линейности свободных энергий. Эти отклонения могут являтся следствием влияния некоторого фактора (специфического взаимодействия), влияние которого проявляется или в седловой точке, или в области σ-комплекса (т.е. отражается или на величене $E_{акт}$ или на ΔH_σ)

Как уже было показано для производных бифенила кулоновское взаимодействие между карбоксильной группой и катионом нитрония оказывает существенное влияние на энергию переходного состояния. Нами были рассчитаны энергии взаимодействия для переходных состояний производных ФЦГДК.

Было показано, что точкам с максимальным отклонением от прямой, сответствующим ФНДК и ее эфиру, соответствуют максимальные значения энергий взаимодействия. Суммарное понижение энергии за счет электростатического притяжения для орто-атаки составляет 0,62 эВ и 0,64 эВ, а также 0,13 эВ и 0,17 эВ для пара-атаки соответственно. Разница этих энергий для ФНДК составляет 0,49 эВ а для ее эфира 0,47 эВ, следовательно для ФНДК орто/пара-соотношение должно быть больше, чем для ее эфира, что видно из эксперемента.

Нужно отметить, что разница энергий для ФНДК (0,49 эВ) намного больше чем для 2-БФКК (0,08 эВ), хотя орто/пара-соотношение выше для 2-БФКК, это можно объяснить тем, что при квантовохимическом исследовании процесса учитываются только статические модели в которых не учитывается стерический фактор. Чем больше степеней свободы у молекулы, тем менее вероятным становиться ее нахождение в смоделированной конфигурации. Таким образом, конформационная подвижность циклогексанового фрагмента ($1R^*,2S^*,4R^*$) ЭФЦГДК объясняет значительным различия в орто/пара-соотношениях по сравнению с результатами нитрования ЭФНДК при незначительных отличиях в энергиях взаимодействия (0,43 эВ для ЭФЦГДК, и 0,47 эВ для ЭФНДК). Для других изомеров ФЦГДК ($1R^*,2S^*,4S^*$), ($1R^*,2R^*,4R^*$) разницы в энергиях взаимодействия составляют 0,02 эВ. Из-за отсутствия взаимодействия орто/пара-соотношение для этих изомеров несколько ниже, чем для ($1R^*,2S^*,4R^*$) ЭФЦГДК.

Библиографический список

1 Strazzolini P., Verado G., Gorassini F., Giumanini G.A., // *Bull.Chem. Soc. Jpn.*. **1995**. *T. 68*. С. 1155.

2 Strazzolini P., Giumanini G.A., Runcio A., Scuccato M. // *J. Org. Chem.* **1998**. *T. 63*. С. 952.

3 Колобов А.В., Соколов Ф.Ф., Хохлев А.Л. // *Тезисы докладов Международной начно-технической конференции «Перспетивы развития химии и практического применения алициклических соединений»,* Самара, Росия **2004**. С. 238

4 Овчинников К.Л., Кофанов Е.Р., Колобов, А.В., // *Журнал органической химии*. **1999**. *Т.35*. С. 1685-1687.

5 Колобов, А.В., Русаков А.И., Соколов А.В., Кофанов Е.Р., // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. **1996**. *Т.39.вып1-2* С. 44-49.

6 Колобов, А.В., Красовская Г.Г., Кофанов Е.Р., // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. **1996**. *Т.39.вып1-2* С.92-94.

7 Колобов, А.В., Соколов А.В., Красовская Г.Г. // *Кинетика и катализ*. **1997**. *Т.38.№2* С.1-4.

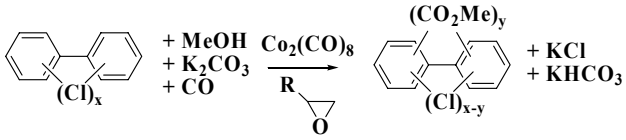
Синтез замещенных дифенилкарбоновых кислот*

Боярский В.П.,[а] Сангаранараянан М.В.,[б] Савичева Е.А.,[а] Ланина С.А.,[а] Жеско Т.Е.[а]

[а]*Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, С.-Петербург, Университетская наб., 7-9. e-mail: vadimpb@yahoo.com*
[б]*Индийский технологический институт Мадраса, Ченнай 600036, Индия.*

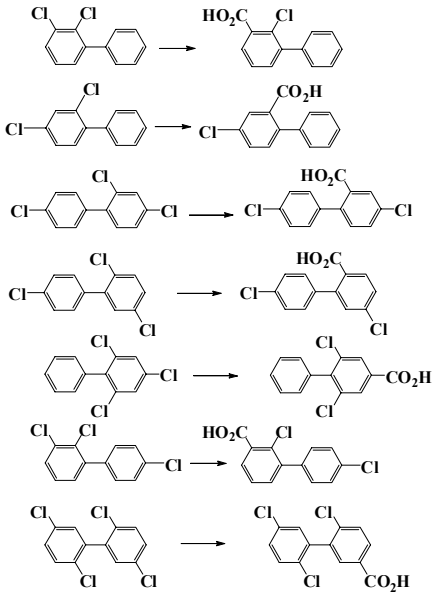
Введение

Карбонилирование полихлорбифенилов (ПХБ) с использованием в качестве катализатора кобальт-карбонильных комплексов интенсивно изучается в последние годы как один из перспективных методов утилизации этих стойких органических загрязнителей [1-3]:



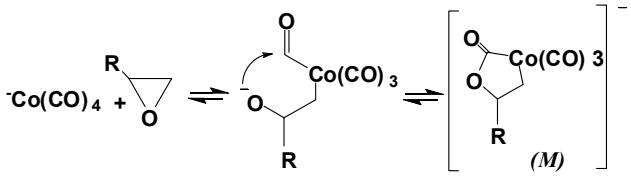
В ходе исследований было обнаружено, что для некоторых индивидуальных ПХБ каталитическая система достаточно селективна, и реакция может быть использована в качестве способа синтеза ряда замещенных дифенилкарбоновых кислот.

Результаты и их обсуждение



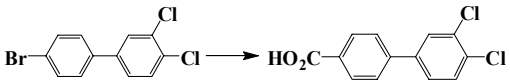
Реакция проводилась в условиях, предложенных в литературе [2]: атмосферное давление монооксида углерода, температура 61 °С, система метанол–поташ–тетракарбонилкобальтат калия. В качестве активатора был использован метилоксиран. После окончания реакции проводился гидролиз реакционной смеси. При проведении карбонилирования до конверсии субстрата 30 – 40 % удалось препаративно получить некоторые замещенные дифенилмонокарбоновые кислоты:

Истинным катализатором процесса является анионный металлолактон *(M)* [4]:



Структура образующихся в результате реакции карбоновых кислот была установлена методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C (в том числе, без развязки от протонов и с частичной развязкой - подавление ССВ с протонами метоксикарбонильной группы), 2D COSY и NOESY ^{13}C. Корректность используемых методик была подтверждена на примере установления структуры карбоновой кислоты, полученной омылением продукта карбонилирования 2,3-дихлорбифенила, методом РСА.

Большая реакционная способность бифенилбромидов по сравнению с бифенилхлоридами позволяет селективно получать полихлорбифенил-карбоновые кислоты карбонилированием смешанных полигалогенидов:



При увеличении конверсии субстрата метод делает принципиально возможным получение дифенил-поликарбоновых кислот. Однако в таком случае происходят побочные реакции гидродехлорирования, что снижает выход и селективность данной реакции.

Многие полихлордифенилмонокарбоновые кислоты могут быть препаративно получены кобальт-катализируемым карбонилированием соответствующих конгенеров ПХБ.

Библиографический список

1. В.П. Боярский, Т.Е. Жеско, С.А. Ланина, Г.Ф. Терещенко // Ж. прикл. химии. 2007. Т. 80, вып. 7. С. 1120-1126.
2. В.П. Боярский, Т.Е. Жеско, К.Е. Творогов // Ж. орган. химии. 2007. Т. 43, вып. 12. С. 1759-1764.
3. С.А. Ланина, В.П. Боярский, Т.Е. Жеско, В.А. Никифоров, Т.Я. Барт // Ж. общ. химии. 2008. Т. 78, вып. 1. С. 134-139.
4. Боярский В.П., Полякова С.М., Ларионов Е.В., Жеско Т.Е., Боярская И.А. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 5. С. 819.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-03-91301-ИНД).*

Новый подход к синтезу N-фенилзамещенных полиарамидов

Бурдуковский В.Ф.

Байкальский институт природопользования СО РАН, 670047, ул. Сахьяновой 6, г. Улан-Удэ.
Факс: (3012) 434 259; тел: (3012) 677 766; E-mail:burdvit@mail.ru

Обнаружена возможность превращения полиимидатов, полученных поликонденсацией бисфенолов с имидоилхлоридами в N-фенилзамещенные ароматические полиамиды. Такая перегруппировка происходит в результате термического воздействия при 260-340 °С, а в растворе дифенилового эфира при 240 °С. Полученные полимеры растворимы в органических растворителях и обладают высокой стойкостью к термоокислительной деструкции.

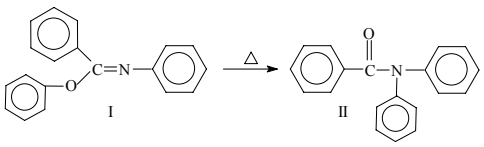
Введение

Одним из способов увеличения стойкости ароматических полиамидов к термоокислительной деструкции и способности к переработке является замещение подвижного атома водорода амидной связи на ароматический радикал т.е. получение N-фенилзамещенных ароматических полиамидов (**N-ФАПА**)[1, 2].

Цель настоящей работы - установление возможности применения перегруппировки полиимидатов (**ПИД**) для синтеза N-ФАПА по механизму Чапмена[3].

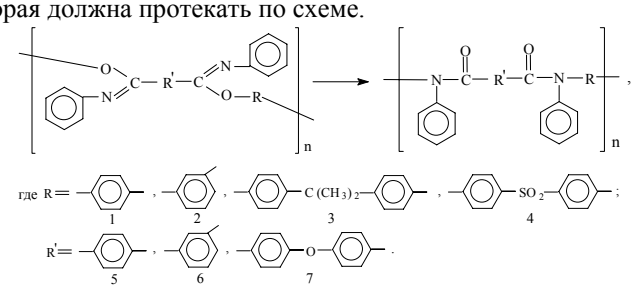
Результаты и обсуждение

Первоначально нами была исследована перегруппировка модельного соединения - бензанилиминоэфира в N-фенилбензанилид, которая известна как перегруппировка Чапмена.



Нагревание соединения I при 250 °С в течение 13 ч сопровождается полным изменением его ИК-спектра. В спектре соединения II характеристическая полоса поглощения азометиновой связи (1651 $см^{-1}$) смещается в карбонильную область (1657 $см^{-1}$). Малое смещение обусловлено возникающим сопряжением в соединениях I и II, при этом поглощение имидоэфирной связи при 1210 $см^{-1}$ отсутствует.

Положительный результат, достигнутый при изучении модельной реакции, позволил перейти к исследованию подобной перегруппировки в ПИД, которая должна протекать по схеме.



Возможность перегруппировки полимеров была исследована с использованием ПИД на основе 4,4'-дигидроксидифенилпропана (R=3) и N,N'-дифенилимидоилизофталоилхлорида (R'=5) в среде растворителя, в пленке, в расплаве и в стеклообразном состояние.

Степень превращения при перегруппировке оценивали по ИК-спектрам, сравнивая интенсивность поглощения имидоэфирной связи.

На рис. 1 приведены кинетические кривые превращения ПИД.

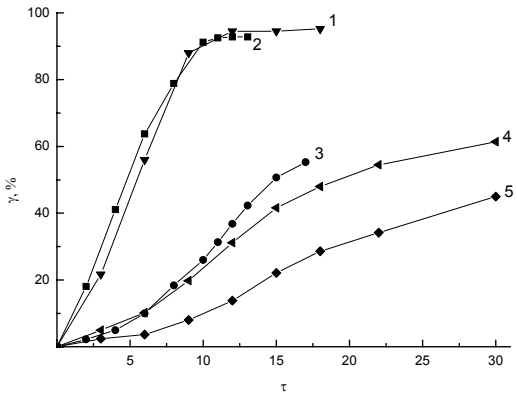


Рис 1. Кривые превращения ПФИД.

Термическая перегруппировка ПФИД в расплаве (кривая 1) и в ДФЭ при температуре 240 °С (кривая 2) протекают со сравнимыми скоростями и заканчиваются через 12 ч, достигая глубины превращения более 90 %. Реакция в нитробензоле при температуре 200 °С (кривая 3), в стеклообразном состоянии (4) и в пленке (5) протекают заметно медленнее.

Судя по вязкостным характеристикам при перегруппировке ПИД, не происходит заметного изменения ММ.

Следует указать на различный характер растворимости полимеров. Так в нитробензоле ПИД растворялись сразу, минуя стадию набухания, тогда как в ДФЭ растворение происходило при нагревании свыше 150 °С.

Установлено, что ММ полимера не оказывает заметного влияния на кинетику реакции, увеличение же концентрации свыше 26 мас. % приводило к снижению степени конверсии

В табл. 1 приведены условия получения некоторых N-ФАПА, в расплаве и в ДФЭ при температуре 240 °С и концентрации менее 25 мас. %.

Таблица 1. Условия перегруппировки полиимидата и степень конверсии

ПФИД		в расплаве			в растворе	
		условия р-ции		γ, %	τ, ч	γ, %
R'	R	T, °C	τ, ч			
	1	340	14	92.4	12	76.6
	2	330	14	93.6	11	81.4
5	3	310	14	90.3	11	84.0
	1	340	14	95.5	11	76.1
	3	290	13	89.9	10	92.5
6	4	320	13	92.7	11	84.7
	1	300	14	90.4	11	85.4
7	2	300	14	91.6	10	93.4
	3	260	13	90.5	10	96.8

Перегруппировка ПИД в ДФЭ протекает быстрее в случае более гибких полимеров, жесткие полимеры лучше трансформируются в расплаве. ПИД на основе более кислого 4,4' дигидроксидифенилсульфона превращаются в полиамиды легче и реакция идет до большей глубины превращения.

Строение N-ФАПА подтверждено данными ИК-спектроскопии: характеристические полосы поглощения полиимидатов - азометиновая связь (1658 $см^{-1}$) смещается в карбонильную область (1672 $см^{-1}$), а поглощение имидоэфирной связи (1210 $см^{-1}$) , практически отсутствуют. Наиболее доказательными являются данные ЯМР ^{13}C-спектроскопии, а именно наличие сигнала при 165.8 м.д., свидетельствующего о появлении в цепи карбонильного атома углерода.

Полученные полиамиды подобно соответствующим полиимидатам, растворимы в ДМФА, ДМАА, ДМСО, м-крезоле, пиридине, но, в отличие от исходных полимеров, в хлороформе растворяются лишь при нагревании.

Теплостойкость полимеров в результате превращения ПИД в N-ФАПА изменяется незначительно: $T_{ст.}$ составляютт 275-318 и 210- 252 °C, соответственно. По термостойкости синтезированные полиамиды существенно превосходят полиимидаты, по данным ТГА 10 %-ная потеря массы наблюдалась при 454-487 °C, что намного выше, чем у соответствующих исходных полиимидатов (360-415 °C).

Таким образом, обнаруженная нами реакция представляет собой новый способ получения пленкообразующих N-ФАПА, обладающих высокой растворимостью и стойкостью к термоокислительной деструкции при сравнительно низкой теплостойкости.

Экспериментальная часть

Бензанилиминоэфир получали в реакционной колбе, снабженной вводом и выводом для аргона. В колбу с 250 мл абсолютного этанола и 0.3 моля фенола, вводили небольшими порциями 0.25 моля Na с одновременным продуванием аргона. По окончанию реакции медленно добавляли 0.25 моля N-фенилбензимидоилхлорида растворенного в диоксане. По истечению 15 ч содержимое колбы выливали на лед и помещали в морозильную камеру на 10 ч. После размораживания осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из абсолютного этанола. Выход 87.4 %.

N-фенилбензанилид получали перегруппировкой бензанилиминоэфира в атмосфере аргона, продолжительность реакции 13 ч. $T_{пл}$ = 179.5-179.8 (179.6 °C[4]).

ПИД получали в трехгорлой колбе (50 мл), снабженной мешалкой, вводом и выводом для аргона. Загружали последовательно с одновременным продуванием аргона бисфенол 0.01 моль и N-метил-2-пирролидон, смесь гомогенизировали. Затем при интенсивном перемешивание добавляли 0.02 моля триэтиламина и 0.01 моля имидоилхлорида. Гомогенизированную реакционную смесь погружали в баню. Температуру повышали до 170-180 ˚C. По истечению 17-18 ч продукт высаждали в 2 % водный раствор аммиака, отфильтровывали, промывали постепенно 1 % раствором бисульфита натрия и водой. Сушили в вакуумном шкафу при 60-70 ˚C до постоянной массы.

N-ФАПА синтезировали перегруппировкой соответствующего ПИД в атмосфере аргона при температурах и продолжительности реакций указанных в табл. 1.

N-ФАПА получали также в атмосфере аргона перегруппировкой 10-15 мас. % соответствующего ПИД в растворе ДФЭ. Температура и продолжительность реакций указанны в табл. 1.

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометрах “Specord IR-75” и “Specord UR-20” в диапазоне волновых чисел 4000-400 $см^{-1}$. Образцы готовили в виде таблеток с KBr.

Спектры ЯМР ^{13}C полимеров регистрировали на спектрометре Varian VXR-500S с рабочей частотой 400 МГц в растворе ДМСО-d_6 при концентрации 10-15 масс. %, внутренний эталон ТМС.

Динамический термогравиметрический анализ проводили на дериватографе Q-1000 фирмы МОМ (Венгрия) на воздухе при скорости нагревания 5 град/мин. В качестве вещества сравнения использовали Al_2O_3.

Термомеханический анализ выполняли на приборе Цетлина при постоянной нагрузке 0,08 МПа и скорости нагрева 100 град/час.

Пленочные материалы получали поливом 18-20 % раствора полимера в ДМФА на стеклянную подложку.

Библиографический список

1. Соколов В.В., Герасимов В.Д., Савинов В.М., Беляков В.К. Термостойкие ароматические полиамиды. М.: Химия, **1975**.
2. Goyal M., Kakimoto M.-A., Imai Y.// *J. Polym. Sci. A*. **1998**. *V. 36*. P. 2193.
3. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, **1976**.
4. Потехина А.А. Свойства органических соединений. Справочник. Л.: Химия, **1984**.

Синтез и экстракционные свойства ацетилгидразонных производных каликс[4]резорцина*

Бурмакина Н.Е.,*[а] Подъячев С.Н.,[б] Сякаев В.В.,[б] Судакова С.Н.,[б] Коновалов А.И.[б]

[а] *Казанский государственный технологический университет, ул. К.Маркса, 68, 420015, Казань. Факс: (843) 238-56-94; тел: (843) 231-42-16; E-mail:www.burmakina.nadya@rambler.ru*

[б] *Институт органической и физической химии им. А.Е Арбузова,РАН КНЦ,ул. Арбузова, 8, 420088, Казань. Факс: (843) 275 2253; тел: (843) 272 8254*

Синтезирована серия новых каликс[4]резорцинаренов (rccc-изомер) и резорцинов, функционализированных ацетилгидразонными фрагментами. Методами ЯМР и ИК спектроскопии исследовано стереохимическое поведение синтезированных гидразонов. Комплексообразующие свойства бис- и октагидразонов были изучены методом жидкостной экстракции для s-, p-, d- и f- ионов металлов. Определены стехиометрии образующихся комплексов и константы экстракции. Установлено, что октагидразоны не экстрагируют катионы щелочных металлов, но проявляют высокую селективность по отношению к ионам переходных и тяжелых токсичных металлов (особенно к Hg^{2+} или Pb^{2+}).

Введение

Среди большого числа макроциклических объектов супрамолекулярной химии каликсарены занимают особое место благодаря их способности к селективному распознаванию органических и неорганических частиц, переносу заряда и каталитическим свойствам. Легкость их функционализации позволяет эффективно использовать эти макроциклы в качестве молекулярной платформы для создания предорганизованных трехмерных рецепторных структур и супрамолекулярных ансамблей.

Функционализация хелатными ацетилгидразонными фрагментами, на наш взгляд, представляет значительный интерес из-за разнообразия донорных свойств этих группировок. Наличие атомов кислорода и азота определяет их способность к координации как с жесткими, так и мягкими ионами переходных металлов. Мы предполагали, что объединение гидразонных групп на каликсареновой платформе будет способствовать получению стабильных металлокомплексов.

Результаты и обсуждение

Синтез ацетилгидразонных производных каликс[4]резорцинарена и их мономерных аналогов проводили по схеме 1. Взаимодействием этилбромацетата с резорцином и каликс[4]резорцином были получены их эфирные производные. Последующей обработкой избытком гидразин гидратом они были переведены в гидразидные производные **1** и **3**. Конденсацией соединений **1** и **3** с соответствующим альдегидом или ацетоном получены соответствующие ацетилгидразоны. Выход гидразонов **2a-f** и **4b-f** составил 52-92%. Состав и структура синтезированных соединений **2a-f** и **4b-f** были определены по данным элементного анализа, HRMS (EI) и MALDI-TOF масс-спектрометрией, методами ИК и ЯМР.

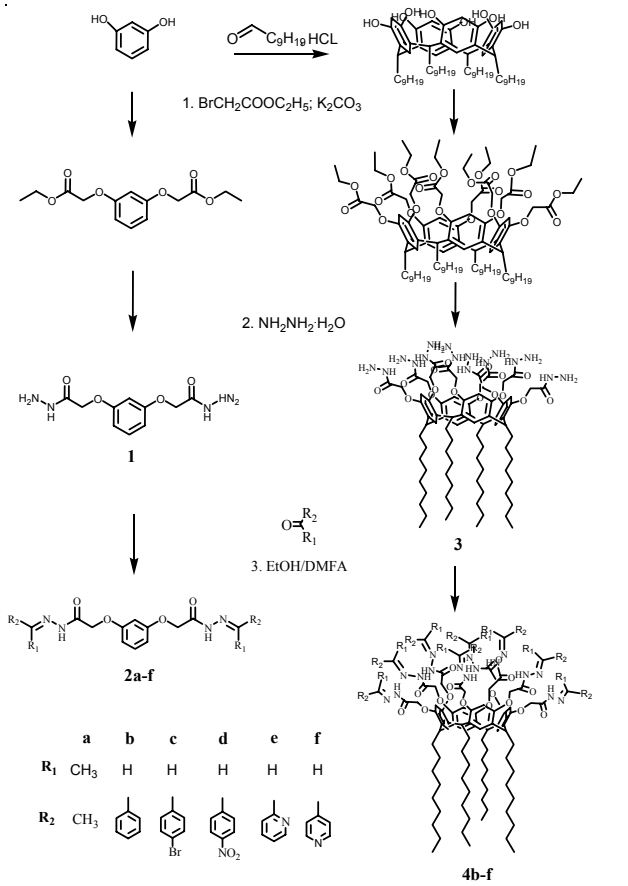


Схема 1 Синтез ацетилгидразонов **2a-f** и **4b-f**.

По ЯМР спектрам содержание *trans*-амидной формы в резорцинах **2a-2b** 38-45%. При переходе к каликс[4]резорцинам **4b-4f** содержание *trans*- формы возрастает на 8-18%. По данным ИК-спектроскопии в твердом состоянии наблюдалась аналогичная ситуация. Закрепление ацетилгидразоновых фрагментов на каликсареновой матрице, препятствует внутримолекулярному водородному связыванию гидразонных фрагментов по типу циклических Н-димеров, способствующих стабилизации *cis*-конформации.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 07-03-00325-а).*

E/Z изомеризация относительно C=N двойной связи наблюдалась только для соединения **2e.** Для него при нагревании в течение 12 часов содержание $Z_{C=N}$ изомера увеличивается до 21% и практически не меняется при дальнейшей выдержке при этой температуре. В растворе **2e** в $CDCl_3$ непосредственно после растворения присутствуют сигналы, относящиеся к *trans* $Z_{C=N}$ форме (24%). При УФ облучении (254 нм) раствора соединения **2e** в течение получаса в кварцевой кювете количество $Z_{C=N}$ изомера увеличивается до 66% (*trans* $Z_{C=N}$ - 64% ; *cis* $Z_{C=N}$ - 2%). Высокое содержание *trans* $Z_{C=N}$ формы может быть обусловлено участием амидного атома гидразонного фрагмента в образованиии бифуркатной водородной связи с эфирным атомом кислорода - OCH_2 группы и пиридиновым атомом азота.

Для установления роли предорганизации функциональных групп нами было проведено сопоставление комплексообразующей способности каликс[4]резорцинаренов и их ациклических моноаналогов. Исследования проводились с использованием метода жидкостной экстракции, где экстрагируемые ионы извлекались экстрагентом в виде их пикратов. Экстракция проводилась с целью исследования эффективности и селективности гидразонов **2b**, **2e**, **4b**, **4c**, **4e** и **4f** по отношению к s- (Li^+, Na^+, K^+, Cs^+ и Ca^{2+}), p- (Pb^{2+}), d- (Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+} и Hg^{2+}) и f- (La^{3+}, Gd^{3+} и Lu^{3+}) ионам металла. Протонизация этих соединений в кислой среде может приводить к образованию комплекса с Pic^- (в качестве противоиона) и как следствие с переносом пикриновой кислоты из водной фазы в органическую даже в отсутствии иона металла в водном слое (рис.1).

При pH=6 переход пикриновой кислоты из водной фазы в органическую наблюдался только для соединения **4f** (α~0.1, см. рис. 1).

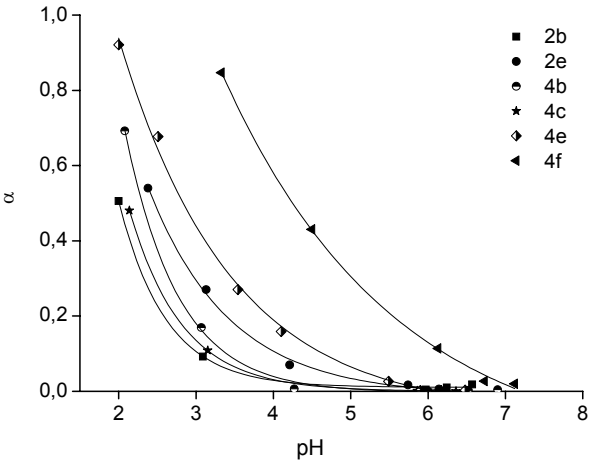


Рис. 1 Влияние pH на степень переноса HPic в органическую фазу содержащую экстрагент **2b-4f** ($C_{HPic}=2.5\cdot10^{-4}$ M; C_L для соединения **4**–$0.5\cdot10^{-3}$M, для соединения **2** – $2\cdot10^{-3}$M).

Пиридиновый атом азота в резорциновых производных **2e**, **4e** и **4f** способствует увеличению эффективности переноса пикриновой кислоты, вследствие более высокой основности этих соединений по сравнению с гидразонами **2b**, **4b** и **4c**. Интересно отметить, что при переходе от бисгидразонов **2b** и **2e** к октагидразонам **4b** и **4e** перенос пикриновой кислоты заметно увеличивается, хотя эффективная концентрация гидразонных групп во всех экспериментах была одинаковой.

Процент переноса пикрата металла при одинаковых эффективных концентрациях гидразонных групп приведено на рис. 2. Из графика видно, что щелочные ионы металлов гидразонами не экстрагируются. Невысокая экстракционная способность наблюдалась и по отношению к иону щелочно-земельного Ca^{2+}.

При замене фенильного заместителя в гидразонном фрагменте на 2-пиридинальдегидный происходит увеличение эффективности экстракции по отношению к ионам переходных металлов.

При переходе от бисгидразона **2** к производным каликс[4]резорцина **4** величина степени экстракции существенно возрастает. Профили экстракции для соединений **4b** и **4c** аналогичны. Введение пиридина в качестве заместителя в гидразонный фрагмент соединений **4e** и **4f** приводит к значительному увеличению эффективности экстракции по отношению к ионам переходных металлов. Так, извлечение иона Cu^{2+} и ионов тяжелых токсичных металлов очень велико (94% - 97%). Последовательность эффективности экстракции ионов металлов $Co^{2+} < Ni^{2+} < Cu^{2+} > Zn^{2+}$ соединениями **2e** и **4f** соответствует ряду Ирвинга-Уильямса по относительной устойчивости комплексов, образованных ионами первого ряда переходных металлов. Однако, для **4e** последовательность нарушается. Ион Co^{2+} извлекается значительно лучше, чем Ni^{2+}. *Cis*-планарная координация иона металла хелатными группами соседних ароматических фрагментов становится предпочтительной, когда связывающие фрагменты закреплены по одному из ободов каликсареновой матрицы. Хотя для монохелатных лигандов более типичной является симметричная *trans*-координация. По-видимому, наличие жестко закрепленных по отношению друг к другу трехдентатных донорных центров и нетипичная *cis*-ориентация хелатных групп могут быть причинами стерических затруднений, приводящими к нарушению последовательности ряда Ирвинга-Уильямса.

Стехиометрия комплексов и константы экстракции ($logK_{ex}$) были определены для наиболее эффективных экстрагентов **2e**, **4b**, **4c** и **4e** (табл.1). Высокая координационная ёмкость и большой размер каликс[4]резорцинов, по-видимому, являются причинами формирования только моно-лигандных состава (M^{z+}/L) 1:1 комплексов.

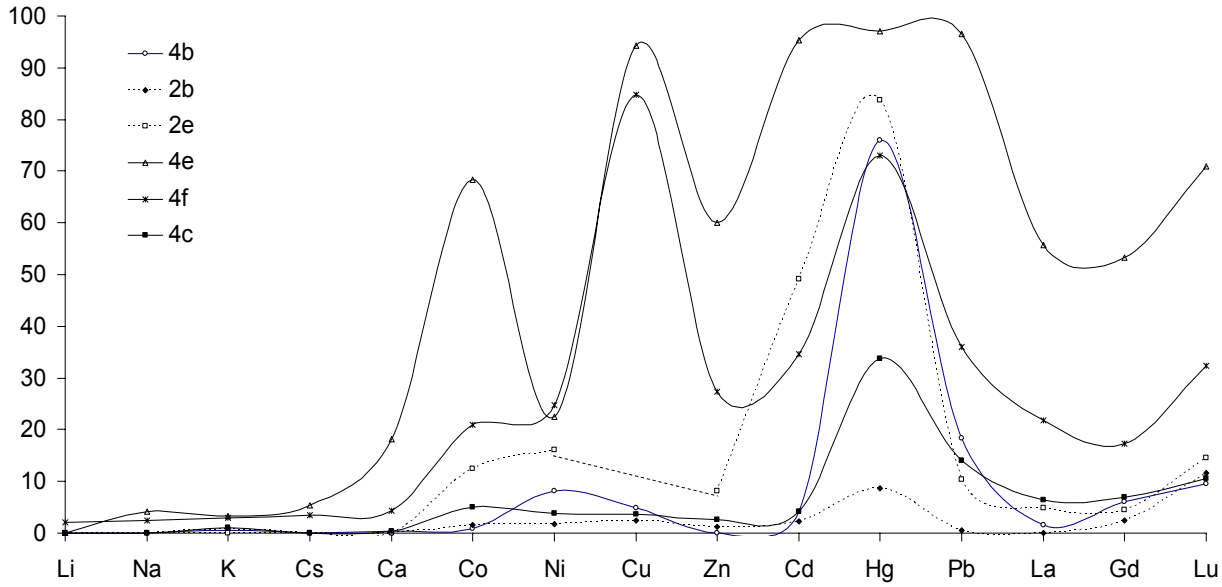


Рис. 2 Зависимость степени экстракции (в %) от природы лиганда (C_{HPic}=2.5·10^{-4} M; C_{Me}=0,01 M; C_L для соединений 4–0.5∗10^{-3}M, для соединения 2 – 2·10^{-3}M).

Селективность в ряду d- элементов (Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}) с соединением **4e** достигает двух порядков величины ($K_{ex}(Cu^{2+})/K_{ex}(Co^{2+}) = 10^2$). Константы экстракции для тяжелых токсичных металлов варьируются в диапазоне от $10^{10.2}$ (Hg^{2+}) до $10^{11.7}$(Pb^{2+}). Интересно отметить, что максимум эффективности экстракции для этого соединения сдвигается от Hg^{2+} к Pb^{2+} в сравнении с гидразонами **2b**, **2e**, **4b**, **4c** и **4f.** Соединение, очевидно, обладает более эффективной локальной концентрацией донорных центров.

Табл. 1 Константы экстракции и стехиометрия образующихся комплексов.

Катион	Соотношение металл: лиганд	$logK_{ex}$			
		2e	**4b**	**4c**	**4e**
Co^{2+}	1:1		6.5[a]		9.3 ± 0.2
Ni^{2+}	1:1		7.6[a]		8.5 ± 0.2
Cu^{2+}	1:1		7.3[a]		11.3 ± 0.4
Zn^{2+}	1:1		6.8[a]		8.9 ± 0.2
Cd^{2+}	1:1	8.8 ± 0.2	7.2[a]		10.9 ± 0.3
Hg^{2+}	1:1	8.7 ± 0.4	9.2 ± 0.2	8.2 ± 0.1	10.2 ± 0.3
Pb^{2+}	1:1		8.0[a]		11.7 ± 0.4
La^{3+}	1:1		6.6[a]		13.1 ± 0.3
Gd^{3+}	1:1		7.3[a]		12.9 ± 0.4
Lu^{3+}	1:1		7.5[a]		13.7 ± 0.4

[a] константы экстракции комплексов были оценены для состава (M^{z+}:L) 1:1

Экспериментальная часть

Схема синтеза гидразонов **2a-f** и **4b-f** приведена на схеме 1.

Методика проведения экстракции. Водный раствор пикрата металла, приготовленный в буфере при pH=6, перемешивали с хлороформенным слоем лиганда. При длине волны 355 нм были измерены величина интенсивности поглощения A_1 водного слоя после экстракции и величина интенсивности поглощения A_0 водного слоя до экстракции. Постоянное значение pH поддерживалось с помощью уксусно-ацетатного и «ТРИС» $(HOCH_2)_3CNH_2$•HCl буферов. Степень экстракции была расчитана по формуле E%= $100\times(A_0-A_1)/A_0$. Величины log K_{ex} и наклон n были определены из графической зависимости log $(\alpha/z(1-\alpha)^z)$ от log[L]org.

Значение pH водного раствора контролировали на «Иономере И-130». Электронные спектры поглощения записывали на приборе «Lambda 35/UV/VIS Spectrometer». ^{1}H – ЯМР спектры регистрировали на приборе Bruker Avance 600 с рабочей частотой 600 МГц, химические сдвиги в шкале δ измеряли с использованием Me_4Si в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры записаны для соединений, находящихся в тонком слое между пластинками KBr, на ИК-фурье спектрометре Vector-22 фирмы Bruker с разрешающей способностью 4 см$^{-1}$ и накоплением 16 сканов. Масс-спектры (ЭУ) были получены на масс-спектрометре Finnigan MAT-212 (разрешение 1000; прямой ввод образца в источник ионов). Масс-спектры (MALDI) регистрировали на масс-спектрометре Finnigan MALDI-TOF Dynamo.

Функционально-замещенные основания Манниха на каликс[4]резорциновой платформе. Синтез и свойства*

Вагапова Л.И., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Сякаев В.В., Коновалов А.И.

ИОФХ им.А.Е. Арбузова, г. Казань. Факс: (8432)752253; тел: 2727344; E-mail: VagapovaL@iopc.knc.ru

Осуществлен синтез новых оснований Манниха на каликс[4]резорциновой платформе, несущих на верхнем ободе молекулы аминоацетальные и аминоальдегидные фрагменты. Показано, что на количество вводимых аминоалкильных групп в каликсареновую матрицу влияет строение вводимого амина**.** На основе аминацетальных каликс[4]резорцинов разработан препаративный метод получения новых каликс[4]аренов, содержащих 8 и 12 ацетатных групп. В результате реакции конденсации аминоацетальных фрагментов каликс[4]резорцинов получены макроциклические рецепторы, несущие на верхнем ободе молекулы, диарилметановые фрагменты. Реакцией электрофильного замещения резорцина и 2-метилрезорцина оксазинильным производным каликс[4]резорцина получены макроциклические соединения, имеющие в своем составе 4 арилметановых фрагмента.

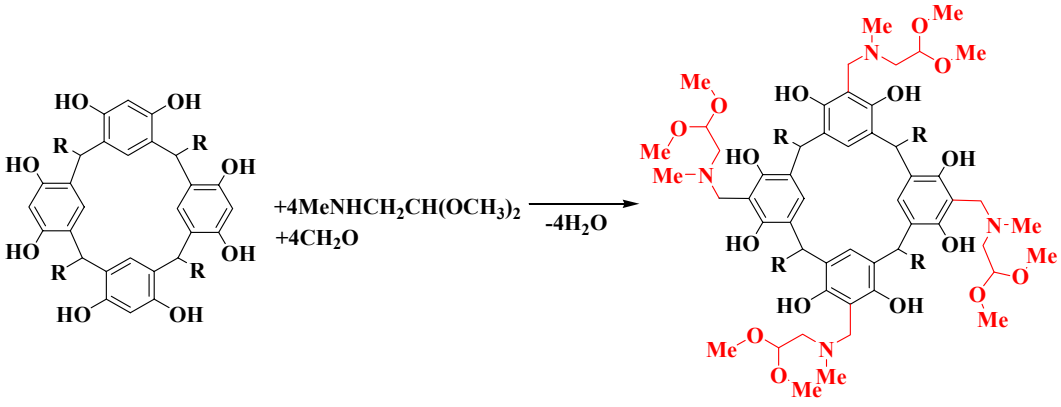
Введение

Каликс[4]резорцины являются уникальными макроциклическими соединениями, обладающие пространственно-организованной полостью, которые находят все более широкое применение для молекулярного распознавания в химии “гость-хозяин”.[1-3] Химическая модификация каликс[4]резорцинов позволяет получать на их основе соединения, отличающиеся рецепторной и комплексообразующей способностью. Наиболее доступным методом введения функционализированных спейсеров в орто-положение между гидроксильными группами каликс[4]резорцинов является реакция Манниха. Простота этого метода позволяет легко вводить различные функциональные группы связанные со вторичным атомом азота в молекуле в каликсареновую матрицу, а разнообразие функционально-замещенных аминов позволяет получать широкий спектр таких соединений с различной рецепторной способностью[4]. Интерес к этим соединениям связан с их использованием в качестве рецепторов катионов и анионов, нано-размерных молекул-контейнеров и молекулярных капсул[5-6]. Введение в реакцию Манниха с каликс[4]резорцинами различных по строению α,β-аминоацеталей, приведет не только к получению новых макроциклических рецепторов, но и к образованию удобной синтетической платформы, для конструирования на их основе новых макроциклических структур. Это будет достигаться путем конденсации полученных аминоацетальных оснований Манниха с молекулами резорцина и его производными.

Результаты и обсуждение

1. Синтез функционально-замещенных оснований Манниха

Ранее, нами были получены первые представители каликс[4]резорциновых оснований Манниха с аминоацетальными фрагментами на верхнем ободе



1а-и **2** **3а-и**

76-86%

R= CH_3(а),C_2H_5(б), C_3H_7(в), C_5H_{11}(г),C_6H_{13}(д), C_7H_{15}(е), C_8H_{19}(ж), C_9H_{19}(з), $C_{11}H_{21}$(и)

Рис. 1

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 08-03-00512).*

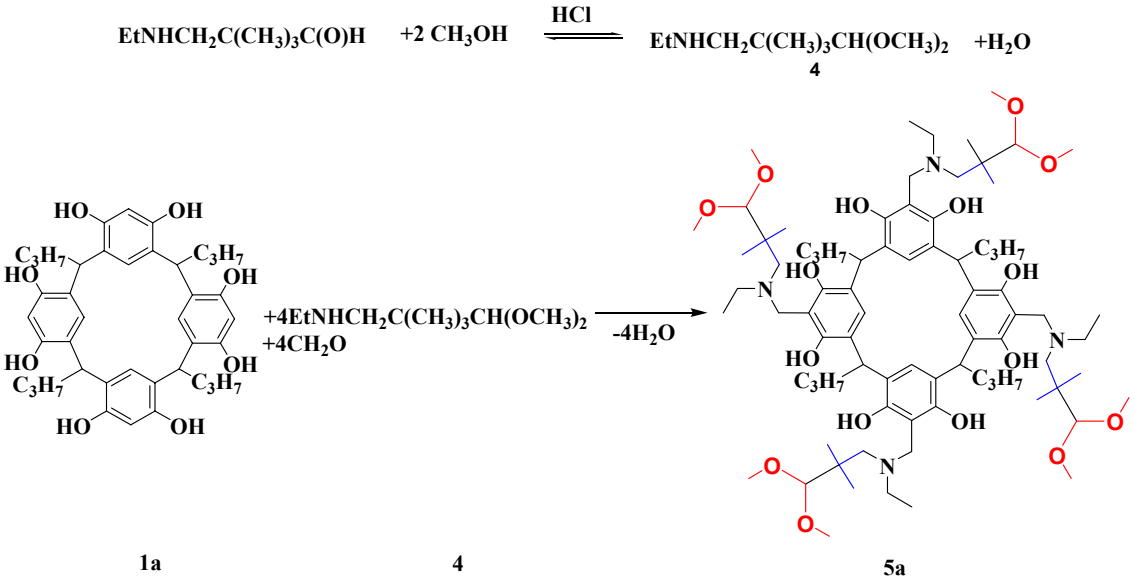


Рис. 2.

молекулы[7,8], в которых аминогруппа удалена от ацетальной на один атом углерода (рис.1). Следующим этапом нашей работы было получение аминоацеталя, в котором реакционный центр удален от аминогруппы на 2 атома углерода. Синтез соответствующего амина **(4)** был впервые осуществлен в результате последовательного взаимодействия изобутилальдегида с гидрохлоридом этиламина и метанолом без промежуточного выделения альдегида (рис. 2).

Реакцией Манниха каликс[4]резорцина **(1)** с диметиацеталем - β-этиламино α,α-пропиональдегидом **(4)** с высоким выходом получены производное каликс [4]резорцина **(5)** (рис.2).

Методом двумерной 2D-ROESY спектроскопии показано, что данное соединение находится в конформации корона.

При введении же в реакцию Манниха с каликс [4]резорцином объемного (стерически загруженного) β-этиламино-α,α-диметилпропиональдегида **(6)** в смеси бензол/этанол при комнатной температуре с высокой скоростью образуются преимущественно продукты монозамещения каликсаренового макроцикла **(7)** (рис. 3)**,** и лишь в незначительном количестве продукты ди-, три и тетразамещения каликсаренового макроцикла**.**

Замена смеси растворителей на более полярный этанол, приводит не только к увеличению скорости образования продуктов, но и к получению в качестве единственного, продукта монозамещения каликсаренового макроцикла **(7)**, который выпадает в осадок уже при комнатной температуре, препятствуя дальнейшему замещению ароматических колец.

2. Изучение химических свойств

С целью получения более лабильных макроциклических рецепторов (не обремененных водородным связыванием) на основе полученных каликс[4]резорцинов, нами была проведена реакция ацилирования гидроксильных групп уксусным ангидридом. В присутствии пиридина удалось добиться селективного замещения гидроксильных групп на ацильные группы. В результате с высоким выходом получены соединения **8а,б.** Кипячение же амноалкилированного каликс[4]резорцинола **3а-в** в избытке уксусного ангидрида приводит не только к замещению гидроксильных групп, но и аминоалкильной группы на ацетатную с образованием продукта **9а-в** (рис. 4) с количественным выходом[9].

3. Конструирование макроциклических рецепторов

Известно, что конденсация резорцинов с ацеталями приводит к образованию каликс[4]резорцинов.

В результате конструирования макроцикла путем реакции конденсации аминоацетальных каликс[4]резорцинов с 2-метилрезорцином и резорци-

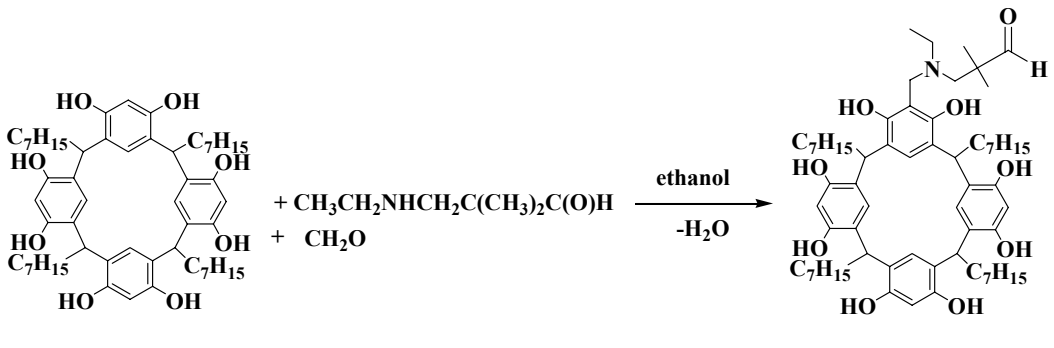


Рис.3

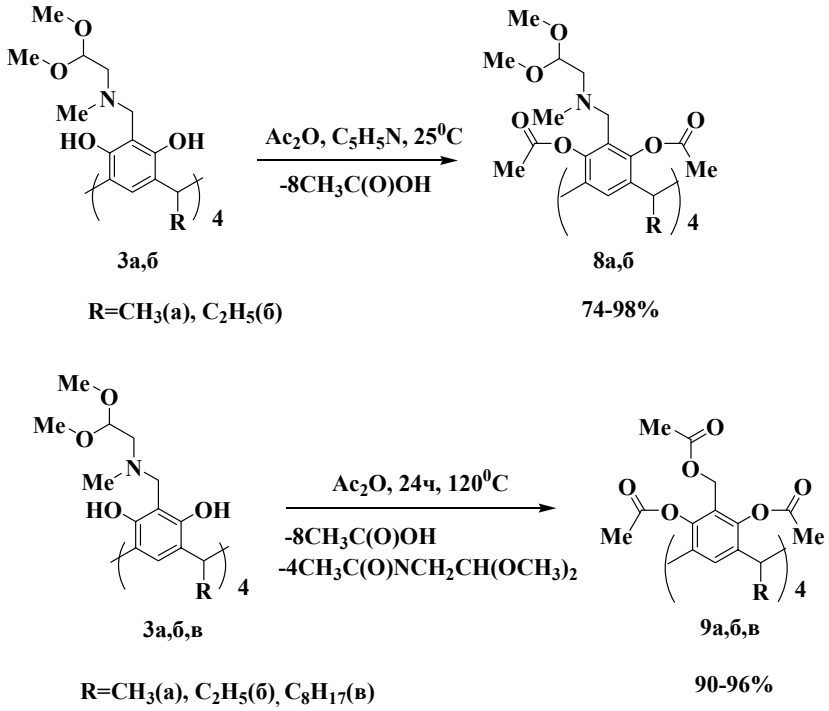


Рис. 4

ном, нами ожидалось получить структуру контейнерного типа, имеющую в своем составе 2 каликсареновых макроцикла. Длину этой структуры можно было бы наращивать путем последовательных реакций аминоалкилирования и конденсации резорцина с аминоацетальными фрагментами на верхнем ободе молекулы, получая при этом наноразмерные трубки определенной длины.

Однако, опыт показал, что реакция конденсации аминоацетальных каликс[4]резорцинов с 2-метилрезорцином в спиртово-водной среде в присутствии HCl приводит к образованию продуктов конденсации, включающих четыре диарилметановых фрагмента **(10)** (рис. 5).

По известной методике[4], нами был синтезирован каликс[4]резорцин с оксазиновым гетероциклом **(11)**, который можно рассматривать, как полуацеталь. Осуществлены реакции замещения 2-метилрезорцина оксазинильным производным, в результате с хорошим выходом в виде смеси изомеров, получено соединение, включающее четыре диарилметановых фрагмента**(12)** (рис. 6).

Синтезированные нами соединения, являются не только удобной синтетической платформой для дальнейшего конструирования макроцикла, но и многообещающими исходными материалами для создания на их основе супрамолекулярных структур.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C на приборе «Bruker AVANCE-600» (рабочая частота 600 и 150 МГц соответственно), ИК спектры соединений в виде взвесей в вазелиновом масле регистрировали на приборе UR-20 в диапазоне частот 400-3600 $см^{-1}$.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октагидрокси-5,11,17,23-тетракис[(N-(2,2–диметил-3,3-диметоксипропан-1-ил)N-этиламинометил]-2,8,14,20-тетрапропилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен (5а). К раствору 2.78 г каликсарена (**1а**), 30 мл этанола и 30мл бензола прикапывали 3.70г аминоацеталя (**4**) и 2.11 г водного раствора формалина. Реакционную смесь выдерживали 24 ч при 20 °С, удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса,

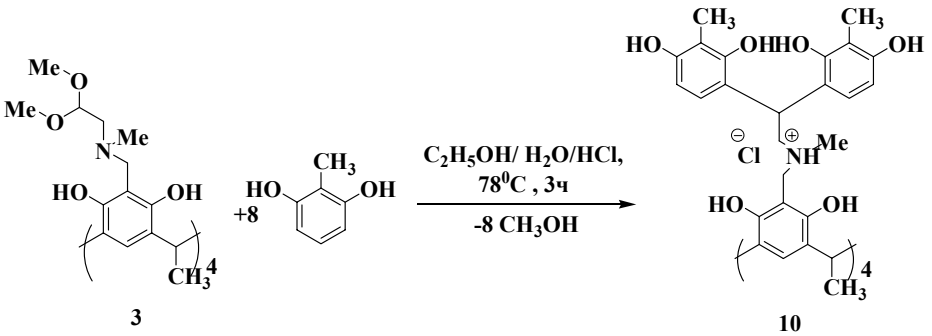


Рис. 5

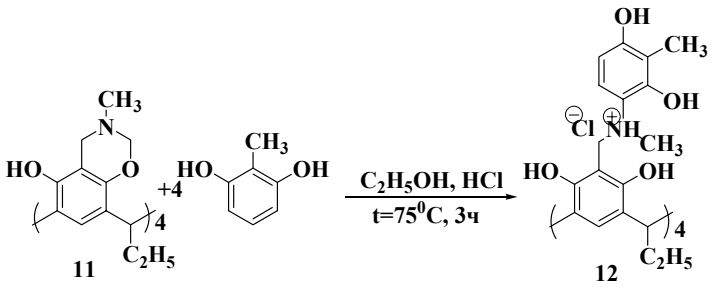


Рис.6

осадок промывали гексаном и высушивали при 30 °С (0.06 мм рт. ст.) до постоянной массы. Получили 0.97 г (89.3 %) соединения (**5а**), т. пл. 164-166 °С. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1075, 1108 (OMe), 1610 ($CH_{аром}$), 3172, 3292 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д., (*J*, Гц): 0.88-1.10 м (48H,$CH_2CH_2CH_3$, NCH_2CH_3, $C(CH_3)_2$), 1.24-1.26 м (8H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.06-2.13 м (8H, $CHCH_2$), 2.40 м (16H, NCH_2CH_3, NCH_2CMe_2) 3.43 уш. с.(24H, OCH_3) 3.60-3.80 м (8H, $C_{аром}CH_2N$), 3.89 с (4H, CH(OMe), 4.26 т (4H, $CHCH_2$, ^3J 7.12), 7.03 с. (4H, $CH_{аром}$). Найдено, (%): C 68.28; H 8.92; N 3.23. $C_{80}H_{132}N_4O_{16}$. Вычислено, (%):C 68.34; H 9.46; N 3.99.

N-(2,2-Диметил-3,3-диметоксипропан-1-ил)-N-этиламин (4). Смесь 33.2 г гидрохлорида этиламина, 16.5 г параформа и 42.0 г изобутилальдегида (I) нагревали при перемешивании 6 ч, из реакционной массы на водоструйном насосе удаляли избыток альдегида. Оставшуюся реакционную массу растворяли в 125 мл метанола, насыщенного хлороводородом, смесь кипятили 14 ч с обратным холодильником в токе хлороводорода. Реакционную массу нейтрализовывали 10% раствором KOH в метаноле, выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали и промывали водным раствором едкого натра. Отделяли органический слой, водный слой трижды промывали диэтиловым эфиром, эфирные вытяжки и органический слой объединяли, высушивали над сульфатом магния. Через 24 ч отделяли сульфат магния, фильтрат упаривали и перегоняли в вакууме водоструйного насоса. Получили 33.4 г (46.8 %) соединения (III), т. кип 73-76 °С (10 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4375. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1076, 1108 (OMe), 3342 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д, (*J,* Гц): 0.81 с (6H, $C(CH_3)_2$), 0.92-1.11 м (3H, NCH_2CH_3), 2.37 с (8H, CH_2CMe_2), 2.51 к. (8H, NCH_2Me,^3J 10.47), 3.39 уш.с.(24H, OCH_3), 3.92 с (4H, $CH(OMe)_2$. Найдено, (%):N 7.96. $C_9H_{21}NO_2$. Вычислено, (%):N 8.00.

Синтез 4,6,10,12,16,18,22,24-октагидрокси-5-[(N-(2,2–диметил-2-формилэтил))N-этиламинометил]-2,8,14,20-тетрагексилпентацикло[9.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен

К 3.75г каликс[4]резорцинарена (1) растворенного в 40 мл этанола, прикапали по каплям 0.55г аминоальдегида **(6)**, и 0.32г водного раствора формалина. Выпавший осадок отфильтровывали, переосаждали из диэтилового эфира в этанол. высушивали при 30 °С (0.06 мм рт. ст.) до постоянной массы. Получили 2.35 г (52.87%) соединения (7а). Найдено (%): C, 75.58; H, 9.45; N, 1.29. $C_{88}H_{140}N_4O_{12}$. Вычислено (%): C, 75.18; H, 9.37; N, 1.34 . ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1610 (CH аром.), 3300 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H (d-ацетон), δ, м.д.,(J, Гц): 0.9 т,(12 H, $CHCH_3$, ^{3}J 6.9 Гц), 1.31-1.39 м (9 H, NCH_2CH_3, $C(CH_3)_2$, 40 H, $(CH_2)_5CH_3$), 2.18 уш.с. (8 H, $CHCH_2$); 2.48 м (2H, NCH_2CH_3), 2.68 (уш.м, 2 H, NCH_2C), 3.81 (м, 2 H, $C_{ar}.CH_2N$); 4.26 уш.м. (4 H, $CHCH_2$), 6.24, 6.25 с (3H , о-CH_{ar}), 7.49, 7.56 (с, 4 H, м-CH_{ar}.), 9.60 с (1H, CH(O))

Синтез 4,6,10,12,16,18,22,24-Октагидрокси-5,11,17,23-тетракис (N-[2,2-бис(2,4–дигидрокси-3-метиларил)этил]-N-метиламинометил) тетрагидрохлорид]-2,8,14,20-тетраметилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаена (10)

К перемешивающемуся раствору 1г (0.94ммоль) каликсарена в 7мл этанола и 7 мл воды и 1.8 мл HCl, прикапали 0.93г (7.5 ммоль) 2-метилрезорцина. Далее реакционная смесь была нагрета до 75^{0}С и через 3ч остужена до комнатной температуры. Растворитель был удален в вакууме водоструйного насоса. Грязный продукт был растворен в воде и промыт хлороформом. Водный слой был удален в вакууме и осадок переосажден из этанола в диэтиловый эфир. Получили 1.7г соединения **(10)**, т.пл. >330^{0}С. Выход 92.9% . Найдено(%): C, 55.86; H, 5.84; N, 2.86; Cl, 8.89;. $C_{104}H_{120}N_4O_{24}Cl_4$. Вычислено (%): C, 64; H, 6.15; N, 2.87; Cl, 7.28. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1595 (CHar); 2668 (NHCl); 3201 (OH), 3440 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H (гетероядерная корреляция)1.65 д (12H, CH_3, ^{3}J 6.9), 2.1 с (24H, $CarCH_3$), 2.82 с (12H, NCH_3); 3.60 уш. с, (4H, CHaCHb), 3.68(уш. s, 4H, CHaCHb), 4.27 – 4.41 уш.с (8H, NCH_2, 4H CHk), 5.04 (t, 4H, CH_2CH, ^{3}J 5.24), 6.28 уш. с (8H, CHm (res)), 6.64 м (8H, CHp (res)), 7.16 м (4H, CHp(cal). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д.): 156.39(C_{arom}OH mres, in), 154,28 (C_{arom}OH kal,; 152.11 (C_{arom}OH mres, out), 128.32($C_{arom}CH_k$), 126.89 (CHk), 126.39 ($CH_{пмер}$), 119.37 ($C_{arom}CH_2$), 116.96 ($CarCH_3$), 110.10 (CHar(mmres)), 107.52 (CHCar(mres)), 61.15 (NCH_2), 53.5(CH_2N), 41.58 (N-CH_3), 35.02 ($CHCH_{2d}$), 30.92 (CHk), 20.29 (CH_3), 9.04 (CH_3mer)

Синтез 4,6,10,12,16,18,22,24-Октагидрокси-5,11,17,23-тетракис (N-[(2,4–дигидрокси-3-метиларил)метил]-N-метиламинометил) тетрагидрохлорид]-2,8,14,20-тетраэтиллпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаена (10)

1.06г оксазина **(11)** и 0.8г 2-метилрезорцина в 10мл этанола и 0.8 мл соляной кислоты кипятили в

течении 2ч. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса. Остаток переосаждали из этанола в диэтиловый эфир и высушивали при 30 °С. Вычислено (%): C, 61.45; H, 6.30; N,3.98;Cl, 9.08. $C_{72}H_{88}N_4Cl_4O_{16}$ Найдено: C, 61.30; H, 6.45; N,3.96. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1608 (CH_{ar}); 2734 (NH^+Cl^-); 3170 (OH); 3265 (OH)) Спектр ЯМР ^{1}H [(CD_3OD), δ, м. д, (*J,* Гц)]: 0.96 т (12H, $\underline{CH}_3$, $^3J_{HH}$ 6.6), 2.13 уш. м (12H, $C_{ar}\underline{CH}_3$); 2.29 уш.с. (8H, $\underline{CH}_2CH_3$); 2.49, 2.56 уш.с.(12H, $N\underline{CH}_3$); 4.11-4.34 уш.м. (20H, $N\underline{CH}_2(CH_3)Ar$, $\underline{CH}kCH_2$, $Ar\underline{CH}_2N(CH_3)CH_2$), 6.44 м. (4H, CH_{ar}), 6.96, 7.05 д. (4H, CH_{ar}, $^3J_{HH}$, 6.97), 7.34 с. (4H, CH_{ar}).

Библиографический список

1 Gutsche C. D. *Calixarenes.* Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **1989**, P.132.

2 Vicens J., Böhmer V. *Calixarenes, a Versatile Class of Macrocyclic Compounds.* Kluwer Acad. Publ., Dodrecht, **1991**. P.15.

3 Asfari Z., Böhmer V., Harrowfield J., Vicens J. *Calixarenes 2001*. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, Boston, London. **2001**.

4 Matsushita, Y., Matsui, T. // Tetrahedron Letter.- **1993**.-34.- P. 7433-7436

5 Autwood, J.L., Szumna, A. // Chemical Communications. – **2003**. - P. 940-941.

6 Autwood, J.L., Szumna, A. // Journal American Chemical Society. – **2002**.- 124. - P. 10646-10647.

7 Бурилов, А.Р. Вагапова, Л.И., Пудовик, М.А Хабихер, В.Д., Коновалов, А.И. // Известия АН, серия химическая. - **2003**. - №10. - С. 2155-2156.

8 Бурилов, А.Р., Вагапова, Л.И., Пудовик, М.А., Паширова, Т.Н., Рыжкина, И.С., Кудрявцева, Л.А., Тимошева, А.П., Хабихер, В.Д., Коновалов А.И. // Известия АН, серия химическая. - **2006**. - №5. - С. 888-891.

9 Бурилов, А.Р. Вагапова, Л.И., Пудовик, М.А., Коновалов, А.И. //ЖОХ. - **2007**. - Т. 77. Вып.4. - С.695-697.

Новые подходы к синтезу несимметричных гетероциклсодержащих краун-эфиров*

Валова М.С.,* Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Корякова О.В., Русинов Г.Л.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041 Екатеринбург. Факс: (343) 369-30-58; тел: (343)362-30-58; E-mail:fedorova@ios.uran.ru

Обнаружена различная реакционная способность терминальных групп халконо-подандов при взаимодействии с N-нуклеофилами обусловленная склонностью поданда к координации молекул реагента. Разразработан новый подход к синтезу несимметричных гетероциклсодержащих краун-эфиров, которые могут использоваться в процессах селективного связывания или распознавания органических (в том числе хиральных) молекул.

Введение

Макроциклические соединения, имеющие симметричную молекулярную полость, представляют интерес для селективного связывания катионов металлов, тогда как для распознавания несимметричных органических молекул более интересны лиганды с несимметричной молекулярной полостью[1]. Введением в такие соединения азотсодержащих гетероциклов (особенно хиральных), можно регулировать рецепторную селективность, в том числе, в отношении оптически активных молекул. Однако способы получения несимметричных макрогетероциклических соединений практически не разработаны[2,3]

Нами обнаружена различная реакционная способность терминальных групп халконо-подандов **1** в реакциях с такими N-нуклеофилами как аминоазолы, мочевина или гуанидин (таблица №1) и разработан простой метод синтеза макрогетероциклов **3**,**6**.

Дизамещенные поданды типа **2** и **5** были получены при использовании 2-кратного избытка *N*-нуклеофила.

Различия в реакционной способности терминальных групп халконо-подандов **1** связаны с

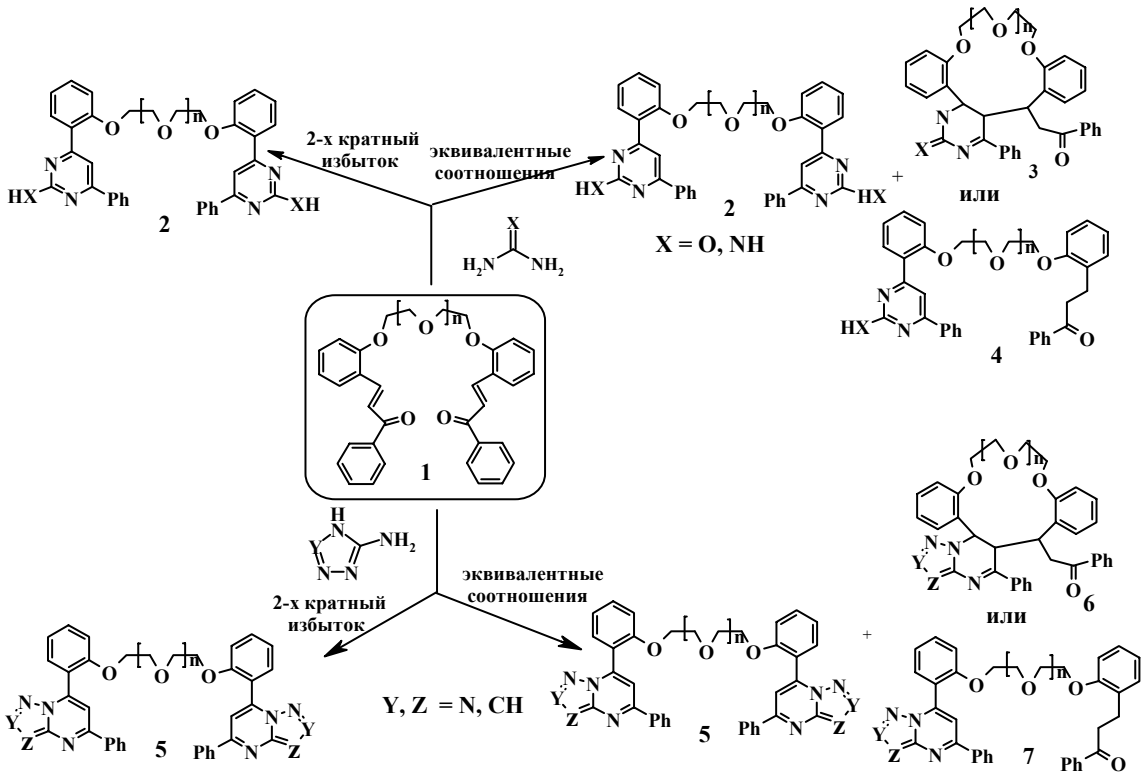


Схема 1. Взаимодействие халконо-поданда **1** с N-нуклеофилами

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 06-03-33172, 07-03-96111-урал, 07-03-96113-урал), Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ 3758.2008.3); а также Президиума РАН (проект «Дизайн новых супрамолекулярных структур содержащих гетероциклические фрагменты»). Исследование строения соединений проводилось в центе коллективного пользования ИОС УрО РАН.*

их склонностью к координации *N*-нуклеофилов, которая была подтверждена методами УФ и ИК-спектроскопии.

РСА анализ халконо-подандов **1** и некоторых интермедиатов исследуемых реакций позволяет прояснить механизм образования несимметричных гетероциклсодержащих краун-эфиров **3**, **6**. Характерная для молекул халконо-подандов **1** S-образная конфигурация со сближенными до 5 – 8 Å терминальными группами (Рис. 1) способствует сближению координированной молекулы *N*-нуклеофила с β-углеродным атомом енона одной из терминальных групп халконо-поданда. При этом в результате межмолекулярного михаелевского 1,4-присоединения *in situ* генерируется новый *C*-нуклеофильный центр, который, в свою очередь, при сближении с β-углеродным атомом енона соседней концевой группы в ходе второго внутримолекулярного 1,4-присоединения приводит к формированию макрогетероцикла. Согласно данным ЯМР H^1 спектроскопии и РСА, образуется только один диастереомер в виде рацемической смеси *S,R,S*/*R,S,R* изомеров. Такая высокая стерео- и региоселективность процесса связана с предорганизацией молекулы **1**, также с темплатным эффектом ионов K^+.

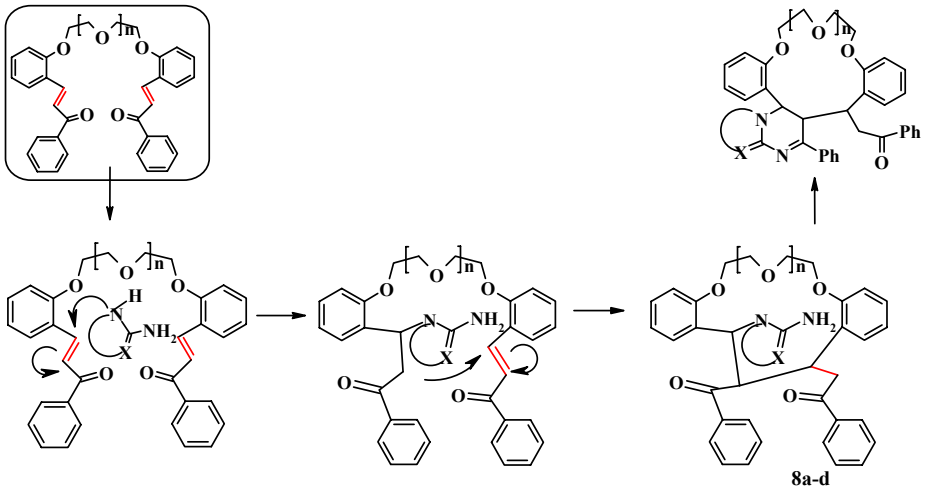
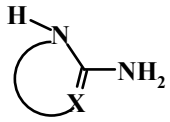
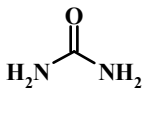
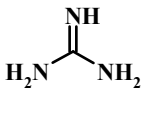
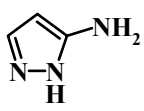
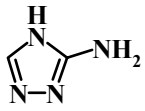
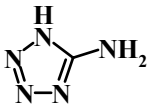


Схема 2. Механизм взаимодействия халконоподанда **1** с N-нуклеофилами

Таблица 1. Структура N-нуклеофилов

Соединение	**8a**	**8b**	**8c**	**8d**	**8e**
					

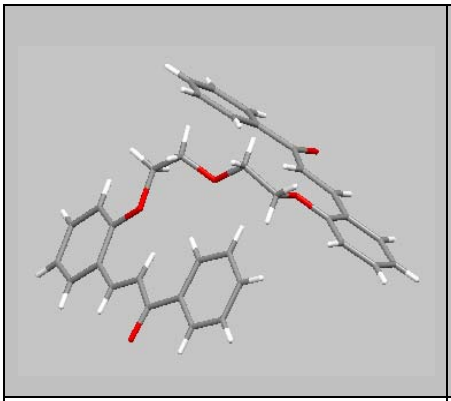


Рис. 1. Геометрия молекулы соединения **1** (n=1) по данным РСА

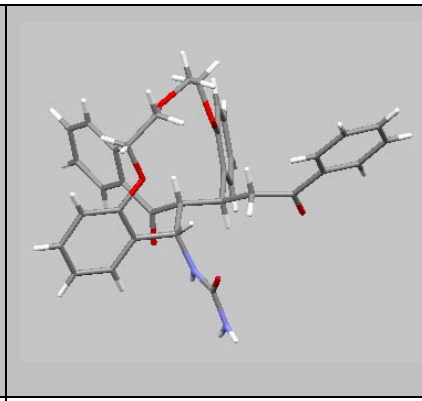


Рис. 2. Геометрия молекулы соединения **8a** (n=1) по данным РСА

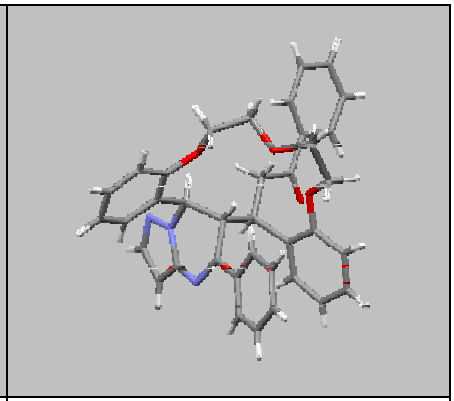


Рис. 3. Геометрия молекулы соединения **5** (n=1, Y, Z =CH) по данным РСА

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировали на ИК – Фурье спектрометре Spectrum One фирмы «PerkinElmer» с помощью приставки диффузного отражения (Diffuse Reflectance Sampling Accessory (DRA)). Спектры ЯМР ^{1}H записаны в ДМСО-d_6 на приборе «Bruker-400» с рабочей частотой 400 МГц и ТМС в качестве внутреннего стандарта. Рентгеноструктурный анализ соединений проводили на автоматическом дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD детектором (MoKα излучение, λ = 0.71073 Å, графитовый монохроматор, T = 295 K). Температуры плавления определяли на микронагревательном столике «Boetius». ТСХ осуществляли на пластинках Silufol-254, элюент: этилацетат. Пятна проявляли парами йода.

Общий метод синтеза подандов и краун-эфиров 2-6

К раствору 0,0005 моль халконо-поданда **1** в 2 мл ДМФА прибавляли 0,001 моль соответствующего N-нуклеофила (эквимолярные количества) и 0,001 моль трет-бутилата калия или КОН. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 30-40 часов при температуре 70°C, а затем разбавляли водой до 50 мл, нейтрализовали и отфильтровывали выпавший осадок. Выделение дизамещенных подандов **2, 5**, и краун-эфиров **3, 6** осуществляли с помощью хроматографии на колонке заполненной SiO_2 элюируя смесью бензол:ацетонитрил 3:1.

Строение некоторых симметричных и несимметричных подандов и макрогетероциклов подтверждено данными РСА. (рис. 1-3)

Таким образом, разработан новый подход к синтезу несимметричных гетероциклсодержащих краун-эфиров, которые могут использоваться в процессах селективного связывания или распознавания органических (в том числе хиральных) молекул.

Библиографический список

1. Tracey Pirali, Gian Cesare Tron, and Jieping Zhu.// Organic Letters. **2006**, Vol. 8, No. 18, P. 4145-4148
2. C. Scott Hartley and Jeffrey S. Moore.// J. Am. Chem. Soc. **2007**, Vol. 129, P. 11682-11683.
3. Pierre Cristau, Jean-Pierre Vors, and Jieping Zhu.// Organic Letters, **2001**, Vol. 3, No. 25. P. 4079-4082

Неокислительные трансформации σ^H-аддуктов 1-этил-1,4-диазиния – новый инструмент для синтеза полициклических систем*

Вербицкий Е.В.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041, ул. С. Ковалевской 22, г. Екатеринбург. Тел: (343)362-32-31; E-mail: Verbitsky@ios.uran.ru

Показана возможность использования неокислительных трансформаций σ^H-аддуктов N-алкилпиразиниевых солей для синтеза широкого ряда конденсированных гетероциклических соединений – пиразино[2,3-*c*]пиридазинов, триазациклопента[*a*]инденов, пирроло[1,2-*a*]пиразинов, тетраазафенантрена, тетраазабензо[*b*]флуорена и пентаазафлуорена.

Введение

В последние годы активно развиваются методы модификации π-дефицитных азароматических систем, в частности 1,4-диазинов, включающие нуклеофильную атаку на один Csp^2-H фрагмент или два соседних атома углерода в ароматическом кольце[1-5]. При этом использование A_N^H-A_N^H, S_N^H-S_N^H и других тандемных реакций позволяет получить широкий круг конденсированных азагетероциклов. Промежуточными соединениями в таких реакциях являются σ^H-аддукты, устойчивость которых меняется в широких пределах. Такой весьма ограниченный синтетический потенциал σ^H-аддуктов делает целесообразным поиск новых, нетрадиционных путей модификации аддуктов, с целью создания молекул, труднодоступных в рамках традиционных синтетических подходов.

Данная работа посвящена рассмотрению возможностей неокислительных трансформаций стабильных σ^H-аддуктов 2,3-дизамещенных пиразиниевых солей.

Результаты и обсуждение

Ранее[6,7] нами была показана возможность использования 6-алкокси-5-нитроалкилзамещенных 1,4,5,6-тетрагидропиразинов **1a-c** в качестве 1,3-*N,C*-динуклеофильных реагентов в реакциях с катионами азиния. А именно осуществлен синтез произвоных пентаазафлуорена **2a,b** и тетраазабензо[*b*]флуорена **3a,b**, основанный на циклизациях 2,3-дициано-6-алкокси-5-нитрометил-1,4,5,6-тетрагидропиразинов

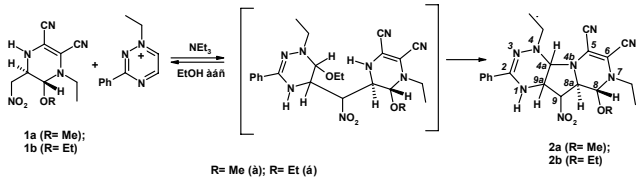


Схема № 1

1a,b с катионами 1,2,4-триазиния и хиноксалиния (схемы 1 и 2).

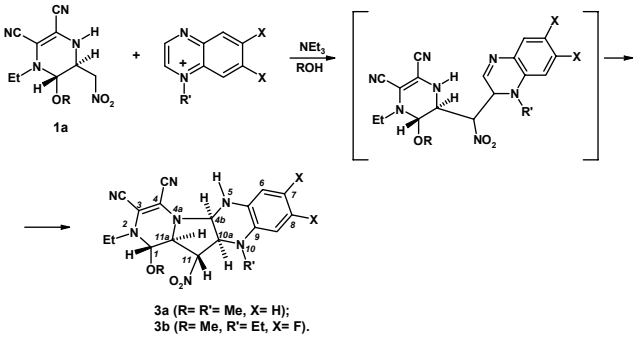


Схема № 2

В продолжении работ по изучению свойств σ^H-аддуктов 2,3-дизамещенных пиразиниевых солей нами были исследованы неокислительны трансформации O- и C-аддукты солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния **4-7**.

Показана возможность превращения O-аддуктов **4,5** в C-аддукты **6,7** в реакциях с CH-активнми соединениями в кислой среде. Предложен вероятный механизм протекания данной реаккции (схемы 3).

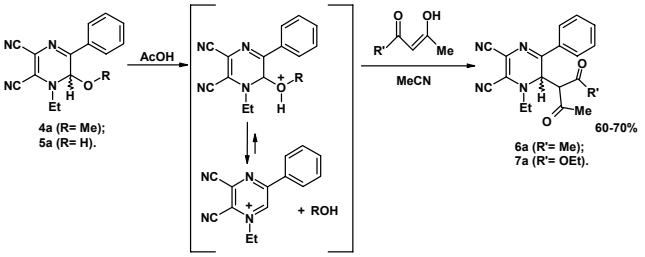


Схема № 3

Установлено, что C-аддукты **6a,c** и **7a,c,** несущие реакционноспособные карбонильные группы, вступают в циклизации с гидразингидратом при кипячении в этаноле с образованием производных пиразино[2,3-*c*]пиридазинов **8a,c** и **9a,c**, причем в случае ацетилацетонового производного наблюдается отще-

* *Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 07-03-12112-офи, 07-03-96113-р_урал_а, 07-03-96123-р_урал_а, ВНШ-3758.2008.3.*

пление одной ацетильной группы, тогда как в реакциях с соединениями **7a,c** этого не происходит. Кроме того, в результате реакции соединений **6a,c** с гидразином образуются ожидаемые пиразольные производные **10a,c** (схема 4). Строение полученных соединений **8a** и **9a** установлено на основании данных РСА.

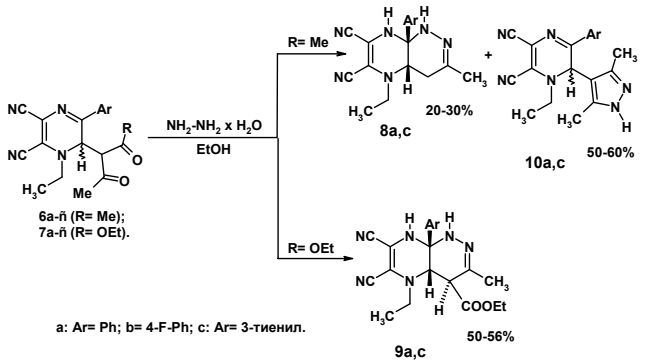


Схема № 4

Реакции соединений **6a,c** с гидроксиламином протекают сложнее, приводя к образованию производных 3a,3b,4,7,7a,8a-гексагидро-1,8-диокса-2,4,7-триазациклопента[*a*]индена **11a**,**c** (схема 5). На основании данных РСА для полученных продуктов и данных ЯМР ^{1}H нами предложен вероятный механизм протекания данных реакций.

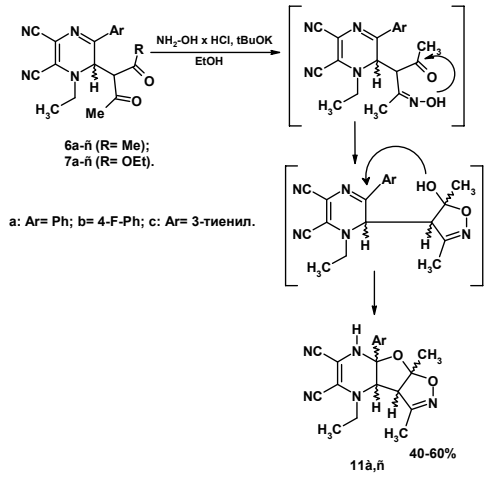


Схема № 5

При кипячении **6a,c** в спирте с 1,2-этилендиамином **12a** или 1,2-пропилендиамином **12b** наблюдалось отщепление одной ацетильной группы с образованием 5-(гет)арил-6-(2-оксопропил)-1-этил-1,6-дигидропиразин-2,3-дикарбонитрилов **13a,c**, структура которых была исследована методом РСА на примере соединения **13a** (схема 6). Побочных

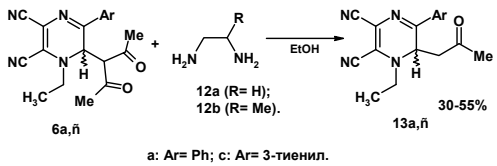


Схема № 6

продуктов взаимодействия в данных реакциях выделить не удалось.

Реакции аддуктов **9a,c** в аналогичных условиях приводили к сложным многокомпонентным смесям (по данным ТСХ).

Показано, что стабильные C- и O-σ^H-аддукты, могут вступать в реакцию с терминальными арилалкинами с образованием замещенных производных пирроло[1,2-*a*]пиразинов. Так, при кипячении дигидропиразинов **5a, 6a,c,d** и **7a** в *орто*-ксилоле в присутствии фенил- или 4-бромфенилацетилена образуются 8-фенил- или 8-(4-бромфенил)-3-(гет)арил-6-метилпирроло[1,2-*a*]пираз-ин-1-карбонитрилы **14a-e** (схема 7). Строение соединений **14a-e** установлено на основании данных ЯМР ^{1}H, ^{13}C и РСА на примере 3-(3-бензо[*b*]тиенил)-8-фенил-6-метилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрила **14c**.

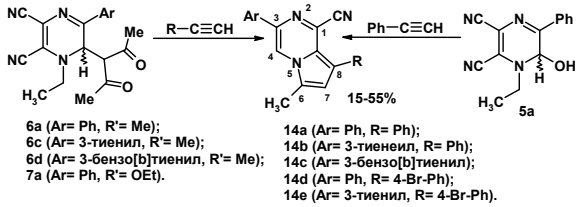


Схема № 7

С целью изучения механизма данной реакции нами была исследована термическая стабильность O- и C-моноаддуктов **5a**, **6a,c,d** и **7a**, в ходе которой нами было обнаружено, что при кипячении **6a,c** и **5a** в *орто*-ксилоле в течении 2 часов образуются 4,5-ди(гет)арил-4a,4b,9,10-тетрагидро-3,6,8a,10a-тетраазафенантрен-1,2,7,8-тетракарбонитрилы **15a,b** в виде смеси двух диастереомеров (схема 8).

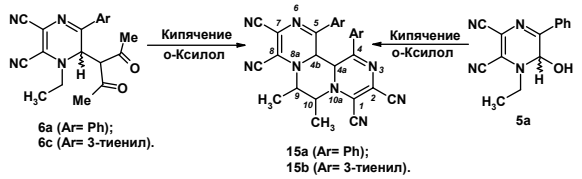


Схема № 8

Строение и относительные конфигурации асимметрических центров в соединениях **15a,b** доказаны на основании данных спектров ЯМР ^{1}H, ^{13}C, включая 2D эксперименты ^{1}H-^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC и ^{1}H-^{13}C HMBC. Анализ спектральных данных позволил провести конфигурационное отнесение изомеров соединений **15a,b**. Мажорный изомер **15A** представляет собой одну из хиральных форм трициклической системы, тогда как минорный изомер **15B** – одну из *мезо*-форм (схема 9).

Поскольку процессы димеризации обычно связаны с участием радикальных частиц, в работе была предпринята попытка их обнаружения в реакцион-

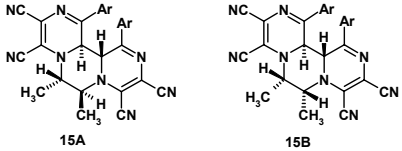


Схема № 9

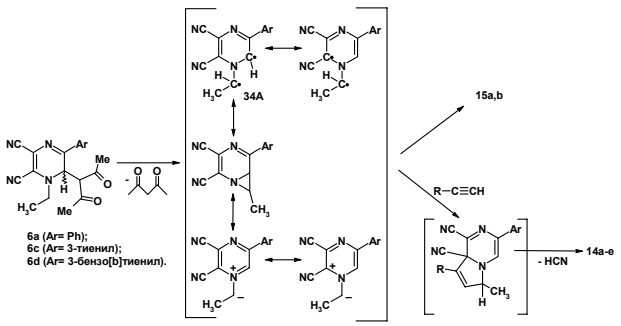


Схема № 10

ных смесях методом ЭПР. На основании проведенного ЭПР-исследования предожен механизм протекания данных превращений, а также наиболее вероятная структура образующихся в реакции радикальных частиц (схема 10).

Таким образом, в работе исследованы неокислительные трансформации моно- и диаддуктов 2,3-дизамещенных пиразиниевых солей и показаны их широкие возможности для синтеза разнообразных полициклических структур.

Экспериментальная часть

Получение соединений **4-7** описано в статье[8]. Синтез структур **8-11, 13** приведен в статье[9].

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на приборе “Bruker DRX-400”, рабочие частоты 400 и 100 МГц, соответственно. В качестве внутреннего стандарта использовали ТМС. Масс-спектры записаны на квадрупольном жидкостном хроматомасс-спектрометре “Shimadzu” LCMS-2010 в CH_3CN со скоростью сканирования 0.25 мл/мин на колонке “Supelco LC-18” (4.6×250 мм) в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов. Тип ионизации – химическая при атмосферном давлении (APCI, atmospheric pressure chemical ionization) или электрораспыление (ESI, electrospray ionization), рабочее напряжение 4.5 кВ. Газ-носитель – азот, скорость потока 2.5 л/мин. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Perkin Elmer PE-2400. Температуры плавления определены на комбинированных столиках Boetius и не корректированы.

Общая методика получения 4,5-ди(гет)арил-9,10-диметил-4a,4b,9,10-тетрагидро-3,6,8a,10a-тетраазафенантрен-1,2,7,8-тетракарбонитрилов (15a,b).

Раствор соединения **5a (6a** или **6b)** (1 ммоля) в 7 *мл орто*-ксилола кипятили с обратным холодильником 2 ч. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали MeCN (~20-30 мл).

9,10-Диметил-4,5-дифенил-4a,4b,9,10-тетрагидро-3,6,8a,10a-тетраазафенантрен-1,2,7,8-тетракарбонитрил (15a).

Продукт **15a** получен в виде темно-красного порошка. Т. пл. 253-255 °C (разл.). Найдено (%): C, 71.62; H, 4.41; N, 23.95. $C_{28}H_{20}N_8$. Вычислено (%):C, 71.78; H, 4.30; N, 23.92. ЯМР ^{1}H (ДМФА-d_7, δ, м.д. / *J*, Гц): мажорный изомер 1.95 (д, 6H, 2*CH_3, *J* = 6.9); 4.33 (к, 2H, H9, H10, *J* = 6.9); 6.45 (с, 2H, H4a, H4b); 7.19 (д.д, 4H, H*m*, *J* = 8.5, 7.3); 7.39 (т.т, 2H, H*p*, *J* = 7.3, 1.2); 7.72 (д.д, 4H, H*o*, *J* = 8.5, 1.2); минорный изомер 1.81 (т, 3H, CH_3, *J* = 7.5); 1.87 (т, 3H, CH_3, *J* = 6.9); 4.44 (к.д, 1H, H10(9), *J* = 6.9, 3.2); 4.83 (к.д, 3H, H9(10), *J* = 7.5, 3.2); 6.29 и 6.55 (два д, оба по 1H, H4a, H4b, *J* = 8.6); 7.22-7.27 (м, 4H, H*m*); 7.42-7.46 (м, 2H, H*p*); 7.60 (д.д, 2H, H*o*, *J* = 8.6, 1.2)*. ЯМР ^{13}C (ДМФА-d_7, δ, м.д.): мажорный изомер 15.45 (2*CH_3); 48.95 (C4a, C4b); 62.27 (C9, C10); 108.86, 112.42 (2*CN); 117.72 (C2, C7); 124.40 (C1, C8); 127.77 (C*o*); 128.86 (C*m*); 132.46 (C*p*); 135.72 (C*i*); 150.13 (C4, C5); минорный изомер 10.25 (CH_3); 16.14 (CH_3); 47.94, 56.15 (C4a, C4b); 63.11, 63.61 (C9, C10); 109.40, 112.03, 113.04, 113.98 (4*CN); 117.49, 117.58 (C2, C7); 120.97, 124.75 (C1, C8); 127.69, 128.03 (C*o*), 128.92, 129.05 (C*m*), 132.66, 132.78 (C*p*); 135.45, 135.58 (C*i*); 150.50, 151.55 (C4, C5). LC/MS-спектр, *m/z* (I,%): 467 $[M-H]^+$ (100), 467 $[M]^+$ (32).

9,10-Диметил-4,5-ди-(3-тиенил)-4a,4b,9,10-тетрагидро-3,6,8a,10a-тетраазафенантрен-1,2,7,8-тетракарбонитрил (15b).

Найдено (%): C, 59.88; H, 3.51; N, 23.15. $C_{24}H_{16}N_8S_2$. Вычислено (%):C, 59.98; H, 3.36; N, 23.32. Продукт **15b** получен в виде темно-красного порошка. Т. разл. 274-276 °C. ЯМР ^{1}H (ДМФА-d_7, δ, м.д. / *J*, Гц): мажорный изомер 1.90 (т, 6H, 2*CH_3, *J* = 6.9); 4.26 (к, 2H, H9, H10, *J* = 6.9); 6.16 (с, 2H, H4a, H4b); 7.04 (д.д, 2H, H4 – 3-тиенил, *J* = 5.2, 1.3); 7.37 (д.д, 2H, H5 – 3-тиенил, *J* = 5.2, 2.7); 8.65 (д.д, 2H, H2 – 3-тиенил, *J* = 2.7, 1.3); минорный изомер 1.77 (т, 3H, CH_3, *J* = 7.5); 1.82 (т, 3H, CH_3, *J* = 6.9); 4.35 (к.д, 1H, H10(9), *J* = 6.9, 3.2); 4.66 (к.д, 3H, H9(10), *J* = 7.5, 3.2); 6.16 и 6.42 (два д, оба по 1H, H4a, H4b, *J* = 8.8); 7.06 (д.д, 1H, H2(2') – 3-тиенила, *J* = 2.8, 1.3); 7.40 (д.д, 1H, H5(5') – 3-тиенила, *J* = 5.1, 2.8); 7.44 (д.д, 1H, H5(5') – 3-тиенила, *J* = 5.1, 2.8); 8.24 (д.д, 1H, H2(2') – 3-тиенила, *J* = 2.8, 1.3)**. ЯМР ^{13}C (ДМФА-d_7, δ, м.д.): мажорный изомер 15.47 (CH_3); 50.26 (C4a, C4b); 61.59 (C9, C10); 109.39, 112.54 (CN); 117.78 (C2, C7); 123.84 (C1, C8); 126.53 (C4 – 3-тиенил); 127.63 (C5 – 3-тиенил); 130.68 (C2 – 3-тиенил); 140.16 (C3 – 3-тиенил); 146.56 (C4, C5); минорный изомер 10.28 (CH_3); 16.17 (CH_3); 49.42, 57.60 (C4a, C4b); 62.39, 63.21 (C9, C10); 110.06, 112.13, 113.60, 114.13 (CN); 117.54, 117.67 (C2, C7); 120.29, 124.11 (C1, C8); 126.34, 127.72, 128.03, 130.08, 130.33, 131.32 (C2, C2', C4, C4', C5, C5' 3-тиенила); 139.87, 139.89 (C3, C3' 3-тиенила); 146.78, 147.90 (C4, C5). LC/MS-спектр, *m/z* (I,%): 479 $[M-H]^+$ (100), 480 $[M]^+$ (33), 481 $[M+H]^+$ (11).

Библиографический список

1. Chupakhin O.N., Charushin V.N., van der Plas H.C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. N.-Y.: Academic Press, **1994**. – 365 pp.
2. Makosza M., Wojciechowski K. // *Chemical Reviews*. **2004**. *V. 104*. P. 2631.

* Сигналы протонов H*o* перекрываются сигналами мажорного изомера.

** Сигналы протонов H4 и H4' 3-тиенила перекрываются сигналами мажорного изомера.

3. Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Pure and Applied Chemistry*. **2004**. *V. 76, № 9*. P. 1621.
4. Матерн А.И., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Успехи химии*. **2007**. *Т. 76. №1.* С. 27.
5. Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Mendeleev Communications.* **2007**. *V. 17*. P. 249.
6. Rusinov G.L., Slepukhin P.A., Charushin V.N., Dyachenko O.A., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Verbitsky E.V., Kodess M.I., Chupakhin O.N. // *Mendeleev Communications.* **2006**. *V. 16. № 1.* P. 26.
7. Слепухин П.А., Мочульская Н.Н., Сидорова Л.П., Русинов Г.Л., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Кажева О.Н., Чехлов А.Н., Дьяченко О.А., Чарушин В.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая.* **2005**. *№ 9*. С. 2132.
8. Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Слепухин П.А., Гришаков А.Н., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Чарушин В.Н. // *Журнал органической химии*. **2008**. *Т. 44, №2*. С. 305.
9. Вербицкий Е.В., Слепухин П.А., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2008**. *№3*. С. 639.
10. Вербицкий Е.В., Слепухин П.А., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2008**. в печати рег. № 0185.

Синтез производных 4-(индол-1-ил)-5-оксопролина и 4-(индол-1-ил)-2-оксиметилпирролидина*

Вигоров А.Ю.,* Низова И.А., Краснов В.П.

[a] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041, ул. С. Ковалевской/ Академическая, 22/20, Екатеринбург. Факс: 343 374 1189; тел: 343 362 3496; E-mail: ca@ios.uran.ru*

В результате нуклеофильного замещения галогена в 4-бромпроизводном (*S*)-глутаминовой кислоты с последующим удалением защитных групп и замыканием лактамного цикла синтезирован (2*S*,4*S*)-4-(индолин-1-ил)-5-оксопролин. Осуществлено окисление фрагмента индолина во фрагмент индола, а также восстановление лактамной и сложноэфирной карбонильных групп с образованием производного (2*S*,4*S*)-4-(индол-1-ил)-2-оксиметилпирролидина.

Введение

Производные 5-оксопролина (пироглутаминовой кислоты) проявляют разнообразную биологическую активность[1–4] и используются в качестве хиральных строительных блоков в органическом синтезе[5], в частности, для получения замещенных пролинов и пролинолов (2-оксиметилпирролидинов), которые в свою очередь также представляют интерес как биологически активные соединения[6] и катализаторы асимметрического синтеза[7].

Фрагмент индола входит в состав ряда биологически активных соединений и лекарственных средств. В литературе описаны производные 5-оксопролина[8] и пролина[9], содержащие в своей структуре фрагмент индола, присоединенный к цепи аминокислоты через положение 3 индольной системы. С(4)-Производные 5-оксопролина и пролина с индол-1-ильным заместителем до настоящего времени неизвестны.

Ранее[10,11] нами был разработан метод синтеза стереоизомеров 4-аминопроизводных 5-оксопролина, который заключался в нуклеофильном замещении галогена в диметиловом эфире (2*S*,4*S*)-4-бром-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (**1**) на остаток ариламина, выделении преобладающего (2*S*,4*S*)-диастереомера продукта нуклеофильного замещения с последующим удалением защитных групп и замыканием лактамного цикла.

Целью настоящей работы являлся синтез стереоизомеров производных 5-оксопролина и 2-оксиметилпирролидина, содержащих индол-1-ильный заместитель в положении 4.

Результаты и обсуждение

Нами осуществлено нуклеофильное замещение брома в бромпроизводном **1** на остаток индолина (схема 1) посредством кипячения соединения **1** с индолином в MeCN.

Соотношение диастереомеров диметилового эфира (2*S*,4*RS*)-4-(индолин-1-ил)-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (**2**) в реакционной смеси составляло **2a**–**2b**, 77 : 23 (ЯМР ^{1}H). Индивидуальный диастереомер **2a** (*de* 97%) выделен кристаллизацией с выходом 55% в расчете на **1**.

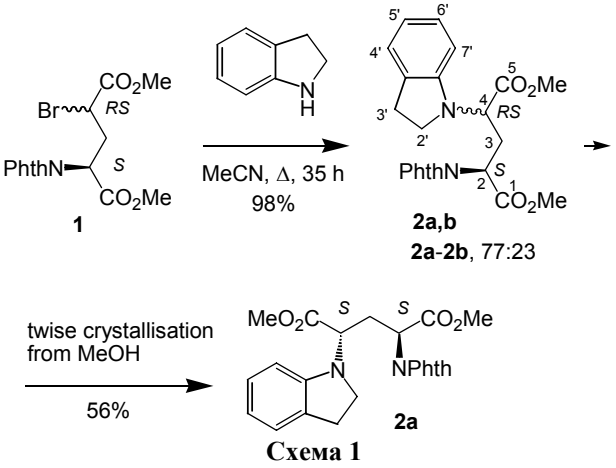


Схема 1

Отнесение конфигурации соединения **2a** сделано на основании данных спектроскопии ЯМР ^{1}H согласно известным закономерностям[12,13]. Ранее[11–13] было установлено, что взаимодействие бромпроизводного **1** с ароматическими аминами, в частности с 2-метилиндолином, протекает без рацемизации С(2)-хирального центра и с образованием избытка (2*S*,4*S*)-диастереомерных продуктов нуклеофильного замещения вследствие динамического кинетического разделения (как и в данном случае).

Для синтеза 4-(индол-1-ил)производных 5-оксопролина, исходя из соединения **2a**, требовалось: 1) удаление защитных групп, 2) замыкание лактамного цикла, 3) окисление фрагмента индолина во фрагмент индола. Нами были исследованы различные последовательности осуществления данных превращений (схема 2).

Гидролиз диметилового эфира **2a** путем кипячения в 6 М HCl с последующим нагреванием в вакууме при 130 °C позволил получить (2*S*,4*S*)-4-(индолин-1-ил)-5-оксопролин (**3**) с выходом 55%.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы РФ поддержки ведущих научных школ (грант НШ 3758.2008.3) и Молодежного конкурсного проекта УрО РАН «Синтез и исследование стереоизомеров 4-аминозамещенных пролинов и 5-оксопролинов» (2008 г).*

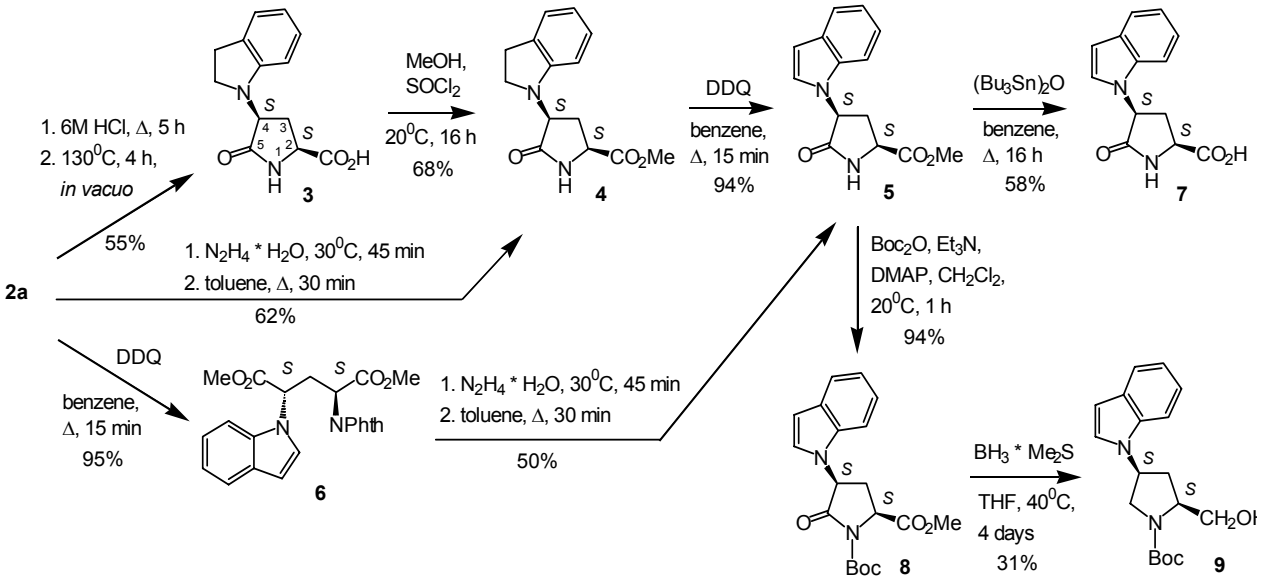


Схема 2

Этерификацией соединения **3** действием метанола и хлористого тионила синтезирован с выходом 68% метиловый эфир **4**, окисление которого 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ)[14] в бензоле привело к метиловому эфиру (2*S*,4*S*)-4-(индол-1-ил)-5-оксопролина (**5**) с выходом 94%. Общий выход соединения **5** по данному методу составил 35% в расчете на **2a**.

Гидразинолиз диметилового эфира **2a** с последующим замыканием лактамного цикла путем кипячения в толуоле позволил в одну стадию получить с выходом 62% метиловый эфир **4**. С учетом данной модификации общий выход соединения **5** составил 58% в расчете на **2a**.

Нами осуществлено окисление диметилового эфира **2a** DDQ с образованием диметилового эфира (2*S*,4*S*)-4-(индол-1-ил)-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (**6**) с выходом 95%. Гидразинолиз соединения **6** с последующим замыканием лактамного цикла позволил получить с выходом 50% метиловый эфир **5**. Общий выход соединения **5** по данному методу составил 48% в расчете на **2a**.

Превращение метилового эфира **5** в (2*S*,4*S*)-4-(индол-1-ил)-5-оксопролин (**7**) осуществлено путем нагревания с оксидом бис(трибутилолова) в бензоле по методу[15] (схема 2). Выход кислоты **7** составил 58 %.

Нами осуществлено восстановление лактамной и сложноэфирной карбонильных групп соединения **8** (полученного из метилового эфира **5** действием Boc_2O по методу[16]) действием комплекса $BH_3{\times}Me_2S$ в ТГФ[5]. Выход (2*S*,4*S*)-1-(*трет*-бутилоксикарбонил)-4-(индол-1-ил)-2-оксиметилпирролидина (**9**) составил 31%.

цис-Конфигурация 4-замещенных 5-оксопролинов **3**–**5**, **7** и **8** подтверждена данными спектроскопии ЯМР ^{1}H в соответствии с известными закономерностями[11,17]: 1) значения КССВ $^3J_{2-3A}$ и $^3J_{2-3B}$ близки между собой и находятся в диапазоне 7.9–9.3 Гц, 2) разница химических сдвигов неэквивалентных протонов C(3)H_2-группы 5-оксопролинового цикла ($\Delta\delta_{AB} = \delta_{3A} - \delta_{3B}$) составляет 0.69–0.78 м.д.

Таким образом, нами разработан метод синтеза (2*S*,4*S*)-стереоизомеров ранее неизвестных производных 5-оксопролина и 2-оксиметилпирролидина, содержащих индол-1-ильный заместитель в положении 4.

Экспериментальная часть

Диметиловый эфир (2*S*,4*RS*)-4-бром-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (**1**) получали по известной методике[18]. Использовали индолин, DDQ, $(Bu_3Sn)_2O$ и $BH_3{\times}Me_2S$ (Lancaster), Boc_2O (Fluka) и DMAP (ICN). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц) в $CDCl_3$ или ДМСО-d_6 с $SiMe_4$ в качестве внутреннего стандарта при температуре окружающей среды (если не указано особо). Химические сдвиги (δ) приведены в м.д., а КССВ (*J*) в Гц. Температуры плавления соединений определены на приборе Boetius. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-O анализаторе PE 2400, модель II (Perkin-Elmer). Углы вращения плоскости поляризации определены на поляриметре Perkin-Elmer Model 341. Для флэш-хроматографического разделения использовали силикагель Silica gel 60 0.063–0.040 мм (Lancaster), колонку высотой 7 см и диаметром 2 см. Для ТСХ использовали пластинки Сорбфил. Проявление в УФ свете и парами иода.

Диметиловый эфир (2*S*,4*RS*)-4-(индолин-1-ил)-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (2a,b). Бромпроизводное **1** (5.00 г, 13.01 ммоль, (2*S*,4*S*)-**1** – (2*S*,4*R*)-**1**, 1 : 1) и индолин (4.0 мл, 35.88 ммоль) кипятили в MeCN (30 мл) в течение 35 ч, отфильтровывали осадок, раствор упаривали, остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали последовательно водой (1×30 мл), 1 M HCl (3×30 мл), водным NaCl (1×30 мл), 5% $NaHCO_3$ (1×30 мл) и водным NaCl (2×30мл), сушили Na_2SO_4, упаривали.

Остаток сушили в вакууме при 50–60 °С над P_2O_5 в течение 8 ч. Получали 5.39 г (98%) смеси диастереомеров состава **2a**–**2b**, 77 : 23 (ЯМР ^{1}H).

Диметиловый эфир (2*S*,4*S*)-4-(индолин-1-ил)-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (2a). Смесь **2a**–**2b**, 77 : 23 (5.18 г) кристаллизовали из MeOH два раза. Получали соединение **2a** (2.90 г, 56%) в виде светло-желтых игольчатых кристаллов (*de* 97%), т.пл. 129–130 °С. Найдено (%): C, 65.67; H, 4.98; N, 6.58. $C_{23}H_{22}N_2O_6$ (422.44). Вычислено (%): C, 65.40; H, 5.25; N, 6.63. $[\alpha]_D^{25}$ –68.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$): 2.91 (м, 2H, H_AH_B(3)); 2.96–3.05 (м, 2H, H_AH_B(3')); 3.48 (д.д.д, 1H, H_B(2'), *J* = 9.4, 9.4, 8.8); 3.57 (с, 3H, C(5)O_2Me); 3.62 (д.д.д, 1H, H_A(2'), *J* = 9.4, 8.8, 5.7); 3.75 (с, 3H, C(1)O_2Me); 4.06 (д.д, 1H, H(4), *J* = 10.0, 5.7); 5.17 (д.д, 1H, H(2), *J* = 9.4, 3.6); 6.25 (д, 1H, H(7'), *J* = 7.9); 6.63 (д.д.д, 1H, H(5'), *J* = 7.5, 7.2, 0.8); 6.90 (д.д.д, 1H, H(6'), *J* = 7.9, 7.5, 1.0); 7.05 (д.д, 1H, H(4'), *J* = 7.2, 1.0); 7.76, 7.85 (оба м, по 2H, Phth).

(2*S*,4*S*)-4-(Индолин-1-ил)-5-оксопролин (3). Соединение **2a** (3.85 г, 9.11 ммоль) кипятили в течение 5 ч в 6 М HCl (25 мл). Охлаждали при –5 °С в течение ночи, отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали. Остаток сушили в вакууме над P_2O_5 и NaOH, затем нагревали в вакууме над P_2O_5 и NaOH при 130 °С в течение 4 ч. После кристаллизации из 40% водного этанола получали соединение **3** (1.23 г, 55%) в виде светло-серых мелких кристаллов, т.пл. 214–219 °С (с разл.). Найдено (%): C, 63.46; H, 5.73; N, 11.18. $C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246.27). Вычислено (%): C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. $[\alpha]_{546\ нм}^{25}$ +113.6 (*c* 0.5, MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6): 1.88 (д.д.д, 1H, H_B(3), *J* = 12.6, 9.6, 8.4); 2.59 (д.д.д, 1H, H_A(3), *J* = 12.6, 8.7, 8.0); 2.88 (м, 2H, H_AH_B(3')); 3.26 (д.д.д, 1H, H_B(2'), *J* = 8.4, 8.4, 8.4); 3.34 (д.д.д, 1H, H_A(2'), *J* = 8.4, 8.0, 8.0); 4.10 (д.д, 1H, H(2), *J* = 8.4, 8.0); 4.46 (д.д, 1H, H(4), *J* = 9.6, 8.7); 6.50 (д, 1H, H(7'), *J* = 7.9); 6.55 (д.д, 1H, H(5'), *J* = 7.3, 7.2); 6.94 (д.д, 1H, H(6'), *J* = 7.9, 7.3); 7.01 (д, 1H, H(4'), *J* = 7.2); 8.28 (с, 1H, NH); 12.93 (уш. с, 1H, CO_2H).

Метиловый эфир (2*S*,4*S*)-4-(индолин-1-ил)-5-оксопролина (4). ***А.*** К суспензии соединения **3** (278 мг, 1.13 ммоль) в абсолютном метаноле (4 мл) при –5°С добавляли по каплям при перемешивании хлористый тионил (202 мкл, 2.82 ммоль). Смесь выдерживали при –5°С в течение 1 ч, затем в течение 16 ч при 20 °С, упаривали, остаток растворяли в $CHCl_3$ (15 мл), промывали 5% $NaHCO_3$ (2×5 мл) и водным NaCl (2×5 мл), сушили Na_2SO_4, упаривали и выделяли продукт методом флэш-хроматографии, элюент $CHCl_3$–MeOH, 100 : 1. Получали соединение **4** (200 мг, 68%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 153–155 °С. Найдено (%): C, 64.63; H, 6.30; N, 10.64. $C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260.30). Вычислено (%): C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76. $[\alpha]_D^{25}$ +127.8. (*c* 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6): 1.91 (д.д.д, 1H, H_B(3), *J* = 12.7, 9.4, 8.3); 2.60 (д.д.д, 1H, H_A(3), *J* = 12.7, 9.0, 8.1); 2.88 (м, 2H, H_AH_B(3')); 3.24 (д.д.д, 1H, H_B(2'), *J* = 8.4, 8.4, 8.4); 3.32 (д.д.д, 1H, H_A(2'), *J* = 8.4, 8.0, 8.0); 3.68 (с, 3H, CO_2Me); 4.22 (д.д, 1H, H(2), *J* = 8.3, 8.1); 4.48 (д.д, 1H, H(4), *J* = 9.4, 9.0); 6.49 (д, 1H, H(7'), *J* = 7.9); 6.55 (д.д.д, 1H, H(5'), *J* = 7.5, 7.0, 0.8); 6.95 (д.д.д, 1H, H(6'), *J* = 7.9, 7.5, 1.1); 7.00 (д.д, 1H, H(4'), *J* = 7.0, 1.1); 8.37 (с, 1H, NH).

Б. К раствору диметилового эфира **2a** (500 мг, 1.18 ммоль) в смеси бензол–MeOH, 1 : 1 (13 мл) добавляли 64% водный гидразингидрат (0.23 мл, 2.94 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин при 30 °С, добавляли 10 М HCl до pH 6 при перемешивании и охлаждении, отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали, остаток сушили в вакууме при 50–60 °С, затем кипятили в толуоле (30 мл) в течение 30 мин, упаривали, остаток нагревали до кипения с 10 мл $CHCl_3$, после охлаждения при 0 °С отфильтровывали дополнительное количество осадка. Фильтрат упаривали и выделяли соединение **4** (190 мг, 62%) методом флэш-хроматографии, элюент бензол–этилацетат от 7 : 3 до 1 : 1. $[\alpha]_D^{20}$ +125.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) идентичен образцу, полученному по методу ***А***.

Метиловый эфир (2*S*,4*S*)-4-(индол-1-ил)-5-оксопролина (5). ***А.*** К раствору соединния **4** (184 мг, 0.71 ммоль) в сухом бензоле (10 мл) добавляли DDQ (169 мг, 0.74 ммоль) и кипятили в течение 15 мин. Отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали и выделяли соединение **5** методом флэш-хроматографии, элюент $CHCl_3$–MeOH, 100:1 Получали соединение **5** (172 мг, 94%) в виде светло-желтого аморфного вещества. Найдено (%): C, 65.27; H, 5.28; N, 10.54. $C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.28). Вычислено (%): C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85. $[\alpha]_D^{25}$ +109.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6): 2.20 (д.д.д, 1H, H_B(3), *J* = 12.9, 9.7, 8.3); 2.98 (д.д.д, 1H, H_A(3), *J* = 12.9, 9.3, 7.9); 3.72 (с, 3H, CO_2Me); 4.40 (д.д, 1H, H(2), *J* = 8.3, 7.9); 5.40 (д.д, 1H, H(4), *J* = 9.7, 9.3); 6.47 (д.д, 1H, H(3'), *J* = 3.2, 0.6); 7.04 (д.д.д, 1H, H(6') или H(5'), *J* = 7.5, 7.0, 1.0); 7.13 (д.д.д, 1H, H(5') или H(6'), *J* = 7.5, 7.0, 1.0); 7.28 (д.д, 1H, H(2'), *J* = 3.2); 7.40 (д.д, 1H, H(7'), *J* = 7.5, 1.0); 7.56 (д.д.д, 1H, H(4'), *J* = 7.5, 1.0, 0.6); 8.73 (с, 1H, NH).

Б. Гидразинолиз соединения **6** проводили по методике, описанной выше для синтеза соединения **4** (метод ***Б***). Выход 50%. $[\alpha]_D^{25}$ = +107.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) идентичен образцу, полученному по методу ***А***.

Диметиловый эфир (2*S*,4*S*)-4-(индол-1-ил)-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (6). К раствору диметилового эфира **2a** (219 мг, 0.52 ммоль) в сухом бензоле (10 мл) добавляли DDQ (125 мг, 0.55 ммоль) и кипятили в течении 15 мин. Отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали и выделяли продукт методом флэш-хроматографии, элюент бензол–этилацетат, от 30 : 1 до 15 : 1. Получали соединение **6** (208 мг, 95%) в виде светло-желтого аморфного вещества. Найдено (%): C, 66.10; H, 4.69; N, 6.50. $C_{23}H_{20}N_2O_6$ (420.42). Вычислено (%): C, 65.71; H, 4.80; N, 6.66. $[\alpha]_D^{20}$ –3.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$): 3.20 (д.д.д, 1H, H_B(3), *J* = 14.9, 9.9, 5.3); 3.26 (д.д.д, 1H, H_A(3), *J* = 14.9, 10.0, 5.9); 3.63, 3.70 (оба с, по 3H, CO_2Me); 4.67 (д.д, 1H, H(4), *J* = 10.0, 5.3); 5.02 (д.д, 1H, H(2), *J* = 9.9, 5.9); 6.62 (д.д, 1H, H(3'), *J* = 3.3, 0.7); 7.04, 7.09, 7.11 (все м, по 1H, Ar-Ind); 7.24 (д, 1H, H(2'), *J* = 3.3); 7.62 (д.д.д, 1H, H(4'), *J* = 7.5, 1.5, 0.7); 7.76, 7.83 (оба м, по 2H, Phth).

(2*S*,4*S*)-4-(Индол-1-ил)-5-оксопролин (7). Метиловый эфир **5** (105 мг, 0.407 ммоль) и $(Bu_3Sn)_2O$ (415 мкл, 0.814 ммоль) кипятили в сухом бензоле (10 мл) в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в этилацетате (50 мл), экстргировали 5% водным $NaHCO_3$ (3×5 мл). Водные экстракты объединяли, подкисляли 10 М HCl до pH 2, экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водным NaCl (3×5 мл), сушили Na_2SO_4, упаривали. Получали кислоту **7** (58 мг, 58%) в виде светло-коричневого стеклообразного продукта, т.пл. 230–234 °C (с разл.). Найдено (%): C, 63.62; H, 4.98; N, 11.21. $C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244.25). Вычислено (%): C, 63.93; H, 4.95; N, 11.47. $[\alpha]_D^{20}$ +40.4 (*c* 0.5, MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6): 2.16 (д.д.д, 1H, H_B(3), *J* = 12.9, 9.6, 8.3); 2.98 (д.д.д, 1H, H_A(3), *J* = 12.9, 9.2, 7.9); 4.28 (д.д, 1H, H(2), *J* = 8.3, 7.9); 5.39 (д.д, 1H, H(4), *J* = 9.5, 9.5); 6.47 (д.д, 1H, H(3'), *J* = 3.0, 0.9); 7.04 (д.д.д, 1H, H(6') или H(5'), *J* = 8.1, 6.7, 1.1); 7.12 (д.д.д, 1H, H(5') или H(6'), *J* = 7.7, 7.6, 1.1); 7.29 (д.д, 1H, H(2'), *J* = 3.0); 7.41 (д.д, 1H, H(7'), *J* = 8.2, 0.7); 7.56 (д, 1H, H(4'), *J* = 8.0); 8.67 (с, 1H, NH); 13.04 (уш. с, 1H, CO_2H).

Метиловый эфир (2*S*,4*S*)-1-(*трет*-бутилоксикарбонил)-4-(индол-1-ил)-5-оксопролина (8). К раствору метилового эфира **5** (160 мг, 0.619 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (2.5 мл) добавляли триэтиламин (110 мкл, 0.797 ммоль), Boc_2O (270.2 мг, 1.24 ммоль) и DMAP (75.6 мг, 0.619 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч, разбавляли этилацетатом до 20 мл, промывали 5% водной лимонной кислотой (3×5 мл), водным NaCl (1×5 мл), 5% водным $NaHCO_3$ (2×5 мл) и водным NaCl до нейтральной реакции. Сушили Na_2SO_4, упаривали. Получали соединение **8** (208 мг, 94%) в виде светло-кремовых мелких кристаллов, т.пл. 170–172 °C (с разл.). Найдено (%): C, 63.28; H, 6.00; N, 7.54. $C_{19}H_{22}N_2O_5$ (358.40). Вычислено (%): C, 63.68; H, 6.18; N, 7.82. $[\alpha]_D$ +48.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6): 1.44 (с, 9H, Boc); 2.21 (д.д.д, 1H, H_B(3), *J* = 12.7, 11.0, 9.3); 2.96 (д.д.д, 1H, H_A(3), *J* = 12.7, 9.6, 7.9); 3.77 (с, 3H, CO_2Me); 4,69 (д.д, 1H, CH, *J* = 9.3, 7.9); 5.66 (д.д, 1H, CH, *J* = 11.0, 9.6); 6.51 (д.д, 1H, H(3'), *J* = 3.2, 0.6); 7.06 (т.д, 1H, H(5') или H(6'), *J* = 7.5, 0.9); 7.16 (т.д, 1H, H(5') или H(6'), *J* = 7.5, 1.2); 7.33 (м, 1H, H(4')); 7.34 (д, 1H, H(2'), *J* = 3.2); 7.58 (м, 1H, H(7')).

(2*S*,4*S*)-1-(*трет*-Бутилоксикарбонил)-4-(индол-1-ил)-2-оксиметилпирролидин (9). К раствору метилового эфира **8** (82.0 мг, 0.229 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) прибавляли BH_3×Me_2S (100 мкл, 0.991 ммоль). Смесь выдерживали при 40 °C в течение 4 сут в атмосфере аргона, добавляли метанол до прекращения выделения газа, упаривали и полученный остаток разделяли методом флэш-хроматографии, элюент бензол–этилацетат от 10 : 0,1 до 10 : 1,0. Получали соединение **9** (22.3 мг, 31%) в виде бесцветного аморфного вещества. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 70 °C): 1.44 (с, 9H, Boc); 2.34 (д.д.д, 1H, H_B(3), *J* = 12.8, 9.3, 7.5); 2.56 (д.д.д, 1H, H_A(3), *J* = 12.8, 7.7, 7.4); 3.44 (д.д, 1H, H_B(5), *J* = 10.7, 8.6); 3.60 (д.д, 1H, H_B(6), *J* = 10.6, 5.6); 3.66 (д.д, 1H, H_A(6), *J* = 10.6, 3.4); 3.93 (д.д.д.д, 1H, H(2), *J* = 9.3, 7.7, 5.6, 3.4); 4.03 (д.д, 1H, H_A(5), *J* = 10.7, 7.6); 4.39 (уш.с, 1H, OH); 5.04 (д.д.д.д, 1H, H(4), *J* = 8.6, 7.6, 7.5, 7.4); 6.47 (д.д, 1H, H(3'), *J* = 3.2, 0.9); 7.02 (т.д, 1H, H(5') или H(6'), *J* = 7.6, 0.9); 7.13 (т.д, 1H, H(5') или H(6'), *J* = 7.6, 1.2); 7.42 (д, 1H, H(2'), *J* = 3.2); 7.53 м (2H, H(4') и H(7')). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, 70 °C): 27.73, 33.05, 50.29, 52.31, 57.20, 62.00, 78.42, 101.05, 109.53, 118.75, 119.99, 120.69, 124.59, 128.01, 135.67, 153.30.

Библиографический список

1 Shorvon S. // *The Lancet*. **2001**. *V. 358*. P. 1885.
2 Moloney M.G. // *Natural Product Reports*. **2002**. *V. 19*. P. 597.
3 Taneja-Bageshawar S., Strey A., Kaczmarek K., Zabrocki J., Pietrantonio P.V., Nachman R.J. // *Peptides*. **2008**. *V. 29*. P. 295.
4 Salvati M., Cordero F.M., Pisaneschi F., Cini N., Bottoncetti A., Brandi A. // *Synlett*. **2006**. P. 2067.
5 Nájera C., Yus M. // *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**. *V. 10*. P. 2245.
6 Calaza M.I., Cativiela C. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2008.** P. 3427.
7 Maerten E., Cabrera S., Kjærsgaard A., Jørgensen K.A. // *Journal of Organic Chemistry*. **2007.** *V. 72*. P. 8893.
8 Braña M.F., Garranzo M., Pérez-Castells J. // *Tetrahedron Letters*. **1998.** *V. 39*. P. 6569.
9 Mothes C., Lavielle S., Karoyan P. // *Journal of Organic Chemistry*. **2008.** *V. 73*. P. 6706.
10 Krasnov V.P., Nizova I.A., Vigorov A.Yu, Matveeva T.V., Levit G.L., Slepukhin P.A.,Ezhikova M.A., Kodess M.I. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2008.** P. 1802.
11 Krasnov V.P., Vigorov A.Yu., Nizova I.A., Matveeva T.V., Grishakov A.N., Bazhov I.V., Tumashov A.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2007**. P. 4257.
12 Краснов В.П., Вигоров А.Ю., Низова И.А., Гришаков А.Н., Евстигнеева Н.Г., Кодесс М.И. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2004**. С. 1274.
13 Низова И.А., Краснов В.П., Коротовских О.В., Алексеева Л.В. // *Известия Академии наук СССР. Серия химическая*. **1989**. С. 2781.
14 Преображенская М.Н. // *Успехи химии*. **1967**. *Т. 36*. С. 1760.
15 Salomon C.J., Mata E.G., Mascaretti O.A. // *Journal of Organic Chemistry*. **1994**. *V. 59*. P. 7259.
16 Dikshit D.K., Panday S.K. // *Journal of Organic Chemistry*. **1992**. *V. 57*. P. 1920.
17 Ezquerra J., Pedregal C., Rubio A., Yruretagoyena B., Escribano A., Sánchez-Ferrando F. // *Tetrahedron*. **1993**. *V. 49*. P. 8665.
18 Krasnov V.P., Bukrina I.M., Zhdanova E.A., Kodess M.I., Korolyova M.A. // *Synthesis*. **1994**. P. 961.

Бромирование этилбензола в среде бромида 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола и его бромидного комплекса.

Вирзум Л.В.,[а] Груздев М.С.,[б] Крылов Е.Н.[а]

[а] *Ивановский государственный университет, г.Иваново, ул. Ермака, 39; E-mail: virzum@list.ru*
[б] *Институт химии растворов РАН, г. Иваново, ул. Академическая, д.1*

Бромирование этилбензола проведено с использованием в качестве растворителя бромид 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола или его трибромидного комплекса [BMIM]Br_3. Использование бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола в реакции бромирования этилбензола приводит к образованию *орто-* и *пара-* бромэтилбензолов. Бромирование этилбензола в других органических растворителях, свидетельствует о реализации S_E2Ar механизма, сходного с проводимой реакцией в ионной жидкости. В случае использования трибромидного комплекса 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола наблюдается аномально высокая степень α-замещения, что может указывать на свободно-радикальное течение реакции.

Введение

Галогенпроизводные ароматического ряда – ключевые промежуточные звенья в органическом синтезе, поскольку они являются предшественниками множества металлоорганических соединений, используемых в синтезе природных продуктов и фармацевтических препаратов. Обычные методы, используемые для прямого галогенирования ароматических систем, используют потенциально опасный элементарный галоген, катализаторы на базе дорогих переходных металлов[2], галогениды щелочных металлов, связанные с $NaIO_4$[3], или комбинацию водного третбутилгидропероксида или H_2O_2 вместе с галогеноводородной кислотой[4]. Последнюю процедуру считают[4] самой эффективной с экологической точки зрения, поскольку побочным продуктом является вода. Однако для успешного галогенирования часто требуется избыток галогеноводородной кислоты, которая действует как катализатор при галогенировании.

В ряде работ[3-5] показано, что использование ионных жидкостей в качестве реагента и растворителя может быть целесообразно для стереоселективного синтеза ароматических спиртов и эфиров, а также других классов соединений. Этот альтернативный способ использования ионной жидкости позволяет избежать образования побочных продуктов, увеличить регио- и стереоселективность при одновременном ускорении реакций электрофильного замещения[4, 5].

Ниже представлены результаты реализации процедуры бромирования этилбензола с использованием 1-бутил-3-метилимидазолий-трибромида как реагента/растворителя, а также бромида 1-бутил-3-метил-N,N'имидазола в качестве растворителя при бромировании молекулярным бромом. Проведено сопоставление данных по селективности бромирования в органических растворителях и ионных жидкостях.

Экспериментальная часть

Навеску модельного вещества - этилбензола - помещали в затемненную склянку с притертой пробкой для исключения влияния освещения. В эту же склянку вносили навеску внутреннего стандарта - бромбензола. Бромид 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола (ИЖ) используется в качестве растворителя и вносится в смесь этилбензола и внутреннего стандарта. Завершающей стадией является добавление реагента – брома, после чего реакционный сосуд помещается в термостат с температурой 50 ^{0}C и постоянном перемешивании реакционной массы. Мольное соотношение реагентов и растворителя выдерживалось в численных значениях υ(EtPh) : υ(PhBr) : υ(ИЖ) : υ(Br_2) = 1 : 0.01 : 1 : 0.5.

В случае использования комплекса [BMIM]Br_3 как реагента и растворителя к навескам углеводорода и внутреннего стандарта – бромбензола, находящимся в темной склянке, добавляется комплекс [BMIM]Br_3 и при постоянном перемешивании помещается в термостат с температурой 50 ^{0}C. Мольное соотношение реагентов для галогенирования: υ(EtPh) : υ(BrPh) : υ([BMIM]Br_3) = 1 : 0.01 : 0.5

Результаты и обсуждение

Исходный бромид 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола был предварительно синтезирован нами[6]. Молекулярный бром, использованный для получения комплекса [BMIM]Br_3, имел квалификацию «хч» и использовался без дополнительной очистки. Все остальные органические растворители и реагенты имели квалификацию «хч» и «осч». Комплекс [BMIM]Br_3 синтезирован аналогично[7] (схема 1).

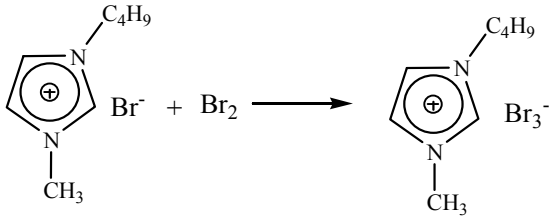


Схема 1 Получение комплекса 1-бутил-3-метилимидазолий-трибромида

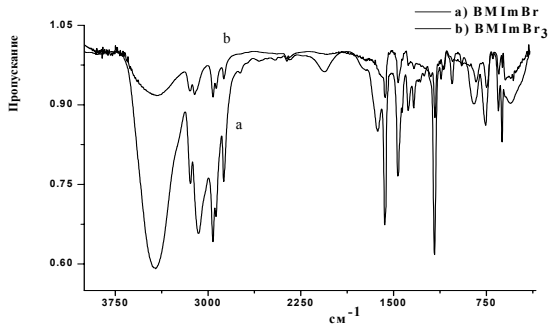


Рис. 1 ИК-спектр бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазолия (BMIMBr) и b) комплекса $[BMIM]Br_3^-$

Структура комплекса доказана данными ИК-спектроскопии (рис. 1). Введение молекулярного брома мало влияет на положение и интенсивность полос поглощения исходной ионной жидкости. Таким образом, можно утверждать, что бром в полученном комплексе $[BMIM]Br_3$ находится в связанном состоянии, но обладает достаточной подвижностью для осуществления реакции галогенирования.

Данный комплекс, имеющий интенсивно красное окрашивание, устойчив до температуры около 240°C, хранится в течение длительного времени и может быть использован без дополнительной очистки.

Анализ экспериментальных данных представлен в таблице 1. Соотношение образующихся изомерных бромэтилбензолов при бромировании этилбензола в различных растворителях указывает, что использование бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола для реакции бромирования этилбензола приводит к образованию *орто*- и *пара*- бромэтилбензола.

Таблица 1 Изомерный состав бромэтилбензолов при бромировании этилбензола в различных растворителях (T = 50 ºC)

Растворитель	% *орто*-	% *мета*-	% *пара*-	% α-	lg2П/О
AcOH (70%)	32.5	2.4	65.4	-	0.61
AcOH (85%)	34.2	2.8	63.0	-	0.57
AcOH (99.5%)	34.0	2.3	63.7	-	0.57
CH_3NO_2	24.3	2.5	73.2	-	0.78
[BMIM]Br	38.2	0.0	61.8	-	0.51
$[BMIM]Br_3$	4.4	0.8	7.5	87.3	0.53

В среде ионной жидкости *мета*-замещение в этилбензоле не наблюдается, что в общем характерно для реакций электрофильного замещения в этилбензоле. При использования комплекса $[BMIM]Br_3$ наблюдается аномально высокая степень α-замещения, что может указывать на свободно-радикальное течение реакции, хотя все реакции проводились без доступа света с ожидаемым механизмом S_E2Ar[8].

При галогенировании ароматических соединений в ионных жидкостях исследователями, как правило, диагностируется механизм классического электрофильного замещения[9], а использованный в данном исследовании комплекс $[BMIM]Br_3$ считается высокоселективным реагентом для бромирования органических соединений, в частности фенола, с 90%-м выходом *пара*-изомера[10].

Библиографический список

1. B. De la Mare. *Electrophilic Halogenation*, Cambridge: Cambridge University Press, **1976**, Ch. 5.
2. K. Dewkar, S.V. Narina and Sudalai. *Organic Letters*, **2003**, *Vol. 23*, P. 4501-4504.
3. P.V. Vyas, A.K. Bhatt, G. Ramachanraiah and A.V. Bedekar. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *Vol. 44*, P. 4085-4088.
4. C. Chiappe, D. Capraro, V. Conte, D. Pieraccini. *Organic Letters*, **2001**, P. 1061-1063.
5. G.V. Kryshtal, G.M. Zhdankina, S.G. Zlotin. *Mendeleev. Communication*., **2002**, 57.???
6. Осинина У.В., Груздев М.С. *Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем.* Иваново.14-19 ноября **2007**. С. 50.
7. A. Bagno, Craig Butts, C. Chiappe, F. D'Amico, J. C. D. Lord, D. Pieraccini, F. Rastrell. *Organic and. Biomolecular Chemistry*. **2005**, P. 1624 – 1630
8. Вирзум Л.В. Дисс…к.х.н.. *Иваново*. **2008**. 141 С.
9. Г.И. Бородкин, В.Г. Шубин. *Журнал органической химии.* **2006.** *Вып.42. №12*. с. 1745-1770
10. Zhang Gao Le, Zhen Chu Chen, Yi Hu, Qin Guo Zheng. *Chinese Chemical Letters* **2005**. *Vol. 16, № 8,* p 1007-1009

Исследование реакции резорцина и его производных с азотсодержащими ацеталями и альдегидами*

Газизов А.С., Бурилов А.Р., Харитонова Н.И., Хакимов М.С., Пудовик М.А., Коновалов А.И.

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8. Факс: (843 2) 75 2253. E-mail: agazizov@iopc.knc.ru

Исследована реакция конденсации резорцина и его производных с различными азотсодержащими ацеталями и альдегидами. Показано, что в зависимости от природы реагентов и экспериментальных условий данная реакция может приводить к образованию как каликс[4]резорцинов, несущих на нижнем ободе молекулы азотсодержащие фрагменты, так и к производным диарилметана. Кроме того, обнаружено новое направление реакции конденсации резорцина с ацеталями, несущими мочевинный фрагмент у α-атома углерода, ведущее к образованию гетероциклических соединений – производных имидазолидин-2-она.

Введение

Основным методом синтеза каликс[4]резорцинов является реакция конденсации резорцина и его производных с алифатическими и ароматическими альдегидами[1-3]. Недавно нами было показано, что конденсация резорцина и 2-метилрезорцина с диметилацеталем α-метиламиноуксусного альдегида в водных растворах галогеноводородов приводит к образованию гидрогалогенидов замещенных диарилэтилметиламинов – продуктов взаимодействия двух молекул резорцина и одной молекулы аминоацеталя[4-7]. В то же время, конденсация резорцина и метилрезорцина с диметилацеталем α-метиламиноуксусного альдегида соляной кислоты в диоксане в присутствии трифторметансульфокислоты приводит к образованию соответствующих каликсаренов[8].

Результаты и обсуждение

Одним из важных свойств каликс[4]резорцинов является возможность их дальнейшей функционализации. Перспективными исходными соединениями, на основе которых можно было бы получить системы, обладающие практически полезными свойствами, являются каликс[4]резорцины, несущие на нижнем «ободе» молекулы первичные аминогруппы. С целью синтеза подобных каликсаренов нами было осуществлено взаимодействие диметилацеталя аминоацетальдегида (**1а**) с 2-метилрезорцином в диоксане в присутствии трифторметансульфокислоты и показано, что продуктом этой реакции является каликсарен (**2а**). Взаимодействие того же ацеталя с 2-метилрезорцином в водно-спиртовой смеси приводит к образованию диарилметанового производного (**3а**). К таким же результатам приводит взаимодействие 2-метилрезорцина с ацеталем диметиламиноацетальдегида (**1б**) (Схема 1).

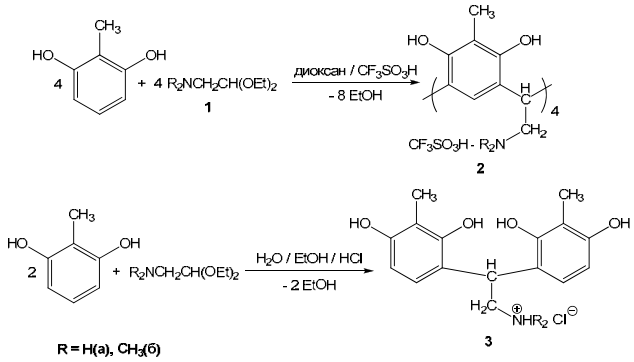


Схема 1.

Мы предположили, что образование каликсарена в одном случае, и производного диарилметана – в другом связано с образованием в ходе реакции электроноакцепторного аммониевого фрагмента.

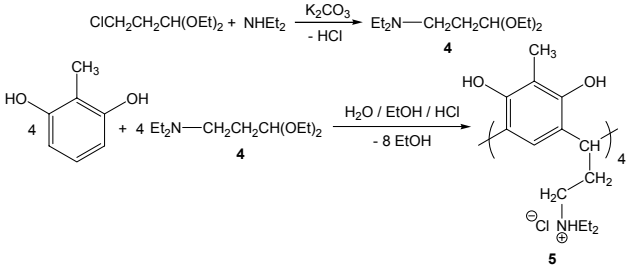


Схема 2.

В связи с этим представляло интерес изучить влияние удаленности реакционного центра от аминогруппы на синтетический результат реакции. С этой целью нами был получен диэтилацеталь 3-(диэтиламино)пропаналя (**4**) и осуществлено его взаимодействие с 2-метилрезорцином в водно-спиртовой среде в присутствии соляной кислоты. Установ-

* *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-1459.2008.3).*

лено, что продуктом этой реакции является соответствующий каликсарен (**5**) (схема 2).

Немаловажным также представлялось изучение влияния стерических факторов на формирование каликсареновой матрицы. С этой целью нами был получен 3,3-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-N,N-диэтил-2,2-диметилпропиламин (**6**). Оказалось, что его взаимодействие с резорцином и 2-метилрезорцином в водном растворе галогеноводородных кислот приводит к соответствующим гидрогалогенидам замещенных диарилпропилдиэтиламинов (**7, 8**), причем результат реакции не зависит от использующейся в качестве катализатора кислоты. (схема 3).

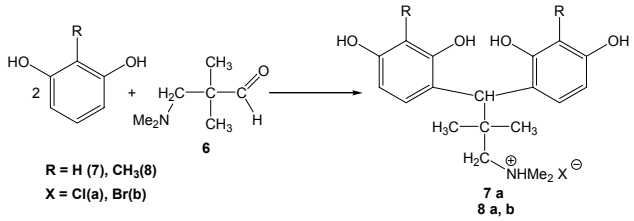


Схема 3.

Таким образом, можно предположить, что удаление аминогруппы от ацетального фрагмента способствует образованию каликс[4]резорцинов, в то время как введение к α-атому углерода альдегида объемных заместителей препятствует этому и приводит к образованию производных диарилметана.

Из литературных данных известно, что каликсарены, имеющие мочевинные заместители, могут быть использованы в качестве селективных комплексообразователей анионов, строительных блоков для конструирования молекул-контейнеров – карцерандов и карцеплексов. Кроме того, производные мочевины применяются в качестве стационарных фаз в жидкостной хроматографии. Таким образом, синтез каликс[4]резорцинов с мочевинными фрагментами на нижнем «ободе» молекулы представлял большой интерес.

Однако неожиданно оказалось, что взаимодействие 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевины (**9**) с 2-метилрезорцином и пирогаллолом приводит не к ожидаемым каликсаренам, а к гетероциклическим соединениям (**10**, **11**) – производным имидазолидин-2-она. (схема 4).

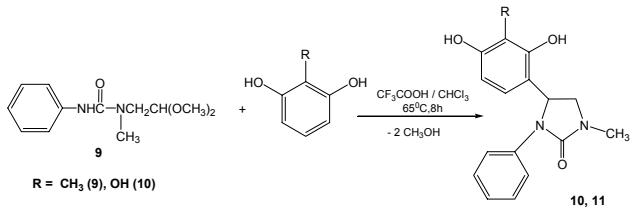


Схема 4.

Нами был проведен анализ литературных данных, показавший, что синтез производных имидазалидин-2-она осуществляется преимущественно путем конденсации предварительно полученных этилендиаминов с такими реагентами, как фосген, бис-(трихлорметил)карбонат, диэтилкарбонат, ди-трет-бутилдикарбонат, 1,1-карбонилдиимидазол. Упоминаний же о синтезе производных имидозалидин-2-она путем взаимодействия мочевиноацеталей с производными резорцина нам обнаружить не удалось. Таким образом, эта реакция требовала дальнейшего исследования.

Мы предположили, что данные продукты образуются путем первоначальной мономолекулярной гетероциклизации ацеталя и последующего взаимодействия образовавшегося гетероцикла с ароматическим нуклеофилом.

С целью установления возможности циклизации ацеталя (**9**) в условиях реакции нами была проведена модельная реакция и показано, что её продуктом является имидазол-2-он (**12**). Взаимодействием этого гетероцикла с 2-метилрезорцином и пирогаллолом были получены соединения **(10)** и **(11)** (схема 5).

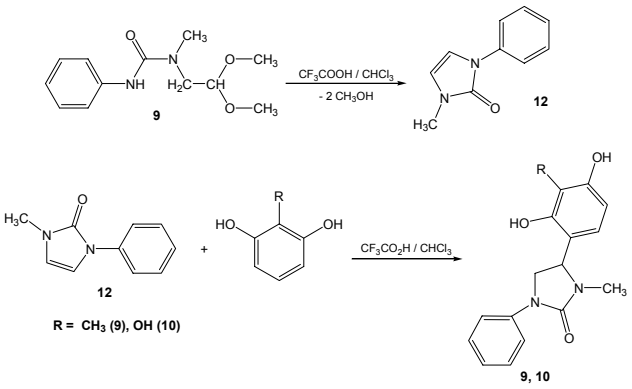


Схема 5.

Таким образом, полученные данные подтверждают наше предположение о протекании реакции мочевиноацеталя **(9)** с 2-метилрезорцином и пирогаллолом через промежуточное образование имидазол-2-она.

С целью изучения влияния удаленности ацетальной группы от мочевинного фрагмента на протекание внутримолекулярной циклизации нами было осуществлено взаимодействие 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевины (**13**) с 2-метилрезорцином. Оказалось, что эта реакция приводит к соответствующему каликс[4]резорцину (**14**), образования гетероциклических продуктов при этом не наблюдается (схема 6).

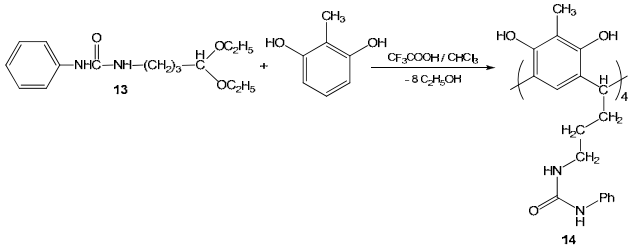


Схема 6.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что направление реакции конденсации резорцина и его производных с аминоацеталями и аминоальдегидами существенно зависит от природы реагентов и экспериментальных условий.

Взаимодействие резорцина с аминоацеталями в присутствии соляной и бромоводородной кислот в водно-спиртовом растворе приводит к образованию производных диарилметана. Проведение этой же реакции в диоксане в присутствии трифторметансульфокислоты приводит к образованию новых водорастворимых каликс[4]резорцинов с азотсодержащими группами на нижнем «ободе» молекулы. Также было обнаружено новое направление реакции конденсации резорцина с ацеталями, несущими мочевинный фрагмент у α-атома углерода, ведущее к образованию гетероциклических соединений – производных имидазолидин-2-она.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C записаны на приборе Avance 600 с рабочими частотами 600.13, 150.90 МГц соответственно относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. ИК-спектры соединений сняты на спектрометре UR-20 в интервале 400-3600 см$^{-1}$ в вазелиновом масле или в тонком слое. 3-хлорпропаналь, 3,3-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-N,N-диэтил-2,2-диметилпропиламин были синтезированы по известным методикам [9, 10].

Тетратрифлат 2,8,14,20-тетра-(аминометил)-пентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,1,13-(27),15,17,19(26),21,23-додекаен-4,6,10,12,16,18,22,24-октола (2а).

Раствор 2,29 г (18,47 ммоль) 2-метилрезорцина, 1,94 г (18,47 ммоль) диметилацеталя аминоацетальдегида и 2,90 г (19,39 ммоль) трифторметансульфокислоты в 22 мл абсолютного диоксана нагревали при 80°С в течение 5 часов. Растворитель удалили, остаток переосадили из этанола в диэтиловый эфир. Выход 5,21 г (89,54 %). $T_{пл}$ > 250°С. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., D_2O): 2.11 (с, 12H, CH_3), 3,78 (д, 8H, CH_2, ^3J = 8.07 Гц), 4,85 (т, 4H, CH, ^3J = 7.88 Гц), 6,93 (с, 4H, $CH_{аром}$). ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1600 (аром.), 3100-3500 (OH). Найдено, %: C, 37.98; H, 3.95; N, 4.10; S, 9.52. $C_{40}H_{48}F_{12}N_4O_{20}S_4$. Вычислено, %: C, 38.10; H, 3.84; N, 4.44; S, 10.17.

Тетратрифлат 2,8,14,20-тетра-(N,N-диметиламинометил)-пентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,1,13-(27),15,17,19(26),21,23-додекаен-4,6,10,12,16,18,22,24-октола (2б).

Раствор 0,77 г (6,21 ммоль) 2-метилрезорцина, 1 г (6,21 ммоль) диметилацеталя диметиламиноацетальдегида и 0,97 г (6,52 ммоль) трифторметансульфокислоты в 8 мл абсолютного диоксана нагревали при 80°С в течение 4 часов. Отфильтровали выпавший осадок, от фильтрата отогнали растворитель, остаток переосадили из этанола в диэтиловый эфир. Выход 2,05 г (89,54 %). $T_{пл}$ > 250°С. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., D_2O): 2,11 (с, 12H, CH_3), 3.06 (с, 24H, CH_3-N), 4,2 (д, 8H, CH_2, ^3J = 8.43 Гц), 5,12 (т, 4H, CH, ^3J = 8.43 Гц), 7,17 (с, 4H, $CH_{аром}$). ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1600 (аром.), 3100-3500 (OH). Найдено, %: C, 41.53; H, 4.89; N, 3.99; S, 9.01. $C_{48}H_{64}F_{12}N_4O_{20}S_4$. Вычислено, %: C, 41.98; H, 4.70; N, 4.08; S, 9.34.

Гидрохлорид 2,2-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)этанамина (3а).

Смесь 1 г (8,06 ммоль) 2-метилрезорцина, 0,42 г (4,03 ммоль) диметилацеталя аминоацетальдегида, 1.5 мл концентрированного раствора соляной кислоты, 4 мл дистиллированной воды и 4 мл этанола нагревали при 90°С в течении 12 часов. Оставшуюся после удаления растворителя смолу переосадили из этанола в диэтиловый эфир. Выход 0,53 г (40,4 %). $T_{пл}$ = 125°С. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., D_2O): 1.92 (с, 6H, CH_3), 3.42 (д, 2H, CH_2, ^3J = 8.07 Гц), 4.74 (т, 1H, CH, ^3J = 8.07 Гц), 6.34 (д, 2H, $CH_{орто-аром}$, ^3J = 8.68 Гц), 6.68 (д, 2H, $CH_{мета-аром}$, ^3J = 8.68 Гц). ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1600 (аром.), 3100-3500 (OH). Найдено, %: C, 58.03; H, 6.29; Cl, 10.95; N, 4.12. $C_{16}H_{20}ClNO_4$. Вычислено, %: C, 58.99; H, 6.19; Cl, 10.88; N, 4.30.

Гидрохлорид 2,2-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-N,N-диметилэтанамина (3б).

Смесь 1.54 г (12,42 ммоль) 2-метилрезорцина, 1.0 г (6,21 ммоль) диметилацеталя диметиламиноацетальдегида, 2.5 мл концентрированного раствора соляной кислоты, 6 мл дистиллированной воды и 6 мл этанола нагревали при 80°С в течении 12 часов. Оставшийся после удаления растворителя порошок переосадили из этанола в диэтиловый эфир. Выход 2,16 г (98.4 %). $T_{пл}$ = 148°С. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., D_2O): 2.03 (с, 6H, CH_3), 2.81 (с, 6H, CH_3-N), 3.58 (д, 2H, CH_2, ^3J = 7.70 Гц), 4.97 (т, 1H, CH, ^3J = 7.70 Гц), 6.46 (д, 2H, $CH_{орто-аром}$, ^3J = 8.80 Гц), 6.83 (д, 2H, $CH_{мета-аром}$, ^3J = 8.80 Гц). ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1600 (аром.), 3100-3500 (OH). Найдено, %: C, 60.89; H, 6.95; Cl, 10.53; N, 3.15. $C_{18}H_{24}ClNO_4$. Вычислено, %: C, 61.10; H, 6.84; Cl, 10.02; N, 3.96.

Диэтилацеталь 3-(диэтиламино)пропаналя (4).

Смесь 2 г (12,01 ммоль) диэтилацеталя 3-хлорпропаналя, 0.87 г (12,01 ммоль) диэтиламина, 4,97 г (36,03 ммоль) карбоната калия и 10 мл ацетона нагревали при перемешивании при температуре 60°С в течении 12 часов. Отфильтровали осадок, фильтрат перегоняли в вакууме (15 торр). Выход 1,54 г (63,16 %). $T_{кип}$ = 85-88°С. n_d = 1.4102. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., CD_3OD): 1,17-1,22 (м, 12H, CH_3), 1,82-1,87 (м, 2H, CH_2-CH), 3,45-3,56 (м, 8H, CH_2-N, CH_2-O), 3,62-3,71 (м, 2H, CH_2-N), 4,66 (т, 1H, CH, J^3 = 5.86 Гц).

Гидрохлорид 2,8,14,20-тетра-(2-(N,N-диэтиламино)этил)-пентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,1,13-(27),15,17,19(26),21,23-додекаен-4,6,10,12,16,18,22,24-октола (5).

Смесь 0,58 г (4,68 ммоль) 2-метилрезорцина, 0,95 г (4,68 ммоль) диэтилацеталя 3-(диэтиламино)пропаналя, 5 мл этанола, 5 мл дистиллированной воды и 2,1 мл концентрированной соляной кислоты нагревали при 50°С в течении 0,5 часа, затем выдерживали при комнатной температуре в течении 96 часов. Выпавший смолистый осадок отделили от

реакционной массы, переосадили из хлороформа в пентан, образовавшийся светлый порошок сушили в вакууме (5 ч, 0,01 торр). Выход 0,74 г (58,18 %). $T_{пл}$ > 250°C. Найдено, %: C, 61.53; H, 8.68; Cl, 12.98; N, 5.01. $C_{56}H_{88}C_{l4}N_4O_8$. Вычислено, %: C, 61.87; H, 8.16; Cl, 13.04; N, 5.15. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., CD_3OD): 1.09-1.67 (уш., 6H, $C\underline{H}_3$-CH_2), 2,01-2,23 (уш., 5H, $C\underline{H}_3$-$C_{аром}$, $C\underline{H}_2$-CH), 3,12-3,42 (уш., 6H, $C\underline{H}_2$-N), 4,41-4,62 (уш., 1H, $C\underline{H}$), 6,71-7,1 (уш, 1H, $C\underline{H}_{аром}$). ИК-спектр, см$^{-1}$: 1600 (аром.), 3100-3500 (OH).

Гидрохлорид 3,3-бис(2,4-дигидроксифенил)-N,N-диэтил-2,2-диметилпропиламина (7а).

1.53 г (13,95 ммоль) резорцина растворили в 9 мл дистиллированной воды.Охладили раствор на снежной бане до 5°C, затем, при перемешивании прилили 0.9 г (27,90 ммоль) 2,2-диметил-3-диметиламинопропаналя и прикапали 3 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. Растворитель удалили, остаток переосадили из этанола в диэтиловый эфир, сушили в вакууме (5 ч, 0,01 торр). Выход 3,78 г (68.6 %). $T_{пл}$=130°C. Найдено, %: C, 58.34; H, 8.37; N, 3.37; Cl, 8.96.$C_{19}H_{26}O_4NCl$. Вычислено, %: C, 62.0; H, 7.1; N, 3.8; Cl, 9.6. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., D_2O): 0.87, 1.04 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.57-2.73 (м, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.37, 3.57 (с, 2H, C-CH_2-N), 4.85 (с, 1H, C-CH), 6.33 (с, 2H, $CH_{орто-аром}$), 6.37 (д, 2H, $CH_{мета-аром}$), 7.25-7.31 (м, 2H, $CH_{пара-аром}$). ИК-спектр, см$^{-1}$: 976, 1092, 1167, 1200, 1305, 1517,1615, 2725, 3165.

Гидрохлорид 3,3-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-N,N-диэтил-2,2-диметилпропиламина (8а).

Получен аналогично предыдущему из 11.73 г (13,95 ммоль) 2-метилрезорцина, 0.9 г (27,90 ммоль) 2,2-диметил-3-диметиламинопропаналя и 3 мл концентрированной соляной кислоты. Выход 2.6 г (94.2 %). $T_{пл}$=120°C. Найдено, %: C, 58.3; H, 8.3; N, 3.4; Cl, 8.9. $C_{21}H_{30}O_4NCl$. Вычислено, %: C, 63.6; H, 7.5; N, 3.5; Cl, 9.1. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., D_2O): 1.03 (с, 6H, C-CH_3), 2.03 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.70 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.92 (с, 2H, C-CH_2-N), 5.04 (с, 1H, CH), 6.47 (д, 2H, $CH_{орто-аром}$, ^{3}J = 8.6 Гц), 7.18 (д, 2H, $CH_{мета-аром}$, ^{3}J = 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., D_2O): 9.10 (C1, $^1J_{сн}$ = 127.8 Гц), 23.78 (C10, $^1J_{сн}$ = 127.5 Гц), 38.90 (C9), 39.24 (C8, $^1J_{сн}$ =126.6 Гц), 46.99 (C12, $^1J_{сн}$ = 144.2 Гц), 69.67 (C11, $^1J_{сн}$ = 144.5 Гц), 108.39 (C6, $^1J_{сн}$ = 159.7 Гц), 112.89 (C2), 121.89 (C4), 128.15 (C5, $^1J_{сн}$ = 159.7 Гц), 152.95 (C7), 153.16 (C3). ИК-спектр, см$^{-1}$: 1069, 1167, 1294, 1603, 1720, 2723, 3172.

Гидробромид 3,3-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-N,N-диэтил-2,2-диметилпропиламина (8б).

Получен аналогично предыдущему из 1.73 г (13,95 ммоль) 2-метилрезорцина, 0.9 г (27,90 ммоль) 2,2-диметил-3-диметиламинопропаналя и 3 мл концентрированной бромоводородной кислоты. Выход 4,44 г (68 %). $T_{пл}$=180°C. Найдено, %: C, 58.34; H, 8.37; N, 3.37; Br, 8.96. $C_{21}H_{30}O_4NBr$. Вычислено, %: C, 57.3; H, 6.8; N, 3.1; Br, 18.2. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., D_2O): 1.03-1.32 (м, 6H, C-CH_3), 1.95-2.09 (м, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.66-2.79 (м, 6H, N(CH3)2), 3.48 (с, 2H, C-CH2-N), 4.96-5.07 (м, 1H, C-CH), 6.45-6.63 (м, 2H, $CH_{орто-аром}$), 7.10-7.34 (м, 2H, $CH_{мета-аром}$). ИК-спектр, см$^{-1}$: 1069, 1168, 1293, 1603, 2723, 3242.

3-Метил-1-фенил-4-(2,3,4-тригидроксифенил)имидазолидин-2-он. (11).

(Метод А)

К смеси 1,6 г (12,6 ммоль) пирогаллола, 1,58 г (13,23 ммоль) трифторуксусной кислоты и 25 мл хлороформа медленно прикапывали раствор 3 г (12,6 ммоль) 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевины в 15 мл хлороформа. Реакционную смесь нагревали в течении 8 часов при 60^{0}C. Растворитель удалили в вакууме (15 торр, 50°C), полученный смолообразный продукт растворили в небольшом количестве хлороформа и оставили на ночь. Выпавший осадок отфильтровали и промыли 50 мл диэтилового эфира. Выход 2,93 г (80,72%).

(Метод Б)

К смеси 0,4 г (3,21 ммоль) пирогаллола, 0,37 г (3,21 ммоль) трифторуксусной кислоты и 6 мл хлороформа медленно прикапывали раствор 0,52 г (3,21 ммоль) 1-метил-3-фенилимидазол-2-она в 3 мл хлороформа. Реакционную смесь нагревали в течении 20 часов при 60^{0}C, затем оставили на 12 часов при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали и промыли 50 мл диэтилового эфира. Выход 0,75 г (81,52%).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., CD_3OD): 2,67 (с, 3H, HC^{10}), 3,61 (дд, 1H, ^{3}J=8,88 Гц, ^{2}J=6,79 Гц, HC^8), 4,07 (т, 1H, ^{3}J=9,40 Гц, HC^7), 4,87 (дд, ^{3}J=9,66 Гц, ^{2}J=7,05 Гц, HC^8), 6,41 (д, 1H, ^{3}J=8,36 Гц, HC^5), 6,51 (д, 1H, ^{3}J=8,36 Гц, HC^6), 6,97 (т, 1H, ^{3}J=7,31 Гц, HC^{14}), 7,25 (т, 2H, ^{3}J=8,09 Гц, HC^{13}), 7,48 (д, 2H, ^{3}J=7,84 Гц, HC^{12}). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., CD_3OD): 29,57 (C^{10}, $^1J_{CH}$=137,84 Гц), 51,86 (C^8, $^1J_{CH}$=145,95 Гц), 55,39 (C^7, $^1J_{CH}$=145,40 Гц), 108,34 (C^5, $^1J_{CH}$=161,43 Гц), 118,40 (C^6, $^1J_{CH}$=158,66 Гц), 118,49 (C^1), 119,29 (C^{12}, $^1J_{CH}$=159,22), 123,70 (C^{14}, $^1J_{CH}$=160,32 Гц), 129,84 (C^{13}, $^1J_{CH}$=158,66 Гц), 141,85 (C^{11}), 134,49 (C^3), 147,23, 146,18 (C^2, C^4), 160,30 (C^9). Т.пл.=150-151ºC. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3337 (OH), 1692, 1653 (C=O), 1600 (аром). Найдено, %,: C, 63,56; H, 6,25; N, 9,53, $C_{16}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 63,99; H, 5,37; N, 9,33; O, 21,31.

4-(2,4-Дигидрокси-3-метилфенил)-3-метил-1-фенил-имидазолидин-2-он (10).

(Метод А)

Получен аналогично предыдущему из 1,56 г (12,6 ммоль) 2-метилрезорцина, 1,58 г (13,23 ммоль) трифторуксусной кислоты и 3 г (12,6 ммоль) 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевины. Выход 2,13 г (68,16%).

(Метод Б)

Получен аналогично предыдущему из 0,39 г (3,1 ммоль) 2-метилрезорцина, 0,35 г (3,1 ммоль) трифторуксусной кислоты, 0,54 г (3,1 ммоль) 1-метил-3-фенилимидазол-2-она (**3**). Выход 0,63 г (81,82%).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д.,CD_3OD): 2,09 (с, 3H, HC^{13}), 2,69 (с, 3H, HC^6), 3,62, 4,93 (дд, 2H, HC^4, $^2J_{HH}$ 7,01 Гц, $^3J_{HH}$ 9,12 Гц), 4,16 (т, 1H, HC^5, $^3J_{HH}$ 9,12 Гц), 6,40 (д, 1H, HC^9, $^3J_{HH}$ 8,41 Гц), 6,83 (д, 1H, HC^8, $^3J_{HH}$ 8,41 Гц), 7,01 (м, 1H, HC^{17}), 7,27 (м, 2H, HC^{16}), 7,51 (м, 2H, HC^{15}). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $(CD_3)_2C$=O): 8,57 (C^{13}, $^1J_{CH}$ 127,39 Гц), 29,29 (C^6, $^1J_{CH}$ 134,66 Гц), 51,75 (C^4, $^1J_{CH}$ 149,68 Гц), 55,54 (C^5, $^1J_{CH}$ 140,96 Гц), 108,13 (C^9, $^1J_{CH}$ 158,40 Гц), 113,08 (C^{11}), 118,29 (C^7), 119,02 (C^{15}, $^1J_{CH}$ 158,40 Гц), 123,39 (C^{17}, $^1J_{CH}$ 156,94 Гц), 125,50 (C^8, $^1J_{CH}$ 156,94 Гц), 129,5 (C^{16}, $^1J_{CH}$ 156,94 Гц), 141,58 (C^{14}), 157,06, 155,18 (C^{10}, C^{12}), 160,09 (C^2). Т.пл. 157-159^{o}C. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 3330 (OH), 1680 (C=O), 1600 (аром.). Найдено, %: C, 66,07; H 6,35, N, 8,38. $C_{17}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 68,44; H, 6,08; N, 9,39. Масс-спектр = 298 m/z.

1-Метил-3-фенилимидазол-2-он. (12)

Смесь 4 г (16,8 ммоль) 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевины, 2,1 г (18,4 ммоль) трифторуксусной кислоты и 25 мл хлороформа нагревали при 60^{0}C в течении 4 часов. Затем растворитель удалили в вакууме (15 торр, 50°C), выпавший осадок промыли диэтиловым эфиром. Выход 2,45 г (90,74%). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 3,28 (с, 3H, HC^8), 6,29 (д, 1H, ^{3}J=2,93 Гц, HC^6), 6,54 (д, ^{3}H, 3J=2,93 Гц, HC^5), 7,21 (т, 1H, ^{3}J=7,33 Гц, HC^4), 7,38 (т, 2H, ^{3}J=7,92 Гц, HC^3), 7,59 (д, 2H, ^{3}J=8,21 Гц, HC^2. Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., CD_3OD): 29,40 (C^8, $^1J_{CH}$=139,13 Гц), 109,83 (C^6, $^1J_{CH}$=197,92 Гц), 113,29 (C^5, $^1J_{CH}$=196,61 Гц), 121,78 (C^2, $^1J_{CH}$=159,77 Гц), 125,94 (C^4, $^1J_{CH}$=159,22 Гц), 128,91 (C^3, $^1J_{CH}$=158,66 Гц), 137,17 (C^1) 152,20 (C^7). Т.пл.=117ºC. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3119 (H-C=C), 1679 (C=O), 1642 (C=C), 1595 (аром). Найдено, % C, 68,43; H, 6,21; N, 16,54; $C_{10}H_{10}N_2O$. Вычислено, %: C, 68,95; H, 5,79; N, 16,08; O, 9,18.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октагидрокси-2,8,14,20-тетра(3-(3-фенилуреид) пропил)пентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13 (27),15,17,19(26),21,23-додекаен (14)

Смесь 0,3 г (1,1 ммоль) 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевины, 0,13 г 2-метилрезорцина, 0,1 мл трифторуксусной кислоты и 3 мл хлороформа нагревали в течении 25 часов при 60^{0}C. Растворитель удалили в вакууме (15 торр, 50°C), полученный серый порошок переосадили из хлороформа в пентан. Выход 0,25 г (64%).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 1.32-1.37 (м, 8H, CH_2), 1.45-1.56 (м, 4H, CH_2), 1.88-2.01 (м, 4H, CH_2), 1.72 (с, 6H, CH_3), 2.09 (с, 6H, CH_3), 2.70-2.88 (м, 4H, CH_2), 3.25-3.45 (м, 4H, CH_2), 4.25-4.35 (м, 4H, CH), 6.40-6.50 (м, 4H, $CH_{аром}$), 6.88-6.93 (м, 4H, $CH_{пара-аром}$), 7.05-7.15 (м, 8H, $CH_{мета-аром}$), 7.20-7.28 (м, 8H, $C_{орто-аром}$). ИК-спектр: ν, см$^{-1}$: 3338 (OH), 1648 (C=O), 1598 (аром). Найдено, %: C, 69.0; H, 6.12; N, 8.41. $C_{72}H_{80}N_8O_{12}$. Вычислено, %: C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97.

Библиографический список

1 Gutsche C. D. *Calixarenes.* Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **1989**, P.132.

2 Vicens J., Böhmer V. *Calixarenes, a Versatile Class of Macrocyclic Compounds.* Kluwer Acad. Publ., Dodrecht, **1991**, P.15.

3 Asfari Z., Böhmer V., Harrowfield J., Vicens J. *Calixarenes 2001*. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, Boston, London, **2001**.

4 Burilov A.R., Volodina Y.M., Gazizov A.S., Knyazeva I.R., Pudovik M.A., Habicher W.D., Ingmar Baer, Konovalov A.I. // *Chemicke Listy.* **2004**. *V.98*. P.94.

5 Burilov A.R., Volodina Y.M., Gazizov A.S., Pudovik M.A., Habicher W.D., Ingmar Baer, Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Konovalov A.I. // *Mendeleev Communications.* **2005**. *V.4*. P.153-154.

6 Бурилов А.Р., Газизов А.С., Володина Ю.М., Пудовик М.А., Хабихер В.Д., Коновалов А.И. // *Известия АН. Серия химическая*. **2004**. *T.11.* С.2543-2544.

7 Бурилов А.Р., Газизов А.С., Харитонова Н.И., Пудовик М.А., Коновалов А.И. *Журнал общей химии.* **2007.** *Т. 77.* №3. С. 523-524.

8 Бурилов А.Р., Газизов А.С., Пудовик М.А., Коновалов А.И. // *Журнал общей химии.* **2007.** *Т. 77.* №1, С.105-110.

9 Witzemann J., Evans Wm.L., Hass H., Schroeder E.F. // *Organic Synthesis*. **1943**. *Coll.Vol.2.* P.137.

10 Mannich C., Lesser B., Silten F. // *Chemische Berichte.* **1932**. *V.65.* №3. P.378-385.

Лиганды с пространственно закрепленными хелатными группами: синтез и комплексообразующие свойства*

Галиев А.К.,*[а] Подъячев С.Н.,[б] Сякаев В.В.,[б] Судакова С.Н.,[б] Бухаров С.В.,[а] Коновалов А.И.[б]

[а] *Казанский государственный технологический университет, ул. К.Маркса, 68, 420015, Казань. Факс: (843) 238-56-94; тел: (843) 231-42-16; E-mail: azat.galiev@rambler.ru*
[б] *Институт органической и физической химии им. А.Е Арбузова,РАН КНЦ, ул. Арбузова, 8, 420088, Казань. Факс: (843) 275 2253; тел: (843) 272 8254*

Синтезирован ряд новых трис(β-дикетонов), тетрагидразидов и гидразонов, закрепленных на мезитиленовом и каликс[4]ареновых спейсерах. Установлены структурные и спектральные особенности синтезированных соединений. Обнаружено влияние пространственного строения молекулярного каркаса на протекание реакции гидразидов с альдегидами. Методами жидкофазной экстракции (пикратный метод) и pH-метрического титрования проведено тестирование комплексообразующих свойств лигандов по отношению к широкому кругу ионов щелочных, щелочноземельных и переходных металлов. Установлены стехиометрия, константы устойчивости и экстракции образующихся комплексов.

Введение

Наиболее распространенным типом лигандов в координационной химии являются соединения с хелатными группами, которые обычно представляют одним из основных структурных элементов полидентатных лигандов. Для модификации свойств хелатирующих систем, как правило, используют два основных подхода: первый - это получение соединений с радикалами более сложного строения. В качестве наиболее известного примера можно привести 1,3-дикетоны. Одним из наиболее практически важных свойств этих соединений является их способность к образованию хелатных комплексов различного строения со многими ионами металлов[1,2]. Второй путь, это замена одних донорных атомов на другие. Другим принципиально отличным подходом к модификации комплексообразующих свойств соединений является синтез полидентатных лигандов трехмерной архитектуры с несколькими хелатными группами, закрепленными на молекулярном каркасе. Подходящей основой для создания такого типа молекул являются жесткие ароматические фрагменты или их пространственно-организованные производные, в частности, каликс[4]арены. В настоящее время синтезировано значительное количество каликс[4]аренов, способных связывать различные типы катионов[3]. Введение даже простых функциональных групп - эфирных, амидных или кетонных существенно повышает связывающую способность каликс[n]аренов. В связи с этим мы синтезировали новые полидентантные лиганды - трис(β-дикетоны), тетрагидразиды и гидразоны, закрепленные на мезитиленовом и каликс[4]ареновых спейсерах, и изучили комплексообразующие свойства лигандов по отношению к ионом щелочных, щелочноземельных и переходных металлов.

Результаты и обсуждение

Общая схема синтеза и структурные формулы исследованных трис(β-дикетонов) представлены на схеме 1. Для их получения нами был использован метод нуклеофильного замещения. Взаимодействием 1,3,5-трис(бромметил)бензола с предварительно свежеприготовленной натриевой солью соответствующего β-дикетона при кипении в диоксане синтезированы новые трис(β-дикетоны) **1–3**, выход которых составил 74-86%. Состав и структура синтезированных соединений были определены по данным элементного анализа, MALDI-TOF масс-спектрометрией, методами ИК и ЯМР.

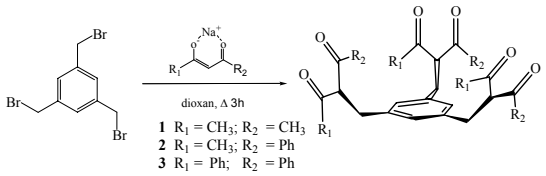


Схема 1. Синтез трис(β-дикетонов) **1 – 3**

По данным ИК и ЯМР спектроскопии установлено что, синтезированные трис(β-дикетоны) **1-3** в твердом состоянии и в растворах находятся преимущественно в кето-форме.

Для лигандов **1-3** в изученных концентрационных условиях характерно образование нейтральных комплексов с ионами лантанидов (La^{3+}, Gd^{3+}, Lu^{3+}) со стехиометрией m=1, n=1, k=3 (где m – количество лигандов, n – количество катионов, k - количество отщепившихся протонов). Для комплекса с лигандом **2** наблюдается максимальное значение устойчивости, превышающее на 2-3 порядка устойчивость аналогичных комплексов с **1** и 3. Заметное увеличение устойчивости комплекса с m=1, n=1, k=3 по сравнению с m=1, n=1, k=1-2 позволяет

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 07-03-00325-а).*

предположить участие всех трех дикетоновых фрагментов в координации с ионами лантанидов (табл. 1).

Табл. 1. Константы устойчивости (lgβ, β/л·моль$^{-1}$) комплексов β-дикетонов **1-3**

Me^{p+}	*m*	*n*	*k*	lgβ		
				1	**2**	**3**
La^{3+}	1	1	1	6.3±0.07	6.9±0.07	6.54±0.07
	1	1	2	-	-	10.0±0.13
	1	1	3	14.1±0.12	15.9±0.09	13.12±0.06
	2	1	3	17.9±0.2	18.7±0.2	17.54±0.12
	2	1	4	-	-	20.1±0.3
	2	1	5	-	-	20.1±0.3
Gd^{3+}	1	1	2	-	-	12.2±0.12
	1	1	3	15.7±0.16	18.6±0.12	16.22±0.06
	2	1	3	17.7±0.2	20.44±0.16	-
	2	1	5	-	-	20.4±0.4
Lu^{3+}	1	1	1	6.8±0.06	7.5±0.04	-
	1	1	3	17.3±0.16	19.6±0.16	17.78±0.04
	2	1	3	19.6±0.25	20.3±0.24	-
	2	1	5	-	-	22.9±0.5
Ni^{2+}	1	1	1	5.5±0.04	5.1±0.2	-
	1	1	2	8.24±0.05	8.7±0.2	9.7±0.1
	1	2	3	14.63±0.05	15.8±0.1	-
Cu^{2+}	1	1	1	8.76±0.04	*	*
	1	1	2	13.63±0.1		
	2	3	6	44.8±0.16		

* константы не определены из-за образования осадков в системе

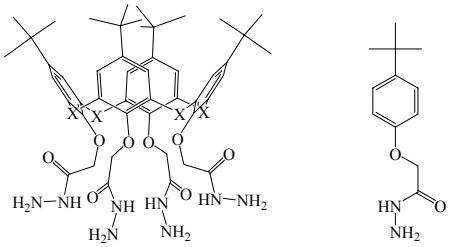
При двукратном избытке лиганда доминирующей комплексной частицей является нейтральный комплекс состава m=2, n=1, k=3. Устойчивость этого комплекса с лигандом **2** также превышает на ~1-2 порядка устойчивость аналогичных комплексов с **1** и **3**.

Константы устойчивости комплексов (β) возрастают в ряду La^{3+} <Gd^{3+} < Lu^{3+} (Таблица 1). Селективность комплексообразования ($\Delta lg\beta_{Ln/La}$= $lg\beta_{Ln}$ - $lg\beta_{La}$) заметно увеличивается при переходе от соединений **1** и **2** к **3**. Увеличение степени депротонирования k лигандов в комплексе также приводит к увеличению селективности. Максимальная селективность наблюдается при образовании нейтральных комплексов с m=1, n=1, k=3 для всех изученных трис(β-дикетонов), в частности для комплекса β-дикетона **3** с Lu^{3+} значение $\Delta lg\beta_{Ln/La}$ достигает 4.66 логарифмических единиц.

Ионы лантанидов образуют с β-дикетонами **1-3** моноядерные комплексы с участием одного или двух лигандов, устойчивость которых увеличивается с ростом порядкового номера лантанидов (La^{3+} < Gd^{3+} < Lu^{3+}). Замена метильных на оба фенильных заместителя в β-дикетоновых фрагментах молекул, приводит к уменьшению в целом устойчивости комплексов и увеличению селективности в ряду La^{3+}, Gd^{3+}, Lu^{3+}, что вероятно обусловлено большими стерическими затруднениями при образовании координационного узла. Ионы Ni^{2+} и Cu^{2+} образуют наряду с моно- также би- и трехядерные комплексы с участием одного и двух лигандов соответственно. Увеличение степени депротонирования трис(β-дикетонов) существенно увеличивает константы и селективность комплексообразования с этими ионами.

Значительный интерес представляют каликсарены, функционализированные гидразидными группами. Присутствие в гидразидах атомов карбонильного кислорода и азота способствует формированию "клешневидного" связывающего центра[4]. Структура каликс[4]арена определяет взаимное расположение этих связывающих центров. Каликс[4]арены в конформации 1,3–альтернат представляют большой интерес из-за их структурных особенностей. Симметричное расположение двух связывающих центров может быть выгодным как для образования биядерных (M^{z+}:L), так и моноядерных комплексов ($2M^{z+}$:L)[5].

В связи с этим представляло интерес исследовать комплексообразующие свойства этих соединений методом жидкостной экстракции. Для установления влияния конформации этих соединений на эти свойства нами был синтезирован также 1,3 – альтернат конформер каликс[4]арена **6,** содержащий четыре гидразидные группы, свойства которого были сопоставлены с полученным нами ранее[6] конус - конформером **5,** а также с тиакаликс[4]ареном **4** и модельным соединением **7**.



4 X=CH_2 (cone)
5 X=S (cone)
6 X=S (1,3-alt)

7

Рис. 1. Соединения **4 – 7**

Синтез соединения **6** проводили по схеме 2. *n-трет*-бутилтиклкаликс[4]арен и этиловый эфир каликс[4]аренилоксиуксусной кислоты в конформации 1,3 – альтернат были синтезированы согласно литературным методам[7].

Каликс[4]арен **6,** функционализированный ацетилгидразидными группами, был получен с 90%-ым выходом при кипячении эфира каликсаренилоксиуксусной кислоты с избытком NH_2-NH_2·H_2O в смеси ТГФ: EtOH (схема 2).

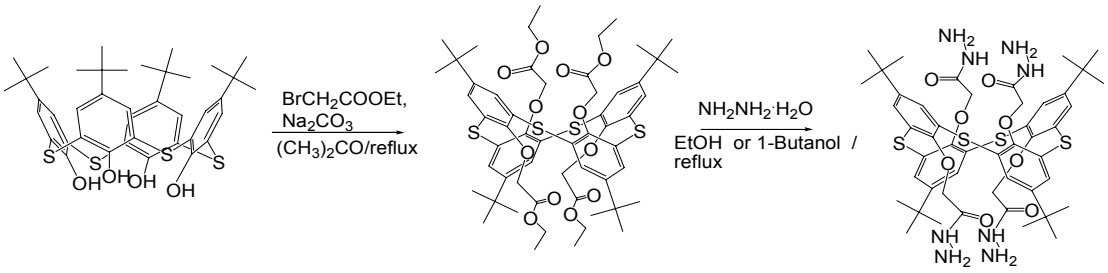


Схема 2. Синтез соединения 6 **6**

ЯМР спектры соединения **6** так же как и спектры конус - конформера **5** соответствуют высоко симметричной структуре. ^{1}H и ^{13}C спектры содержат только один сигнал для каждой группы. Протоны – OCH_2C (O)- групп конформера 1,3-альтернат находятся в области экранирования двух смежных фенильных групп, следовательно они должны резонировать в более высокочастотной области, чем для его конус конформера[8]. Действительно химический сдвиг метильных протонов по сравнению с их сдвигом в соединении **5** (DMSO: 4.86 м.д.) смещен в высокопольную область (DMSO: 4.36 м.д.). Кроме того, наличие кросс-пиков между ароматическими, а также *трет*-бутильными протонами с протонами оксиметиленовых групп в 2D NOESY спектре, также подтвердает то, что соединение **6** в растворе находится в конформации 1,3-альтернат. Эти пики не наблюдались для конус конформера **5**.

Величины химических сдвигов в ЯМР спектре соединения **6** и присутствие полос поглощения (δNH) амида II с максимумом при ~ 1516 см $^{-1}$ в его ИК спектре в твердом состоянии указывают на *транс*-амидную конформацию гидразидного фрагмента.

РСА показал, что в кристалле соединения **6** на одну молекулу макроцикла приходится одна молекула воды. Макроцикл **6** принимает конформацию 1,3-альтернат, где противолежащие фенильные кольца макроцикла образуют двугранные углы 53.0(3)° и 47.9(2)° (рис. 2).

Обе пары гидразидных фрагментов расположены в полости молекулы каликсарена, в то время как сольватная молекула воды расположена вне ее.

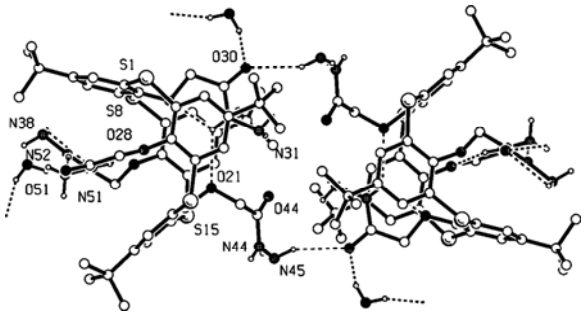


Рис. 2. Структура кристалла соединения **6**

Неводородные атомы в ацетилгидразидных группах лежат практически в одной плоскости, при этом все ацетилгидразидные фрагменты находятся в *транс* – амидной конформации,

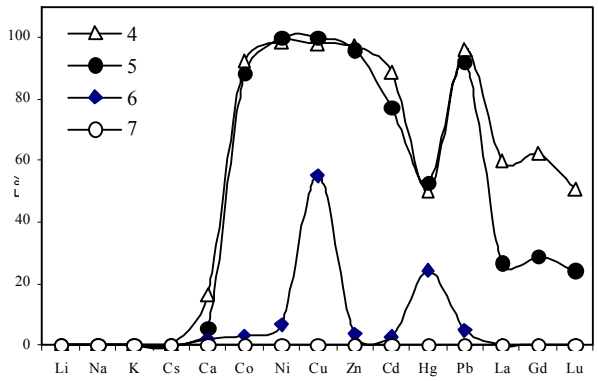


Рис. 3. Зависимость степени экстракции (в %) от природы лиганда (C_{HPic}=2.5·10^{-4} M; C_{Me}=0,01 M; C_L для соединений **4**, **5**, **6** – 1∗10^{-3}M, для соединения **7** – 2·10^{-3}M)

подтверждая данные ЯМР и ИК. *Транс* – амидная структура ацетилгидразидных фрагментов стабилизируются внутримолекулярной водородной связью между амидным водородом и атомом кислорода фенокси-группы. Однако эта стабилизация наблюдается только для одного ацетилгидразидного фрагмента в паре, расположенных по разным сторонам каликсарена.

Для установления роли предорганизации каликсареновой платформы на координирующие свойства соединений **4**-**6** было изучено поведение их ациклического мономерного аналога **7**. Ионы металлов, (рис. 3) практически не экстрагируются соединением **7** (E <1 %). Закрепление гидразидных фрагментов на каликсареновой матрице приводит к резкому увеличению эффективности экстракции каликс[4]аренами **4**, **5** и **6** по отношению к d-и f-элементами и практически отсутствие переноса для ионов щелочных металлов (E <1 %). Невысокая степень экстракции наблюдалась для щелочно–земельного иона Ca^{2+} (от ~ 1.7 % для **6** к 16.4% для **1**), которая однако заметно выше, чем для ионов щелочных металлов.

Анализ результатов показал, что соединение **4** образует с d-элементами комплексы состава (M^{z+}:L) 1:1 и 1:2. В случае тяжелых металлов только для Hg^{2+} наблюдалась стехиометрия 2:1. Аналогичного состава комплексы тиакаликс[4]арен **5** образует с d-элементами. Интересно отметить, что оба экстрагента образуют с Ni^{2+}, Cu^{2+}, Pb^{2+} комплексы состава 1:2. Селективность в ряду Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} для комплексов состава 1:2 с соединением **5**

достигает более двух порядков величины константы экстракции ($K_{ex}(Cu^{2+})/K_{ex}(Co^{2+}) = 10^{2.6}$).

Тетратиакаликс[4]арен **5** образует с ионами лантаноидов (La^{3+}, Gd^{3+} и Lu^{3+}) моноядерные комплексы состава 1:1, 1:2. Однако, более конформационно подвижный тиакаликс[4]арен **4** формирует комплексы как биядерные 2:1, так и моноядерные комплексы 1:1. По-видимому, образование более объемного липофильного комплекса 1:2 является причиной повышенной эффективности экстракции соединением **4**. Тиакаликс[4]арен **6** в конформации 1,3 – альтернат способен формировать моно- и биядерные комплексы. Однако для ионов Cu^{2+} и Hg^{2+} установлено образование только моноядерных комплексов, что может быть обусловлено проявлением отрицательного аллостерического эффекта. Селективность экстракции каликс[4]ареном **6** для ионов Cu^{2+} и Hg^{2+} достигает пяти порядков K_{ex} в ряду металлов Co^{2+}, Ni^{2+}, Zn^{2+} and Pb^{2+}.

При взаимодействии гидразидов карбоновых кислот с альдегидами могут быть получены ацетилгидразоны. Известно, что соединения с такими функциональными группами обладают высоким комплексообразующим свойствами[2,3], которыми можно управлять меняя заместители в илиденовом фрагменте. Кроме того, ацетилгидразоны и их комплексы способны проявлять биологическую активность[9], а также являются ключевыми реагентами в синтезе гетероциклических соединений. Введение этих функциональных групп в молекулу каликсарена может способствовать получению эффективного и высоко селективного комплексона благодаря макроциклическому кооперативному эффекту[3]. В связи с этим, мы исследовали возможность получения тетратиакаликс[4]фенолов, функционализированных ацетилгидразонными фрагментами. С этой целью могут быть использованы следующие два способа (Схема 3). Реакцией тетраэфира **8** с гидразингидратом был получен тетрагидразид **9**. Можно ожидать, что при его конденсации с альдегидом будет происходить превращение ацетилгидразидных групп в ацетилгидразонные (способ **A**). В альтернативном подходе из эфира **8** может быть получена тетракарбоновая кислота **12** затем хлорангидрид **13** и, наконец, в соответствующий гидразон (способ **B)**.

При проведении реакции каликс[4]арена **9** с 4-нитробензальдегидом (способ **A** Схема 3) и реакции каликс[4]арена **13** с гидразоном 4-нитробезальдегида **14** (способ **B** Схема 3) наблюдалось выпадение осадка. Мы обнаружили, побочный продукт реакции – азин 4-нитробензальдегида **10**, описанный в литературе[8].

Наиболее интенсивный сигнал (*m/z:* 1245 $[M+H]^+$) в спектрах MALDI-TOF† реакционных смесей соответствует этому выделенному продукту, каликс[4]арену **15**, содержащему два 4-нитробезальдегид ацетилгидразонных и два карбоксиметильных фрагмента (M=1246). При синтезе по способу **A** его образование может происходить из-за гидролиза гидразидных фрагментов в тетратиакаликсарене **9**, а в случае проведения синтеза по способу **B –** вследствие гидролиза не прореагировавших хлорангидридных остатков. Однако, согласно данным pH-метрического титрования, выделенный продукт обладает существенно более слабо выраженными кислотными свойствами ($pK_a > 10$) по сравнению с кислотными свойствами производных карбоновых кислот ($pK_a \sim 5\text{-}6$)[10]. Кроме того, по данным элементного анализа найдено повышенное содержание азота (9.03%) по сравнению с рассчитанным значением (6.74%) для каликс[4]арена, содержащего два 4-нитробезальдегид ацетилгидразонных и два карбоксиметильных фрагмента. Детальное исследование показало, что состав и структура выделенного продукта соответствуют каликс[4]арену **11**, в котором два напротив лежащих феноксильных фрагмента связаны между собой N,N'-диацетилгидразинным мостиком.

Мало интенсивный молекулярный пик (*m/z*: 1541 $[M+H]^+$) регистрируется согласно спектрам MALDI-TOF в реакционной смеси (способ **B)**, который очевидно обусловлен образованием каликс[4]арена **16** (M=1540). Нам не удалось выделить соединение **16** в виде индивидуального продукта.

В тоже время использование в качестве реагента пиридин-2-карбальдегида приводит к отсутствию признаков продукта подобного **11** в спектре MALDI-TOF реакционной смеси. Вместо него был выделен целевой продукт (тетрагидразон **17**) с количественным выходом. Известно, что атом азота в пиридиновом кольце является одним из сильнейших протоноакцепторов[11]. По-видимому, образование внутримолекулярной водородной связи между атомом азота пиридинового кольца с NH группой соседнего ацетилгидразонного фрагмента или с NH-группой этого же фрагмента в случае его $Z_{C=N}$ изомера препятствует разрыву амидной связи и способствует образованию тетратиакаликс[4]арена **17**, содержащего четыре ацетилгидразонные группы.

Таким образом, можно заключить, что синтезированные трис(β-дикетоны) **1-3** образуют с ионами лантанидов моноядерные комплексы с участием одного или двух лигандов, устойчивость которых увеличивается с ростом порядкового номера лантанидов ($La^{3+} < Gd^{3+} < Lu^{3+}$). Замена метильных на оба фенильных заместителя в β-дикетоновых фрагментах молекул, приводит к уменьшению в целом устойчивости комплексов и увеличению селективности в ряду La^{3+}, Gd^{3+}, Lu^{3+}. Увеличение степени депротонирования трис(β-дикетонов) существенно увеличивает константы и селективность комплексообразования.

Из полученных экстракционных данных можно сделать вывод о том, что присутствие дополнительных атомов азота в каликс[4]аренах функционализированных гидразидными группами, по сравнению с амидными производными, ведет к смещению классической селективности от щелочных и щелочно–земельных катионов к ионам переходных металлов, особенно к d-элементам. Замена в конус-конформере каликс[4]арена мостиковых CH_2 атомов на атомы серы приводит к лучшей селективности по отношению к d-ионам. При переходе к конформации 1,3-альтернат в тиакаликс[4]арене **6** селек-

тивность экстракции для Cu^{2+} and Hg^{2+} существенно возрастает. Полученные результаты свидетельствуют, что причиной высокой эффективности и селективности экстракции, исследованных каликсаренов является эффект предорганизации ацетилгидразидных хелатных групп на каликс[4]ареновой платформе. Синтезированы новые тетратиакаликс[4]фенолы, функционализированные ацетилгидразонными фрагментами, которые являются перспективными комплексообразующими соединениями[6,12].

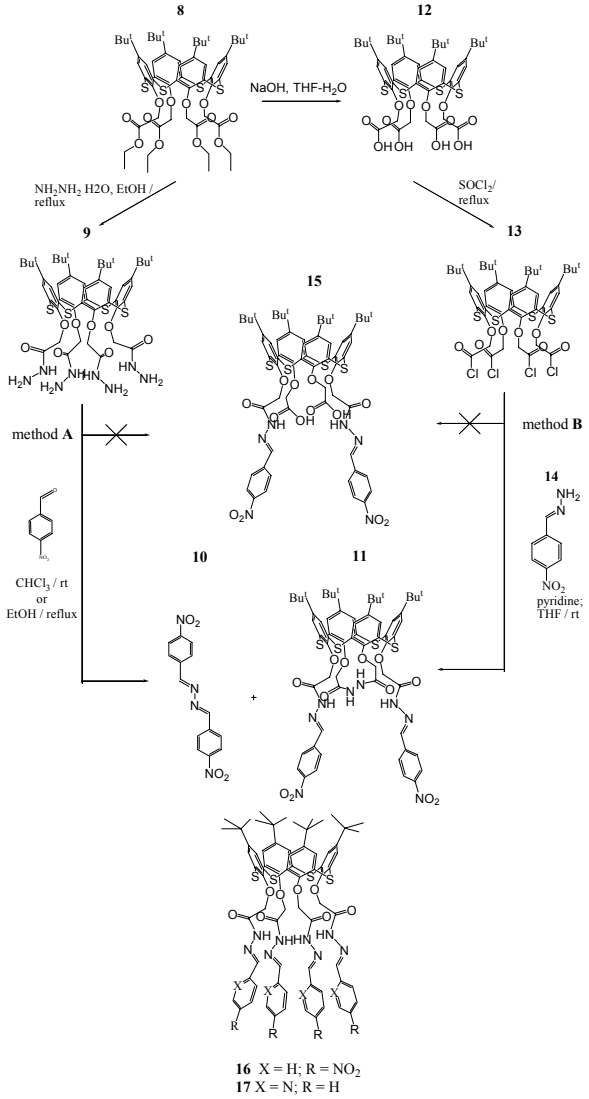


Схема 3. Синтез гидразонов

Экспериментальная часть

Синтез трис(β-дикетонов), тетрагидразидов и гидразонов приведены на схемах 1,2,3..

Масс-спектры (матрично-активированная лазерная десорбция и ионизация с времяпролетным масс-ионизатором, MALDI-TOF) регистрировали на масс-спектрометре “Finnigan MALDI-TOF Dynamo”.

Спектры ЯМР снимали на спектрометре AVANCE 600 фирмы Bruker. (600 Мгц, ^{1}H; 150.9 Мгц, ^{13}C; 60.81 Мгц, ^{15}N). Химические сдвиги были отнесены относительно сигналов растворителя в качестве внутреннего стандарта ($CDCl_3$ δ_H=7.27 м.д. δ_C=77.7 м.д.; DMSO δ_H=2.5 м.д. δ_C=39.5 м.д.). ИК спектры поглощения записаны для веществ, находящихся в виде эмульсий в вазелиновом масле, на ИК-Фурье спектрометре «Vector- 22» фирмы Bruker.

Выражем благодарность Губайдуллину А.Т. за проведенный РСА соединения **6**, а также Мустафиной А.Р за обработку данных pH-метрического титрования.

Библиографический список

1. Pike R. M.// Coord. Chem. Rev., **1967**, *T2*, C163.
2. Otway D. J., Rees W. S.// Coord. Chem. Reviews, **2000**, *V210*, P279.
3. Коновалов А.И., Антипин И.С., Мустафина А.Р., Соловьева С.Е., Подъячев С.Н.// Координационная химия. **2004**. *T30*, 227.
4. Syakaev, V. V.; Podyachev, S. N.; Buzykin, B. I.; Latypov, Sh. K.; Habicher, V. D.; Konovalov, A. I.// *J. Mol. Struct.* **2006**, *V788*, P55.
5. Bellamy, L. J. *The IR Spectra of Complex Organic Molecules.* 2nd edn. Methuen, London, Wiley, New York, **1958**. 56c.
6. Коган В., Зелентсов В., Ларин Г., Луков В., Тцевадзе А.// Комплексы переходных металлов с гидразонами Москва: наука, **1990**. 65с.
7. Yordanov, A. T.; Roundhill, D. M.// *Coord. Chem. Reviews* **1998**, *V170*, P93.
8. Греков А.П., Веселов В.Ю.,*Физическая химия гтдразина. Киев*: Наукова думка. **1979**. 122с.
9. Китаев Ю., Бузыкин Б., *Гидразоны*. Москва: наука. **1974**. 416с.
10. Eberson L.// *The chemistry of carboxylic acids and esters*, New York: Interscience. **1969**, 272p.
11. Bellamy L. J.// The IR Spectra of Complex Organic Molecules. 2ed., Methuen, London, Wiley, New York, **1958**, 425p.
12. Andjelkovic K., Sumar M. Ivanovic-Burmazovic I.// J. Thermal Analysis and Calorimetry, **2001**, *V66, P759.*

ЯМР-исследования акустически обработанных сложных полиэфиров

Галиуллин А.Ф., Зиннуров З.Г., Мингалеев Н.З., Суханов П.П., Зенитова Л.А.

Казанский Государственный Технологический Университет, 420015, ул. К. Маркса, 68, Казань. Тел: (843)2314214; E-mail : Aidarik-1@mail.ru

Акустически обработанные полиэфиры были исследованы методом ямр спектроскопии. Было выявлено что, акустическая обработка полиэфиров приводит к изменению их ассоциативной структуры, что оказывает влияние на физические свойства олигомеров: динамическая вязкость, плотность и показатель преломления.

Ранее было исследовано влияние низкочастотной акустической обработки (АО) на гидроксилсодержащие соединения, используемые для получения полиуретанов (ПУ) [1-3]. Изменение физических показателей обработанных объектов, таких как плотность, показатель преломления и динамическая вязкость объяснялась трансформацией ассоциативной структуры исследуемых веществ. Для уточнения характера предполагаемого ассоциативного поведения полиэфиров (ПЭ) были проведены измерения методом ЯМР.

В качестве объектов исследования были выбраны полигликольадипинаты, свойства которых приведены в табл.1.

Табл.1. Основные показатели полиэфиров

Показатели	Полиэтиленгликольадипинат	Полиэтиленбутилен-гликольадипинат
Обозначение	ПЭА	ПЭБА
Структура	HO-[$(CH_2)_2$-O-CO--$(CH_2)_4$-CO-O]$_n$H	HO-[$(CH_2)_2$-O-CO-$(CH_2)_4$-CO-]$_n$--[$(CH_2)_4$-O-CO-$(CH_2)_4$-CO-O]$_m$H
Внешний вид	Твердое воскообразное вещество, $T_{пл.}$-48-50^{0}C	Вязкое мазеобразное Вещество
Вязкость, Па×с, в пределах	0,85-1,25 (80^{0}C)	1,00-1,50(60^{0}C)
Массовая доля ОН групп, %	1,6-1,9	1,5-1,8
Массовая доля воды, % не >	0,08	0,08
ТУ	38-103582-85	

Условия АО приведены в [2,3.] Вязкость объектов оценивалась на вискозиметре Гепплера. Процесс взаимодействия АО полигликольадипинатов с 2,4-ТДИ исследовался по «точке гелеобразования». Измерения ядерных магнитно-релаксационных параметров аполигликольадипинатов производилось на ядрах Н на частоте 18 МГц. Основные физико-механические показатели определялись в соответствии с ГОСТ.

ЯМР параметры до и после АО ПЭ приведены в табл.2.

Табл. 2 ЯМР параметры до и после АО ПЭ (поперечные времена релаксации T_{2i} и населенности (моль) соответствующих компонент P_{2i})

Методика измерения					
Олигоэфир	ССИ	КПМГ			
		T_{21}, мс	T_{22}, мс	P_{21}, %	P_{22}, %
ПЭА до АО	0,57* мс	64,2	1,0	98,2	1,8
ПЭА после АО	0,5* мс	54,9	2,4	98,2	1,8
ПЭБА до АО	0,33* мс	58,3	2,6*	95,3	4,7
ПЭБА после АО	0,24* мс	63,4	13,1**/3,4*	92,2	3,2**/4,6

Форма ССИ во всех случаях неэкспоненциальная и негладкая, т.е. включает в себя от 2 (у исходного ПЭА) до 3-4 (у остальных образцов) точек перегиба. Рис. 1-4. Значения T_{2i} и P_{2i}, а также вид начальных участков спадов намагниченности у ПЭ может соответствовать релаксации концевых фрагментов олигомеров -ОН-групп**:**

HO-[$(CH_2)_2$-O-CO-$(CH_2)_4$-CO-O]$_n$--[$(CH_2)_4$-O-CO-$(CH_2)_4$-CO- O]$_m$H ПЭБА

HO-[$(CH_2)_2$-O-CO-$(CH_2)_4$-CO-O]$_n$H ПЭА

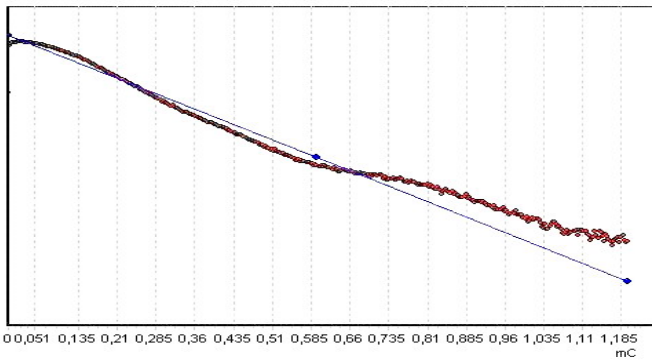


Рис. 1. Кривая ССИ спектра ЯМР ПЭБА без АО

ОН-группы либо протонируют атомы кислорода, либо участвуют во взаимном протонном обмене, причем интенсивность обоих процессов, судя по соотношению T_{22}/T_2(ССИ) и форме ССИ, заметно выше у ПЭБА. Длинная компонента спада намагниченности соответствует релаксации основной (скелетной) части молекулы ПЭ.

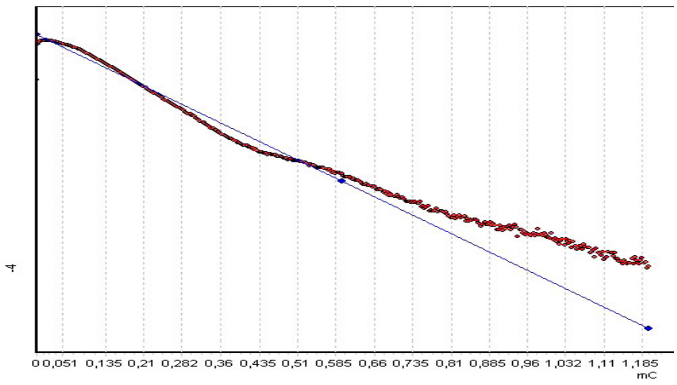


Рис. 2 Кривая ССИ спектра ЯМР АО ПЭБА

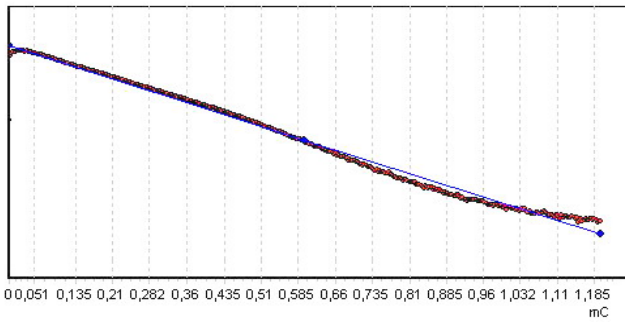


Рис. 3. Кривая ССИ спектра ЯМР ПЭА без АО

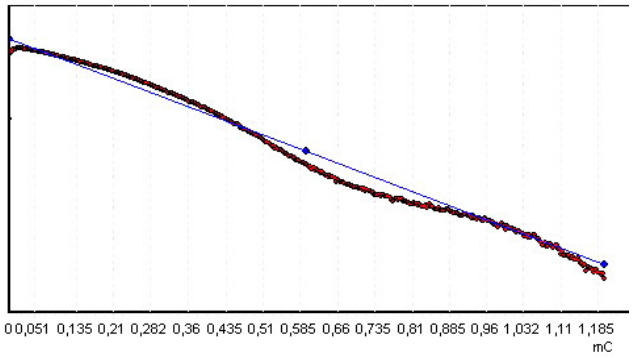


Рис.4. Кривая ССИ спектра ЯМР ПЭА с АО

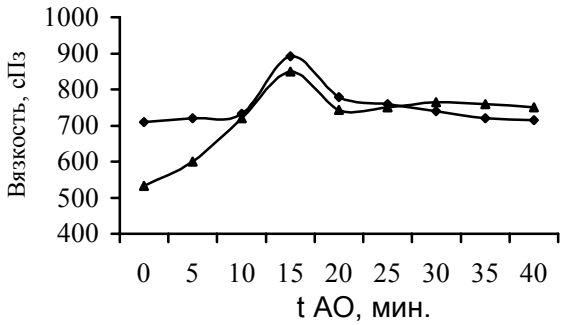


Рис.5. Зависимость динамической вязкости (μ, сПз) от времени (t, мин) АО при ν – 8,6 кГц, Т – 60^0С:1-ПЭА; 2- ПЭБА

Исследования проводились при 65 ^{0}С, приближенным к условиям АО ПЭ при получении ПУ. Можно предположить, что при 65^0С скелетная часть макромолекул менее равномерно упакована у ПЭБА и, одновременно, она же в меньшей степени подвержена дальнейшему воздействию АО.

Действительно ПЭБА синтезирован с использованием смеси гликолей – ЭГ и БД в мольном соотношении 80:20, по сравнению с ПЭА, где для получения ПЭ использовался только ЭГ. Поэтому скелетная часть молекулы ПЭБА менее регулярна, что и отражается на виде кривых ССИ и данных T_{2i} и P_{2i},

Соответственно ПЭА и ПЭБА различаются по величине и характеру изменений в механизмах движения концевых фрагментов, в том числе после АО. Для ПЭА большее значение имеет уменьшение степени ассоциации ОН-групп и частоты протонного обмена, а для ПЭБА - значительное увеличение свободного объема и, соответственно, интенсивности и асимметрии движущихся концевых фрагментов.

Такой характер изменения степени ассоциации ПЭ под действием АО должен отразиться на их динамической вязкости. Действительно, изменение динамической вязкости при АО происходит в большей степени для ПЭБА, нежели для ПЭА. Рис. 5**.** При меньшей начальной вязкости ПЭБА ее нарастание при АО происходит интенсивнее и разность максимальной вязкости и исходной для ПЭБА составляет 250 сПз по сравнению с 172 сПз для ПЭА.

В обоих случаях наблюдаемые структурно-динамические особенности поведения ПЭА и ПЭБА обусловлены, прежде всего, наличием ассоциативной структуры у соответствующего макромолекулярного ансамбля, который меняется под воздействием АО в зависимости от конформационных возможностей ПЭ.

Времена жизни ассоциатов ПЭ при 65^0С не превышают 0,5 мс и выше в несколько раз для ПЭА по сравнению с ПЭБА.

В этой связи целесообразно сравнить данные ЯМР исследуемых полиэфиров с их реакционной способностью по отношению к 2,4- толуилендиизоцтанату - ТДИ.

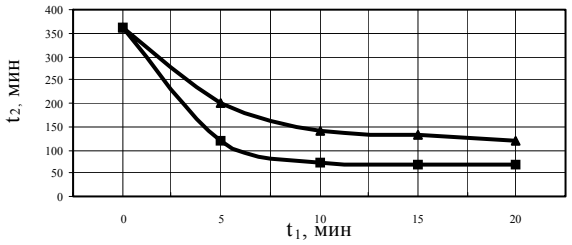


Рис. 6. Влияние длительности АО (t_1, мин) на время (t_2, мин) гелеобразования при взаимодействии с 2,4-ТДИ: 1- ПЭА; 2-ПЭБА: Т- 60^0С

Видно, что при АО ПЭ происходит ускорение процесса взаимодействия с ТДИ: для ПЭА в 2,57 раза; для ПЭБА в 4,93 раза. Логично, что большая степень ассоциации у ПЭБА приводит к росту скорости их взаимодействия с ТДИ, поскольку концентрация реакционноспособных ОН-групп в ассоциатах по А.А. Берлину[4] в единице объема увеличена. Рис. 7.

Закономерно предположить, что заготовки ассоциатов, возникших под действием АО, будут формировать структуру ПУ на их основе. В этой

связи были исследованы физико-механические показатели ПУ, полученных на АО ПЭА и ПЭБА.

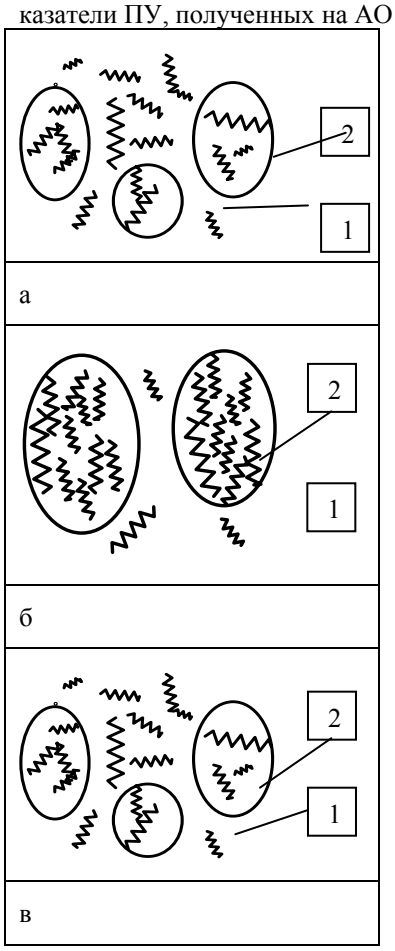


Рис.7. Процесс трансформации ассоциативной структуры ПЭ под действием АО: а - без АО; б – АО в течение 15 минут, в - АО в течение 40 минут. 1 - молекулы ПЭ, 2 - ассоциаты молекул ПЭ

Табл. 3. Показатели ПУ СКУ-ОМ, полученных на основе акустически обработанных ПЭ при мольном соотношениях для ПЭА: ТДИ = 1,5; ПЭБА: ТДИ = 1,15; ν - 8,6кГц

Показатели	ПЭА			ПЭБА		
	Время обработки, мин					
	0	20*	20**	0	20*	20**
Усл. проч. при разр., МПа	**21,7**	**35,0**	41,4	**20,4**	**36,3**	32,0
Относительное удл., %	460	510	560	730	720	760
Остаточное удлинение, %	0	1	4	8	5	8
Эластичность по отск., %	50	49	50	53	57	50
Тверд. по ТИР-1, усл. ед.	59	57	57	50	52	50

** АО подвергался не высушенный ПЭ

Становится ясным, почему под действием АО уровень прочности у ПУ на основе ПЭБА вырос в большей степени, нежели у ПУ на основе ПЭА.

С увеличением количества подведенной энергии к ПЭБА реакционная способность последнего увеличивается за счет достижения пространственной упорядоченности, образовавшейся в лабильных заготовках акустически обработанного ПЭ. Эти фиксированные заготовки играют роль матрицы при формировании ПУ и определяют его структуру, в нашем случае с более упорядоченной и менее дефектной пространственной сеткой. Последнее положительно сказывается на показателях прочности.

Таким образом, данные ЯМР – исследований коррелируют с представлениями о трансформации ассоциативной структуры полигликольадипинатов под действие АО, полученные методом ИКС- спектроскопии[3].

Библиографический список

1. *З.Г. Зиннуров, В.В. Ягнов, Л.Е. Костина, Н.З. Мингалеев, Л.А. Зенитова.* Известия вузов. Химия и химическая технология т. **48**., 95 (2005),
2. *Н.З. Мингалеев, З.Г. Зиннуров, Л.Е. Костина, А.Ф. Галиуллин , Л.А. Зенитова*. Каучук и резина. № 4, 69 (2006)
3. *Н.З. Мингалеев, Л.А. Зенитова, Г.С. Дьяконов*. Полиуретановые технологии, №2, 12 (2006)
4. *А.А. Берлин, С.М. Межиковский*. ЖВХО им. Менделеева.. 531 (1976)

Первый синтез аналогов скваламина на основе лупановых тритерпеноидов*

Гиниятуллина Г.В.

Институт органической химии УНЦ РАН, проспект Октября, 71, Уфа. Факс: 347 235 6066; E-mail: obf@anrb.ru

Описан первый синтез тритерпеновых метиленполиаминовых конъюгатов в качестве аналогов поливалентного препарата будущего скваламина

Введение

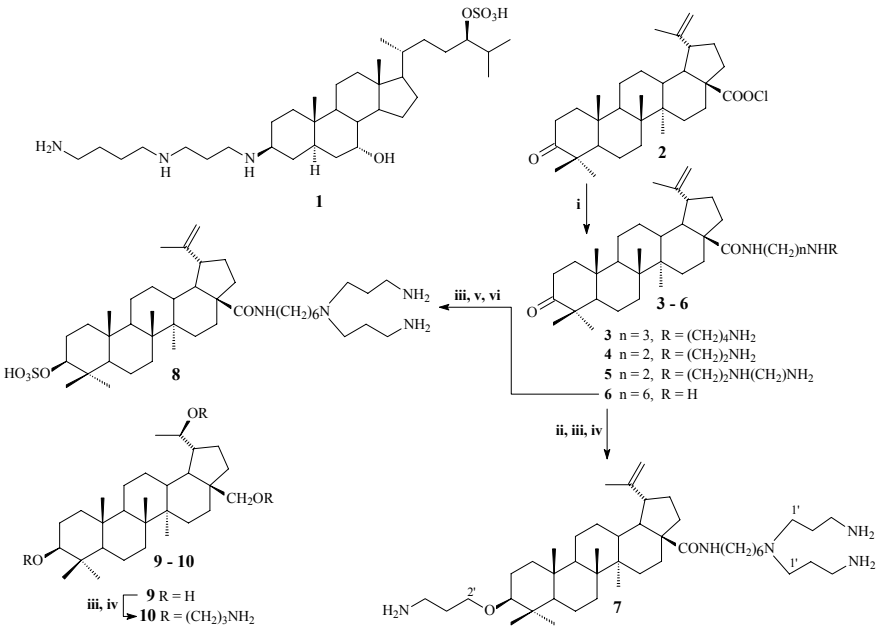
Выделенный из печени акулы конъюгат 7,24-дигидрокси-24*R*-сульфатхолестерола с спермидином скваламин **1** является первым представителем ранее неизвестного класса природных антибиотиков животного происхождения.[1,2] Он проявляет широкий спектр активности, в том числе антибиотической и антиангиогенной.[3,4] Начаты клинические исследования скваламина для лечения рака яичников, легких и др. опухолей.[5] На основе стероидов предприняты синтезы скваламина (общие выходы составили 0.3-19%)[6] и его аналогов.[7-10]

С другой стороны, пентациклические тритерпеноиды, в частности бетулин, олеаноловая и урсоловая кислоты, имеющие обеспеченную сырьевую базу и технологичные методы выделения, эффективны для профилактики и лечения гепатитов, паразитических и протозойных инфекций.[11,12] Тритерпеноиды бересты березы представляют собой новый класс противоопухолевых и анти-ВИЧ агентов с новым механизмом действия.[13] Поскольку возможность получения значительного количества скваламина из природных источников проблематична,[14] мы предлагаем использовать тритерпеноиды лупанового ряда в качестве эффективных платформ для синтеза аналогов скваламина.

Результаты и обсуждение

Введение полиаминной цепи в структуру тритерпеноидов осуществляли напрямую взаимодействием хлорангидрида бетулоновой кислоты[15] **2** с коммерчески доступными алканполиаминами (спермидин, диэтилентриамин, триэтилентетрамин) с получением соединений **3-5** с выходом 48-54% после очистки колоночной хроматографией (схема 1).

С другой стороны, нами проведено постепенное



Условия: **i**. $NH_2(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$ или $NH_2(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$ или $NH_2(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH_2$, ТЭА, хлороформ; **ii**. $NaBH_4$, изопропанол; **iii**. CH_2CHCN, диоксан; **iv**. H_2, Ni-Raney, метанол; **v**. $LiAlH_4$, тетрагидрофуран; **vi**. H_2SO_4, Ac_2O, пиридин.

Схема 1. Синтез тритерпеновых метиленполиаминов

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00868), руководитель Казакова (Флехтер) О.Б.*

наращивание полиаминной цепи, используя в качестве исходного соединения амид бетулоновой кислоты с 1,6-диаминогексаном и известные методы синтеза полиаминов.[5,16,17] Восстановление **6** $NaBH_4$, цианэтилирование гидроксильной (C-3) и аминогрупп в присутствии межфазного катализатора бензилтриэтиламмоний хлорида в диоксане с хорошими выходами было получено производное 3β-*O*-(2'-цианэтил)-N-(2,2'-дицианэтил)-диаминогексана, а после каталитического гидрирования синтезирован 3β-*O*-пропиламино-28-диаминогексил-N-3,3'-дипропиламин **7** с выходом 72%. Сульфатирование 3β-*O*-гидрокси-N-(2,2'-дицианэтил)-диаминогексана по методике[18] привело к частично растворимому в воде 3β-*O*-сульфату 28-диаминогексил-N-(3,3'-дипропиламину) бетулиновой кислоты **8**.

Последовательность реакций (цианэтилирования, каталитического гидрирования) была также применена для получения "разветвленного" норлупана 3β,20*R*,28-три-*O*-пропиламина **10** из триола **9**[19] с выходом 70%.

В ИК-спектре нитрильная группа цианэтилированных соединений имеет максимум поглощения в области 2249 $см^{-1}$. Сигнал атома углерода C≡N-группы проявлялся при 117-118 м.д. в спектре ЯМР^{13}C. Образование полиаминной цепи в тритерпеновых производных **3-5, 7, 8, 10** подтверждали наличием сигналов атомов углерода при 25.5-51.6 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C и мультиплетов в области 2.14-2.88 and 3.33-3.47 м.д. в спектре ЯМР ^{1}H.

Таким образом, нами синтезированы первые представители тритерпеновых метиленполиаминов, которые являются аналогами скваламина и его аминостирольных миметиков.

Экспериментальная часть

ТСХ-анализ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, Чехия), используя систему растворителей хлороформ-метанол, 20:1. Вещества обнаруживали 5% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 100-120°C в течение 2-3 мин. Спектры ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР (δ, м.д., КССВ, Гц) регистрировали на спектрометре "Bruker AM-300" (300 и 75.5 МГц соотв.) в $CDCl_3$ и CD_3OD, внутренний стандарт - $SiMe_4$. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241 MC в трубке длиной 1 дм. Температуры плавления определяли на микростолике "Boetius". Колоночную хроматографию проводили на нейтральной Al_2O_3 (Реахим).

Методика получения соединений (3, 4, 5). К раствору 1 ммоль (0.46 г) хлорангидрида бетулоновой кислоты **2** в 30 мл сухого $CHCl_3$ добавляли 1 ммоль диэтилентриамина, триэтилентетраамина или спермидина, прикапывали несколько капель Et_3N. Кипятили с обратным холодильником 16 – 18 ч (ТСХ-контроль). Реакционную смесь промывали 5%-ным раствором соляной кислоты (2×50 мл), холодной водой (1×50 мл). Сушили над $CaCl_2$, растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия, элюент – бензол.

3-Оксо-28-(спермидино)-карбонил-лупа-20(29)-ен (3). Выход 0.3 г (52%) вещества белого цвета. Т. пл. 154-157°C. $[\alpha]_D^{20}$ +29° (с 0.6, $CHCl_3$). Найдено, %: C 76.37, H 10.91, N 7.22. $C_{37}H_{63}N_3O_2$ (Mr 581.923). Вычислено, %: C 75.82, H 10.44, N 6.83. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 0.86, 0.92, 0.96, 1.04, 1.13 (5c, 15H, $5CH_3$), 1.10-2.18 (м, 30H, CH_2, CH, NH_2, NH), 1.69 (с, 3H, CH_3), 2.35-2.56 (м, 3H, 13H, 16H), 2.74-2.89 (м, 6H), 3.03-3.17 (м, 1H, 19H), 3.33-3.47 (м, 2H), 4.62 и 4.75 (2c, 2H, 29H), 6.26-6.37 (м, 1H, CONH). ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.4, 15.1, 15.9, 16.0, 19.3, 19.5, 20.9, 21.4, 25.5, 26.1, 26.5, 27.2, 29.3, 30.8, 33.6, 34.0, 3×36.8, 37.4, 37.6, 38.3, 38.6, 39.5, 40.6, 42.4, 46.6, 47.2, 48.9, 49.9, 50.0, 55.4, 55.7, 109.3 (C29), 150.7 (C20), 176.2 (C28), 217.9 (C3).

3-Оксо-28-(диэтилентриамино)-карбонил-лупа-20(29)-ен (4). Выход 0.27 г (54%) вещества светло-коричневого цвета. R_f 0.32. Т. пл. 158-160 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +21.5° (с 0.23, $CHCl_3$). Найдено, %: C 75.65, H 10.64, N 7.78. $C_{34}H_{57}N_3O_2$ (Mr 539.842). Вычислено, %: C 75.18, H 10.18, N 7.23. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 0.86, 0.92, 0.96, 1.04, 1.13 (5c, 15H, $5CH_3$), 1.10-2.18 (м, 25H, CH_2, CH, NH_2, NH), 1.69 (с, 3H, CH_3), 2.35-2.56 (м, 3H, H13, H16), 2.74-2.89 (м, 6H, H2', H3', H4'), 3.03-3.17 (м, 1H, H19), 3.33-3.47 (м, 2H, H1'), 4.62 и 4.75 (оба уш. сигнала, по 1H, H29), 6.26-6.37 (м, 1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м. д., $CDCl_3$): 14.5, 15.8, 15.9, 16.1, 19.4, 19.6, 20.9, 21.4, 25.6, 26.6, 27.4, 29.4, 30.9, 33.4, 33.7, 34.0, 36.9 (C1'), 37.8, 38.3, 38.7, 39.6, 40.7, 42.5, 46.6, 47.2, 49.3 (C4'), 50.0, 50.1 (C3'), 55.0, 55.7 (C2'), 109.4 (C29), 150.7 (C20), 176.7 (CONH), 217.7 (C3).

3-Оксо-28-(триэтилентетрамино)-карбонил-лупа-20(29)-ен (5). Выход 0.24 г (48%) вещества светло-коричневого цвета. R_f 0.34. Т. пл. 173-175 °C. $[\alpha]_D^{20}$+19.2° (с 0.35, $CHCl_3$). Найдено, %: C 74.18, H 10.72, N 9.61. $C_{36}H_{62}N_4O_2$ (Mr 582.911). Вычислено, %: C 73.63, H 10.18, N 9.12. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 0.86, 0.92, 0.96, 1.04, 1.13 (5c, 15H, $5CH_3$), 1.10-2.18 (м, 26H, CH_2, CH, NH_2, 2NH), 1.69 (с, 3H, CH_3), 2.35-2.56 (м, 3H, H13, H16), 2.71-2.85 (м, 4H, H3', H4'), 2.89-2.98 (м, 4H, H2', H5'), 3.03-3.17 (м, 1H, H19), 3.25-3.62 (м, 4H, H1', H6'), 4.62 и 4.75 (оба уш. сигнала, по 1H, H29), 6.28-6.41 (м, 1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м. д., $CDCl_3$): 14.6, 15.9, 16.0, 19.4, 19.7, 21.0, 21.5, 25.7, 26.6, 29.3, 29.4, 30.9, 33.7, 34.1, 36.9, 37.8, 38.4, 39.6, 40.2, 40.5 (C6'), 40.7, 42.5, 45.7 (C1'), 46.7, 47.3 (C3', C4'), 49.0 (C2'), 50.0, 53.1 (C5'), 53.9, 55.0, 55.7, 109.4 (C29), 150.9 (C20), 176.6 (CONH), 218.0 (C3).

3-Оксо-28-(диаминогексано)-карбонил-лупа-20(29)-ен (6). Выход 0.37 г (74%) вещества коричневого цвета. R_f 0.44. Т. пл. 188-190 °C. $[\alpha]^{20}_D$+36.3° (с 0.07, $CHCl_3$). Найдено, %: C 77.72, H 11.18, N 5.18. $C_{36}H_{60}N_2O_2$ (Mr 540.870). Вычислено, %: C 77.25, H 10.71, N 4.60. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 0.86, 0.92, 0.96, 1.04, 1.13 (5c, 15H, $5CH_3$), 1.20-2.13 (м, 31H, CH_2, CH, NH_2), 1.67 (с, 3H, CH_3), 2.32-2.58 (м, 5H, 13H, 16H), 3.03-3.32 (м, 3H, 19H), 4.58 и 4.72 (оба уш. сигнала, 2H, 29H), 5.75-5.88 (м, 1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м. д., $CDCl_3$): 14.2, 14.5, 15.9, 16.1, 19.4, 19.6, 20.9, 21.4, 22.9, 23.5, 25.5, 25.9, 26.4, 26.5, 28.9, 29.3, 29.7, 30.8, 33.7, 34.1, 36.8, 37.7, 38.4,

39.6, 40.6, 42.4, 45.8, 46.6, 47.3, 49.9, 50.0, 54.9, 55.5, 109.3 (C29), 150.9 (C20), 176.1 (C28).

3β-О-(Пропиламино)-28-(диаминогексил-N-(3,3'-дипропиламино))-карбонил-лупа-20(29)-ен (7). Выход 0.41 г (88%) вещества белого цвета. R_f 0.07. Т. пл. 208-210 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -5.5° (*c* 0.45, CH_3OH). Найдено, %: С 74.22, Н 11.76, N 9.62. $C_{45}H_{85}N_5O_2$ (Mr 728.198). Вычислено, %: С 73.79, Н 10.24, N 9.08. Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., CD_3OD): 0.82, 0.91, 0.92, 0.96, 1.04 (5с, 15Н, $5CH_3$), 1.12-2.03 (м, 44Н, CH_2, CH, $3NH_2$), 1.67 (с, 3Н, CH_3), 2.14-2.19 (м, 4Н, 2×Н1'), 2.39-2.51 (м, 5Н, Н13, Н16), 2.64-2.88 (м, 6Н), 3.08-3.34 (м, 5Н, Н19, Н2'), 4.62 и 4.78 (оба уш. сигнала, 2Н, Н29), 5.75-5.88 (м, 1Н, CONH). Спектр ЯМР ^{13}С (δ, м. д., CD_3OD) δ: 14.2, 14.7, 14.8, 16.9, 17.1 (С30), 17.5 (С29), 19.8, 21.5, 21.7, 22.2, 22.4, 24.7, 25.9, 26.1, 26.7, 3×27.9, 28.7 (20-С), 2×31.9, 33.4, 36.0, 37.1, 37.4, 37.6, 4×38.6, 39.6, 41.3, 42.8, 46.7, 48.5, 48.6, 49.3, 54.3, 54.6, 2×55.7 (С1'), 58.6, 65.4 (С2'), 86.2 (С3), 176.1 (С28).

3-О-Сульфат-28-(диаминогексил-N-(3,3'-дипропиламино))-карбонил-лупа-20(29)-ен (8). Выход 0.42 г (56%) вещества белого цвета. R_f 0.13. Т. пл. 188-190 ºС. $[\alpha]^{20}_D$ +14º (с 0.8, CH_3OH). Найдено, %: С 67.34, Н 10.23, N 7.48, S 4.28. $C_{42}H_{76}N_4O_5S$ (Mr 749.144). Вычислено, %: С 66.93, Н 9.76, N 7.02, S 3.69. Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., CD_3OD): 0.86, 0.92, 0.96, 1.04, 1.13 (5с, 15Н, CH_3), 1.18-2.03 (м, 37Н, CH_2, CH, $2NH_2$), 1.69 (с, 3Н, CH_3), 2.18-2.48 (м, 5Н, Н13, Н16), 2.46-2.67 (м, 4Н, 2×Н1'), 3.05-3.28 (м, 2Н, Н19, ОН), 3.31-3.48 (м, 6Н), 4.31-4.38 (м, 1Н, Н3), 4.62 и 4.78 (оба уш. сигнала, по 1Н, Н29), 5.52-5.73 (м, 1Н, CONH). Спектр ЯМР ^{13}С (δ, м. д., CD_3OD): 14.4, 15.4, 17.6, 19.3, 20.1, 21.8, 22.9, 23.6, 25.4, 25.6, 28.9, 29.2, 29.9, 30.1, 30.3, 30.7, 32.3, 32.7, 33.5, 2×34.2, 35.2, 36.7, 37.3, 37.7, 38.3, 2×39.2, 40.5, 42.6, 46.4, 46.5, 48.1, 2×49.7 (С1'), 51.1, 51.7, 55.7, 87.3 (С3), 109.8 (С29), 150.7 (С20), 176.8 (С28).

3β,20R,28-Три-О-(пропиламино)-29-норлупан (10). Т. пл. 202-204°С, $[\alpha]_D^{20}$ +18.2° (с 0.05, CH_3OH). Найдено, %: С 75.33, Н 9.81, N 6.94. $C_{38}H_{59}N_3O_3$ (Mr 605.901). Вычислено, %: С 74.79, Н 9.28, N 6.52. Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., CD_3OD): 0.74, 0.81, 0.87, 0.96, 0.98, 1.04 (6s, 18Н, $6CH_3$), 1.06-2.00 (м, 37Н, CH_2, CH, $3NH_2$), 2.03-2.11 (м, 1Н, Н19), 2.74-2.83 (м, 6Н), 3.29-3.37 (м, 7Н, Н29, Н2', Н3', Н4'), 3.27 и 3.81 (д, 2Н, Н28, *J* 11 Hz). Спектр ЯМР ^{13}С (δ, м. д., CD_3OD): 14.2, 15.1, 15.6, 15.7, 17.8, 18.4, 18.5, 18.9, 20.6, 20.8, 21.3, 22.4, 26.6, 26.7, 27.6, 29.0, 29.3, 33.4, 34.0, 36.4, 36.8, 38.5, 2×39.7, 39.9, 40.7, 42.5, 46.8, 47.7, 49.2, 49.8, 55.2, 62.5 (С3'), 63.8 (С2'), 65.4 (С1'), 65.8 (С28), 69.4 (20-С), 87.2 (С3).

Библиографический список

1. Moore K.S., Wehrli S.L., Roder H., Rogers M., Forrest J.N., McCrimmon D., Zasloff M. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **1993.** *Vol. 90*. P. 1354.
2. Savage P.B., Li Ch. // *Expert Opinion on* I*nvesigational Drugs*. **2000**. *Vol. 2*. P. 1.
3. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. // *Успехи химии*. **2005**. *Т. 74*. С. 411.
4. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. // *Биоорганическая химия*. **2005**. *Т. 31*. С. 563.
5. Brunel J.M., Salmi C., Loncle C., Vidal N., Letourneux Y. // *Current Cancer Drug Targets.* **2005**. *Vol. 5***.** P. 267.
6. Salunke D.P., Hazra D.G., Pore V.S. // *Current Medicinal Chemistry*. **2006**. *Vol. 6***.** P. 813.
7. Moriarty R. M., Enache L. A., Kinney W. A., Allen C. S., Canary J. W., Tuladhar S. M., Guo L. // *Tetrahedron Letters*. **1995**. *Vol. 36*. P. 5139.
8. Kim H. S., Choi B. S., Kwon K. S., Lee S. O., Kwak H. J., Lee C. H. // *Bioorg. Med. Chem.* **2000**. *Vol. 8.* P. 2059.
9. Salmi C., Loncle C., Vidal N., Letourneux Y., Brunel J.M. // *Europe Journal of Medicine Chemistry*. **2008**. *Vol. 43*. P. 540.
10. Salmi C., Loncle C., Vidal N., Laget M., Letourneux Y., Brunel J.M. // *Letters Drug Design Discovery*. **2008**. *Vol. 5*. P. 169.
11. Zhou X.-D., Cai F., Zhou W.-S. // *Tetrahedron*. **2002**. *Vol. 58.* P. 10293.
12. Dzubac P., Hajduch M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica M., Biedermann D., Markova L., Urban M., Sarek J. // *Natural Product Report*. **2006**. *Vol. 23.* P. 394.
13. ТолстиковаТ.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г., Флехтер О.Б. // *Биоорганическая химия*. **2006**. *Т. 32.* С. 37.
14. Kashiwada Y., Chiyo J., Ikeshiro Y., Nagao T., Okabe H., Cosentino L.M., Fowke K., Morris-Natschke S.L., Lee K-H. // *Chemical&Pharmaceutical Bulletin*. **2000**. *Vol. 48.* P. 1387.
15. Kuksa V., Buchan R., Lin P.K.T. // *Synthesis*. **2000**. *Vol. 9.* P. 1189.
16. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. // *Химия в интересах устойчивого развития*. **2006**. *Т. 13*. С. 497
17. Vystrcil A., Krecek, Budesinsky M., Protiva J. // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications.* **1986**. *Vol. 51*. P. 581.
18. Bureeva S., Andia-Pravdivy J., Symon A., Bichucher A., Moskaleva V., Popenko V., Shpak A., Shvets V., Kozlov L., Kaplun A. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2007**. *Vol. 15*. P. 3489.
19. Флехтер О.Б., Бореко Е.И., Нигматуллина Л.Р., Третьякова Е.В., Павлова Н.И., Балтина Л.А., Николаева С.Н., Савинова О.В., Еремин В.Ф., Галин Ф.З., Толстиков Г.А. // *Биоорганическая химия*. **2004**. *Т. 30***.** С. 89

Синтез и исследование фазового поведения ионных жидкостей, производных 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола, с различными анионами

Груздев М.С., Червонова У.В., Гришина Е.П., Кумеев Р.С.

Институт химии растворов РАН, 153045, Академическая 1, Иваново E-mail*: gms@isc-ras.ru*

В ходе проведенной работы разработаны и осуществлены синтезы ряда ионных жидкостей прямым метатезисом в водной среде (BF_4^-, NO_3^-, SO_4^{2-}, HSO_4^-, SCN^-, PO_4^{3-}). Были получены семь органических соединений – гетероциклических солей 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола с различными анионами (Br^-, BF_4^-, NO_3^-, SO_4^{2-}, HSO_4^-, SCN^-, PO_4^{3-}). Установлена структура и подтверждена чистота всех синтезированных веществ. Продукты охарактеризованы по температуре плавления, тонкослойной хроматографии, данным элементного анализа, хромато-масс-, ЯМР- и ИК- спектроскопии. Все данные вещества являются ионными жидкостями, пять из которых низкотемпературные. Установлены основные температурные характеристики, позволяющие учитывать фазовое поведение полученных соединений при их применении.

Введение

Одним из приоритетных направлений современной "зеленой химии" является использование "ионных жидкостей"[1] солей гетероциклических оснований с кислотными анионами как наиболее перспективные растворителей. Ожидается, что использование ИЖ приведет к изменению скоростей, конверсии, выхода и селективности, в особенности для каталитических процессов. В связи с этим, получение новых ионных жидкостей с заданными свойствами, оптимизация существующих методов получения известных ИЖ и изучение их свойств является актуальным.

Экспериментальная часть

Тонкослойную хроматографию осуществляли на хроматографических пластинках Silufol UV 254, Чехия. Пластинки проявляли в камере, заполненной парами йода или УФ-лампой с длиной волны 254 нм. ИК-спектры соединений были записаны на приборе Avatar 360 FT-IR ESP в области 350-4500 $см^{-1}$ в таблетках KBr и между двух пластинок сплава КРС. ЯМР-спектроскопию на ядрах ^1H и ^{13}C выполняли на приборе Bruker AC-200 (200.13 МГц), в дейтерированной воде. Внешним стандартом служил циклогексанол. Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора FlashEA 1112. Оборудование позволяет определить содержание углерода, водорода, серы и азота в образцах синтезированных соединений в результате термического окисления. Хроматограммы и масс-спектры снимали на хроматомасс-спектрометре Saturn 2000R, газноситель – гелий. Содержание воды в массовых процентах определяли амперометрическим титрованием по методу Фишера. Термогравиметрический анализ (TG) проводили на анализаторе NETZCH TG 209 F1, в токе аргона 20 мл/мин со скоростью 10°C/мин. Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) выполняли на приборе NETZCH DSC 204 F1, материал капсулы Al, масса образца ≈ 20 мг, нагрев в атмосфере N_2 от –110 до 100 °C, скорость нагрева 10 °C/мин. Капсула изготавливалась по стандартной методике непосредственно перед каждым измерением.

Синтез *бромида 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола* проводили по усовершенствованной нами методике[2].

Синтез тетрафторбората 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола

Для получения тетрафторбората серебра свежеприготовленный 29.1 г оксид серебра (I) смешивают с 100 мл воды в тефлоновом стакане с закручивающейся крышкой и магнитной мешалкой до образования однородной массы. Затем из пластиковой бюретки добавляют в течение 30 мин 32.8 мл тетрафторборной кислоты (Aldrich, 48 %). Систему перемешивают 2 часа и бесцветный прозрачный раствор отфильтровывают от непрореагировавшего оксида серебра. В итоге получают раствор соли $AgBF_4$. Навеску 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазолия бромида (48 г, 0,219 моль), растворенную в воде (30 мл) помещают в круглодонную колбу на 250 мл. При тщательном перемешивании по каплям добавляют раствор $AgBF_4$. Происходит выпадение желтого осадка бромида серебра. После добавления всего раствора тетрафторбората серебра, колбу укутывают стеклотканью и продолжают интенсивное перемешивание в течение 2 часов. По окончании перемешивания осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают водой. Фильтрат концентрируют на ротационном испарителе. Полученная янтарная масса хроматографируется на колонке (силикагель, элюент: ацетонитрил: хлороформ (1:2)) как первая фракция. Продукт представляет собой светло-желтую жидкость. Выход: 43.2 г (87 %). $C_8H_{15}N_2BF_4$; M = 225.90.

ИК-спектр $BMImBF_4$ в области частот 4000-500 $\nu/см^{-1}$: 3162, 3122 (с, ароматические С-Н колебания), 2964, 2877 (с, $-(CH_2)_n-CH_3$ – колебания), 1467 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1171 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1054 (широкий, с., BF_4 колебания), 624 (ср. полоса колебаний «Амид III»).

^{1}H-ЯМР $BMImBF_4$ (D_2O, *δ*, ppm): δ = 0.97 (триплет, 3H, -CH_3); 1.39 (секстет, 2H, CH_3-CH_2-(<u>CH_2</u>)N); 1.91 (квинтет, 2H, N-CH_2-<u>CH_2</u>); 3.83 (синглет, 3H, N-<u>CH_3</u>); 4.24 (триплет, 2H, N-<u>CH_2</u>-); 7.53 (дуплет, 2H, N-<u>CH-CH</u>-N); 8.71 (синглет, 1H, N-<u>C(H)</u>-N).
^{13}C- ЯМР $BMImBF_4$ (D_2O, *s*, ppm, стандарт: циклогексанол): 13.27; 19.42; 31.95; 36.23; 49.92; 122.86; 124.15; 136.49. Содержание воды 0.24 % масс.

Синтез нитрата 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола

Навеску бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола 16.308 г (0.074 моль) растворяют в 30 мл воды и переносят в трехгорлую круглодонную колбу на 150 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки. Раствор нитрата серебра $AgNO_3$ (12.65 г, 0.074 моль) в 20 мл воды при постоянном перемешивании прикапывают из капельной воронки с уравнителем давления. Бромид серебра быстро выпадает в осадок. Колбу закрывают стеклотканью. После добавления всего раствора $AgNO_3$ смесь оставляют перемешиваться в течение двух часов. Затем AgBr отфильтровывают, а полученный фильтрат упаривают на ротационном испарителе. Проводят азеотропную перегонку с этиловым спиртом. Затем добавляют несколько порций сухого ацетона для удаления непрореагировавшего $AgNO_3$. Продукт представляет собой светло-желтую вязкую жидкость. Выход 12.28 г (83 %). $C_8H_{15}N_3O_3$; M = 201.23.

ИК-спектр $BMImNO_3$ в области частот 4000-500 *ν*/см$^{-1}$: 3147, 3101 (с, ароматические С-Н колебания), 2962, 2875 (с, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 1465 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1169 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1344 (широкий, с., NO_3 колебания), 624 (ср. полоса колебаний «Амид III»).
^{1}H-ЯМР $BMImNO_3$ (D_2O, *δ*, ppm): δ = 0.78 (триплет, 3H, -CH_3); 1.20 (секстет, 2H, CH_3-CH_2-(<u>CH_2</u>)N); 1.74 (квинтет, 2H, N-CH_2-<u>CH_2</u>); 3.82 (синглет, 3H, N-<u>CH_3</u>); 4.09 (триплет, 2H, N-<u>CH_2</u>-); 7.35 (дуплет, 2H, N-<u>CH-CH</u>-N); 8.58 (синглет, 1H, N-<u>C(H)</u>-N).
^{13}C-ЯМР $BMImNO_3$ (D_2O, *s*, ppm, стандарт: циклогексанол): 13.23; 19.38; 31.9; 36.18; 49.88; 122.80; 124.06; 136.46. Содержание воды 8 % масс.

Синтез сульфата бис-1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола

Навеску 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазолия бромида (4.19 г, 0.019 моль), растворенную в воде (30 мл) помещают в круглодонную колбу на 250 мл. При тщательном перемешивании добавляют раствор $(NH_4)_2SO_4$ (2.51 г, 0.019 моль). Реакцию проводят в течение семи дней. Воду отгоняют на ротационном вакуумном испарителе. Продукт промывают в смеси ацетона (100 мл) и этанола (50 мл). Реакционную массу растворяют в этиловом спирте и проводят несколько раз азеотропную перегонку на ротационном испарителе. В результате получают вязкую желтую жидкость. После добавления дихлорметана происходит выпадение белых кристаллов, которые отфильтровывают на стеклянном фильтре и промывают холодным CH_2Cl_2. Продукт представляет собой белые кристаллы. Выход 0.82 г (16.42 %). $C_{16}H_{30}N_4O_4S$; M = 376.56.

ИК-спектр $[BMIm]_2SO_4$ в области частот 4000-500 *ν*/см$^{-1}$: 3147, 3032 (с, ароматические С-Н колебания), 2971, 2889 (с, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 2798 (сл, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 1398 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1170 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1009 (узкий, с., SO_4 колебания), 607 (слаб. полоса колебаний «Амид III»).

Масс-спектр *м/z*: рассчитано M = 348.54; найдено ($M^+ + Na^+$) = 371, ($M^+ + Ca^{2+}$) = 390.
^{1}H-ЯМР $[BMIm]_2SO_4$ (D_2O, *δ*, ppm): δ = 0.93 (триплет, 6H, -CH_3); 1.4 (секстет, 4H, CH_3-CH_2-(<u>CH_2</u>)N); 1.92 (квинтет, 4H, N-CH_2-<u>CH_2</u>); 3.98 (синглет, 6H, N-<u>CH_3</u>); 4.28 (триплет, 4H, N-<u>CH_2</u>-); 7.48 (дуплет, 4H, N-<u>CH-CH</u>-N); 8.78 (синглет, 2H, N-<u>C(H)</u>-N).
^{13}C-ЯМР $[BMIm]_2SO_4$ (D_2O, *s*, ppm, стандарт: циклогексанол): 13.46; 19.46; 31.96; 36.52; 49.96; 122.93; 124.17; 136.47. Содержание воды 3 % масс.

Синтез гидросульфата 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола

В круглодонной колбе растворяют сульфат серебра Ag_2SO_4 (4.08 г) в 40 %-й серной кислоте H_2SO_4 (20 мл) и добавляют бромид 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола (4.05 г), растворенный в этиловом спирте. Смесь перемешивают в течение двух часов при температуре 50 °C. Выпавший осадок отфильтровывают. К фильтрату добавляют ацетонитрил, снова отфильтровывают, ацетонитрил отгоняют. Процедуру повторяют несколько раз. В результате получают продукт, представляющий собой янтарную жидкость, которая с течением времени кристаллизуется. Продукт перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил/этилацетат 1:5. Выход около 10.7 г (75 %). $C_8H_{16}N_2O_4S$; M = 237.33.

ИК-спектр $BMImHSO_4$ в области частот 4000-500 *ν*/см$^{-1}$: 3150, 3108 (с, ароматические С-Н колебания), 2962, 2875 (с, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 2936 (с, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 1466 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1171 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1046 (узкий, с., HSO_4 колебания), 624 (ср. полоса колебаний «Амид III»).
^{1}H-ЯМР $BMImHSO_4$ (D_2O, *δ*, ppm): δ = 0.75 (триплет, 3H, -CH_3); 1.66 (секстет, 2H, CH_3-CH_2-(<u>CH_2</u>)N); 1.68 (квинтет, 2H, N-CH_2-<u>CH_2</u>); 3.73 (синглет, 3H, N-<u>CH_3</u>); 3.99 (синглет, 1H, HSO_4); 4.06 (триплет, 2H, N-<u>CH_2</u>-); 7.3 (дуплет, 2H, N-<u>CH-CH</u>-N); 8.53 (синглет, 1H, N-<u>C(H)</u>-N).
^{13}C-ЯМР $BMImHSO_4$ (D_2O, *s*, ppm, стандарт: циклогексанол): 13.31; 19.46; 31.96; 36.3; 49.93; 122.88; 124.16; 136.52. Содержание воды 1.5 % масс.

Синтез тиоцианата 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола

Навеску NH_4CNS (5.79 г, 0.076 моль) растворяют в 10 мл H_2O и переносят в круглодонную колбу на 100 мл. Навеску бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола (16.65 г, 0.076 моль) растворяют в 20 мл

$H_2O_{дист}$ и переносят небольшими порциями в реакционную колбу. Смесь перемешивают в течение 7 дней на магнитной мешалке. Затем смесь упаривают на ротационном испарителе. Несколько раз добавляют небольшие порции этилового спирта для азеотропной перегонки. Затем в колбу добавляют 50 мл хлороформа и фильтруют выпавший в виде белых кристаллов осадок. Полученный продукт представляет собой раствор темно-красного цвета. По ТСХ продукт состоит из двух соединений: бромида и тиоцианата 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола. Наличие иона тиоцианата также подтверждено ИК-спектроскопией. Для выделения тиоцианата 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола методом колоночной хроматографии был подобран элюент (ацетонитрил/четыреххлористый углерод в соотношении 2:1) и твердая фаза – окись алюминия. Целевой продукт выходит как вторая фракция. Выход около 1.3 г (51 %). $C_9H_{15}N_3S$; M = 197.29.

ИК-спектр BMImSCN в области частот 4000-500 ν/см$^{-1}$: 3145, 3105 (с, ароматические С-Н колебания), 2962, 2873 (с, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 2932 (сл, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 2055 (широкий, с, SCN^- колебания); 1464 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1167 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 621 (ср. полоса колебаний «Амид III»).

^{1}Н-ЯМР BMImSCN (D_2O, δ, ppm): δ = 0.85 (триплет, 3Н, -CH_3); 1.21 (секстет, 2Н, CH_3-CH_2-(<u>CH_2</u>)N); 1.80 (пентаплет, 2Н, N-CH_2-<u>CH_2</u>); 3.85 (синглет, 2Н, N-<u>CH_2</u>-);3.6 (мультиплет); 4.6 (триплет, 2Н, N-<u>CH_3</u>); 7.44 (дуплет, 2Н, N-<u>CH-CH</u>-N); 8.6 (синглет, 1Н, N-<u>C(H)</u>-N).

^{13}С-ЯМР BMImSCN (D_2O, *s*, ppm, стандарт: циклогексанол): 13.49; 17.63*; 19.57; 32.06; 35.5; 50.07; 122.95; 124.2; 136.53. Появление нового сигнала (17.63 ppm) соответствует наличию углерода в анионе SCN^-.

Синтез ортофосфата 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола

Навеску Ag_3PO_4 (8.16 г, 0.019 моль) растворяют в 60 мл H_3PO_4 в круглодонной колбе 250 мл. Бромид 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола (12.81 г, 0.019 моль), растворенный в воде (30 мл) прикапывают при постоянном интенсивном перемешивании к ортофосфату серебра. Реакцию проводят в темноте в течение 4 часов. Реакционную массу фильтруют на воронке Бюхнера. Фильтрат переносят в круглодонную колбу и отгоняют воду на ротационном вакуумном испарителе. В результате получают вязкую желтую жидкость с pH 2 - 3. Для нейтрализации использованной H_3PO_4 сырой продукт растворяют в спирте и нейтрализуют спиртовым раствором КОН. Реакционную массу пропускают через мелкопористый стеклянный фильтр. Спирт из фильтрата отгоняют на ротационном вакуумном испарителе. Продукт представляет собой вязкую желтую жидкость. При дальнейшем высушивании в вакуумном шкафу при 60 °С до постоянной массы получают кристаллическую массу серо-зеленого цвета. Выход около 8.73 г (87.3 %). $C_{24}H_{45}N_6O_4P$; M = 512.71.

ИК-спектр $[BMIm]_3PO_4$ в области частот 3500-500 ν/см$^{-1}$: 3154-3148 (ср., сопряженные колебания π-системы гетероциклического кольца), 2964 – 2876 (с, -$(CH_2)_n$-CH_3 – колебания), 1465 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 1172 (с, симметричные колебания ароматического кольца), 937, 879 (колебания PO_4, в окружении трех гетероциклических колец), 624 (полоса колебаний «Амид III»).

^{1}Н-ЯМР $[BMIm]_3PO_4$ (D_2O, *δ*, ppm): δ = 0.95 (триплет, 9Н, -CH_3); 1.36 (секстет, 6Н, CH_3-CH_2-(<u>CH_2</u>)N); 2.01 (квинтет, 6Н, N-CH_2-<u>CH_2</u>); 3.98 (синглет, 9Н, N-<u>CH_3</u>); 4.27 (триплет, 6Н, N-<u>CH_2</u>-); 7.51 (дуплет, 6Н, N-<u>CH-CH</u>-N); 8.75 (синглет, 3Н, N-<u>C(H)</u>-N).

^{13}С-ЯМР $[BMIm]_3PO_4$ (D_2O, *s*, ppm, стандарт: циклогексанол): 13.32; 19.38; 31.84; 36.32; 49.9; 122.84; 124.13; 136.26.

Результаты и обсуждение

Фазовое поведение синтезированных соединений

Значения термодинамических параметров, полученные из ДСК и ТГ в циклах нагрева синтезированных соединений представлены в таблице 1.

Сульфат *бис*-1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола можно отнести к высокотемпературным ионным жидкостям ($T_{пл}$= 158.71 °С). Данное вещество так же имеет достаточно высокую температуру разрушения ($T_{дек}$= 229.92 °С) и может быть использовано как среда при проведении высокотемпературных синтезов в интервале 160 – 220 °С. Бромид 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола, относящийся к низкотемпературным ионным жидкостям ($T_{пл}$= 76.4 °С), и может быть использован до температуры 240 °С ($T_{дек}$=241 °С). Найдено, что при комнатной температуре твердое вещество находится в застеклованном состоянии. При нагреве образца происходит кристаллизация при температуре ~ 29 °С. Точка плавления, характеризующая переход соли в устойчивый расплав, соответствует ~ 76 °С. Интересно, что при последующем охлаждении перехода расплава в кристалл не наблюдается, а существует непосредственный переход в стеклообразное состояние. Именно благодаря такому фазовому поведению достигается термическая устойчивость и малая гигроскопичность синтезированного нами бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола. Схожим по термическому поведению с бромидом является гидросульфат 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола, который отличается высокой гигроскопичностью.

К низкотемпературным ионным жидкостям, в ряду полученных соединений, так же относятся тетрафторборат 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола, нитрат 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола. Имея наименьшую температуру кристаллизации (-91.99 и -20.28 °С, соответственно), они уже находятся при комнатной температуре в виде устойчивого расплава. Примечательно то, что у ортофосфата *трис*-1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола с температурой стеклования -71.32 °С, которая ниже, чем у бромида (-60.5 °С) и гидрофосфата (-65.5 °С), нами не зафиксировано точек кристаллизации и плавления. По

Табл. 1. Значения термодинамических параметров синтезированных соединений

Соединение	Стеклование		Кристаллизация Экзотермический эффект		Плавление Эндотермический эффект		Декомпозиция
	T_g, °C	ΔC_p, Дж/г*К	T_c, °C	ΔH, Дж/г	T_m, °C	ΔH, Дж/г	T_{dec}, °C
BMImBr	-58.2	0.4	30.4	69.2	76.4	66.2	241
$[BMIm]BF_4$			-91.99	2.85	-66.30 6.15	0.16 0.36	296
$[BMIm]NO_3$			-20.28	44.36	2.06	9.51	113.52
$[BMIm]_2SO_4$					107.9 136.31 158.71	0.67 0.456 26.47	229.92
$[BMIm]HSO_4$	-65.5	0.0358			4.3 24.8 31.52	1.67 0.69 36.70	291
$[BMIm]_3PO_4$	-71.32	0.610					–

данным ДСК вещество находится при отрицательной температуре в стеклообразном состоянии и при комнатной температуре в изотропе (расплаве), причем процесса кристаллизации – плавления не зарегистрировано. Такое нахождение вещества в жидком состоянии является идеальным для его практического использования.

Одной из предпосылок к изучению физико-химических свойств синтезированных соединений в проведенной работе было установление предполагаемого строения полученных веществ методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. По инфракрасным спектрам поглощения для каждого из объектов были найдены характеристические полосы аниона, но однозначного ответа на его расположение в ионной гетероциклической соли дать невозможно. Однако наличие сильного взаимодействия между органическим катионом и неорганическим анионом удаётся зафиксировать. Так, в ИК-спектре тетрафторбората 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола происходит разделение полос колебаний ароматической (3217 - 3064 $см^{-1}$) системы и алифатических групп (3021 - 2801 $см^{-1}$). Более того, полоса поглощения воды (0.24 масс. %) смещается с 3480 до 3530 $см^{-1}$, что указывает на гидрофобное поведение исследуемого образца. Появление сильной полосы при 3640 $см^{-1}$ вероятно указывает на образование внутримолекулярной водородной связи между F-аниона и протонами имидазольного кольца. Введение не столь полярных групп в виде аниона (HSO_4^-) наоборот, приводит к появлению широкой, но слабой полосы (2497 $см^{-1}$) у гидросульфата 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола. Скорее всего, это можно объяснить взаимодействием аниона с алифатическим фрагментом катиона. Из спектров ^{1}H-ЯМР исследуемых соединений сильного и значительного взаимодействия между анионом и катионом не обнаружено.

Результаты и выводы

В ходе проведенной работы разработаны и осуществлены синтезы ряда ионных жидкостей прямым метатезисом в водной среде (BF_4^-, NO_3^-, SO_4^{2-}, HSO_4^-, SCN^-, PO_4^{3-}). В результате были получены семь органических соединений – гетероциклических солей 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола с различными анионами (Br^-, BF_4^-, NO_3^-, SO_4^{2-}, HSO_4^-, SCN^-, PO_4^{3-}). Установлена структура и подтверждена чистота всех полученных веществ. Продукты охарактеризованы по температуре плавления, тонкослойной хроматографии, данным элементного анализа, хромато-масс-, ЯМР- и ИК- спектроскопии. Все данные вещества являются ионными жидкостями, пять из которых низкотемпературные. Установлены основные температурные характеристики, позволяющие учитывать фазовое поведение полученных соединений при их применении.

Библиографический список

1. Wassersheid P., Welton T. **Ionic liquids in synthesis** Wiley-VCH **2003**, P. 364.
2. Раменская Л.М., Гришина Е.П., Пименова А.М., Груздев М.С. // Журн. физической химии. 2008. Т.82. № 7. С. 1246-1251.

Взаимодействие трифункционального нуклеофила *N,N'*-дифенилгуанидина с диалкилцианамидами, координированными к платине(II)

Гущин П.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Химический факультет, 198504 Университетский просп. 26, Старый Петергоф. Факс: (812) 428 6939; тел: (812) 428 4582; E-mail: P_V_Gushchin@mail.ru

Взаимодействие *цис*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ с $HN{=}C(NHPh)_2$ (ДФГ) в мольном соотношении 1:1 в $MeNO_2$ приводит к образованию восьмичленных хелатов $[PtCl_2\{NH{=}C(NR_2)N(Ph)C(=NH)N(Ph)C(NR_2){=}NH\}]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) с выходом 70 %. В реакции комплексов платины(II) *транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) с ДФГ в мольном соотношении 1:1 в $CHCl_3$ протекает образование монохелатных 1,3,5-триазапентадиеновых соединений $[PtCl\{HN{=}C(NR_2)N(Ph)C(NH_2){=}NPh\}(NCNR_2)](Cl)$. При взаимодействии *транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ с ДФГ в мольном соотношении 1:2 образуются комплексы с двумя хелатными 1,3,5-триазапентадиеновыми лигандами $[Pt\{HN{=}C(NR_2)N(Ph)C(NH_2){=}NPh\}_2)](Cl)_2$.

Введение

В работах по изучению реакций диалкилцианамидов $NCNR_2$, так называемых пуш-пульных нитрилов, в составе комплексов металлов были представлены примеры их реакционной способности неизвестные ранее для обычных органонитрильных лигандов RCN (R = Alk, Ar). Данные примеры с точки зрения нашего общего интереса к металлопромотируемым реакциям нитрилов побудили нас поставить перед собой цель исследовать различие в реакционной способности между диалкилцианамидными $NCNR_2$ и обычными нитрильными лигандами RCN детально. В качестве реагента для сравнения реакционной способности был выбран трифункциональный нуклеофил *N,N'*-дифенилгуанидин $HN{=}C(NHPh)_2$ (ДФГ). Реакции ДФГ с органонитрильными комплексами платины(II) *цис*/*транс*-$[PtCl_2(RCN)_2]$ недавно нами были подробно исследованы[1]. С целью сравнения реакционной способности диалкилцианамидных $NCNR_2$ и обычных нитрильных лигандов RCN в данной работе была поставлена задача изучить взаимодействие нуклеофила ДФГ также с диалкилцианамидными комплексами платины(II) *цис*/*транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$.

Результаты и обсуждение

В качестве исходных реагентов использовались диалкилцианамидные комплексы $[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me, $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O). Направление реакции данных соединений платины(II) с дифенилгуанидином зависит от геометрии комплексов и мольного соотношения реагентов.

Недавно нами была рассмотрена реакция сшивки двух соседних лигандов в *цис*-динитрильных комплексах платины(II) *цис*-$[PtCl_2(RCN)_2]$ (R = Me, Et, CH_2Ph, Ph) при взаимодействии с ДФГ в мольном соотношении 1:2 с образованием 1,3,5-триазапентадиеновых комплексов $[PtCl_2\{HN{=}C(R)NHC(R){=}NH\}]$ (R = Me, Et, CH_2Ph, Ph)[1] (схема 1, A).

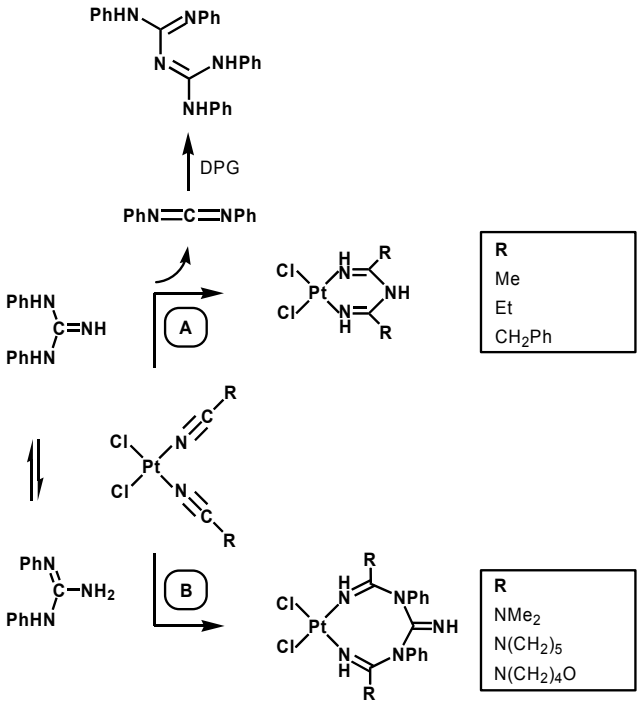


Схема 1

В отличие от обычных нитрилов взаимодействие *цис*-диалкилцианамидных комплексов *цис*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ с дифенилгуанидином в мольном соотношении 1:1 в $MeNO_2$ протекает с образованием восьмичленных хелатов $[PtCl_2\{NH{=}C(NR_2)N(Ph)C(=NH)N(Ph)C(NR_2){=}NH\}]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) с выходом 70 % (схема 1, B). Восьмичленные хелатные комплексы проявляют удивительно высокую термическую стабильность. В зависимости от заместителей амидных атомов азота металлоцикла температура разложения составляет 214 (R = Me), 160 ($R_2 = C_5H_{10}$), 204 °C ($R_2 = C_4H_8O$). Теоретические расчёты показали, что восьмичленные хелаты с

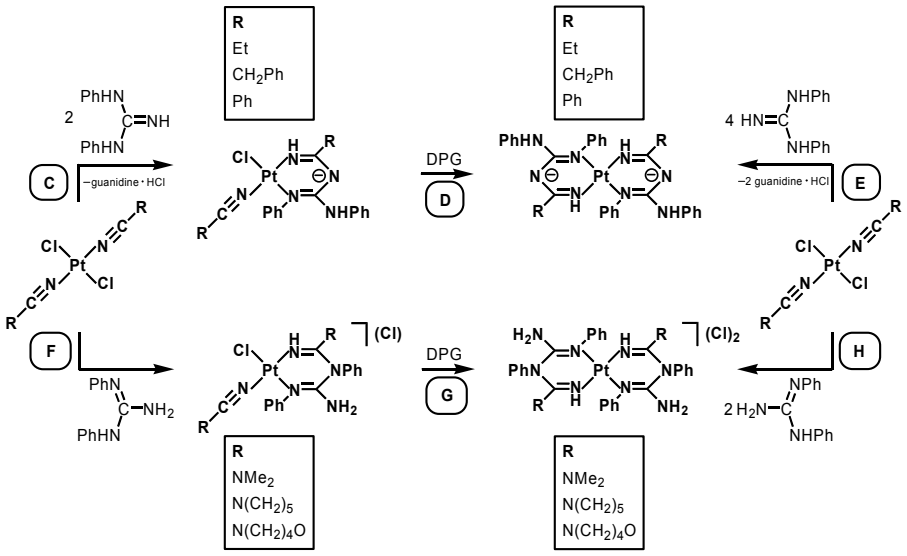


Схема 2

алкильными заместителями существенно менее стабильны, чем соответствующие комплексы с амидными группами, по этой причине, по-видимому, образование первых в свою очередь не зафиксировано.

Взаимодействие комплексов платины(II) *транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) с ДФГ в мольном соотношении 1:1 в $CHCl_3$ приводит к образованию 1,3,5-триазапентадиеновых соединений с экзоциклической протонированной иминогоруппой $[PtCl\{HN{=}C(NR_2)N(Ph)C(NH_2){=}NPh\}(NCNR_2)](Cl)$ (Схема 2, F). При взаимодействии *транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ с дифенилгуанидином в мольном соотношении 1:2 образуются комплексы с двумя хелатными 1,3,5-триазапентадиеновыми лигандами $[Pt\{HN{=}C(NR_2)N(Ph)C(NH_2){=}NPh\}_2](Cl)_2$ (схема 2, H).

Анализируя структуры 1,3,5-триазапентадиеновых лигандов, полученных в результате промотированной платиной(II) реакции сочетания обычных нитрилов RCN, с одной стороны, и диалкилцианамидов, с другой стороны, установлено, что координированные к металлоцентру Pt^{II} RCN реагируют с имино-формой $HN{=}C(NHPh)_2$ (Схема 3, симметричный таутомер слева), тогда как диалкилцианамидные лиганды $NCNR_2$ предпочтительнее взаимодействуют с амидо-формой дифенилгуанидина $H_2NC(=NPh)NHPh$ (Схема 3, асимметричный таутомер справа). Следует отметить, что ДФГ, обладающий таутомеризмом, содержит как основные центры – атомы азота N с неподелённой электронной парой, так и протонодонорные центры NH, и его таутомеры могут образовывать водородные связи в растворе с молекулами растворителя или комплексов $[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ и $[PtCl_2(NCR)_2]$. Данные межмолекулярные взаимодействия могут драматически влиять на таутомеризацию дифенилгуанидина[2]. Региоселективность реакции ДФГ с диалкилцианамидами, координированными к платине(II), не зависит от природы растворителя (его полярности), поэтому специфические контакты дифенилгуанидина с молекулами растворителя, по-видимому, не следует принимать во внимание как фактор, который изменяет таутомерные предпочтения диалкилцианамидных лигандов по сравнению с обычными нитрилами в составе соединений $[PtCl_2(RCN)_2]$. Таким образом, для объяснения различия в протекании реакции ДФГ с такими субстратами, как RCN и $NCNR_2$, координированными к платине(II), остается учитывать лишь особенности строения последних. Данный фактор, определяющий различие реакционной способности, заключается в том, что, с одной стороны, у нитрилов и диалкилцианамидов в составе комплексов $[PtCl_2(RCN)_2]$ и $[PtCl_2(NCNR_2)_2]$, соответственно, разное распределение электронной плотности за счёт влияния заместителя. С другой стороны, амидные группы NR_2 в $NCNR_2$ по сравнению с алкильными и арильными заместителями R = Me, Et, Ph в RCN проявляют основные свойства за счёт неподелённой электронной пары атома азота и способны образовывать водородные связи с протонодонорными центрами NH дифенилгуанидина. Недавно были опубликованы работы по изучению молекулярной структуры и ассоциации ДФГ в растворе. На основе экспериментальных результатов и теоретических расчётов было сделано заключение о том, что в слабополяных растворителях (C_6H_6, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, C_2HCl_3) преобладающей формой дифенилгуанидина является асимметрчный таутомер (схема 3, амидо-форма справа), который образует димер за счёт водородных связей (поведение ДФГ в полярных растворителях не изучалось). Константа ассоциации K_{eq} составляет 190 ± 7 л/моль в CCl_4 и уменьшается с увеличением полярности

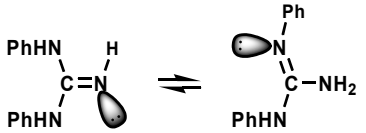


Схема 3

растворителя. В целом, уменьшение K_{eq} объясняется с точки зрения конкуренции в образовании димеров с молекулами растворителя[3–5].

Экспериментальная часть

В работе без дополнительной очистки использовались следующие коммерческие реагенты: 1,3-дифенилгуанидин (ДФГ), диметилцианамид, 1-пиперидинкарбонитрил, 4-морфолинкарбонитрил. В качестве исходных соединений были использованы следующие изомерно чистые комплексы платины(II) *транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) и *цис*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$), которые были получены по известным методикам. Анализ на азот, водород и углерод был проведен на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного университета на приборе 185B Carbon Hydrogen Nitrogen Analyzer Hewlett Packard методом сжигания вещества в токе кислорода по методике. Термогравиметрические исследования выполняли на дериватографе Perkin Elmer (Diamond ТГ/ДТА) на воздухе при скорости нагревания 10 °/мин (скорость подачи воздуха 200 мл/мин). Электроспрей масс-спектры были получены на приборе MX-5310. Инфракрасные спектры в области 4000−400 $см^{-1}$ были записаны на спектрофотометре Shimadzu FTIR−8400S в образцах, таблетированных с KBr. Спектры ЯМР ^1H, $^{13}C\{^1H\}$ были измерены на спектрометрах Bruker DPX 300 при комнатной температуре. Рентгеноструктурный анализ проводил *др*. Матти Хаукка, Университет Йоэнсуу (Финляндия).

Получение комплекса *цис*-$[PtCl_2(NCNC_4H_8O)_2]$ осуществляли в соответствии с ранее предложенной методикой получения *цис*-$[PtCl_2(C_6H_5CH_2CN)_2]$. Так, клатрат $Pt_6Cl_{12}•0.1C_2H_5Cl•5.7H_2O$ (0.07 ммоль) помещали в 10-мл колбу, термостатированную при температуре 100 °C, и к нему добавляли 1 мл (9.9 ммоль) 4-морфолинкарбонитрила нагретого также до 100 °C. Смесь оставляли при этой температуре на 2 мин, после чего раствор фильтровали. Зеленовато-желтый фильтрат охлаждали до температуры 20−25 °C, к нему добавляли Et_2O (15 мл) до выпадения осадка бежевого цвета, который отфильтровывали, промывали Et_2O (3×3 мл) и сушили на воздухе при температуре 20−25 °C. Выход 83 мг, 38 %.

Взаимодействие цис-диалкилцианамидных комплексов $[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ с N,N'-дифенилгуанидином $HN=C(NHPh)_2$ (ДФГ) в мольном соотношении 1:1. Смесь *цис*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) (0.12 ммоль) и $HN=C(NHPh)_2$ (25.8 мг, 0.12 ммоль) растворяли в $MeNO_2$ (1 мл), при этом немедленно начинал выпадать желтый осадок. Образовавшуюся суспензию оставляли без перемешивания при температуре 20−25 °C на 24 ч, осадок отфильтровывали, промывали одной порцией $MeNO_2$ (0.5 мл), одной порцией Et_2O (1.0 мл) и сушили на воздухе при температуре 20−25 °C. Выходы 56 мг, 75% (R = Me), 59 мг, 70% ($R_2 = C_5H_{10}$), 59 мг, 70% в расчете на чистый *цис*-изомер исходного комплекса ($R_2 = C_4H_8O$).

Взаимодействие транс-диалкилцианамидных комплексов $[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ с N,N'-дифенилгуанидином $HN=C(NHPh)_2$ (ДФГ) в мольном соотношении 1:1. Смесь *транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) (0.07 ммоль) и $HN=C(NHPh)_2$ (16 мг, 0.08 ммоль) растворяли (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$) или суспендировали ($R_2 = C_4H_8O$) в $CHCl_3$ (1.0 мл). Реакционную смесь в виде ярко-желтого раствора или суспензии оставляли при температуре 20−25 °C на 20 ч без перемешивания (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$) или с перемешиванием ($R_2 = C_4H_8O$). Бледно-желтый раствор (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) упаривали досуха, а полученный жёлтый остаток реакционной смеси промывали одной порцией смеси растворителей $Me_2CO:Et_2O$ = 1:2 (4.5 мл) (R = Me) или одной порцией Me_2CO (1.0 мл) ($R_2 = C_5H_{10}$). После чего образовавшийся бледно-желтый (R = Me) или бесцветный порошок ($R_2 = C_5H_{10}$) промывали одной порцией смеси растворителей $Me_2CO:Et_2O$ = 1:1 (2.0 мл) (R = Me) или одной порцией Me_2CO (1.0 мл) ($R_2 = C_5H_{10}$), одной порцией Et_2O (1.5 мл) (R = Me) и сушили на воздухе при температуре 20−25 °C (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$). В случае $R_2 = NC_4H_8O$ бесцветный осадок центрифугировали, промывали одной порцией Me_2CO (0.5 мл), одной порцией Et_2O (0.5 мл) и сушили на воздухе при температуре 20−25 °C. Выход 5 мг (бисхелат). Затем промывные жидкости и фильтраты объединяли и оставляли на воздухе на медленное упаривание досуха. Полученный бледно-желтый остаток реакционной смеси промывали одной порцией Me_2CO (1.0 мл). После чего образовавшийся бледно-жёлтый порошок промывали ещё одной порцией Me_2CO (0.2 мл), одной порцией Et_2O (0.2 мл) и сушили на воздухе при температуре 20−25 °C. Промывные жидкости и фильтраты объединяли, к полученному бледно-желтому раствору добавляли 5.0-мл порцию Et_2O. Выпавший бледно-желтый осадок центрифугировали, промывали одной порцией смеси растворителей $Me_2CO:Et_2O$ = 1:1 (2.0 мл), одной порцией Et_2O (2.0 мл). Выделенное соединение сушили на воздухе при температуре 20−25 °C и обединяли с первой порцией. Выходы 22 мг, 50% (R = Me), 20 мг, 41% ($R_2 = C_5H_{10}$), 28 мг, 58% ($R_2 = C_4H_8O$).

Взаимодействие транс-диалкилцианамидных комплексов $[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ с N,N'-дифенилгуанидином $HN=C(NHPh)_2$ (ДФГ) в мольном соотношении 1:2. Смесь *транс*-$[PtCl_2(NCNR_2)_2]$ (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) (0.08 ммоль) и $HN=C(NHPh)_2$ (0.037 мг, 0.17 ммоль) растворяли в $MeNO_2$ (1.0 мл) и оставляли при температуре 20−25 °C на 48 ч. Бесцветный осадок отфильтровывали, промывали одной порцией $MeNO_2$ (1.0 мл) (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) и двумя порциями $CHCl_3$ (по 2.0 мл) ($R_2 = C_5H_{10}$), одной порцией Et_2O (1 мл) (R = Me; $R_2 = C_5H_{10}$, C_4H_8O) и сушили на воздухе при температуре 20−25 °C. Выходы 13 мг, 19% (R = Me), 26 мг, 36% ($R_2 = C_5H_{10}$), 15 мг, 20 % ($R_2 = C_4H_8O$).

Библиографический список

1 Gushchin P.V., Tyan M.R., Bokach N.A., Revenco M.D., Haukka M., Wang M.-J., Lai A., Chou P.-T., Kukushkin V. Yu. // *Inorganic Chemistry*. **2008**. *в печати*. DOI: 10.1021/ic702483w.

2 Raczyńska E.D., Kosińska W., Ośmiałowski B., Gawinecki R. // *Chemical Reviews*. **2005**. *T. 105*. C. 3561.

3 Bureiko S.F., Koll A., Przeslawska M. // *Journal of Structural Chemistry*. **2002**. *T. 43*. C. 412.

4 Bocharov V.N., Bureiko S.F., Koll A., Rospenk M. // *Journal of Structural Chemistry*. **1998**. *T. 39*. C. 502.

5 Koll A., Rospenk M., Bureiko S.F., Bocharov V.N. // *Journal of Physical Organic Chemistry*. **1996**. *T. 9*. C. 487.

Взаимодействие 4,5-диацил-1H-пиррол-2,3-дионов с циклическими и гетероциклическими енаминами*

Денисламова Е.С.,*[a] Шкляев Ю.В.,[a] Алиев З.Г.,[b] Масливец А.Н.[c]

[a] *Институт технической химии УрО РАН, ул. Академика Королева, 3, Пермь. Факс: 342 237 8262; тел: 342 237 8289; E-mail: yushka@newmail.ru*
[b] *Институт проблем химической физики Российской академии наук, Черноголовка. E-mail: aliev@icp.ac.ru*
[c] *Пермский государственный университет, ул. Букирева, 15, Пермь. Факс: 342 239 6367; тел: 342 239 6367; E-mail: koh2@psu.ru*

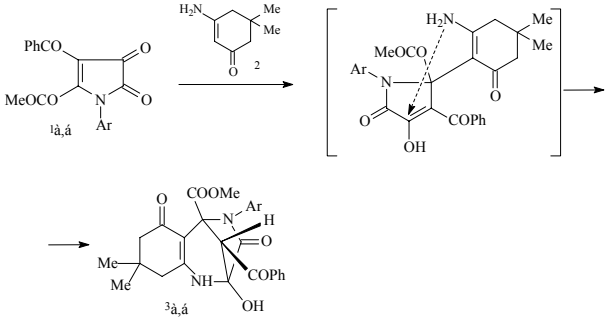
Исследовано взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклическими и гетероциклическими енаминами, приводящее к образованию спиро-бис-гетероциклов и мостиковых гетероциклических систем

Введение

В продолжение исследований нуклеофильных рециклизаций и гетероциклизаций моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов в последнее время интенсивно изучаются их реакции с 1,3-CH,NH бинуклеофильными реагентами, в качестве которых используются енамины, енаминокетоны и енаминоэфиры ациклического, циклического и гетероциклического строения. Нами при использовании в указанном взаимодействии в качестве циклических и гетероциклических енаминов N-незамещенного 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона и 6,7-диэтокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина отмечено образование спиро-бис-гетероциклов и гетероциклических систем мостикового типа.

Результаты и обсуждение

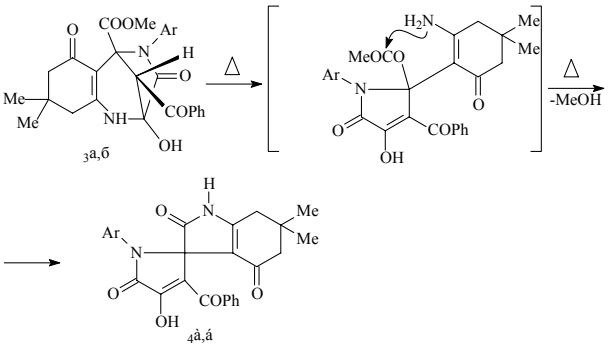
При взаимодействии метил 1-арил-3-бензоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов (1а,б) с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном (2) происходит образование метил 11-арил-12-бензоил-9-гидрокси-5,5-диметил-3,10-диоксо-8,11-диазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додек-2(7)-ен-1-карбоксилатов (3а,б). По-видимому, образование соединений (3а,б) происходит вследствие присоединения группы β-CH енаминофрагмента енаминокетона (2) к атому C^2 соединений (1а,б) и аминогруппы енаминофрагмента енаминокетона (2) к атому C^4 соединений (1а,б).



Ar = C_6H_4Cl-4 (а) , Ar = C_6H_4Me-4 (б)

В спектрах ЯМР ^{1}H растворов соединений (3а,б) кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два синглета протонов двух неэквивалентных метильных и два дублета дублетов протонов двух неэквивалентных метиленовых групп циклогексенонового фрагмента в области 0.72-0.85 и 1.90-2.30 м.д. соответственно, синглет протонов группы CH_3O при 3.78 м.д., синглет протона группы CH при 5.11 м.д., синглет протона группы OH при 6.81 м.д., синглет протона аминогруппы при 7.47 м.д.

Нагревание соединений (3а,б) приводит к образованию 6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2'-(1-арил-3-бензоил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пирролов) (4а,б). По-видимому, при нагревании соединений (3а,б) происходит расщепление связи NH–C(OH) и замыкание пиррольного цикла путем внутримолекулярной атаки первичной аминогруппой енаминофрагмента енаминокетона (2) сложноэфирной карбонильной группы и отщепления метанола.

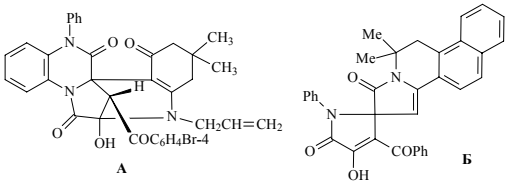


Ar = C_6H_4Cl-4 (а) , Ar = C_6H_4Me-4 (б)

В спектрах ЯМР ^{1}H растворов соединений (4а,б) кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два синглета протонов двух неэквивалентных метильных и два дублета дублетов протонов двух неэквивалентных метиленовых групп циклогексанонового фрагмента в области 0.80-1.05 и 1.93-2.69 м.д. соответственно, синглет протона группы NH в области 9.81-10.77 м.д., синглет протона группы OH при 12.03-12.17 м.д.

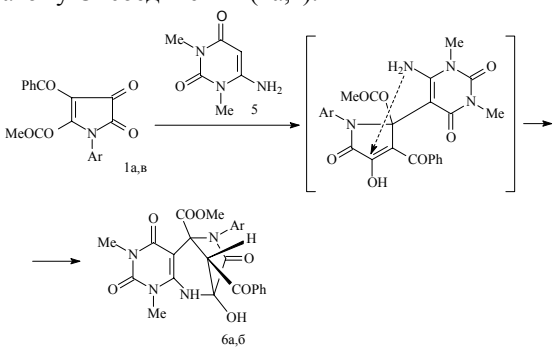
* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032).*

Спектральные характеристики соединений (3а,б) весьма близки к таковым модельного соединения А, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом [1]. Спектральные характеристики соединений (4а,б) весьма близки к таковым модельного соединения Б, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом [2].



А Б

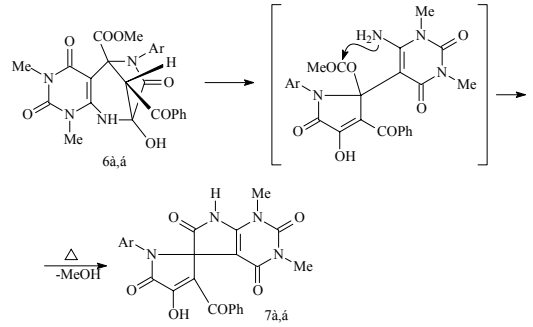
При взаимодействии метил 1-арил-3-бензоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов (1а,в) с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом (5) происходит образование метил 11-арил-12-бензоил-9-гидрокси-4,6-диметил-3,5,10-триоксо-4,6,8,11-тетраазатрицикло[7.2.1.$0^{2,7}$]додек-2(7)-ен-1-карбоксилатов (6а,б), по-видимому, вследствие присоединения группы *β*-CH енаминофрагмента енаминокетона (5) к атому C^2 соединений (1а,в) и аминогруппы енаминофрагмента енаминокетона (5) к атому C^4 соединений (1а,в).



1а,в 5 6а,б

1 Ar = C_6H_4Cl-4 (а), Ar = Ph (в);
6 Ar = C_6H_4Cl-4 (а), Ar = Ph (б)

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений (6а,б) кроме сигналов протонов ароматических колец присутствуют два синглета метильных групп в области 3.09-3.16 м.д., синглет протонов группы CH_3O при 3.37 м.д., синглет протона группы CH при 4.83 м.д., синглет протона группы OH при 7.84 м.д., синглет протона группы NH при 8.52 м.д.



6à,á 7à,á

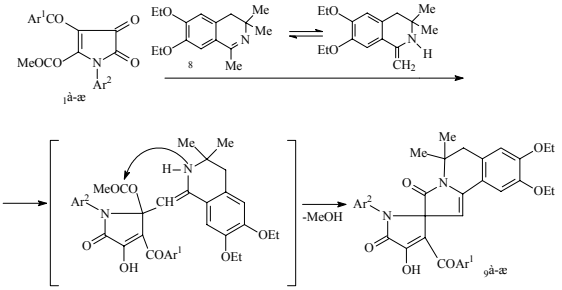
1 Ar =
C_6H_4Cl-4 (а), Ar = Ph (в);
7 Ar = C_6H_4Cl-4 (а), Ar = Ph (б)

Нагревание соединений (6а,б) приводит к образованию 1,3-диметил-2,4,6-триоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-спиро-2'-(1-арил-3-бензоил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пирролов) (7а,б). По-видимому, при нагревании соединений (6а,б) происходит расщепление связи NH–C(OH) и замыкание пиррольного цикла путем внутримолекулярной атаки первичной аминогруппой енаминокетона (5) сложноэфирной карбонильной группы и отщепления метанола.

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений (7а,б) кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два синглета метильных групп в области 3.60-3.81 м.д., синглет протона группы NH при 10.67 м.д., синглет протона группы OH при 12.17 м.д.

1-Метил-3,4-дигидроизохинолины в таутомерной форме 1-метилен-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов содержат енаминофрагмент с двумя примерно равноценными нуклеофильными группами и могут образовывать продукты нуклеофильной атаки диоксогетероциклов как группой NH, так и группой *β*-CH этого фрагмента [3].

При взаимодействии метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов (1а-ж) с 6,7-диэтокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином (8) образуются 5,5-диметил-3-оксо-8,9-диэтокси-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-спиро-2'-(1-арил-3-ароил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пирролы) (9а-ж).



1à-æ 8 9à-æ

Ar^1 = Ph, Ar^2 = C_6H_4Cl-4 (а) , Ar^1 = Ph, Ar^2 = C_6H_4Me-4 (б); Ar^1 = Ar^2 =Ph (в), Ar^1 = Ph, Ar^2 = C_6H_4OMe-4 (г), Ar^1 = $C_6H_3Me_2$-2,4, Ar^2 = C_6H_4Me-4 (д), Ar^1 = C_6H_4Br-4, Ar^2 = C_6H_4Me-4 (е), Ar^1 = C_6H_4Me-4, Ar^2 = Ph (ж)

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений (9а-ж) кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два синглета метильных групп в области 1.14-1.52 м.д., сигналы двух неэквивалентных протонов группы CH_2 изохинолинового фрагмента в виде дублета дублетов (AB-системы) в области 2.61-2.77 м.д., сигнал протона винильной группы CH в области 5.71-5.76 м.д., уширенный синглет протона енольной группы OH в области 12.10-12.25 м.д.

Библиографический список

1. Bozdyreva K.S., Maslivets A.N., Aliev Z.G. // *Mendeleev Commun.,* 2005,163.
2. Bannikova Yu.N., Maslivets A.N., Rozhkova Yu.S., Shklyaev Yu.V., Aliev Z.G. // *Mendeleev Commun.,* 2005, 158.
3. Шкляев Ю.В., Масливец А.Н. // *Журнал Органической Химии.* 1996. Т. 32, вып. 2. С. 319.

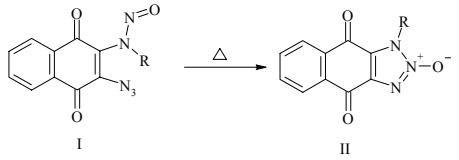
Особенности образования триазолоксидов путем внутримолекулярного взаимодействия N-нитрозогруппы с нитреном или его предшественником

Долгушина Л.В., Горностаев Л.М.

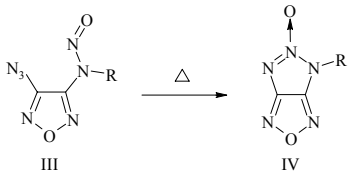
Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, 660060, г.Красноярск, ул. А.Лебедевой, 89, Красноярск. Факс: 391 222 2892; тел: 391 223 5233; E-mail: gornostaev@kspu.ru

Приводятся данные о новых веществах, полученных путем триазолоксидной циклизации и способных к дальнейшей функционализации. Приводятся данные в пользу «ненитренового» пути протекания реакции образования триазолоксидного цикла.

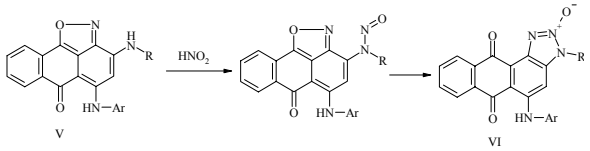
Ранее показано[1-4], что внутримолекулярное взаимодействие N-нитрозогруппы с предшественниками нитренов приводит к формированию триазолоксидного цикла: (1)-(3).



(1)



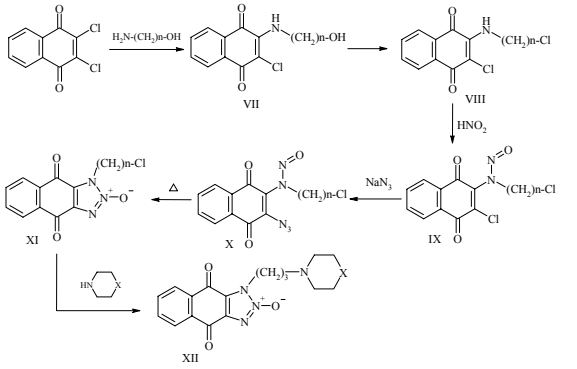
(2)



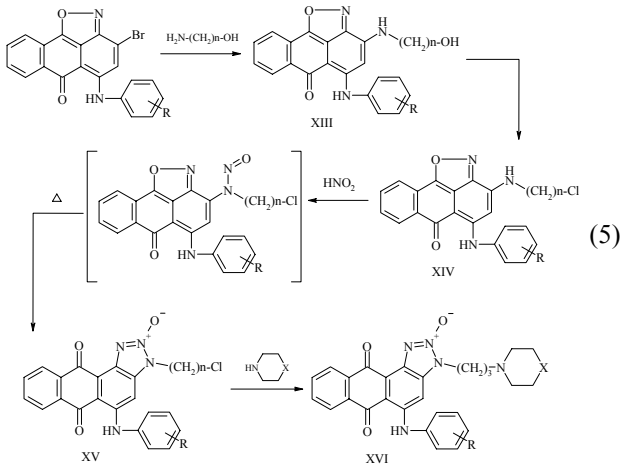
(3)

В настоящем сообщении приводятся полученные нами данные о диапазоне веществ, способных претерпевать «триазолооксидную» гетероциклизацию, о химической модификации триазолоксидов и о возможных механизмах формирования триазолоксидного фрагмента.

Нами найдено, что введение остатков фармакофорных аминов в радикалы R веществ II, VI производится следующим образом: (4)-(5).

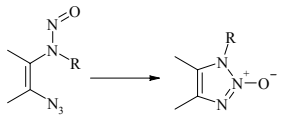


(4)



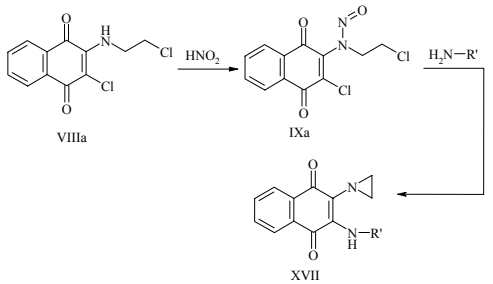
(5)

По-видимому, внутримолекулярное взаимодействие N-нитрозогруппы с «нитреноидным» атомом азота легко осуществимо лишь тогда, когда реагирующие фрагменты связаны двойной связью: (6).



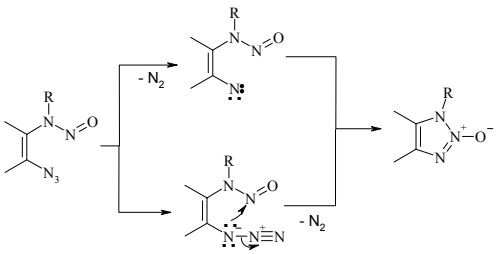
(6)

По крайней мере на примере 2-хлорэтиламино-3-хлор-1,4- нафтохинона установлено новое, необычное направление реагирования вещества (IXa) с первичными аминами: (7).



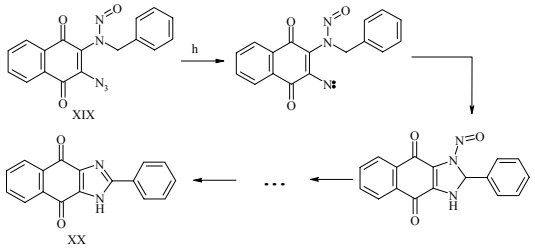
(7)

Как предполагалось ранее[3], формирование триазолоксидного цикла может протекать по «ненитреновому» пути или с участием нитренов: (8).



(8)

Фотолиз 2-(N-нитрозо-N-бензиламино)-3-азидо-1,4-нафтохинона, в отличие от термолиза, приводит к образованию также и 2-фенил-1Н-нафто-[2,3-d]имидазол-4,9-диона, что может объясняться образованием нитрена и его внедрением в связь С-Н: (9).



(9)

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}Н получены на спектрометре Bruker DRX (500 мГц), растворители – ДМСО–d_6 и $CDCl_3$, внутренний стандарт – ТМС, протекание реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Температуру плавления измеряли на микронагревательном столике Boetius. Молекулярная масса получаемых продуктов подтверждена масс-спектрометрически на приборе Finnigan MAT 8200.

2-(2'-гидроксиэтиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинон. 5.55 г (0.02 моль) 2,3-Дихлор-1,4-нафтохинона растворили в 40 мл этилового спирта и прилили 5 мл моноэтаноламина. Смесь кипятили в течение 2 часов, затем образовавшийся раствор красного цвета разбавили 30 мл воды и охладили в холодильнике. Выпавший осадок ярко-красного цвета фильтровали, промывали водой. Выход % = 96%, Тпл = 132-135 ^{o}C.

Найдено %: С 57.88; Н 4.01; N 5.32. $C_{12}H_{10}ClNO_3$ Вычислено %: С 57.26; Н 3.98; N 5.57.

2-(3'-гидроксипропиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинон. 5.55 г (0.02 моль) 2,3-Дихлор-1,4-нафтохинона растворили в 40 мл этилового спирта и прилили 5 мл 3-гидроксипропиламина. Смесь кипятили в течение 2 часов, затем образовавшийся раствор красного цвета разбавили 30 мл воды и охладили в холодильнике. Выпавший осадок ярко-красного цвета фильтровали, промывали водой. Выход % = 90.1%, Тпл = 103-104 ^{o}C.

2-N-Этил-(2'-хлор)амино-3-хлор-1,4-нафтохинон. 23г 2-N-Этаноламино-3-хлор-1,4-нафтохинона растворили в 50мл пиридина и прилили 15мл бензолсульфохлорида. Реакцию проводили при постоянном перемешивании и нагревании до 50 ^{o}C в течение 3 часов. Затем выливали в воду. Осадок фильтровали, промывали водой, водным спиртом (1:1) и спиртом. Целевой продукт представляет собой кристаллическое вещество красного цвета. Выход % = 55%, Тпл = 198–200 ^{o}C.

Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 3.76 (2Н, $H^{2'}$), 4.18 (2Н, $H^{1'}$), 6.3 (1Н, NH), 7.60-7.75 (2Н, $H^{6,7}$), 8.0-8.2 (2Н, $H^{5,8}$).

2-N-Пропил-(3'-хлор)амино-3-хлор-1,4-нафтохинон. 5.3г 2-N-Пропаноламино-3-хлор-1,4-нафтохинона растворили в 10мл пиридина и прилили 3мл бензолсульфохлорида. Синтез проводили аналогично синтезу 2-N-этил-(2'-хлор)амино-3-хлор-1,4-нафтохинона. Выход % = 69.7 %, Тпл = 165–166 ^{o}C.

Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 3.76 (2Н, $H^{2'}$), 3.6-3.9 (4Н, $H^{1',3'}$), 7.5 (1Н, NH), 7.6-7.8 (2Н, $H^{6,7}$), 7.8-8.0 (2Н, $H^{5,8}$).

2-N-Этил-(2'-хлор)-N-нитрозиламино-3-хлор-1,4-нафтохинон. 13 г 2-N-Этил-(2'-хлор)амино-3-хлор-1,4-нафтохинона растворили в 100 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивали и небольшими порциями присыпали 12 г нитрита натрия в течение 1ч. реакционная смесь постепенно желтеет. Затем вылили ее в воду со льдом и ставили в холодильник на 24 часа. Выпавший желтый осадок фильтровали и сушили в темном месте. Выход % = 76 %. Тпл = 84-85 ^{o}C

Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 3.60 и 4.24 (4Н, $2CH_2$ линейной формы), 3.91 и 4,89 (4Н, $2CH_2$ азиридиновой формы), 7.60-7.75 (2Н, $H^{6,7}$), 8.0-8.2 (2Н, $H^{5,8}$).

2-N-Пропил-(3'-хлор)-N-нитрозиламино-3-хлор-1,4-нафтохинон. 1.42 г 2-N-Пропил-(3'-хлор)-N-нитрозиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона, 30мл уксусной кислоты, 1.5г нитрита натрия. Синтез проводили аналогично синтезу 2-N-этил-(2'-хлор)-N-нитрозиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона. Выход смолистого продукта желтого цвета % = 78 %.

1-(2-Хлорэтил)-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-ен-2-оксид. 11г 2-N-Этил-(2'-хлор)-N-нитрозиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона растворили в 150 мл спирта. 4.2г азида натрия растворили в 5 мл воды и прикапывали к раствору нафтохинона в спирте. Реакцию проводили при постоянном перемешивании и н.у. в течение 3 часов. Затем нагревали до 80 ^{o}C в течение 30 минут. Смесь охладили. Осадок фильтровали, промывали водой, водным спиртом (1:1) и спиртом. Кристаллизовали в бензоле. Целевой продукт представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета. Выход % = 84 %, Тпл = 230–231 ^{o}C.

Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 4.10 (2Н, $H^{2'}$), 4.95 (2Н, $H^{1'}$), 7.70-7.85 (2Н, $H^{6,7}$), 8.20-8.45 (2Н, $H^{5,8}$). Найдено %: С 52.24; Н 2.92; N 14.92. $C_{12}H_8ClN_3O_3$ Вычислено %: С51.89; Н 2.88; N 15.13.

1-(3-Хлорпропил)-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-ен-2-оксид. 1.136г 2-N-пропил-(3'-хлор)-N-нитрозиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона, 5мл спирта, 0.325г азида натрия. Синтез проводили аналогично синтезу 1-(2-Хлорэтил)-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-ен-2-оксида. Выход % = 85%, Тпл = 215–217 ^{o}C.

4,9-Диоксо-4,9-дигидро-1-(3-морфолинопропил)-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]

триазол-2-ен-2-оксид (). 0,465г (0,0015 моль) 1-(3-Хлорпропил)-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-ен-2-оксида растворили в 8мл ДМФА и прилили 0.465 г морфолина. Реакцию проводили при нагревании до 100 °С в течение 2 суток. Смесь охладили и прилили 10 мл воды. Осадок фильтровали и промывали водой, водным спиртом (1:1) и спиртом. Выход % = 94.5 %, Тпл = 166–168 °С. M^+ 342.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.90-8.15 (4H, $H_{аром}$), 4.65 (2H, CH_2, связанной с триазолоксидным ядром), 2.40 (2H, CH_2, связанной с морфолиновой группой), 2.00 (2H, -CH_2-), 2.25 и 3.40 (8H, $H_{морфол.}$).

4,9-Диоксо-4,9-дигидро-1-{3-[4-(2-пиридил)пиперазино]пропил}-1Н-нафто [2,3-d][1,2,3]триазол-2-ен-2-оксид (II б). 0.3 г (0.001 моль) 1-(3-Хлорпропил)-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-ен-2-оксида, 8мл ДМФА, 0.3 г 2-пиперидилпиперазина. Синтез проводили аналогично синтезу 4,9-диоксо-1-(3-морфолинопропил)-1Н-нафто-[2,3-d][1,2,3]триазол-2-ен-2-оксида. Выход % = 76.7 %, Тпл = 173–175 °С. M^+ 418.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 8.15-7.90 (4H, $H_{аром}$, $C_{10}H_4$), 6.60-7.50, 8.05 (4H, $H_{аром}$, C_5H_4N), 4.70 (2H, CH_2, связанной с триазолоксидным ядром), 2.45 (2H, CH_2, связанной с морфолиновой группой), 2.05 (2H, -CH_2-), сигналы протонов пиперазинового кольца накладываются на сигналы протонов воды.

3-(2-гидроксиэтиламино)-5-(3-толуидино)-6Н-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазола. К раствору 3.5 г (0.0086 моль) исходного субстрата 3-бром-5-(3-толуидино)-6Н-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазола в 35 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 10 мл (0.026 моль) этаноламина. Реакционную смесь выдерживали при постоянном перемешивании в течение 1 часа при t = 50 °С до полного исчезновения исходных веществ. После охлаждения продукт фильтровали, промывали водным спиртом (1:1), водой, спиртом, кристаллизовали из ДМФА. Получили 2.845 г вещества кирпичного цвета. Выход = 85 %, Тпл = 179-181 °С.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.06 (1H, OH), 2.4 (3H, CH_3), 3.5 и 3.9 (4H, $2CH_2$), 5.95 (1H, NH), 6.2-8.2 ($9H_{аром}$), 11.7 (1H, NH, $C_6H_4CH_3$). Найдено %: C 71.56; H 4.87; N 10.81. $C_{23}H_{19}O_3N_3$ Вычислено %: C 71.69; H 4.94; N 10.91

3-(3-гидроксипропиламино)-5-(4-толуидино)-6Н-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазол. К раствору 3 г (0.0074 моль) исходного субстрата 3-бром-5-(4-толуидино)-6Н-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазола в 25 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 7 мл (0.025 моль) пропаноламина. Реакционную смесь выдерживали при постоянном перемешивании в течение 2 часов при t = 45 °С до полного исчезновения исходных веществ. После охлаждения продукт фильтровали, промывали водным спиртом (1:1), водой, спиртом. Получили 1.99 г вещества красного цвета. Выход = 67.4%, Тпл = 191-193 °С.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.9, 3.4 и 3.85 (6H, $3CH_2$), 6.1 (1H, NH), 6.15 (1H, H^4), 7.2-7.4 (4H, C_6H_4), 7.6-7.8 (2H, $H^{8,9}$), 8.1 (1H, H^{10}), 8.6 (1H, H^7), 11.75 (1H, NH, $C_6H_4CH_3$). Найдено %: C 71.71; H 5.27; N 10.57. $C_{24}H_{21}O_3N_3$ Вычислено %: C 72.18; H 5.26; N 10.53

3-(3-хлорпропиламино)-5-(4-толуидино)-6Н-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазол. К раствору 1.5 г (0.00375 моль) исходного субстрата 3-(3-гидроксипропиламино)-5-(4-толуидино)-6Н-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазола в 5 мл пиридина прибавляли по каплям 2 мл бензолсульфохлорида. Реакцию проводили при постоянном перемешивании в течение 4 часов при t = 45 °С до полного исчезновения исходных веществ. После охлаждения продукт фильтровали, промывали водным спиртом (1:1), водой, спиртом. Кристаллизовали из ДМФА. Получили 1.05 г вещества коричневого цвета. Выход = 67 %, Тпл = 173-175 °С.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.2-2.3 3.53 и 3.64 (6H, $3CH_2$), 5.65 (1H, NH), 6.15 (1H, H^4), 7.2-7.4 (4H, C_6H_4), 7.6-7.8 (2H, $H^{8,9}$), 8.1 (1H, H^{10}), 8.6 (1H, H^7), 11.7 (1H, NH, $C_6H_4CH_3$).

3-(3-хлорпропил)-5-(4-толуидино)-6,11-диоксо-6,11-дигидро-3Н-антра[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксид. К раствору 0.7 г (0.00168 моль) 3-(3-хлорпропиламино)-5-(4-толуидино)-6Н-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазола в 15 мл уксусной кислоты прибавляли небольшими порциями 0.3 г (0.0043 моль) $NaNO_2$. Реакционную смесь выдерживали при постоянном перемешивании при t= 25 °С в течение 30 минут до полного исчезновения исходных веществ. Затем реакционную смесь вылили на лед, образовавшийся продукт красно-оранжевого цвета фильтровали, промывали водным спиртом (1:1), водой, спиртом. Полученный продукт циклизовали в 3 мл п-ксилола нагретого до 70 °С в течение 5 минут до образования сине-фиолетового продукта. После охлаждения продукт фильтровали, промывали спиртом. Получили 0.6 г продукта. Выход = 80% , Тпл = 259-260 °С.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.:2.2, 3.65 и 4.3 (6H, $3CH_2$), 2.3 (3H, CH_3), 7.25-7.35 (4H, C_6H_4), 7.4 (1H, H^4), 7.9-8.0 (2H, $H^{8,9}$), 8.15 (1H, H^{10}), 8.3 (1H, H^7), 11.5 (1H, NH). Найдено %: C 64.44; H 4.17; N 12.09. $C_{24}H_{20}O_4N_4$ Вычислено %: C 72.18; H 5.26; N 10.53

3-(3-Пиперидинопропил)-5(4-толуидино)-6,11-диоксо-6,11-дигидро-3Н-антра[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксид. К раствору 0.3 г (0.00067 моль) исходного субстрата 3-(3-гидроксипропил)-5-(4-толуидино)-6,11-диоксо-6,11-дигидро-3Н-антра[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксида в 3 мл ДМФА приливали 3 мл (0.03 моль) пиперидина. Реакционную смесь выдерживали при постоянном перемешивании в течение 10 часов при t = 100 °С до полного исчезновения исходных веществ. После охлаждения продукт фильтровали, промывали водным спиртом (1:1), водой, спиртом. Получили 0.295 г вещества сине-фиолетового цвета. Выход % = 90 %, Тпл = 204-206 °С.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.11 и 2.1 (10H, $C_5H_{10}N$), 1.9, 2.15 и 4.4 (6H, $3CH_2$), 2.35 (3H, CH_3), 7.25-7.35 (4H, C_6H_4), 7.4 (1H, H^4), 7.9-8.0 (2H, $H^{8,9}$), 8.15 (1H, H^{10}), 8.25 (1H, H^7), 11.5 (1H, NH).

2-(N-нитрозо-β-хлорэтиламино)-3-фениламино-1,4-нафтохинон. 1.070 г 2-(N-Нитрозо-β-хлорэтиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинона растворили в 10 мл этилового спирта и прилили 1 мл изобутиламина. Выпавший осадок грязно-желтого

цвета фильтровали, промывали водой. Выход % = 62.9%.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.9 (6H, $2CH_3$), 2.05 (1H, CH), 3.15 (4H, $2CH_2$азирид.), 3.37 (2H, CH_2), 5.2-5.4 (1H, NH), 7.4-7.6 (2H, $H^{7,6}$), 7.8-8.0 (2H, $H^{5,8}$).

2-(N-нитрозо-β-хлорэтиламино)-3-изобутиламино-1,4-нафтохинон. 1.070 г 2-(N-Нитрозо-β-хлорэтиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинона растворили в 10 мл этилового спирта и прилили 1 мл анилина. Выпавший осадок грязно-желтого цвета фильтровали, промывали водой. Выход % = 95.2%.

2-азиридино-3-изобутиламино-1,4-нафтохинон. 0.100 г 2-(N-Нитрозо-β-хлорэтиламино)-3-изобутиламино-1,4-нафтохинона растворили в 2.5 мл этилового спирта. Реакционную смесь при постоянном перемешивании кипятили в течение 30 минут до полного исчезновения исходных веществ. После охлаждения, выпавший осадок темно-синего цвета фильтровали, промывали водой. Выход % = 50%.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.9 (6H, $2CH_3$), 2.05 (1H, CH), 3.15 (4H, $2CH_2$азирид.), 3.37 (2H, CH_2), 5.2-5.4 (1H, NH), 7.4-7.6 (2H, $H^{7,6}$), 7.8-8.0 (2H, $H^{5,8}$).

2-азиридино-3-фениламино-1,4-нафтохинон. 0.100 г 2-(N-нитрозо-β-хлораэтиламино)-3-фениламино-1,4-нафтохинона растворили в 2.5 мл этилового спирта. Реакционную смесь при постоянном перемешивании кипятили в течение 30 минут. После охлаждения, выпавший осадок темно-синего цвета фильтровали, промывали водой. Выход % = 59.1%. Тпл = 210-212 °С.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.40, 3.62 (4H, $H_{азирид}$), 5.53 (1H, NH), 6.59-7.98 (9H, $H_{аром}$).

Фотолиз 2-азидо-3-(бензил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинона. 0.5 г 2-азидо-3-(бензил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинона растворяем в 500 мл бензола. Раствор при постоянном перемешивании в стеклянном цилиндре облучаем солнечным светом. Постепенно образуется осадок 2-фенил-1Н-нафто-[2,3-d]имидазол-4,9-диона. По истечении 24 часов осадок фильтровали, промывали 3-4 мл бензола. Выход % = 10%.

Раствор упаривали до 10 мл, охладили. Осадок 1-бензил-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-ен-2-оксида фильтровали, промывали 10 мл спирта. Выход % = 86 %

Спектр ЯМР ^{1}H (2-фенил-1Н-нафто-[2,3-d]имидазол-4,9-диона), δ, м.д.: 7.4-8.4 (9H, $H_{аром}$), 14.0-14.3 (1H, NH). M^+ 274.

Библиографический список

1 Gonostaev, L.M.; Timoshkova, N.A.; Sakilidi, V.T. After we had begun this study, the thermal reaction of 2-(N-nitroso-N-alkylamino)-3-azido-1,4-naphtoquinones yielding 1-alkyl-1,2,3-triazole 2-oxide derivatives was published // *The Fifteenth International Congress of Heterocyclic Chemistry,* Taipei, **1995**, PO2-169.

2 Churakov, A.M.; Ioffe, S.L.; Strelenko, Yu.A.; Tartakovsky, V.A. Synthesis of 4H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c][1,2,5]oxadiazole 5-Oxide and its N- and O-Alkyl Derivatives // *Tetrahedron Letters,* **1996,** *Vol. 37, No. 47*, P. 8577-8580.

3 Радаева Н.Ю., Долгушина Л.В., Сакилиди В.Т., Горностаев Л.М. Циклизация 2-азидо-3-(алкил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-алкил-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксиды // *Журнал органической химии.* **2005.** *Т. 41.* С. 926.

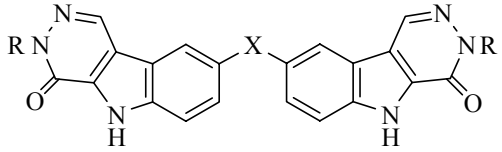
4 Горностаев Л.М., Долгушина Л.В., Титова Н.Г., Арнольд Е.В., Лаврикова Т.И. Синтез 3-алкил-5-ариламино-6,11-диоксо-6,11-дигидро-3Н-антра[1,2-d][1,2,3]-триазол-2-оксидов нитрозированием 3-алкиламино-5-ариламино-6-оксо-6Н-антра[1,9-cd]изоксазолов // *Журнал органической химии.* **2006.** *Т. 42.* С. 1380.

Synthesis of condensed pentacyclic, tricyclic and bis-tricyclic nitrogen atom containing systems

Samsoniya Sh., Chikvaidze I., Targamadze N., Doroshenko T., Katsadze E., Kalatozishvili A.

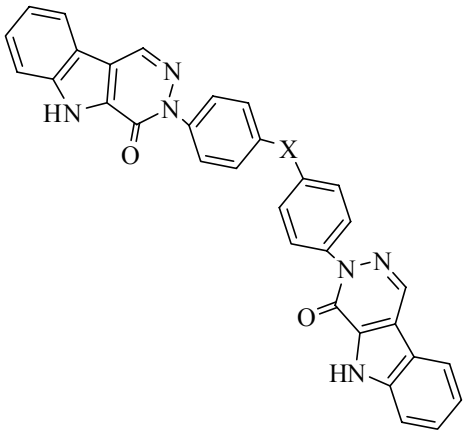
Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Chemistry I.Chavchavadze Ave. 3, 0128 Tbilisi, Georgia
e-mail: shsam@wanex.net

In order to find new substances [1] which have intercalation ability with DNA were synthesised three nitrogen atoms containing tricyclic, isomeric bis-tricyclic (1,2)



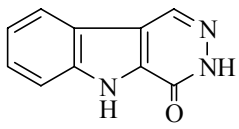
X=O, CH_2
R=Ph

(1)



(2)

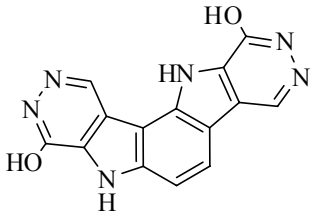
and six nitrogen atoms containing penthacyclic (3) systems.



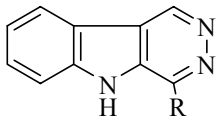
(3)

It was developed a general preparative method of their synthesis, which is based on interaction between indole nucleus containing ortho-dicarboxylic compounds (2-4) and derivatives of hydrazine. The annelation of hydrazine and indole nuclei in obtained products was carried out through α,β-carbon atoms.

By interaction between 4-oxo-3H, 5H-piridazino [4,5-b]indole (4) and $POCl_3$ was obtained aromatic chlorine-derivative (5), which with ethylenediamine products derivative of aminoethylamine with a good yield.



(4)



(5) R=Cl

(6) R=$NH(CH_2)_2NH_2$

By interaction between 4-oxo-3H, 5H-piridazino [4,5-b]indole (4) and $POCl_3$ was obtained aromatic chlorine-derivative (5), which with ethylenediamine products derivative of aminoethylamine with a good yield.

References:

1. Molina A., Vaquero J.J., Garcia-Navio J.G., Alvarez-Builla I., de Pascual-Teresa B., Gago F., Rodrigo M.M. //J. Org. Chem., 1999, 64 (11), p. 3907-3915.
2. Samsoniya Sh.A., Tabidze D.M., Kereselidze Dzh. A., Suvorov N.N. // Khim. Geterotsikl. Soedin (Russ.), 1983, №1, p. 55-57.
3. Samsoniya Sh.A., Chikvaidze I.Sh., Suvorov N.N. // Bull. Georg. Acad. Sci., (Georg.), 1980, v. 99, №3, p. 613-616.
4. Samsoniya Sh. A., Targamadze N.L., Suvorov N.N. – Russian Chemical Reviews. 1994, v. 63, N 10, p. 815-832.

Зависимость спектральных свойств замещенных стильбена от их структуры

Жаворонко А.М.,[a] Тимченко О.В.,[b] Соколова И.В.[b]

[a] *ТГУ, пр. Ленина, 36, Томск. E-mail: Alenka_88@sibmail.com*
[b] *СФТИ, пл. Новособорная, 1, Томск. Тел:8(3822) 533426; E-mail: tov_08@sibmail.com*

С помощью квантово-химического метода частичного пренебрежения дифференциальным перекрыванием со спектроскопической параметризацией (ЧПДП/С) проведены расчеты молекулы азастильбена и его замещенных: 4-метил-4`-азастильбена, 4-фтор-4`-азастильбена. Построены и проанализированы схемы энергетических уровней, получены константы скоростей различных фотопроцессов в данных молекулах. Обсуждено влияние структуры на вероятность протекания фотопроцессов.

Введение

В настоящее время актуальной задачей лазерных и оптических технологий по-прежнему остается создание новых активных сред с различными генерационными свойствами, флуоресцирующих меток и сенсоров, ограничителей мощного оптического излучения.

На первичные фотопроцессы в стильбене и его спектрально – люминесцентные свойства эффективное влияние оказывает введение заместителей различной геометрии и природы, что дает возможность варьировать спектральные свойства таких соединений. Это объясняет широкие перспективы их применения на практике. В молекуле стильбена при замещении можно добиться значительного улучшения люминесцентных, генерационных свойств и фотостабильности исходного соединения или наоборот, получить соединения с хорошими нелинейными оптическими свойствами. Кроме того, замещенные стильбена эффективно используются для получения пленок с фоточувствительными свойствами, а также при создании систем записи и воспроизведения информации.

Как известно, характерным первичным фотопроцессом для стильбена при возбуждении светом будет сверхбыстрая фотоизомеризация.

Известно, что *транс→цис* реакция протекает за время 100 пс в жидких средах в зависимости от растворителя, в этом случае молекуле требуется преодолеть небольшой энергетический барьер 3-4 ккал/моль, а *цис→транс* реакция протекает практически безбарьерно за время 0.3-2 пс.

Транс-дифенилполиены, к которым относится стильбен, флуоресцируют, но не фосфоресцируют. Квантовый выход флуоресценции *транс*-стильбена при комнатной температуре составляет 0.03 – 0.08 (в зависимости от свойств среды).

Цис-изомеры обычно при комнатной температуре оказываются не люминесцирующими. Это объясняется безбарьерным характером фотоизомеризации.

Табл. 1. Спектральные свойства стильбена (в этаноле) [4, 6]

Соединение	$\lambda_{погл}$, нм	ε, л/(моль·см)
Транс-стильбен	308	28500
Цис-стильбен	277	10400

Работа посвящена исследованию спектральных свойств ряда новых аза-замещенных стильбенов, где в качестве заместителя в одном из колец находится атом азота (см. рис. 2). Получены спектры поглощения и флуоресценции, а также проведены квантово-химические расчеты полуэмпирическим методом ЧПДП/С [1, 2] спектральных характеристик и фотопроцессов в исследуемых молекулах. На основе полученных расчетных данных и наилучшего совпадения с экспериментальными спектрами были сдела-

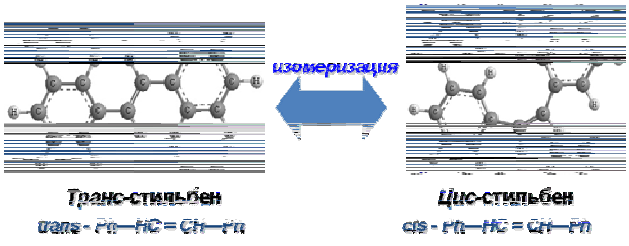


Рис.1. Структура транс- и цис-стильбена

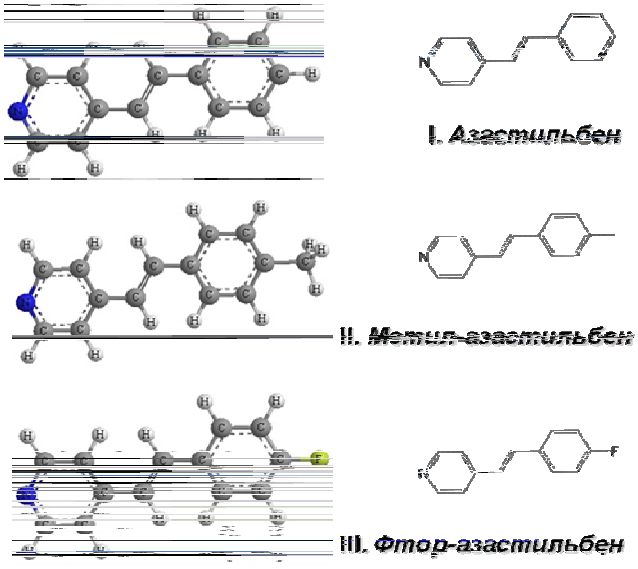


Рис.2. Структура стильбена и его замещенных молекул

ны предположения о природе состояний, о путях деградации энергии и фотофизических процессах, протекающих в возбужденных молекулах.

Результаты расчетов и обсуждение

Введение атома азота в качестве заместителя вносит существенные изменения в электронную схему уровней и картину фотофизических процессов. В структуре исследуемых молекул неподеленная пара электронов локализована на *n*–орбитали атома азота, в системе электронно-возбужденных состояний появляются переходы $n\pi^*$–типа.

Известно, что атом азота не оказывает влияния на положение полос, по существу меняется только вероятность S - T конверсии, которая уменьшает выход флуоресценции [5]. Результаты эксперимента показывают, по форме и положению полосы спектров поглощения исследуемых молекул похожи на транс-стильбен (спектрально-люминесцентные характеристики молекул при С = 10-5 моль/л приведены в Таблице 2). Длинноволновой полосой поглощения является $\pi\pi^*$ – **полоса,** непосредственное экспериментальное наблюдение $n\rightarrow\pi^*$ переходов затруднено, так как слабая $n\pi^*$ – полоса поглощения скрыта более интенсивной $\pi\pi^*$ – полосой.

При проведении квантово-химических расчетов спектральных характеристик использовалась оптимизированная полуэмпирическими методами AM1 и PM3 геометрия молекул. Данные по оптимизации указывают на то, что все молекулы имеют плоскую структуру. Однако оптимизированные структуры имеют различие в длинах связей: при оптимизации методом PM3 получаются плоские молекулы с длинами связей несколько большими, чем при оптимизации методом AM1. Такое различие становится существенным при расчетах спектральных характеристик методом ЧПДП/С (данные расчета для оптимизации AM1 и PM3 приведены в сравнении в Таблице 3).

Согласно расчетам для *аза*-замещенной молекулы **I** с оптимизированной методом AM1 геометрией максимум полосы поглощения будет формировать первый $\pi\pi^*$ переход с длиной волны 287 нм (сила осциллятора *f* составляет ~ 1,12). Практически изоэнергетично располагается слабоинтенсивное состояние S_2 $n\pi^*$–природы (*f* ~ 0,01). В противоположность при оптимизации PM3 первое возбужденное состояние S_1 имеет $n\pi^*$–природу, а S_2 – $\pi\pi^*$. Как видно из Таблицы 3 при оптимизации этими методами положение состояния с $\pi\pi^*$– природой остается неизменным (λ = 287 нм), а энергетическое расположение $n\pi^*$–перехода очень чувствительно к изменению длин связей при оптимизации. В случае PM3 метода наблюдается батохромное смещение данного электронного $n\pi^*$–перехода, который становится самым нижним возбужденным состоянием.

Как следствие изменяется картина фотофизических процессов. Радиационная константа для *аза*-стильбена (**I**) при оптимизации AM1 составила порядка 10^9 c^{-1}, а в случае оптимизации PM3 с состоянием S_1 $n\pi^*$–природы порядка $6\cdot10^6$ c^{-1}. Велика вероятность перехода молекулы *аза*стильбена в триплетное состояние: $S_1\pi\pi^*\sim>T_8\pi\pi^*$ ($k_{ST}=10^{10}c^{-1}$) для AM1 и $S_1n\pi^*\sim>T_7\pi\pi^*$ ($k_{ST}=10^{12}c^{-1}$) для PM3, которая преобладает над остальными фотопроцессами.

В результате оптимизации методами AM1 и PM3 молекулы **II** получаются также плоские структуры. Введение в одно из фенильных колец заместителя как «донора» электронной плотности и «акцептора» в другое кольцо молекулы стильбена приводит к стабилизации геометрии молекулы в плоской *транс*-конформации.

Наблюдается батохромное смещение длинноволновой полосы поглощения $\pi\rightarrow\pi^*$ типа *аза*-замещенной молекулы **II** (расчет с оптимизацией AM1)**.** Введение гетероцикла и метильной группы нарушило симметрию стильбена относительно этиленовой связи, и данная молекула приобрела значительный дипольный момент, связанный со смещением электронной плотности от «донорного» заместителя к «акцепторному» вдоль длинной оси молекулы. Это приводит к увеличению силы осциллятора перехода и сохранению излучательных свойств молекулы. Расчеты показали, что радиационная константа для *аза*-стильбена составила порядка 10^9c^{-1}, а константа безызлучательной конверсии в состояние S_0 порядка $2\cdot10^4$ c^{-1} [6].

Для метода PM3 в схеме электронных уровней и фотопроцессов, в целом, наблюдается та же картина, что и для предыдущей молекулы **I**.

В качестве заместителя в молекуле **III** в одном из колец появляется атом фтора (см. Рис. 2). Такой заместитель в молекулах органических соединений обычно резко изменяет свойства образованных веществ и материалов, открывая возможность целенаправленного воздействия.

Полное замещение атомов водорода фтором, как правило, приводит к существенному изменению химических и физических свойств органического соединения – появляется «эффект перфторирования». Рассматриваемый эффект обусловлен тем, что сильное акцептирование фтором электронного заряда по системе σ-связей сопровождается обратной поляризацией π-электронной системы. В ряду ароматических соединений возрастает ПИ (потенциал ионизации) π МО при полном замещении атомов водорода фтором [7].

Табл. 2. Спектрально-люминесцентные свойства молекул, полученные экспериментально

Соединение	$\lambda_{погл}$, нм		$\varepsilon\cdot10^{-3}$,л/(моль·см)		$\lambda_{фл}$, нм	
	этанол	гексан	этанол	гексан	этанол	гексан
транс-стильбен	308	308	28,5	30,8	348	346
I	304	292	32,7	31,5	348	346
II	313	312	29,5	30,0	374	362
III	300	286	23,8	21,9	344	348

Табл. 3. Спектральные и фотофизические характеристики, рассчитанные методом ЧПДП/С

СТРУКТУРА	ОПТИМИЗАЦИЯ AM1			ОПТИМИЗАЦИЯ PM3		
	S_I (ПРИРОДА)	$\lambda_{ПОГЛ}$, НМ	F	S_I (ПРИРОДА)	$\lambda_{ПОГЛ}$, НМ	F
транс-стильбен	$S_1(\pi\pi^*)$	292	1,21	$S_1(\pi\pi^*)$	291	1,18
	$S_2(\pi\pi^*)$	276	0,03	$S_2(\pi\pi^*)$	276	0,03
I	$S_1(\pi\pi^*)$	287	1,12	$S_1(N\pi^*)$	298	0,01
	$S_2(N\pi^*)$	286	0,01	$S_2(\pi\pi^*)$	287	1,20
II	$S_1(\pi\pi^*)$	294	1,29	$S_1(N\pi^*)$	297	0,01
	$S_2(N\pi^*)$	286	0,01	$S_2(\pi\pi^*)$	293	1,23

Расчеты показывают, введение атома фтора привело к понижению системы занятых МО в исследуемой молекуле по сравнению со структурой **II**, что приводит к батохромному сдвигу. На атоме фтора расположена значительная электронная плотность, данный заместитель известен, как хороший «акцептор» электронной плотности. Это должно обеспечивать значительный перенос заряда вдоль оси молекулы при возбуждении и приводить к увеличению силы осциллятора и хорошим излучательным свойствам соединения. Однако присутствие атома азота, как заместителя в другом кольце, на котором локализована n_N орбиталь, имеющая сравнительно небольшую энергию связи, играет важную роль в формировании первого S_1 перехода. В этом случае оба метода оптимизации AM1 и PM3 при расчетах показывают, что первый переход имеет $n\pi^*$-природу с низкой силой осциллятора ~ 0,01.

Таким образом, атом азота, как заместитель в одном из фенильных колец, вносит изменения в электронную схему уровней и картину фотофизических процессов стильбена, сохраняя его излучательные свойства, стабилизируя молекулу в плоской *транс*-форме и ингибируя изомеризацию, эта тенденция сохраняется и при галогензамещении.

Библиографический список

1 Артюхов В.Я., Галеева А.И. Спектроскопическая параметризация метода ЧПДП // *Известия вузов. Физика.* **1986**. №. 11. С. 96-100.

2 Майер Г.В., Артюхов В.Я., Базыль О.К. и др. *Электронно-возбужденные состояния и фотохимия органических соединений.* Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, **1997**. – 232с.

3 Долгова О.В., Соколова И.В., Васильева Н.Ю. Исследование пространственной структуры, спектральных и фотофизических свойств замещенных стильбена (1,4-дистирилбензол, 4-фенилстильбен) // *Оптика атмосферы и океана.* **2007.** Т.20. №4. с. 384-387.

4 Травень В.Ф. *Электронная структура и свойства органических молекул.* Москва. Химия. **1986**.

5 Нурмухаметов Р.Н. *Поглощение и люминесценция сложных органических соединении*. М.: Химия, **1971**. 200с

6 Долгова О.В., Соколова И.В., Васильева Н.Ю. Квантово-химическое изучение влияния атома азота на спектрально-люминесцентные характеристики моле-кулы транс-стильбена. // *Журнал «Оптика атмосферы и океана»* **2002**. Т. 15. № 3. с.244-248.

7 Фурин Г.Г., Зибарев А.В. и др. *Электронная структура фторорганических соединений*. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, **1988**. 264 с.

Особенности стереохимии внутримолекулярного циклоприсоединения производных непредельных кислот к 4-замещенным 2-фурилтетрагидрохинолинам *

Зайцев В.П.,* Зубков Ф.И., Михайлова Н.М.

Российский университет дружбы народов, Российская Федерация, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Факс: 495 955 0779; тел: 495 955 0972 ; E-mail: vzaitsev@sci.pfu.edu.ru

Разработан метод синтеза гидрированных фурилзамещённых 4-амидо- и 4-аминохинолинов, изучена их реакция с акрилоилхлоридом, малеиновым, диброммалеиновым и цитраконовым ангидридами. Установлено, что взаимодействие протекает через первоначальное ацилирование хинолинового атома азота и последующее *экзо*-[4+2]циклоприсоединение по фурановому фрагменту

Введение

Полициклические гетероциклы, включающие фрагмент изоиндола, достаточно многочисленны. Они встречаются в природе, и проявляют различные виды биологического действия (например, изоиндоло[2,1-*a*]тетрагидрохинолины обладают антигипоксическим действием, ингибируют человеческую топоизомеразу). Однако, методы синтеза такого рода гетероциклов, как правило, многостадийны и базируются на достаточно труднодоступном исходном сырье. Между тем, эпоксиизоиндолотетрагидрохинолины, имеющие несколько реакционных центров, перспективны для получения на их основе биологически активных соединений. В настоящей работе исследовано поведение, полученных по реакции Поварова 2-фурилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов в реакции с производными непредельных кислот. Образующиеся при этом эпоксиизоиндолы оказались удобными исходными для синтеза функционально замещённых изоиндоло[2,1-a]хинолинов.

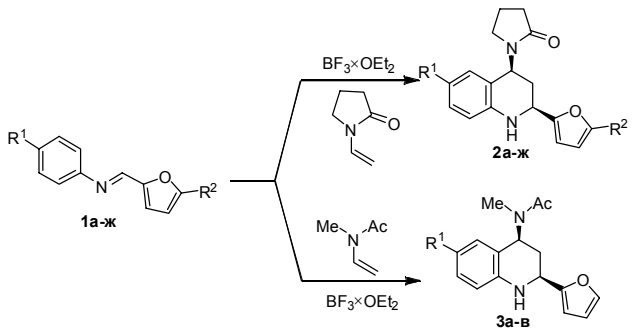
Результаты и обсуждение

Необходимые для выполнения настоящего исследования 2-фурилзамещённые тетрагидрохинолины **2, 3** были получены по реакции Поварова[1-4] взаимодействием фурфурилиденанилинов **1** и алкенов с *N*- винильным фрагментом в присутствии кислоты Льюиса $Et_2O{\times}BF_3$. Эта реакция ранее широко использовалась для синтеза 2-арилтетрагидрохинолинов[1-5]. Альдимины **1а-ж** получены конденсацией *пара*-замещённых анилинов с фурфуролом и его производными в условиях кислого катализа аналогично[5] (схема 1). Циклоприсоединение фурфурилиденанилинов **1а-ж** с *N*-винил-*N*-метилацетамидом и *N*-винилпирролидин-2-оном протекает гладко.

Заместитель в бензольном кольце практически не оказывает влияния на выход целевых тетрагидрохинолинов. Метильная группа в положении 5 фуранового фрагмента альдиминов **1** уменьшает выход аддуктов циклоприсоединения, бром - практически не влияет на выход (табл. 1).

Табл. 1 Выход фурилзамещенных хинолинов **2**, **3** ($Et_2O{\times}BF_3$ / Et_2O или CH_2Cl_2, 25°C)

		Выход, % (*cis*/*trans*)	
R^1	R^2	**2**	**3**
H	H	80	60
Me	H	43	64
MeO	H	55	24
Cl	H	67	–
F	H	72	–
H	Me	36	–
H	Br	44	–



1а,е,ж,2а,е,ж,3а R^1=H; **1б,2б,3б** R^1=Me; **1в,2в,3в** R^1=MeO; **1г,2г** R^1=Cl; **1д,2д** R^1=F; **1а-д,2а-д,3а-в** R^2=H; **1е,2е** R^2=Me; **1ж,2ж** R^2=Br

Схема 1

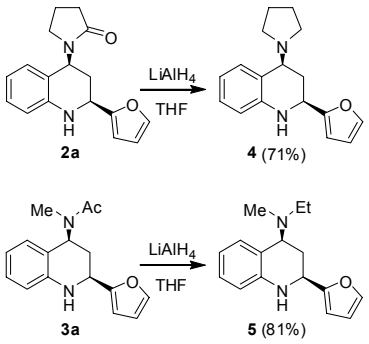


Схема 2

* *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 07-03-00083а*

Табл. 2 Соотношение диастереоизомеров и суммарный выход (%) аддуктов циклоприсоединения тетрагидрохинолинов **2а-ж, 3а, 4, 5** с малеиновым ангидридом и акрилоилхлоридом при различных температурах

		0−5°C	110°C		80°C
Хинолин	Аддукт	*Транс*-**А**/*цис*-**В**	*Цис*-**В**	Аддукт	*Цис*-**В**
2а	**6а**	5/95 (64)	58	**10а**	93
2б	**6б**	18/82(90)	58	**10б**	65
2в	**6в**	20/80(100)	60	**10в**	63
2г	**6г**	28/72(41)	61	**10г**	70
2д	**6д**	20/80(100)	58	**10д**	50
2е	**6е**	25/75 (69)	72	**10е**	91
2ж	**6ж**	15/85 (35)	45	**10ж**	48
3а	**7**	35/65 (59)	55	**11**	49
4	**8**	*	69	*	*
5	**9**	35/65(68)	58	**12**	34

* эксперимент не проводился

Строение соединений **2, 3** установлено при помощи ЯМР ^{1}H. Так *цис*-псевдоэкваториальное расположение заместителей при C_2 и C_4 в соединениях **2а-ж** и **3а-в** подтверждается наличием дублет-дублетных сигналов от протонов 2H и 4H терагидрохинолинового фрагмента с характеристичными КССВ. В хинолинах **2** и **3** $J_{2a,3a}$=9.1–11.4 Гц, $J_{2a,3e}$=2.5–4.9 Гц и $J_{4a,3a}$=9.1–12.0 Гц, $J_{4a,3e}$=4.9–7.2 Гц соответственно.

Амидный фрагмент в соединениях **2а** и **3а** восстанавливается литий алюминий гидридом в кипящем тетрагидрофуране в течение 6 ч. 4-Аминозамещенные 2-фурилтетрагидрохинолины **4** и **5** получены с высоким выходом (схема 2).

Тетрагидрохинолины **2а-ж, 3а, 4, 5** легко вступают в реакцию с малеиновым ангидридом образуя при 0−5°C смеси изомерных 4-пирролидон-2-ил-1- (**6а-ж**), 4-(*N*-метил-*N*-ацетил)амино- (**7**), 4-пирролидинил-1- (**8**) и 4-метилэтиламино- (**9**) эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолинкарбоновых кислот (схема 4). Взаимодействие протекает через первоначальное ацилирование хинолинового атома азота и последующее внутримолекулярное *экзо*-[4+2] циклоприсоединение непредельного фрагмента к фурановому кольцу[4,5] (схема 3).

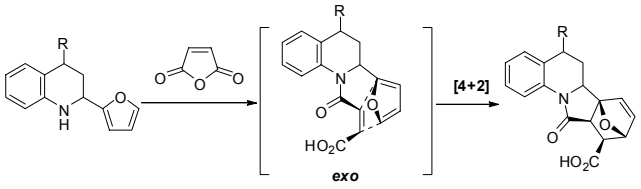
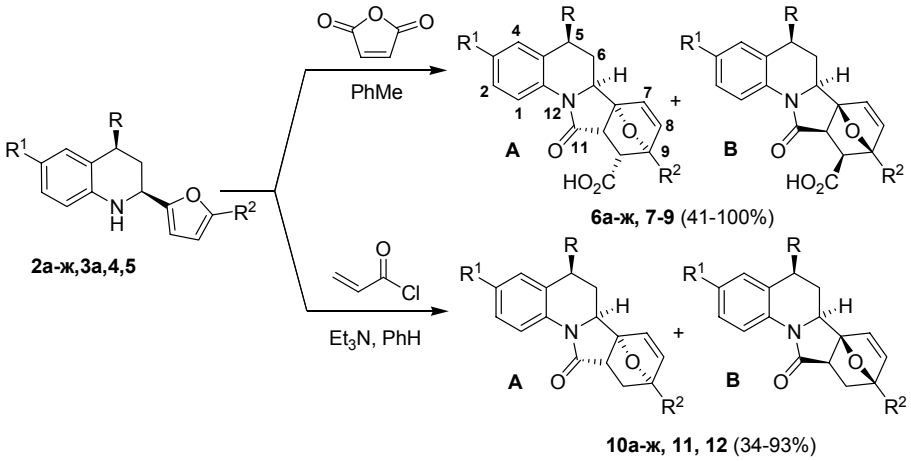


Схема 3

При циклоприсоединении малеинового ангидрида к 4-аминозамещённым тетрагидрохинолинам **2а-ж, 3а, 5** при 0–5 ºC (схема 4) в реакционной смеси преобладают диастереомеры **6-9В** с *цис*-расположением эпоксидного атома кислорода относительно заместителя при С-4 хинолинового фрагмента (табл. 2).

При 110°C циклоприсоединение малеинового ангидрида к 4-замещённым хинолинам **2а-ж, 3а, 4, 5** протекает стереоспецифично с образованием только *цис*-изомеров **6-9В** выход которых



2а-ж,6а-ж,10а-ж R=пирролидон-2-ил-1**; 3а,7,11** R=MeNAc;
4,8 R=пирролидил-1; **5,9,12** R=MeNEt; **2а,е,ж,3а,4,5,6а,е,ж,7-9,10а,е,ж,11,12** R^1=H;
2б,6б,10б R^1=Me; **2в,6в,10в** R^1=MeO; **2г,6г,10г** R^1=Cl; **2д,6д,10д** R^1=F;
2а-д,3а,4,5,6а-д,7-9,10а-д,11,12 R^2=H; **2е,6е,10е** R^2=Me; **2ж,6ж,10ж** R^2=Br

Схема 4

составляет 35−100%. Согласно данным ЯМР ^{1}H при кипячении смесей изомеров **6A** и **6B** в ксилоле *транс*-изомер **A** превращается в более устойчивый − *цис*-**B**, что свидетельствует об обратимости реакции Дильса-Альдера.

Ацилирование тетрагидрохинолинов **2а-ж, 3а, 5** (схема 4) акрилоилхлоридом в кипящем бензоле в присутствии триэтиламина протекает стереоселективно и сопровождается внутримолекулярным циклоприсоединением (табл. 2). Из реакционной смеси были выделены только индивидуальные *экзо-цис*-аддукты **10-12B**.

На основе спектров ЯМР ^{1}H эпоксиизоиндолохинолины **6-12** были отнесены к *цис* (**B**) или *транс* (**A**) рядам. В частности наибольшую разницу в химических сдвигах имеют сигналы протонов H-1 для 5-азотзамещенных изоиндолохинолинов **6-12**. В *транс*-изомерах ряда **A** химический сдвиг этого протона смещён в сильное поле на $\Delta\delta$ = 0.6−0.8 м.д. по сравнению с *цис*-изомерами ряда **B**. Так в спектрах ЯМР ^{1}H изоиндолохинолинов **6-12** сигналы ароматического протона H-1 лежат в области δ 7.63−8.04 для ряда **A** и 8.45−8.69 м.д. для **B**.

Цитраконовый и дибромmалеиновый ангидриды присоединяются к фурилзамещенному тетрагидрохинолину **2а** аналогично малеиновому ангидриду (схема 5), но с невысоким выходом. Из 4-(2-оксопирролидин-1-ил)тетрагидрохинолина **2а** при длительном кипячении с большим избытком цитраконового ангидрида образуется *цис-экзо*-аддукт **13а**, выход которого составил 17%. Цитраконовый ангидрид присоединяется региоселективно, в аддукте **13а** метильная и карбоксильная группы геминальны.

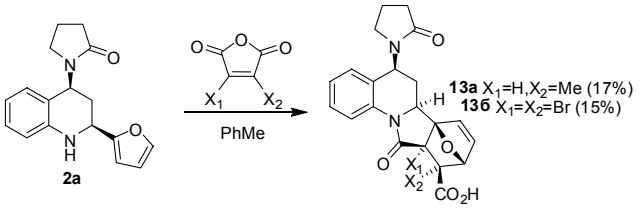


Схема № 5

Дибромmалеиновый ангидрид реагирует с **2а** уже при комнатной температуре с образованием *цис-экзо*-аддукта **13б** (выход 15%).

Экспериментальная часть

Реактивы фирмы «Acros Organics» использовались без дополнительной очистки. ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре «Инфралюм ФТ-801» в таблетках KBr (для кристаллических веществ) или в пленке (для масел). Спектры ЯМР ^{1}H (δ/м.д., *J*/Гц) записаны на спектрометре «Bruker WH-400» (с рабочей частотой 400.13 МГц) для растворов в $CDCl_3$ или DMSO-d_6 при 30 °C, в качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы протонов растворителей (7.26 м.д. $CDCl_3$ и 2.49 м.д. DMSO-d_6). Масс-спектры (ЭУ 70 эВ) записаны на масс-спектрометре HP MS 5988 или хромато-масс-спектрометре «Finnegan MAT-95-XL» с прямым вводом. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil UV-254 (проявление парами йода), для колоночной хроматографии - нейтральную окись алюминия 0-й степени активности по Брокману или Al_2O_3 Fluka-507C (зернистость 0.05−0.15 мм).

(2*S,4*S**)-1,2,3,4-Тетрагидро-2-(2'-фурил)-4-(*N*-пирролидин-2-он)хинолины (2), (2*S**,4*S**)-1,2,3,4-тетрагидро-2-(2'-фурил)-4-(*N*-метилацетамид)хинолины (3). <u>Типовая методика</u>.** К перемешиваемому раствору 0.2 моля азометина **1а-ж** в 100 мл абсолютного эфира (для **1а-е**) или сухого дихлорметана (**1ж**) при 25°C прибавляют 0.63 мл (5 ммоля) $BF_3{\times}OEt_2$ и затем 23.4 мл (0.22 моля) *N*-винилпирролидин-2-она (для **2а-ж**) или 22.6 мл (0.22 моля) *N*-винил-*N*-метилацетамида (для **3а-в**), перемешивают сутки при 20°C (контроль ТСХ). После этого к реакционной смеси добавляют 3–4 мл 25% водного раствора аммиака, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток, вязкое коричневое масло, очищают колоночной хроматографией, элюент: эфир. Получают тетрагидрохинолины **2а-ж** и **3а-в** в виде белых кристаллов. Избранные характеристики хинолина **2а**. Т.пл. 93–94°C (гексан – этилацетат), R_f 0.59 (гексан – этилацетат, 1:2). Найдено, %: C 72.49, H 6.38, N 9.75. $C_{17}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 72.32, H 6.43, N 9.92. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 3320 (NH), 1670 (NCO). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 282 [M^+] (10), 196 (100), 180 (4), 168 (18), 143 (4), 130 (17), 117 (5), 89 (3), 77 (13), 51 (7), 39 (26). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.40 (д.д, 1H, H-5', $J_{4',5'}$=1.8, $J_{3',5'}$=0.8), 7.05 (д.т, 1H, H-7, $J_{6,7}$=7.6, $J_{7,8}$=8.1), 6.87 (д, 1H, H-5, $J_{5,6}$=7.6), 6.72 (уш. т, 1H, H-6, $J_{5,6}$= $J_{6,7}$=7.6), 6.59 (д, 1H, H-8, $J_{7,8}$=8.1), 6.36 (д.д, 1H, H-4', $J_{3',4'}$=3.0, $J_{4',5'}$=1.8), 6.26 (д.д, 1H, H-3', $J_{3',4'}$=3.0, $J_{3',5'}$=0.8), 5.69 (д.д, 1H, H-4, $J_{3a,4}$=10.7, $J_{3e,4}$=7.2), 4.68 (д.д, 1H, H-2, $J_{2,3a}$=9.7, $J_{2,3e}$=4.0), 4.10 (уш. с, NH), 3.29-3.15 (м, 2H, H-5''), 2.59-2.49 (м, 1H, H-3''), 2.27-2.17 (м, 2H, H-3), 2.06-1.99 (м, 1H, H-4'').

Избранные характеристики хинолина **3а**. Т.пл. 120−122°C (гексан – этилацетат), R_f 0.28 (гексан – этилацетат, 1:1). Найдено, %: C 71.11, H 6.70, N 10.40. $C_{16}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 71.09, H 6.71, N 10.36. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 3347 (NH), 1631 (NCO). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 270 [M^+] (8), 227 (8), 196 (100), 168 (14), 130 (20), 118 (9), 81 (17), 56 (13), 43 (87). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.39 (д.д, 1H, H-5', $J_{4',5'}$=1.8, $J_{3',5'}$=0.8), 7.04 (уш.т, 1H, H-7, $J_{6,7}$=$J_{7,8}$=7.8), 6.93 (д, 1H, H-5, $J_{5,6}$=7.7), 6.72 (уш. т, 1H, H-6, $J_{5,6}$= $J_{6,7}$=7.7), 6.59 (уш.д, 1H, H-8, $J_{7,8}$=7.8), 6.36 (д.д, 1H, H-4', $J_{3',4'}$=3.2, $J_{4',5'}$=1.8), 6.26 (д.д, 1H, H-3', $J_{3',4'}$=3.2, $J_{3',5'}$=0.8), 6.19 (д.д, 1H, H-4, $J_{3a,4}$=12.0, $J_{3e,4}$=6.4), 4.65 (д.д, 1H, H-2, $J_{2,3a}$=12.0, $J_{2,3e}$=2.0), 4.10 (уш. с, NH), 2.74 (с, 3H, NMe), 2.25 (м, 1H, H-3*a*, $J_{3a,4}$=12.0, $J_{2,3a}$=12.0), 2.20 (с, 3H, NAc), 2.15 (кв, 1H, H-3*e*, $J_{3e,4}$=6.4, $J_{2,3e}$=2.0).

(2*S,4*S**)-1,2,3,4-Тетрагидро-2-(2'-фурил)-4-(*N*-пирролидинил)хинолин (4); (2*S**,4*S**)-1,2,3,4-тетрагидро-2-(2'-фурил)-4-(*N*-метил-*N*-этиламино)хинолин (5). Типовая методика.** К раствору 0.01 моль тетрагидрохинолина **2a, 3a** в 50 мл абсолютного ТГФ прибавляют 1.68 г (44.4 ммоль) $LiAlH_4$. Перемешивают при кипении растворителя 5 ч (контроль ТСХ). Избыток алюмогидрида лития разлагают этилацетатом. Реакционную массу выливают в 100 мл воды, экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные вытяжки сушат сульфатом магния. После удаления растворителя получают терагидрохинолин **4** (71%), белые кристаллы; тетрагидрохинолин **5** (81%) в виде желтого масла.

Соединение **4**. Т.пл. 86°C (гексан – этилацетат), R_f 0.45 (гексан – этилацетат, 1:2). Найдено, %: C 76.11, H 7.49, N 10.44. $C_{17}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 76.09, H 7.51, N 10.44. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 3375 (NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 268 [M^+] (17), 198 (100), 167 (21), 145 (7), 130 (32), 118(12), 81(11), 70 (27). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7.51 (д, 1H, H-5, $J_{5,6}$=7.4), 7.39 (д.д, 1H, H-5', $J_{5',4'}$=1.8, $J_{5',3'}$=0.8), 7.03 (д.д.д, 1H, H-7, $J_{7,8}$=7.9, $J_{6,7}$=7.4, $J_{5,7}$=0.7), 6.74 (уш.д.т, 1H, H-6, $J_{5,6}$= $J_{6,7}$=7.4, $J_{6,8}$=0.7), 6.54 (уш.д, 1H, H-8, $J_{7,8}$=7.9), 6.37 (д.д, 1H, H-4', $J_{5',4'}$=1.8, $J_{4',3'}$=3.2), 6.28 (д.д, 1H, H-3', $J_{5',3'}$=0.8, $J_{4',3'}$=3.2), 4.62 (д.д, 1H, H-2, $J_{2,3e}$=2.1, $J_{2,3a}$=11.3), 4.40 (д.д, 1H, H-4, $J_{3e,4}$=5.2, $J_{3a,4}$=11.2), 4.03 (уш.с, NH), 2.74-2.58 (м, 4H, H-2'',H-5''), 2.32 (д.д.д, 1H, H-3*eqv*, $J_{2,3e}$ =2.0, $J_{3e,4}$=5.2, $J_{3e,3a}$=11.5), 2.10 (кв, 2H, H-3*ax*, $J_{3e,3a}$ =11.5), 1.80-1.75 (м, 4H, H-3'',H-4'').

Соединение **5**. R_f 0.65 (гексан – этилацетат, 1:2). Найдено, %: C 75.07, H 7.89, N 10.93. $C_{16}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 74.97, H 7.86, N 10.93. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 3410 (NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 256 [M^+] (19), 198 (100), 168 (12), 161 (15), 147 (6), 130 (19), 118 (7), 81 (23), 58 (25). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 7.56 (д, 1H, H-5, $J_{5,6}$=7.6), 7.40 (д.д, 1H, H-5', $J_{5',4'}$=1.8, $J_{5',3'}$=0.8), 7.03 (уш.т, 1H, H-7, $J_{7,8}$=7.6), 6.76 (уш.т, 1H, H-6, $J_{5,6}$=7.6), 6.54 (д, 1H, H-8, $J_{7,8}$=7.7), 6.37 (д.д, 1H, H-4', $J_{5',4'}$=1.8, $J_{4',3'}$=3.0), 6.28 (уш.д, 1H, H-3', $J_{4',3'}$=3.0), 4.57 (д.д, 1H, H-2, $J_{2,3e}$=1.8, $J_{2,3a}$=11.7), 4.22 (д.д, 1H, H-4, $J_{3e,4}$=5.4, $J_{3a,4}$=11.7), 2.59 (д.кв, 2H, N$\underline{CH_2}CH_3$), 2.29 (с, 3H, NCH_3), 2.26 (д.д.д, 2H, H-3*eqv*, $J_{2,3e}$ =1.8, $J_{3e,4}$=5.4, $J_{3a,3e}$=11.8), 2.03 (кв, 2H, H-3*ax*, $J_{3a,3e}$=11.8), 1.11 (т, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$).

(5*S,6a*S**,6b*R**,9*S**,10*R**,10a*S**)-6,6a,9,10,10a,11-Гексагидро-11-оксо-5*H*-6b,9-эпоксиизоиндоло-[2,1-*a*]хинолин-10-карбоновые кислоты (6-9A); (5*S**,6a*S**,6b*S**,9*R**,10*S**,10a*R**)-6,6a,9,10,10a,11-гексагидро-11-оксо-5*H*-6b,9-эпоксиизоиндоло-[2,1-*a*]хинолин-10-карбоновые кислоты (6-9B). Типовая методика.**

Метод А. К растворам 4.15 ммоля фурилзамещённых аминов **2a-ж, 3a, 5** в 10 мл толуола при 0–3°C добавляют раствор 0.43 г (4.36 ммоля) малеинового ангидрида в 10 мл толуола, реакционную смесь выдерживают при 0–3°C в течение 3 суток (контроль ТСХ). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и получают смеси соответствующих изоиндолохинолинкарбоновых кислот **6a-жA, 7A, 9A** и **6a-жB, 7B, 9B** в виде белых кристаллов.

Метод Б. Растворы 4.15 ммоля тетрагидрохинолинов **2a-ж, 3a, 4, 5** и 0.43 г (4.36 ммоля) малеинового ангидрида в 20 мл толуола кипятят 3 ч, выпавшие белые кристаллы отфильтровывают. Получают изоиндолохинолинкарбоновые кислоты **6a-жB, 7B, 8B** и **9B.** Избранные характеристики кислоты **6aB**. Т.пл. 253−254°C (*i*-PrOH – ДМФА). Найдено, %: C 66.21, H 5.42, N 7.52. $C_{21}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: C 66.31, H 5.30, N 7.36. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1691, 1638 (NCO), 1733 (CO_2H). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 380 [M^+] (3), 281 (10), 206 (32), 196 (100), 167 (20), 130 (25), 91 (30), 44 (35). Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO) δ 8.63 (д.д, 1H, H-1, $J_{1,2}$=8.5, $J_{1,3}$=1.1), 7.24 (д.д.д, 1H, H-2, $J_{1,2}$=8.5, $J_{2,3}$=7.5, $J_{2,4}$=0.7), 7.07 (д.т, 1H, H-3, $J_{1,3}$=1.1, $J_{3,4}$=$J_{2,3}$=7.5), 6.96 (уш.д, 1H, H-4, $J_{3,4}$=7.5), 6.60 (д, 1H, H-7, $J_{7,8}$=5.7), 6.51 (д.д, 1H, H-8, $J_{8,9}$=1.7, $J_{7,8}$=5.7), 5.48 (уш.с, 1H, H-6a), 5.04 (д, 1H, H-9, $J_{8,9}$=1.7), 4.87 (д.д, 1H, H-5, $J_{5,6a}$=11.5, $J_{5,6e}$=3.1), 3.19−3.28 (м, 2H, H-5'A и H-6*a*), 3.13 (д, 1H, H-10, $J_{10,10a}$=9.1), 2.94 (м, 1H, H-5'B), 2.58 (д, 1H, H-10a, $J_{10,10a}$=9.1), 2.36 (м, 2H, H-3'), 1.95 (м, 2H, H-4' и H-6*e*).

(5*S,6a*S**,6b*S**,9*S**,10a*R**)-6,6a,10,10a-Тетрагидро-5*H*-6b,9-эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11(9*H*)-оны (10-12B). Типовая методика.** Раствор 4.15 ммоля амина **2a-ж, 3a, 5**, 1.1 мл (12 ммоля) акрилоилхлорида и 2.3 мл (16.7 ммоля) триэтиламина в 50 мл бензола кипятят в течение 2 ч. Затем реакционную массу выливают в 50 мл воды, органический слой отделяют, а водный экстрагируют этилацетатом (3×40 мл). Органические фракции объединяют и сушат сульфатом магния. Сульфат магния отфильтровывают. После упаривания растворителя получают изоиндолохинолины **10a-жB, 11B, 12B** в виде белых кристаллов. Избранные характеристики изоиндолохинолина **10aB**. Т.пл. 210°C (гексан – этилацетат), R_f 0. 0.59 (этанол – этилацетат, 1:3). Найдено, %: C 71.55, H 6.08, N 8.69. $C_{20}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 71.41, H 5.99, N 8.33. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1695, 1673 (NCO). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 336 [M^+] (20), 251 (90), 196 (100), 167 (25), 130 (30), 55 (65). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.71 (д.д, 1H, H-1, $J_{1,2}$=8.3, $J_{1,3}$=0.8), 7.27 (д.д, 1H, H-2, $J_{1,2}$=8.3, $J_{2,3}$=7.7), 7.07 (д.т, 1H, H-3, $J_{1,3}$=0.8, $J_{2,3}$=$J_{3,4}$=7.7), 6.99 (уш.д, 1H, H-4, $J_{3,4}$=7.7), 6.48 (д.д, 1H, H-8, $J_{8,9}$=1.5, $J_{7,8}$=5.8), 6.42 (д, 1H, H-7, $J_{7,8}$=5.8), 5.68 (д.д, 1H, H-5, $J_{5,6a}$=11.1, $J_{5,6e}$=7.0), 5.11 (д.д, 1H, H-9, $J_{8,9}$=1.5, $J_{9,10exo}$=4.5), 4.64 (д.д, 1H, H-6a, $J_{6a,6e}$=4.9, $J_{6a,6a}$=10.7), 3.22 (д.т, 1H, H-5'A, *J*=7.6, *J*=9.7), 3.09 (д.т, 1H, H-5'B, *J*=6.2, *J*=9.7), 2.67 (д, 1H, H-10a, $J_{10exo,10a}$=3.3, $J_{10endo,10a}$=8.7), 2.50 (м, 2H, H-3'), 2.29 (д.д.д, 1H, H-10*exo*, $J_{10exo,10a}$=3.3, $J_{10exo,10endo}$=11.9, $J_{10exo,9}$=4.5), 2.22−2.16 (м, 2H, H-6), 2.02 (м, 2H, H-4'), 1.67 (д.д, 1H, H-10*endo*, $J_{10endo,10a}$=8.7, $J_{10exo,10endo}$=11.9).

(5*S,6a*S**,6b*S**,9*R**,10*S**,10a*R**)-6,6a,9,10,10a,11-Гексагидро-5-(*N*-пирролидин-2-он)-10-метил-11-оксо-5*H*-6b,9-эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-10-**

карбоновая кислота (13а). Раствор 0.04 моля тетрагидрохинолина **2а** и 16.2 мл (0.18 моля) цитраконового ангидрида в 20 мл *о*-ксилола кипятят 6 ч (контроль ТСХ), после упаривания растворителя, выпавшие белые кристаллы отфильтровывают. Получают изоиндолохинолинкарбоновую кислоту **13а**. Т.пл. 183°С (*i*-PrOH – ДМФА). Найдено, %: С 67.02, Н 5.65, N 7.07. $C_{22}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 66.99, Н 5.62, N 7.10. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1689, 1651 (NCO), 1723 (CO_2H). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 394 [M^+] (26), 309 (26), 277 (25), 250 (32), 232 (28), 222 (16), 213 (37), 196 (100), 167 (30), 130 (24), 113 (33), 80 (16), 58 (16), 43 (36). Спектр ^{1}Н ЯМР (DMSO) δ 8.66 (д.д, 1Н, Н-1, $J_{1,2}$=8.4, $J_{1,3}$=0.9), 7.24 (д.д.д, 1Н, Н-2, $J_{1,2}$=8.4, $J_{2,3}$=7.8, $J_{2,4}$=0.9), 7.06 (д.т, 1Н, Н-3, $J_{1,3}$=0.9, $J_{3,4}$=$J_{2,3}$=7.8), 6.95 (уш.д, 1Н, Н-4, $J_{3,4}$=7.8), 6.67 (д, 1Н, Н-7, $J_{7,8}$=5.7), 6.54 (д.д, 1Н, Н-8, $J_{8,9}$=1.7, $J_{7,8}$=5.7), 4.82 (д.д, 1Н, Н-6а, $J_{6a,6a}$=11.1, $J_{6a,6e}$=3.1), 4.96 (д, 1Н, Н-9, $J_{8,9}$=1.7), 5.46 (д.д, 1Н, Н-5, $J_{5,6a}$=11.3, $J_{5,6e}$=5.7), 3.22 (м, 2Н, Н-5'А), 2.93 (м, 1Н, Н-5'В), 2.65 (с, 1Н, Н-10а), 2.36 (м, 2Н, Н-3'), 1.95 (м, 2Н, Н-4'), 1.10 (с, 3Н, Ме).

(5*S,6a*S**,6b*R**,9*R**,10*R**,10a*S**)-6,6a,9,10,10a,11-Гексагидро-5-(*N*-пирролидин-2-он)-10,10а-дибром-11-оксо-5*H*-6b,9-эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-10-карбоновая кислота (13б).** К раствору 3.20 ммоля фурилзамещённого амина **2а** в 10 мл толуола добавляют раствор 0.90 г (3.50 ммоля) диброммалеинового ангидрида в 10 мл толуола, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 суток (контроль ТСХ). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и получают соответствующую изоиндолохинолинкарбоновую кислоту **13б** в виде белых кристаллов. Т.пл. 145–146°С (*i*-PrOH – ДМФА). Найдено, %: С 46.73, Н 3.48, N 5.18. $C_{21}H_{18}Br_2N_2O_5$. Вычислено, %: С 46.87, Н 3.37, N 5.21. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1707, 1640 (NCO), 1709 (CO_2H). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 538 [M^+] (для ^{79}Br) (1), 397 (12), 327 (31), 313 (87), 248 (100), 232 (23), 220 (53), 196 (47), 167 (27), 130 (41), 102 (22), 79 (66), 69 (40), 55 (17), 41 (20). Спектр ^{1}Н ЯМР (DMSO) δ 8.53 (д.д, 1Н, Н-1, $J_{1,2}$=8.4), 7.31 (д.д, 1Н, Н-2, $J_{1,2}$=8.4, $J_{2,3}$=7.7), 7.16 (д.д, 1Н, Н-3, $J_{3,4}$=8.1, $J_{2,3}$=7.7), 7.02 (д, 1Н, Н-4, $J_{3,4}$=8.1), 6.78 (с, 2Н, Н-7+Н-8), 5.60 (с, 1Н, Н-9), 5.57 (м, 1Н, Н-5), 5.02 (д.д, 1Н, Н-6а, $J_{6a,6a}$=11.8, $J_{6a,6e}$=1.9), 3.24 (м, 2Н, Н-5'А), 2.95 (м, 1Н, Н-5'В), 2.40 (м, 2Н, Н-3'), 2.05 (м, 2Н, Н-4').

Библиографический список

1 Поваров Л.С., Михайлов Б.М.// *Известия АН СССР. Серия химическая*. **1963**. 955.

2 Поваров Л.С., Григос В.И., Михайлов Б.М.// *Известия АН СССР. Серия химическая*. **1963**. 2039.

3 Поваров Л.С., Григос В.И., Караханов Р.А., Михайлов Б.М.// *Известия АН СССР. Серия химическая*. **1964**. 179.

4 Григос В.И., Поваров Л.С., Михайлов Б.М.// *Известия АН СССР. Серия химическая*. **1965**. 2163.

5 Зубков Ф.И., Зайцев В.П., Перегудов А.С., Михайлова Н.М., Варламов А.В.// *Известия академии наук. Серия химическая*. **2007**. *5*. 1023.

6 Зубков Ф.И., Зайцев В.П., Никитина Е.В., Михайлова Н.М., Александров Г.Г., Борисов Р.С., Варламов А.В. *Химия гетероциклических соединений*. **2005**. *2*. 303.

Трихлорпропан в реакциях с халькогенами: синтез тритиоглицерина и диаллилхалькогенидов

Земирова И.А., Леванова Е.П., Грабельных В.А., Елаев А.В., Жанчипова Е.Р., Руссавская Н.В., Корчевин Н.А.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск, Россия, ул. Фаворского,1; Факс: (3952)419346; тел: (3952)511434; E-mail: venk@irioch.irk.ru

Реакция 1,2,3-трихлорпропана с серой в основно-восстановительной системе гидразин-гидрат – КОН приводит к полимерному полисульфиду, восстановительное расщепление которого позволяет получить тритиоглицерин. Селен и теллур в подобной реакции вызывают вицинальное элиминирование хлора. В случае селена удается идентифицировать диаллилселенид.

Введение

1,2,3-Трихлорпропан (ТХП) содержит три реакционных центра, на которые может быть направлена атака нуклеофильных реагентов. Это дает возможность использовать его в синтезе органических соединений разных классов.

В промышленном синтезе полисульфидных полимеров – тиоколов совместно с бифункциональными мономерами применяют 0.1÷2.0% ТХП, что позволяет получать разветвленные полимеры, вулканизаты которых имеют улучшенные физико-механические характеристики по сравнению с вулканизатами линейных полимеров[1]. Тиоколы на основе ТХП могут быть использованы в качестве противозадирных присадок к смазочным композициям в тяжело нагруженных узлах трения[2].

Учитывая важную биологическую роль глицерина и его производных, перспективным является разработка методов их синтеза, базирующаяся на применении ТХП в качестве сырья. Реакцией ТХП с гидросульфидом натрия в среде ДМФА получен важный мономер и полидентатный лиганд для комплексообразования – тритиоглицерин[3]. Тритиоглицерин в этой реакции образуется с низким выходом в виде смеси с продуктами частичного замещения хлора.

Нами исследована возможность получения халькогенопроизводных глицерина с использованием реакции ТХП с элементными халькогенами в системе гидразин-гидрат – щелочь.

Результаты и обсуждение

Элементные халькогены (S, Se, Te) растворяются в системе гидразин-гидрат – КОН с образованием полихалькогенидов калия[4] (см. схема 1).

При соотношении Y:KOH=1:1 предпочтительно образуются дихалькогениды (n=2). Полученные растворы были введены во взаимодействие с ТХП.

Реакцией серы (в виде K_2S_2) с ТХП получен олигомерный продукт, скорее всего,

$$2nY + 4KOH + N_2H_4{\cdot}H_2O \longrightarrow 2K_2Y_n + N_2 + 5H_2O$$

Y=S, Se, Te; n =1-4

Схема 1

разветвленной структуры (схема 2).

Полимер I подвергнут восстановительному

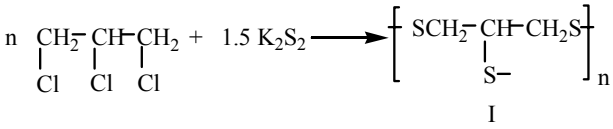


Схема 2

расщеплению, которое после подкисления соляной кислотой дает тритиоглицерин (выход 60%) (схема 3).

Предлагаемый метод синтеза тритиоглицерина

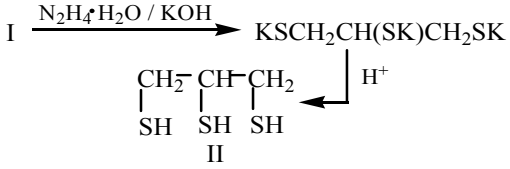


Схема 3

(II) базируется на доступных исходных реагентах – ТХП, сера, щелочь, гидразин-гидрат и может быть осуществлен в полупромышленном масштабе.

Расширение реакций (2) и (3) на Se и Te привело к неожиданному результату: полимерные продукты в этом случае не образуются , наблюдается регенерация селена или теллура и в реакционной смеси в случае селена с выходом 2-5% обнаружен диаллилселенид.

Такое неожиданное течение реакции определяется возможностью восстановительного отщепления галогена от вицинальных дигалогенидов при действии мягких нуклеофилов (Se_2^{2-} и Te_2^{2-})[5]. Процесс описывается схемой, включающей галофильную атаку нуклеофила (схема 4).

Хорошо известная низкая устойчивость диаллилдиселенидов, -селенидов, -дителлуридов

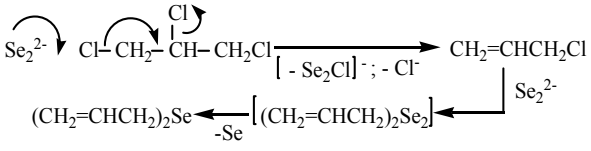


Схема 4

и -теллуридов[6] обуславливает низкий выход диаллилселенида и отсутствие диаллилтеллурида в продуктах реакции.

Экспериментальная часть

Полимер I. В четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, термометром и приспособлением для подачи реагентов, загружали 5.6 г КОН, 30 мл воды и 5 мл гидразин-гидрата. К полученному раствору добавляли порциями 3.2 г порошкообразной серы. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 80°С, охлаждали до 45°С и при этой температуре вводили 4.86 г ТХП. Смесь нагревали 1 ч при 80-90°С. Выпавший осадок при охлаждении отфильтровывали, промывали водой, ацетоном и сушили. Получено 4.0 г (86%) полимера. Т.пл. 160°С (начало разложения). Найдено, %: S 63.47, Cl 5.21. $(C_3H_5S_3)_n$. Вычислено, %: S 68.57.

Тритиоглицерин II. В реакционную колбу помещали 6.5 г КОН, растворенного в 30 мл гидразин-гидрата и вводили 4.0 г полимера I, поддерживая температуру 80-90°С в течение 1 ч. Смесь охлаждали и выливали в токе аргона на смесь льда и соляной кислоты (pH=2). Отделившуюся маслянистую жидкость экстрагировали эфиром, экстракт высушивали. После удаления растворителя получали 2.75 г (60%) тритиоглицерина с чистотой 95% (ГЖХ), т.кип. 102-105°/7 мм рт.ст. ИК спектр содержит интенсивную полосу при 2540 $см^{-1}$ (ν_{SH}).

Реакция ТХП с селеном. К раствору селена (K_2Se_2), приготовленному аналогично раствору серы прикапывали 4.86 г ТХП при 25-30°С. Экзотермическая реакция сопровождается образованием черной смолы, которая была проэкстрагирована хлороформом. Остаток после экстракции – чистый селен (т.пл. 216-217°С). По данным ГЖХ и хроматомасс-спектрометрии экстракт содержит диаллилселенид (сравнение с заведомым образцом). Выход рассчитан по методу добавок.

Аналогично осуществляется реакция с раствором теллура, в результате которой регенерирован металлический теллур.

Библиографический список

1 Хакимуллин Ю.Н., Минкин В.С., Палютин Ф.М. Дебердеев Т.Р. *Герметики на основе полисульфидных олигомеров: синтез, свойства, применение.* М.: Наука, **2007**. 301 с.

2 Руссавская Н.В., Силинскаая Я.Н., Якимова Г.А., Корчевин Н.А., Томин В.П., Дерягина Э.Н. // *Журнал прикладной химии.* **2002**. *Т.72*. С. 270.

3 Stocken L.A. // *Journal of the Chemical Society.* **1947**. P. 592.

4 Дерягина Э.Н., Руссавская Н.В., Паперная Л.К., Леванова Е.П., Сухомазова Э.Н., Корчевин Н.А. // *Известия АН.Серия химическая.* **2005**. С. 2395.

5 Садеков И.Д., Минкин В.И. // *Успехи химии*. **1995**. С. 527.

6 Kriss R.U., Brown D.W., Higa K.T., Gedridge R.W. // *Organometallics.* **1991**. V. 10. P. 3589.

Нетривиальный продукт окисления дигидрохинопимаровой кислоты диметилдиоксираном и озоном

Зимина М.Ю.,[а] Третьякова Е.В.[б]

[а] *Башкирский государственный университет,450074,Уфа, ул. Фрунзе,32*
[б]*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,450054, Уфа, просп. Октября,71.*
Факс: (347) 235 6066; E-mail: tretyakova@anrb.ru

В результате окисления метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты диметилдиоксираном или озоном получен продукт нетривиальной структуры **2**, содержащий изопропилиденовый и кетальный фрагменты.

Введение

Мостиковая двойная связь в кольце С производных левопимаровой кислоты (малеопимаровой, фумаропимаровой кислот) обладает низкой реакционной способностью, что ограничивает возможность выхода к другим полициклическим системам. Высокая устойчивость к действию различных реагентов, в том числе окислительных, характерна и для двойной связи С13-С14 в хинопимаровой кислоте - хинон-аддукте левопимаровой кислоты [1], о чем свидетельствуют скудность литературных данных и результаты наших экспериментов.

В последнее время в органическом синтезе широко используются высокоэффективные окислители - диоксираны. В большинстве случаев продуктами реакций окисления ненасыщенных органических соединений диметилдиоксираном являются соответствующие эпокси-производные [2]. С другой стороны, озонолиз является наиболее доступным методом окисления двойных связей.

Результаты и обсуждение

При взаимодействии **1** с 1 эквивалентом диметилдиоксирана в среде ацетона при комнатной температуре нами получен продукт нетривиальной структуры **2** с выходом 86%.



Вероятно, образование **2** протекало через следующие стадии: эпоксидирование двойной связи С13-С14, раскрытие эпоксидного цикла с образованием двух гидроксильных групп, одна из которых участвует в циклизации с образованием кеталя, а другая с протоном Н-15 подвергается дегидратированию с образованием двойной связи в положении С13-С15.

Озонолиз метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты **1** при –78°С в хлористом метилене без восстановления перекисных соединений приводил к образованию соединения **2** с выходом 60% после очистки колоночной хроматографией. Структура соединения **2** подтверждена методами ЯМР и РСА*.

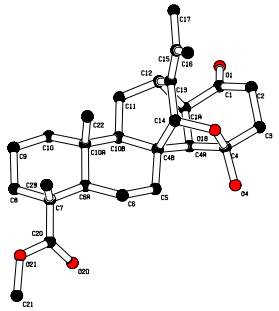


Рис.1. Структура соединения **2**

В спектре ЯМР соединения **2** протон Н-14 проявляется при δ 4.80 м.д. в виде уширенного сигнала, протон гидроксильной группы - при δ 3.49 м.д. Атомы углеродов двойной связи С-13-С-15 обнаруживаются при δ 132.5 и 131.2 м.д. соответственно, атомы углеродов С-4 и С-14 - при δ 101.5 и 79.5 м.д.

Таким образом, в результате окисления метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты диметилдиоксираном и озоном получен продукт нетривиальной структуры, содержащий изопропилиденовый и кетальный фрагменты.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на микростолике “Boetius”. Спектры ЯМР ^{13}C (75.5 МГц) и ^{1}H (300 МГц) регистрировали на спектрометре “Bruker AM-300” в дейтерохлороформе, внутренний стандарт - $SiMe_4$. Метиловый эфир дигидрохинопимаровой кислоты **1** получали как описано в [3]. Раствор диметилдиоксирана в ацетоне получали согласно [2].

Окисление метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты 1 диметилдиоксираном. К раствору 100 мг метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты **1** в 10 мл ацетона небольшими порциями при непрерывном перемешивании и комнатной темпера-

*Авторы выражают благодарность д.х.н. Губайдуллину А.Т. (Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН, г. Казань) за проведение рентгеноструктурного анализа соединения **2**.

туре добавили 1 эквивалент раствора диметилдиоксирана в ацетоне (1 экв. ДМД ≈ 0,08 моль/л). Смесь перемешивали до полного расходования диметилдиоксирана (контроль осуществляли по отсутствию реакции на перекиси йодометрией). По окончании реакции (15 ч) растворитель отогнали в вакууме, остаток перекристаллизовали из EtOH. Выход 82%, т.пл. 192-194°C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ: 0.69 (с, 3H, H-18), 0.81-0.99 (м, 2H), 1.12 (с, 3H, H-19), 1.18-1.55 (м, 10H), 1.61 (д, 3H, J = 6.91 Гц, H-16/H-17), 1.62-1.75 (м, 2H), 1.79 (д, 3H, J = 6.91 Гц, H-16/H-17), 1.98-2.61 (м, 7H), 2.70-2.85 (м, 1H), 3.49 (уш.с., 1H, OH), 3.65 (с, 3H, H-21), 4.80 (уш.с, 1H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C, δ: 212.8 (C-1), 179.0 (C-20), 132.5 (C-13), 131.2 (C-15), 101.5 (C-4), 79.5 (C-14), 55.2, 51.8, 51.7, 49.3, 47.0, 46.1, 45.6, 37.5, 37.3, 36.6, 36.0, 34.8, 34.7, 33.6, 30.8, 22.0, 19.9, 19.6, 17.3, 16.5, 13.7. Найдено (%): C, 73.59; H, 8.50. $C_{27}H_{38}O_5$. Вычислено (%): C, 73.27; H, 8.65.

Озонолиз метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты 1. Через раствор 1 моль (0.4 г) метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты **(1)** в 20 мл сухого хлористого метилена пропускали озонированный кислород при -78°C до появления озона на выходе из колбы. Температуру смеси доводили до комнатной, упаривали в вакууме, продукт реакции очищали на колонке с окисью алюминия, элюент – хлороформ. Соединение **2**: выход 60%, т.пл. 193-195°C (MeOH). Спектральные характеристики совпадали с характеристиками соединения **2**, полученного при окислении метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты диметилдиоксираном.

Библиографический список

1. Herz W., Blackstone R. C., // J. *Org. Chem*. **1969**. *Vol. 34*. P. 1257.

2. Казаков Д. В., Волошин А. И., Казаков В. П. и др.// *Химия и хемилюминесценция диоксиранов*. Москва: Наука. **1999**. 165 с.

3. Herz W., Blackstone R. C., Nair M. G., //*J. Org. Chem*.. **1967**. *Vol. 32*. P. 2992.

О реакции *n*-нитрофенилоксирана с триэтиламмониевой солью бензилдитиокарбаминовой кислоты

Кулаков И.В., Исабаева Г.М., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д.

Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, 100008, ул. Алиханова 1, г. Караганда, Факс: 8 7212 413866; тел: 8 7212 411329; E-mail: kulakov_iv@mail.ru

Взаимодействием полученного *in situ* бензилдитиокарбамата триэтиламмония с *n*-нитрофенилоксираном получен несколько необычный продукт циклизации – 5-(4-нитрофенил)-3-фенилтиазоло-2(3H)-тион, состав, строение, а также предполагаемый механизм образования которого установлен на основании данных ИК- и ЯМР ^{1}H, ^{13}C-спектроскопии, масс-спектрометрии

Введение

Аминоспирты широко изучаются в органической химии и применяются в медицинской практике. Биоактивность азот- и кислородсодержащих соединений обусловлена, в основном их способностью образовывать многие виды химической связи, такие как водородные, ковалентные, координационные, что определяет способность азот- и кислородсодержащих органических веществ взаимодействовать с соответствующими рецепторами в организме [1].

Введение в фенильный радикал у 1,2-аминоспиртов нитрогруппы приводит к проявлению ими антибактериальной, инсектицидной, рост-стимулирующей и др.видов биологической активности [2]. Наиболее важным представителем этой группы соединений является широко известный в медицинской практике антибиотик широкого спектра действия хлорамфеникол (левомицетин) – D-трео-1-(n-нитрофенил)-2-дихлорацетиламинопропан-1,3-диол [3].

Структурный фрагмент n-нитрофенилоксирана является весьма перспективным и широко используемым синтоном в синтезах различных биологически активных веществ – антибиотиков, сосудорасширяющих средств, гербицидов и др. [4, 5].

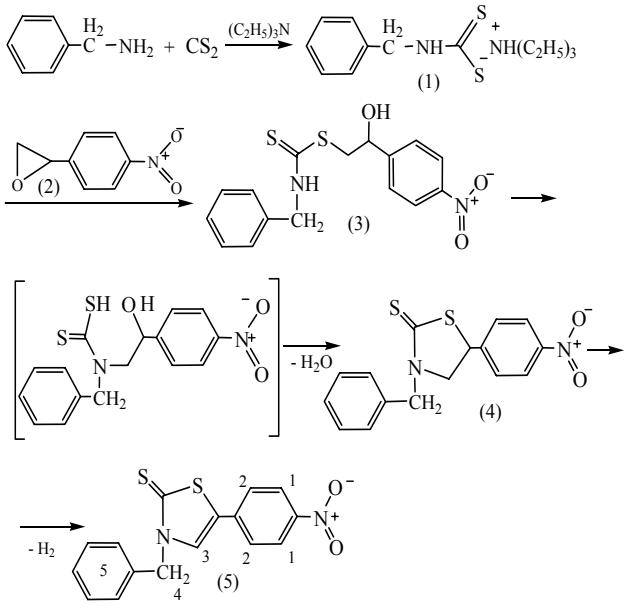
В тоже время, известно, что одновременное сочетание в молекуле нескольких фармакоформных группировок, в том числе и серосодержащих, не только увеличивает биологическую активность соединений, но и, зачастую, приводит к резкому уменьшению токсичности, за счет легкой окисляемости ее производных в организме.

Особое место в синтезе многих серосодержащих органических соединений в качестве исходного реагента занимает сероуглерод, с помощью которого синтезируют различные дитиокарбаматы, ксантогенаты и различные серосодержащие гетероциклы – тиазины, тиазолы, тиазолины, тиазолидины, структурный фрагмент которых входит в состав фармакологически значимых пенициллиновых антибиотиков [6]. Важное прикладное значение, связанное с высокой реакционной способностью и простотой проведения синтезов, имеет реакция сероуглерода с аминами, приводящая к дитиокарбаматам. Дитиокарбаматы обладают ценными физическими свойствами, их широко применяют в аналитической химии [7, 8], в органическом синтезе [9, 10] и в медицине [11].

Среди производных дитиокарбаминовых кислот найдены фунгициды, гербициды, инсектициды, акарициды, зооциды, нематоциды, регуляторы роста растений, бактерициды и вещества с другими видами активности. Многие производные дитио-карбаминовых кислот - карбатион, цирам, цинеб и вегадекс нашли практическое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов [10, 12].

Результаты и обсуждение

В связи с этим, с целью синтеза и дальнейшей модификации, нами был осуществлен синтез *in situ* бензилдитиокарбамата триэтиламмония (1). Далее полученным дитиокарбаматом (1) проводили раскрытие оксиранового цикла в *n*-нитро-фенилоксиране (2). Реакцию проводили в спиртовой среде при эквимольном соотношении реагентов по схеме:



При выделении продукта реакции, оказалось, что, вместо предполагаемого соединения (3), нами из реакционной среды выделен с выходом около 35% продукт его циклизации – 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тион (5), представляющий собой кристаллическое вещество ярко-желтого цвета.

Состав, строение соединения (5) доказаны данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^{1}H, ^{13}C-спектроскопии, масс-спектрометрии, исходя из которых и был предложен механизм образования соединения (5), через переходное состояние (3).

Интересным фактом оказался и сам процесс перехода промежуточно образующегося тиазолидина (4) в тиазолин (5), который можно объяснить наличием в структуре исходного соединения нитрогруппы, играющей роль своеобразного окислителя – часть соединения (3) восстанавливается до соответствующего амина, одновременно дегидрируя тиазолидин (4). Подобное явление наблюдается также в синтезе хинолинов по Скраупу [13].

Аналогичный результат был получен ранее сотрудниками нашей лаборатории при использовании в качестве амина винилового эфира моноэтаноламина [14].

В ИК-спектре соединения (5) имеются полосы поглощения, соответствующие колебаниям функциональных групп C=S и NO_2 при 1530; 1515 и 1345 см$^{-1}$.

При анализе спектра ЯМР ^{1}H соединения (5) наблюдаются характерные сигналы протонов как *n*-нитрозамещенного, так и незамещенного ароматического колец. Так, сигналы ароматических протонов нитрофенильного кольца H_1, H_2 прописываются в более слабой области, чем ароматические незамещенные протоны: дублет H_1 при 8,27 м.д. и дублет H_2 при 7,76 м.д. (J_{12} = 8,9 Гц), мультиплет H_5 –Ar при 7,38 м.д. Метиновый протон тиазолинового кольца проявляется в виде синглета в довольно слабопольной области спектра – 8,55 м.д. Сигнал метиленовых протонов H_4 проявляется в виде узкого синглета при 5,42 м.д., что свидетельствует об их полной эквивалентности. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (5) (рис. 1).

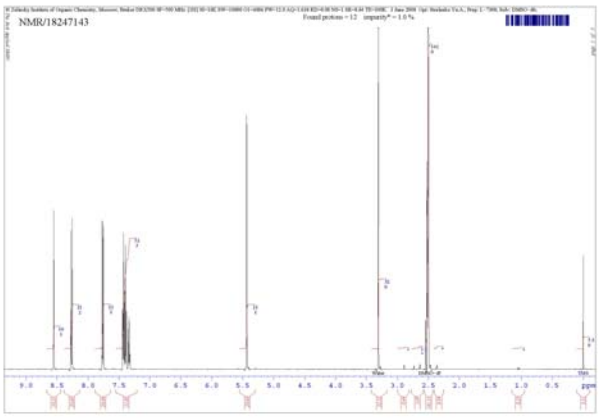
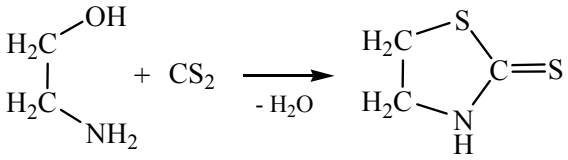


Рис. 1. Спектр ЯМР ^{1}H 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тиона (5)

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (5) отчетливо проявляются сигналы атомов углерода бензильного фрагмента, ароматических бензольных колец и тиазолинового цикла.

В масс-спектре соединения (5) выявлены пики со значениями m/z и относительной интенсивностью $J_{отн.}$ (%): молекулярный ион 328 $[M]^+$ (45%), фрагменты осколочного распада молекулы – 295 (28%), 91 (100%), 65 (37%).

Следует отметить, что, например, при проведении аналогичной реакции с моноэтаноламином реализуется только процесс циклизации сероуглерода с моноэтаноламином до тиазолидин-2-тиона по схеме:



Образование тиазолидин-2-тиона доказано полным совпадением физико-химических констант и данных ИК- и ЯМР ^{1}H-спектров.

Таким образом, было показано что раскрытие *n*-нитрофенилоксирана (2) бензилдитиокарбаматом триэтиламмония (1) приводит не к 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этилбензилдитиокарбамату (3), а к продукту его внутримолекулярной гетероциклизации – 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тиону (5), с одновременным дегидрированием тиазолидинового кольца в тиазолиновое.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта ТМС. Спектр ЯМР ^{13}C снят на приборе Bruker DRX500 при частоте 125 МГц в растворе $CDCl_3$. Масс-спектр снимали на приборе FINNIGAN MAT.INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температура плавления определена на приборе "Boetius". ТСХ анализ выполнен на пластинках «Sorbfil», проявление парами йода.

3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тион (5). К перемешиваемому на магнитной мешалке охлажденному до 0 ^{0}C раствору 1.07 г (0.01 моль) бензиламина и 1.01 г (0.01 моль) триэтиламина в 15 мл этанола добавляли по каплям раствор 0.76 г (0.01 моль) свежеперегнанного сероуглерода в 10 мл этанола. Перемешивали около 3-х часов, затем при комнатной температуре добавляли 1.65 г (0.01 моль) *n*-нитрофенилоксирана, постепенно увеличивая нагрев до 45 ^{0}C. Через 5 часов растворитель отогнали под вакуумом, маслообразный темно-желтый остаток кристаллизовали гексаном. После двух перекристаллизаций получили 0.95 г. (выход 29 %) соединения (5) в виде ярко-желтых игольчатых кристаллов с Тпл. 211-212 ^{0}C.

Библиографический список

1 Беликов В.Г. *Фармацевтическая химия*. М.: Высшая школа, **1985**. 552 с.

2. Шемякин М.М., Хохлов А.С., Колосов М.Н. *Химия антибиотиков*. М.: Изд. АН СССР, **1961** С.337.
3. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* 15-е издание. М.: ООО РИА «Новая волна», **2007**. С. 814.
4. Малиновский М.С. *Окиси олефинов и их производные*. М.: Госхимиздат, **1961.** 217 с.
5. Касьян Л.И., Голодаева Е.А., Касьян А.О., Исаев А.К. // *Журнал Органической химии*. **2003.** *Т. 39.* Вып. 10. С. 1472.
6. Эльдерфилд Р. *Гетероциклические соединения*, *Т. 5.* М.: Издательство ИЛ, **1960**. 602 с.
7. Бусев А.И., Бырько В.М., Дикусар А.И. // *Журнал аналитической химии*. 1971. Т.26. С.1380.
8. Моррисон Дж., Фрейзер Г. *Экстракция в аналитической химии.* М.: Мир, **1960**. 311 с.
9. Мельников Н.Н. *Сборник: Производные тио- и дитиокарбаминовых кислот*. М.: Химия, **1960**. 195с.
10. Бырько В.М. *Дитиокарбаматы*. М.: Наука, **1984**. С.15.
11. Кораблев М.В. *Производные дитиокарбаминовых кислот. Химия, токсикология, фармакология и клиническое применение*. Минск: Беларусь, **1971**. 152 с.
12. Мельников Н.Н. *Сборник: Успехи в области изучения пестицидов*, М.: Химия, **1962**. 137 с.
13. Бартон Д., Уоллис У.Д. *Общая органическая химия. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы.* М.: Ил. Химия, **1985**. 752 с.
14. Ибраев М.К., Газалиев А.М., Такибаева А.Т., Турдыбеков Д.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Турдыбеков К.М. // *Журнал общей химии*. **2006**. *Т 76.* №10. С. 1755.

Новые ди-*о*-хиноны, содержащие тиа- или аза-замещенные фульваленовые фрагменты*

Клементьева С.В.,* Куропатов В.А., Черкасов В.К.

Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, 603950, ул. Тропинина, 49, Нижний Новгород. Факс: 831 262 7497; тел: 831 262 7682; E-mail: sklementyeva@iomc.ras.ru

Разработана методика синтеза ди-*о*-хинона, в котором два фрагмента 3,6-ди-трет-бутил-*о*-бензохинона соединены посредством тетратиафульваленового мостика (TTFQ). Его строение подтверждено данными ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и элементного анализа, а также выполнен РСА. В электронных спектрах поглощения наблюдается интенсивная полоса, соответствующая внутримолекулярному переносу заряда. Изучено взаимодействие TTFQ с π-акцепторами электронов. Получены и охарактеризованы методом ЭПР-спектроскопии семихиноновые комплексы TTFQ с различными металлофрагментами. Исследованы процессы химического и электрохимического окисления и восстановления TTFQ. Показано, что частичное восстановление в присутствии алкоголятов щелочных металлов приводит к образованию соответствующих семихинолятов, которые могут быть выделены в индивидуальном состоянии и использованы для получения других металлокомплексов. Предложены способы синтеза аза-замещенных аналогов TTFQ.

Введение

Актуальность исследований в области синтеза новых *о*-хинонов обусловлена уникальной способностью данных соединений образовывать устойчивые семихиноновые или катехолатные металлокомплексы, выступая в качестве лигандов переменной валентности. Активно развивающейся химии *о*-бензохиноновых комплексов требуется широкий диапазон лигандов с различными электроноакцепторными и стерическими характеристиками. Одним из направлений синтеза пространственно-затрудненных *о*-хинонов является введение в молекулу хинона различных гетероатомов и функциональных групп и получение ди-*о*-хинонов с мостиковыми фрагментами. Перспективными объектами для исследований в этой области являются донорно-акцепторные системы, в которых одни фрагменты способны восстанавливаться, а другие – окисляться, в частности соединения, содержащие ковалентно-связанные тетратиафульваленовый (TTF) и *о*-хиноновый компоненты. Модификация донорно-акцепторных свойств системы возможно путем замены атомов серы атомами азота с образованием производных дитиадиаза- и тетраазафульвалена. Данная работа посвящена синтезу и исследованию свойств TTFQ и получению его аза-замещенных аналогов.

Результаты и обсуждение

Нами разработана оригинальная методика синтеза ди-*о*-хинона с тетратиафульваленовым мостиком (схема 1). В качестве примеси к целевому продукту был обнаружен ди-*о*-хинон, в котором *о*-бензохиноновые фрагменты связаны сульфидным мостиком. По-видимому, он возникает при взаимодействии примесного сульфида натрия с исходным *о*-хиноном. Других побочных продуктов

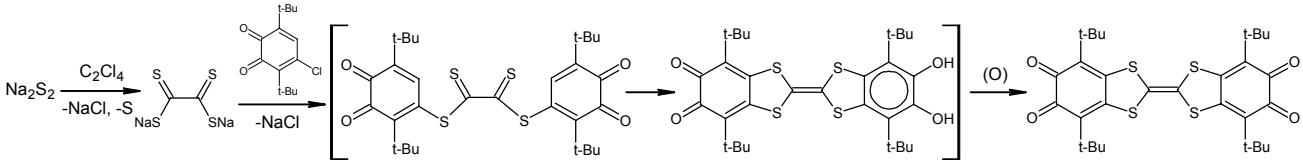


Схема 1 Синтез TTFQ

реакции не отмечено.

Полученные соединения были выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы методами ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Молекулярное строение TTFQ подтверждено методом РСА (рис. 1). Соответствующие длины связей характерны для тетратиафульваленового и о-бензохинонового компонентов. Были выделены две кристаллические формы TTFQ, полученные перекристаллизацией из разных растворителей. Призматические монокристаллы фиолетового цвета, выделенные из смеси CH_2Cl_2/гексан быстро теряют желтоватый металлический блеск. Из-за больших размеров молекулы хинона кристаллическая упаковка последнего имеет достаточно рыхлую структуру, имеющиеся крупные полости заполняются молекулами растворителя, о чем свидетельствуют данные

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00711) и Программы по поддержке ведущих научных школ НШ- 4182.2008.3.*

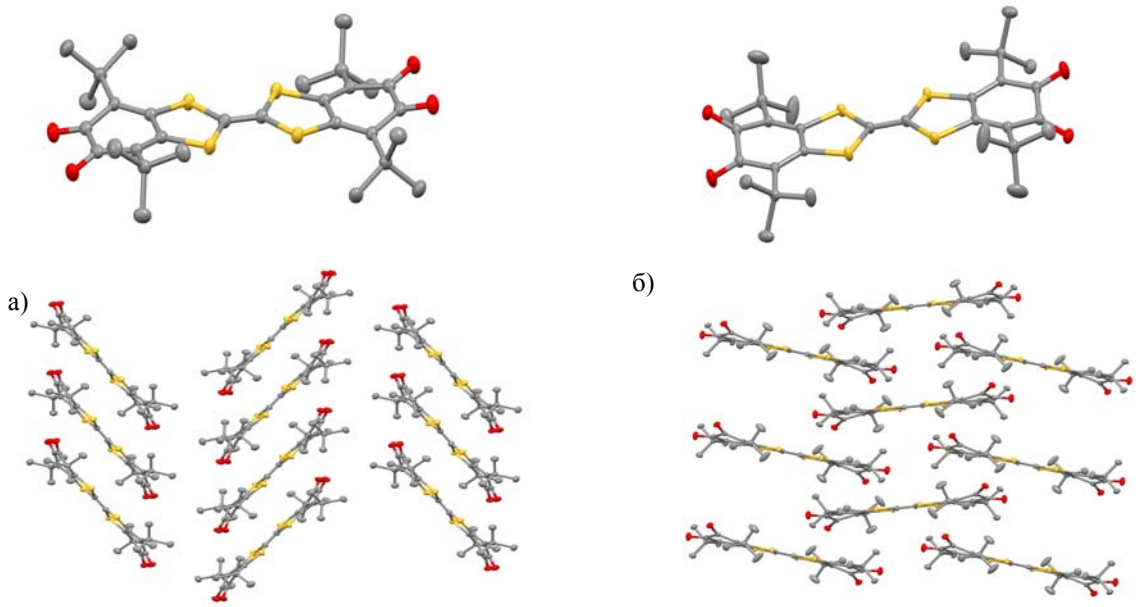


Рис. 1. Молекулярное строение (вверху) и кристаллическая упаковка (снизу) TTFQ, полученного перекристаллизацией из а) CH_2Cl_2/гексан и б) CH_2Cl_2/ацетон/гексан

РСА. Часть молекул хлористого метилена разупорядочена в кристаллической структуре и вследствие слабого связывания легко удаляются из кристаллов, нарушая монокристалличность. Другие молекулы хлористого метилена упакованы таким образом, что их атомы водорода координированы на атомы кислорода TTFQ. В кристалле молекулы хинона упакованы в стопки параллельно друг другу с небольшим сдвигом по оси, соединяющей хиноновые фрагменты, таким образом, что атомы кислорода карбонильных групп последующей молекулы TTFQ оказываются непосредственно над атомами серы TTF-фрагмента предыдущей молекулы. Молекулы ди-о-хинона в такой упаковке центросимметричны. Плоскости хиноновых колец искажены по осям, соединяющим атомы углерода с трет-бутильными группами. Кристаллы TTFQ ромбической формы, выделенные из смеси CH_2Cl_2/ацетон/гексан, построены из взаимно-проникающих стопок, в которых молекулы ди-о-хинона расположены параллельно друг другу. Однако расстояние между молекулами в стопке значительно больше, чем в первом случае. Молекулы TTFQ имеют плоскость симметрии, проходящую перпендикулярно C=C связи TTF-фрагмента. Хиноновые кольца искажены таким образом, что карбонильные группы расположены над и под плоскостью молекулы так, что они образуют значительный торсионный угол. В данной упаковке атомы кислорода карбонильных групп молекул одной стопки направлены на атомы серы TTF-фрагмента молекул, расположенных в соседних стопках, причем это расстояние близко к сумме ковалентных радиусов. Молекулы ацетона находятся в свободных полостях.

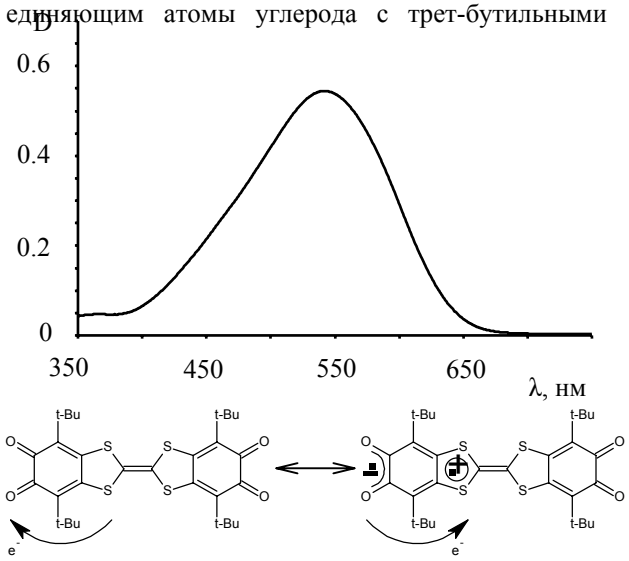


Рис. 2. Электронный спектр поглощения TTFQ в ТГФ

Главной особенностью исследуемого соединения является способность к внутри- и межмолекулярному переносу электрона. В электронных спектрах поглощения растворов ди-*о*-хинона в различных растворителях наблюдается интенсивная полоса с максимумом около 550 нм, соответствующая внутримолекулярному переносу заряда (рис. 2). Максимумы поглощения и коэффициенты экстинкции для данной полосы поглощения представлены в табл. 1. Наблюдаемый положительный сольватохромный эффект свидетельствует о том, что для данного соединения возбужденное состояние более полярно, чем основное и подтверждает существование переноса заряда между донорной и акцепторной частями.

Слабый межмолекулярный перенос электрона наблюдается при взаимодействии TTFQ с тетрациано-*п*-хинодиметаном. Так в спектре ЭПР растворов в полярных растворителях наблюдается сигнал, характерный для анион-радикала акцептора, и синг-

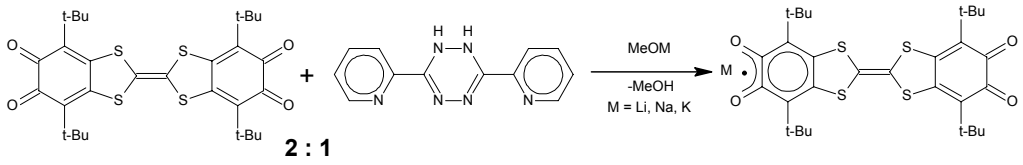


Схема 2 Получение семихинолятов щелочных металлов

глощения TTFQ

растворитель	λ_{max}, нм	$\varepsilon \cdot 10^{-4}$, M^{-1} cm^{-1}
пентан	518	3.04±0.04
ДМЭ	540	2.53±0.05
ТГФ	542	2.70±0.03
ацетонитрил	556	2.69±0.04
дихлорметан	564	3.1±0.1

лет, соответствующий катион-радикалу TTF-фрагмента, что доказывает существование переноса заряда в системе.

Также были изучены свойства данного соединения как лиганда при образовании металлокомплексов. Как и большинство пространственно-затрудненных *о*-хинонов, TTFQ реагирует с переходными и непереходными металлами, образуя семихиноновые комплексы. Ряд соединений был получен в растворе и охарактеризован методом ЭПР (табл. 2). Линии в спектрах ЭПР узкие и параметры типичны для *о*-семихиноновых комплексов. СТС обусловлена только расщеплением на магнитных

Табл. 2. Параметры спектров ЭПР металлокомплексов TTFQ в ТГФ

металлофрагмент	g-фактор	A(M), Э	A(L), Э
K	2.0061		
Tl	2.0001	52.4	
$Cu(PPh_3)_2$	2.0070	10.1 (^{63}Cu) 10.9 (^{65}Cu)	16.6
$Mn(CO)_4$	2.0063	3.6	
Li	2.0053	0.57	
Na	2.0056	0.37	

ядрах катионов металлов и нейтральных лигандов.

Следует отметить, что по мере восстановления ди-*о*-хинона металлами растворы, как правило, обесцвечиваются и характерные сигналы ЭПР исчезают. К сожалению, попытки получить биядерные комплексы путем дальнейшего прямого восстановления моноядерных аддуктов в присутствии избытка металла не имели успеха. Мы полагаем, что восстановление проходит деструктивно.

Альтернативный метод синтеза комплексов основан на способности *о*-хинонов замещать другие хиноновые лиганды с меньшим потенциалом окисления. Семихинолят таллия и медно-фосфиновый комплекс были, таким образом, получены через соответствующие производные 4,5-диметокси-3,6-дитрет-бутил-*о*-бензохинона.

Были исследованы окислительно-восстановительные реакции ди-*о*-хинона. При окислении TTFQ с помощью $PhICl_2$ в присутствии CF_3COOH или CF_3SO_3H методом ЭПР был зафиксирован синглетный сигнал, соответствующий катион-радикалу (g=2.0086, CH_2Cl_2). Аналогичный сигнал наблюдается и при электрохимическом окислении TTFQ. При восстановлении ди-*о*-хинона в ЭПР спектрах наблюдается суперпозиция нескольких сигналов вследствие перехода между различными редокс состояниями. Тем не менее, на начальной стадии оказалось возможным получение производных моновосстановленного ди-*о*-хинона. Используя в качестве двухэлектронного восстановителя 3,6-дипиридин-2-ил-1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразин, при соотношении ди-*о*-хинон: тетразин = 2:1 в присутствии сильных оснований удалось синтезировать моносемихиноновые комплексы щелочных металлов (Схема 2). Они были охарактеризова-

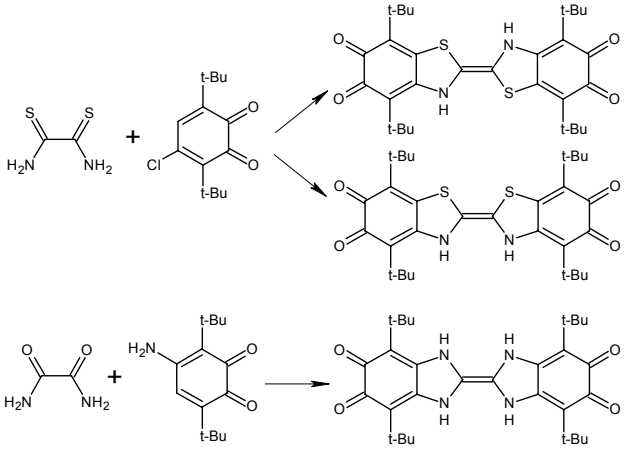


Схема 3 Получение аза-замещенных производных TTFQ

ны методом ЭПР в растворе и выделены в индивидуальном состоянии в виде поликристаллических образцов темно-синего цвета. Данные ЭСП и ИК-спектроскопии позволяют предположить наличие внутримолекулярного переноса электрона между хиноновыми фрагментами. Семихинолят натрия был использован, например, для получения медно-фосфинового комплекса. Он образуется по обменной реакции с хлоридом одновалентной меди в присутствии фосфина. Этот способ может оказаться перспективным и для получения других металлокомплексов.

Используя соответствующие азотсодержащие исходные соединения могут быть получены ди-*о*-хиноны, содержащие производные дитиадиаза- и тетраазафульвалена (схема 3).

Экспериментальная часть

ИК-спектры были записаны на ИК Фурье-спектрометре «ФСМ-1201» в вазелиновом масле. ЭСП были измерены на спектрофотометре «Perkin-Elmer Lambda 25» в кварцевых кюветах толщиной 1

см. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C были получены на спектрометре «Bruker Avance DPX-200», используя в качестве растворителя $CDCl_3$, в качестве внутреннего стандарта – ТМС (200 МГц для ^{1}H и 50 МГц для ^{13}C). Спектры ЭПР были записаны на спектрометре «Bruker EMX». РСА был выполнен на дифрактометре «Smart Apex».

Все исходные соединения были синтезированы по известным методикам: 3,6-ди-трет-бутил-4-хлор-*о*-бензохинон[1], дисульфид натрия[2,3], тетратиоксалат натрия[4]. Вследствие нестабильности последнего его использовали в дальнейшем синтезе, не выделяя из реакционной смеси. При взаимодействии тетратиооксалата натрия с 3,6-ди-трет-бутил-4-хлор-*о*-бензохиноном с последующим окислением промежуточных продуктов щелочным раствором феррицианида калия был получен TTFQ. После перекристаллизации соединение выделено в индивидуальном состоянии с выходом 25%. При использовании в качестве смеси растворителей CH_2Cl_2/гексан (1/10), TTFQ был выделен в виде темно-фиолетовых призм с желтоватым блеском, который быстро исчезал после удаления растворителей. Из смеси CH_2Cl_2/ацетон/гексан (1/2/10) были получены темно-фиолетовые кристаллы TTFQ ромбической формы с золотистым блеском, который сохраняется длительное время. Т. пл. 243-244 ^{o}C (разл.); $C_{30}H_{36}O_4S_4$ Вычислено (%): C 61.19, H 6.16, S 21.79; Найдено (%): C 60.15, H 6.34, S 21.90; ИК, $см^{-1}$ 1647, 1629 (C=O); ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 1.47 (с, 9H, 4*t*Bu); ^{13}C ЯМР (δ, м.д.): 29.9 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 37.5 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 117.2 (C=C TTF), 140.1, 149.3 (C=C), 183.3 (C=O).

В качестве побочного продукта был выделен перекристаллизацией из ацетона бис(2,5-ди-трет-бутилциклогексадиен-1,5-дион-3,4-ил)сульфид в виде темно-коричневых кристаллов октаэдрической формы. Т. пл. 202 ^{o}C; ИК, $см^{-1}$: 1618, 1660 (C=O); $C_{28}H_{38}O_4S$ Вычислено (%): C 71.45, H 8.14, S 6.81; Найдено (%): C 70.83, H 8.23, S 6.77; ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 1.16, 1.48 (с, 18H, 2 t-Bu), 6.64 (с, 2H); C^{13}ЯМР (δ, м.д.): 35.2, 37.4 ($2C(CH_3)_3$, $2C'(C'H_3)_3$); 142.0, 148.3, 153.2 (C=C, C'=C'); 182.7, 184.1 (2C=O, 2C'=O).

Библиографический список

1 Гарнов В.А., Неводчиков В.И., Абакумов Г.А., Черкасов В.К., Абакумова Л.Г., Курский Ю.А. // *Известия АН СССР, Серия химическая.* **1985**. *Т. 34.* С. 2793.

2 Yamada N., Furukawa M., Nishi M., Takata T. // *Chemistry Letters*. **2002**. С. 454.

3 Takata T., Saeki D., Makita Y., Yamada N., Kihara N. // *Inorganic Chemistry*. **2003**, *T. 42*, С. 3712.

4 Breitzer J. G., Chou J.-H., Rauchfuss T. B. // *Inorganic Chemistry*. **1998,** *T. 37,* С. 2080.

Сравнительная оценка методов определения массовой доли основного вещества в стандартных образцах состава кислых продуктов деструкции фосфорорганических отравляющих веществ

Кобцов С.Н., Куранов Я.Г., Штыков С.Н., Давыдова В.Н., Денисов С.Н.

Саратовский военный институт биологической и химической безопасности, 410037 г.Саратов пр-т 50-лет Октября д.5. Факс: 8-8452-550744; тел: 8-8452-674158; E-mail: stask@bk.ru

В работе приведена сравнительная оценка титриметрических методов определения массовой доли основного вещества в образцах метилфосфоновой кислоты и её моноалкиловых эфирах. Разработанные методики с использованием автоматического потенциометрического титратора рекомендуются для государственной метрологической аттестации

Введение

Необходимость создания государственных стандартных образцов (ГСО) с известным значением массовой доли основного вещества вызвана потребностью в научно-техническом и методическом сопровождении работ на объектах по уничтожению химического оружия. Такие работы включают обеспечение единства измерений при калибровке и градуировке средств измерений, контроле метрологических характеристик анализа, разработке и аттестации методик выполнения измерений, проведении межлабораторных сравнительных испытаний при уничтожении химического оружия, а также аналитических задач, выполняемых войсками радиационной, химической и биологической защиты по химико-аналитическому контролю окружающей среды[1-4]. В свою очередь для метрологической аттестации ГСО отравляющих веществ (ОВ) и продуктов их деструкции необходима разработка надежных методик определения массовой доли основного вещества в образцах этих соединений, позволяющих получать правильные и прецизионные результаты[1,3,4]. К наиболее надежным и точным методам относят титриметрический, который, как показал анализ литературы, широко применяется при определении массовой доли основного вещества как в самих ОВ, так и продуктах их деструкции и технологических примесях.

Основу отравляющих веществ, находящихся на территории Российской Федерации, составляют фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ) (вещество типа Ви-икс, зарин, зоман)[1]. При хранении, в процессе уничтожения и при попадании в окружающую среду данные вещества подвергаются процессам деструкции с образованием различных продуктов. Так при гидролизе ФОВ образуются кислые продукты деструкции, такие как метилфосфоновая кислота (МФК) и её моноалкиловые эфиры (изопропиловый, изобутиловый, пинаколиновый).

ГСО состава МФК и её моноалкиловых эфиров разработаны и выпускаются Саратовским военным институтом БХБ. В настоящее время, массовую долю основного вещества в ГСО состава МФК и её моноалкиловых эфиров определяют по аттестованным методикам выполнения измерений (МВИ)[5-8].

Сущность данных МВИ заключается в обратном титровании водных растворов метилфосфоновой кислоты и её моноалкиловых эфиров после обработки гидроокисью натрия, соляной кислотой с визуальным определением точки эквивалентности по изменению окраски химического индикатора[5-8]. Недостатками данного метода являются длительная пробоподготовка, визуальное определение точки эквивалентности по изменению окраски химического индикатора, что, несомненно, зависит от индивидуальных особенностей оператора и то, что титрование производится вручную.

Целью наших исследований являлось уменьшение времени и массы исследуемого вещества на проведение одного анализа, получение более точных и прецизионных результатов анализа, исключение рутинного ручного труда.

Указанная цель достигается применением автоматического потенциометрического титратора АТП-02, который за счет уменьшения единичного объёма титранта, увеличения точности его измерения, автоматической фиксации точки эквивалентности по скачку потенциала, позволяет исключить индивидуальную ошибку оператора в процессе определения точки эквивалентности, заменить обратное титрование прямым, что значительно сокращает время проведения одного анализа. Точка эквивалентности при проведении анализа с моноалкиловыми эфирами МФК в предлагаемом методе фиксируется автоматически по скачку потенциала на кривой титрования (рисунок 1). Так как МФК является двухосновной кислотой, то на её кривой титрования (рисунок 2) различимы два скачка потенциала, соответствующие оттитровыванию сначала одной кислотной группы, а затем второй. Однако расчёты ведутся по первому скачку потенциала, в связи с тем, что определение точки эквивалентности по второму скачку потенциала затруднено и обусловлено тем, что при этом происходит оттитровывание слабой кислоты сильным основанием, и прямое титрование при этом приводит к возникновению ошибки.

Экспериментальная часть

Предлагаемый метод определения массовой доли основного вещества в стандартных образцах состава МФК и её моноалкиловых эфиров реализуют в соответствующих МВИ с указанной последовательностью операций.

В коническую колбу объёмом 100 мл вносят навеску 0,03-0,05 г соответствующего образца в зависимости от молекулярной массы анализируемого соединения, растворяют в 25 мл дистиллированной воды. Для более быстрого растворения исследуемой навески допускается применение ультразвуковой ванны. В раствор помещают комбинированный электрод ЭСЛК-01.7 и наконечник дозатора АТП-02. В качестве титранта используют 0,1 н раствор гидроокиси натрия. Включают магнитную мешалку и запускают подпрограмму по титрованию МФК и её моноалкиловых эфиров. В подпрограмме указываются параметры титрования: тип и режим титрования, скорость титрования, (S_{min}, S_{max}), объем капли, объем начальной дозы, уровень стабилизации потенциала, пауза (min, max), автостоп по потенциалу.

Результаты и обсуждение

В таблице № 1 приведены основные характеристики титриметрических методов определения массовой доли основного вещества в стандартных образцах состава МФК и её моноалкиловых эфиров

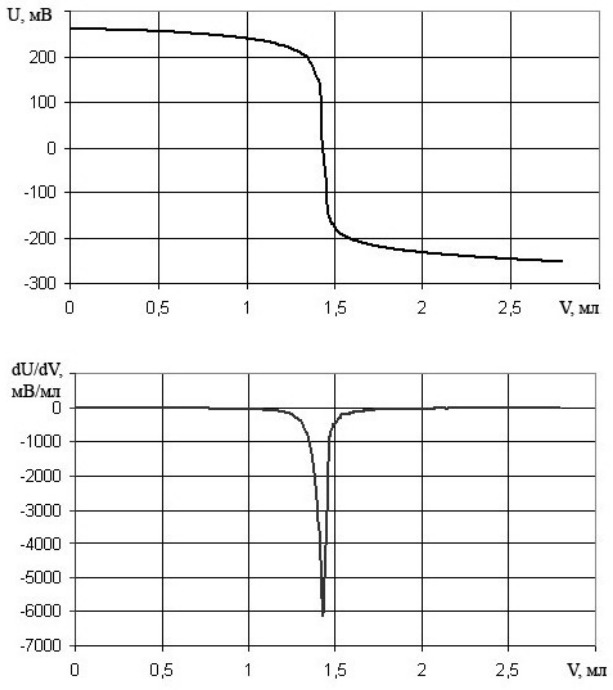


Рис. 1. Кривые титрования моноалкиловых эфиров МФК: обычная (вверху) и дифференцированная (внизу)

Сравнение данных, приведенных в таблице № 1, показывает, что применение предложенного метода с потенциометрическим определением точки эквивалентности с существующим визуальным определени-

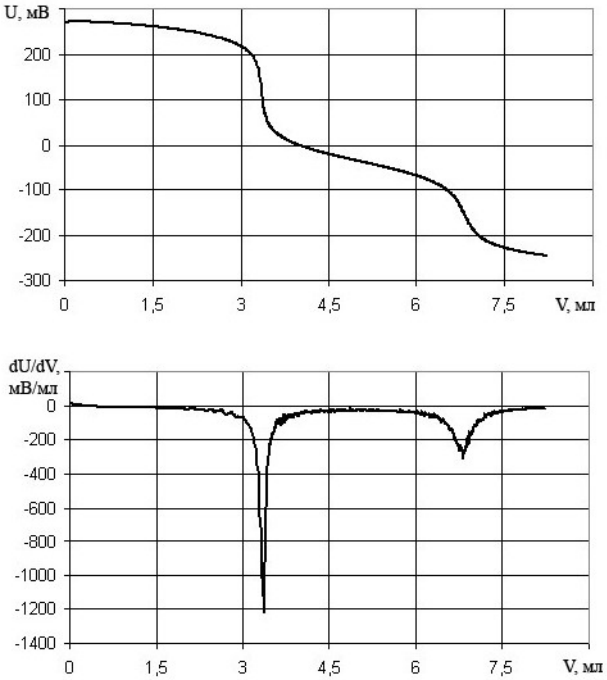


Рис. 2. Кривые титрования МФК: обычная (вверху) и дифференцированная (внизу)

ем точки эквивалентности обеспечивает следующие преимущества:

- сокращение времени единичного анализа минимум в 2,5 раза;
- уменьшение массы навески образца;
- отсутствие необходимости использования химического индикатора;
- повышение прецизионности измерений за счёт уменьшения индивидуальной ошибки оператора;
- за результат анализа принимается результат единичного анализа, что также сокращает расход вещества и время на проведение одного определения.

Методики выполнения измерений массовой доли основного вещества в стандартных образцах состава кислых продуктов деструкции ФОВ, основанные на предложенном методе рекомендуются для государственной метрологической аттестации, так как позволяют лабораториям осуществлять определение массовой доли основного вещества с достаточной прецизионностью, повысить производительность труда и автоматизировать процесс химического анализа, исключив при этом рутинный ручной труд.

Библиографический список

1 *Пункевич Б.С., Зубрилин В.П., Колосов В.А. и др.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им Д.И.Менделеева), 2002, т. 46, - № 6, с. 118.

2 Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. Париж: 1993, 133 с.

3 *Капашин В.П., Пункевич Б.С., Зубрилин В.П. и др.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им Д.И.Менделеева), 2002, т. 46, № 6, с. 4.

Таблица. Основные характеристики титриметрических методов определения массовой доли основного вещества в стандартных образцах состава МФК и её моноалкиловых эфиров

Основные характеристики	Визуальное определение точки эквивалентности (аттестованные методики)	Потенциометрическое определение точки эквивалентности (предложены нами для аттестации)
Метод титрования	обратный	прямой
Диапазон определяемой массовой доли основного вещества, %	90-100	90-100
Время на проведение одного анализа, мин	50	20
Используемые реактивы	1. 0,1 н NaOH 2. 0,1 н HCl 3. Индикатор бромтимоловый синий	1. 0,1 н NaOH 2. – 3. –
Индикация точки эквивалентности	Визуальное определение оператором изменения окраски химического индикатора	Автоматическая фиксация по скачку потенциала на комбинированном электроде
Возможность использования современного оборудования	-	Автоматический потенциометрический титратор АТП-02 с компьютерным интерфейсом и его аналоги
Навеска пробы для проведения одного определения, г	0,10-0,20	0,03-0,05

4 *Денисов С.Н., Кобцов С.Н., Куранов Г.Н.* // Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых: Матер. Международ. науч. конф. Астрахань: Издат. дом «Астраханск. ун-т», 2006, с. 269.

5 МВИ № 031-05-198-06 «Методика выполнения измерений массовой доли основного вещества в метилфосфоновой кислоте титриметрическим методом». Федеральный реестр МВИ Раздел «1-ХО». Саратов: СВИРХБЗ, 2006, 14 с.

6 МВИ № 031-05-199-06 «МВИ массовой доли основного вещества в О-изобутилметилфосфонате титриметрическим методом». Федеральный реестр МВИ Раздел «1-ХО». Саратов: СВИРХБЗ, 2006, 14 с.

7 МВИ № 031-05-200-06 «Методика выполнения измерений массовой доли основного вещества в О-изопропилметилфосфонате титриметрическим методом». Федеральный реестр МВИ Раздел «1-ХО». Саратов: СВИРХБЗ, 2006, 14 с.

8 МВИ № 031-05-201-06 «МВИ массовой доли основного вещества в О-пинаколилметилфосфонате титриметрическим методом». Федеральный реестр МВИ Раздел «1-ХО»Саратов: СВИРХБЗ, 2006, 14 с.

Синтез и строение молекулярных координационных сеток на платформе цианобензилокси-п-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена*

Козлова М.Н.,[а] Ferlay S.,[б] Kyritsakas-Gruber N.,[б] Hosseini M.W.,[б] Соловьева С.Е.,[а] Антипин И.С.,[а] Коновалов А.И.[а]

[а] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Россия, 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8. тел: 843 272 7394; E-mail: mkozlova@iopc.knc.ru*
[б] *Universite Louis Pasteur, Institute Le Bel, 4, rue Blaise Pascale, 67000, Strasbourg, France*

Новые цианобензилокси- производные п-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена синтезированы реакцией нуклеофильного замещения в присутствии различных катионов щелочных металлов. Синтезированный тетразамещенный по нижнему ободу цианобензилокси- группами тиакаликс[4]арен в конформации *1,3-альтернат* был использован в качестве элементарного строительного блока (тектона) для построения молекулярных координационных сеток при использовании метода молекулярной тектоники. При образовании координационных связей синтезированного макроцикла с катионом серебра получены две неограниченные супрамолекулярные структуры (одномерная и трехмерная). До настоящего времени на платформе каликсарена известна только одна трехмерная координационная структура.

Введение

Макроциклы, такие, как циклофаны, каликсарены, порфирины, фталоцианины и др. представляют интерес в области инженерии кристаллов для образования кристаллических нанопористых структур, образованных с помощью координационных связей с катионами металлов либо темплатного эффекта органических или неорганических гостей.

В данной работе тиакаликс[4]арены были выбраны в качестве удобной платформы для образования молекулярных координационных сеток.

В последнее время каликсарены являются широко исследуемыми соединениями благодаря их доступности и присутствию с молекулах активных реакционных центров, позволяющих проводить модификацию их структуры и образовывать комплексы типа гость-хозяин[1].

Увеличение реакционной способности каликсаренов может быть достигнуто за счет замещения мостиковых метиленовых групп гетероатомами, в частности, атомами серы. Введение гетероатомных фрагментов в структуру макроцикла приводит к появлению особенностей в химическом и конформационном поведении, а также в комплексообразующей способности. В частности, атомы серы и азота могут эффективно взаимодействовать с мягкими катионами *d*- и *f*-элементов[2].

Дизайн и синтез молекулярных координационных сеток, неограниченных периодических структур, образованных за счет множественных взаимодействий между органическими фрагментами и металлоцентрами, в настоящее время представляют особый интерес. Это связано с тем, что в зависимости от структуры, эти соединения могут проявлять такие свойства, как каталитическая активность, хиральность, проводимость, магнетизм, что может, в свою очередь, использоваться при создании новых материалов, сенсоров, катализаторов на их основе. Соединения такого типа могут также обладать пористой структурой, что может быть использовано для хранения газов либо разделения веществ[3].

В своей работе мы акцентировали свое внимание на получении супрамолекулярных металл-органических неограниченных структур с помощью подхода, разработанного в рамках супрамолекулярной химии и называемого *молекулярной тектоникой*[4]. В основе этого подхода лежат два принципа. Первый принцип – это молекулярное распознавание, из которого вытекает требование энергетического и геометрического соответствия элементарных строительных блоков (тектонов) друг другу. И второй принцип заключается в возможности итерации, или, по-другому, периодического повторения процесса молекулярного распознавания. Последнее означает, что для построения неограниченных молекулярных сеток тектоны должны иметь структуру с расходящимися участками связывания (рис.1).

В этом аспекте, каликс[4]арены, особенно в конформации *1,3-альтернат*, являются удобной платформой для построения органических тектонов.

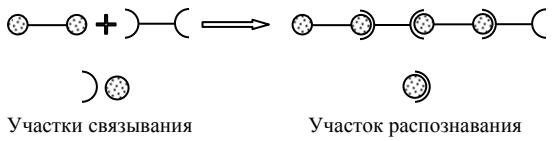


Рис.1. Схематическое представление процесса образования молекулярной координационной сетки.

Координационная способность синтезированных в настоящей работе тектонов была исследована по отношению к катиону серебра вследствие способности последнего принимать различную

* *Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ-НЦНИЛ(N 07-03-92211), а также гранта Французского правительства (BGF).*

геометрию (линейную, тетраэдрическую), а также кинетической лабильности его комплексов.

Результаты и обсуждение

Ранее в литературе было показано, что циано-группы являются эффективными для координации с катионами серебра[5].

В данной работе в качестве связывающих групп также были выбраны циано-группы. Роль спейсера между платформой тиакаликс[4]арена и связывающими центрами играют бензильные фрагменты (рис.2), обладающие достаточно большим размером, а также жесткостью.

Данный тектон был получен реакцией нуклеофильного замещения. Синтез проводился в присутствии различных катионов щелочных металлов (натрия, калия и цезия) с целью изучить их возможный темплатный эффект[6]. В результате

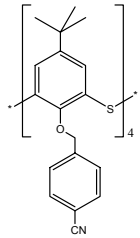


Рис.2. Синтезированный органический тектон.

проведенных реакций было показано образование всех четырех возможных конформаций (*конус*, *частичный конус*, *1,2-* и *1,3-альтернат*), причем их соотношение является разным для разных катионов щелочных металлов. Однако было обнаружено, что во всех случаях мажорный продукт находился в конформации *1,3-альтернат*. ^{1}H ЯМР спектр полученного и выделенного в конформации *1,3-альтернат* соединения представлен на рис.3.

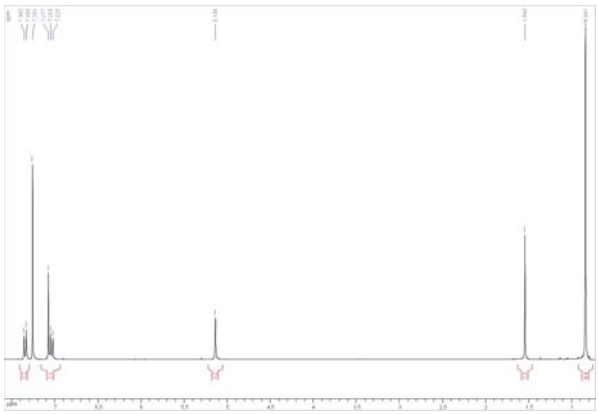


Рис.3. ЯМР ^{1}H спектр синтезированного производного в конформации *1,3-альтернат*.

Для исследования координационной способности полученного соединения были использованы разные соли серебра. Методом медленной диффузии были получены монокристаллы, которые были проанализированы методом рентгеновской дифракции; и было показано образование двух неограниченных молекулярных координационных структур с катионами серебра.

Первая структура представляет собой одномерную катионную координационную цепочку нетрубчатого типа с соотношением металл/лиганд=2/1 (рис.4). Геометрия металлических центров представляет собой искаженный тетраэдр.

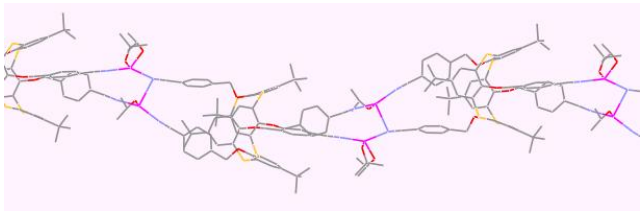


Рис.4. Полученная одномерная неограниченная структура с катионами серебра.

Наибольший интерес представляет вторая полученная структура - трехмерная молекулярная координационная сетка с кластерами серебра (рис.5). Соотношение металл/лиганд в данном случае равно 10/1.

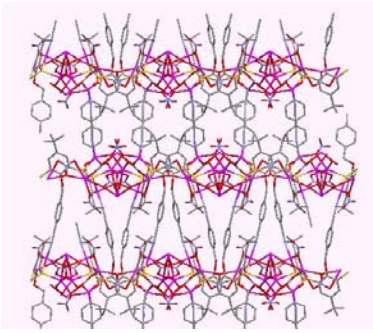


Рис.5. Полученная трехмерная неограниченная структура с кластерами серебра.

Кластеры серебра строго упорядочены и образуют кубическую структуру с расстоянием 13.0 Å между соседними центрами кластера (рис.6).

Минимальное расстояние между атомами серебра в кластере равно 3.57 Å, и предварительные исследования показали наличие люминисцентной способности данной структуры, что обозначает потенциальную возможность ее применения.

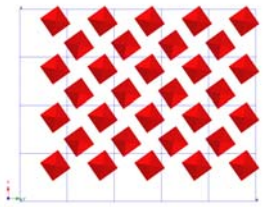


Рис.6. Упаковка кластеров серебра в кристаллической решетке.

Интересно отметить, что до настоящего времени на платформе каликсарена известна только одна трехмерная координационная структура[7].

Экспериментальная часть

Исходные коммерчески доступные реагенты использовались без предварительной очистки. Исходный п-*трет*-бутилтиакаликс[4]арен был

синтезирован согласно описанной методике[8]. Растворители при необходимости очищали по известным методикам[9].

ЯМР спектры регистрировались на приборах AV 600 (600 MHz), Bruker AV 300 (300 MHz), Bruker AV 400 (400 MHz). ИК спектры были записаны на спектрометре Perkin Elmer с использованием таблеток KBr. РСА был проведен на диффрактометре Bruker APEX8 CCD оснащенном системой Oxford Cryosystem liquid N_2 при 173(2) K, с использованием графито-монохроматического излучения Mo-Kα (λ = 0.71073 Å).

Библиографический список

1. Gutsche C.D., *Calixarenes*, Monographs in supramolecular chemistry, Ed. Stoddart J. F., Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1989.
2. Morohashi N., Narumi F., Iki N., Hattori T., Miyano S. // *Chemical Reviews.* **2006.** *T. 106.* C.5291
3. Janiak C. // *Dalton Transactions.* **2003**. C.2781.
4. Hosseini M.W., De Cian A. // *Chemical Communications.* **1998**. C.727; Hosseini M.W. // *Accounts of Chemical Research.* **2005**. *T. 38*. C.313.
5. Kleina C., Graf E., Hosseini M.W., De Cian A., Fischer J. // *Chemical Communications.* **2000**. C.239; Kozlova M.N., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. // *Dalton Tranactions.* **2007**. C.5126.
6. Iki N., Narumi F., Fujimoto T., Morohashi N., Miyano S. // *Journal of Chemical Society*, *Perkin Transactions 2.* **1998.** C.2745; Stoikov I.I., Omran O.A., Solovieva S.E., Latypov S.K., Enikeev K.M., Gubaidullin A.T., Antipin I.S., Konovalov A.I. // *Tetrahedron.* **2003.** *T. 59.* C.1469.
7. Zheng G.-li, Li Y.-Y., Deng R.-P., Song S.-Y., Zhang H.-J. // *Crystal Engineering Communications.* **2008**. *T. 10.* C.658.
8. Kumagai H., Hasegawa M., Miyanari S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., Kamiyama H., Miyano S. // *Tetrahedron Letters.* **1997.** *T. 38. C.*3971.
9. Вайсбергер А., Проскауэр Б., Риддик Дж., Тупс Б. *Органические растворители. Физические свойства и методы очистки.* Москва: ИЛ, **1958**. 520 с.

Реакция 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-*трет*-циклоалкиламино-акрилонитрилов с N-метил- и N-фенилмалеимидами*

Кокшаров А.В., Бельская Н.П., Бакулев В.А.

УГТУ-УПИ, ул. Мира 19, г. Екатеринбург, тел (343) 375-48-88; E-mail: belska@htf.ustu.ru

Осуществлен синтез 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-пиперидин-1-ил-акрилонитрилов **4-6** и 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-морфолин-4-ил-акрилонитрилов **7-9** и проведено исследование их реакций с N-метил- и N-фенилмалеимидами. Определены основные закономерности исследуемых превращений, область их распространения и влияние различных структурных фрагментов. Синтезирован ряд новых гетероциклических соединений, являющихся структурными аналогами природных алкалоидов индолизинового типа.

Введение

Ранее было показано, что 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-пирролидин-1-ил-акрилонитрилы способ-ны генерировать в мягких условиях 1,3-диполярные соединения азометинилидного типа, которые взаимодействуют с малеимидами с образованием 2,3-дигидро-1*H*-пирролизинов (схема 1).[1]

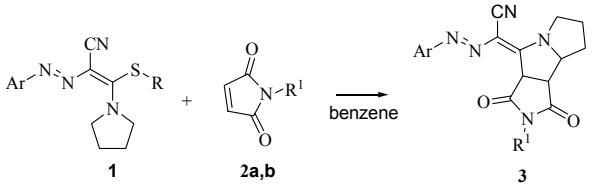


Схема 1

Целью нашей работы явилось развитие исследований реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-*трет*-циклоалкиламино-1-ил-акрилонитрилов для определения области распространения обнаруженных превращений с учетом влияния различных структурных факторов, в первую очередь строения *трет*-циклоалкиламиногруппы.

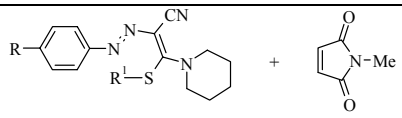
В качестве объекта наших исследований мы выбрали 3-метил-, 3-аллил- и 3-пропинилсульфанил-2-арилазо-3-пиперидин-1-ил-акрилонитрилы **4-6** и 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-морфолин-4-ил-акрило-нитрилы **7-9** с различными по электронным свойствам заместителями в ароматическом цикле и типу алкильного заместителя у атома серы.

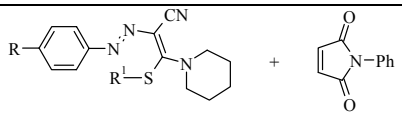
Результаты и обсуждение

S,N-ацетали **4-9** были получены по описанной ранее методике.[1] Строение соединений **4-9** было подтверждено спектральными данными.

Реакцию 3-алкилсульфанил-2-арилазо -3-пиперидин(морфолин)-1-ил-акрилонитрилов **4-9** с N-фенил- и N-метилмалеимидом **2a,b** проводили при кипячении в бензоле с избытком диполярофила. Продукты циклоприсоединения

Табл. 1. Время полной конверсии S,N-ацеталей **4-6** и выход соединений **11-12** в реакции с N-метил- и N-фенил-малеимидами



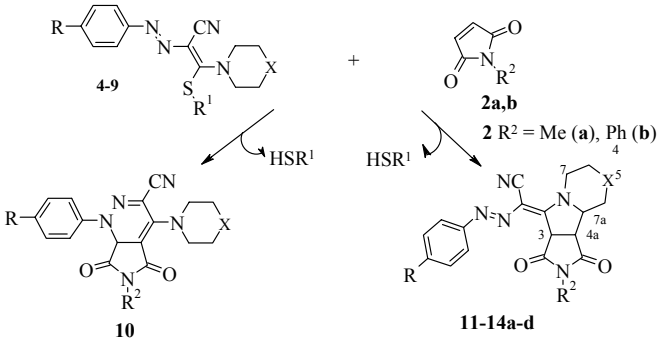


R	R^1	N соединения	Время, ч	Выход **11**, %	R	R^1	Время, ч	Выход **12**, %
NO_2	Me	**4a**	2,5	87	NO_2	Me	3	87
	Allyl	**5a**	1,5	93		Allyl	1	93
	Propargyl	**6a**	1	94		Propargyl	0,6	94
Cl	Me	**4b**	35	95	Cl	Me	35	77
	Allyl	**5b**	21	98		Allyl	21	49
	Propargyl	**6b**	14	96		Propargyl	14	28
H	Me	**4c**	10	89	H	Me	10	28
	Allyl	**5c**	9	93		Allyl	9	21
	Propargyl	**6c**	7	94		Propargyl	7	7
OMe	Me	**4d**	84	75	OMe	Me	84	70
	Allyl	**5d**	70	68		Allyl	70	50
	Propargyl	**6d**	49	-		Propargyl	49	29

* *Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 08-03-00376а)*

были выделены с помощью жидкостной колоночной хроматографии.

На основании литературных данных[1,2] для реакции арилазоакрилонитрилов **4-9** мы можем предположить образование двух циклических продуктов, являющихся результатом реакции [4+2]- или [3+2]-циклоприсоединения – бициклических пиридазинов **10** и пирролопирролизинов **11-14a-d** (Схема2).

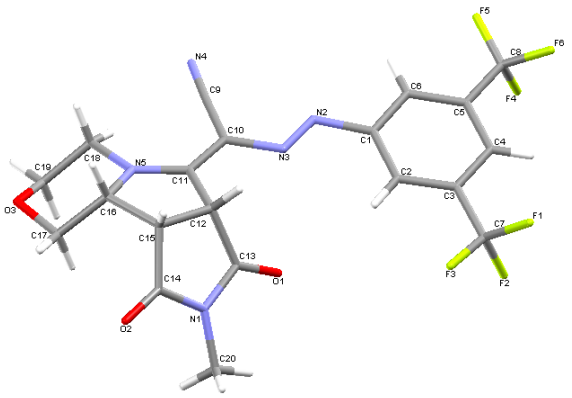


11 X = CH_2 R^2 = Me R = NO_2 (**a**), Cl (**b**), H (**c**), MeO (**d**)
12 X = CH_2 R^2= Ph R = NO_2 (**a**), Cl (**b**), H (**c**), MeO (**d**)
13 X = OCH_2 R^2 = Me R = NO_2 (**a**), Cl (**b**), H (c), MeO (**d**)
14 X = OCH_2 R^2= Ph R = NO_2 (**a**), Cl (**b**), H (c), MeO (**d**)

Схема 2

Спектр ЯМР ^{1}H продуктов **11-14a-d** характеризуется наличием однопротонного дублета (или дублета дублетов) в области 5.2-5.4 м.д. с КССВ *J*=8.2-9.2 Гц, однопротонного дублета в области 4.6-5.6 м.д. с КССВ *J*=7.2-9.8 Гц, однопротонного дублета триплетов в области 4.2-4.4 м.д., мультиплета на один протон в области 3.7-4.1 м.д. и мультиплета на один протон в области 3.2-3.9 м.д. Таким образом, количество протонов пиперидинового (морфолинового) цикла уменьшилось на единицу, причем все сигналы этой группы смещены в слабое поле, их мультиплетность и положение в спектрах свидетельствуют о несимметричности структуры. Рентгеноструктурный анализ структуры (3,5-бис-трифторметилфенилазо)-(2-метил-1,3-диоксо-октагидро-5-оксо-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-8-илиден)-ацетонитрила подтверждает структуру полученных соединений **11-14a-d**.

Таким образом, замена пирролидинового фрагмента алкилсульфанил-*трет*-цикло-алкил-аминоакрилонитрилов **1** на пиперидиновый или морфолиновый в соединениях **4-9** не изменяет направления реакции циклоприсоединения. Процесс



реализуется по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием октагидро-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-1,3дионовой и гексагидро-5-окса-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-1,3дионовой системы.

Рис.1 Структура (3,5-бис-трифторметилфенилазо)-(2-метил-1,3-диоксо-октагидро-5-оксо-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-8-илиден)-ацетонитрила по данным РСА

При введении электронодонорных заместителей в ароматический фрагмент S,N-ацеталей **4-9** происходит уменьшение выходов и увеличение времени превращения. (Таблица 1)

Структура S-алкильного фрагмента имеет существенное значение, поскольку исследуемая реакция протекает быстрее для S-пропаргилпроизводных **6,9a-d**. Выходы конечных продуктов при этом выше, чем для S-аллил- и S-метилпроизводных **4a-d и 5a-d** (табл. 1).

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системах хлороформ; хлороформ:ацетон (20:1); ацетон:гексан (1:1:2); этилацетат:гексан (1:2). Спектры ^{1}H ЯМР получены на спектрофотометрах «Bruker WM–250» (250.13 MHz) внутренний стандарт ТМС; масс–спектры зарегистрированы на спектрометре «Varian MAT 311A», ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в источник. Температуры плавления не скорректированы. Разделение и очистку веществ проводили с помощью жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 0.035-0.070 мм, 60Å (Acros Organics).

Реакция 3-алкилсульфанил-2-арилазо-1-ил-3-пиперидин(морфолин)-акрилонитрилов с метил-, фенилмалеимидом.

Раствор 0,3 ммоль 3-алкилсульфанил-2-арилазо-1-ил-3-пиперидин(морфолин)-акрилонитрила и 1,5 ммоль метилмалеимида(фенилмалеимида) в 10 мл бензола нагревают до 60 ^{0}C (ТСХ). По окончании реакции из реакционной массы отгоняют бензол при пониженном давлении. Продукт выделяют с помощью жидкостной колоночной хроматографии (элюент: хлороформ-ацетон, 20:1)

(2-Метил-1,3-диоксодекагидро-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-8-илиден)-2-(4-нитрофенилазо)-ацетонитрил (11a). Выход 90%. Т.пл. 269-271 ^{o}C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 8.28 и 7.83, а также 8.28 и 7.66 (AA'XX', 4H, *J*=9.0 Гц, Ar); 5.24 (д, 1H, *J*=8.5 Гц, CH); 4.83 и 4.80 (оба д, 1H, *J*=7.2 Гц, CH); 4.29 (т, 1H, *J*=10.2 Гц, CH) 3.94-3.75 (м , 1H, CH_2); 3.49-3.23 (м, 1H, CH_2); 2.89 и 2.87 (оба с, 3H, Me); 2.09-1.92 (м, 1H, CH_2); 1.88-1.67 (м, 2H, CH_2); 1.62-1.46 (м, 2H, CH_2); 1.34-1.13 (м, 1H, CH_2). Масс-спектр, м/z (**I**, %): 394 (M^+, 24.56%). Вычислено для $C_{19}H_{18}N_6O_4$: C, 57.86%; H, 4.60%; N, 21.31%. Найдено: C, 57.82%; H, 4.57%; N, 21.28%.

(2-Метил-1,3-диоксодекагидро-7а-диаза-циклопента[а]инден-8-илиден)-2-фенилазо-ацетонитрил (11с). Выход 53%. Т.пл. 285-287 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.68 (д, 1H, *J*=7.2, Ar); 7.55-7.18 (м, 4H, Ar); 5.27 и 4.80 (оба д, 1H, *J*=12.8 Гц, CH,); 5.16 и 4.61 (оба д, 1H, *J*=9.6 Гц, CH); 4.15 (т, 1H, *J*=10.2 Гц, CH) 3.90-3.67 (м , 1H, CH_2); 3.43-3.18 (м, 1H, CH_2); 2.92 и 2.90 (оба с, 3H, Me); 2.16-1.98 (м, 1H, CH_2); 1.97-1.70 (м, 2H, CH_2); 1.67-1.38 (м, 2H, CH_2); 1.26-1.03 (м, 1H, CH_2). Масс-спектр, м/z (**I**, %): 349 (M^+, 25.0). Вычислено для $C_{19}H_{19}N_5O_2$: C, 65.32; H, 5.48; N, 20.04%. Найдено: C, 65.27; H, 5.45; N, 20.01%.

2-(4-Нитрофенилазо)-(1,3-диоксо-2-фенилдекагидро-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-8-илиден)-ацетонитрил (12а).Выход 90%. Т.пл. 258-260 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 8.24 и 7.81, а также 8.24 и 7.66 (AA'XX', 4H, *J*=9.1 Гц, Ar); 7.59-7.38 (м, 3H, Ar); 7.37-7.25 (м, 2H, Ar); 5.38 (д, 1H, *J*=8.5 Гц, CH); 4.94 и 4.90 (оба д, 1H, *J*=8.1 Гц, CH); 4.36 (т, 1H, *J*=12.2 Гц, CH) 4.14-3.88 (м , 1H, CH_2); 3.53-3.34 (м, 1H, CH_2); 2.22-2.09 (м, 1H, CH_2); 2.05-1.82 (м, 2H, CH_2); 1.81-1.56 (м, 2H, CH_2); 1.54-1.10 (м, 1H, CH_2). Масс-спектр, м/z (**I**, %): 456 (M^+, 19.84). Вычислено для $C_{24}H_{20}N_6O_4$: C, 63.15%; H, 4.42%; N, 18.41%. Найдено: C, 63.11%; H, 4.39%; N, 18.37%.

(1,3-Диоксо-2-фенилдекагидро-7а-аза-циклопента[а]инден-8-илиден)-2-фенилазо-ацетонитрил (12с). Выход 57%. Т.пл. 226-228 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.62 (д, 1H, *J*=9.1, Ar); 7.58-7.17 (м, 9H, Ar); 5.34 (оба д, 1H, *J*=8.2 Гц, CH,); 4.87 и 4.83 (оба д, 1H, *J*=9.8 Гц, CH); 4.24 (т, 1H, *J*=10.4 Гц, CH) 4.11-3.82 (м , 1H, CH_2); 3.46-3.24 (м, 1H, CH_2); 2.10-1.92 (м, 1H, CH_2); 1.90-1.68 (м, 2H, CH_2); 1.67-1.35 (м, 2H, CH_2); 1.22-1.02 (м, 1H, CH_2). Масс-спектр, м/z (**I**, %): 411 (M^+, 34.5). Вычислено для $C_{24}H_{21}N_5O_2$: C, 70.06; H, 5.14; N, 17.02%. Найдено: C, 69.99; H, 5.13; N, 17.01%.

(2-Метил-1,3-диоксооктагидро-5-окса-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-8-илиден)-(4-нитрофенилазо)-ацетонитрил (13а). Выход 85%. Т.пл. 325-327 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. J (Гц): 8.30, 7.89 и 7.92 и 8.27, 7.71 и 8.27, 7.83 и 8.27, 7.69 (AA'XX', 4H, J=9.2 Гц, Ar); 5.31 и 5.19 и 5.07 и 4.98 (д, 1H, *J*=9.2 Гц, CH); 4.77 и 4.68 и 4.65 и 4.59 (д, 1H, *J*=8.8 Гц, CH); 4.36 (дт, 1H, *J*=10.8, *J*=3.6 Гц, CH); 4.11 (дт, 1H, *J*=12.0, *J*=4.0 Гц, CH); 4.02-3.80 (м , 2H, CH_2); 3.71-3.53 (м, 2H, CH_2); 3.39-3.28 (м, 1H, CH_2); 2.88 и 2.86 (оба с, 3H, Me). Масс-спектр, м/z (**I**, %): 396 (M^+, 39.95). Вычислено для $C_{18}H_{16}N_6O_5$: C, 54.55%; H, 4.07%; N, 21.20%. Найдено: C, 54.73%; H, 4.15%; N, 21.31%.

(2-Метил-1,3-диоксооктагидро-5-окса-2,7а-диаза-циклопента[а]инден-8-илиден)-(4-фенилазо)-ацетонитрил (13с). Выход 92%. Т.пл. 320-322 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. J (Гц): 7.71 и 7.65 и 7.53 и 7.51 и 7.48-7.40 (четыре д, м, 4H, J=7.2 Гц, Ar); 5.26 и 5.13 и 5.09 и 4.92 (четыре д, 1H, *J*=9.0 Гц, CH); 4.68 и 4.59 и 4.50 и 4.49 (четыре д, 1H, *J*=9.2 Гц, CH); 4.25 и 4.17 (оба дт, 1H, *J*=10.8, *J*=3.2 Гц, CH); 4.08 (дт, 1H, *J*=11.2, *J*=3.2 Гц, CH); 3.98-3.88 (м , 1H, CH_2); 3.87-3.76 (м , 1H, CH_2); 3.64-3.51 (м, 2H, CH_2); 3.30-3.23 (м, 1H, CH_2); 2.87 и 2.86 и 2.85 и 2.84 (четыре с, 3H, Me). Смесь изомеров в соотношении 3:2.5:1:1. Масс-спектр, м/z (**I**, %): 351 (M^+, 15.11). Вычислено для $C_{18}H_{17}N_5O_3$: C, 61.53%; H, 4.88%; N, 19.93%. Найдено: C, 61.46%; H, 4.91%; N, 19.79%.

(1,3-Диоксооктагидро-5-окса-2,7а-диаза-2-фенил-циклопента[а]инден-8-илиден)-4-нитро-фенилазо-ацетонитрил (14а). Выход 96%. Т.пл. 305-307 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 8.23, 7.87 и 8.23, 7.82 и 8.23, 7.70 и 8.23 7.41 (четыре AA'XX', 4H, *J*=8.7 Гц, Ar); 7.55-7.25 (м, 5H, Ar); 5.42 и 5.31 и 5.16 и 5.06 (четыре д, 1H, *J*=9.3 Гц, CH); 4.93 и 4.85 и 4.76 и 4.70 (четыре д, 1H, *J*=9.0 Гц, CH); 4.43 (дт, 1H, *J*=9.5, *J*=4.3 Гц, CH) 4.274.11 (м , 1H, CH_2); 4.10-3.88 (м, 2H, CH_2); 3.82-3.56 (м, 2H, CH_2); 3.55-3.39 (м, 1H, CH_2). Масс-спектр, м/z (**I**, %): 458 (M^+, 40.8). Вычислено для $C_{23}H_{18}N_6O_5$: C, 60.26%; H, 3.96%; N, 18.33%. Найдено: C, 60.35%; H, 4.07%; N, 18.21%.

(1,3-Диоксооктагидро-5-окса-2,7а-диаза-2-фенил-циклопента[а]инден-8-илиден)-фенилазо-ацетонитрил (14с). Выход 45%. Т.пл. 254-256 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.74-7.56 и 7.58-7.20 (оба м, 10H, Ar); 5.28 и 5.20 (оба д, 1H, *J*=9.5 Гц, CH); 4.77 и 4.61 (оба д, 1H, *J*=9.0 Гц, CH); 4.32 (т, 1H, *J*=10.0 Гц, CH); 4.21-4.10 (м , 1H, CH_2); 4.08-3.88 (м, 2H, CH_2); 3.75-3.51 (м, 2H, CH_2); 3.47-3.32 (м, 1H, CH_2). Смесь изомеров в соотношении 3:2. Масс-спектр, м/z (**I**, %): 413 (M^+, 16.8). Вычислено для $C_{23}H_{19}N_5O_3$: C, 66.82; H, 4.63; N, 16.94%. Найдено: C, 66.59; H, 4.46; N, 17.02%.

Библиографический список

1. T.G. Deryabina, N.P. Belskaia, M.I. Kodess, W.Dehaen, S.Toppet, V.A. Bakulev. *Tetrahedron Letters*. **2006**. *Vol. 47*. 1853-1855.
2. L. Caglioti, G. Rosini, P. Tundo, A. Vigevani, “The Reaction of Arylazoalkenes with Dienophilic Compounds”; *Terahedron Letters*, **1970**, No.27, 2349-2352.

Синтез и свойства *феноксизамещенных* гетероциклических хинонов

Колодина Е.А.,* Шварцберг М.С., Грицан Н.П.

Институт химической кинетики и горения СО РАН, ул. Институтская 3, Новосибирск 630090.
Факс: (383) 330 7350; тел: (383) 333 3349; E-mail: katysh@list.ru

Синтезированы 2-фенил-11-феноксинафт[2,3-*f*]индол-5,10-дион и 2-изопропил-4,12-дифеноксинафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-дион – гетероциклические аналоги известного фотохрома - 6-фенокси-5,12-нафтаценхинона. При облучении УФ и видимым светом эти соединения подвергаются обратимой арилотропной изомеризации в соответствующие *ана*-хиноны. Определены соотношения изомеров в условиях фотостационарного равновесия. Измерены квантовые выходы обеих фотохимических стадий. Сравнительно устойчивая фотоиндуцированная *ана*-форма феноксинафтиндолдиона выделена в кристаллическом виде и охарактеризована. Определены константы скорости деструкции *ана*-хинонов в MeOH и 96%-ном этаноле и оценена их относительная стабильность.

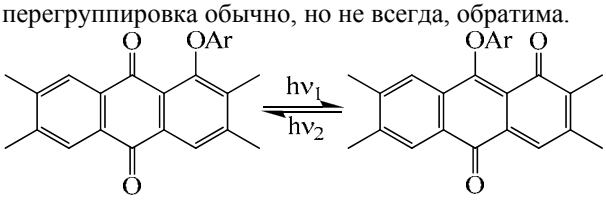
Введение

В Институте химической кинетики и горения СО РАН в течение ряда лет изучаются свойства ацетиленовых производных хинонов, ранее практически не известного класса ацетиленовых соединений. Разработаны методы их синтеза, выяснены особенности реакционной способности, выявлены неожиданные направления превращений[1]. Тем самым создана научная основа для вовлечения этих химически специфичных ацетиленовых производных в сферу органического синтеза. Применение алкинилхинонов как полиреакционных полупродуктов в синтезе открывает новые пути к труднодоступным и ценным хиноидным соединениям. Это имеет особенно важное значение, т.к. хиноны и хиноидные соединения в целом обладают уникальным комплексом полезных свойств. Среди них природные и синтетические лекарственные препараты, красители, фотоактивные вещества, редокс полимеры и т.д.

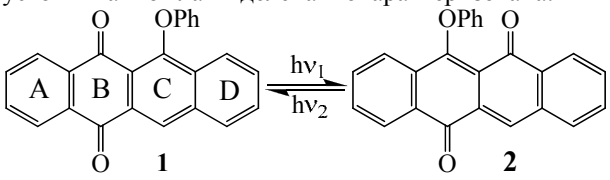
В настоящей работе осуществлен синтез фотохромных гетероциклических хинонов с применением в качестве ключевых интермедиатов ацетиленовых производных антрахинона и определены фотохимические характеристики полученных соединений.

Результаты и обсуждение

Полициклические *пара*-хиноны, содержащие арилоксигруппу в *пери*-положении к карбонильной группе, способны к арилотропной перегруппировке при облучении УФ или видимым светом[2-5]. Эта перегруппировка обычно, но не всегда, обратима.



Фотоиндуцированная *ана*-форма весьма реакционно способна по отношению к нуклеофилам. Даже следы воды, спирта и других нуклеофилов выводят ее из сферы фотоперегруппировки, уменьшают число циклов фотопревращений и приводят к гибели феноксихинона[4,6,7]. На фотохромные свойства соединений существенное влияние оказывают характер и положение заместителей в ядре[3-8]. Так, NH_2, RNH, R_2N-группы в положении 2 1-арилокси-9,10-антрахинонов делают фотоперегруппировку необратимой, но вместе с тем, повышают устойчивость *ана*-формы[8]. В отличие от этого, 2-ацетиламино- и 2-метоксизамещенные арилоксиантрахиноны являются типичными фотохромными соединениями[4]. Заметное улучшение фотохромных свойств *пери*-арилоксиантрахинонов (квантовый выход прямой и обратной реакций, положение равновесия, устойчивость *ана*-формы и т.д.) вызывает аннелирование ядра антрахинона по положениям 2,3 бензольным кольцом[2,5]. Перегруппировка 6-фенокси-5,12-нафтоценхинона (**1**) характеризуется приемлемыми квантовыми выходами и высоким содержанием *ана*-формы **2** в условиях фоторавновесия. *Ана*-форма **2** относительно устойчива и была выделена и охарактеризована.

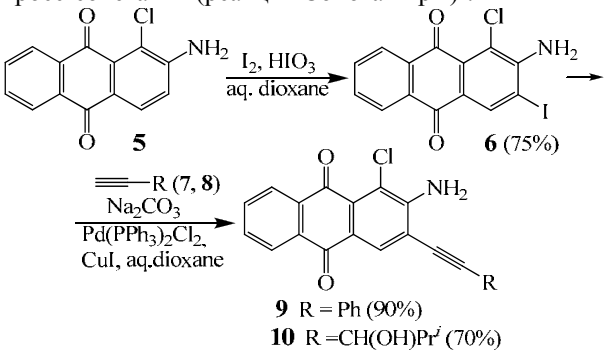


Есть сведения о применении хинона **1** в устройствах для записи информации и в светозащитных материалах[3,5,9].

Таким образом, азотсодержащие заместители в положении 2 и 2,3-конденсированный бензольный цикл значительно влияют на фотохимические свойства *пери*-арилоксиантрахинонов. Принимая во внимание эту зависимость, мы сочли целесообразным изучить фотоперегруппировку N-гетероциклических аналогов нафтоценхинона **1**, в которых атом азота гетероцикла непосредственно связан с положением 2 антрахинонового фрагмента. Предполагалось, что аннелирование

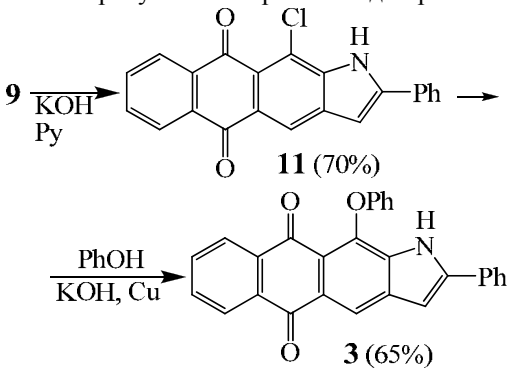
феноксиантрахинона 5-членным π-электроноизбыточным пиррольным кольцом приведет к улучшению фотохромных характеристик. Напротив, конденсация с акцепторным пиридиновым циклом должна иметь противоположный эффект за счет понижения устойчивости сооветствующего *ана*-хинона. Однако в том и другом случае можно было ожидать потери обратимости фотоперегруппировки.

Пери-феноксихиноны 11-фенокси-2-фенилнафт[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**3**) и 2-изопропил-4,12-дифеноксинафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-дион (**4**) синтезированы в рамках общего «ацетиленового подхода»[1,10]. В качестве ключевых предшественников использованы *виц*.-аминоацетиленовые производные антрахинона. Для их получения стартовым соединением служил 2-амино-1-хлорантрахинон (**5**). Амин **5** иодировали смесью I_2 и HIO_3 в 2-амино-3-иод-1-хлорантрахинон (**6**)[11], который далее конденсировали с терминальными ацетиленами **7** и **8** по модифицированной методике Pd,Cu-катализируемого кросс-сочетания (реакция Соногаширы)[1].

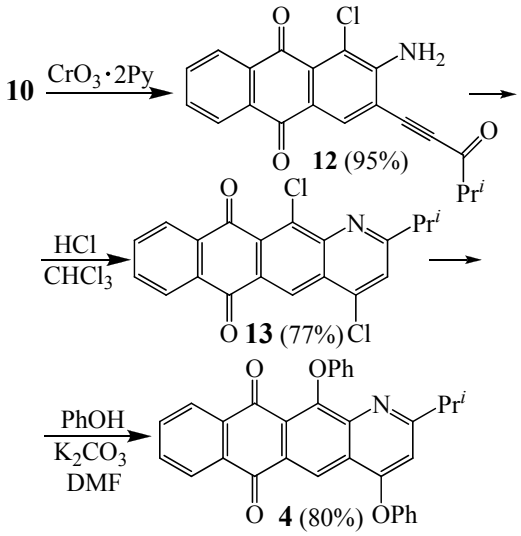


9 R = Ph (90%)
10 R =CH(OH)Pr^i (70%)

Фенилэтиниламин **9** циклизовали в 2-фенил-11-хлорнафт[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**11**) нагреванием в пиридине в присутствии каталитических количеств КОН при 115 °С. Атом хлора в нафтиндолдионе **11** замещали на феноксигруппу действием фенола и КОН в присутствии порошка меди при 170-175 °**С**.



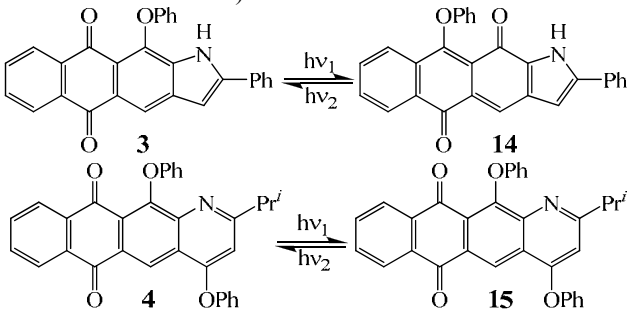
Для аннелирования антрахинона пиридиновым кольцом ацетиленовый спирт **10** предварительно селективно окисляли реагентом Коллинса в кетон **12**, который затем вводили в гетероциклизацию недавно описаным нами методом[12]. Полученный таким путем дихлорнафтохинолиндион **13** взаимодействием с фенолом в присутствии K_2CO_3 в ДМФА при 120 °**С** превращали в конечный 2-изопропил-4,12-дифеноксинафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-дион (**4**).



Было установлено, что синтезированные гетероциклические *пери*-феноксихиноны **3** и **4**, подобно аналогичным производным других полициклических хинонов, претерпевают перегруппировку при облучении УФ и видимым светом. Наблюдающиеся при этом изменения в электронных спектрах поглащения бензольных растворов этих соединений и хроматографический анализ свидетельствуют о появлении и накоплении в процессе облучения продукта перегруппировки. Накопление перегруппированных продуктов в растворах концентрации $1.1\div1.4\times10^{-4}$ М под светом λ=436 нм прекращается через 70 и 150 с для соединений **3** и **4** соответственно, и затем их содержание не изменяется. Вместе с тем, облучение полученных растворов длинноволновым светом λ=546 нм, который поглащается только фотоиндуцированными формами, приводит к полному восстановлению первоначальных спектров *пара*-хинонов. Эти эксперименты указывают на обратимость перегруппировки и характерны для фотоизомеризации *пара*-хиноидной структуры в *ана*-хиноидную. Соединение, образующееся при фотоперегруппировке *пара*-хинона **3**, как и ожидалось, оказалось относительно стабильным и было выделено из смеси с **3** ПТСХ и охарактеризовано. Его строение как *ана*-хинона **14** подтверждено данными спектра ЯМР ^{1}H и масс-спектра высокого разрешения. Насколько нам известно, это один из немногих случаев выделения фотоиндуцированных *ана*-хинонов в индивидуальном виде. *Ана*-хинон 2-изопропил-4,11-дифеноксинафто[2,3-*g*]хинолин-6,12-дион (**15**) оказался гораздо менее устойчив по отношению к нуклеофилам, и его не удалось выделить из смеси с *пара*-хиноном **4**. Соотношение изомеров **4**, **15** в смеси определялось высокоэффективной жидкостной хроматографией. Таким образом, фотохимические превращения *пара*-хинонов **3** и **4** могут быть представлены схемой 6.

В условиях фотостационарного равновесия отношения хинонов **3**:**14** и **4**:**15** соответственно 38:62 и 31:69. Измерены квантовые выходы прямой и

обратной реакций. Для нафтиндолдиона **3** они равны 0.22 (436 нм) и 0.015 (546 нм), для нафтохинолиндиона **4** – 0.34 (436 нм) и 0.09 (546 нм) (для 6-арилоксинафтоценхинонов квантовые выходы 0.34 – 0.6 и 0.049[13,14]).



Чтобы оценить относительную устойчивость синтезированных *ана*-хинонов **14** и **15**, мы измерили кинетику деструкции этих соединений и *ана*-нафтаценхинона **2** в MeOH. Константы скорости реакций возрастали в ряду **14**, **2**, **15** и составили 2.62×10^{-4} c^{-1} (τ = 64 мин), 2.74×10^{-4} c^{-1} (τ = 60 мин), 1.41×10^{-3} c^{-1} (τ = 12 мин). Сопоставимую и даже большую устойчивость синтезированного **14** по сравнению с известным **2** отражают и константы их деструкции в 96%-ном этаноле: 7.6×10^{-5} c^{-1} (τ = 3.7 ч) и 1.1×10^{-4} c^{-1} (τ = 2.5 ч).

Таким образом, замена в феноксинафтоценхиноне **1** бензольного кольца D пиррольным несколько повышает, а пиридиновым заметно уменьшает стабильность фотоиндуцированной *ана*-формы.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H зарегистрированы на приборе Bruker DPX 200 в $CDCl_3$ при 20 °C. ИК-спектры записаны на спектрометре Bruker Vector 22, УФ спектр – на спектрометре UV-Vis Shimadzu 2401PC. Масс-спектр высокого разрешения зарегистрирован на приборе Thermo Electron Corporation DFS. При фотолизе бензольных растворов **3**, **4** использованы линии 436 и 546 нм излучения ртутной лампы высокого давления, выделенные с помощью водного фильтра и комбинации стеклянных фильтров. Жидкостная хроматография выполнена на хроматографе Agilent LC 1200, колонка аналитическая 4.6×150 мм ZORBAX Eclipse XBD - C 18, силикагель, размер пор 80 Å. Спектроскопические и аналитические данные отвечают строению всех синтезированных соединений.

Состав смеси *пара*- и *ана*-хинонов **3**, **14** определяли следующим образом. Аликвоту бензольного раствора **3** известной концентрации облучали до фотостационарного состояния. Образующуюся смесь **3**, **14** разделяли ПТСХ на пластинах Silufol. Изомер **3** количественно извлекали известным объемом смеси бензола и AcOEt, определяли его содержание при помощи УФ-спектроскопии и вычисляли соотношение **3**:**14**. Эксперимент повторяли не менее, чем 3 раза. Полнота выделения **3** из раствора этим способом подтверждена специальными экспериментами. Точность определения составляет ±2%. Состав смеси **4**, **15** определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, на колонке с обращенной фазой. В качестве растворителя использовали ацетонитрил 100%, поток 1 мл/мин, объем пробы 20 мкл. Квантовые выходы измеряли используя изомеризацию 2-диметиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона в бензоле как актинометрическую фотореакцию с квантовым выходом 0.1.

Библиографический список

1. Шварцберг М.С., Барабанов И.И., Феденок Л.Г. // *Успехи химии.* **2004**. *Т.73*. С. 171.
2. Герасименко Ю.Е., Потелещенко Н.Т. // *Ж. Орган. химии*. **1971**. *Т. 7*. С. 2413.
3. Ельцов А.В. // *Органические фотохромы*. Ленинград: Химия. **1982**. С.224.
4. Gritsan N.P., Klimenko L.S. // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem*. **1993**. *V. 70*. P. 103.
5. Barachevsky V.A. // *Organic photochromic and thermochromic compounds.* Eds. Crano J.C., Guglielmetti R. New-York: Plenum press. **1999**. *V. 1*. P. 267.
6. Gritsan N.P., Klimenko L.S., Leonenko Z.V., Mainagashev I.Ya., Mamatyuk V.I., Vetchinov V.P. // *Tetrahedron*. **1995**. *V. 51*. P. 3061.
7. Klimenko L.S., Leonenko Z.V., Gritsan N.P. // *Mol. Cryst. Liq. Cryst*. **1997**. *V. 297*. P. 181.
8. Фокин Е.П., Русских С.А., Клименко Л.С., Русских В.В. // *Изв. СО АН СССР, Сер. хим. н*. **1978**. С. 110.
9. Buchholtz F., Zelichenok A., Krongauz V. // *Macromolecules*. **1993**. *V. 26.* P. 906.
10. Cacchi S., Fabrizi G. // *Chem. Rev*. **2005**. *V. 105*. P.2873.
11. Шварцберг М.С., Пискунов А.В., Мороз А.А. // *Изв. АН СССР, Сер хим*. **1990**. С. 1101.
12. Shvartsberg M.S., Kolodina E.A. // *Mendeleev Commun*. **2008**. *V. 18*. P. 109.
13. Malkin J., Zelichenok A., Krongauz V., Dvornikov A.S. Rentzepis P.M. // *J. Am. Chem. Soc*. **1994**. *V. 116*. P. 1101.
14. Yokoyama Yas., Fukui S., Yokoyama Yay. // *Chem. Lett*. **1996**. P.355.

Новый молекулярный переключатель на основе краун-содержащих стириловых красителей ряда бензотиазола

Кондратюк Д.В.,*[а] Ведерников А.И.,[а] Дмитриева С.Н.,[а] Кузьмина Л.Г.,[б] Громов С.П.[а]

[а] *Центр фотохимии РАН, Новаторов 7а, Москва, 119421, Факс: 495 936 1255; тел: (495) 935 0116; E-mail:kondratuk@photonics.ru*
[б] *Институт общей и неорганической химии РАН, Ленинский пр-т 31, 119991 Москва.*

Разработан синтез и исследованы физико-химические свойства нового класса молекулярных переключателей на основе краун-содержащих стириловых красителей ряда бензотиазола. Структура образующихся внутримолекулярных комплексов изучена методами ЯМР УФ спектроскопии.

Введение

Создание наноразмерных устройств и машин из молекулярных компонентов является одной из наиболее перспективных областей современной науки.[1,2] Фоточувствительные краунсодержащие соединения являются удобными объектами для этих целей, обеспечивая широкие возможности фотоуправления самоорганизацией и свойствами этих структур.[3]

До настоящего времени основное внимание уделялось фотопереключаемым краунсодержащим системам на основе производных азобензола, в которых «переключение» достигается с помощью *E*–*Z* изомеризации двойной связи N=N.[1,4,5] Однако производные азобензола имеют ряд недостатков, такие как невыраженные фотохромные свойства из-за наличия n→π-перехода и отсутствие флуоресценции. Фотохромизм непредельных соединений выражен гораздо отчетливее, они хорошо флуоресцируют и синтетически более доступны по сравнению с азосоединениями. В то же время, возможности использования реакции *транс-цис*-фотоизомеризации краунсодержащих непредельных соединений остаются нереализованными в полной мере.

В данной работе представлен синтез 18-краун-6-содержащего стирилового красителя, имеющего *N*-аммонийгексильный заместитель, и модельного красителя **1b**, обладающего идентичной структурой хромоионофорного фрагмента по сравнению с **1a**, но не имеющего функциональной группы в составе *N*-заместителя. Особенностью красителя **1a** ялвляется то, что он работает в красной области видимого спектра, представляющей особый интерес с точки зрения возможного применения.

Экспериментальная часть

Красители **1a,b** синтезировали конденсацией четвертичных солей **2a,b** с 5'-формил-*N*-метилбензоаза-18-краун-6-эфиром (схема 1). Соли **2a,b** получали кватернизацией 2-метилбензотиазола бромидом бромгексиламмония или этилиодидом соответственно, с последующей обработкой конц. $HClO_4$; бромид бромгексиламмония синтезировали исходя из соответствующего аминоспирта по методике, использованной нами ранее.[6] Синтез 5'-формил-*N*-метилбензоаза-18-краун-6-эфира был осуществлен согласно методике, разработанной в лаборатории синтеза и супрамолекулярной химии фотоактивных соединений Центра фотохимии РАН ранее.[7]

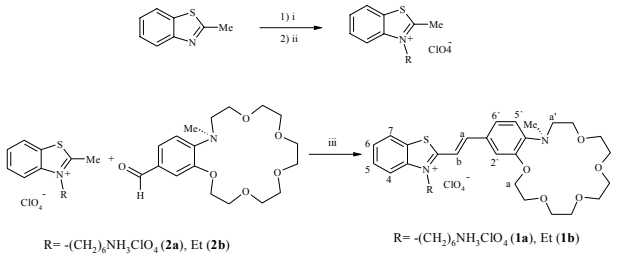


Схема 1. Синтез **1a,b.** Реагенты и условия: (i) $Br(CH_2)_6NH_3Br$ или EtI, 160°C, 18 ч; (ii) $HClO_4$ (70%); (iii) Py, 78 °C, 20 ч

Красители **1a,b** охарактеризованы спектроскопией ЯМР ^1H и 2D NOESY и имеют *E*-конфигурацию этиленовой связи согласно значению КССВ ($^3J_{Ha,Hb}$ = 15.9 Гц).

Результаты и обсуждение

Красители **14** и **15** в MeCN имеют широкие длинноволновые полосы поглощения с максимумом около 525 нм (рис.1, кривые *1* и *2*).

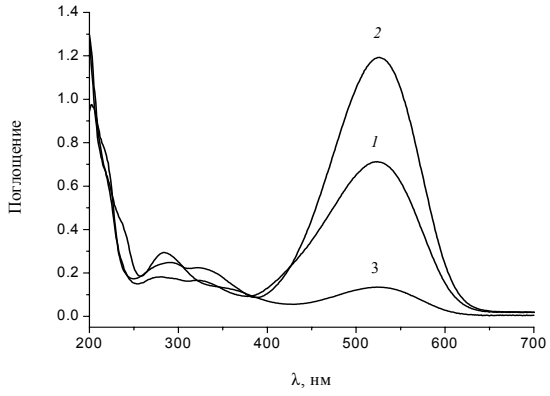


Рис. 1. Спектры поглощения (*E*)-**1a** (*1*) и (*E*)-**1b** (*2*) (2.0×10^{-5} M, MeCN , 1 см кювета, комн. темп.) и фотостационарное состояние **1a** (*3)* (облучение светом с длиной волны 546 нм).

Исследование методом спектроскопии ЯМР ^{1}H красителя **1a** в растворе MeCN–d_3 показало существенное смещение большинства сигналов ароматических протонов **1a** в область сильных полей по сравнению с соответствующими сигналами **1b**. Такое спектральное поведение можно объяснить из предположения, что образуются димерные комплексы, в которых ароматические протоны одной молекулы красителя **1a** попадают в область экранирования другой молекулы (**Схема №2**). Методом конкурентного ЯМР ^{1}H титрования было определено значение константы устойчивости димерного комплекса **1a**. Предварительно было определено значение константы устойчивости комплекса модельного красителя **1b** с $EtNH_3^+ClO_4^-$, lg$K$ = 2.96±0.01. Для определения константы димеризация комплекса **1a** проводили ЯМР ^{1}H титрование в системе **1a**/$EtNH_3^+ClO_4^-$и вычисляли искомую константу, lg$K_{уст}$ = 5.12±0.05. При этом константе устойчивости комплекса красителей **1a** с $EtNH_3^+ClO_4^-$ придавали фиксированное значение lg$K$ = 2.96.

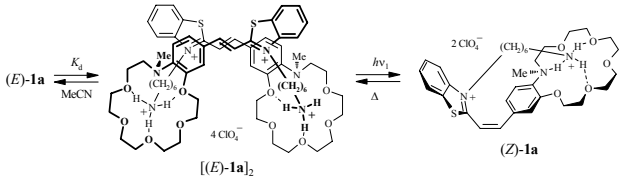


Схема 2. Темновая ассоциация **1a** в растворе MeCN и образование им катион-«накрытого» комплекса при облучении видимым светом.

Облучение раствора **1a** в MeCN видимым светом приводит к снижению интенсивности длинноволнового поглощения (рис.**1**, кривая *3*). При этом наблюдается значительная глубина изомеризации и, кроме того, имеет место сильный сдвиг спектра поглощения в коротковолновую область по сравнению со спектром необлученного красителя, что соответствует изменению окраски раствора от малиновой (до облучения) к почти бесцветной (после облучения). Совокупность этих эффектов, по – видимому, свидетельствует о образовании **1a** при *E-Z* изомеризации соответствующего катион–«накрытого» комплекса, в котором молекулы (*Z*)-**1a** принимают неплоскую конформацию с сильным нарушением сопряжения в хромофорном фрагменте (схема 2).

Библиографический список

1. Feringa B.L. *Molecular Switches*. Weinheim: Wiley-VCH, **2001.**
2. Balzani V., Credi A., and Venturi M. *Molecular Devices and Machines: A Journey into the Nano World.* Weinheim: Wiley-VCH, **2003**.
3. Громов С.П., Алфимов М.В. //*Изв. АН, Сер. хим*. **1997**. С. 641.
4. Shinkai S., Ishihara M., Ueda K. and Manabe O. //*J. Chem. Soc., Perkin Trans.// 2*, **1985**, P. 511.
5. Shinkai S., Yoshida T., Manabe O. and Fuchita F. //*J. Chem. Soc., Perkin Trans.// 1*, **1988**, P. 1431.
6. Vedernikov A.I., Kondratuk D.V., Lobova N.A., Valova T.M., Barachevsky V.A., Alfimov M.V. and Gromov S.P. // *Mendeleev Commun*.// **2007**, *17*, P. 264.
7. Дмитриева С. Н., Тихонова О. В., Громов С. П. //*Журн. Орг. Хим.*// **2005**, 41, С. 1415.

Первые тиопроизводные 5-гидрокси-3-пирролин-2-она

Косолапова Л.С.,*[а] Курбангалиева А.Р.,[а] Лодочникова О.А.,[б] Бердников Е.А,[а] Чмутова Г.А.[а]

[а] *Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета, ул. Кремлевская, 18, г. Казань. Факс: 843 231 5416; тел: 843 231 5462; E-mail: almira@ksu.ru*
[б] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. ак. Арбузова, 8, г. Казань. Факс: 843 273 2253; тел: 843 272 7573; E-mail: olga@iopc.knc.ru*

Разработан подход к синтезу различных серосодержащих производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, основанный на аммонолизе соответствующих 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов. В реакциях с первичными аминами в среде диэтилового эфира получены *N*-замещенные 5-гидрокси-4-*n*-толилтио-3-хлор-3-пирролин-2-оны. Синтезирована и спектрально охарактеризована целая серия новых тиоэфиров фуранонового и пирролинонового ряда. Строение всех соединений доказано методами ИК, ЯМР ^{1}H спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. Методом РСА охарактеризована кристаллическая структура и картина межмолекулярных водородных связей пяти соединений пирролинонового ряда. Найдено конгломератообразующее соединение, показана перспективность попыток его препаративного разделения на энантиомеры методом кристаллизации с хиральной затравкой.

Введение

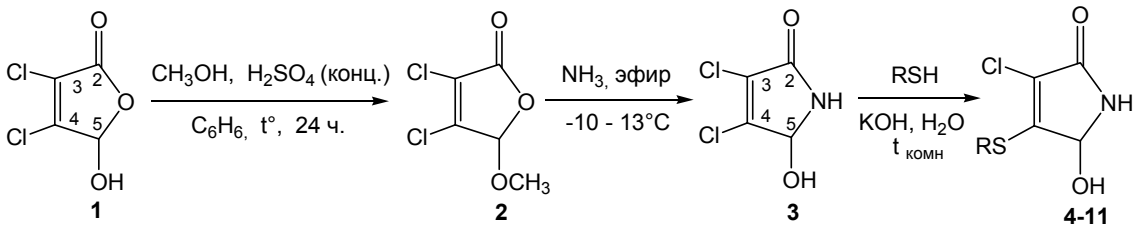
Неугасающий интерес к химии ненасыщенных γ-лактамов связан с их распространенностью в природе, огромными синтетическими возможностями и широким применением в медицине и сельском хозяйстве благодаря огромному спектру проявляемой ими биологической активности. Среди соединений пирролинонового ряда обнаружены вещества, обладающие противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, противоопухолевой активностью[1-4]. Наиболее яркими примерами биологически активных препаратов на основе 3-пирролин-2-онов, применяемых в медицине, являются иммунодепрессант микролин *A8* и *B9*, противоопухолевый препарат *Jatropham* и ингибитор скопления тромбоцитов *PI-091*. 3-Пирролин-2-оны играют также важную роль в синтезе биологически активных веществ, не содержащих лактамный цикл, включая различные алкалоиды и необычные γ-аминокислоты, такие как статин и его аналоги[1].

Объектом наших иследований был выбран 5-гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-он **3**, в молекуле которого имеется целый ряд различных реакционных центров. Это соединение можно рассматривать также как азотсодержащий гетероциклический аналог мукохлорной кислоты **1**, которая изучена широко и подробно в реакциях с разнообразными электрофильными и нуклеофильными реагентами[5]. Несмотря на то, что пирролинон **3** впервые был синтезирован более ста лет назад[6], в отличие от кислородного аналога, его строение и химические свойства изучены крайне мало[7], а реакции с серосодержащими реагентами в литературе не описаны вообще. Целью данной работы являлся направленный синтез тиопроизводных 3-пирролин-2-она разного структурного типа, содержащих арилтио-заместители в различных положениях лактамного цикла (атомы C_3, C_4 и C_5). Самостоятельной задачей исследования мы считали изучение структуры исходного пирролинона **3** и его тиопроизводных в твердом состоянии и в растворах, а также возможностей участия в межмолекулярных взаимодействиях.

Результаты и обсуждение

Синтез пирролинона **3**[7] проводили при пропускании аммиака через эфирный раствор 5-метокси-3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранона **2** при -10-13ºС (схема 1). Фуранон **2** получен при длительном кипячении мукохлорной кислоты **1** с метанолом в бензоле в присутствии концентрированной H_2SO_4.

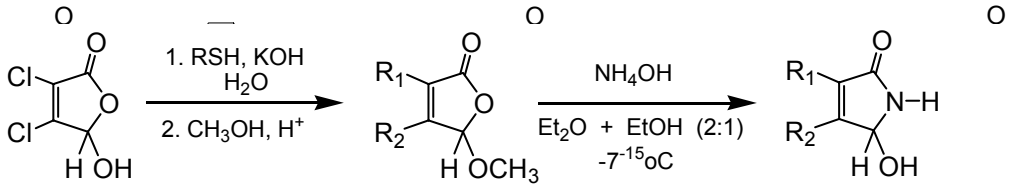
Анализ спектров ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C пирролинона **3**, зарегистрированных в органических



1 **2** **3** **4-11**

R = C_6H_5 (**4**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**5**), 4-$C_2H_5C_6H_4$ (**6**), 4-ClC_6H_4 (**7**), 4-BrC_6H_4 (**8**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**9**) 1-нафтил (**10**), $C_6H_5CH_2$ (**11**)

Схема 1. Синтез 3-пирролин-2-она **3** и новых тиоэфиров **4-11** пирролинонового ряда



1 **15-16** **17-18**

15, 17 R_1 = 4-$CH_3C_6H_4S$, R_2 = Cl; **16, 18** R_1 = 4-$CH_3C_6H_4S$, R_2 = 4-$CH_3C_6H_4S$

Схема 3. Синтез 3-моно- и 3,4-дитиозамещенных 3-пирролин-2-онов **17** и **18**

растворителях ($CDCl_3$, ДМСО-d_6, ацетон-d_6) и в водном растворе щелочи, показал, что его молекула не склонна к кольчато-цепной таутомерии, как это наблюдается для мукохлорной кислоты **1**[5]. Кристаллическая структура пирролинона **3** изучена методом РСА (пространственная группа $P2_1/c$, рис. 1а). В кристалле молекулы **3** образуют бесконечные цепочки вдоль одной из кристаллографических осей за счет водородных связей. Метод РСА позволил выявить межмолекулярные водородные связи в кристалле **3**: между NH-группой одной молекулы и карбонильным атомом кислорода другой молекулы пирролинона, между атомом водорода ОН группы одной молекулы и карбонильным атомом кислорода другой молекулы пирролинона (рис. 1а).

Ранее нами были подробно исследованы реакции кислородного аналога **1** с ароматическими и алифатическими тиолами в разных условиях[8]. В присутствии триэтиламина реакции **1** с тиофенолами протекают с замещением на арилтиогруппу атома хлора у атома углерода C_4 лактонного цикла, в кислой среде замещается гидроксильная группа у атома C_5. А при проведении реакции в водном растворе едкого кали, где 5-гидрокси-2(5*H*)-фураноны преимущественно находятся в своей ациклической форме, атака *S*-нуклеофила идет по атому углерода C_3 и после подкисления реакционной смеси образуется 3-арилтиопроизводное[8].

В аналогичных экспериментальных условиях мы изучили реакции пирролинона **3** с тиофенолами и охарактеризовали активность различных реакционных центров в его молекуле по отношению к *S*-нуклеофилам. В реакциях в присутствии триэтиламина как основания при длительном кипячении реагентов и катализатора были выделены с низкими выходами продукты замещения атома хлора у атома углерода C_4 лактамного цикла и исходный пирролинон **3**. В кислой среде также наблюдалась гораздо более низкая реакционная способность пирролинона **3** по отношению к *S*-нуклеофилам по сравнению с мукохлорной кислотой **1**: в присутствии различных кислотных катализаторов (конц. серная кислота, *n*-толуолсульфокислота, полифосфорные кислоты) с тиофенолами пирролинон не реагировал вообще.

При проведении реакции соединения **3** с тиолами различного строения в водном растворе едкого кали с выходами 60-90% получены устойчивые на воздухе 4-арилтио-5-гидрокси-3-хлор-3-пирролин-2-оны **4-11** (схема 1). Строение новых тиоэфиров пирролинона доказано методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H продуктов **4-11**, зарегистрированных в ацетоне-d_6, являются очень близкие химические сдвиги метинового протона и протона гидроксильной группы у C_5; в области 5.2-5.6 м.д можно наблюдать картину, характерную для ABX спиновой системы протонов.

Необходимо подчеркнуть, что в одних и тех же условиях (водный раствор КОН, $t_{комн}$) мукохлорная кислота **1** дает продукты 3-монозамещения[8], а пирролинон **3** реагирует с тиофенолами с образованием продуктов замещения атома хлора у атома углерода C_4 лактамного цикла **4-11**.

Для дополнительной проверки этого экспериментального факта мы провели встречные синтезы некоторых 4-арилтиопирролинонов в соответствии со схемой 2. При взаимодействии метилового эфира мукохлорной кислоты **2** с *n*-метил, *n*-хлор, *n*-бромтиофенолами в присутствии триэтиламина в эфире получали новые 5-метокси-4-арилтио-2(5*H*)-фураноны **12-14**. На следующей стадии осуществляли аммонолиз полученных продуктов и с хорошими выходами выделяли пирролиноны **5**, **7**, **8**. Реакцию проводили при перемешивании водного раствора аммиака с соединениями **12-14** в смеси диэтилового эфира и этанола (2:1) в течение 3-5 часов при *t* = -15 - -7°C. Выдерживание реакционной смеси при низкой температуре имеет важное значение, поскольку позволяет предотвратить образование других продуктов, предположительно, продуктов аминирования у атомов углерода C_3 и C_5.

Сравнительный анализ спектральных характеристик и значений температур плавления соединений **5**, **7**, **8**, полученных прямым тиилированием пирролинона **3** (схема 1) и при использовании аммонолиза 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов **12-14** (схема 2), заведомо содержащих арилтиозаместители у атома углерода C_4, показал идентичность продуктов, полученных разными методами. Это еще раз подтверждает тот факт, что гетероциклы **1** и **3** реагируют с тиофенолами в водном КОН по-разному.

Кристаллическая структура соединения **5** изучена методом РСА и сопоставлена с кристаллической структурой незамещенного пирролинона **3** (рис. 1). Основным структурообразующим мотивом кристаллов обоих соединений являются водородные

связи бифуркатного типа, в которых карбонильный атом кислорода одной молекулы связан с NH и OH группами двух разных молекул. Однако появление заместителя в положении C_4 меняет способ кристаллической упаковки – вместо плоских водородносвязанных лент, как в кристалле **3** (рис. 1а), молекулы соединения **5** объединяются в сдвоенные столбцы (рис. 1б). Кроме того, интересно отметить, что каждый водородносвязанный ассоциат в кристалле **3** образован молекулами одинаковой хиральности, таким образом, кристалл в целом представляет собой последовательное чередование гомохиральных слоев. В случае тиозамещенного пирролинона **5** реализуется гетерохиральный тип образующихся водородносвязанных ассоциатов, т.е. с помощью межмолекулярных взаимодействий связаны молекулы противоположной хиральности.

Метод аммонолиза других 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов **15** и **16** позволил получить продукт 3-монотиозамещения **17** и 3,4-дизамещенный пирролинон **18** (схема 3). Этот метод получения является весьма привлекательным, поскольку синтез данных продуктов прямым введением SR-заместителей в молекулу пирролинона **3** по реакции нуклеофильного замещения (так как это происходит в случае фуранона **1**[8]) представляется нам пока маловероятным. При попытке получить 3,4-дизамещенный пирролинон **18** в реакции **3** с двухкратным избытком *n*-тиокрезола в водном растворе щелочи был выделен продукт 4-монозамещения **5**.

Таким образом, используя в качестве исходных соединений соответствующие производные 5-метокси-2(5*H*)-фуранона, заведомо содержащих арилтиозаместители в конкретных положениях циклической системы, в реакциях с водным раствором аммиака можно получить 3- и 4-региоизомерные тиоэфиры пирролинона, а также синтезировать 3,4-дизамещенный продукт. Учитывая гораздо более низкую реакционную способность азотистого гетероцикла по сравнению с его кислородным аналогом в реакциях нуклеофильного замещения необходимо отметить такие достоинства предложенного метода, как быстрота протекания реакции, легкость проведения синтеза и разработки реакционных смесей и хорошие выходы конечных чистых продуктов.

Отдельной задачей данной работы являлся синтез серосодержащих производных *N*-замещенных пирролинонов, которые, в принципе, могут образоваться при использовании в реакции аммонолиза первичных аминов вместо аммиака. В реакциях фуранона **12** с различными аминами в среде диэтилового эфира получены *N*-замещенные 5-гидрокси-4-*n*-толилтио-3-хлор-3-пирролин-2-оны **19-22** (схема 4). Строение новых пирролинонов **19-22** доказано спектральными методами, состав подтвержден элементным анализом. Спектры ЯМР ^{1}H содержат сигналы метильных протонов в сильных полях, АВ-квадруплет, соответствующий метиновому протону и протону гидроксильной группы у атома углерода C_5 в области 5.1 – 5.7 м.д., а также сигналы ароматических протонов в области 7.0 – 7.5 м.д. В спектре продуктов реакций с бензиламином **19** и 4-метилбензиламином **20** диастереотопные метиленовые протоны проявляются в виде АВ-квадруплета при 4.2-4.8 м.д.

Метиленовые протоны –N-CH_2-CH_2-CH_2-OH фрагмента в молекуле **22** образуют ABCDEFG спиновую систему и представлены в спектре ЯМР ^{1}H в виде двух сложных мультиплетов. Первый мультиплет в сильных полях относится к сигналам метиленовых протонов «средней» CH_2 группы с близкими химическими сдвигами (1.71 и 1.73 м.д.). Второй сложный мультиплет образуют протоны метиленовых групп, связанных с гетероатомами. Протон гидроксильной группы CH_2OH проявляется в виде триплета при 3.65 м.д. Нами расчитаны химсдвиги всех протонов и все константы спин-спинового взаимодействия протонов ABCDEFG и ABCDE спиновых систем молекул **22** и **21**.

Продукты **19** и **20** являются кристаллическими. Метод РСА показал, что соединение **19** кристаллизуется из бензола особым способом. Его структура расшифрована в гексагональной пространственной группе $P6_5$, которая не содержит инвертирующих элементов симметрии, таких, как плоскость или центр симметрии, и поэтому относится к классу так называемых хиральных групп. Таким образом, соединение **19** представлено в исследованном кристалле одним энантиомером. По-видимому, полное спонтанное разделение энантиомеров произошло на стадии кристаллизации, т.е. образовался так называемый конгломерат (механическая смесь право- и левовра-щающих кристаллов). Измерено удельное вращение двух разных кристаллов соединения **19**, показано, что один является лево-, другой правовращающим.

Интерес к спонтанному разделению энантиомеров, наблюдаемый в последние десятилетия, вызван его большой практической ценностью – в настоящее время это наиболее простой и дешевый способ получения энантиочистых образцов хиральных соединений[9]. Обнаруженная тенденция соединения **19** кристаллизоваться со спонтанным разделением энантиомеров с образованием достаточно крупных кристаллов, для которых характерно группироваться по признаку одинаковой хиральнос-

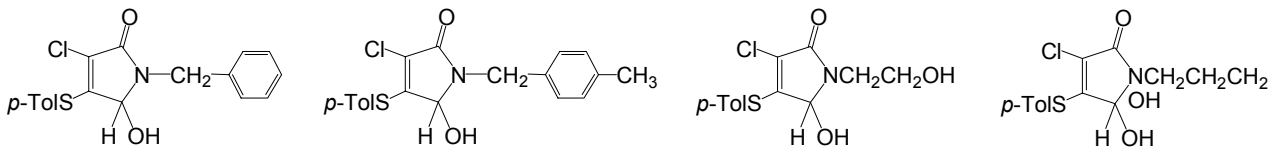


Схема 4. *N*-замещенные 5-гидрокси-4-*n*-толилтио-3-хлор-3-пирролин-2-оны **19-22**

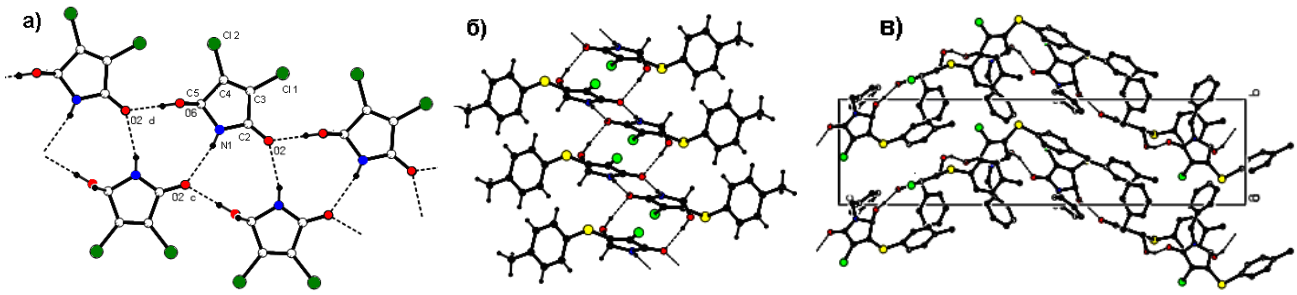


Рис. 1. Водородные связи в кристалле пирролинонов: а) **3**, б) **5**, в) **19.**

ти, позволяет надеяться на перспективность попыток препаративного разделения этого соединения на энантиомеры путем кристаллизации с хиральной затравкой. Исследования в данном направлении будут нами продолжены.

Молекула продукта реакции с бензиламином **19** в отличие от изученных методом РСА пирролинонов **3**, **5** и **18** «теряет» один донорный центр – NH-группу, поэтому система межмолекулярных водородных связей в кристалле **19** несколько упрощена: за счет взаимодействия гидроксильного атома водорода с карбонильным атомом кислорода молекулы образуют спирали вокруг оси шестого порядка (рис. 1в). Один виток спирали составляют 6 молекул соединения **19**.

Соединение **20** которое имеет лишь небольшое структурное отличие, не показало склонности к спонтанному разделению энантиомеров (пространственная группа центросимметричная ($P2_1$), что указывает на присутствие обоих энантиомеров в элементарной ячейке). Молекулы **20** в кристалле образуют бесконечные цепочки, за счёт системы водородных связей между гидроксильным атомам водорода одной молекулы и карбонильным атомом кислорода другой молекулы, однако в отличие от подобных связей в *N*-бензильном производном **19**, цепочки являются гетерохиральными, т.е. в них чередуются молекулы противоположной хиральности.

Экспериментальная часть

Общая методика аммонолиза 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов 12-16. К охлажденному при t = -15-10°C 25% водному раствору аммиака (10 мл) медленно добавляли охлажденный раствор фуранона **12-16** (4 ммоль) в смеси этанола и эфира (1:2, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при t=-15-7°C, контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Выпавший осадок перекристаллизовывали из смеси бензол-ацетон (3:1).

Метод синтеза пирролинонов 19-22 аналогичен вышеописанному. Использовали избыток первичного амина (1.5 моль), реакции проводили в эфире. Реакционные смеси выдерживали при комнатной температуре.

Библиографический список

1 Saygili N., Altunbaş A., Yeşilada A. // *Turkish Journal of Chemistry*, **2006**. *V. 30*. P. 125.
2 Cuiper A.D., Kouwijzer M.L.C.E., Grootenhuis P.D.J., Kellogg R.M., Feringa B.L. // *Journal of Organic Chemistry* **1999**. *V. 64*. P. 9529.
3 Shiraki R., Sumino A., Tadano K.-I., Ogawa S. // *Journal of Organic Chemistry* **1996**. *V. 61*. P. 2845
4 Agatsuma T., Akama T., Nara S., Matsumiya S., Nakai R., Ogawa H., Otaki S., Ikeda S., Saitoh Y., Kanda Y. // *Organic Letters* **2002**. *V. 4*. P. 4387.
5 Bellina F., Rossi R. // *Current Organic Chemistry* **2004**. *V. 8*. P. 1089.
6 Hill H.B., Cornelison R.W. // *American Chemical Journal* **1894**. *V. 16*. P. 277.
7 Duczek W., Jähnisch K., Kunath A., Reck G., Winter G., Schulz B. // *Liebigs Annalen der Chemie* **1992**. *V. 8*. P. 781.
8 Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements* **2007**. *V. 182*. P. 607.
9 Pérez-García L. // *Chemical Society Reviews* **2007**. *V. 36*. P. 941.

Реакции алкенов и алкинов с элементным фосфором и РН-аддендами: синтез органических фосфинов и фосфинхалькогенидов*

Куимов В.А., Волков П.А., Малышева С.Ф., Белогорлова Н.А., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А.

[a] *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, г. Иркутск 664033; Факс: 7(3952)419-346; тел: 42-24-36; E-mail: mal@irioch.irk.ru*

Получена новая фундаментальная информация о закономерностях реакций алкенов (стиролы, виниловые эфиры) и алкинов (ацетилен, его алкил-, арил- и гетарилзамещенные) с элементным фосфором и РН-аддендами (PH_3, вторичные фосфины и фосфинхалькогениды). В зависимости от условий реакции, а также от природы кратной связи и фосфорилирующего реагента фосфорилирование протекает по схеме радикального или нуклеофильного присоединения и приводит к практически важным органическим фосфинам и фосфинхалькогенидам, в том числе, к функциональным и ненасыщенным.

Введение

Реакции алкенов и алкинов с элементным фосфором и РН-аддендами являются одним из наиболее удобных, атом-экономных и экологически приемлемых методов синтеза органических фосфинов и фосфинхалькогенидов[1], широко используемых в качестве лигандов для дизайна металлокомплексных катализаторов[2], интермедиатов для полупроводниковых наноматериалов[3], антипиренов для негорючих пластиков[4], экстрагентов редких и трансурановых элементов[5], а также как строительные блоки для органического синтеза[6].

В настоящей работе на примере фосфорилирования стиролов, тетравинилового эфира пентаэритрита, арил- и гетарилацетиленов элементным фосфором, фосфином, а также доступными вторичными фосфинами и фосфинхалькогенидами (синтезированы из красного фосфора и стиролов)[1в,7] получена новая фундаментальная информация о прямом формировании Р-С связи и эффективном синтезе новых перспективных органических фосфинов и фосфинхалькогенидов, включая функциональные, ненасыщенные, а также полифосфины и их производные.

Результаты и обсуждение

1. Фосфорилирование алкенов

1.1. Реакция 4-*трет*-бутилстирола с элементным фосфором в суперосновной системе КОН-ДМСО

Мы нашли, что красный фосфор реагирует с 4-*трет*-бутилстиролом в суспензии КОН-ДМСО (включая ~ 1.1 масс% H_2O, как протонодонарный агент, и ~ 0.1 масс% гидрохинона, как ингибитор радикальных процессов) под аргоновой подушкой при 90-100°С за 3 ч образуя трис[4-(*трет*-бутил)фенилэтил]фосфин-оксид **1** и 4-(*трет*-бутил)фенилэтилфосфиновую кислоту **2** с 77% и 17% выходами, соответственно (схема 1).

Микроволновое промотирование (6 мин, 600 Вт)

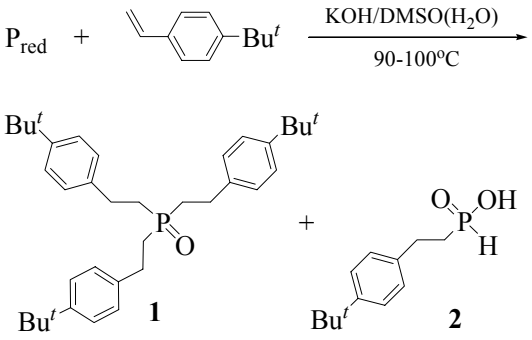


Схема 1. Фосфорилирование 4-*трет*-бутилстирола красным фосфором

этой реакции приводит к селективному образованию фосфиноксида **1** с 82% выходом. Таким образом, прямая реакция 4-*трет*-бутилстирола с красным фосфором, протекающая при одновременном действии сверхоснования и микроволнового излучения, позволяет получать фосфиноксид **1** с высоким выходом и является удобным, эффективным и экологически приемлемым методом синтеза фосфиноксида **1**.

1.2. Взаимодействие 4-*трет*-бутилстирола с фосфином в системе КОН-ДМСО

Мы показали, что фосфин генерируемый в виде фосфино-водородной смеси из красного фосфора и гидроксида калия, присоединяется к 4-*трет*-бутилстиролу в системе КОН – ДМСО – (H_2O), образуя в зависимости от соотношения и порядка смешения реагентов, температуры и времени нагрева, а также основности среды, которая регулируется количеством добавляемой в систему воды, бис[4-(*трет*-бутил)фенилэтил]фосфин (**3**) или трис[4-(*трет*-бутил)фенилэтил]фосфин (**4**) с выходом 87 и

* *Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 07-03-00562-а, № 08-03-00251-а).*

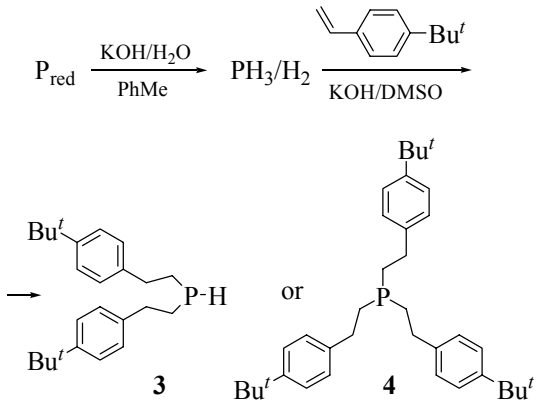


Схема 2. Фосфорилирование 4-*трет*-бутилстирола фосфином

69%, соответственно (схема 2). Вторичный и третичный фосфины легко окисляются водным пероксидом водорода, а также элементными серой и селеном, образуя с высоким выходом соответствующие вторичные и третичные фосфинхалькогениды (схема 3).

Таким образом, на основе реакции фосфина с 4-

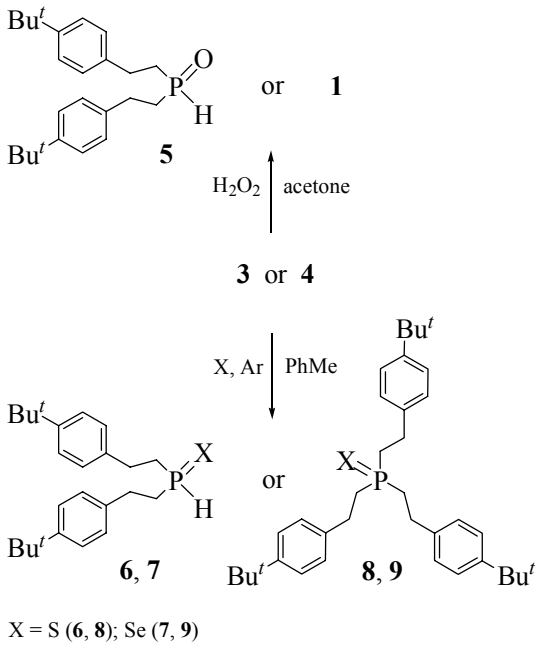


Схема 3. Синтез фосфинхалькогенидов

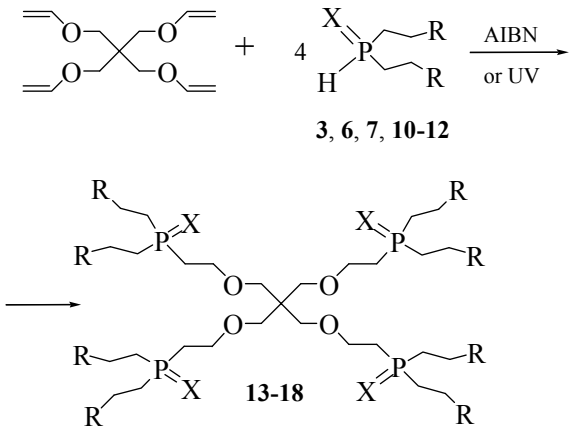
трет-бутилстиролом разработан удобный подход к синтезу вторичных и третичных фосфинов и фосфинхалькогенидов, содержащих стерически объемные заместители, - перспективных лигандов для специальных металлокомплексных катализаторов, а также полупродуктов для получения наноструктурированных полупроводников.

1.3. Исчерпывающее свободно-радикальное присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к тетравиниловому эфиру пентаэритрита

Мы установили, что вторичные фосфины **3** и **10,** фосфинсульфиды **6** и **11** и фосфинселениды **7** и **12** в условиях радикального инициирования (65-66°C, ДАК или УФ) региоселективно присоединяются к тетравиниловому эфиру пентаэритрита, образуя соответствующие тетракисфосфины и тетракисфосфинхалькогениды с высоким выходом (90-98%) (схема 4).

Удобный способ получения тетравинилового эфира пентаэритрита из ацетилена и пентаэритрита был разработан в Иркутском институте химии[8].

Исчерпывающее присоединение вторичных



3, **6**, **7**, **10-12**

up to 98%

3, **10**, **13**, **16** X = none; **6**, **11**, **14**, **17** X = S; **7**, **12**, **15**, **18** X = Se;
3, **6**, **7**, **13-15** R = 4-*t*-Bu-C_6H_4; **10-12**, **16-18** R = Ph

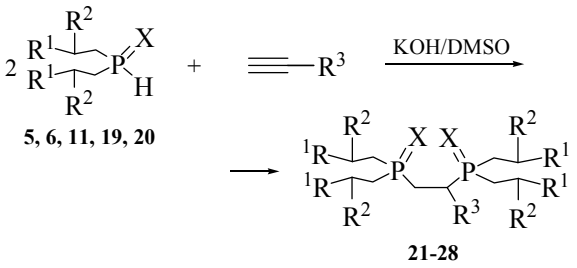
Схема 4. Фосфорилирование тетравинилового эфира пентаэритрита вторичными фосфинами и фосфинхалькогенидами

фосфинов и фосфинхалькогенидов к тетравиниловому эфиру пентаэритрита позволяет синтезировать наноразмерные тетракисфосфины и тетракисфосфинхалькогениды звездчатой архитектуры – перспективные строительные блоки для дизайна супрамолекулярных металлокомплексных каталитических систем.

2. Фосфорилирование алкинов

2.1. Нуклеофильное диприсоединение вторичных фосфиноксидов и фосфинсульфидов к терминальным ацетиленам

Мы показали, что доступные бис(2-арилалкил)фосфиноксиды (**5, 19** и **20**) и бис(2-арилэтил)фосфинсульфиды (**6** и **11**) реагируют с ацетиленом в системе КОН – ДМСО (50-70°C, 3 ч) как при атмосферном, так и при повышенном давлении (автоклав), образуя продукты двойного *α,β*-присоединения (**21-28**) (**Схема № 5**). Как видно из табл. 1, реакция в автоклаве (начальное давление ацетилена 11 атм) протекает более эффективно, чем в проточной системе, и позволяет получать диаддукты (**22**, **23**, **26**, **28**) с выходом 72, 81, 97, и 68%, соответственно (опыты 1-4) (табл. 1). Причем, в случае фосфиноксида **19** фосфорилирование проводили при 50°C, тогда как для менее реакционноспособного фосфиноксида **20** требуется более высокая температура (70°C). Нуклеофильное диприсоединение вторичных фосфинсульфидов **6** и **11** протекает эффективно в мягких температурных условиях (50°C, 2-3 ч) под давлением ацетилена или в проточной системе, давая дифосфиндисульфиды **26** и **28** с хорошим вы-



5, 6, 11, 19, 20 **21-28**

5, 19, 20-24 X = O; **6, 11, 25-28** X = S; **5, 6, 21, 28** R^1 = 4-*t*-Bu-C_6H_4; **11, 19, 20, 22-27** R^1 = Ph; **5, 6, 11, 19, 21, 23-28** R^2 = H; **20**, **22** R^2 = Me; **21-23, 26, 28** R^3 = H; **24, 25** R^3 = Me; **27** R^3 = Ph

Схема 5. Двойное нуклеофильное присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к ацетиленам

ходом (схема 5). Менее эффективно протекает присоединение фосфинхалькогенидов к ацетилену в системе КОН – диоксан. Несмотря на то, что процесс проводился в автоклаве, ожидаемый диаддукт образуется лишь в случае вторичного фосфинсульфида **11** и с невысоким выходом (25%) (табл. 1, оп. 7).

С метилацетиленом вторичные фосфинхалькогениды **11** и **19** реагируют в системе КОН-ДМСО (60-

Табл. 1. Гидро- и гидротиофосфорилирование ацетиленов[а]

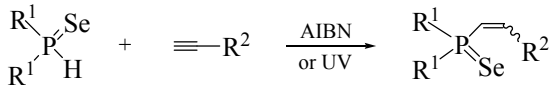
№	$R^1_2P(X)H$	$R^3C{\equiv}CH$	Растворитель	Продукт/ выход, %	Условия
1	**19**	HC≡CH	DMSO	**23** / 81	11 атм
2	**20**	HC≡CH	DMSO	**22** / 72	11 атм
3	**11**	HC≡CH	DMSO	**26** / 97	11 атм
4	**6**	HC≡CH	DMSO	**28** / 68	11 атм
5	**5**	HC≡CH	DMSO	**21** / 55	11 атм
6	**11**	HC≡CH	DMSO	**26** / 58	[б]
7	**11**	HC≡CH	Dioxane	**26** / 25	11 атм
8	**19**	MeC≡CH	DMSO	**24** / 93	[б]
9	**11**	MeC≡CH	DMSO	**25** / 94	[б]
10	**11**	PhC≡CH	THF	**27** / 77	

[а] Все эксперименты проведены в атмосфере аргона.
[б] Опыты проведены в токе алкина.

70°C, 2 ч) практически количественно, образуя соответствующие дифосфиноксид **24** и дифосфинсульфид **25** (табл. 1, оп. 8, 9).

Двойное присоединение вторичного фосфинсульфида **11** к фенилацетилену протекает легко уже при комнатной температуре в системе КОН–ТГФ с образованием дифосфинсульфида **27**. То, что фосфинсульфиды быстрее реагируют с ацетиленами, чем фосфиноксиды объясняется тем, что сопряженные тиофосфинит-анионы более нуклеофильны, чем фосфинит-анионы. Вторичные фосфинселениды в этих условиях взаимодействуют с ацетиленом с образованием трудноразделимой смеси продуктов.

Таким образом, нуклеофильное двойное *α,β*-присоединение вторичных фосфиноксидов и фосфинсульфидов к ацетилену, метилацетилену и фенилацетилену является общим, атом-экономным подходом к синтезу дифосфинхалькогенидов, в том



7, 12, 29, 30 **31-37**

29, 31, 37 R^1 = Ph; **12, 34-36** R^1 = $Ph(CH_2)_2$; **7, 32** R^1 = 4-*t*-Bu-C_6H_4; **30, 33** R^1 = 2-Py; **31-34** R^2 = Ph; **35, 37** R^2 = 2-Naphtyl (2-Np); **36** R^2 = 2-Furyl (2-Fu)

Схема 6. Радикальное моноприсоединение вторичных фосфинселенидов к ацетиленам

числе с хиральным углеродным центром (**24**, **25** и **27**).

2.2. Моноприсоединение вторичных фосфинселенидов к ацетиленам в условиях радикального инициирования

Впервые реализована и изучена реакция вторичных фосфинселенидов с различными алкинами: фенил-, нафтил- и фурилацетилены (схема 6). Присоединение протекает региоспецифично в условиях вещественного инициирования (ДАК, 65-70°C), давая антимарковниковские аддукты **31-37** с высоким выходом преимущественно Z-конфигурации (табл. 2, оп. 1-4) (табл. 2). Такая же высокая стереоселективность отмечена была для фосфинсульфидов[9]. Полученные *Z*-изомеры являются, очевидно, кинетическими аддуктами, поскольку их нагревание (170-200°C, 1-3 ч) приводит к количественному образованию соответствующих *E*-изомеров.

Проведение реакции в условиях фотоинициирования (УФ) приводит к снижению стереоселективности данной реакции. Стереохимический результат такого процесса является образование смеси стереоизомеров в соотношении 1:1 (табл. 2, оп. 5-9).

Микроволновое промотирование реакции в присутствии ДАК позволяет значительно сократить вре-

Табл, 2 Присоединение вторичных фосфинселенидов к ацетиленам[а]

№	$R^1_2P(Se)H$	$R^3C{\equiv}CH$	Метод[б]/ время, h	Z : E[в]	Продукт/ выход, %
1	**29**	PhC≡CH	A / 5	97 : 3	**31** / 90
2	**12**	PhC≡CH	A / 5	91 : 9	**34** / 86
3	**7**	PhC≡CH	A / 5	75 : 25	**32** / 85
4	**30**	PhC≡CH	A / 7	95 : 5	**33** / 75
5	**29**	PhC≡CH	B / 4	60 : 40	**31** / 88
6	**29**	2-NpC≡CH	B / 4	60 : 40	**37** / 60
7	**12**	2-NpC≡CH	B / 5	50 : 50	**35** / 77
8	**12**	2-FuC≡CH	B / 6	35 : 65	**36** / 65
9	**7**	PhC≡CH	B / 4	60 : 40	**32** / 68
10	**12**	PhC≡CH	C / 50 sec	90 : 10	**34**, /60[г]
11	**12**	PhC≡CH	C / 8 min	52 : 48	**34** / 75

[а] Все эксперименты проведены в атмосфере аргона.
[б] Метод А: ДАК (2 масс%), 65-70°C; метод В: УФ, кварцевая ампула, 200 Вт ртутная лампа, растворитель - диоксан; метод С: ДАК (2 масс%), MW (600Вт), растворитель – диоксан.
[в] Расчитан с учетом данных спектров ЯМР ^{31}P.
[г] Конверсия фосфинселенида **12** составила 70%.

мя реакции (табл. 2, оп. 10, 11). Кратковременное облучение смеси (ДАК, 50 сек, 600 Вт) фосфинселенида **12** и фенилацетилена в диоксане дает соответствующий моноаддукт **34** предпочтительно Z-конфигурации (конверсия исходного фосфинселенида ~ 70%) (табл. 2, оп. 10), хотя при более длительном облучении реагентов (ДАК, 8 мин, 600 Вт) соотношение Z : E изомеров составляет 52 : 48, а конверсия фосфинселенида **12** достигает 100% (табл. 2, оп. 11).

Таким образом, полученные данные расширяют теоретические представления о присоединении фосфорцентрированных радикалов к тройной связи и позволяют легко и атом-экономно синтезировать новые представители важного класса селеносодержащих фосфорорганических соединений, используемых для получения катализаторов нового поколения, биологически активных соединений, специальных растворителей для стабилизации наносистем.

Библиографический список

1. (а) Trofimov B.A., Gusarova N.K., Brandsma L. // *Main Group Chem. News.* **1996**. Vol. 4. P. 18; (б) Малышева С.Ф., Арбузова С.Н. В кн. *Современный органический синтез.* Москва: Химия, **2003**. С. 160; (в) Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // *Arkivoc.* **2006**. (v). P. 12.
2. (a) Whittlesey M.K. in *Organometallic Chemistry*, ed. M. Green, London: The Royal Society of Chemistry, **2000**, Vol. 28. P. 367; (б) Davis M.F., Levason W., Reid G., Webster M. // *Polyhedron.* **2006.** Vol. 25. P. 930; (в) Gibson S.E., Rudd M. // *Adv. Synth. Catal.* **2007**. Vol. 349. P. 781.
3. (a) *The Chemistry of Nanomaterials.* Eds.: Rao C.N.R., Müller A., Cheetham A.K. New York: Wiley-VCH. **2004**. Vol. 2; (б) Snee P.T., Somers R.C., Nair G., Zimmer J.P., Bawendi M.G., Nocera D.G. // *J. Am. Chem. Soc*. **2006**. Vol. 128. P.13320; (в) Halpert J.E., Porter V.J., Zimmer J.P., Bawendi M.G. // *J. Am. Chem. Soc.* **2006**. Vol. 128. P. 12590.
4. (а) Раскулова Т.В., Малышева С.Ф., Сухов Б.Г., Халиуллин А.К. // *Высокомол. соед. (А)*. **2002**. Т. 44. С. 1463; (б) Faghihi K., Zamani K. // *J. Appl. Polym. Sci*. **2006**. Vol. 101. P. 4263.
5. (a) Chan Z., Yan-zhao Y., Tao Z., Jian H., Chang-Hong L. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2005**. Vol. 265. P. 419; (б) Menshikov V.I., Voronova I.Yu., Malysheva S.F., Sukhov B.G., Proydakova O.A., Belogorlova N.A. // *International Congress on Analytical Sciences ICAS-2006*. Moscow, 25-30 june **2006**. Vol. 1. P12.
6. (a) Silveira C.C., Cella R., Braga A.L., Jacob R.G., Lenardão E.J., Perin G. // *Tetrahedron.* **2005**. Vol. 61. P. 7712; (б) Abdou W.M., Ganoub N.A., Fahmy A.F., Shaddy A.A. *// Monatsh. Chem.* **2006**. Vol. 137. P. 105.
7. Gusarova N.K., Malysheva S.F., Kuimov V.A., Belogorlova N.A., Mikhailenko V.L., Trofimov B.A. // *Mendeleev Comm*. **2008**. (in press).
8. Трофимов Б.А., Малышева С.Ф.,Вялых Е.П., Синеговская Л.М., Гусарова Н.К. *// ЖОрХ.* **1998**. Т. 34. С. 507.
9. Trofimov B.A., Malysheva S.F., Gusarova N.K., Belogorlova N.A., Vasilevskii S.F., Kobychev V.B., Sukhov B.G., Ushakov I.A. // *Mendeleev Commun*. **2007**. Vol. 17. P. 181.

Синтез и кристаллическая структура цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамида

Кулаков И.В.,*[а] Жамбеков З.М.,[а] Нуркенов О.А.,[а] Айнабаев А.А.,[а] Турдыбеков Д.М.,[б] Турдыбеков К.М.[б]

[а] Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, 100008, ул. Алиханова 1, г. Караганда, Факс: 8 7212 413866; тел: 8 7212 411329; E-mail: kulakov_iv@mail.ru
[б] Научно-производственный центр «Фитохимия» МОН РК, Казахстан, 100009, ул. Газалиева, 4; г. Караганда, Факс: 8 7212 433 773; тел: 8 7212 433 773; E-mail: xray@phyto.kz

Взаимодействием 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианата с алкалоидом цитизин осуществлен синтез соответствующего тиомочевинного производного, проведен его кислотный гидролиз до цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамида, пространственное строение которого подтверждено рентгеноструктурным исследованием

Введение

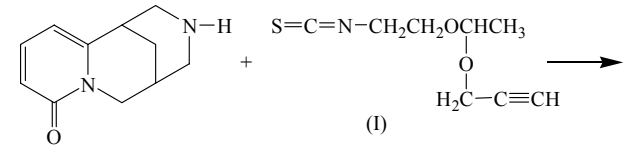
Тиомочевины являются важным классом серосодержащих органических соединений, которые находят широкое применение, как в органическом синтезе, так и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Большинство тиомочевинных производных обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как антитуберкулезные, противоопухолевые, противовоспалительные, антимикробные, противоязвенные и другие терапевтически активные вещества [1,2].

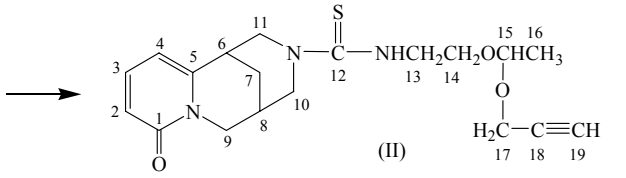
Литературные данные свидетельствуют, что основным методом синтеза тиомочевин является взаимодействие изотиоцианатов с аминами. Ранее авторами работ [3-5] были исследованы реакции взаимодействия различных изотиоцианатов с алкалоидами цитизин, анабазин и эфедриновыми алкалоидами. Особый интерес среди изотиоцианатов в качестве исходного объекта представляет 2-винилоксиэтилизотиоцианат, являющийся высокоактивным бифункциональным синтоном с уникальными синтетическими возможностями простых виниловых эфиров и изотиоцианатов.

Результаты и обсуждение

На основе 2-винилоксиэтилизотиоцианата по известной методике [6] электрофильным присоединением пропаргилового спирта по виниловой связи изотиоцианата, в присутствии катализатора трифторуксусной кислоты, осуществлен синтез соответствующего ацетального изотиоцианата (I). 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианат (I), в свою очередь, открывает широкий доступ к синтезу более сложных ацетальных тиомочевин, представляющих несомненный интерес в плане создания новых биологически активных соединений.

В связи с этим, на основе полученного 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианата (I) и физиологически активного алкалоида цитизина, нами осуществлен синтез тиомочевинного производного. Синтез проводили в бензольной или спиртовой среде прямым присоединением алкалоида к 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианату (I).





Присоединение алкалоида цитизина, как и обычного амина, к 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианату (I), относящемуся к гетерокумуленам, протекает по общеизвестному механизму.

Синтезированное соединение (II) представляет собой белое кристаллическое вещество, умеренно растворимое в органических растворителях.

Образование тиомочевинного производного (II) было доказано с применением масс-спектрометрии, ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C - спектроскопии, описание которых приводится в экспериментальной части сообщения.

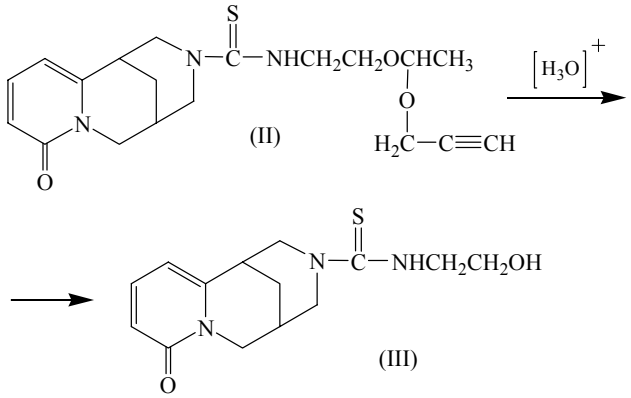
При анализе масс-спектра соединения (II) выявлены пики со значениями m/z и относительной интенсивностью $J_{отн.}$ (%): молекулярный ион 375 $[M]^+$ (7%), фрагменты осколочного распада с цитизиновым каркасом, тиомочевинного и ацетального остатков ⟩N-$^+$ 189 (51%), ⟩N-C(S)NH$(CH_2)_2^+$ 276 (55%), ⟩N-C(S)$^+$ 233 (40%), $C_5H_8NOS^+$ 130 (56%), $C_5H_8NO_2S^+$ 146 (67%) и пропиновый фрагмент $CH_2C{\equiv}CH^+$ 39 (100%).

Предварительный биоскрининг соединения (II) на гепатопротекторную активность выявил его лечебно-профилактическое действие.

Следует отметить, что при проведении синтеза в водном этаноле и последующей перекристаллизации соединения (II) из 90% этанола происходит частичный гидролиз целевого продукта (II) по ацетальной связи. При этом, нами с выходом около

10% методом последующей дробной перекристаллизации из бензола и этанола, был выделен продукт гидролиза соединения (II) – цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид (III).

Поскольку известно, что ацетальные соединения довольно легко подвергаются гидролизу в присутствии кислот, нами, с целью подтверждения вышеописанного предположения, был осуществлен мягкий гидролиз соединения (II) в цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид (III), кипячением спиртового раствора соединения (II) в присутствии нескольких капель уксусной кислоты.



При этом с хорошим выходом был выделен цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид (III). Структура и строение образующегося при гидролизе цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамида (III) помимо ЯМР ^{1}H-спектроскопии была доказана также ренгеноструктурным анализом. Пространственное строение молекулы цитизино-N-(2-гидроксиэтил)-тиокарбамида (III) представлено на рис. 1.

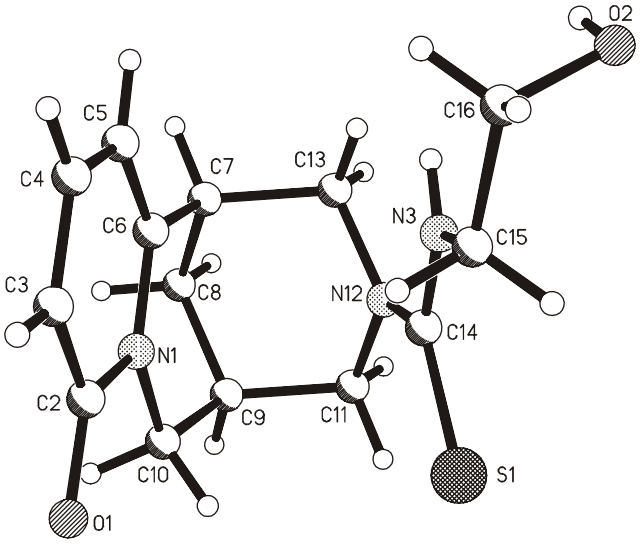


Рис. 1 Строение молекулы цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамида (III)

Установлено, что длины связей и валентные углы в цитизиновом остове структуры соединения (III) стандартные и близки к соответствующим значениям в N-метилцитизине [7], N-цианметилцитизине [8] и O,O-диметил-N-цитизиниламидофосфате [9]. Исключение составляют валентные углы при атоме N12. Так, в молекулах N-метилцитизина и N-цианметилцитизина координация атома N12 пирамидальная (сумма валентных углов 335.7°,334.0°), тогда как в молекулах (III) и O,O -диметил-N-цитизиниламидофосфате координация плоско-тригональная (сумма валентных углов 355° и 354.8° соответственно). Отличие в координации атома азота в молекулах N-метилцитизина и N-цианметилцитизина, с одной стороны, и в молекулах (III) и O,O -диметил-N-цитизиниламидофосфата, с другой стороны, обусловлен наличием мезомерного эффекта между неподеленной электронной парой атома азота и двойной связью C14=S1 и O=P в последних. Дигидропиридиновый цикл плоский с точностью ±0.009 Å, карбонильный атом O1 почти лежит в плоскости остальных атомов, отклонение составляет 0.06 Å. Тетрагидропиридиновый цикл N1C6C7C8C9C10 принимает конформацию искаженной софы ($\Delta C_s^{\,8} = 9.04$ Å). с выходом мостикового атома C8 из средней плоскости остальных атомов цикла на 0.73Å(I). Пиперидиновый цикл находится в конформации почти идеального кресла ($\Delta C_2^{\,7,13} = 0.97$ Å). Объемистый заместитель при атоме N12 находится в аксиальной ориентации, относительно пипиридинового цикла (торс.угол C7C13N12C14=100°). Гидроксильная группа ориентирована аксиально относительно средней плоскости атомов C14N3C16C17. Такое расположение OH-группы обусловлено наличием сильной межмолекулярной водородной связью O2-HO2 (x,y.z)…O1(1+x,y,z) (расстояние H2O…O1 = 1,926 Å, ∠ O2-HO2…O1 = 163,9°), которая оттягивает её. В упаковке выделяются бесконечные ленты вдоль оси *a,* связанные еще одной межмолекулярной H-связью N3-HN3-(x,y.z)…O1(1+x,y,z) (расстояние N3-HN3…O1 =2,202Å, ∠ N3-HN3…O1 =159,1°), показанной на рис. 2.

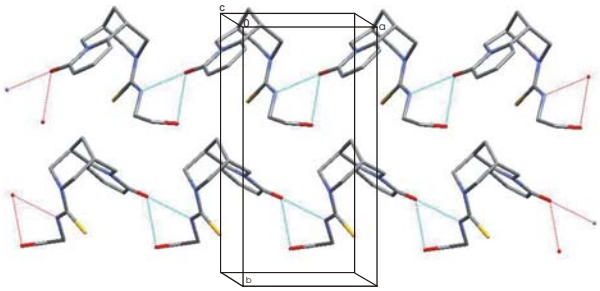


Рис. 2 Упаковка структуры соединения (III). Атомы водорода не показаны. Проекция вдоль оси *c.*

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе

DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта ТМС. Спектр ЯМР ^{13}C снят на приборе Bruker DRX500 при частоте 125 МГц в растворе $CDCl_3$. Масс-спектры снимали на приборе FINNIGAN MAT.INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температура плавления определена на приборе "Boetius". ТСХ анализ выполнен на пластинках «Sorbfil», проявление парами йода.

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры ячейки и интесивности 1798 отражений измерены на автоматическом 4-х кружном дифрактометре «Bruker P4» (λMoK_α-излучение, графитовый монохроматор). Кристаллы моноклинные, a = 7.3546(7), b = 13.0173(9), c = 7.9229(5) Å, V = 696.15(9) Å^3, Z = 2 ($C_{14}H_{18}N_2O_2$), $d_{выч.}$= 1.328 см^3. Пространственная группа $P2_1$.

В расчетах использовано 1675 независимых отражений с $I>2\sigma$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н заданы геометрически по типу "наездника", окончательные факторы расходимости R=0.032, R_W=0.089. Все расчеты выполнены по комплексу программ SHELXL-97.

Цитизино-N-(1-пропаргилоксиэтоксиэтило)-тиокарбамид (II). К 1.85 г (0.01 моль) 1-пропаргил-оксиэтоксиэтилизотиоцианата добавили 1.9 г (0.01 моль) цитизина, растворенного в 10 мл абс. бензола. Перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Раствор с выпавшим осадком охлаждали и отфильтровывали. Получили 3.41 г (91 %) белого кристаллического вещества с т.пл. 120-121 °С (бензол). Найдено, %: С 60.78; Н 6.65; N 11.19; $C_{19}H_{25}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 60.42; Н 6.65; N 10.69.

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 375 $[M]^+$ (7), 189 (51), 276 (55), 233 (40), 130 (56), 146 (67), 39 (100).

Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.90 м (2Н, Н-5); 2.55 уш.с. (1Н, Н-6); 3.08 уш.д. (1Н, Н-4); 3.16 м (2Н, Н-8); 3.40 м (4Н, Н-13, Н-14); 3.45 м (2Н, Н-11); 3.65 м (1Н, Н-9а); 3.97 д (1Н, Н-9е, *J* 15.0); 4.13 к (1Н, Н-15, *J* 11.5); 4.73 м (1Н, Н-17); 4.86 т (1Н, Н-19, *J* 10.3); 6.12 д (1Н, Н-4, *J* 7.5); 6.20 д (1Н, Н-2, *J* 7.8); 7.31 д.д (1Н, Н-3); 7.61 с (1Н, N-Н).

Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д. (125 МГц, $CDCl_3$): 163.29 (С-1); 117.53 (С-2); 138.83 (С-3); 105.52 (С-4); 148.33 (С-5); 34.85 (С-6); 26.00 (С-7); 27.87 (С-8); 53.16 д (С-9); 54.67 (С-10); 48.82 (С-11); 183.76 (С-12); 46.04 (С-13); 74.46 (С-14); 99.40 (С-15); 19.65 (С-16); 63.97 (С-17); 79.54 (С-18); 77.06 (С-19).

Цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид (III). К раствору 0.75 г (2 ммоль) соединения (II) в 5 мл 85%-ного этанола прибавляли две капли уксусной кислоты и кипятили 2 часа. Растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали гексаном. Получили 0,52 г (88%) белого кристаллического вещества с т.пл. 194-195 °С (этанол). Найдено, %: С 57,48; Н 6,71; N 14,09; $C_{14}H_{19}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 57.31; Н 6.53; N 14.32.

Библиографический список

1 Мозолис В.В., Йокубайтите С.П. // *Успехи химии*. **1973**. *Т. 7*. С. 1310.

2 Патент 51900961 США. Производные тиомочевины. Антимикробные и противоязвенные средства на их основе / опубл. 02.03.93 *РЖХим.* **1995**. № 15059П.

3 Мирзаабдуллаев А.Б., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. // *Узбекский химический журнал.* **1980**. *№ 5*. С. 21.

4 Ибраев М.К., Турдыбеков Д.М., Такибаева А.Т., Нуркенов О.А., Турдыбеков К.М. Газалиев А.М., Адекенов С.М. // *Журнал общей химии.* **2006.** *Т. 76.* С. 672.

5 Айнабаев А.А., Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Газалиев А.М. // *Всеросс. науч. конф. «Современные проблемы органической химии», посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. Н.Н.Ворожцова - основателя и первого директора НИОХ СО РАН.* Новосибирск, Россия. 5-9 июня **2007.** С. 129.

6 Недоля Н.А., Герасимова В.В., Павшева Н.П. // *Журнал органической химии*. **1989.** *Т. 25*, С.2501.

7 Freer A.A., Robins D.J., Sheldrahe G.N. // *Acta Cryst.* **1987.** *V. 43*. P. 1119.

8 Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Шалбаева А.Б., Турдыбеков К.М., Журинов М.Ж., Аубакирова А. // *Журнал общей химии.* **1999.** *Т. 69*. С. 675.

9 Газалиев А.М., Турдыбеков К.М., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т., Тулеуов Б.И., Журинов М.Ж. // *Журнал общей химии*. **1992.** *Т. 62*. С. 456.

Синтез и строение новых сульфонов и сульфоксидов 2(5*H*)-фурано-нового ряда

Латыпова Л.З.,*[а] Курбангалиева А.Р.,[а] Лодочникова О.А.,[б] Бердников Е.А.,[а] Чмутова Г.А.[а]

[а] *Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета, ул. Кремлевская, 18, г. Казань. Факс: 843 231 5416; тел: 843 231 5462; E-mail: almira@ksu.ru*
[б] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. ак. Арбузова, 8, г. Казань. Факс: 843 273 2253; тел: 843 272 7573; E-mail: olga@iopc.knc.ru*

Синтезированы и спектрально охарактеризованы новые сульфоны и сульфоксиды 2(5*H*)-фуранонового ряда. В реакциях окисления тиоэфиров мукохлорной кислоты перекисью водорода в уксусной кислоте с хорошими выходами получены различные по структуре сульфоны. Поиск условий селективного окисления тиоэфиров до сульфоксидов показал, что на характер продуктов окисления существенное влияние оказывают не только природа окислителя и условия проведения реакций, но также и положение арилтиозаместителя в лактонном цикле. Для селективного окисления 4-арилтиопроизводных мукохлорной кислоты до сульфоксидов наиболее эффективным реагентом является *м*-хлорнадбензойная кислота, в случае 5-арилтиопроизводных перспективно использование оксона. Строение всех синтезированных соединений доказано методами ИК и ЯМР ^{1}H спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. Кристаллическая структура трех соединений детально охарактеризована методом РСА.

Введение

Сульфоны и сульфоксиды представляют собой важные классы сераорганических соединений – они легко могут быть получены и широко применяются в синтезе более сложных химически и биологически важных соединений. Благодаря наличию в молекулах сульфоксидов асимметрического атома серы, эти соединения часто используются в энантиоселективных синтезах. Оптически деятельные сульфоксиды являются физиологически активными соединениями и лекарственными препаратами; они также используются в реакциях с образованием С-С связей и играют ключевую роль в активации ферментов[1-7].

Потенциальной биологической важностью обладают сульфоксиды и сульфоны полифункциональных гетероциклических соединений. Сочетание в молекуле гетероциклического фрагмента и сульфонильной или сульфинильной группы позволяет существенно расширить области применения данных продуктов и придать молекулам новые практически полезные свойства. Продолжая исследования в области синтеза, изучения строения и свойств серосодержащих производных 2(5*H*)-фуранона[8-9], структурный фрагмент которого обнаружен во многих природных объектах (клавацин, пеницилловая кислота, витамин С, протоанемонин, стероиды и др.) и синтетических лекарственных веществах[10], мы занялись поиском препаративных методов синтеза новых сульфонов и сульфоксидов 2(5*H*)-фуранонового ряда.

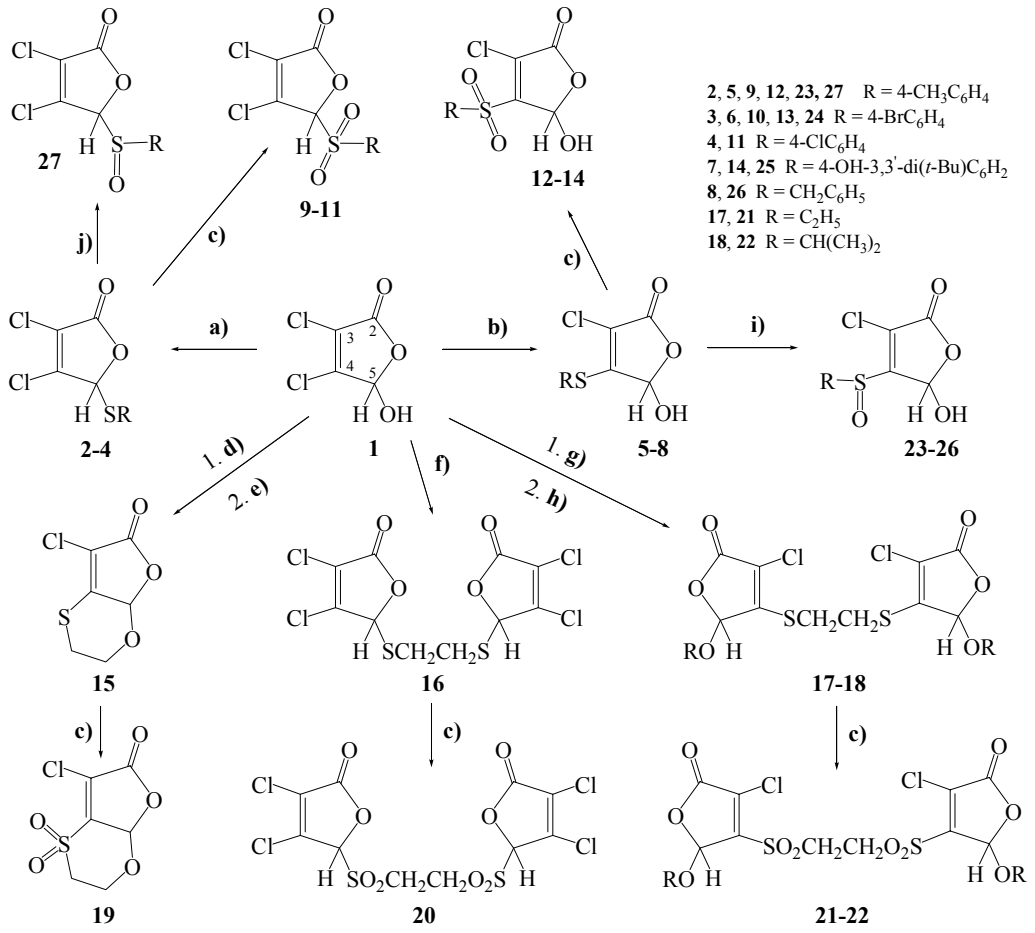
Окисление сульфидов различными реагентами является, несомненно, наиболее широко используемым способом получения сульфонов и сульфоксидов. В зависимости от используемого метода окисление тиоэфиров R-S-R может привести либо к соответствующим сульфоксидам R-SO-R, либо к сульфонам R-SO_2-R, либо к их смеси. Окисление сульфидов до сульфонов обычно протекает легко и с неизменным успехом с применением более сильных окислителей. Селективное получение сульфоксидов часто осложняется процессом переокисления до сульфона, нежелательными побочными реакциями и отсутствием универсального окислителя[3-7].

Исходными соединениями на данном этапе являлись различные тиопроизводные 2(5*H*)-фуранонового ряда с SR заместителями в разных положениях лактонного цикла, которые образуются в реакциях мукохлорной кислоты (5-гидрокси-3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранона) **1** и ее производных с серосодержащими моно- и бинуклеофильными реагентами[8-9].

Результаты и обсуждение

Различные тиоэфиры мукохлорной кислоты **1** получали в реакциях с ароматическими тиолами в условиях кислотного или основного катализа[8]. При кипячении соединения **1** с тиофенолами в бензоле в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты образуются 5-арилтиопроизводные мукохлорной кислоты **2-4** (схема 1). Продукты замещения атома хлора в 4-ом положении лактонного цикла **5-8** были получены при проведении реакций в эфире в присутствии триэтиламина как основания.

Для окисления полученных тиоэфиров до сульфонов использовали хорошо известную систему – 30%-ную перекись водорода в уксусной кислоте. Этот метод широко применяется для окисления различных по структуре сульфидов благодаря своей простоте, доступности, эффективности и экологичности[7]. При длительном выдерживании тиоэфиров **2-8** с избытком перекиси водорода в уксусной кислоте при комнатной



(a) RSH (1 моль), конц. H_2SO_4 (10 мол.%), C_6H_6, 3 ч, t°; **(b)** RSH (1 моль), Et_3N (1моль), Et_2O, 2 ч, $t_{комн}$; **(c)** H_2O_2 (изб.), CH_3COOH, $t_{комн}$; **(d)** $HOCH_2CH_2SH$ (1 моль), Et_3N (1моль), Me_2CO, 2 ч, t°; **(e)** конц. H_2SO_4 (20 мол.%), C_6H_6, 3 ч, t°; **(f)** $HSCH_2CH_2SH$ (1 моль), конц. H_2SO_4 (10 мол.%), C_6H_6, 3 ч, t°; **(g)** ROH (изб.), конц. H_2SO_4 (10 мол.%), t°; **(h)** $HSCH_2CH_2SH$ (0.5 моль), Et_3N (1моль), Me_2CO, 2 ч, $t_{комн}$; **(i)** 3-$ClC_6H_4CO_3H$ (1.2 моль), Et_2O, -12°C; **(j)** Оксон (1.2 моль), Me_2O, H_2O, 1.5 ч, $t_{комн}$.

Схема 1. Синтез исходных тиоэфиров и новых сульфонов и сульфоксидов 2(5*H*)-фуранонового ряда.

температуре выделяли сульфоны **9-14** с выходами 70-80% в виде бесцветных кристаллических осадков (Схема 1). Об образовании в данных реакциях сульфонов судили, прежде всего, по появлению в ИК спектрах продуктов **9-14** новых узких интенсивных сигналов, характерных для валентных колебаний сульфонильной группы в двух областях: 1335-1350 $см^{-1}$ и 1150-1160 $см^{-1}$.

Кристаллическая структура сульфонов **9** и **12** охарактеризована методом РСА (рис. 1). 4-*п*-Толисульфонил-2(5*H*)-фуранон **12** в исследованном кристалле представлен одним энантиомером, что, по-видимому, указывает на факт конгломератной кристаллизации этого соединения. Молекулы сульфона **12** в кристалле образуют стопки за счет классических межмолекулярных водородных связей между атомом водорода ОН группы у C^5 и атомом кислорода сульфонильной группы (Рис. 1б). В кристалле сульфона **9** реализуются водородные связи другого типа - с участием сульфонильных атомов кислорода и фенильных атомов водорода, посредством которых молекулы одинаковой хиральности связаны в бесконечные параллельные цепочки; соседние цепочки молекул противоположной хиральности также связаны С-Н…О взаимодействиями (рис. 1а).

В реакциях соединения **1** с серосодержащими бинуклеофильными реагентами - 2-меркаптоэтанолом и этан-1,2-дитиолом были получены алифатические тиопроизводные 2(5*H*)-фуранона: бициклическое соединение **15**[9] и *бис*-тиоэфиры **16-18**, содержащие два лактонных фрагмента, связанных –S-CH_2-CH_2-S- цепочкой (Схема 1). Окисление этих соединений избытком перекиси водорода позволило получить соответствующие сульфоны **19-22**, структура которых доказана методами ИК и ЯМР ^{1}Н спектроскопии.

Соединения «мостикового» строения, как исходные *бис*-тиоэфиры **16-18**, так и полученные из них симметричные сульфоны **20-22**, могут существовать в виде двух конфигурационных изомеров. Спектры ЯМР ^{1}Н этих соединений

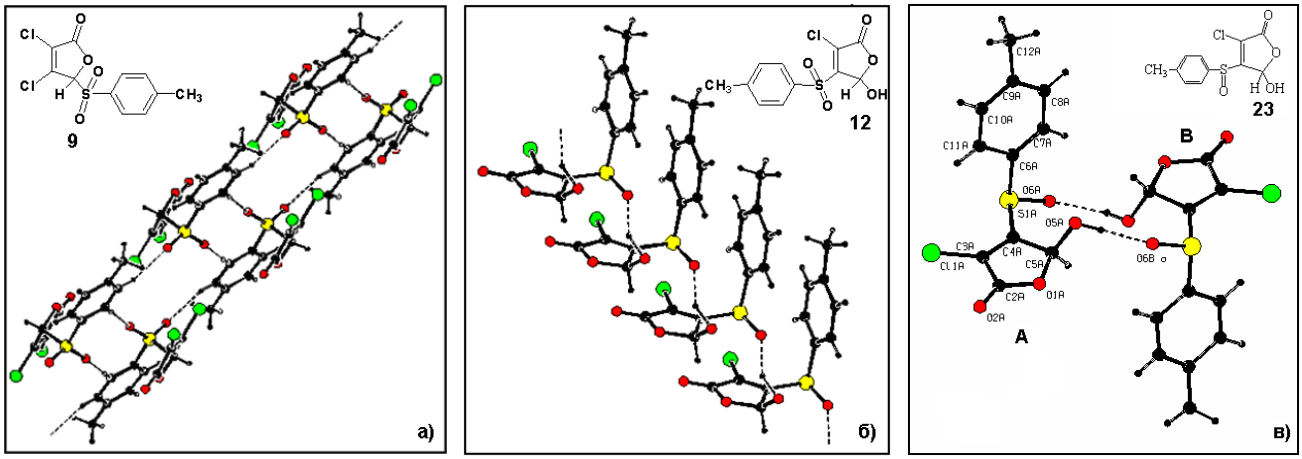


Рис. 1. а) водородносвязанные цепочки молекул сульфона **9**, б) стопка водородносвязанных молекул сульфона **12**, в) кристаллографически независимые молекулы A и B сульфоксида **23** - энантиомерная пара, образующая водородносвязанный димер.

содержат удвоенное количество сигналов, при этом следует отметить малую диастереотопность протонов мостикового фрагмента в сульфонах **20-22**. Если в спектрах ЯМР ^{1}H *бис*-тиоэфиров **16-18** метиленовые протоны CH_2CH_2 фрагмента образуют AA′BB′ спиновую систему и проявляются в виде сложного мультиплета, а неэквивалентность диастереотопных метиленовых протонов A и B составляет 0.03 м.д., то в спектрах сульфонов **19-22** метиленовые протоны проявляются в виде синглетов.

Таким образом, используя в качестве окислителя 30%-ную перекись водорода в уксусной кислоте, нами с высокими выходами получен целый ряд новых сульфонов 2(5*H*)-фуранонового ряда **9-14** и **19-22** из соответствующих сульфидов. Несомненными достоинствами данного метода является то, что реакции протекают при комнатной температуре, а единственным побочным продуктом является вода, вследствие чего сульфоны легко выделяются из реакционных смесей.

Окисление сульфидов до сульфоксидов является намного более сложной задачей. Несмотря на то, что в литературе описано больше десятка различных окислителей, которые были использованы в синтезе сульфоксидов, не существует универсального метода, позволяющего избежать переокисления до сульфона и нежелательных побочных реакций[3-7]. Для селективного окисления сульфидов до сульфоксидов в каждом конкретном случае необходимо тщательно подбирать условия проведения реакций.

В ряде работ для получения сульфоксидов применялась 30%-ная перекись водорода, взятая в эквимольном количестве по отношению к сульфиду[7]. Окисление этим методом фуранонов **2** и **5** привело к образованию трудноразделимых смесей сульфона и сульфоксида. Использование метапериодата натрия в среде метанол-вода при 0°C также описано как способ синтеза сульфоксидов[5-6]. Однако попытки окисления тиоэфира **5** периодатом натрия в различных условиях не привели к положительному результату: при пониженной и при комнатной температурах сульфид в реакцию окисления не вступал, а при кипячении реакционной смеси образовывалась смесь сульфона и сульфоксида.

Для окисления тиоэфиров фуранонового ряда был использован также другой, более мягкий окислитель – *м*-хлорнадбензойная кислота. Реакции 4-тиозамещенных производных **5-8** с *м*-хлорнадбензойной кислотой проводили в диэтиловом эфире при -12°C и в качестве единственных продуктов реакций выделяли соответствующие сульфоксиды **23-26** (схема 1). Анализ спектров ЯМР ^{1}H реакционных смесей показал, что окисление *м*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию двух диастереомеров соответствующих сульфоксидов в соотношении 1:1. Однако эта методика оказалась непригодной для 5-тиозамещенных соединений **2-4**, в тех же самых условиях образовывались неразделимые смеси продуктов окисления.

В ИК спектре продуктов **23-26** помимо сигналов, характерных для валентных колебаний OH, C=O и C=C групп, присутствует узкий интенсивный сигнал в области 1040 см$^{-1}$, соответствующий валентным колебаниям сульфинильной группы.

Кристаллическая структура сульфоксида **23** была изучена методом РСА и сравнена со структурой вышеописанного сульфона **12**. По данным РСА сульфоксид **23** представлен в кристалле двумя независимыми молекулами A и B, составляющими энантиомерную пару (Рис. 1в). Напротив, сульфон **12** в исследованном кристалле представлен одним энантиомером. Молекулы и сульфоксида и сульфона в кристалле имеют близкую конформацию: *п*-толильный заместитель находится по ту же сторону плоского гетероциклического фрагмента, что и гидроксильная группа.

Очень интересен сравнительный анализ кристаллической упаковки соединений **12** и **23**.

Антиподные молекулы сульфоксида **23** попарно образуют центросимметричные водородносвязанные димеры, параметры водородных связей свидетельствуют об их устойчивости (рис. 1в). В кристалле можно выделить бесконечные стопки молекул одинаковой хиральности, которые чередуются друг с другом. В кристалле сульфона образуются стопки такого же типа, однако в данном случае все они имеют одинаковую хиральность (рис. 1б).

В последние годы в литературе появилось множество примеров эффективного использования еще одного окислителя – Оксона (гидроперсульфата калия) для селективного получения сульфоксидов из разнообразных по структуре тиоэфиров[11]. Нами было проведено окисление тиоэфиров **2** и **5** эквимольным количеством гидроперсульфата калия в смеси ацетон-вода (1:1). Однако при окислении тиоэфира **5** выделена смесь продуктов окисления **12**, **23** и исходного соединения.

В реакции же 5-(*n*-толил)тиопроизводного **2** с оксоном исходный 2(5*H*)-фуранон полностью прореагировал с образованием в качестве преобладающего продукта соответствующего сульфоксида **27** (схема 1). Важно отметить, что применение оксона позволило селективно получить 5-замещенный сульфоксид, тогда как другие окислители для этой цели оказались непригодными.

Экспериментальная часть

Тиоэфиры 2-8[8], 15[9] синтезированы по известным методикам.

Общая методика окисления тиоэфиров до сульфонов 30%-ной перекисью водорода.

К раствору тиоэфира (2.3 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) добавляли 1.24 мл (11.5 ммоль) перекиси водорода. Полученную смесь реагентов выдерживали при перемешивании в течение нескольких суток при комнатной температуре, об окончании реакции судили методом ТСХ. К реакционной смеси добавляли 10 мл воды, выпавший осадок сульфона перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Общая методика окисления тиоэфиров до сульфоксидов *м*-хлорнадбензойной кислотой.

К раствору тиоэфира **5** (1.56 ммоль) в эфире (20 мл) при температуре -15-12°С медленно прикапывали охлажденный раствор *м*-хлорнадбензойной кислоты (1.87 ммоль) в эфире (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре -12°С, об окончании реакции судили методом ТСХ. От раствора досуха вакуумировали растворители, остаток обрабатывали смесью гексан : диэтиловый эфир (3:1). *м*-Хлорбензойная кислота переходила в раствор, а сульфоксид **23** в данной смеси не растворился. После перекристаллизации из смеси тетрахлорметан – бензол (3:1) получен чистый продукт **23** в виде бесцветного кристаллического осадка.

Библиографический список

1 Procter D.J. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **2000**. P. 835.
2 Baird C.P., Rayner C.M // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1998**. P. 1973.
3 Carreno M.C. // *Chemical Reviews* **1995**. *V. 95*. P.1717.
4 Fernandez I., Khiar N. // *Chemical Reviews* **2003**. *V. 103*. P.3651.
5 Mata E.G. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements* **1996**. *V. 117*. P. 231.
6 Madexlaire M. // *Tetrahedron* **1986**. *V. 42*. P. 5459.
7 Kaczorowska K., Kolarska Z., Mitkab K., Kowalskia P. // *Tetrahedron* **2005**. *V. 61*. P. 8315.
8 Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements* **2007**. *V. 182*. P. 607.
9 Девятова Н.Ф., Косолапова Л.С., Курбангалиева А.Р., Бердников Е.А., Лодочникова О.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. // *Журнал органической химии* **2008**. *Т. 44*. С. 1172.
10 Bellina F., Rossi R. // *Current Organic Chemistry* **2004**. *V. 8*. P. 1089.
11 Webb K.S. // *Tetrahedron Letters* **1994**. *V. 35*. P. 3457.

Электрофильное содействие нуклеофильному замещению в 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилах*

Липин К.В., Ершов О.В., Еремкин А.В.

ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», пр. Московский 15, г. Чебоксары E-mail: oleg.ershov@mail.ru

На примере реакции 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилов с морфолином и метанолом показано электрофильное содействие нуклеофильному замещению. Было обнаружено, что при взаимодействии с морфолином в апротонном растворителе образуются 3,3-диалкил-6-галоген-2-морфолин-4-ил-4,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-карбоксамиды, в амфипротонном – 8,8-диалкил-3-галоген-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окта-3-ен-4,5-дикарбонитрилы. При реакции тетрагидропиридинов с метанолом взаимодействие приводит к 3,3-диметил-2-метокси-6-галоген-4,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидро-4-пиридинкарбоксамидам. При проведении взаимодействия с метанолом в кислой среде, гидролиза нитрильной группы не наблюдается и образуются 2-галоген-6-метокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилы.

Введение

Реакции, протекающие с электрофильным содействием нуклеофильному замещению мало описаны в литературе. В результате данного содействия превращения, осуществляемые медленно и с низкими выходами можно реализовать в мягких условиях, быстро и с препаративными выходами.

Изучению таких процессов посвящено множество работ. В качестве примера можно привести изучение действия этаноламмонийлиазы – бактериального фермента, который участвует в усвоении аминоэтанола и превращает его в этанол и аммиак[1]. В этой работе с привлечение квантовых расчетов доказывается, что данное превращение осуществляется посредством пуш-пульного механизма. Показано, что данный фермент обеспечивает оттягивание электронной плотности, тем самым подталкивая целевые группы к уходу.

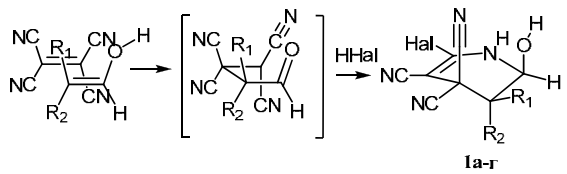
Имеются и другие примеры реализации внутримолекулярного электрофильного содействия[2,3]. Однако, ни в одном из них в качестве электрофильной частицы не используется цианогруппа. В данном аспекте представляют интерес молекулы с 1,3-диаксиальным расположением циано- и гидроксигрупп, получаемые на основе реакции между тетрацианоэтиленом и карбонильными соединениями.

Результаты и обсуждение

Для подробного и всестороннего изучения возможности реализации 1,3-диаксиального содействия нами был использован ряд замещенных 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилов, сочетающих минимально необходимое функциональное обрамление реакционных центров с наиболее эффективным их расположением, простотой синтеза и достаточной стабильностью. Общим для этих соединений является наличие гидроксильной и цианогруппы расположенных в 1,3-диаксиальном положении, и как следствие этого, пространственно сближенных. Кроме того, подвижность гидроксильной группы в данных соединения была дополнительно усилена тем, что она является частью полуаминального фрагмента молекулы.

Замещенные 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилы **1а-г** легко образуются на основе трехкомпонентной реакции тетрацианоэтилен – α-разветвленный альдегид – HCl или HBr, в которой ТЦЭ и альдегид взяты в эквимольном соотношении, а галогенводородная кислота в избытке (схема 1).

Исследование полученных соединений методом рентгеноструктурного анализа показало (рис. №1), что расстояние между кислородом (O) и атомом



1а-г

1а: R_1=R_2=Me, Hal = Cl; 1б: R_1=R_2=Me, Hal =Br;
1в: R_1=R_2=Et, Hal = Cl;1г: R_1=R_2=Et, Hal =Br;

Схема 1. Синтез замещенных 2-гидрокси-2,3-дигидропиридин-4,4(1*H*)-дикарбонитрилов

углерода нитрильной группы (C^9) (O…C^9 2.722 Å) гораздо меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов для атомов кислорода и углерода. Значения межатомных углов C^6-O…C^9 и O-C^6…C^4 равны 90.9(1)° и 90.6(1)° соответственно[4]. Другими словами, атом кислорода и нитрильная группа взаимодействуют через пространство (*n*,π-взаимодействие). Полученные данные подтвердили наличие структурных элементов, которые, согласно выдвинутому нами предположению, могут обеспечить протекание внутримолекулярного электрофильного содействия нуклеофильному замещению.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-97015 р-Поволжье-а)*

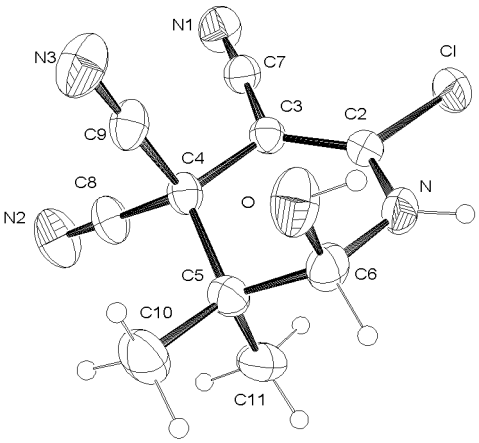


Рис. №1 Молекулярная структура соединения **1а**

В ходе исследований взаимодействия 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилов с нуклеофилами нами обнаружено, что процесс замещения проходит региоселективно и в мягких условиях, не требует присутствия катализатора и нагревания, это, по-видимому, связано с 1,3-диаксиальным содействием.

Изучение реакции 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилов **1** с N-нуклеофилами показало, что продукт реакции напрямую зависит от растворителя. По-видимому, это связано с тем, что обладая кроме нуклеофильных еще и основными свойствами, вторичные амины требуют особых условий проведения реакции. Нами обнаружено, что взаимодействие тетрагидропиридинов с морфолином в зависимости от растворителя приводит либо к 3,3-диалкил-6-галоген-2-морфолин-4-ил-4,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-карбоксамидам **2а-г** (в ацетонитриле и ацетоне), либо к 8,8-диалкил-3-галоген-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окта-3-ен-4,5-дикарбонитрилам **3а-г** (в метаноле или этаноле).

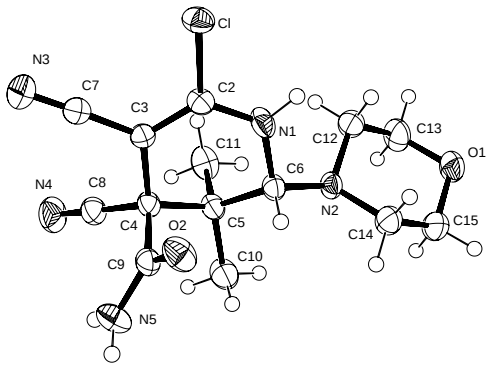
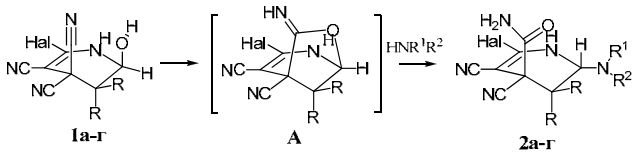


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **2а**

Мы считаем, что особое значение для протекания процесса, имеет наличие в исходном соединениях **1а-г** сближенных нуклеофильного (OH) и электрофильного (CN) центров, обуславливающих возможность перехода имевшегося между этими фрагментами n,π-взаимодействия в σ-связь, при этом может формироваться циклический интермедиат **А**. При этом морфолин выступая в роле нуклеофила атакует узловой атом углерода вследствие чего раскрывается дигидро-2(3*H*)-фураниминная составляющая бицилического интермедиата **А**, что приводит к образованию карбоксамида **2а-г** (схема 2).

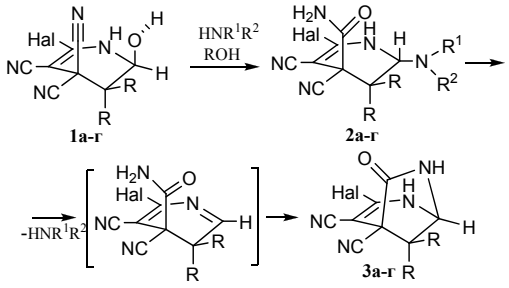


2а: R=Me, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Cl; 2б: R=Me, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Br;
2в: R=Et, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Cl; 2г: R=Et, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Br

Схема №2 Взаимодействие замещенных 2-гидрокси-2,3-дигидропиридин-4,4(1*H*)-дикарбонитрилов морфолином в ацетонитриле или ацетоне

Структура соединения **2а** установлена методом РСА (рис. 2), а структура соединений **2б-г** предположена сопоставлением ИК, ^{1}H ЯМР и масс-спектров.

В отличие от полярного апротонного растворителя (ацетонитрила или ацетона), используемого для синтеза карбоксамидов **2а-г**, в протонсодержащем растворителе, таком как метанол или этиловый спирт, реакция не останавливается на образовании соединений **2**, а далее происходит дезаминирование и последующая внутримолекулярная циклизация, приводящая к диазабициклам **3а-г** (схема 3).



3а: R=Me, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Cl; 3б: R=Me, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Br;
3в: R=Et, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Cl; 3г: R=Et, $R^1+R^2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$, Hal=Br

Схема 3. Взаимодействие замещенных 2-гидрокси-2,3-дигидропиридин-4,4(1*H*)-дикарбонитрилов морфолином в метаноле или этаноле

Структура соединения **3г** установлена методом РСА (рис.3), а структура соединений **3а-в**

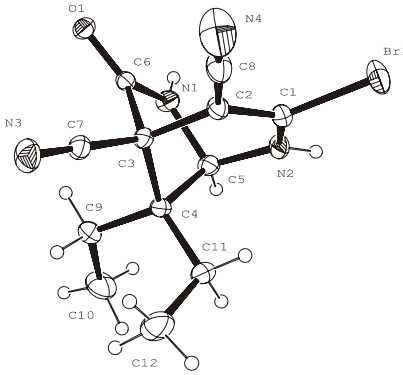
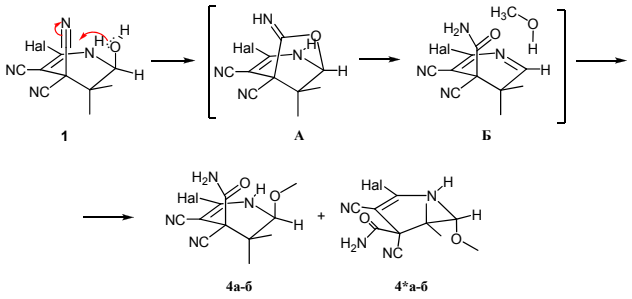


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **3г**

предположена сопоставлением ИК, ^{1}H ЯМР и масс-спектров.

Было обнаружено, что при взаимодействие 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилов с избытком метанола образуются 3,3-диметил-2-метокси-6-галоген-4,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидро-4-пиридинкарбоксамиды **4а,б** (схема 4). Поскольку реакция протекает в избытке метанола (амфипротонном растворителе), по-видимому, в данном случае реализуется превращение, приводящее к образованию двух изомеров (рис. 4).



4а, 4*а: Hal=Cl; 4б, 4*а: Hal=Br;

Схема 4. Взаимодействие замещенных 2-гидрокси-2,3-дигидропиридин-4,4(1*H*)-дикарбонитрилов с метанолом

Структура соединения **4б** установлена методом РСА (рис. 4), а структура соединения **4а** предположена сопоставлением ИК, ^{1}H ЯМР и масс-спектров.

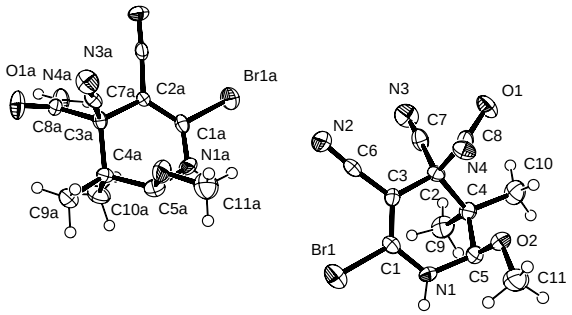
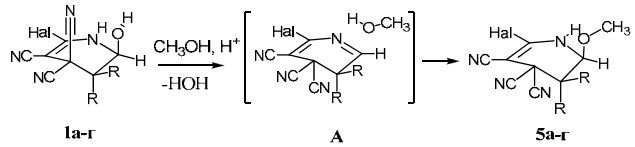


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **4б**

Следует отметить, что при проведении реакции тетрагидропиридинов с метанолом в присутствии каталитических количеств серной кислоты гидролиза нитрильной группы не наблюдается (схема 5). Данный факт подтверждает, что разрушение n,π-комплекса, достигающееся вовлечением кислорода



14а: R=Me, Hal=Cl; 14б: R=Me, Hal=Br;
14в: R=Et, Hal=Cl; 14г: R=Et, Hal=Br;

Схема 5. Взаимодействие замещенных 2-гидрокси-2,3-дигидропиридин-4,4(1*H*)-дикарбонитрилов с метанолом в кислой среде

гидроксильной группы в водородную связь, более выгодную, чем внутримолекулярный комплекс, приводит к исключению возможности реализации вышеописанных превращений.

Структура соединения **5г** установлена методом РСА (рис. 5), а структура соединения **5а-в** предположена сопоставлением ИК, ^{1}H ЯМР и масс-спектров.

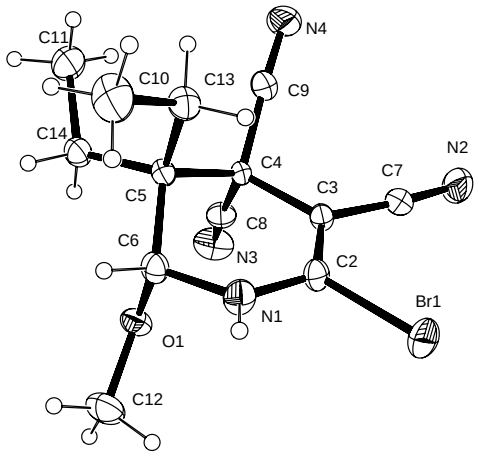


Рис. 5. Молекулярная структура соединения **5г**

Таким образом, нам удалось подтвердить теоретические предпосылки протекания внутримолекулярного электрофильного содействия цианогруппы нуклеофильному замещению гидроксильной функции, заложенные нами в структуру модельного ряда соединений. Это позволило разработать высокоэффективные региоселективные методы гидролиза цианогруппы и замещения гидроксильной функции в мягких условиях.

Экспериментальная часть*

а) Синтез замещенных 2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилов **1а-г.**

К 0.005 моль ТЦЭ в 15 мл 1,4-диоксана или ТГФ добавляли 0.005 моль α-разветвленного альдегида и 1-2 мл концентрированной соляной или бромоводородной кислоты (1 мл). Полученную смесь нагревали при перемешивании до 50-60°C в течение 0.5-1.5 ч. Ход реакции контролировали по гидрохиноновой пробе. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли 50 мл воды. Выделившийся осадок фильтровали, промывали водой и диэтиловым эфиром.

б) Синтез 3,3-диалкил-6-галоген-2-морфолин-4-ил-4,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-карбоксамидов **2а-г**.

К 0.25 ммоль тетрагидропиридина **1** в 0.5 мл ацетона добавляли 0.25 ммоль морфолина. Через 1-2

* Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования Чувашской республики в области нанотехнологий за исследование ИК и масс-спектров

ч выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали ацетоном.

в) Синтез 8,8-диалкил-3-галоген-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окта-3-ен-4,5-дикарбонитрилов **3а-г**.

К 0.25 ммоль тетрагидропиридина **1** в 0.5 мл метанола добавляли одну каплю морфолина. Через 0.5-2 ч выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали ацетоном.

г) Синтез 6-галоген-3,3-диметил-2-метокси-4,5-дициано-1,2,3,4-тетрагидро-4-пиридинкарбоксамидов **4а,б**.

0.25 ммоль тетрагидропиридина **1** растворяли в 0.3 мл метанола. Через 1-6 ч выделившийся кристаллы отфильтровывали, промывали ацетоном. Дополнительно небольшое количество вещества можно выделить, разбавив реакционную массу водой.

д) Синтез 2-галоген-6-метокси-5-R-5-R-5,6-дигидро-3,4,4(1*H*)-пиридинтетракарбонитрилов **5а-г**.

0.25 ммоль тетрагидропиридина **1** растворяли в 0.3 мл метанола и добавляли 1 каплю концентрированной серной кислоты. Через 24-48 ч выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали ацетоном. Дополнительное количество вещества можно выделить, разбавив реакционную массу водой.

Библиографический список

1 M. Semialjac, H. Schwarz. // *Journal of Organic Chemistry*. **2003**. *T. 18*. C. 6967.

2 A. R. Leed, S. D. Boettger, B. Ganem. // *Journal of Organic Chemistry*. **1980**. *T. 5*. C. 1098.

3 G. Fodor, K. Sussangkarn, H. Mathelier, R. Arnold, I. Karle, C. George. // *Journal of Organic Chemistry*. **1984**. *T. 26*. C. 5064.

4 Ershov O.V., Eremkin A.V., Molkov S. N., Kajukov Ya.S., Nasakin O.E., Tafeenko V.A., Nurieva E.V. // *Mendeleev Communication*. **2006**, *T. 16*. C 115.

Синтез замещенных 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов*

Максимова В.Н., Липин К.В., Ершов О.В.

ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», пр. Московский, 15, г. Чебоксары. E-mail: oleg.ershov@mail.ru

Разработан препаративный метод получения замещенных 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов на основе взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с галогенводородными кислотами. Осуществлен одностадийный синтез 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов на основе трехкомпонентной реакции – кетон, тетрацианоэтилен, хлороводородная кислота. Обнаружено, что в результате взаимодействия 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил с хлороводородной кислотой в пропаноле-2 образуется 1-метил-6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрил, в метаноле – метиловый эфир 2-хлор-3-циано-6-метилизоникотиновой кислоты.

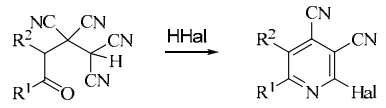
Введение

Гетероциклические соединения на протяжении всей истории развития органической химии постоянно находятся в центре внимания исследователей – на их долю приходится около 80% всех публикаций по этой области химии, что связано прежде всего с широким спектром биологической активности их производных и другими видами практического применения. В конце прошлого столетия из 1500 наиболее регулярно применяемых медицинских препаратов свыше 10% приходилось на долю соединений, имеющих пиридиновое кольцо[1].

Простым и универсальным подходом к синтезу пиридинов является взаимодействие карбонильных соединений с α,β-непредельными нитрилами[2]. Одним из ярких представителей таких нитрилов является тетрацианоэтилен. Последний в мягких условиях реагирует с кетонами с образованием 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1**. Как видно из строения соединений **1**, они содержат в своем составе цепочку C_5-N, что делает их удобными синтонами для получения пиридинов, что было подтверждено экспериментально[3-5]. Например, на основе 1-(2-оксоциклопентил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1в** и 1-(2-оксоциклогексил)-этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1г** с хлороводородной кислотой были синтезированы соответственно 2-хлор-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3,4-дикарбонитрил **2в** и 2-хлор-5,6,7,8-тетргидрохинолин-3,4-дикарбонитрил **2г**[3]. Недостатком данного метода[3] является низкая чистота целевых продуктов и малые выходы. Целью настоящего исследования является вовлечение во взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1** с другими галогенводородными кислотами и разработка препаративных методов синтеза 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов.

Результаты и обсуждение

Ранее применяемый метод[3] получения 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов заключался в растворении при кипячении в концентрированной хлороводородной кислоте 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. По-видимому, низкая чистота целевых продуктов и малые выходы обусловлены низкой растворимостью соединений **1** в концентрированной хлороводородной кислоте. С целью увеличения растворимости соединений **1** мы провели реакцию с использованием серии растворителей (пропанол-2, этанол, диоксан, тетрагидрофуран, диметилформамид, этилацетат). Было обнаружено, что наиболее высокие выходы 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2в,г** наблюдаются при использовании смеси концентрированной соляной кислоты и пропанола-2 в соотношении 1:1. Структура соединений **2в,г** полностью совпадает с ранее полученными в отсутствии растворителя. Еще одним преимуществом использования смеси



1а-к **2а-к, 3а-д, 4а-д**

Схема 1. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с галогенводородными кислотами

Таблица 1. Соединения **1-4**

Соед	Hal	R^1	R^2	Соед	Hal	R^1	R^2
1,2а	Cl	Me	Me	**3а**	Br	Me	Me
1,2б	Cl	Me	Et	**3б**	Br	$(CH_2)_3$	
1,2в	Cl	$(CH_2)_3$		**3в**	Br	$(CH_2)_4$	
1,2г	Cl	$(CH_2)_4$		**3г**	Br	$(CH_2)_5$	
1,2д	Cl	$(CH_2)_5$		**3д**	Br	$(CH_2)_6$	
1,2е	Cl	$(CH_2)_6$		**4а**	I	Me	Me
1,2ж	Cl	$(CH_2)_{10}$		**4б**	I	$(CH_2)_3$	
1,2з	Cl	Ph	H	**4в**	I	$(CH_2)_4$	
1,2и	Cl	Ph	Me	**4г**	I	$(CH_2)_5$	
1,2к	Cl		H	**4д**	I	$(CH_2)_6$	

* *Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования Чувашской республики в области нанотехнологий за исследование ИК и масс-спектров*

концентрированной хлороводородной кислоты и пропанола-2 является высокая чистота (98-100%) конечных 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2в,г**. Следует отметить, что ранее для очистки этих соединений, полученных по описанному методу[3], обязательным являлась перекристаллизация.

Далее нами был расширен круг кетонов, вовлекаемых во взаимодействие с тетрацианоэтиленом. Использование в качестве карбонильных соединений ациклических, других циклических, ароматических и гетероциклического кетонов позволило нам по разработанной методике получить новые 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилы **2а-к**, синтез которых невозможен по ранее описанному методу[3].

Обнаружено, что концентрация соляной кислоты выше 25% существенно не влияет на выход целевых продуктов и чистоту конечных соединений. Использование сухого хлороводорода (ацилхлорид в пропаноле-2) также приводит к 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилам.

Разработанный метод позволил нам вовлечь во взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы с бромоводородной и иодоводородной кислотами. При этом были получены с выходами близкими к количественным 2-бромпиридин-3,4-дикарбонитрилы **3а-д** и 2-иодпиридин-3,4-дикарбонитрилы **4а-д** соответственно. Вовлечение фтороводородной кислоты во взаимодействие с 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилами **1** в растворителях (пропанол-2, диоксан, вода, ДМСО) не увенчалось успехом. Синтезировать 2-фторпиридин-3,4-дикарбонитрилы нам не удалось, что, возможно, связано с сольватацией фторид иона в условиях реакции, и, как следствие, пониженных нуклеофильных свойств.

Согласно предполагаемому нами механизму (схема 2), в присутствии концентрированной кислоты происходит протонирование карбонильной группы и смещение равновесия **А↔Б** в сторону кетениминного таутомера **Б**. Первое способствует циклизации азота нитрильной функции по карбонильной группе, а второе – присоединению галогенид аниона к терминальной цианогруппе. Возможность образования кетениминной формы объясняет региоселективность процесса. В результате циклизации образуется интермедиат **Г**, который в ходе реакции дегидроцианирования и дегидратации ароматизируется в целевые соединения **2,3,4**.

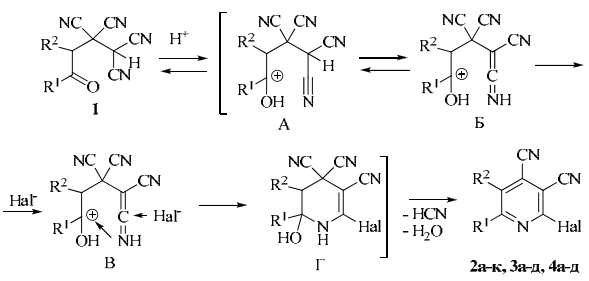


Схема 2. Синтез замещенных2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов

Структура соединений **2а-к, 3а-д, 4а-д** установлена методами ИК, ЯМР ^{1}H и масс-спектроскопии. В ИК-спектрах соединений **2а-к, 3а-д, 4а-д** проявляются полосы поглощения валентных колебаний сопряженных цианогрупп в области 2222-2235 см$^{-1}$. Масс-спектр характеризуется наличием молекулярного иона, при этом наблюдается характерное соотношение изотопов для хлора 1:3, для брома 1:1. В ЯМР ^{1}H спектрах присутствуют сигналы заместителей R^1 и R^2. Следует отметить, что сигналы метиленовых и метильных групп, связанных с пиридиновым кольцом, смещаются в слабое поле в область 2.85-3.11 м.д. Если R^2 = H, то его сигнал проявляется в виде синглета в области 8.80-8.89 м.д. Интересным фактом является смещение сигнала протонов *мета*-положения фенильного кольца для соединения **2з** в область 8.23м.д.

В последние годы большое внимание уделяется разработке методов синтеза с использованием многокомпонентных систем, так называемых one-pot синтезов. Развивая эту тенденцию, мы осуществили синтез 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов в одну технологическую операцию на основе трехкомпонентной реакции тетрацианоэтилен – кетон – хлороводородная кислота, в которой кетон и ТЦЭ взяты в эквимольном соотношении, а хлористоводородная кислота в избытке (схема 3). В качестве растворителя использовался 1,4-диоксан. Строение выделенных продуктов реакции полностью совпадало с ранее синтезированными 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилами, причем чистота соединений и выходы принципиально не отличались.

В отличие от остальных 4-оксоалкан-1,1,2,2-

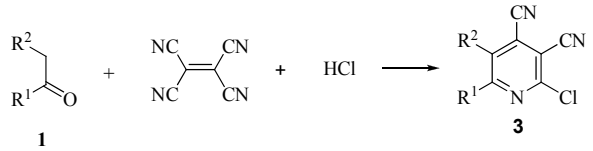


Схема 3. Трехкомпонентный синтез 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрила

тетракарбонитрилов взаимодействие ацетонового аддукта **1л** с хлороводородной кислотой в пропаноле-2 не приводит к 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилу. Установлено, что в ходе реакции образуется 1-метил-6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло [3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрил **5** с выходом 64% (схема 4).

Мы предполагаем, что в данном случае взаимодействие протекает через стадию образования тетрагидропиридина **Д**, аналогично схеме 2. Ранее было установлено, что в подобных соединениях[6] гидрокси- и цианогруппа пространственно сближены и расстояние между ними меньше суммы ван-дерваальсовых радиусов. Вследствие этого взаимодействие между ними происходит быстрее, чем отщепление молекулы воды и цианистого водорода. В результате данных превращений формируется оксаазабицикл **Е**, который рециклизуется в диазабицикл **5**. Структура соединения **5** установлена методами ИК, ЯМР ^{1}H и масс-спектроскопии.

Обнаружено, что при использовании в качестве растворителя метанола образуется метиловый эфир

2-хлор-3-циано-6-метилизоникотиновой кислоты **6** (схема 4).

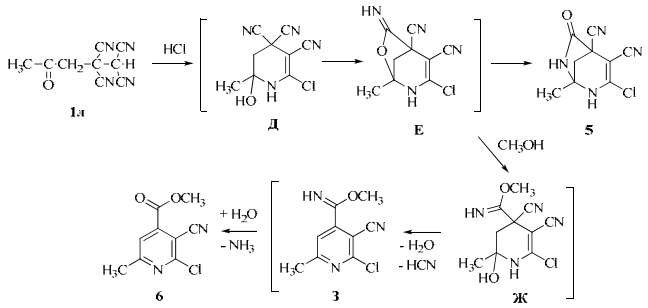


Схема 4. Синтез метилового эфира 2-хлор-3-циано-6-метилизоникотиновой кислоты

В данном случае, по-видимому, под действием метанола происходит раскрытие фуранового цикла оксаазабицикла **Е,** что приводит к интермедиату **Ж**. Дальнейшая ароматизация происходит за счет процессов дегидратации и дегидроцианирования и сопровождается гидролизом иминного фрагмента.

Структура соединения **6** установлена методами ИК, ЯМР ^{1}H и масс-спектроскопии. В ИК спектре пиридина **6** присутсвуют интенсивные полосы поглощения валентных колебаний сопряженной C≡N в области 2235 см$^{-1}$ и интенсивные полосы поглощения в области 1735 см$^{-1}$ и 1538-1582 см$^{-1}$, отвечающие валентным колебаниям C=O и C=C связей соответственно. Для спектра ЯМР ^{1}H соединения **6** характерны сигналы протона пиридинового кольца в виде синглета в области 7.95 м.д., протонов метила сложноэфирной группы в виде синглета в области 3.95 м.д., протонов метиленовой группы пиридинового кольца в виде синглета в области 2.63 м.д. В масс-спектре имеется молекулярный ион 210 интенсивностью 53%.

Таким образом, нами разработан препаративный метод получения замещенных 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов на основе взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с галогенводородными кислотами и с использованием трехкомпонентной реакции – кетон – соляная кислота – тетрацианоэтилен. Найдено, что 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил с хлороводо-родной кислотой в метаноле образует метиловый эфир 2-хлор-3-циано-6-метилизоникотиновой кислоты.

Экспериментальная часть

а) Синтез замещенных 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2а-к**, **3а-д**.

К 0.005 моль 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1** добавляли 5 мл пропанола-2 и 5 мл концентрированной галогеноводородной кислоты. Реакционную смесь нагревали до 50°С и перемешивали. Через некоторое время реакционная масса становилась гомогенной. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали пропанолом-2.

в) Синтез замещенных 2-иодпиридин-3,4-дикарбонитрилов **4а-д**.

К 0.005 моль 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1а,в-е** добавляли 5 мл концентрированной иодоводородной кислоты. Реакционную смесь нагревали до 50°С и перемешивали. Через некоторое время реакционная масса становилась гомогенной. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали пропанолом-2.

г) Трехкомпонентный синтез замещенных 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **3**.

К 0.005 моль кетона добавляли 5 мл 1,4-диоксана, затем 0.005 моль тетрацианоэтилена и 5 мл концентрированной хлороводородной кислоты. Реакционную массу при постоянном перемешивании нагревали до 50°С в течение 1-3 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали пропанолом-2.

д) Синтез метилового эфира 2-хлор-3-циано-6-метилизоникотиновой кислоты **6**

К 5 мл метанола добавляли 0.005 моль 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1л** и 5 мл концентрированной хлороводородной кислоты. Реакционную массу при постоянном перемешивании нагревали до 50^{0}С в течение 2 часов. Через 12 часов образовывался белый осадок, который отфильтровывали, промывали метанолом.

Библиографический список

1 Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*. М.: Наука, **2006**, 404 с.

2 Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. // *Успехи химии*, **1998**. *Т. 67*. С. 442.

3 Насакин О.Е., Николаев Е.Г., Терентьев П.Б., Булай А.Х., Лаврентьева И.В. *Химия гетероциклических соединений*, **1987**. *Т. 8*. С. 653.

4 Nasakin O.E., Sheverdov V.P., Moiseeva I.V., Lyshchikov A.N., Ershov O.V., Nesterov V.N. // *Tetrahedron Letters*. **1997**. *Vol. 38*. P. 4455.

5 Dickinson C.L. // *Journal of the American Chemical Society*. **1960**. *Vol. 82*. P. 4367.

6 Ershov O.V., Eremkin A.V., Molkov S. N., Kajukov Ya.S., Nasakin O.E., Tafeenko V.A., Nurieva E.V. // *Mendeleev Communication*. **2006**, *T. 16*. С 115.

Новый хиральный индуктор в синтезе α-аминофосфонатов*

Метлушка К.Е.*[а], Желтухин В.Ф.[а], Садкова Д.Н.[а], Катаева О.Н.[а], МакКенна Ч.Е.[б], Кашемиров Б.А.[б], Альфонсов В.А.[а]

[а]*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, 420088 Казань, ул. ак. Арбузова, 8. Тел.: 843 272 7444; e-mail: alfonsov@iopc.knc.ru*
[б]*Университет Южной Калифорнии, CA 90089-0744 Лос-Анджелес, США. E-mail: mckenna@.usc.edu*

Разработаны методы синтеза и разделения на энантиомеры иминопроизводных 1-(α-аминобензил)-2-нафтола (основания Бетти). Показано, что их реакции с диэтил- и дифенилфосфитом протекают стереоселективно с образованием диастереомеров α-аминофосфонатов. Преобладающий диастереомер может быть выделен в чистом виде простой перекристаллизацией.

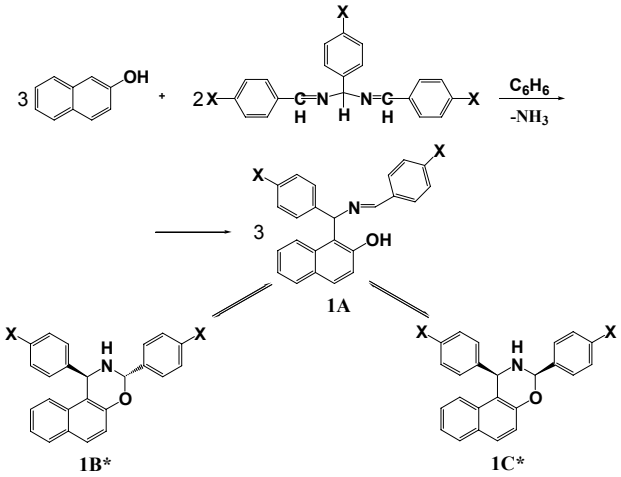
Введение

Важной задачей современного стереоселективного синтеза является разработка методов синтеза энантиочистых α-аминофосфонатов и α-аминофосфоновых кислот. Среди этих соединений найдены ингибиторы различных энзимов с антибактериальной, фунгицидной, нейротропной антиВИЧ активностью[1]. Биологическая активность таких производных во многом зависит от абсолютной конфигурации присутствующих в них хиральных центров.

Результаты и обсуждение

Одним из наиболее широко используемых подходов к синтезу энантиочистых α-аминофосфонатов является диастереоселективное присоединение производных трехвалентного фосфора к иминам с использованием различных хиральных индукторов. В качестве таких индукторов наше внимание привлек довольно обширный класс легко доступных хиральных аминов - 1-(α-аминобензил)-2-нафтолы (основания Бетти).

Нами был разработан новый метод получения иминных производных оснований Бетти, отличающийся высоким выходом и чистотой получаемых продуктов. Предложенный подход заключается во взаимодействии β-нафтола с 1,3,5-трисарил-2,4-диазапента-1,4-диенами в мольном соотношении 3:2 в кипящем бензоле в течение 5-17 часов (схема №1). В описанных ранее методиках разделения соединений этого типа на энантиомеры исходным соединением являлось само основание Бетти[2], с которым трудно работать ввиду его неустойчивости и склонности к окислению. Нами предложен новый оригинальный простой в экспериментальном исполнении и недорогой метод расщеления, основанный на взаимодействии имина основания Бетти с *L*-(+)-винной кислотой при нагревании в смеси хлористого метилена и метанола, позволяющий миновать стадию выделения свободного основания, и сразу приводящий к образованию *L*-(+)-тартрата (*S*)-(+)-1-(α-



X = H (а), OMe (б), Br (в), Cl (г), NMe_2 (д)
***Показан только один энантиомер из каждой пары B и C**

Схема 1

аминобензил)-2-нафтола. Из оставшегося раствора после фильтрования выделен энантиочистый имин с хиральным углеродным атомом противоположной конфигурации (схема №2). Таким образом, оба энантиомера основания Бетти могут быть получены в устойчивой, удобной для хранения и использования форме. Оптические и химические выходы найденных реакций приближаются к количественным, что существенно увеличивает доступность целевых продуктов **1** в энантиочистом виде.

Исследование реакций соединения **1a** с диэтилфосфитом показало, что они протекают при

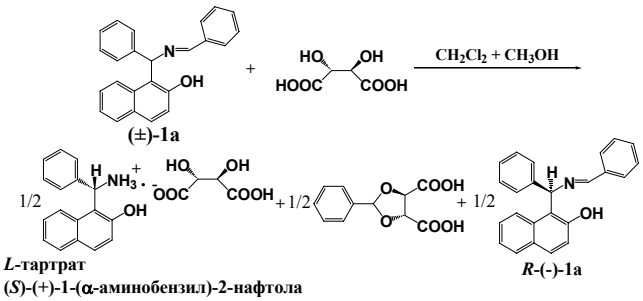
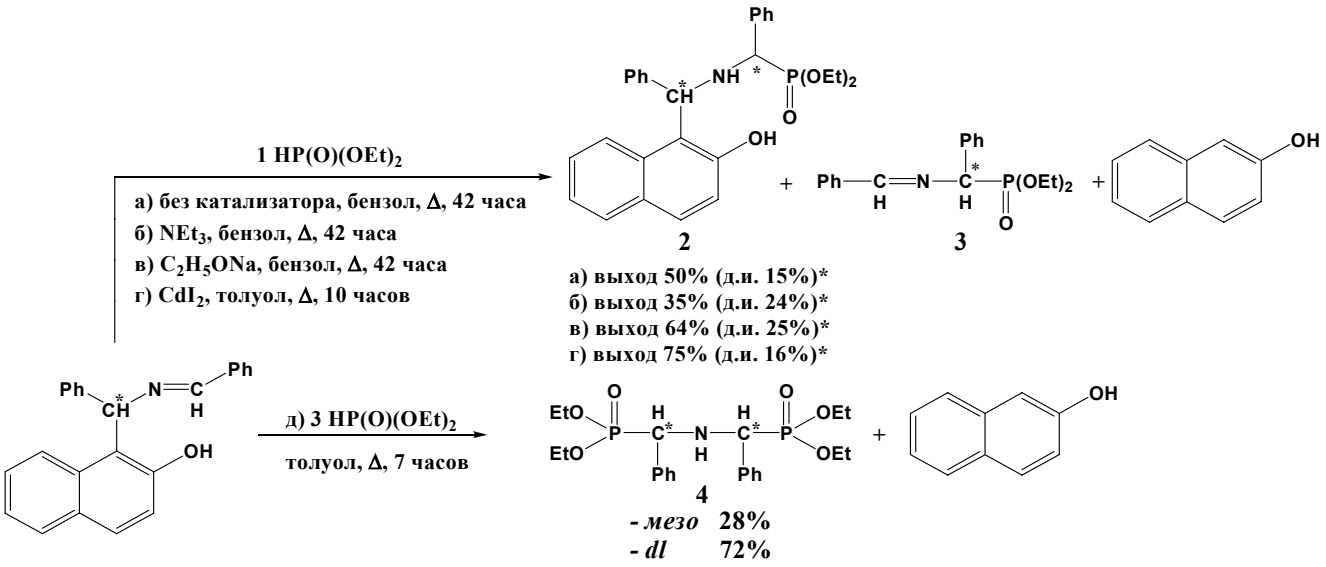


Схема 2

* *Работа выполнена при поддержки грантов CRDF (№ RUC2-2638-KA-05) и РФФИ (№ 07-03-00617).*



*** Величины диастереомерных избытков определялись по соотношению интегральных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР ^{31}P {^1H} реакционных смесей**

Схема 3

высоких температурах в течение длительного времени и приводят к смеси продуктов (схема №3), которые были разделены методом колоночной хроматографии. Строение их доказано методом ^1H и ^{31}P ЯМР спектроскопии.

Из схемы видно, что при проведении реакции в мольном соотношении имин:диэтилфосфит 1:1 наряду с образованием целевого α-аминофосфоната **2** наблюдается его частичный распад до иминофосфоната **3** и β-нафтола. Максимальная величина диастереомерного избытка составила 25%. Такая незначительная стереоселективность реакции, по-видимому, обусловлена длительным нагреванием. Проведение этой же реакции в мольном соотношении имин:диэтилфосфит равном 1:3 приводит к полному распаду α-аминофосфоната до соединения **4** и β-нафтола.

Ивестно, что дифенилфосфит является более реакционноспособным гидрофосфорильным соединенинем в реакции Пудовика. Вследствие этого можно было ожидать повышения стереоселективности реакции за счет проведения ее в более мягких условиях. Действительно, оказалось, что дифенилфосфит взаимодействует с иминами основания Бетти уже при комнатной температуре как с использованием катализатора, так и без него (схема №4, таблица №1). Как видно из таблицы стереоселективность реакции действительно оказалась выше реакции с диэтилфосфитом. Причем использование катализаторов приводит к лучшему результату.

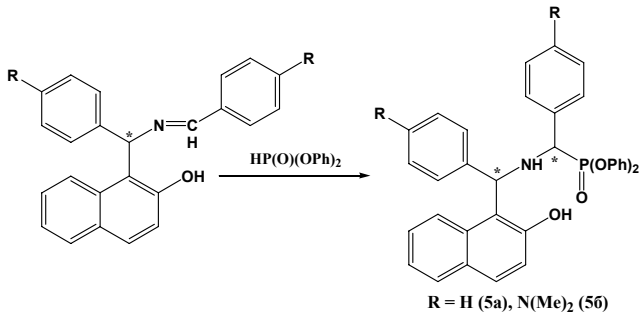


Схема 4

Табл. 1 Влияние катализаторов на протекание реакции дифенилфосфита с иминами

№	Соединение	Катализатор	Д.и.[a], %
1	**5а**	без катализатора	25
2	**5а**	$NiCl_2$	48
3	**5а**	CdI_2	58
4	**5б**	CdI_2	60

[a] Диастереомерные избытки определены по соотношению интегральных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ реакционных смесей.

Таким образом, показано, что основание Бетти является перспективным и доступным хиральным индуктором для синтеза энантиомерночистых α-аминобензилфосфонатов. Исследования в этом направлении нами продолжаются.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе AVANCE-600 и MSL-400 в растворах $CDCl_3$. Спектры ЯМР ^{31}P сняты на приборе CXP-100. Химические сдвиги приведены относительно внешних стандартов – ТМС (^1H) и 85%-ая H_3PO_4 (^{31}P). Температуры плавления определены на нагревательном столике “BOETIUS”. ИК-спектры записаны на приборе UR-20 в таблетке с KBr. Препаративное хроматографирование проводилось на стеклянных колонках, наполненных силикагелем (силикагель L 100/400).

Общий метод получения 1,3-диарил-2,3-дигидро-1*H*-нафто[1,2-е][1,3]оксазинов (**1а** – **1д**) описаны нами в работе[3]. Физико-химические характеристики и спектральные данные полученных продуктов совпадают с литературными[4].

Расщепление оксазина **1а** *L*-(+)-винной кислотой до виннокислой соли (*S*)-(+)-1-(α-аминобензил)-2-нафтола и оксазина **(*R*)-(-)-1а**: описано нами в работе[5]. Углы вращения и другие физико-химические

характеристики, а также спектральные данные полученных продуктов совпадают с литературными[2в].

Реакция диэтилфосфита с 1,3-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-нафто[1,2-e][1,3]оксазином:

а) 1.011 г (3 ммоль) соединения **1а** растворяли в 10 мл бензола и добавляли 0.414 г (3 ммоль) диэтилфосфита и полученную реакционную смесь выдерживали при рефлюксе до окончания реакции, о чем судили по исчезновению сигнала исходного диэтилфосфита в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси. По окончанию реакции удаляли растворитель в вакууме масляного насоса. Полученную смесь продуктов разделяли методом колоночной хроматографии (элюент бензол:этилацетат = 4:1);

Реакции с катализаторами проводили по методу **а**, в случае: б) в присутствии 10 мол.% NEt_3; в) в присутствии 10 мол.% C_2H_5ONa; г) в присутствии 2 мол.% CdI_2 в толуоле; д) с 9 ммоль диэтилфосфита в толуоле.

О,О-Диэтил-1-{[2′-гидроксинафт-1′-ил](фенил)метиламино}-1-(фенил)метилфосфонат (**2**): ЯМР ^{1}H (MSL-400, $CDCl_3$, δ, м.д.п.): Диастереомер 1 ($Д_1$): 1.02, 1.43 (2т, $^3J_{HH}$ = 7.0 Гц, C<u>H</u>$_3$CH$_2$OP), 4.10 (д, $^2J_{PH}$ = 22.2 Гц, H-C-P), 5.53 (с, H-C-$C_{нафт}$). Диастереомер 2 ($Д_2$): 1.10, 1.36 (2т, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, C<u>H</u>$_3$CH$_2$OP), 4.06 (д, $^2J_{PH}$ = 19.7 Гц, H-C-P), 6.17 (с, H -C-$C_{нафт}$). ($Д_1$ + $Д_2$): 3.59 – 3.67 (м, CH$_3$C<u>H</u>$_2$OP), 3.84 – 3.92 (m, CH$_3$C<u>H</u>$_2$OP), 4.21 – 4.31 (m, CH$_3$C<u>H</u>$_2$OP), 7.19 – 7.78 (м, $H_{аром}$). ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, $δ_P$, м.д.п.): $Д_1$: 22.19. $Д_2$: 23.71 ИК (табл. KBr, ν/см$^{-1}$): 1019, 1047 (C-O-P), 1237 (P=O), 3226 (NH).

Реакция дифенилфосфита с 1,3-диарил-2,3-дигидро-1*H*-нафто[1,2-e][1,3]оксазинами (1а и 1д):

1) 1.011 г (3 ммоль) соединения **1а** растворяли в 15 мл CH_2Cl_2 и добавляли 0.702 г (3 ммоль) дифенилфосфита, и полученную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре до окончания реакции, о чем судили по исчезновению сигнала исходного дифенилфосфита в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси. По окончанию реакции удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса. Перекристаллизация полученной вязкой массы из диэтилового эфира позволила выделить преобладающий диастереомер в чистом виде.

Реакции с катализаторами проводили по методу 1, в случае: 2) в присутствии 2 мол.% $NiCl_2$; 3) в присутствии 2 мол.% CdI_2. Величины д.и., определенные по соотношению интегральных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР ^{31}P{^{1}H} реакционных смесей приведены в табл. 1. 4) 1.269 г (3 ммоль) соединения **1д** растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 и добавляли 0.022 г CdI_2 (2 мол.%) и 0.702 г (3 ммоль) дифенилфосфита, и полученную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре до окончания реакции, о чем судили по исчезновению сигнала исходного дифенилфосфита в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси. По окончанию реакции удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса и перекристаллизовывали полученную вязкую массу из бензола. Соотношение диастереомеров в очищенном перекристаллизацией продукте такое же как и в реакционной смеси (табл. 1).

О,О-Дифенил-1-{[2′-гидроксинафт-1′-ил](фенил)метиламино}-1-(фенил)метилфосфонат (**5а**): Выход: 52% (по методу 3), д.и.>98%. $T_{пл}$ 133-135^{0}C. ЯМР ^{1}H (Avance-600, $CDCl_3$, δ, м.д.п.): 4.49 (д, 1H, $^2J_{PH}$ = 24.5 Гц, H-C-P), 5.63 (с, 1H, H -C-$C_{нафт}$), 6.67 – 7.79 (м, 26H, $H_{аром}$). ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, $δ_P$, м.д.п.): 14.77. ИК (табл. KBr, ν/см$^{-1}$): 1160, 1187 (C-O-P), 1270 (P=O).

О,О-Дифенил-1-{[2′-гидроксинафт-1′-ил](*n*-диметиламинофенил)метиламино}-1-(*n*-диметиламинофенил)метилфосфонат (5б): ЯМР ^{1}H (MSL-400, $CDCl_3$, δ, м.д.п.): Диастереомер 1 ($Д_1$): 2.88, 3.02 (2с, N(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 4.40 (д, $^2J_{PH}$ = 23.5 Гц, H-C-P), 5.67 (с, H-C-$C_{нафт}$). Диастереомер 2 ($Д_2$): 2.91, 3.07 (2с, N(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 4.37 (д, $^2J_{PH}$ = 23.0 Гц, H-C-P), 6.09 (с, H-C-$C_{нафт}$). ($Д_1$ + $Д_2$): 6.60 – 7.78 (м, $H_{аром}$). ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, $δ_P$, м.д.п.): $Д_1$: 15.92, $Д_2$: 17.34. ИК (табл. KBr, ν/см$^{-1}$): 1161, 1190 (C-O-P), 1270 (P=O), 1362 ($C_{аром}$-N(CH$_3$)$_2$).

Библиографический список

1 Kukhar V.P., Hudson H.R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids.* New York: John Wiley & Sons, **2000**.

2 (а) Betti M. // *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, *T. 36*, II, C. 392; (б) Cardellicchio C., Ciccarella G., Naso F., Schingaro E., Scordari F. // *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *T. 9*, C. 3667; (в) Dong Y., Li R., Lu J., Xu X., Wang X., Hu Y. // *J. Org. Chem.* **2005**, *T. 70*, C. 8617.

3 Zheltukhin V.F., Metlushka K.E., Sadkova D.N., McKenna C.E., Kashemirov B.A., Alfonsov V.A. // *Mendeleev Communications*. **2007**, *T. 4*, C. 239.

4 Szatmari I., Martinek T.A., Lazar L., Fulop F. // *Tetrahedron*. **2003**, *T. 59*, C. 2877

5 Alfonsov V.A., Metlushka K.E., McKenna C.E., Kashemirov B.A., Kataeva O.N., Zheltukhin V.F., Sadkova D.N., Dobrynin A.B. // *SynLett*. **2007**, C. 488.

Каталитическое гидрирование с использованием системы оксид-хитозан-платиновый металл

Мехаев А.В., Пестов А.В., Ятлук Ю.Г.

Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской Академии наук, ул. С. Ковалевской/ Академическая 22/20, Екатеринбург. Факс: (343)3693058; тел: (343)3623439; E-mail: yatluk@ios.uran.ru

Для систем оксид (SiO_2, Al_2O_3)–хитозан оценена сорбционная способность по отношению к ионам металлов платинового ряда. Наибольшей сорбционной емкостью обладает система на основе Al_2O_3 (0.32 ммоль/г). Предложены способы получения материалов состава оксид (SiO_2, Al_2O_3)–хитозан–платиновый металл (Pt, Pd, Ru, Rh) и оценены их каталитические свойства в реакции гидрирования ацетофенона. Показано, что системы, содержащие Pt и Pd, обладают высокой каталитической активностью, а Ru- и Rh-содержащие катализаторы никакой каталитической активности не проявляют. Уменьшение содержания металла в катализаторе уменьшает конверсию 1-фенилэтанола. Замена оксида кремния на оксид алюминия приводит к заметному повышению каталитической активности данной системы. Методами УФ-спектроскопии и сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) изучено строение поверхности катализатора. Показано наличие металлических частиц, размер которых не превышает 50 нм.

Введение

В качестве катализаторов гомогенной реакции гидрирования используются, главным образом, металлоорганические комплексы. Такие системы достаточно неустойчивы и процесс приготовления их достаточно сложен и дорог. Кроме того, при использовании гомогенных катализаторов реакций гидрирования возникают проблемы выделения и повторного использования катализатора.

Таких проблем можно избежать при использовании гетерогенных катализаторов. Для приготовления таких систем на поверхность нерастворимой неорганической подложки наносят комплекс переходного металла с органическим соединением, функциональные группы которого обеспечивают комплексообразование. В качестве таких органических соединений удобно использовать природные биополимеры и их производные: целлюлоза, метилцеллюлоза, хитозан. Такие системы катализируют реакцию гидрирования различных кетонов в соответствующие спирты [1-4].

Хитозан является природным биополимером. Он может быть легко получен из хитина, который широко распространен в живых организмах. Хитозан является оптически активным полимером $[\alpha]_D$ + 250˚ (с 0.5, 2% CH_3COOH). Кроме того, аминогруппы хитозана могут координировать с ионами переходных металлов, давая устойчивый комплекс.

В литературе известны примеры использования систем хитозан-Pd и хитозан-Pt как катализаторов гидрирования алкенов, на примере гидрирования октена-1, октена-2, октена-3 и циклооктана до октана [5]. Система SiO_2-хитозан-Pd-Fe с высоким выходом катализирует восстановительное дехлорирование 1,2,4-трихлорбензола [6]. Система SiO_2-хитозан-Pd катализирует гидрирование альфа-оксофосфонатов до альфа-гидроксифосфонатов с высокими выходами [7].

Результаты и обсуждение

Получение каталитических систем. Первоначально поверхности оксидов были покрыты хитозаном путем его осаждения из уксуснокислого раствора при добавлении щелочи. Для изучения сорбционной активности полученных систем по отношению к металлам платинового ряда была проведена сорбция ионов Pd^{2+}, Rh^{3+}, Ru^{3+} и Pt(IV) в виде платиноводородной кислоты $H_2[PtCl_6]$ из 2М водного раствора HCl. Для предотвращения растворения хитозана в кислой среде сорбент был

Табл. 1. Селективность сорбции в смеси ионов металлов платинового ряда

Сорбент	Pd^{2+}, ммоль/г	Rh^{3+}, ммоль/г	Ru^{3+}, ммоль/г	Pt(IV), ммоль/г	∑ M, ммоль/г
Al_2O_3-хитозан (сшитый)	0.16	0.02	0.09	0.05	0.32
SiO_2-хитозан (сшитый)	0.04	0	0.04	0.02	0.10

предварительно обработан эпихлоргидрином [8]. Данные по селективности сорбции представлены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что наибольшей сорбционной емкостью обладает система Al_2O_3-хитозан (сшитый) (0.32 ммоль/г), а наибольшая селективность наблюдается для ионов палладия (50%).

Восстановительная активность. Для исследования каталитической активности в реакции гидрирования ацетофенона (схема 1) были получены системы оксид (SiO_2, Al_2O_3)–хитозан–платиновый металл с использованием установленных закономерностей сорбции.

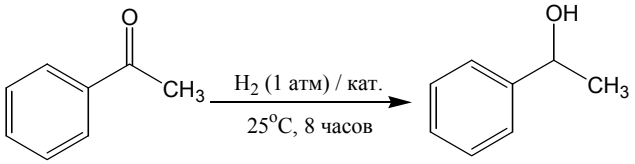


Схема 1. Восстановление ацетофенона

Табл. 2. Восстановление ацетофенона на различных катализаторах

№	Катализатор	Конверсия 1-фенилэтанола, %
1	SiO_2-Cs-Pd	82.2
2	SiO_2-Cs-Pt	99.8
3	SiO_2-Cs-Ru	0
4	SiO_2-Cs-Rh	0

В процессе получения указанных систем было замечено, что сорбция ионов металлов (Pt, Pd, Ru) из спиртового раствора системой оксид-хитозан сопровождается восстановлением металла до нульвалентного состояния (наблюдается изменение цвета катализатора) за счет окисления этанола (ощущается запах ацетальдегида). Данный процесс известен и описан в литературе [5]. При получении системы SiO_2-хитозан-Rh восстановления родия не наблюдалось. Для получения нульвалентного

Табл. 3. Влияние содержания Pd на каталитическую активность

№	Катализатор	Соотношение N:Me		Конверсия 1-фенил-этанола, %
		теор.	прак.	
1	SiO_2-Cs-Pd	1.1:1	1.1:1	91.9
2	SiO_2-Cs-Pd	2.3:1	2:1	82.2
3	SiO_2-Cs-Pd	4:1	4:1	50.8

Табл. 4. Влияние оксида и метода приготовления катализатора на его каталитическую активность

№	Катализатор	Конверсия 1-фенилэтанола, %
1	SiO_2-Cs-Pd	82.2
2	Al_2O_3-Cs-Pd	88.0
3	Al_2O_3-Cs-Pd[1]	97.7
4	Al_2O_3-Cs-Pd[2]	32.2

[1] сорбция проводилась на ранее полученной подложке
[2] сорбция проводилась из водного раствора

металла в качестве восстановителя был использован раствор гидразина в щелочной среде [9]. При этом произошло изменение цвета катализатора, что свидетельствует о восстановлении родия.

Результаты восстановления ацетофенона на полученных катализаторах представлены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что системы, содержащие Pt и Pd, обладают высокой каталитической активностью, а Ru- и Rh-содержащие катализаторы никакой каталитической активности не проявляют.

На примере системы SiO_2-хитозан-Pd нами было исследовано влияние содержания палладия на каталитическую активность данной системы (табл. 3). Как видно из приведенных данных, при уменьшении содержания металла в катализаторе конверсия 1-фенилэтанола уменьшается, что, по всей видимости, связано с уменьшением количества и размера зерен металлического палладия как каталитических центров.

Изучение влияния неорганической подложки на каталитическую активность материала проводили на примере Pd-содержащей системы (табл. 4). Замена оксида кремния на оксид алюминия приводит к заметному повышению каталитической активности данной системы.

Полагая, что скорости процессов сорбции и восстановления металла сравнимы по величине, нами было предложено проводить сорбцию из водного раствора, что должно препятствовать преждевременному восстановлению металла. Как видно из табл. 4, при изменении методики сорбции металла, на примере системы Al_2O_3-хитозан-Pd, конверсия 1-фенилэтанола уменьшилась в 3 раза. Это может быть обусловлено недостаточной степенью восстановления металла и формированием каталитических центров в глубине фазы, что может лимитировать подход субстрата к каталитическому центру.

Строение полученных катализаторов на примере SiO_2-хитозан-Pd более детально было изучено, опираясь на данные УФ-спектроскопии и сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ). В спектре поглощения (рис. 1) в диапазоне 190-800 нм наблюдается появление полосы поглощения при 226 нм, которая отсутствует на спектре поглощения системы SiO_2-хитозан. Наличие полосы поглощения в области 200-300 нм характерно для наноразмерных

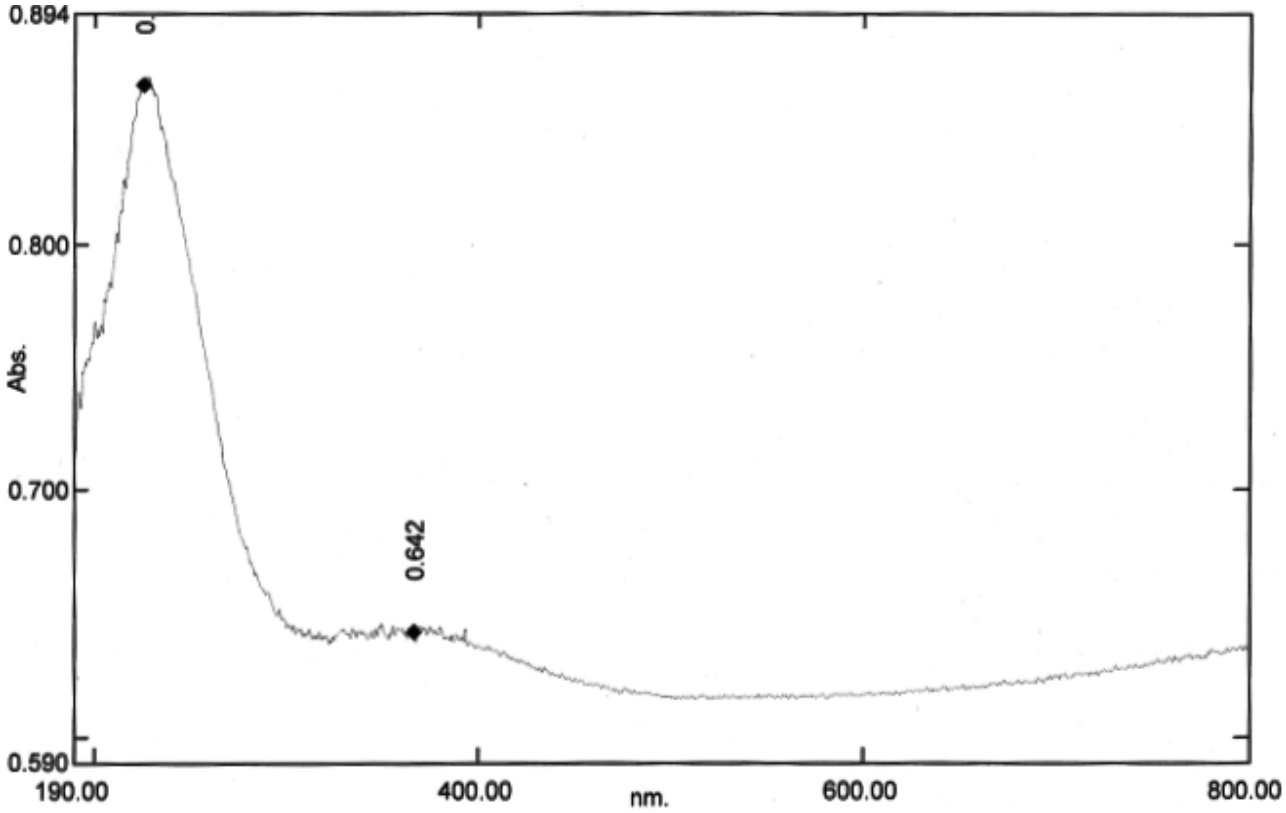


Рис. 1. УФ-спектр поглощения SiO_2-хитозан-Pd

частиц палладия [5]. Это косвенным образом свидетельствует о наноразмерном характере каталитических центров. Кроме того, на УФ-спектре этого же катализатора после использования также имеется полоса поглощения при 226 нм, что говорит об устойчивости структуры катализатора в процессе реакции. По результатам СЗМ сделана микрофотография (рис.2), на которой видно, что размер частиц катализатора не превышает 50 нм.

Таким образом, полученные системы оксид–хитозан, содержащие Pt или Pd, обладают высокой каталитической активностью в реакциях гидрирования карбонильной группы и могут быть использованы в практике органического синтеза.

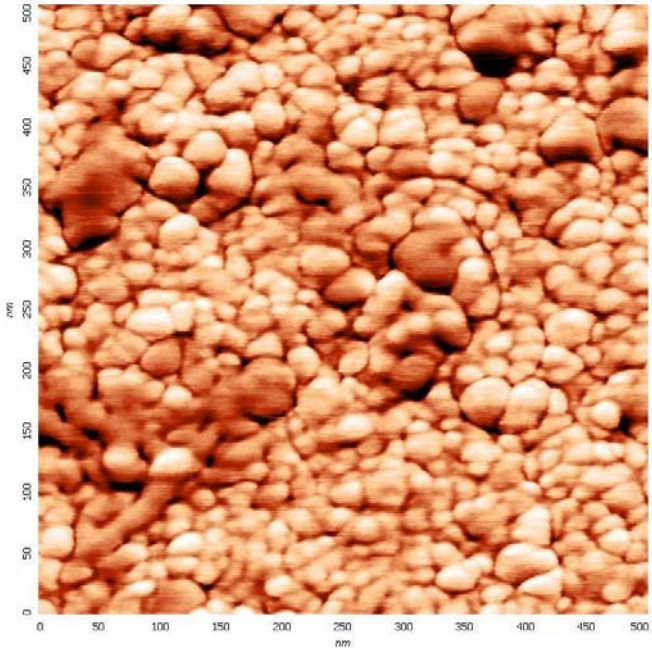


Рис. 2. Микрофотография поверхности катализатора SiO_2-хитозан-Pd

Экспериментальная часть

Характеристика исходных соединений и методы исследования. Для получения катализаторов использовался силикагель марки БС-100 (площадь поверхности 100 $м^2/г$), оксид алюминия марки «Alumina Woelm Basic», хитозан «Соната» (степень ацетилирования DA=0.16).

Элементный анализ проводили на автоматическом CHN анализаторе PE-2400 («Perkin Elmer», США). ЯМР ^1H спектры регистрировали на спектрометре AVANCE DRX-400 («Bruker BioSpin», Германия) с рабочей частотой 400 МГц. Атомно-адсорбционные спектры для определения количества металла записывали на спектрометре «Optima plus». Сканирующая зондовая микроскопия проводилась на приборе «NTEGRA Aura» (НТ-МДТ, Зеленоград). УФ-спектры регистрировали на УФ-спектрофотометре UV 2401 PC ("Shimadzu", Япония).

Получение системы SiO_2-хитозан. В колбу, снабженную магнитной мешалкой и капельной воронкой, поместили 0.4 г хитозана и 20 мл 1.5% водного раствора уксусной кислоты. После полного растворения хитозана при постоянном перемешивании в колбу внесли 4 г SiO_2 (БС-100) и перемешивали в течение 0.5 ч. Затем при постоянном перемешивании по каплям добавляли 4М водный раствор гидроксида натрия до pH=13. Полученный продукт отфильтровали, промыли водой до pH=8 и сушили при температуре 60-70˚С до постоянной массы. Получили 4.1 г белого порошка.

Система Al_2O_3-хитозан была получена аналогичным образом.

Получение системы SiO_2-хитозан со сшитым полимером. К 22.6 мл свежеприготовленного щелочного раствора эпихлоргидрина добавили 0.4 г системы SiO_2-хитозан и перемешивали в течение 2 часов при температуре 40-50˚С. Затем осадок отфильтровали под вакуумом на бумажном фильтре с красной лентой, промыли дистиллированной водой до pH≈7-8 и высушили в сушильном шкафу при температуре 60-70˚С до постоянной массы. Выход составил 0.38 г.

Система Al_2O_3-хитозан со сшитым полимером была получена аналогичным образом.

Сорбция металлов платинового ряда. Для приготовления сорбционного раствора в мерную колбу на 100 мл поместили 0.0054 г хлорида родия $RhCl_3$, 0.0447 г гидрата хлорида рутения $RuCl_3 \cdot xH_2O$, 0.0534 г хлорида палладия $PdCl_2$, 0.0421 г платиноводородной кислоты $H_2[PtCl_6]$ и довели до метки 2М водным раствором соляной кислоты.

К 45.0 мл сорбционного раствора добавили 0.1 г системы SiO_2-хитозан со сшитым полимером и периодически встряхивали в течение 24 часов. Осадок отфильтровали, раствор после сорбции и исходный раствор анализировали на ААС.

Сорбция на системе Al_2O_3-хитозан со сшитым полимером была проведена аналогичным образом.

Получение системы SiO_2-хитозан-Pd. К 6.0 мл раствора $PdCl_2$ в этаноле с концентрацией 0.023 моль/л добавили 0.6 г SiO_2 – хитозан. Полученную реакционную массу перемешивали 6 ч при температуре 75˚С с обратным холодильником. Цвет полученной суспензии при этом изменился с коричневого на черный . Осадок отфильтровали, промыли равным объемом этанола 3 раза и высушили при температуре 60-70˚С до постоянной массы. Выход составил 0.55 г.

Комплексы на основе SiO_2 с различным содержанием Pd, а так же с платиной и рутением были получены таким же образом. Выходы при этом составили 0.50-0.60 г.

Системы Al_2O_3-хитозан-Pd были получены аналогичным образом.

Получение системы SiO_2-хитозан-Rh. К 25 мл водного раствора Rh^{3+} с концентрацией 0.0028 моль/л добавили 0.33 г SiO_2 – хитозан. Полученную реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли равным объемом воды 3 раза и высушили при температуре 60-70˚С до постоянной массы. К 0.12 г полученного продукта добавили 10 мл воды и 0.15 мл 4М водного раствора гидроксида натрия. При кипячении полученной реакционной массы с обратным холодильником и постоянном перемешивании в течение 4 ч добавили 1.6 мл свежеприготовленного 2% водного раствора гидразин гидрата порциями по 0.2 мл. При этом наблюдалось изменение цвета реакционной массы с желтого до серого. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили при температуре 60-70˚С до постоянной массы. Выход составил 0.06 г.

Восстановление ацетофенона. В двугорлую колбу, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, поместили 13 мл этанола, 0.26 г (2.17ммоль) ацетофенона и 0.26 г катализатора. Через реакционную смесь при постоянном перемешивании в течение 8 часов пропускали ток водорода со скоростью 30мл/мин. Реакцию проводили при комнатной температуре. После этого катализатор отфильтровали. Фильтрат довели этанолом до 15 мл. Из них 4 мл упаривали при 95°С до 0.1 мл и анализировали методом ЯМР ^1H в $CDCl_3$.

Конверсию 1-фенилэтанола считали из данных ЯМР ^1H спектроскопии: отношение интеграла сигнала при 1.48-1.50 м.д. (соответствующий CH_3-группе 1-фенилэтанола) к сумме интегралов сигналов при 1.48-1.50 м.д. и 2.60.м.д. (соответствующий CH_3-группе ацетофенона).

Библиографический список

1 Kai Huang, Lei Xue, Mei-Yu Huang, Ying-Yan Jiang. // *Polymers for Advanced Technologies.* **2001.** V. 12. P. 647.

2 Kai Huang, Lei Xue, Mei-Yu Huang, Ying-Yan Jiang. // *Polymers for Advanced Technologies.* **2002.** V. 13. P. 165.

3 Kai Huang, Bao-Yu Li, Mei-Yu Huang, Ying-Yan Jiang. // *Polymers for Advanced Technologies.* **2003.** V. 14. P. 282.

4 Hong-Wen Liu, Fei Xin, Li-Min Wu, Mei-Yu Huang, Ying-Yan Jiang. // *Polymers for Advanced Technologies.* **2002.** V. 13. P. 210.

5 M. Adlim, Mohamed Abu Bakar, Kong Yong Liew, Jamil Ismail. // *Journal of Molecular Catalysis A:Chemical.* **2004.** V. 212. P. 141.

6 Bao-Wei Zhu, Teik-Thye Lim , Jing Feng. // *Chemosphere.* **2006.** V. 65. P. 1137.

7 Н.С.Гулюкина, Г.Н. Бондаренко, А.Д.Аверин, В.И.Исаева, Е.Д.Финашина, Л.М.Кустов, И.П.Белецкая. // *Журнал органической химии.* **2006.** V.48. P 1010.

8 W.S.Wan Ngah, C.S. Endud, R. Mayanar. // *Reactive & Functional Polymers*. **2002.** V. 50. P. 181.

9 Гинзбург С.И., Езерская Н.А., Прокофьева И.В., Федоренко Н.В., Шленская В.И., Бельский Н.К. Аналитическая химия платиновых металлов. М.:Наука , **1972.** С. 174.

Енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производные в реакциях аннелирования и гетероциклизации

Михайловский А.Г., Сурикова О.В., Полыгалова Н.Н., Вахрин М.И.

Пермская государственная фармацевтическая академия, 614990, ГСП-277, ул. Ленина 48, Пермь.
Факс: (342) 212 9476; тел: (342) 248 4327;; E-mail: perm@pfa.ru

Реакции енаминов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с оксалилхлоридом и малонилдихлоридом приводят к аннелированию пиррольного и пиридинового циклов с образованием соответствующих пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пиридо[2,1-*a*]изохинолинов. Система пиридо[2,1-*a*]изохинолина образуется также при ацилировании акрилоилхлоридом, в реакции с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном образуются производные бензо[g]нафто[2,3-b]индолизин-8,13-диона. Взаимодействие енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с α-бромкетонами также приводит к производным пирроло[2,1-*a*]изохинолина, реакция с *n*-бензохиноном может протекать как индолизация по Неницеску. В случае использования в качестве исходных енаминов производных бензо[f]изохинолина образуются полициклические системы с бо̀льшим числом циклов. Конденсации 2,3-диоксопирроло[2,1-a]изохинолинов с такими бинуклеофилами, как о-аминофенолы, о-аминотиофенол и гидразидин капролактама сопровождаются образованием гетероароматических систем.

Введение

Конденсированные изохинолины лежат в основе структуры ряда алкалоидов и их синтетических аналогов, таких как берберин, криптаустолин, эритринановые алкалоиды, производные иохимбана и др. Многие из этих веществ находят применение в медицине. Среди них известны также красители, фотоматериалы, препараты сельского хозяйства.

В литературе известны енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина[1–3]. Эти соединения представляют собой амбидентные нуклеофилы, которые могут реагировать с электрофильными реагентами с аннелированием цикла. Целью данной работы является исследование названных енаминов и их производных в реакциях гетероциклизации и образования конденсированных систем.

Экспериментальная часть

Продолжая наши иследования в данной области, мы установили, что соединения общей формулы **1** (R^1=H, MeO; $2R^2$=2Me, *спиро*-циклопентил, *спиро*-циклогексил и др., R^3 = N< , алкил, OC_2H_5 и др.) (схема 1) при реакции с оксалилхлоридом образуют производные пирроло[2,1-*a*]изохинолина **2**[4–7]. Исследования показали, что аналогичное аннелирование цикла возможно для малонилдихлорида, при этом образуются соединения 3, представляющие собой по структуре производные пиридо[2,1-*a*]изохинолина. Реакция енаминов **1** с акрилоилхлоридом также приводит к системе пиридо[2,1-*a*]изохинолина[8]. В реакции енаминов **1** с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном образуется пентациклическая система **5**[9].

Нами также показана возможность образования пиррольного цикла по Чичибабину[10] (соединения **6,** схема 2). По-разному может протекать реакция енаминов **1** с *n*-бензохиноном: в случае наличия в положении 3 изохинолина алкильных групп аннелирования индольного цикла по Неницеску может не наблюдаться, а происходит простое присоединение *n*-бензохинона по Михаэлю.

Схема 1

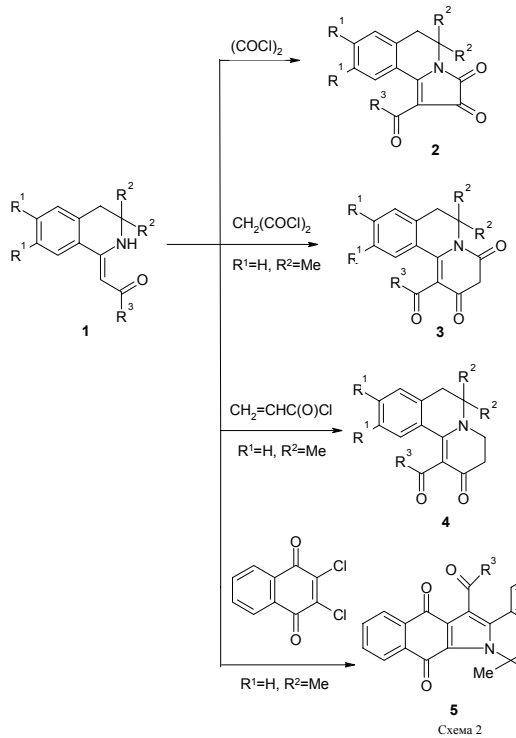
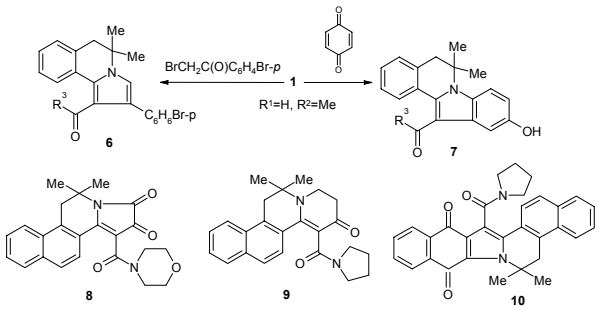


Схема 2



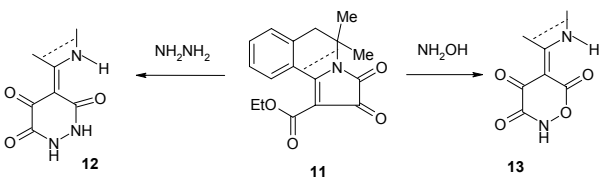
Дальнейшие исследования показали, что в присутствии кислот индолизация может протекать и

с соединениями, содержащими метильные группы в положении 3.

Следует отметить, что во всех приведенных примерах в исходном соединении структура енамина уже фиксирована. В то же время приведенные реакции возможны для 1-метил и 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов, в которых структура енамина реализуется в ходе реакции. В случаях использования в качестве исходных енаминов производных бензо[f]изохинолина образуются конденсированные системы с бóльшим числом циклов. Так, в реакции с оксалилхлоридом может быть получен тетрациклический диоксопирролин **8**, взаимодействие с акрилоилхлоридом приводит к тетрациклическому кетону **9**, а с 2,3-дихлорнафтохиноном – к гексациклическому хинону **10**.

Оказалось, что наиболее перспективными реагентами среди полученных соединений являются 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины. Так, диоксопирролин **11**, содержащий в положении 1 карбэтокси-группу, образует в реакции с гидразином при раскрытии пиррольного цикла производное пергидропиридазина **12**, а в реакции с гидроксиламином – производное пергидро-1,2-оксазина **13**[11].

Схема 3



Исследования показали, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины **2** при кратковременном кипячении с 2-амино-фенолами в среде 2-пропанола образуют гетероциклические енаминокетоны **14**, содержащие остаток бензоксазола (X=O)[12]. Использование в этой реакции в качестве бинуклеофила о-аминотиофенола в реакции с диоксопирролинами **2** приводит к производным бензотиазола **14** (X=S). Недавно нами было показано, что при реакции соединений **2** с гидразидином капролактама имеет место раскрытие диоксопирролинового цикла с образованием бициклической системы 1,2,4-триазоло[4,5-*a*]азепана [13]. При использовании в этой реакции в качестве исходного реагента сложного эфира (R^3=EtO) реакция протекает аналогично с образованием сложного эфира **15**. В последнем случае гидразидин капролактама не затрагивает сложноэфирную группу, сохранение которой дает потенциальные возможности для дальнейших химических превращений. При наличии в структуре исходного дикарбонильного соединения спироциклопентильного заместителя аннелирования триазольного цикла не наблюдается, что может быть объяснено бóльшим объемом спироциклопентильного заместителя по сравнению с двумя метильными группами (соединение **16**). В то же время объемистая структура бензо[f]изохинолина не является препятствием для аннелирования триазольного цикла при образовании морфолида **17**.

Ñõåìà 4

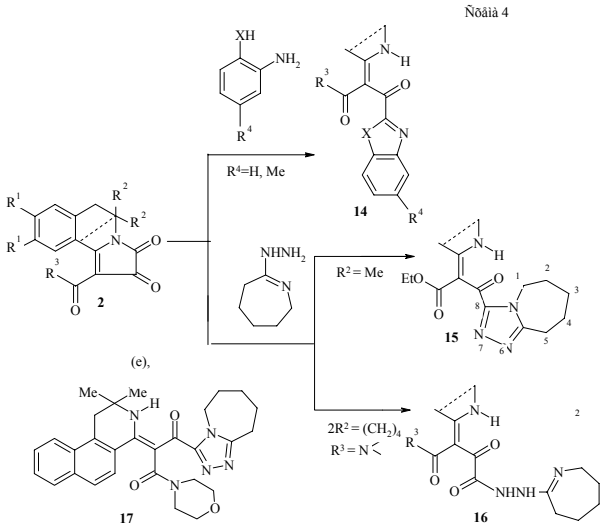
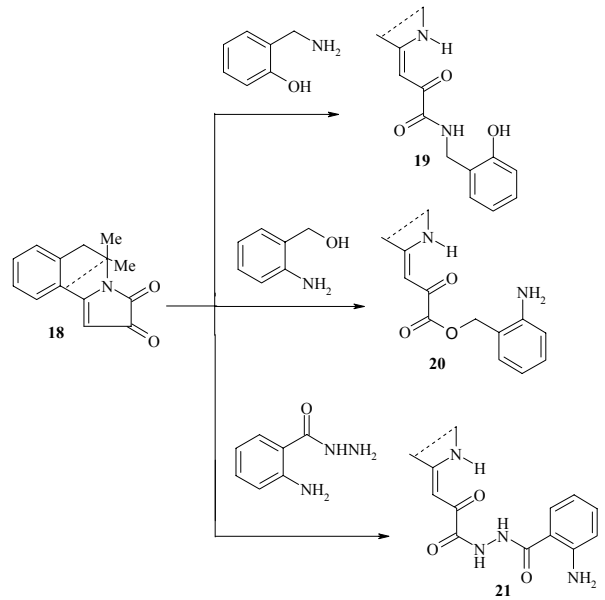


Схема 5



Нетрудно видеть, что в представленных примерах получения веществ **14, 15 и 17** образуются гетероароматические системы. В то же время реакции с бинуклеофилами другой структуры, при которой прямое образование ароматичекой системы невозможно, протекают иначе. Так, при смешении диоксопирролина **18** с о-гидроксибензиламином в 2-пропаноле образуется енаминокетоамид **19**. При попытке гетероциклизации соединения **19** действием TsOH или AcOH в качестве продукта реакции, по данным ТСХ и смешанной пробы плавления, выделено исходное вещество. о-Аминобензиловый спирт при простом смешении с растворами вещества **18** в 2-пропаноле или бензоле новых продуктов не образует. Реакция протекает в бензоле в присутствии эквимолярного количества натрия, что согласуется с ранее полученными данными[14,15], согласно которым расщепление диоксопирролинового цикла в соединении **18** легко осуществляется действием алкоголятов. Дальнейшее нагревание эфира **20** в присутствии TsOH или AcOH не приводит к изменению в структуре этого соединения. Гидразид антраниловой кислоты при кипячении в 2-пропаноле также легко раскрывает пирролдионовый цикл с образованием N-

ацилированного енаминокетогидразида **21**. Контроль за ходом реакций легко осуществляется по цвету раствора: красная окраска исходного диоксопирролина переходит в желтую. Полученные енаминокетоны представляют собой желто-оранжевые кристаллические вещества.

Структура синтезированных соединений доказана данными элементного анализа, спектров ЯМР-^{1}H, ЯМР- ^{13}C, ИК и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборах Bruker-300 (300МГц) и Bruker-500 (500МГц) в ДМСО-d_6, и в $CDCl_3$, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры сняты на спектрометре Specord-80 в вазелиновом масле. Масс-спектры записаны на приборе МАТ-311(70эв, ЭУ).

Данные элементного анализа на C, H и N соответствуют вычисленным. Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон-этанол-хлороформ, 1:3:6, большинство веществ окрашено, в случае отсутствие окраски пятна проявляли парами йода.

Наиболее легко идет реакция ацилирования действием оксалилхлорида, протекающая в эфире при температуре около 0 ^{o}C. Реакция енаминов с малонилдихлоридом требует более высокой температуры (около 20 ^{o}C). Аннелирование цикла индолизина в реакции с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном требует кипячения в бензоле в течение 2 – 3 часов. Реакция с акрилоилхлоридом также требует кратковременного нагревания (15 – 30 мин). Во всех случаях для связывания выделяющегося HCl добавляют эквимолярное количество триэтиламина.

Соединения **12**,**13** образуются при простом смешении диоксопирролина **11** с гидразингидратом или основанием гидроксиламина при 20 ^{o}C. Гетероциклизация с образованием бензоксазолов и бензотиазолов (соединения **4**) требует кипячения в 2-пропаноле или бензоле в течение часа. Аннелирование триазольного цикла или синтез соединения **16** осуществляется нагреванием до 60 – 70 ^{o}C в течение 5 минут в 2-пропаноле или бензоле.

Результаты и обсуждение

Енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, реагируя в качестве бинуклеофилов, способны к аннелированию пиррольного цикла при взаимодействии с оксалилхлоридом и α-галогенкетонами и пиридинового цикла в реакциях с малонилдихлоридом и акрилоилхлоридом, в реакциях с *п*-бензохиноном и 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном образуются новые полициклические системы. Наиболее перспективными среди полученных веществ являются 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолины, которые реагируют с соответствующими бинуклеофилами с расщеплением лактамной связи и образованием гетероароматических систем бензоксазола, бензотиазола и 1,2,4-триазола.

Следует также учесть имеющиеся данные по гетероциклизации и аннелированию действием на 2,3-диоксо-пирроло[2,1-*а*]изохинолины о-фенилендиамина[16]. Разработанные методики открывают широкие возможности создания химических структур для фармакологического скрининга.

Библиографический список

1 Шкляев В.С., Александров Б.Б., Леготкина Г.И., Вахрин М.И., Гаврилов М.С., Михайловский А.Г. // *Химия гетероциклических соединений.* **1983**. *№11*. С. 1560.

2 Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г. Вахрин М.И., // *Химия гетероциклических соединений.* **1989**. *№9*. С. 1239.

3 Mikhailovskii A.G., Syropyatov B.Ya., Dolzhenko A.V., Shklyaev V.S. *The Chemistry and Biological Activity of Synthetic and Natural Compounds: Nitrogen-containing Heterocycles and Alkaloids* / Kartsev V.G. and G.A. Tolstikov Eds. Moscow: Iridium-Press, **2001**. *Vol.1*, P.393.

4 Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г. Вахрин М.И., // *Химия гетероциклических соединений.* **1987**. *№7*. С. 963.

5 Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Александров Б.Б. // *Химия гетероциклических соединений.* **1990**. *№7*. С. 808.

6 Михайловский А.Г., Шкляев В.С. // *Химия гетероциклических соединений.* **1994**. *№7*. С. 946.

7 Михайловский А.Г., Шкляев В.С. // *Химия гетероциклических соединений.* **1995**. *№5*. С. 650.

8 Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г. // *Химия гетероциклических соединений.* **2006**. *№7*. С. 1108.

9 Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г. // *Химия гетероциклических соединений.* **2006**. *№10*. С. 1565.

10 Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Вихарева Е.В., Вахрин М.И. // *Химия гетероциклических соединений.* **2007**. *№7*. С. 1068.

11 Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г. // *Химия гетероциклических соединений.* **2005**. *№9*. С. 1383.

12 Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Полыгалова Н.Н., Нейфельд П.Г., Вахрин М.И. // *Журнал органической химии.* **2007**. *Т.43*. С. 1416.

13 Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // *Химия гетероциклических соединений.* **2008**. *№2*. С. 298.

14 Михайловский А.Г., Шкляев В.С. // *Химия гетероциклических соединений.* **1995**. *№12*. С. 1697.

15 Михайловский А.Г., // *Химия гетероциклических соединений.* **1996**. *№5*. С. 685.

16 Сурикова О.В., Алиев З.Г., Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // *X молодежная конф. по органич. химии, тез.докл.,* Уфа, Россия. **26 – 30 ноября 2007**. С. 60.

Влияние заместителей при атоме фосфора на реакцию пирокатехин-фосфоранов с ацетиленами

Немтарев А.В.,*[a] Миронов В.Ф.,[a] Вараксина Е.Н.,[a] Коновалов А.И.[a]

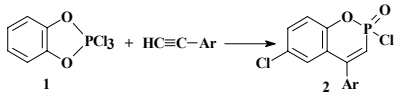
[a] *Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088 ул. Арбузова д. 8, г.Казань. Факс: 843 273 1872; тел: 843 272 7384; E-mail: a.nemtarev@mail.ru*

В работе представлен материал по влиянию заместителей при атоме фосфора на реакцию бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфолов с алкил(арил)ацетиленами. Показано, что при увеличении электроотрицательности заместителей при фосфоре снижается селективность процесса галогенирования аренового фрагмента оксафосфорининов. При использовании сильнодонорных заместителей, таких как фенильный, реакция образования оксафосфоринов не имеет места.

Введение

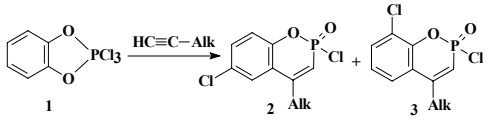
Вопросы селективного создания фосфор-углеродной связи играют немаловажную роль в современной химии органических производных фосфора. Достижениями последних лет считаются металл-катализируемые реакции сочетания с участием фосфорных реагентов[1]. Особый интерес представляют фосфорные аналоги природных соединений из-за потенциальной вожможности обнаружения у них практически полезных свойств[2]. Одним из перспективных методов формирования фосфорининовой системы, которая является фосфорным аналогом природных кумаринов, наряду с существующими методами[3-7], является реакция тригалогенбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфолов с ацетиленами.

В случае реакции трихлорфосфола **1** с арилацетиленами образуются исключительно оксафосфорины, галогенированные в *пара*-положение к эндоциклическому атому кислорода **2**[8].



(1)

Позже было показано, что алкилацетилены также способны взаимодействовать с бензодиоксафосфолами, хотя при этом наблюдалось снижение селективности процесса галогенирования бензо-фрагмента фосфоринов, с образованием 6- и 8-хлорзамещенных продуктов **3,4**[9].

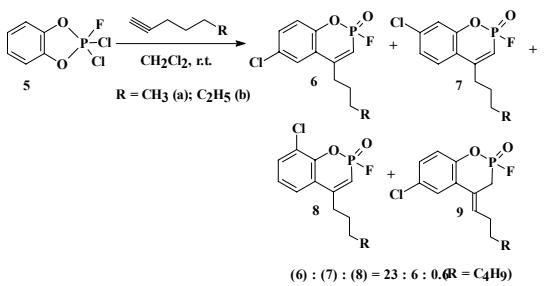


(2)

Для развития синтетического потенциала и выяснения механизма данной реакции необходимо понять каково же влияние на реакцию оказывают различные факторы, как то – природа фосфора, заместители при тройной связи, заместители при атоме фосфора и др. Одному из этих вопросов и посвящена данная работа.

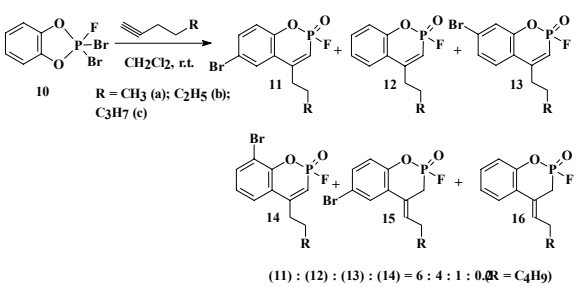
Результаты и обсуждение

Чтобы рассмотреть влияние заместителей при атоме фосфора на процесс образования и галогенирования оксафосфорининов в реакцию фосфолов с алкилацетиленами нами были вовлечены фтордигалогенфосфолы. Оказалось, что введение атома фтора к фосфору (соединение **5**) не изменяет направления реакции, которая также приводит исключительно к образованию фосфорининов.



(3)

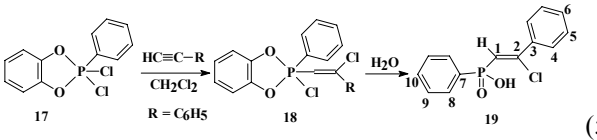
Образуются три изомера **6-8**, в которых атом хлора находится в шестом, седьмом и восьмом положениях соответственно. В отличие от аналогичной реакции трихлорфосфола с алкилацетиленами, преобладающим минорным направлением становится образование 7-хлорзамещенных продуктов. Кроме того, при перегонке реакционных масс в условиях высокой температуры происходит аллильный сдвиг протона от атома C^9 к C^3 (соединение **9**), содержание которого увеличивается при длительном нагревании реакционных масс при 230ºC.



(4)

Во взаимодействие с алкилацетиленами может вступать и фтордибромфосфол **10**. При этом также происходит образование соединений бензооксафосфорининовой природы. В отличие от предыдущих реакций здесь наблюдается снижение региоселективности бромирования фениленового фрагмента, и наряду с бромсодержащими продуктами **11**, **13** и **14** образуется негалогенированный продукт **12**. Следует отметить, что в реакциях фторсодержащих фосфолов с алкилацетиленами не образуются продукты миграции фтора в ароматическое кольцо. Сигнал C^8 продукта **14**, не образующегося в аналогичной реакции алкилацетиленов с трибромфосфолом, в спектре ЯМР ^{13}C реакционной массы расщепляется в виде дублета дублетов с константами от фосфора $^3J_{POCC^8}$ и от протона при ядре C^6 $^3J_{HC^6CC^8}$, что указывает на бромирование продукта в восьмое положение. При перегонке реакционных масс в вакууме при ~200ºC, также как и в предыдущем случае происходит аллильный сдвиг протона от C^9 к C^3 фосфорининов **11** и **12**. Образование этих соединений можно проследить в спектре ЯМР ^{31}P, где в более слабых полях, чем основные продукты резонируют ядра фосфора соединений **15** и **16** в виде дублета триплетов с константами от фтора и протонов в третьем положении гетероцикла. В спектре ЯМР ^1H протоны при C^3, этих же соединений, образуют ABMX-систему, причем спектр предстает в упрощенном виде, за счет того, что геминальная константа $^2J_{HACHB}$=0. Преимущественное образование бромированного продукта можно объяснить повышением активности ароматического кольца к нуклеофильной атаке за счет введения высокоэлектроотрицательного атома фтора. Выделяющиеся в ходе реакции HBr и Br_2 частично улавливаются избытком ацетилена.

Интересным представлялось рассмотрение влияния донорных заместителей при фосфоре в диоксафосфоле на реакцию с ацетиленами. С этой целью нами была предпринята попытка вовлечения фенилзамещенного фосфола **17** во взамодействие с терминальным фенилацетиленом.

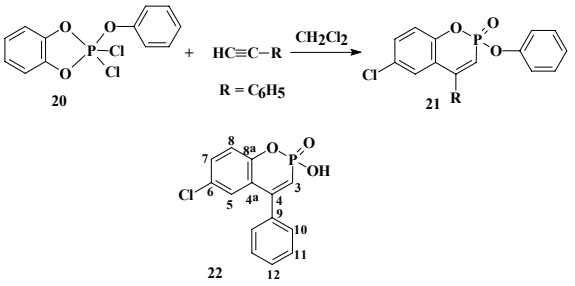


(5)

Химический сдвиг в спектре ЯМР ^{31}P –9 м.д. продукта реакции, характерного для продуктов классического электрофильного присоединения фосфоранов к непредельным соединениям, свидетельствует в пользу образования пентакоординированного фосфорного производного. После гидролиза реакционной массы было выделено кристаллическое вещество, химический сдвиг которого в фосфорном спектре (12.55 м. д.) характерен для четырехкоординированных производных с одной или двумя P–C-связями. По спектрам ЯМР ^{13}C, ^{13}C-{^1H} и ^1H удалось определить строение данного продукта, который оказался замещенной открытоцепной винилфенилфосфиновой кислотой **19**.

Судя по константам от фосфора $^3J_{PC^1C^2C^3}$ 7 Гц и от протона при C^1 $^3J_{HC^1C^2C^3}$ 4-5 Гц в мультиплете сигнала C^3, реализуется *транс*-расположение фосфорильной группы и фенильного заместителя при кратной связи. Т.о., при замене одного из атомов галогена на фенильный заместитель происходит качественное изменение направления взаимодействия – образуется продукт классического присоединения фосфорана по кратной связи ацетилена; формирование оксафосфориновой системы не происходит.

В продолжение данной работы была проведена реакция P-феноксизамещенного фосфорана **20** с фенилацетиленом, которая, в отличие от реакции фенилзамещенного фосфорана, приводит к циклическому продукту – феноксиоксафосфорининну **21**. После гидролиза соединения **21** была выделена кислота **22**, строение которой было доказано на основании спектральных данных.



(6)

Так, в спектре ЯМР ^{13}C-{^1H} в ароматической части, кроме хорошо разрешенных сигналов фенильного заместителя в 4-положении, присутствуют сигналы ядер аннелированного с фосфориновым ароматического кольца. Мультиплетность сигнала C^{8a} (д. д. д $^2J_{POC^{8a}}$ 6.6, $^3J_{HC^7C^8C^{8a}}$ 6.4-6.6, $^3J_{HC^5C^{4a}C^{8a}}$ 6.4-6.6 Гц) в спектре ЯМР ^{13}C явно указывает на свободные седьмое и пятое положения. По отсутствию в мультиплете сигнала C^8 характерной *мета*-константы от протона H^6 можно утверждать, что галогенирование идет в шестое положение.

Таким образом, введение донорных заместителей к атому фосфора значительно замедляет реакцию диоксафосфолов с ацетиленами и в случае фенильного заместителя делает невозможным образование оксафосфоринов. Акцепторы при этом не изменяют направление реакции, но в тоже время значительно снижают селективность процесса галогенирования фениленового фрагмента оксафосфоринов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 07-03-00180.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H, ^{13}C, ^{13}C-{^1H}, ^{31}P, ^{31}P-{^1H} записаны на приборах Bruker MSL-400 (250.0 Мгц, 1H;162.0 Мгц, ^{31}P; 100.6 Мгц, ^{13}C), Bruker CXP-100 (36.48 Мгц, ^{31}P), Avance 600 (600.0 Мгц, ^1H; 151.0 Мгц, ^{13}C) в ДМСО-d_6, $CDCl_3$ относительно сигнала

ТМС с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов или ядер углерода ГМДС, ДМСО или этанола (^{1}H и ^{13}C), или внешнего стандарта – H_3PO_4. Масс-спектры электронного удара получены на приборе TRACE MS «Finnigan MAT» или МХ-1310 с прецизионным определением величины *m*/*z*, работающем в комплекте с ЭВМ СМ-4. Энергия ионизирующих электронов составляет 70 *эВ*, температура источника ионов до 250° С.

Реакция 2,2,2-трихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола с гексином-1. К раствору 9 г. (0.037 моля) фосфола **1** в метиленхлориде приливали раствор 8.4 мл (6 г, 0.073 моля) гексина-1. Спектр ЯМР ^{31}P реакционной массы (36.48 МГц, CH_2Cl_2): δ_P 18.5 м.д. (д, $^2J_{PCH}$ 23.1 Гц) – соединение (**3b**), δ_P 18.9 м.д. (д, $^2J_{PCH}$ 23.1 Гц) – соединение (**4b**). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ_C м.д., *J* Гц) соединения (**3b**) (в скобках здесь и далее приведен вид сигнала в спектре ЯМР ^{13}C-{^{1}H}): 112.92 д. д. т (д) (C^3, $^1J_{PC^3}$ 156.3, $^1J_{HC^3}$ 169.1, $^3J_{HC^9CC^3}$ 5.3); 155.51 м (с) (C^4); 121.79 м (д) (C^{4a}, $^3J_{PCCC^{4a}}$ 19.2); 125.79 д. д. (с) (C^5, $^1J_{HC^5}$ 165.6, $^3J_{HC^7CC^5}$ 4.6); 129.90 д. д. д (с) (C^6, $^3J_{HC^8CC^6}$ 10.3, $^2J_{HC^7C^6}$ 3.6, $^2J_{HC^5C^6}$ 3.6); 131.27 д. д (с) (C^7, $^1J_{HC^7}$ 169.0, $^3J_{HC^5CC^7}$ 5.2); 120.56 д. д (д) (C^8, $^1J_{HC}$ 166.9, $^3J_{POCC^8}$ 8.2); 146.70 д. д. д. д (д) (C^{8a}, $^3J_{HC^7CC^{8a}}$ 10.1-10.4, $^3J_{HC^5CC^{8a}}$ 10.1-10.4, $^2J_{POC^{8a}}$ 9.4, $^2J_{HC^8C^{8a}}$ 3.3); 33.62 т. м (с) (C^9, $^3J_{PCCC^9}$ 19.2, $^1J_{HC^9}$ 127.1); 29.46 уш. т. м (с) (C^{10}, $^1J_{HC^{10}}$ 123.0); 21.70 уш. т. м (с) (C^{11}, $^1J_{HC^{11}}$ 122.0); 13.29 к. м (с) (C^{12}, $^1J_{HC^{12}}$ 125.2, $^2J_{HC^{11}C^{12}}$ 3.2). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$, δ_C м.д., *J* Гц): 0.06 т (CH_3, 3*H*, $^3J_{H^{11}CCH^{12}}$ 7.3); 0.54 м ($C^{11}H_2$, 2*H*, $^3J_{HCCH}$ 7.2-7.4); 0.71 м ($C^{10}H_2$, 2*H*, $^3J_{HCCH}$ 7.2); 1.79 м (C^9H_2, 2*H*, $^3J_{HCCH}$ 7.2); 5.42 уш. д (H^3, 1*H*, $^2J_{PCH}$ 23.2); 6.28 д (H^8, 1*H*, $^3J_{H^7CCH^8}$ 8.7); 6.49 д. д. д (H^7, 1*H*, $^3J_{H^8CCH^7}$ 8.7, $^4J_{H^5CCCH^7}$ 2.4, $^5J_{POCCCH^7}$ 1.7); 6.66 д (H^5, 1H, $^4J_{H^7CCCH^5}$ 2.4). Соединение (**4b**): 112.85 д. д. т (д) (C^3, $^1J_{PC^3}$ 156.4, $^1J_{HC^3}$ 169.5, $^3J_{HC^9CC^3}$ 5.6); 156.44 м (с) (C^4); 121.98 м (д) (C^{4a}, $^3J_{PCCC^{4a}}$ 19.7); 125.79 д. д. (с) (C^5, $^1J_{HC^5}$ 165.6, $^1J_{HC^7CC^5}$ 4.6); 124.65 д (с) (C^6, $^1J_{HC^6}$ 166.1); 132.02 д. д (с) (C^7, $^1J_{HC^7}$ 167.7, $^3J_{HC^5CC^7}$ 8.6); 124.10 м (д) (C^8, $^3J_{POCC^8}$ 7.8); 146.11 д. д. д. д (д) (C^{8a}, $^3J_{HC^7CC^{8a}}$ 8.5-8.7, $^3J_{HC^5CC^{8a}}$ 8.5-8.7, $^2J_{POC^{8a}}$ 9.8, $^2J_{HC^8C^{8a}}$ 1.6); 34.08 т. д. м (с) (C^9, $^3J_{PCCC^9}$ 19.7); 29.46 т. м (с) (C^{10}, $^1J_{HC^{10}}$ 123.0); 21.70 т. м (с) (C^{11}, $^1J_{HC^{11}}$ 122.0); 13.29 к. м (с) (C^{12}, $^1J_{HC^{12}}$ 125.2, $^2J_{HC^{11}C^{12}}$ 3.2). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$, δ_C м.д., *J* Гц): 0.04 т (CH_3, 3*H*, $^3J_{H^{11}CCH^{12}}$ 7.4); 0.54 м ($C^{11}H_2$, 2*H*, $^3J_{HCCH}$ 7.2-7.4); 0.71 м ($C^{10}H_2$, 2*H*, $^3J_{HCCH}$ 7.2); 1.81 м (C^9H_2, 2*H*, $^3J_{HCCH}$ 7.2); 5.42 уш. д (H^3, 1*H*, $^2J_{PCH}$ 23.2); 6.34 д. д (H^6, 1*H*, $^3J_{H^5CCH^6}$ 7.9-8.0, $^3J_{H^7CCH^6}$ 7.9-8.0); 6.60 д. д. д (H^7, 1*H*, $^3J_{H^8CCH^7}$ 8.0, $^4J_{H^5CCCH^7}$ 2.2, $^5J_{POCCCH^7}$ 1.6); 6.65 уш. д. д (H^5, 1*H*, $^3J_{H^6CCH^5}$ 7.9, $^4J_{H^7CCCH^5}$ 2.4). Масс-спектр реакционной массы, m/z (указаны пики молекулярных ионов, содержащих наиболее распространенные изотопы): 294, 292, 290 [$M^{+\cdot}$], 261, 255, 253[$M^{+\cdot} - C_3H_7$], 250, 248, 216, 214, 212, 183, 165, 149, 131, 115, 102, 75, 41.

Реакция 2-фтор-2,2-дихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола с гексином-1. К раствору 9.8 г. (0.043 моля) фосфола **5** в 5 мл метиленхлорида приливали раствор 10 мл (7.15 г, 0.087 моля) гексина-1. наблюдалось выделение HCl. Реакционная смесь перегнана в вакууме (Т.кип 195-200ºС, 0.1 мм. рт. ст.). Спектр ЯМР ^{31}P реакционной массы (242.9 МГц, $CDCl_3$, *J* Гц): δ_P 7.0 м.д. (д. д, $^1J_{PF}$ 1056.1, $^2J_{PCH}$ 18.0) – соединение (**6a**), δ_P 7.3 м.д. (д. д, $^1J_{PF}$ 1057.0, $^2J_{PCH}$ 18.2) – соединение (**7a**), δ_P 6.7 м.д. (д. д, $^1J_{PF}$ 1061.6, $^2J_{PCH}$ 18.0) – соединение (**8a**), δ_P 17.7 м.д. (д. т, $^1J_{PF}$ 1081.6, $^2J_{PCH}$ 21.0-22.0) – соединение (**9a**).

Реакция 2,2-дибром-2-фторбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола с гексином-1. К раствору 18.66 г. (0.0587 моля) свежеприготовленного фосфола **10** в 120 мл метиленхлорида приливали раствор 13.5 мл (9.65 г, 0.117 моля) гексина-1 в 10 мл метиленхлорида. Реакционная смесь после выдерживания в течении 6 часов была отсушена в вакууме водоструйного насоса (при 130 ºС), а затем перегнана (0.1 мм. рт. ст.): 1) Т.кип 180-187ºС (смесь в соотношении 10 : 10 : 2 : 0.6 : 0.6), 2) Т.кип 192-197ºС (смесь в соотношении 10 : 2 : 2 : 0.6 : 0.6). Спектр ЯМР ^{31}P реакционной массы (242.9 МГц, $CDCl_3$, *J* Гц): δ_P 6.9 м.д. (д. д, $^1J_{PF}$ 1059.3, $^2J_{PCH}$ 17.9) – соединение (**11a**), δ_P 7.7 м.д. (д. д, $^1J_{PF}$ 1055.0, $^2J_{PCH}$ 18.3) – соединение (**12a**), δ_P 7.2 м.д. (д. д, $^1J_{PF}$ 1060.0, $^2J_{PCH}$ 17.9) – соединение (**13a**), 6.9 м.д. (д. д, $^1J_{PF}$ 1059.6, $^2J_{PCH}$ 18.1) – соединение (**14a**), δ_P 17.8 м.д. (д. т, $^1J_{PF}$ 1082.0, $^2J_{PCH}$ 21.5-22.Экспериментальная часть может быть перед обсуждением результатов или после.

Реакция 2-фенил-2,2-дихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола с ацетиленами.

К расвору 9.1 г (0.037 моля) фосфола **17** в 20 мл метиленхлорида при перемешивании и барботировании тока сухого аргона добавили 7.8 мл (7.3 г, 0.074 моля) фенилацетилена. Реакционную массу высушивали от растворителя, избытка ацетилена, и 2-хлоргексена-1 в вакууме (12 мм рт. ст.) при 130 °С. Далее реакционную массу гидролизовали. Через некоторое время образовался белый осадок (2-хлорстирил)фенилфосфиновой кислоты **19**.

Реакция 2-фенокси-2,2-дихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола с ацетиленами.

К раствору 23 г (0.076 моля) свежеприготовленного фосфола **20** в 20 мл метиленхлорида добавили при перемешиваниии и барботировании тока сухого аргона 16.8 мл (15.6 г, 0.152 моля) фенилацетилена. Реакционную массу высушивали от растворителя, избытка ацетилена, в вакууме (12 мм рт. ст.) при 130°С. Получили светло-коричневый стеклообразный остаток, который затем гидролизовали. Через некоторое время образовался белый осадок 2-гидрокси-2-оксо-4-фенил-6-хлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфоринина **22**.

Библиографический список

1 Ai-Yun Peng, Yi-Xiang Ding. // Journal of the American Chemical Society. **2003**. *Vol. 125*. № 49. P. 15006-15007.

2 Budzisz E. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. **2004**. *Vol. 179*. P. 2131.

3 Ai-Yun Peng, Yi-Xiang Ding. // Organic Letters. **2004**. *Vol. 6*. № 7. P. 1119.

4 Xueshu Li, Dongwei Zhang, Hai Pang, Feng Shen, Hua Fu, Yuyang Jiang, Yufen Zhao. // Organic Letters. **2005**. *Vol. 7*. № 22. P. 4919.

5 Chen C., Fox J., Lippert J. // Journal of Heterocyclic Chemistry. **1987**. *Vol. 24*. P. 931.

6 Budzisz E., Pastuszko S. // Tetrahedron. 1999. *Vol. 55*. P. 4818.

7 Bojilova A., Nikolova R., Ivanov C. // Tetrahedron. **1996**. *Vol. 52*. № 38. P. 12597.

8 Миронов В.Ф., Зябликова Т.А., Коновалова И.В., Мусин Р.А., Ханипова М.Г. // Известия Академии Наук. Серия химическая. **1997**. *Вып. 2*. С. 368.

9 Nemtarev A.V., Varaksina E.N., Mironov V.F., Musin R.Z., Konovalov A.I. // Mendeleev Communications. **2006**. *Vol. 16*. P. 98.

Синтез флавоноидных соединений, содержащих триазольный фрагмент

Нючев А.В.,*[а] Наумов М.И.,[а] Фёдоров А.Ю.,[а] Шавырин А.С.[б]

[а] *Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского, 603950, просп. Гагарина, 23, Нижний Новгород. Факс: 831 465 8592; E-mail: ss105@yandex.ru*
[б] *Институт металлоорганической химии им. Г. А. Разуваева Российской академии наук, 603600, ул. Тропинина, 49, Нижний Новгород. Факс: 831 412 7497; E-mail: andrew@imoc.sinn.ru*

Синтезирована 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновая кислота **2**. Трансметаллирование соединения **2** с тетраацетатом свинца и последующая реакция *in situ* полученного арильного триацетата свинца **3** с 4-гидроксикумаринами **4a-c** даёт 3-[2'-(азидометил)-4'-метоксифенил]-4-гидроксикумарины **5a-c** с выходами 62-68%. Арилбороновая кислота **2** реагирует с трифторметилсульфонатами 4-гидроксикумарина **7a-c** в условиях каталитической реакции Сузуки с образованием 4-[2'-(азидометил)-4'-метоксифенил]кумаринов **8a-c** с выходами 58-82%. Синтезированные азидсодержащие изо- и неофлавоноиды легко вступают в катализируемую солями меди реакцию диполярного циклоприсоединения с терминальными алкинами, приводя к соответствующим триазолам с хорошими-количественными выходами.

Введение

3- и 4-арилкумарины - природные соединения, выделяемые из растений семейств Guttiferae, Rubiaceae, Leguminosae, Millettia griffoniana, Streptomyses aureofaciens и других[1,2], проявляющие широкий спектр биологических свойств, в частности, противоопухолевую активность[3,4].

Целью данной работы является разработка стратегий синтеза 3- и 4-арилкумаринов, содержащих в своем составе легко функционализируемый бензилазидный фрагмент.

Результаты и обсуждение

2-(Азидометил)-4-метоксифенилбороновая кислота **2** получена по реакции нуклеофильного замещения из 2-(бромметил)-4-метоксифенилбороновой кислоты **1**[5] и азида натрия. Соединение **2** легко взаимодействует с $Pb(OAc)_4$ в присутствии каталитических количеств $Hg(OAc)_2$,[6] при этом образуется арильный триацетат свинца **3**, который без выделения реагировал с 4-гидроксикумаринаёми **4a-c** в присутствии пиридина, приводя к 3-арилкумаринам **5a-c** с выходами 60-70% (схема 1, табл. 1).

С другой стороны, реакции 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновой кислоты **2** с полиметоксизамещенными трифторметилсульфонатами 4-гидроксикумаринов[7] **7a-c** в присутствии каталитической системы $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 эквивалента), K_3PO_4 (2 эквивалента) и Bu_4NBr (0,1 эквивалента) в MeCN позволили получить неофлавоноиды **8a-c** с выходами 58-82% (схема 1, табл. 1).

Азидсодержащие изо- и неофлавоноидные производные **5a-c**, **8a-c** легко вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с терминальными алкинами[8,9,10] в присутствии каталитических ко-

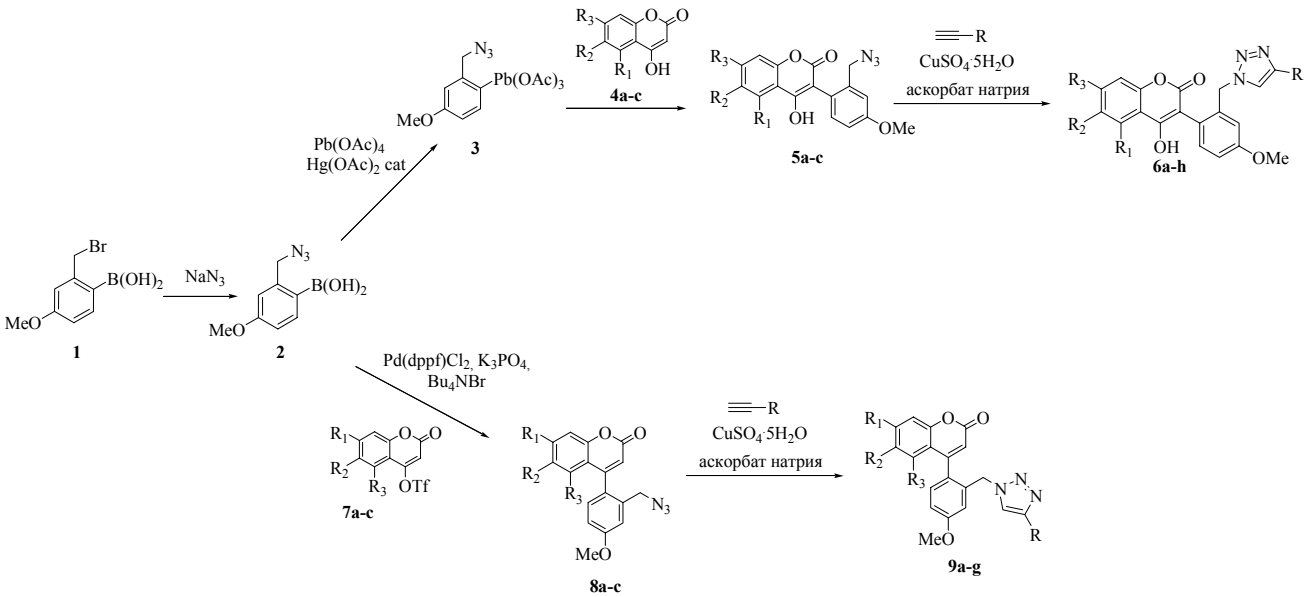


Схема 1. Синтезы триазолсодержащих флавоноидов на основе 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновой кислоты

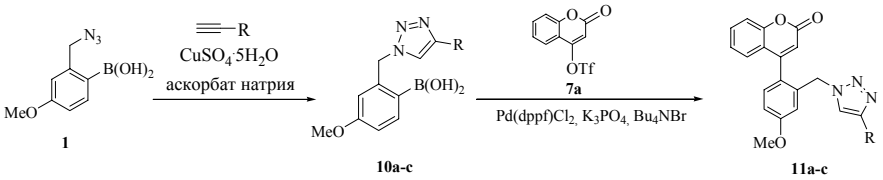


Схема 2. Синтез триазолсодержащих неофлавоноидов через триазолсодержащие фенилбороновые кислоты.

Табл. 1. Выходы азидсодержащих флавоноидов **5a-c**, **8a-c** и триазолсодержащих флавоноидов **6a-h**, **9a-g**

№	R_1	R_2	R_3	R	Выход, %
5a	H	H	H	-	68
5b	MeO	H	MeO	-	62
5c	MeO	MeO	MeO	-	62
6a	H	H	H	Pr	62
6b	H	H	H		67
6c	MeO	H	MeO	Pr	96
6d	MeO	H	MeO		95
6e	MeO	H	MeO	CH_2OAc	98
6f	MeO	MeO	MeO	Pr	95
6g	MeO	MeO	MeO		48
6h	MeO	MeO	MeO	OEt	97
8a	H	H	H	-	58
8b	MeO	H	MeO	-	74
8c	MeO	MeO	MeO	-	82
9a	H	H	H	CH_2OAc	71
9b	H	H	H		85
9c	H	H	H	Pr	86
9d	MeO	H	MeO	CH_2OAc	91
9e	MeO	MeO	MeO	CH_2OAc	85
9f	MeO	MeO	MeO		73
9g	MeO	MeO	MeO	Pr	49

личеств $CuSO_4$ и аскорбата натрия в эмульсии ТГФ-H_2O (схема 1). Получен ряд триазолсодержащих изо- и неофлавоноидов **6a-h** и **9a-g** с хорошими-количественными выходами (табл. 1), вне зависимости от количества метоксигрупп в кумариновом субстрате и от строения радикала R в алкине. Следует отметить, что во всех реакциях селективно получались только 1,4-региоизомеры.

Наряду с этим, 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновая кислота **2** сама способна реагировать с терминальными алкинами в присутствии солей меди с образованием триазолсодержащих арилбороновых кислот **10a-c** разной степени ассоциации с выходами 73-79% (схема 2, табл. 2). Полученные производные **10a-c** вступают в реакцию Сузуки с трифторметилсульфонатами 4-гидроксикумаринов, приводя к триазолсодержащим неофлавоноидам **11a-c** с выходами 38-85% (схема 2, табл. 2).

Таким образом, 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновая кислота **2** является эффективным реагентом для синтеза изо- и неофлавоноидных соединений, содержащих триазольный фрагмент.

Табл. 2. Выходы триазолсодержащих фенилбороновых кислот **10a-c** и триазолсодержащих неофлавоноидов **11a-c**

№	R_1	R_2	R_3	R	Выход, %
10a	-	-	-	CH_2OAc	73
10b	-	-	-		75
10c	-	-	-	Pr	79
11a	H	H	H	CH_2OAc	85
11b	H	H	H		38
11c	H	H	H	Pr	55

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза соединений 5a-c.

Смесь $Pb(OAc)_4$ (1 эквивалент), $Hg(OAc)_2$ (0,1 эквивалента) и 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновой кислоты **2** (1 эквивалент) растворяли в безводном $CHCl_3$ (1,5 мл на 5 ммоль субстрата) в инертной атмосфере, и нагревали при 40°C в течение 1,5 часов. Затем оставляли реакцию перемешиваться на 15 часов при комнатной температуре. После добавления 4-гидроксикумаринов **4a-c** (0,9 эквивалента) и пиридина (3 эквивалента) реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течении 6 часов. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, продукты выделяли с применением колоночной хроматографией на силикагеле.

Синтез 3-(2'-(Азидометил)-4'-метоксифенил)-4-гидроксихромен-2-она 5a. Колоночная хроматография (элюент: этилацетат/петролейный эфир - 1/1). Выход составил 68%. $T_{пл}$=65°C. Вычислено (%): C, 63.16; H, 4.05; N, 13.00. $C_{17}H_{13}N_3O_4$ (323.3). Найдено (%): C, 63.19; H, 4.31; N, 12.82. ^{1}H ЯМР (200 MHz, $CDCl_3$): δ (м.д.) 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 4.41 (s, 2 H, $C\underline{H}_2Ar$), 6.89 (dd, 1 H, *J*=8.4 Hz, *J*=2.8 Hz, 5'-H), 7.04 (d, 1 H, *J*=2.6 Hz, 3'-H), 7.38-7.26 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.57-7.48 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 7.92 (dd, 1 H, *J*=7.8 Hz, *J*=1.2 Hz, 8-H). ^{13}C ЯМР (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (м.д.) 52.9, 55.4, 114.6, 114.8, 104.2, 115.7, 116.7, 119.9, 123.8, 124.2, 132.7, 132.9, 138.5, 153.2, 160.8, 160.9, 161.9.

Общая методика синтеза соединений 8a-c.

В двугорлую колбу помещали смесь 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновой кислоты **2** (1,1 эквивалента), трифторметилсульфонат 4-гидроксикумарина **7a-c** (1 эквивалент), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 эквивалента) и Bu_4NBr (0,1 эквивалента).

Воздух вытесняли аргоном. Затем добавляли K_3PO_4 (3 эквивалента) и добавляли ацетонитрил (2 мл на 1 ммоль субстрата). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 45°C. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией.

Синтез 4-(2'-(Азидометил)-4'-метоксифенил)-5,6,7-триметокси-2H-1-бензопиран-2-она 8c. Колоночная хроматограция (элюент: этилацетат/петролейный эфир – 3/7). Выход составил 82%. Вычислено (%): C, 60.45; H, 4.87; N, 10.51. $C_{20}H_{19}N_3O_6$ (397.13). Найдено (%): C, 60.49; H, 4.84; N, 10.51. ^{1}H ЯМР (200 MHz, $CDCl_3$): δ (м.д.) 3.22 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 4.19 (dd, 2 H, *J*=20.6 Hz, *J*=14.2 Hz, CH_2Ar), 6.72 (s, 1 H, 8-H), 6.04 (s, 1 H, 3-H), 6.89 (dd, 1 H, *J*=8.4 Hz, *J*=2.6 Hz, 5'-H), 6.99 (d, 1 H, *J*=2.4 Hz, 3'-H), 7.14 (d, 1 H, *J*=8.2 Hz, 6'-H). ^{13}C ЯМР (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (м.д.) 52.5, 55.4, 56.3, 60.9, 61.0, 93.6, 96.4, 107.6, 112.5, 113.6, 114.6, 128.7, 130.7, 134.6, 139.4, 150.8, 151.3, 157.0, 159.6, 160.4.

Общая методика синтеза соединений 6a-h, 9a-g, 10a-c.

Азидсодержащий субстрат (1 эквивалент) и алкин (1,5 эквивалента) растворяли в смеси H_2O/THF -1/1 (1,5 мл на 1 ммоль субстрата). Далее в колбу при интенсивном перемешивании прибавляли 0,1 М водный раствор аскорбата натрия (0,3 эквивалента), и, в последнюю очередь, 0,1 М водный раствор сульфата меди (II) (0,07 эквивалента). Для выделения продуктов использовали колоночную хроматографию на силикагеле или перекристаллизацию.

Синтез 4-Гидрокси-3-(2'-((4"-этокси-1,2,3-триазол-1"-ил)метил)-4'-метоксифенил)-5,6,7-триметоксихромен-2-она 6h. Колоночная хроматография (элюент: этилацетат). Выход составил 97%. $T_{пл}$=180°C. Вычислено (%): C, 59.62; H, 5.21; N, 8.69. $C_{20}H_{19}N_3O_6$ (483.16). Найдено (%): C, 59.58; H, 5.25; N, 8.71. ^{1}H ЯМР (200 MHz, $CDCl_3$): δ (м.д.) 1.34 (t, 3 H, *J*=14.8 Hz, OCH_2CH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 4.17-4.11 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 4.18 (s, 3 H, OCH_3), 5.36 (dd, 2 H, *J*=33.4 Hz, *J*=16.4 Hz, CH_2Ar), 6.69 (d, 1 H, *J*=5.4 Hz, 3'-H), 6.77 (s, 1 H, 8-H), 6.95-6.93 (m, 2 H, 5'-H, 5"-H), 7.26 (d, 1 H, *J*=13.2 Hz, 6'-H), 10.11 (s, 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (м.д.) 14.7, 53.1, 55.3, 56.4, 61.3, 62.9, 66.2, 96.7, 100.7, 101.6, 106.2, 114.3, 122.7, 133.0, 135.8, 137.5, 149.0, 150.3, 157.3, 159.8, 161.0, 162.3.

Библиографический список

1 Donnelly D.M.X., Boland G. *The Flavonoids: Advances in Reserch since 1986.* London: Chapman and Hill, **1994**. cc. 239-258.

2 Yan Kep E., Fomum Z.F., Bisrat D., Dagne E., Hellwig V., Steglich W. // *Phytochemistry.* **1998**. *T. 49*. C. 2521.

3 Bailly C., Bal C., Barbier P., Combes S., Finet J.-P., Hildebrand M.-P., Peyrot V., Wattez N. // *Journal Medicinal Chemistry.* **2003**. *T. 46*. C. 5437-5444.

4 Rappl C., Barbier P., Bourgarel-Rey V., Gregoire C., Gilli R., Carre M., Combes S., Finet J.-P., Peyrot V. // *Biochemistry.* **2006**. *T. 45*. C. 9210-9218.

5 А.Ю. Федоров, А.А. Щепалов, А.В. Большаков, А.С.Шавырин, Ю.А. Курский, Ж.-П. Фине, С.В. Зеленцов. // Известия Академии Наук. Серия химическая. **2004**. *T. 2*. C. 356-361.

6 Morgan J., Pinhey J.T. // Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1. **1990**. C. 715-720.

7 Boland G.M., Donnelly D.M.X., Finet J.-P., Rea M.D. // Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1. **1996**. *T.* 1. C. 2591-2597.

8 Tornoe C.W., Christensen C., Mendal M. // Journal of Organic Chemistry. 2002. *T.* 67. C. 3057-3064.

9 Green L.G., Rostovtsev V.V., Fokin V.V., Sharpless K.B. // Angewandte Chemie International Edition. **2002**. *T.* 41. C. 2596-2599.

10 Bock V.D., Hiemstra H., van Maarseveen J.H. // European Journal of Organic Chemistry. **2006**. C. 51-68.

Превращение 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-онов в 6-арилпиридазин-3-оны

Панфилов С.Т., Колобов А.В.

Ярославский государственный технический университет, г. Ярославль, Московский пр-т, д. 88. тел: (4852) 480077; E-mail: kolobovav@ystu.ru

В работе исследованы синтетические аспекты ароматизации 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-онов. Проиллюстрировано влияние заместителей на выбор условий проведения реакции, рассмотрен новый дегидрогенезирующий агент – хлорсульфоновая кислота.

Введение

Реакция ароматизации 4,5-дигидро-6 арилропиридазин-3-онов встречается во многих работах. В зависимости от строения субстратов для проведения ароматизации применяют различные системы. Наибольшее распостранение получила, пожалуй, обработка бромом растворов 4,5-дигидро-6-арилропиридазин-3-онов в уксусной кислоте.

В настоящей работе исследованы некоторые синтетические аспекты ароматизации 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-онов.

Результаты и обсуждение

Классический реагент для образования связи C_4=C_5 пиридазин-3-она бром в уксусной кислоте позволяет получать 6-арилпиридазиноны с почти количественным выходом из большого круга 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-онов различного строения. Так, мы успешно применили эту систему для получения амидов **3** (схема 1).

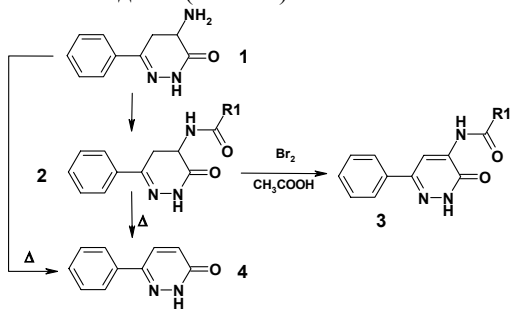


Схема 1

Однако, некоторые пиридазиноны претерпевают иные превращения в этих условиях. В частности, бромирование 4-(пиразол-1-ил)-4,5-дигидропиридазин-3-она **5** приводит к элиминированию пиразола (схема 2), а соединение **6**, ароматизируется произвольно уже на стадии ацилирования (схема 3).

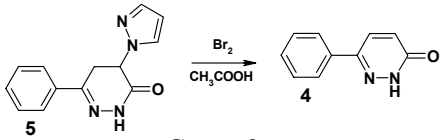


Схема 2

Таким образом, для проведения исключительно реакции дегидрогенизации 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-онов возможно применение системы бром – уксусная кислота только в случае субстратов, не содержащих в положении 4 хорошо уходящих групп.

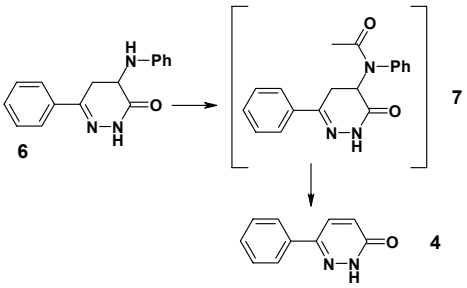


Схема 3

Элиминирование аммиака, анилина, ацетамида и пиразола происходит при длительном нагревании соответсвующих дигидропиридазинонов практически в любом растворителе и в отсутствии брома. В присутствии каталитических количеств минеральных кислот или сильных основании реакция заметно ускоряется. Таким образом, бромоводород, образующийся при использовании системы бром-уксусная кислота и катализирует процесс элиминирования.

Ещё один реагент, способный ароматизировать 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-оны, был найден нами при сульфохлорировании 6-арил-4,5-дигидропиридазинонов[1]. С целью установления границ применения этого метода исходные вещества **8 a-c** вводили в реакцию с хлорсульфоновой кислотой без растворителя в интервале температур от 5 до 100°C.

В результате проведённых экспериментов нам удалось установить, что для всех использованных нами субстратов реакция ароматизации начинается при температуре 40°C.

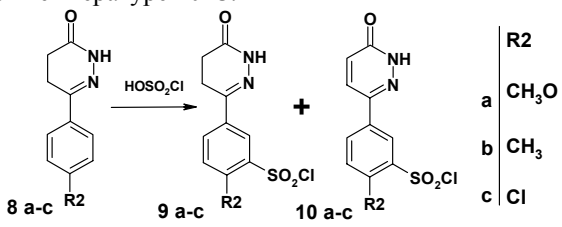


Схема 4

Сульфохлорирование арильного фрагмента, в зависимости от заместителя, начинается при разных температурах. Так, нам удалось выделить чистый

продукт **9a** при проведении реакции при 20°C в течение 24 часов. Однако сульфохлорирование остальных субстратов, требующее более высокой температуры, не позволяет получить ни один из сульфохлоридов в чистом виде. Всегда образуеся смесь ароматизированого и неароматизированного продуктов. Определить условия исключительного получения **10** из **8** не удалось. Полученные сульфохлориды идентифицировали методом ЯМР ^{1}H спектроскопии в виде сульфамидных производных. Для получения последних сульфохлориды вводили в реакцию с морфолином.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H 5% растворов анализируемых соединений в ДМСО-d_6 с внутренним стандартом ТМС записывали на приборе “Bruker MSL-300”.

Синтез амидов 2.

К суспензии 7,6 ммоль амина **1**, 8,4 ммоль триэтиламина, 15 мл ДМФА и 2 мл N-метилпирролидона при перемешивании прибавляли по каплям 8,4 ммоль соответствующего хлорангидрида. Реакционная смесь разогревалась, при этом происходило растворение субстрата. После того как весь регент прибавлен, смесь перемешивали 20 минут и выливали в 75 мл воды. Выход 85-95%.

Типичная методика дегидрирования 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-онов действием брома.

К раствору 7,3 ммоль дигидропиридазинона в 7 мл уксусной кислоты, нагретой до 60 °C, прибавляли эквимолярное количество брома с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 60 °C. Реакционную смесь охлаждали и выливали в 800 мл холодной воды.

Типичная методика взаимодействия 8 a-c с хлорсульфоновой кислотой.

К 4 мл хлорсульфоновой кислоты постепенно при перемешивании и охлаждении (температура реакционной смеси должна быть в переделах 5-10°C) добавляли 1 г субстрата. Смесь выдерживали при перемешивании при температуре от 20 до 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (где это нужно) и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали.

Типичная методика получения сульфамидов.

Постепенно при перемешивании прибавляли 3,5 ммоль сульфохлорида **10 a-c** к раствору 0,7 ммоль морфолина в 10 мл ДМФА. Перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем 2 часа при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь заливали 80 мл холодной воды.

Библиографический список

1 Панфилов С.Т., Колобов А.В., Борисов П.В., Овчинников К.Л., Стомпелев И.Е. // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология.* **2008**. *Т. 5. №4*. С. 94.

Построение конденсированных гетероциклов путем внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения N-фталимидоазиридинов

Панькова А.С.,* Воронин В.В., Кузнецов М.А.

Санкт-Петербургский Государственный Университет, Университетский пр., д.26, Санкт-Петербург. Факс: 812 428 6733; тел: 812 428 6779; E-mail: pank-alena@yandex.ru

Термолиз производных *транс*-3-(2-аллилоксифенил)- и *транс*-3-(2-пропаргилоксифенил)-1-фталимидоазиридин-2-карбоновых кислот стереоселективно приводит к соответствующим конденсированным производным N-фталимидопирролидина, пирролина и пиррола – продуктам внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения промежуточно образующихся азометинилидов к кратным связям в боковой цепи. Для тризамещенных азиридинов (диметиловых эфиров 3-(2-алкоксифенил)-1-фталимидоазиридин-2,2-дикарбоновых кислот) предпочтительной является циклизация в 5-метоксиоксазолы.

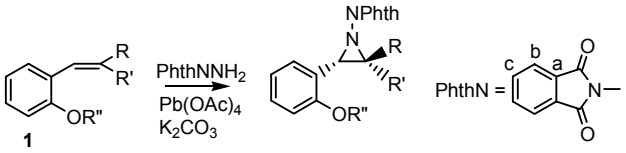
Введение

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения обладают большим синтетическим потенциалом и позволяют создавать разнообразные структуры. Предшественниками азотсодержащих гетероциклических систем могут служить азиридины, раскрытие которых по связи C-C приводит к 1,3-диполям – азометинилидам.

В литературе имеется много примеров межмолекулярных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов[1,2], генерированных из азиридинов, тогда как аналогичные внутримолекулярные реакции изучены гораздо меньше. Более того, хотя использование в качестве источников непредельных азометинилидов производных N-аминоазиридина, например N-фталимидоазиридинов, могло бы стать удобным методом синтеза би- и полициклических конденсированных N-аминогетероциклических систем, примеры таких реакций до сих пор неизвестны.

Обсуждение результатов

Для выяснения принципиальной возможности подобных превращений мы получили неизвестные ранее N-фталимидоазиридины **2-5a,b** с двойной и тройной углерод-углеродной связью в боковой цепи заместителя при атоме углерода азиридинового цикла. В качестве заместителей, стабилизирующих промежуточный азометинилид, мы взяли группы CN, CO_2Me и $CONEt_2$, проявляющие электроноакцепторные свойства, и фенильное кольцо, эффективно делокализующее заряд любого знака. Выбранная в этих соединениях длина боковой цепи, содержащей кратную связь, обеспечивает возможность образования ненапряженной конденсированной системы пяти- и шестичленного колец.



a R" = $CH_2CH{=}CH_2$
b R" = $CH_2C{\equiv}CH$

2 R = CO_2Me, R' = H **a**, 68%, **b**, 70%
3 R = CN, R' = H **a**, 39%, **b**, 48%
4 R = $CONEt_2$, R' = H **a**, 41%, **b**, 77%
5 R = R' = CO_2Me **a**, 35%, **b**, 74%

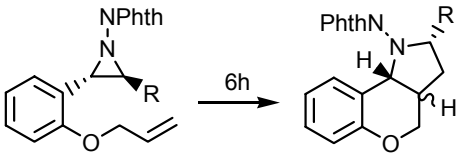
Схема 1 Синтез N-фталимидоазиридинов

Азиридины **2-5a,b** получены окислением N-аминофталимида тетраацетатом свинца в присутствии соответствующих непредельных соединений (схема 1). Вследствие малой активности в реакциях окислительного аминоазиридинирования несопряженных двойных связей присоединение N-аминофталимида идет только по ди- и тризамещенным двойным связям соединений **1a,b**, не затрагивая связь C=C боковой цепи.

Характерной особенностью производных N-аминоазиридина является медленная в шкале времени ЯМР инверсия эндоциклического атома азота[3]. Азиридины **2-5a,b** по данным ЯМР ^{1}H существуют при комнатной температуре в виде смеси двух инвертомеров со значительным преобладанием одного из них (соотношение ~95:5). Конфигурация двойной связи в олефинах **1a,b** сохранилась в продуктах окислительного аминоазиридинирования, что подтверждается малыми значениями вицинальной КССВ азиридиновых протонов (5.0-5.1 Гц для основного инвертомера, 5.6-6.0 Гц для минорного инвертомера).

Термолиз соединений **2-5a,b** проводили в герметичных термостойких реакторах на силиконовой бане с контактным термометром. В качестве растворителя был взят бензол, легко удаляемый из реакционной смеси. Температуру начала реакции определяли для каждого азиридина отдельно, контролируя состав реакционной смеси при нагревании с шагом 10°C, начиная от комнатной температуры, методом ТСХ.

В опытах с азиридинами **2-4a**, имеющими в боковой цепи двойную связь, к ожидаемым продуктам циклоприсоединения привел термолиз соединений **2a** и **3a**: были получены конденсированные производные N-фталимидопирролидина **6a**,**b** (схема 2), в спектрах ПМР которых присутствуют два набора сигналов с соотношением интенсивностей ~2:1. При этом вицинальные КССВ ^3J (H^{3a}-H^{9b}) равны 5.1 Гц для основного компонента



2a R = CO_2Me 150°C **6a** 10% *cis* : *trans* = 2.3:1
3a R = CN 120°C **b** 50% *cis* : *trans* = 2.2:1

Схема 2 Термолиз азиридинов **2a** и **3a**

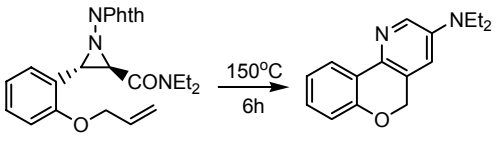
и 11.1 Гц для минорного в смеси соединений **6a** и 5.8 Гц и 10.2 Гц в смеси **6b**, соответственно. Сопоставление этих величин с литературными данными[4] для похожих структур приводит к выводу, что основными компонентами смесей являются стереоизомеры с *цис*-сочленением пяти- и шестичленного колец, а минорными – с *транс*-сочленением. Такой результат можно трактовать как следствие различной ориентации диполя и двойной связи на стадии циклоприсоединения.

Особенностью спектров ЯМР ^{13}C соединений **6a,b** (и других полученных в этой работе стерически загруженных производных N-фталимидопирролидина и N-фталимидопирролина) является отсутствие сигналов имидных атомов углерода и уширение сигналов атомов C^a вследствие замедленного вращения фталимидной группы по связи N-N, которое приводит к неэквивалентности двух половинок фталимидного фрагмента.

Определение пространственного расположения заместителей в пятичленных циклах на основании величин КССВ не представляется возможным, так как вицинальные константы *цис*- и *транс*-расположенных протонов имеют широкие области значений, перекрывающиеся друг с другом. Поэтому мы воспользовались спектроскопией NOESY, что не только позволило установить пространственное строение циклоаддуктов, но и в ряде случаев помогло сделать отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H.

Неожиданным оказался результат термолиза азиридина **4a**. В этом случае мы не наблюдали даже следов ожидавшегося циклоаддукта, а единственным продуктом, который удалось выделить, является хроменопиридин **7** (схема 3)**.** Такая структура соединения **7** подтверждается его масс-спектром, данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C, NOESY и элементного анализа.

Термолиз всех азиридинов **2-4b** с тройной связью в боковой цепи привел к продуктам циклоприсоединения, причем азиридины **2b** и **4b** дали смеси пирролинов **8a,c** и пирролов **9a,c**, а из азиридина **3b** был получен только пирролин **8b**

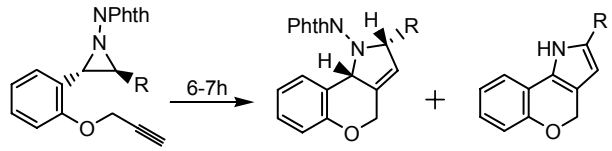


4a **7**, 13%

Схема 3 Термолиз азиридина **4a**

(схема 4). Образование пирролов **9a**,**c** является, по-видимому, результатом отщепления молекулы фталимида в условиях термолиза.

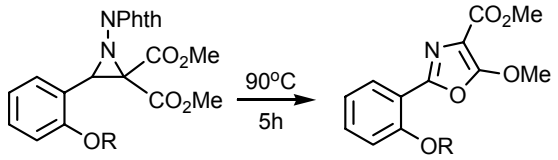
эндо-Конфигурация соединений **6a,b** и **8a-c** отвечает разрешенному по правилам Вудварда-Хоффмана в термических условиях конротаторному раскрытию *транс*-азиридина с образованием *цис*-азометинилида и указывает на согласованный характер реакции циклоприсоединения.



2b	R = CO_2Me	150°C	**8a,** 53%	**9a**, 9%
3b	R = CN	120°C	**8b,** 91%	—
4b	R = $CONEt_2$	150°C	**8c,** 11%	**9c**, 11%

Схема 4 Термолиз азиридинов **2-4b**

Примечательно, что для сходно замещенных азиридинов с двойной **2-4a** и тройной **2-4b** связью в боковой цепи температура начала реакций (120°C для соединений **3a,b** с нитрильным заместителем и 150°C для соединений с группами CO_2Me **2a,b** и $CONEt_2$ **4a,b**), как и время, необходимое для завершения процесса, примерно одинаковы. На наш взгляд, это указывает на то, что стадией, определяющей скорость всего процесса, является раскрытие азиридинового цикла в азометинилид. В рамках этой трактовки понижение температуры начала реакции для азиридинов **3a,b** относительно азиридинов **2a,b** и **4a,b** свидетельствует о большей легкости раскрытия азиридинового цикла при наличии более акцепторной группы вследствие лучшей стабилизации образующегося при этом азометинилида.



5a R = $CH_2CH{=}CH_2$ **10a**, 79%
b R = $CH_2C{\equiv}CH$ **b**, 86%

Схема 5 Термолиз азиридинов **5a,b**

Введение еще одного акцепторного заместителя в азиридиновый цикл в соединениях **5a,b** привело к тому, что его раскрытие начинается уже при 80°C (схема 5). Повышение температуры до 90°C позволило заметно сократить время реакции. Однако вместо 1,3-диполярного циклоприсоединения по связи C=C или C≡C боковой цепи здесь гладко идет электроциклизация, приводящая к оксазолам **10a,b**. Причиной этого является, по-видимому, неизбежная пространственная близость образующегося азометинилида к связи C=O одной из двух сложноэфирных групп.

Экспериментальная часть

Ниже даны общие методики синтеза исходных азиридинов и их термолитических превращений. Спектральные и аналитические данные полученных соединений полностью соответствуют их структурам, однако для экономии места приведены только для некоторых из них.

Спектры ЯМР ^{1}H (300.13 МГц) и ^{13}C (75.47 МГц) сняты на спектрометре Bruker DPX-300 для растворов в $CDCl_3$ и ДМСО-d_6 с использованием в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ^{1}H сигналов остаточных протонов (δ_H 7.26 и 2.50 м.д.), а в спектрах ЯМР ^{13}C – сигналов атомов углерода растворителей (δ_C 77.16, и 39.5 м.д., соответственно). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовались спектры DEPT, COSY-H-H и NOESY. Пространственное строение продуктов устанавливалось по спектрам NOESY. Элементные анализы выполнены на автоматическом CHN-анализаторе HP-185B фирмы Hewlett-Packard. Масс-спектры электронного удара получены на приборе MAT INCOS-50 фирмы Finnigan (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод). Состав реакционных смесей и чистоту выделенных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках ALUGRAM SIL G/UV$_{254}$.

Общая методика окислительного присоединения N-аминофталимида к производным *транс*-2-алкоксикоричных и 2-(алкокси)бензилиденмалоновых кислот. К суспензии 1.863 г (13.5 ммоль) поташа в растворе 3.0 ммоль непредельного соединения в 30 мл безводного хлористого метилена при перемешивании и охлаждении льдом (для азиридинов **2-4 a,b**) или при комнатной температуре (для азиридинов **5a,b**) в течение 40 мин поочередно добавляли небольшими примерно равными порциями 729 мг (4.5 ммоль) N-аминофталимида и 1.995 г (4.5 ммоль) тетраацетата свинца. Затем смесь перемешивали еще 20 мин при той же температуре, после чего фильтровали через слой силикагеля и промывали осадок 40-100 мл хлористого метилена. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной или флэш-хроматографией на силикагеле или Al_2O_3.

Нитрил *транс*-3-(2-аллилоксифенил)-1-фталимидоазиридин-2-карбоновой кислоты 3a. Т. пл. 119-120ºС. Согласно спектру ЯМР ^{1}H существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 96:4.Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 3.23 д (5.0, H^2) основного инвертомера и 4.40 д (6.0, H^2) минорного, всего 1H; 4.64 м (2H, OCH_2), 4.69 д (5.0, H^3) основного инвертомера и 4.98 д (6.0, H^3) минорного, всего 1H; 5.33 дд (1H, 10.5, 1.4, H^b), 5.47 дд (1H, 17.3, 1.4, H^a), 6.09 ддт (1H, 17.3, 10.5, 5.1, $OCH_2C\underline{H}=CH_2$), 6.92 д (1H, 8.3, H$^{3'}$), 6.98 т (1H, 7.6, H$^{5'}$), 7.30-7.35 м (1H, H$^{4'}$), 7.38 дд (1H, 7.6, 1.3, H$^{6'}$), 7.73-7.88 м (4H, *o*-C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C основного инвертомера, $CDCl_3$, δ, м.д.: 34.94 (C^2), 46.09 (C^3), 69.11 (OCH_2), 111.84 (C$^{3'}$), 115.21 (CN), 117.78 (=CH_2), 121.09 (C$^{5'}$), 121.72 (C$^{1'}$), 123.76 (C^b), 127.58 и 130.21 (C$^{4'}$ и C$^{6'}$), 130.24 (C^a), 132.78 (−CH=), 134.68 (C^c), 157.04 (C$^{2'}$), 164.83 (C=O). Найдено, %: C 69.68, H 4.43, N 12.19. $C_{20}H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: C 69.56, H 4.38, N 12.17. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 198 (10) [*M*-PhthNH], 161 (15), 157 (12), 145 (22), 132 (56), 104 (100) [C_6H_4CO], 76 (77) [C_6H_4], 50 (34), 41 (89).

Диметиловый эфир 3-(2-пропаргилоксифенил)-1-фталимидоазиридин-2,2-дикарбоновой кислоты 5b. Т.пл. 137ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.51 т (1H, 2.4, ≡CH), 3.57 с (3H, CH_3), 3.79 с (3H, CH_3), 4.75 д (2H, 2.4, OCH_2), 4.91 с (1H, H^3), 6.96 т (1H, 7.5, H$^{5'}$), 7.04 д (1H, 7.9, H$^{3'}$), 7.28-7.33 м (1H, H$^{4'}$), 7.45 дд (1H, 7.5, 1.3, H$^{6'}$), 7.67-7.79 м (4H, *o*-C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 51.43 (C^3), 52.92 и 53.99 ($2CH_3$), 55.51 (C^2), 56.44 (OCH_2), 75.83 (≡CH), 78.67 (−C≡), 112.09 (C$^{3'}$), 121.23 (C$^{1'}$), 121.58 (C$^{5'}$), 123.40 (C^b), 127.61 и 129.85 (C$^{4'}$ и C$^{6'}$), 130.35 (C^a), 134.29 (C^c), 156.53 (C$^{2'}$), 163.77, 163.84 и 164.30 (4C=O). Найдено, %: C 63.59, H 4.21, N 6.39. $C_{23}H_{18}N_2O_7$. Вычислено, %: C 63.59, H 4.18, N 6.45. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 288 (19) [*M*-PhthN], 242 (18), 196 (23), 190 (26), 184 (16), 169 (18), 147 (50) [PhthNH], 130 (16), 115 (24), 104 (95) [C_6H_4CO], 89 (20), 76 (100) [C_6H_4], 59 (40) [CO_2Me], 50 (55), 39 (100).

Общая методика термолиза производных *транс*-3-(2-алкоксифенил)-1-фталимидоазиридин-2-карбоновых кислот. Раствор 1 ммоль исходного азиридина в 12 мл абсолютного бензола нагревали (температура указана на схемах 2-5) в течение 5-7 ч на силиконовой бане в толстостенном сосуде из термостойкого стекла с завинчивающейся крышкой. После охлаждения до комнатной температуры растворитель отгоняли в вакууме, а остаток разделяли на колонке с 40 г силикагеля.

Метиловый эфир *rel*-(2*R*,3a*R*,9b*S*)-1-фталимидо-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[4,3-*b*]пиррол-2-карбоновой кислоты *цис*-6a. Т.пл. 132-135ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.06-2.12 м (1H, H^3), 2.59-2.70 м (2H, H^3, H^{3a}), 4.14 дд (1H, 11.0, 4.4, H$^{4\text{-}exo}$), 4.24 дд (1H, 11.0, 11.0, H$^{4\text{-}endo}$), 4.57 дд (1H, 9.6, 6.0, H^2), 4.83 д (1H, 5.1, H^{9b}), 6.66 т (1H, 7.3, H^8), 6.75 д (1H, 7.3, H^9), 6.87 д (1H, 8.0, H^6), 7.10-7.16 м (1H, H^7), 7.76-7.86 м (4H, *o*-C_6H_4). Отнесение сигналов подтверждено данными спектра 2D ^{1}H NOESY. Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 27.50 (C^3), 32.27 (C^{3a}), 52.50 (CH_3), 58.38 и 60.69 (C^2 и C^{9b}), 66.15 (C^4), 117.37 и 120.72 (C^6 и C^8), 120.16 (C^{9a}), 123.50 (C^b), 129.52 и 129.77 (C^7 и C^9), 130.21 (C^a), 134.58 (C^c), 154.94 (C^{5a}), 171.73 (COO). Найдено, %: C 66.76, H 4.71, N 7.26. $C_{21}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C 66.66, H 4.79, N 7.40.

N,N-диэтил-5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-амин 7. Т. пл. 74ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.20 т (6H, 7.0, $2CH_3$), 3,40 к (4H, 7.0, $2NCH_2$), 5.16 с (2H, OCH_2), 6.40 д (1H, 2.9, H^4), 6.92 д (1H, 7.7, H^7), 7.06 т (1H, 7.7, H^9), 7.18 дт (1H, 7.7, 1.6, H^8), 8.06 дд (1H, 7.7, 1.6, H^{10}), 8.09 д (1H, 2.9, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 12.59 ($2CH_3$), 44.47 ($2NCH_2$), 68.53 (C^5), 113.69 и 116.71 (C^4 и C^7), 122.42 и 123.08 (C^2 и C^9) 128.91, 133.94 (C^8 и C^{10}), 123.94, 126.94, 136.02, 143.22 (C^3, C^{4a}, C^{10a}, C^{10b}),

154.92 (C^{6a}). Найдено, %: C 75.30, H 7.25, N 10.73. $C_{16}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: C 75.56, H 7.13, N 11.01. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 254 (58) $[M]^+$, 239 (100) [*M*-CH_3], 209 (36), 182 (16) [*M*-NEt_2], 127 (25), 115 (14), 77 (12), 63 (23), 51 (15), 39 (23).

Метиловый эфир *rel*-(2*R*,9b*S*)-1-фталимидо-1,2,4,9b-тетрагидрохромено[4,3-*b*]пиррол-2-карбоновой кислоты 8a. Т.пл.183ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 3.67 с (3H, CH_3), 4.81 с (2H, OCH_2), 5.32-5.34 м (1H, H^2), 5.65 с (1H, H^{9b}), 5.93 с (1H, H^3), 6.83 д (1H, 8.7, H^6), 6.88-6.93 м (1H, H^8), 7.10-7.13 м (1H, H^7), 7.24 д (1H, 8.0, H^9), 7.79-7.95 м (4H, *o*-C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 52.53 (CH_3), 64.94 (C^4), 66.13 (C^2), 72.61 (C^{9b}), 117.29 и 118.75 (C^3 и C^6), 121.95 (C^8), 123.88 (C^b), 124.80 (C^{9a}), 126.68 и 128.88 (C^7 и C^9), 130.17 (C^a), 134.75 (C^c), 136.91 (C^{3a}), 153.64 (C^{5a}), 170.25 (COO). Найдено, %: C 67.06, H 4.37, N 7.60. $C_{21}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: C 67.02, H 4.28, N 7.44. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 376 (7) $[M]^+$, 317 (41) [*M*-CO_2Me], 229 (65) [*M*-PhthNH], 197 (16), 170 (100), 155 (21), 128 (17), 115 (42), 104 (49) [C_6H_4CO], 90 (10), 76 (70) [C_6H_4], 59 (20) [CO_2Me], 50 (37), 39 (17).

Метиловый эфир 1,4-дигидрохромено[4,3-*b*]пиррол-2-карбоновой кислоты 9a. Т.пл.180ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 3.90 с (1H, CH_3), 5.30 с (2H, OCH_2), 6.71 д (1H, 1.4, H^3), 6.92-6.97 м (2H, H^6, H^8), 7.13-7.15 м (1H, H^7), 7.39 д (1H, 7.9, H^9), 9.61 шс (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 51.91 (CH_3), 65.81 (C^4), 111.69, 116.08, 117.29, 121.63, 129.17 (C^3, C^6, C^7, C^8, C^9), 116.99, 120.65, 123.28, 128.79 (C^2, C^{3a}, C^{9a}, C^{9b}), 153.83 (C^{5a}), 161.99 (C=O). Найдено, %: C 67.99, H 4.92, N 6.09. $C_{13}H_{11}NO_3$. Вычислено, %: C 68.11, H 4.84, N 6.11. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 229 (100) $[M]^+$, 196 (86), 169 (61), 140 (62), 115 (39), 89 (17), 75 (23), 63 (50), 59 (41) [CO_2Me], 51 (54), 39 (89).

Нитрил *rel*-(2*R*,9b*S*)-1-фталимидо-1,2,4,9b-тетрагидрохромено[4,3-*b*]пиррол-2-карбоновой кислоты 8b. Т. пл. 202-204ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 4.83 с (2H, OCH_2), 5.51-5.53 м (1H, H^2), 5.62 с (1H, H^{9b}), 5.78 с (1H, H^3), 6.86 д (1H, 7.6, H^6), 6.94 т (1H, 7.6, H^8), 7.17 т (1H, 7.6, H^7), 7.25 д (1H, 7.6, H^9), 7.82-7.96 м (4H, *o*-C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 62.04 (C^2), 64.53 (C^4), 66.24 (C^{9b}), 115.66 и 117.37 (C^6 и C^3), 116.88 (CN), 122.24 (C^8), 124.15 (C^b), 124.77 (C^{9a}), 126.31 и 129.24 (C^7 и C^9), 129.74 (C^a), 135.16 (C^c), 139.89 (C^{3a}), 153.28 (C^{5a}). Найдено, %: C 69.81, H 3.90, N 12.06. $C_{20}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C 69.96, H 3.82, N 12.24. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 342 (3) [*M*-1], 195 (100), 182 (15), 115 (12), 104 (63) [C_6H_4CO], 76 (100) [C_6H_4], 63 (15), 50 (50), 39 (20).

Метиловый эфир 5-метокси-2-(2-пропаргилоксифенил)оксазол-4-карбоновой кислоты 10b. Т.пл. 111ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.53 т (1H, 2.4, ≡CH), 3.90 с (3H, CH_3), 4.26 с (3H, CH_3), 4.80 д (2H, 2.4, OCH_2), 7.05-7.10 м (1H, $H^{5'}$), 7.10 д (1H, 8.4, $H^{3'}$), 7.24 ддд (1H, 8.4, 7.4, 1.7, $H^{4'}$), 7.97 дд (1H, 7.8, 1.7, $H^{6'}$). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 51.80 и 59.72 ($2CH_3$), 56.86 (OCH_2), 75.97 (≡CH), 78.27 (−C≡), 113.82 ($C^{3'}$), 116.55 ($C^{1'}$), 121.84 ($C^{5'}$), 125.50 (C^4), 130.39 и 131.79 ($C^{4'}$ и $C^{6'}$), 149.47, 155.47, 161.89 и 162.16 ($C^{2'}$, C5, C^2 и C=O). Найдено, %: C 62.61, H 4.68, N 4.89. $C_{15}H_{13}NO_5$. Вычислено, %: C 62.72, H 4.56, N 4.88.

Библиографический список

1 Padwa A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. New York: John Wiley & Sons, **1984**. P.653.

2 Padwa A., Pearson W.H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. Hoboken: John Wiley & Sons, **2003**. P.169.

3 Atkinson R.S., Malpass J.R. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. **1977.** P.2242.

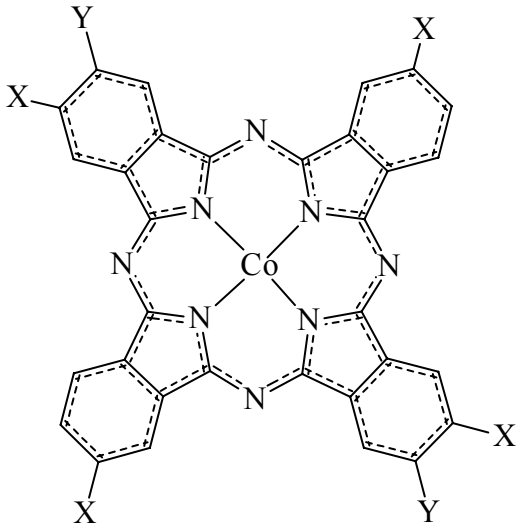
4 Ardill H., Grigg R., Sridharan V., Surendrakumar S. // *Tetrahedron*. **1988.** *V.44*. P.4953.

Гетерогенные катализаторы, полученные иммобилизацией металлофталоцианинов на полипропиленовые материалы

Пимков И.В., Голубчиков О.А.

Ивановский государственный химико-технологический университет

Полипропилен обладает превосходными физико-механическими свойствами и высокой химической стабильностью. Актуальна задача, сохранив замечательные объемные свойства полипропилена, модифицировать его поверхность и создать на этой основе новые практически полезные материалы, в частности, катализаторы сероочистки нефти и нефтепродуктов.



Фталоцианин кобальта (CoPc) и его производные

Для разработки гетерогенных катализаторов окисления соединений типа RSH кислородом воздуха в щелочных растворах нами использован ГПП плотностью 200 и 400 г/м^2. Эти материалы активировали действием пероксида водорода, перкарбоната натрия, гипобромида натрия, хромовой смеси, разбавленной азотной кислоты, а также хлора и брома в четыреххлористом углероде с последующей обработкой материала раствором NaOH. Анализ результатов активации полипропилена вели с помощью метода ИК МНПВО-спектроскопии. В результате практически всех видов обработки на поверхности ГПП появляются кислородсодержащие группировки. В области 3330 см$^{-1}$ идентифицирована полоса, соответствующая валентным колебаниям водородно-связанных ОН-групп. Полосы в области 1635 и 1740 см$^{-1}$ соответствуют колебаниям карбонильной группы. Полоса 1555 см$^{-1}$, возникающая при нитровании, однозначно соотносится с колебаниями группы NO_2.

Все дисперсные материалы, в том числе и нетканый полипропилен, непрозрачны из-за сильного рассеяния света. Этот факт существенно затрудняет исследование подобных материалов спектрофотометрическим методом. В работе экспериментально показано, что рациональным подбором смачивающего растворителя светорассеяние дисперсных материалов можно свести к минимуму. Типичные примеры спектров поглощения окрашенных дисперсных материалов показаны на рис. 1.

В зависимости от химической природы комплексов гетерогенные катализаторы готовили разными способами: адсорбировали их на активированном ГПП из водных растворов {$CoPc(SO_3Na)_2$, $CoPc(NH_2)_4(SO_3H)_2$, $CoPc(SO_3Na)_4$, $CoPc(COOH)_4$), $CoPc(SO_3Na)_4(COOH)_4$}, кристаллизовали из органических растворителей {CoPc, $CoPc(NO_2)_4$, $CoPc(NH_2)_4$}, связывали, образуя ковалентные химические связи (аминопроизводные фталоцианина кобальта).

Активированный ГПП в очень малых количествах связывает $CoPc(SO_3Na)_4$ и вообще не адсорбирует $CoPc(COOH)_4$) и $CoPc(SO_3Na)_4(COOH)_4$.

При концентрации $CoPc(SO_3Na)_2$ в водном растворе 2,3 г/л исходный ГПП сорбирует лишь $7\cdot10^{-8}$ моль комплекса на 1 г катализатора. Это соответствует 2,5 % заполнения поверхности носителя. Предварительная активация ГПП действием окислителей позволяет увеличить поверхностную концентрацию катализатора на порядок. При введении в раствор хлорида натрия (>150 г/л) количество комплекса на поверхности ГПП увеличивается до $(7 – 8)\cdot10^{-6}$ моль/г. На рис. 3 показаны ЭСП $CoPc(SO_3Na)_2$ в водном растворе и на поверхности активированного ГПП. В водном растворе при pH = 12 $CoPc(SO_3Na)_2$ находится в мономерной форме и характеризуется длинноволновым максимумом при ~670 нм; при pH = 4 доминирует димерная форма с λ_{max} в области ~630 нм [4]. Судя по ЭСП (рис. 3), на поверхности ГПП при концентрациях менее 10^{-6} моль/г $CoPc(SO_3Na)_2$ в основном находится в мономерной форме и практически полностью ассоциирован при концентрациях 10^{-6} моль/г и выше.

Аналогичные результаты получены на примере $CoPc(NH_2)_4(SO_3Na)_2$. При 10 – 15 % степени заполнения поверхности ГПП доминирует мономерная форма комплекса, при более высокой концентрации − ассоциированная.

Для иммобилизации нерастворимых в воде CoPc, $CoPc(NO_2)_4$, $CoPc(NH_2)_4$ готовили их концентрированные растворы в ДМФА или пиридине, пропитывали ими активированный ГПП и погружали его в воду. Кристаллизация комплексов при этом происходит на волокнах полипропилена. ЭСП образцов, приготовленных таким способом, однозначно указывают на ассоциированное состояние пигментов. На микрофотографиях волокон, сделанных при 90-кратном

увеличении четко видны кристаллы комплексов, концентрирующиеся в микротрещинах и дефектах структуры волокна.

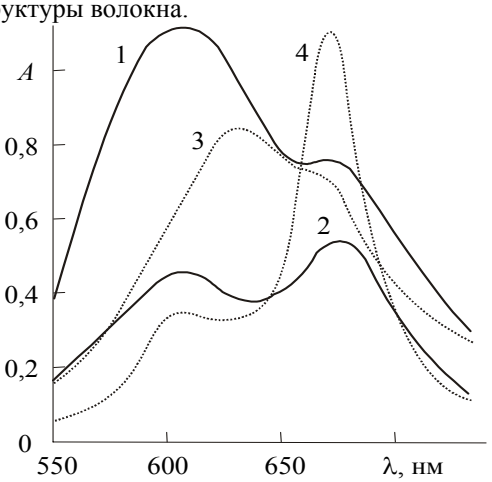


Рис. 1. ЭСП $CoPc(SO_3Na)_2$ на поверхности ГПП плотностью 200 г/м^2, активированного действием NaBrO, (сплошные линии, смачивающий растворитель *орто*-ксилол) при поверхностной концентрации $7{,}4\cdot10^{-6}$ (1), $5{,}2\cdot10^{-7}$ моль/г (2) (ГПП в кювете сложен в 6 слоев) и в водных растворах (пунктир) при pH = 4 (3), pH = 12 (4)

Увеличить поверхностную концентрацию, подавив процессы агрегации, удалось путем ковалентного закрепления комплексов. Это сделано двумя способами. По первому на $CoPc(SO_3Na)_2(NH_2)_4$ действовали эпихлоргидрином, затем водной щелочью, и раствором полученного продукта обрабатывали активированный ГПП. По второму в качестве спейсера использовали замещенный фрагмент цианурхлорида. На рис. показаны связи, с помощью которых осуществлена иммобилизация комплексов на ГПП. Оба способа позволяют увеличить поверхностную концентрацию комплекса до $2\cdot10^{-6}$ моль/г, при доминировании его мономерной формы (рис. 4).

В качестве модели меркаптанов, отличающихся отвратительным запахом, в работе использовали диэтилдитиокарбамат натрия $(C_2H_5)_2N$-CSSNa (ДТК). активности макрогетероциклических комплексов металлов при переходе от одного субстрата RSH к

другому (меркаптаны, диэтилдитиокарбаминовая кислота, цистеин, сероводород), в целом, остаются однотипными. Реакция окисления описывается уравнением:

$$2(C_2H_5)_2NC(S)SNa + O_2 \xrightarrow{\text{катализатор}} (C_2H_5)_2NC(S)S\text{-}SC(S)N(C_2H_5)_2.$$

Кинетические опыты проводили в водных растворах, насыщенных кислородом воздуха при нормальном давлении, при pH = 7,6. В гетерогенном варианте окисления 650 мл термостатированного (± 0,1 К) насыщенного воздухом 0,02 М раствора ДТК с помощью насоса с высокой скоростью прокачивали через 10 г уложенного в несколько слоев ГПП. При этом обеспечивались условия протекания реакции в кинетическом режиме.

В гетерогенном варианте процесса при поверхностной концентрации $CoPc(SO_3Na)_2$ на ГПП, равной $7{,}9\cdot10^{-6}$ моль/г, получено значение $k_{эф}$ = 15,1 ± 1,6 с$^{-1}$, вполне сопоставимое с величинами $k_{эф}$ гомогенного окисления ДТК. К сожалению, при длительном проведении процесса с постоянно обновляемыми порциями раствора ДТК выяснилось, что $CoPc(SO_3Na)_2$ мигрирует по поверхности ГПП и постепенно растворяется. В связи с этим последующие эксперименты проводили, используя нерастворимые в воде катализаторы.

В табл. суммированы эффективные константы скорости $k_{эф}$ (± 5 %) реакции окисления ДТК на гетерогенизированных водонерастворимых комплексах CoPc, $CoPc(NO_2)_4$ и $CoPc(NH_2)_4$. Они в 3 – 9 раз ниже, чем в случае $CoPc(SO_3Na)_2$, очевидно, из-за того, что эти комплексы на поверхности ГПП находятся в виде микрокристаллов. По той же причине каталитическая активность комплексов не имеет однозначной связи с электронными характеристиками заместителей: $CoPc(SO_3Na)_2$ > $CoPc(NH_2)_4$ > CoPc > $CoPc(NO_2)_4$.

Высокую каталитическую активность имеют

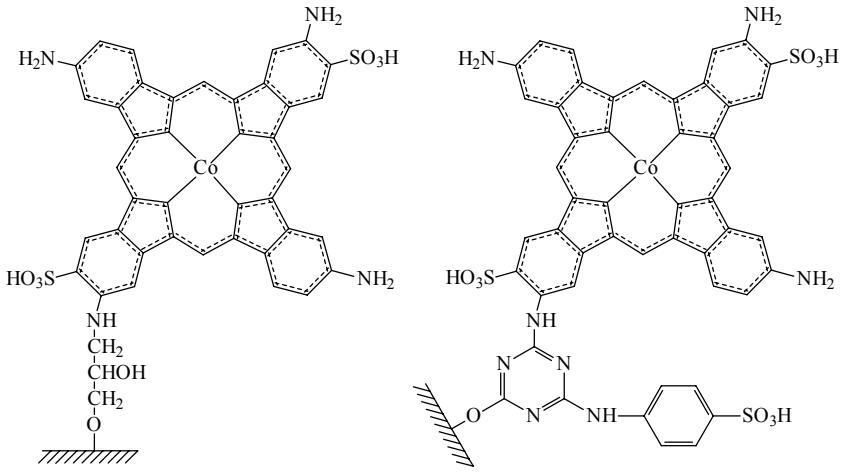


Рис. 2. Кобальтовые комплексы замещенного фталоцианина, закрепленные на поверхности активированного ГПП посредством спейсеров на основе эпихлоргидрина и цианурхлорида.

Закономерности изменения каталитической ковалентно иммобилизованные комплексы,

показанные на рис. 4. Для закрепленного с помощью эпихлоргидрина катализатора при его поверхностной концентрации $1{,}2\cdot10^{-6}$ моль/г $k_{эф}$ = 2,5 $с^{-1}$, для комплекса, закрепленного с помощью цианурхлорида, при поверхностной концентрации $2{,}2\cdot10^{-6}$ моль/г $k_{эф}$ = 3,2 $с^{-1}$. Если отнести $k_{эф}$ к единичной поверхностной концентрации, то оказывается, что ковалентно закрепленные комплексы в 8 – 10 раз более активны, чем $CoPc(NH_2)_4$, CoPc и $CoPc(NO_2)_4$, осажденные на ГПП кристаллизацией (табл. 1)

Табл. 1. Каталитические свойства фталоцианинов кобальта в иммобилизованном состоянии

$c\cdot10^6$, моль/г	$k_{эф}$, $с^{-1}$	$c\cdot10^6$, моль/г	$k_{эф}$, $с^{-1}$	$c\cdot10^6$, моль/г	$k_{эф}$, $с^{-1}$
CoPc		$CoPc(NO_2)_4$		$CoPc(NH_2)_4$	
3,5	0,72	8	2,2	9	4,7
8	1,8	18	5,4	22	14
24	7,2	41	8,6	45	17
54	9,7	66	9,4		
87	11,9				

Полученные в нашей работе данные говорят о перспективности использования данных материалов для получения гетерогенных катализаторов.

Синтез сультамов на основе алкоксикарбонилметансульфамидов

Рассадин В.А.,* Соколов В.В., Томашевский А.А.

Химический факультет СПбГУ, Университетский пр. 26, Петродворец, Санкт-Петербург.
Тел: 812 428 4058; E-mail: varassadin@mail.ru

Предложен эффективный метод синтеза пяти- и шестичленных сультамов, содержащих метоксикарбонильную группу, на основе циклоалкилирования метоксикарбонилметансульфанилидов 1,2-дибромэтаном и 1-бром-3-хлорпропаном в системе карбонат калия – диметилформамид. Обнаружена высокая чувствительность циклоалкилирования к электронным эффектам заместителей в бензольном кольце. Акцепторные группы сильно замедляют процесс, донорные способствуют протеканию реакции. Заместители в *орто*-положении ароматического ядра не только не препятствуют реакции, но и ускоряют её. Внутримолекулярное циклоалкилирование *N*-(2,3-дибромпропил)- и *N*-(3,4-дибромбутил)метоксикарбонилметансульфани-лидов является удобным путем получения метил 3-арил-2-тиа-3-азабицикло[n.1.0]алкан-1-карбоксилат-2,2-диоксидов. Предложен эффективный способ получения *N*-алкениланилинов с использованием 2-нитробензолсульфонильной группы в качестве защитно-активирующей. Разработан удобный метод окислительного удаления 4-метоксифенильной группы с сульфамидного атома азота действием церий-аммоний нитрата в крайне мягких условиях.

Введение

Хотя общепринятым методом получения сульфамидов является взаимодействие сульфохлоридов с аминами, синтез циклических аналогов (сультамов) не столь прост. Одним из возможных решений является внутримолекулярное алкилирование сульфамидов, где способы создания электрофильного центра могут быть разнообразными. В этой связи очевидным достоинством могут обладать реакции циклоалкилирования с участием сульфамидов, имеющих дополнительный *C*-нуклеофильный центр, с дигалогенидами или их эквивалентами.

С этой точки зрения большим потенциалом обладают алкоксикарбонилметансульфамиды. Хотя для этих сульфамидов известны гетероциклизации на основе внутримолекулярной конденсации карбонильной и активной метиленовой группы[1] или метатезиса *C,N*–диаллильных производных[2], их алкилирование дигалогенидами не описано и привлекло наше внимание.

Результаты и обсуждение

Изначально предполагалось исследовать широкий круг объектов, в частности, производных как алифатических, так и ароматических аминов. Однако скоро выяснилось, что взаимодействие сульфохлорида **1a** с анилинами протекает без осложнений со стороны сложноэфирной группы и приводит к требуемым сульфамидам **2a-h** с высокими выходами (схема 1, табл. 1). В тоже время в алифатическом ряду даже не очень нуклеофильный бензиламин начинает конкурентно реагировать со сложным эфиром. Чтобы этого избежать, для получения *N*-бензилсульфамида **2i** пришлось использовать этиловый эфир **1b** и проводить реакцию при пониженной температуре (схема 2).

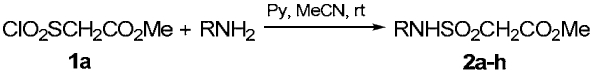


Схема 1 Получение алкоксикарбонилметансульфамидов

Табл. 1. Алкоксикарбонилметан-сульфамиды

Соединение	R	Выход, %
2a	Ph	74
2b	2-MeC_6H_4	72
2c	4-MeC_6H_4	85
2d	2,6-$Me_2C_6H_3$	82
2e	4-ClC_6H_4	72
2f	3,5-$Cl_2C_6H_3$	78
2g	4-$MeOC_6H_4$	71
2h	4-$EtO_2CC_6H_4$	83

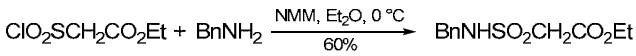


Схема 2 Получение бензилсульфамида **2i**

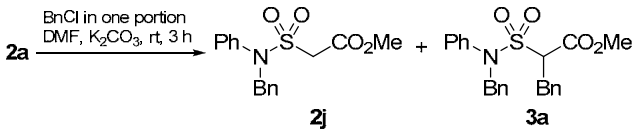


Схема 3 Алкилирование сульфамида **2a** бензилхлоридом

В сульфамидах **2a-i** существуют два конкурентных нуклеофильных центра с не ясной заранее относительной реакционной способностью. Выяснение этого вопроса представило самостоятельный интерес. И действительно, при взаимодействии сульфамида **2a** с эквимолярным количеством бензилхлорида в системе K_2CO_3–DMF образуется смесь продуктов *N*- и *C,N*-алкилирования (**2j** и **3a** соответственно) в соотношении 4:3 (схема 3). Однако при использовании разбавленного раствора

аллилбромида удается провести реакцию таким образом, что продукт *N*-алкилирования **2k** является единственным (схема 4).

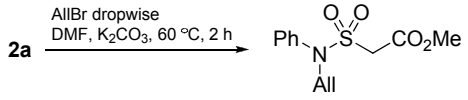


Схема 4 Алкилирование сульфамида **2a** аллилбромидом

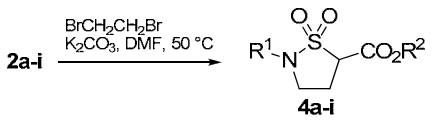


Схема 5 Алкилирование сульфамидов **2** 1,2-дибромэтаном

Наконец, алкилирование сульфамидов **2a-i** 1,2-дибромэтаном в этой же системе (схема 5) приводит к желаемым сультамам **4** (табл. 2).

Табл. 2 Сультамы **4**

Соединение	R^1	R^2	Время, h	Выход, %
4a	Ph	Me	3	70
4b	2-MeC_6H_4	Me	2	68
4c	4-MeC_6H_4	Me	2	76
4d	2,6-$Me_2C_6H_3$	Me	1	86
4e	4-ClC_6H_4	Me	24	56
4g	4-$MeOC_6H_4$	Me	2	74
4h	4-$EtO_2CC_6H_4$	Me	70	18
4i	Bn	Et	48	1.5

Оптимизация условий превращения (на примере сультама **4a**) включала исследование влияния соотношения реагентов, концентрации, основания, растворителя и температуры. При высокой степени конверсии сульфамида **2a** наблюдается образование продукта (вероятно, дальнейшего алкилирования) неустановленного строения. Переход к менее полярному ацетонитрилу или протонному растворителю, а также замена поташа на более слабое основание не дает положительного эффекта: так, в метаноле реакция не идет, а при использовании ацетонитрила в комбинации с различными основаниями (карбонат калия, триэтиламин, *N,N*-диметиланилин) её скорость сильно снижается.

Таким образом, система K_2CO_3–DMF оказалась наиболее приемлемой для получения искомых сультамов в разбавленном растворе (0.07 M).

Для выяснения влияния структурных факторов был изучен набор сульфамидов **2a-i** и ряд 1,ω-дигалогеналканов. В результате выяснилось, что в случае сульфанилидов данная реакция весьма чувствительна к электронным эффектам заместителей. Акцепторные группы сильно замедляют процесс (**2e**,**f**,**h**), и для его завершения необходимо длительное перемешивание при более высокой температуре, чем в случае сульфамида **2a**. По-видимому, это связано с уменьшением нуклеофильности образующегося аниона. Попытка улучшить ситуацию использованием карбоната цезия вместо поташа для таких сульфамидов привела лишь к незначительному положительному эффекту; так в случае сульфамида **2h** время реакции уменьшается с 70 до 18 ч. Донорные заместители в бензольном кольце, наоборот, способствуют протеканию реакции: так сульфанилиды **2c,g** реагируют быстрее, чем сульфанилид **2a**.

Вместе с тем, довольно неожиданно обнаружено, что заместители в *орто*-положении не препятствуют данной реакции, более того, в случае сульфамида **2d** реакция протекает за минимальное время и с максимальным выходом. Возможное объяснение состоит в том, что в данном случае за счет потери части степеней свободы проигрыш системы в энтропии в результате реакции меньше, чем в случае других сульфамидов, что аналогично хорошо известному *гем*-диалкильному эффекту в реакциях циклизации[3]. Высокая стерическая перегруженность продуктов (**4d**, **6d**, **7d**, **19d**, **20d**) циклоалкилирования сульфамида **2d** всеми тремя α,ω-дигалогеналканами подтверждается, судя по спектрам ЯМР, диастереотопностью *C*-метильных групп.

При реакции *N*-бензилсульфамида **2i** с дибромэтаном образуется многокомпонентная смесь, разделение которой позволило получить 2-бензил-1,2-тиазолидин-5-карбоксилат-1,1-диоксид (**4i**) с крайне низким выходом. Такой результат, вероятно, связан с низкой кислотностью сульфамида **2i**. В этой связи казалось логичным, что использование более сильного основания могло бы способствовать протеканию реакции в нужном направлении. Однако в системе NaH−THF, независимо от порядка прибавления реагентов, с количественным выходом получена (*N*-бензиламиносульфонил)уксусная кислота (**5i**). Вероятно, данная реакция идет через промежуточное образование *β*-лактама с последующим гидролизом *in situ* (схема 6).

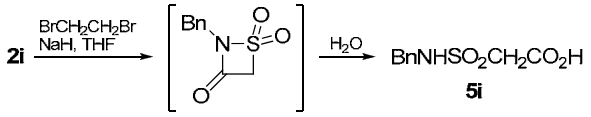


Схема 6 Алкилирование сульфамида **2i** 1,2-дибромэтаном в системе NaH−THF

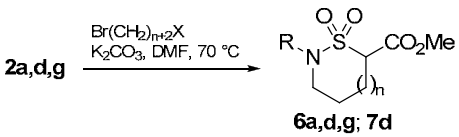


Схема 7 Получение сультамов **6**, **7**

Для выяснения возможности получения шести- и семичленных аналогов было исследовано алкилирование сульфамидов **2a,d,g** 1-бром-3-хлорпропаном и 1,4-дибромбутаном (схема 7, табл. 3). 1-Бром-3-хлорпропан реагирует несколько медленнее, чем дибромэтан, и здесь требуется более медленное добавление алкилирующего агента: в противном случае образуются несколько продуктов. Как и ожидалось, сульфамид **2d**,

Табл. 3 Сультамы **6**, **7**

Соединение	R	Время, h	Выход, %
6a	Ph	4	73
6d	2,6-$Me_2C_6H_3$	2	84
6g	4-$MeOC_6H_4$	4	45
7d	2,6-$Me_2C_6H_3$	20	27

который был наиболее реакционноспособным в реакции с дибромэтаном, и в данном случае реагировал намного быстрее незамещенного аналога **2a**. Использование 1,3-дибромпропана также возможно, однако при этом реакционная

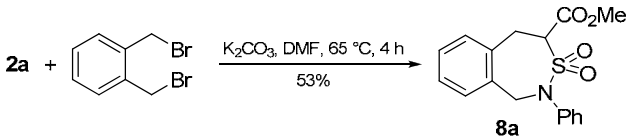


Схема 8 Алкилирование сульфамида **2a** 1,2-бис(бромметил)бензолом

смесь имеет более сложный состав.

Для протекания реакции с 1,4-дибромбутаном требуется более интенсивное и длительное нагревание. При этом в случае сульфамида **2d** нам удалось выделить метил 2-(2,6-диметилфенил)-1,2-тиазепан-7-карбоксилат-1,1-диоксид (**7d**) с выходом 27%, а в случае амида **2a** получилась многокомпонентная смесь, разделить которую не удалось. Данный результат довольно логичен, так как скорость образования семичленных циклов намного ниже таковой для пяти- и шестичленных. Однако при использовании стерически более жесткого алкилирующего агента вероятность внутримолекулярной реакции возрастает. Так при алкилирование сульфамида **2a** 1,2-бис(бромметил)бензолом удалось выделить метил 1,2,4,5-тетрагидро-2-фенилбензо [d]тиазепин-4-карбоксилат-3,3-диоксид (**8a**) с выходом 53% (схема 8).

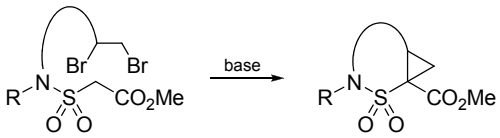


Схема 9 Внутримолекулярный вариант циклоалкилирования

Большой интерес представляло исследование возможности внутримолекулярного варианта циклоалкилирования. Для реализации данного подхода, простейшей моделью могли бы являться *N*-(ω−1,ω-дибромалкил)метоксикарбонилметан-сульфанилиды (схема 9).

Синтез этих объектов был осуществлен через *N*-алкенилметоксикарбонилметансульфанилиды **2k-u**, получаемые, в свою очередь, из соответствующих аминов. Однако получение *N*-алкениланилинов оказалось не столь тривиальным и превратилось в самостоятельную задачу.

N-Аллиланилин был сперва синтезирован по схеме 10. Выход в данной последовательности реакций неплох, однако из-за малой растворимости натриевой соли форманилида методика не слишком удобна технически, поэтому для получения *N*-алкениланилинов был разработан эффективный альтернативный способ с использованием 2-нитробензолсульфонильной группы в качестве защитно-активирующей (схема 11).

Взаимодействие аллилбромида с сульфамидами **12** протекает крайне легко, в то же время бут-3-

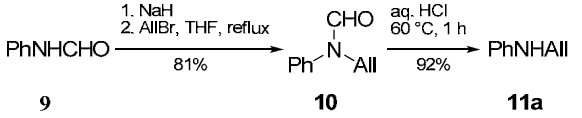


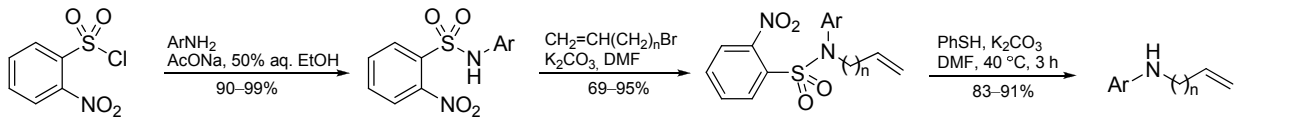
Схема 10 Синтез *N*-аллиланилина

енил- и пент-4-енилбромиды реагируют только при нагревании. Удаление 2-нитрофенилсульфонильной группы протекает гладко, и *N*-алкениланилины получаются с хорошим выходом (табл. 4) и не требуют дополнительной очистки. Таким образом, данная последовательность является универсальной и весьма удобной.

Полученные *N*-алкениланилины (**11a,b,d,e,g 16a,b,d,e,g 17a**) взаимодействуют с сульфохлоридом **1a** без каких либо осложнений с образованием сульфамидов **2k-u**. Двойная связь в этих сульфамидах бромируется эквимолярным количеством брома в дихлорметане на холоду.

Табл. 4 *N*-алкениланилины

Соединение	Ar	n	Выход[a], %
11b	4-MeC_6H_4	1	75
11d	2,6-$Me_2C_6H_3$	1	76
11e	4-ClC_6H_4	1	75
11g	4-$MeOC_6H_4$	1	77
16a	Ph	2	60
16b	4-MeC_6H_4	2	65
16d	2,6-$Me_2C_6H_3$	2	70
16e	4-ClC_6H_4	2	61
16g	4-$MeOC_6H_4$	2	61
17a	Ph	3	61



12a,b,d,e,g **13b,d,e,g; 14a,b,d,e,g; 15a** **11b,d,e,g 16a,b,d,e,g; 17a**

11b,d,e,g, **13b,d,e,g**: n = 1, **12**→**13**: rt, 2 h; **14a,b,d,e,g**, **16a,b,d,e,g**: n = 2, **12**→**14**: 50 °C, 10h; **15a**, **17a**: n = 3, **12**→**15**: 50 °C, 10 h

Схема 11 Синтез *N*-алкениланилинов

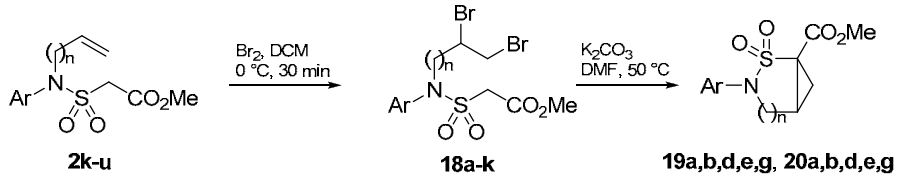


Схема 12 Синтез бициклических сультамов

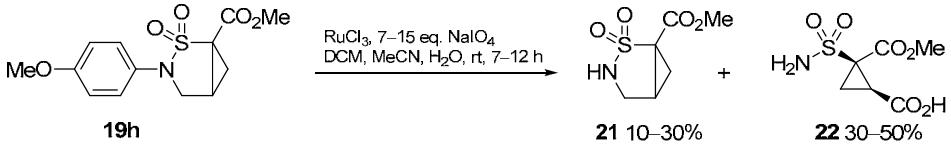


Схема 13 Окислительное удаление 4-метоксифенильной группы действием RuO_4

Дибромиды образуются с количественным выходом и, согласно спектрам ^{1}H ЯМР, не содержат каких-либо примесей. Полученные сырые *N*-(2,3-дибромпропил)- и *N*-(3,4-дибромбутил)метоксикарбонилметансульфанилиды (**18a-k**) циклизуются в системе K_2CO_3–DMF с образованием соответствующих бициклических сультамов **19 a,b,d,e,g 20 a,b,d,e,g** (схема 12, табл 5)

Производные *N*-(2,3-дибромпропил)метоксикарбонилметансульфанилидов циклизуются легко, и среднее время реакции составляет около 2 ч, причем заместители в бензольном кольце не оказывают видимого влияния на выход и время реакции. Совсем другая ситуация наблюдается для производных *N*-(3,4-дибромбутил)метоксикарбонилметансульфанилидов: реакция идет намного медленнее (12 ч), реакционная смесь имеет более сложный состав, и выход бициклического сультама намного ниже. Интересно заметить, что в случае производного 2,6-диметианилина, который был наиболее реакционноспособным в случае «межмолекулярного» алкилирования дигалогенидами, время реакции составляет всего 1.5 ч, а выход продукта сравним с таковым для сультамов **19**. В случае производного *N*-пент-4-ениланилина была получена многокомпонентная смесь, выделить из которой продукт циклизации не удалось.

Сложность получения алифатических сульфамидов и отсутсвие подходящих условий для их циклоалкилирования уменьшают привлекательность данного метода для синтеза *N*-алкил замещенных сультамов. В этой связи получение сультамов с «открытым» атомом азота представляется актуальной задачей.

Табл. 5 Сультамы **19, 20**

Соединение	Ar	n	Выход, %
19a	Ph	2	80
19b	4-MeC_6H_4	1	83
19d	2,6-$Me_2C_6H_3$	1	76
19e	4-ClC_6H_4	1	68
19g	4-$MeOC_6H_4$	1	73
19a	Ph	2	63
20b	4-MeC_6H_4	2	54
20d	2,6-$Me_2C_6H_3$	2	84
20e	4-ClC_6H_4	2	60
20g	4-$MeOC_6H_4$	2	58

Из литературы известно[4], что RuO_4, генерируемый *in situ*, способен окислять бензольное кольцо до карбоксильной группы, причем донорные заместители в бензольном кольце способствуют его окислению. Этот прием казался весьма привлекательным для решения указанной проблемы.

Однако выяснилось, что при взаимодействии сультама **19g**, имеющего метоксигруппу, с RuO_4, генерируемым из $RuCl_3$ и $NaIO_4$, образуется

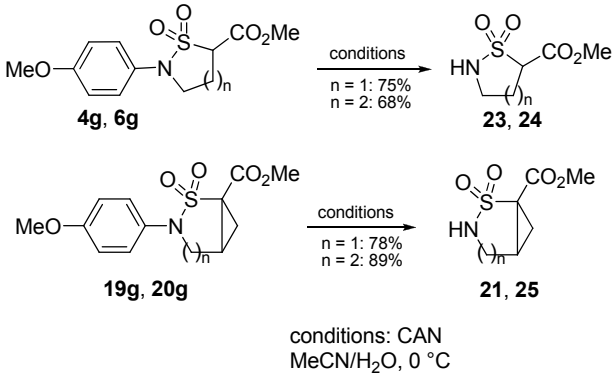


Схема 14 Окислительное удаление 4-метоксифенильной группы действием CAN

многокомпонентная смесь, из которой удалось выделить целевое соединение лишь с низким выходом. Основным продуктом реакции является производное циклопропандикарбоновой кислоты **22** (схема 13). Тщательная оптимизация условий (количество и скорость прибавления окислителя) позволила снизить количество побочного продукта и повысить выход сультама **21** до 30%. Оптимальные условия найденные для соединения **19g** (7 экв. $NaIO_4$, равномерно добавляемые в течение 10 часов) оказались, тем не менее, совершенно непригодными для окисления других сультамов.

При использовании H_5IO_6 вместо метапериодата натрия соединение **22** является единственным продуктом реакции и образуется с выходом 92 %.

К счастью, нашлось элегантное решение поставленной задачи. Для производных карбоксамидов известно несколько примеров удаления *N*-(4-метоксифенильной) группы

действием церий-аммоний нитрата[5], однако для сульфамидов данная реакция не была известна. Оказалось, что использование CAN позволяет легко удалять 4-метоксифенильную группу в случае сультамов **4g**, **6g**, **19g**, **20g** (схема 14).

Этот метод *N*-деарилирования сульфамидов является весьма привлекательным и заслуживает дальнейшего изучения.

Библиографический список

1 Rossi S., Pagani G. // *Annales Chimie (Rome)*. **1966**. *T. 56*. С. 728.

2 Long D. D., Termin A. P. // *Tetrahedron Letters*. **2000**. *T 41*. С. 6743.

3 Allinger N. L., Zalkow W. // *Journal of Organic Chemistry*. **1960**. *T 25*. С. 701.

4 Hattori K., Grossman R. B. // *Journal of Organic Chemistry*. **2003**. *T 68*. С. 1409.

5 Mewshawand R. E, Commons T. J. // *Journal of Antibiotics*. **1987**. *T 40*. С. 1563.

Синтез 1-(адамантан-1-ил)- и 1-(адамантан-1-илметил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера[1*]

Рожкова Ю.С., Шкляев Ю.В.

ИТХ УрО РАН, 614013 ул. Академика Королева, 3, Пермь. Факс: 342 237 8262; тел: 342 237 8287; E-mail: rjs@mail.ru

Показана принципиальная возможность синтеза производных 3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера, в первом положении которых, содержатся адамантильный и адамантилметильный фрагменты. Необходимым условием формирования цикла в данном случае является наличие электронодонорных групп (OAlk) в ароматической составляющей исходных карбинолов.

На сегодняшний момент широко развивается химия производных адамантана. Это связано с созданием супрамолекулярных полимерных материалов с адамантановыми фрагментами, биологически активных соединений содержащих адамантановый каркас и адамантансодержащих лигандов в металлокомплексах. Полимеры, которые содержат адамантановые фрагменты, обладают, например, более высокой светостойкостью, гидролитической и термоокислительной устойчивостью по сравнению с другими материалами.

Особенности биологического действия производных адамантана связаны с объемным и липофильным ядром. Липофильность адамантанового ядра обеспечивает его взаимодействие, как с биологическими мембранами, так и с гидрофобными участками белковых молекул, входящих в состав рецепторов. Введение в молекулу биологически активных соединений адамантанового ядра дает возможность изменять их фармакологическое действие, например, противовирусное, противоопухолевое, нейротропное и другие[1].

Необходимо отметить, что из производных адамантана биологической активностью, прежде всего, обладают азотсодержащие соединения. Разнообразные производные аминоадамантанов обладают широким спектром биологической активности.

Существуют работы посвященные синтезу разнообразных ациклических производных аминоадамантанов. Кроме того, был синтезирован целый ряд спироадамантанов, в состав которых входят как карбоциклы, так и разнообразные гетероциклы[2-5]. Ведутся работы по синтезу 1,2-аннелировнных производных адамантанов[6].

Представляло интерес разработать метод синтеза соединений, в состав которых входит как изохинолиновое ядро, так и адамантильный фрагмент. Одним из основных подходов к синтезу производных изохинолинов является реакция Риттера, которая предполагает взаимодействие диалкилбензилкарбинолов, карбинолов ряда 2-метил-1-фенилпропан-1-ола или соответствующих стиролов с нитрилами в среде концентрированной серной кислоты. В ходе реакции образуется нитирилиевый катион, внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию производных 3,4-дигидроизохинолинов[7].

Целью данного исследования является изучение возможности направленного синтеза производных 3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера, содержащих в первом положении адамантильный и адамантилметильный фрагменты.

Нами установлено, что взаимодействие 3,3-диметилбензилкарбинола с адамантанкарбонитрилом и адамантанацетонитрилом приводит к образованию ациклических продуктов – N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантан-1-илкарбоксамида **1** и N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантан-1-илацетамида **2** (схема 1).

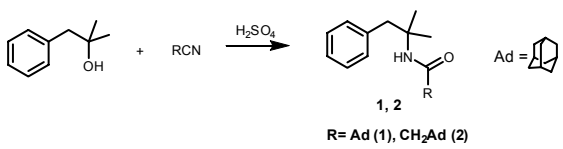


Схема 1

Реакция Риттера с участием 1-(3,4-диметоксифенил)-2-метилпропан-1-ола с соответствующими нитрилами приводит к образованию производных 3,4-дигидроизохинолинов **3, 4,** содержащих в первом положении изохинолинового ядра адамантильный и адамантантилметильный фрагменты (схема 2).

Введение дополнительных электронодонорных заместителей в ароматическую часть карбинола способствует внутримолекулярной циклизации карбоиммониевого катиона **A**, и как следствие, формированию изохинолинового цикла (схема 3).

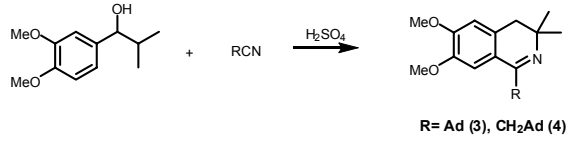


Схема 2

[*] *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-2198.2008.3*

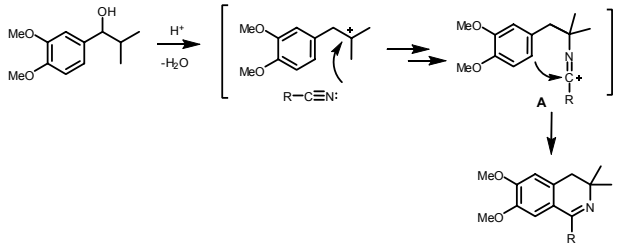


Схема 3 Механизм реакции Риттера

Состав и структура соединений **1-4** подтверждены данными элементного анализа и ЯМР ^{1}H-, масс- и ИК-спектроскопии.

Соединения **1-4** являются структурными аналогами таких известных противовирусных препаратов, как амантадин и ремантадин.

Таким образом, нами была показана принципиальная возможность синтеза производных 3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера, в первом положении которых, содержатся адамантильный и адамантилметильный фрагменты. Необходимым условием формирования цикла в данном случае является наличие электронодонорных групп (OAlk) в ароматической составляющей исходных карбинолов.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на приборе ПТП и не исправлены. ИК-спектры сняты на спектрофотометре "UR-20" в вазелиновом масле. ЯМР ^{1}H спектры соединений зарегистрированы на приборе «Varian Mercury Plus» (300 МГц, внутренний стандарт ГМДС). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent 5975/6890 GS/MS в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30м x 0.25 мм, фаза 0.25 мкм), температура в испарителе - 240 ^{0}C. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS-932 LECO.

Общая методика получения соединений **1-4**. Смесь карбинола (0.005 моль) и нитрила (0.005 моль) в 2-х мл дихлорметана прибавляли по каплям при энергичном перемешивании и охлаждении водяной баней (температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10-15 ^{0}C) к 10 мл H_2SO_4 (конц). Перемешивание продолжали 20 мин при комнатной температуре. Смесь выливали в воду, нейтрализовали карбонатом натрия до достижения pH 8-9. Выделившуюся массу экстрагировали $CHCl_2$ (3x20 мл), сушили над $MgSO_4$, растворитель отгоняли. Затем кристаллизацией или с помощью хроматографии получали из остатка соединения **1-4**.

N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантан-1-карбоксамид (1). После отгонки растворителя остаток хроматографировали (силикагель 0.06-0.2 мм, элюент - гексан-этилацетат, 40:1). Основную фракцию кристаллизовали из гексана. Получали 0.46 г соединения **1**, выход 30 %, т.пл. 88-91 ^{0}C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1535 (C=C), 1640 (C=O), 3340 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.30 (с, 6H, 3-CH_3, 3-CH_3`), 1.60-2.08 (м, 15H, адамантан), 3.03 (с, 2H, 4-CH_2), 5.68 (уш.с, 1H, NH), 7.08-7.29 (м, 5H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 313 [M^++2] (1), 220 (38), 202 (1), 180 (3), 161 (2), 135 (100), 117 (3), 91 (6), 67 (1). Найдено, %: C 80.88, H 9.33, N 4.46. $C_{21}H_{29}NO$. Вычислено, %: C 80.91, H 9.38, N 4.50.

N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантил-1-илацетамид (2). После отгонки растворителя остаток хроматографировали (силикагель 0.06-0.2 мм, элюент - гексан-этилацетат, 30:1). Получали 0.24 г соединения **1**, выход 15 %, т.пл. 100-103 ^{0}C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1530 (C=C), 1635 (C=O), 3335 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.32 (с, 6H, 3-CH_3, 3-CH_3`), 1.56-2.01 (м, 15H, адамантан), 2.11 (с, 2H, C$\underline{H_2}$Ad) 2.93 (с, 2H, 4-CH_2), 5.55 (уш.с, 1H, NH), 7.00-7.31 (м, 5H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 325 [M^++1] (1), 234 (22), 215 (1), 194 (5), 180 (3), 175 (1), 155 (1), 135 (17), 115 (3), 91 (20), 58 (100). Найдено, %: C 81.18, H 9.64, N 4.33. $C_{23}H_{31}NO_2$. Вычислено, %: C 81.18, H 9.60, N 4.30.

1-(адамантан-1-ил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (3). Получали 0.56 г, выход 32 %, т.пл. 112-114 ^{0}C (этиловый спирт). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1511, 1565, 1604. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.19 (с, 6H, 3-CH_3, 3-CH_3`), 1.45-1.71 (м, 13H, адамантан), 1.85 (уш.с., 2H, адамантан), 2.72 (с, 2H, 4-CH_2), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.59 (с, 1H, $H_{ар}$), 7.01 (с, 1H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 353 [M^+] (45), 338 [M^+-OMe] (100), 322 (15), 296 (12), 272 (2), 246 (2), 212 [M^+- Ad] (3), 178 (3), 135 (4), 79 (2). Найдено, %: C 78.18, H 8.81, N 3.95. $C_{23}H_{31}NO_2$. Вычислено, %: C 78.15, H 8.84, N 3.96.

1-(адамантан-1-илметил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (4). Получали 0.28 г соединения, выход 25 %, т.пл. 118-120 ^{0}C (этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1516, 1568, 1608. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.17 (с, 6H, гем-CH_3), 1.44-1.68 (м, 13H, адамантан), 1.88 (уш.с., 2H, адамантан), 2.50 (с, 2H, -C$\underline{H_2}$Ad), 2.57 (с, 2H, 4-CH_2), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 3.91 (с, 3H, OCH_3), 6.62 (с, 1H, $H_{ар}$), 7.03 (с, 1H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 367 [M^+] (40), 352 [M^+-OMe] (100), 336 (72), 324 (11), 310 (11), 272 (2), 232 [M^+- Ad] (8), 218 [M^+- CH_2Ad] (16), 204 (6), 187 (3), 135 (4), 79 (6), 55 (2). Найдено, %: C 78.45, H 9.11, N 3.77. $C_{24}H_{33}NO_2$. Вычислено, %: C 78.43, H 9.05, N 3.83.

Библиографический список

1 Багрий Е.И., Нехаева Л.А. // *XI Международная техническая конференция "Достижения в области химии углеводородов ряда адамантана. Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений"*, Волгоград, Россия. **Июнь 2008**. С. 14.

2 Lundahl K., Schut J., Schlatmann J. L. M. A., Paerels G. B., Peters A. //*Journal of Medicinal Chemistry*. **1972**. *V. 15*. P. 129-132.

3 Van Hes R., Smit A., Kralt T., Peters A. // *Journal of Medicinal Chemistry*, **1972**, *Vol. 15*, P. 132-136.

4 Kolocouris N, Kolocouris A., Foscolos G.B., Fytas G., Neyts J., Padalko E., Balzarini J., Snoeck R., Andrei G., De Clercq E. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1996**, *V. 39*, P. 3307-3318.

5 Kolocouris N., Foscolos G.B., Kolocouris A., Marakos P., Pouli N., Fytas G., Ikeda S., De Clercq E. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1994**, *V. 37*, P. 2896-2902.
6 Zoidis G., Tsotinis A., Kolocouris N., Kelly J.M., Prathalingam S.R., Naesens L., De Clercq E. // Organic & Biomolecular Chemistry. **2008**, P. 3177–3185.
7 Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // Химимя гетероциклических соединений. **1989**. С. 1239.

Неожиданная трансформация N-(1-арил-2-полихлорэтил)аренсульфонамидов в сверхосновных условиях

Розенцвейг Г.Н.,* Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Левковская Г.Г.

Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 664033, ул. Фаворского, 1; Иркутск. Факс: 3952 419346; тел: 3952 424911; E-mail: i_roz@irioch.irk.ru

Открыты многопозиционные превращения полихлорэтиламидов сульфокислот $RSO_2NHCH(Ar)CCl_2X$, которые протекают в высокополярных органических средах в присутствии неорганических оснований, включают стадию образования хлор- или дихлоразиридинов, их рециклизацию, и в зависимости от природы заместителей Ar, X, реагентов и условий в одну стадию приводят к N-сульфонилзамещенным енамидам, амидиновым производным аминокислот, аминокетонам, имидам, замещенным тиазолам.

Введение

Имины галогенсодержащих альдегидов и кетонов играют важную роль при решении разнообразных синтетических задач. Высокая электрофильность азометиновой группы, обусловленная наличием сильных электроноакцепторных заместителей в структурах этих азометинов, позволяет вовлекать их во взаимодействие с различными нуклеофилами, ароматическими и гетероароматическими соединениями, диенами и диенофилами[1]. В начале 80 гг. реакция 1,2-полигалогенэтиленов с N,N-дихлорамидами сульфоновых, карбоновых, алкоксикарбоновых, алкоксифосфорных кислот[2-4], предложена как новый удобный путь получения N-арил-, трифторметилсульфонилиминов, -алкоксикарбонилиминов хлораля[5,6], дихлоруксусного[7-10], дихлорфенилуксусного[11-14] альдегидов и др.

На основе иминов полигалогенальдегидов разработаны удобные синтетические подходы к широким рядам полифункциональных галогенсодержащих алкиламидов, содержащих в своей структуре защищенную аминогруппу, атомы галогенов, различные функциональные группы, определяющие наличие биологической активности и представляющие интерес для дальнейшей химической трансформации.

На основе N-функциональнозамещенных иминов полигалогенальдегидов разработаны удобные методы введения амидополигалогенэтильных фрагментов в структуры ароматических, гетероароматических соединений[15-17].

Мы исследовали превращения сульфонамидоалкилированных аренов в апротонных биполярных средах в присутствии неорганических оснований и различных нуклеофилов.

Результаты и обсуждение

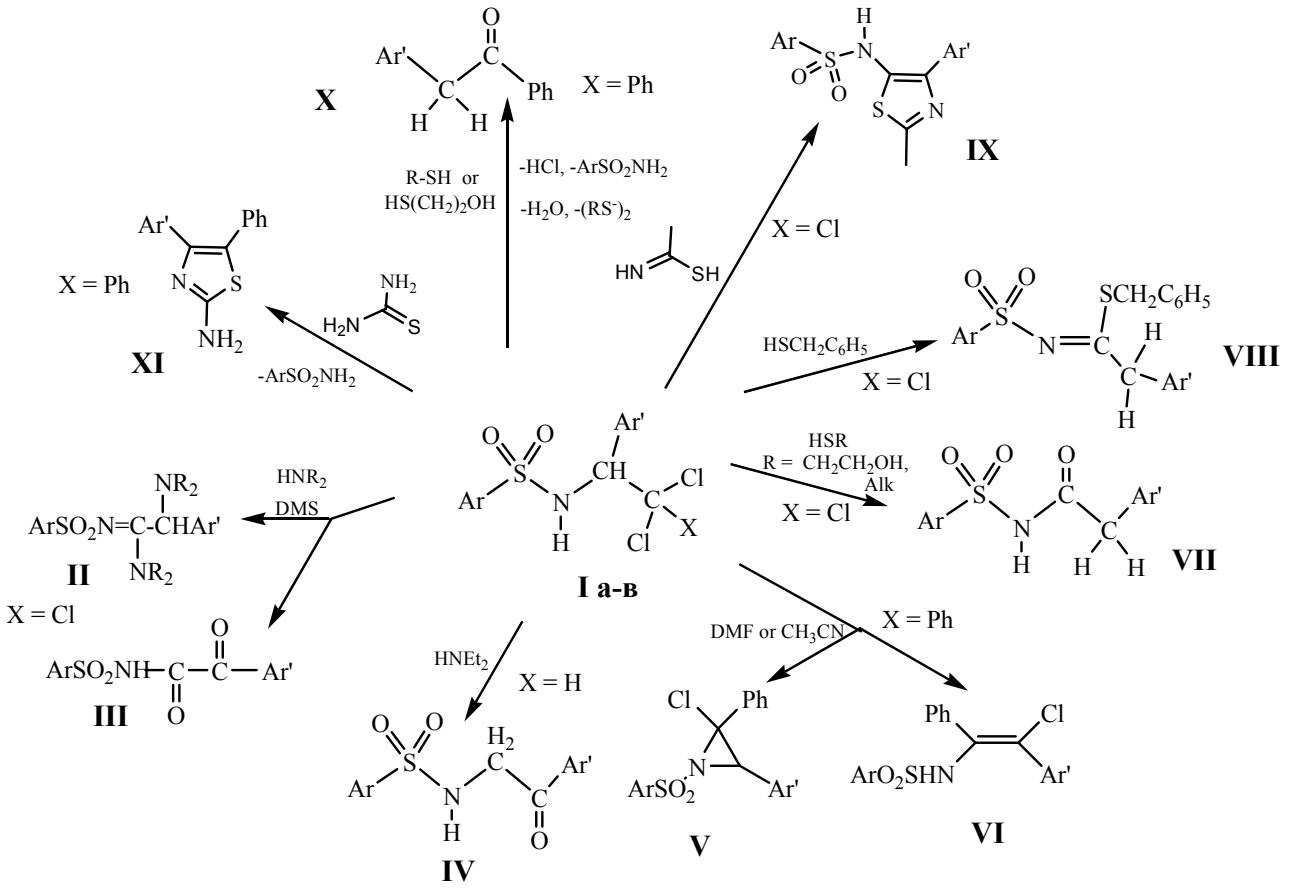
Установлено, что N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амиды аренсульфокислот (Iа) при действии неорганических оснований в органических средах ведут себя как N-H кислоты[18], образуя соответствующие соли, которые устойчивы в индивидуальном виде и в безводных средах, однако легко превращаются в исходные амиды под действием влаги и особенно кислот.

При действии вторичных аминов на (Iа) в ДМФА в присутствии карбоната натрия или калия при нагревании наблюдаются интересные многопозиционные превращения, которые приводят к образованию N-[1,2-бис(диалкиламино)-2-(арил)этилиден]амидов аренсульфокислот (II) с выходом до 82%. По-видимому, процесс включает стадию образования дихлоразиридинов, которые в условиях реакции рециклизуются, изомеризуются в имидоилхлориды и реагируют с вторичным амином давая конечные амидиновые системы, которые существуют как Е-изомеры (схема). Мы выделили и тем самым доказали образование промежуточных продуктов монозамещения - N-[1-диалкиламино-2-(арил)этилиден]амидов аренсульфокислот и N-[2-диалкиламино-1-(арил)этилиден]амидов аренсульфокислот в этом процессе.

Реакция протекает лишь в апротонных биполярных средах (ДМСО, ДМФА) при нагревании реакционной смеси до 90^{O}C в присутствии карбонатов калия или натрия и завершается в течение 1-2 ч. Осуществить подобные превращения в других средах (ароматические углеводороды, диоксан, ацетон), а также в отсутствии неорганических оснований не удалось. Вместо вторичных аминов можно использовать их соли, но при этом оптимальным является увеличение времени реакции до 3 ч и увеличение количества неорганического основания. Следует отметить, что выходы N-[1,2-бис(диалкиламино)-2-(арил)этилиден]амидов аренсульфокислот (II) в этом случае ниже (32%).

При осуществлении такой реакции в ДМСО кроме указаных выше превращений происходят побочные процессы – трихлорэтиламиды (Iа) подвергаются гидролизу по имидоилхлоридному фрагменту и окислению с участием ДМСО, что приводит к образованию N-(2-оксо-2-(арил)ацетил)амидов аренсульфокислот (III).

В случае схожих по структуре N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)амидов аренсульфокислот (Iб) в ДМФА в присутствии карбоната натрия и диэтиламина даже без нагревания образуются N-(2-оксо-2-арилэтил)амиды 4-хлорбензолсульфокислот (IV) с



X = Cl (а), H (б), Ph (в)

удовлетворительными выходами. Возможно это является результатом циклизации с образованием N-сульфонил-2-хлор-3-арилазиридина, который в условиях реакции способен претерпевать раскрытие цикла, дальнейшую прототропную изомеризацию и гидролиз. В отсутствии диэтиламина реакция не имеет места.

Для N-(2,2-дихлор-1-арен-2-фенилэтил)амидов аренсульфокислот (Iв) – производных фенилдихлоруксусного альдегида – наблюдается образование устойчивых 1-арилсульфонил-2-хлор-2-фенил-3-ареназиридинов (V) с выходом до 60 %, стабилизация которых обеспечена наличием в качестве заместителей в азиридине ароматического цикла и электроноакцепторной арилсульфонильной группы. Нагрев реакционной массы снижает выходы азиридинов вследствие сильного осмоления реакционной смеси. Установлено, что в качестве побочных соединений образуются 1-аренсульфонамидо-1-арен-2-фенилэтан-2-оны – продукты гидролиза дихлорметильной группы исходных амидов, – которые, однако, не были выделены в индивидуальном виде, а лишь зафиксированы в реакционных смесях физико-химическими методами.

В тех же условиях соединения, которые схожи по структуре, однако содержат анизольный заместитель в положении-1 этильного фрагмента, превращаются в 1-аренсульфонамидо-1-фенил-2-(4-метоксифенил) -2-хлорэтены (VI), по-видимому, в результате рециклизации промежуточных хлоразиридинов до имидоилхлоридных производных и прототропной изомеризации последних.

Сложно протекают реакции трихлорэтиламидов (Iа) с серацентрированными нуклеофилами. При нагревании в ДМФА в присутствии карбоната натрия и алкилтиола или меркаптоэтанола происходит образование N-[1-бензилсульфанил-2-(арен)этилиден]амидов аренсульфокислот (VII). Логично предположить, что после циклизации N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амидов аренсульфокислот до дихлоразиридинового интермедиата, рециклизации последнего до имидоилхлорида, происходит гидролиз последнено и восстановление хлорметиленой группы до метиленовой тиолом. Тиол при этом превращается в соответствующий дисульфид. Интересно отметить, что при использовании бензилтиола в качестве реагента гидролиз имидоилхлоридного фрагмента не происходит, а наблюдается замещение хлора в имидоилхлоридном фрагменте и восстановление хлорметиленовой группы в положении – 2 до метиленовой с образованием N-[1-бензилсульфанил-2-(арен)этилиден]амида аренсульфокислоты (VIII). Восстановителем в данном процессе выступает бензилтиол, окисляясь при этом в дисульфид, который был выделен в качестве второго продукта реакции.

При взаимодействии трихлорэтиламидозамещенных аренов (Ia) в ДМФА с тиоацетамидом или тиомочевиной образуются 5-амидотиазолы (IX), содержащие также ароматический заместитель в положении-4 и алкильную группу или аминогруппу в положении-2. Предполагаемый путь образования тиазолов включает стадию циклизации до дихлоразиридинов, которые в условиях реакции претерпевают рециклизацию, превращение в имидоилхлоридные интермедиаты в результате 1,2-хлоротропного сдвига, дальнейшую гетероциклизацию при взаимодействии с тиоамидом и прототропные превращения.

Для полного доказательства структуры (IX) нами была осуществлена внутримолекулярная циклизация полученного независимым путем N-(1-тиоацетамидо-2-фенил-2,2-дихлорэтил)аренсульфонамида, под действием избытка водной щёлочи в мягких условиях, которая может протекать лишь однонаправлено и однозначно приводить к 4-арен-сульфонамидо-5-фенил-2-метил-1,3-тиазолам[19,20].

Действие тиолов, меркаптоэтанола или тиоацетамида на фенилдихлорэтиламиды (Iв) в ДМФА в присутствии карбоната натрия приводит к образованию арилметилфенилкетонов (X), при этом циклизация до хлоразиридинов не происходит. Реализуются гидролиз и восстановительный тиолиз фенилдихлорэтиламидов (Iв). Следует особо отметить, что в этих же условиях при использовании в качестве нуклеофила тиомочевины наблюдается образование 4-арен-5-фенил-1,3-тиазолов (XI).

Строение полученных соединений изучено методами спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК, с помощью квантово-химических расчетов и рентгеноструктурного анализа.

Таким образом, выявлены особенности превращений амидополихлорэтилированных аренов в апротонных биполярных растворителях в присутствии неорганических оснований в зависимости от строения реагентов и условий. Найдены и исследуются превращения, которые позволяют на основе доступных дихлорамидов, полигалогенэтенов, аренов и нуклеофильных реагентов осуществить синтез сложных функционализированных производных сульфонамидов, гетероциклических соединений, представляющих потенциальный интерес для дальнейших исследований.

Библиографический список

1 Левковская Г. Г., Дроздова Т. И., Розенцвейг И. Б. Мирскова А. Н. // *Успехи химии.* **1999**. *Т. 68*. С. 638.

2 Мирскова А.Н., Дроздова Т.И., Левковская Г.Г. Воронков М.Г. // *Успехи химии.* **1989.** *Т.58.* С. 417.

3 Кабердин Р.В., Поткин В.И. // *Успехи химии.* **1994.** *Т. 63.* С. 673.

4 Лабейш Н.Н., Петров А.А. // *Успехи химии.* **1989.** *Т. 58*. С. 1844.

5 А.С. 899543 СССР. Способ получения N-(трихлорэтилиден)арилсульфонамидов / Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Дроздова Т.И., Воронков М.Г. Б.И. 1982. №3.

6 Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Дроздова Т.И. Калихман И.Д., Воронков М.Г. // *Журнал органической химии*. **1982.** *Т.18*. С. 452.

7 Евстафьева И.Т., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Банникова О.Б. // *Журнал органической химии*. **1990.** *Т. 26.* С. 998.

8 Дроздова Т.И., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Калихман И.Д., Воронков М.Г. // *Журнал органической химии*. **1987**. *Т.23*. С. 1685.

9 Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Дроздова Т.И., Калихман И.Д., Банникова О.Б., Воронков М.Г. // *Журнал органической химии*. **1981**. *Т.17*. С. 1101.

10 Мирскова А.Н., Дроздова Т.И., Левковская Г.Г., Калихман И.Д., Воронков М.Г. // *Журнал органической химии*. **1987.** *Т.23*. С. 1248.

11 Лабейш Н.Н., Порфирьева Ю.И., Петров А.А. Изомеризация при взаимодействии // *Журнал органической химии*. **1985.** *Т.21*. С.659.

12 Дроздова Т.И., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н. // *Журнал органической химии*. **1992.** *Т. 28.* С. 1236.

13 Krivdin L.B., Chernyshev K.A., Rosentsveig G.N., Ushakova I.V., Rosentsveig I.B., Levkovskaya G.G. // Magnetic Resonance in Chemistry. **2007.** *V. 45.* P. 980.

14 Чернышев К.А., Кривдин Л.Б., Розенцвейг Г.Н., Ушакова И.В., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г. //. *Журнал органической химии*. **2008.** *Т. 44.* С. 82.

15 Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Албанов А.И., Мирскова А.Н. // *Журнал органической химии*. **2000.** *Т. 36.* С. 698.

16 Розенцвейг И.Б., Евстафьева И.Т., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., Албанов А.И.// *Журнал органической химии*. **2000.** *Т. 36.* С. 847.

17 Розенцвейг Г.Н Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Евстафьева И.Т., Мирскова А.Н. // *Журнал органической химии*. **2001.** *Т. 37.* С. 1364.

18 Rozentsveig I.B., Levkovskaya G.G., Rozentsveig G.N., Mirskova A.N., Krivdin L.B., Larina L.I., Albanov A.I. // *Tetrahedron Letters*. **2005.** *V. 46*. P. 8889.

19 Розенцвейг Г.Н., Айзина Ю.А., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Сарапулова Г.И., Мирскова А.Н., Дроздова Т.И. // *Журнал органической химии*. **2003.** *Т. 39.* С. 590.

20 Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н. // *Журнал органической химии*. **2003.** *Т. 39.* С. 1875.

Неожиданное образование 1,1-дихлоралкил-2-хлорвинилкетонов при реакциях галогенангидридов 1-галогензамещенных алканкарбоновых кислот с 1,2-дихлорэтиленом

Савосик В.А., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского, ул. Фаворского,1,664033, г. Иркутск. Факс: (3952)419346; тел:(3952)511434; E-mail: ggl@irioch.irk.ru

Реакция монохлорацетилхлорида и 2-хлорпропионилхлорида со смесью *цис*- и *транс*-изомеров 1,2-дихлорэтена в присутствии $AlCl_3$ неожиданно привела к получению *E*-изомеров неизвестных ранее дихлорметил-2-хлорвинилкетона (выход 75%) и 1,1-дихлорэтил-2-хлорвинилкетона (выход 49%) соответственно, строение которых изучено методами ЯМР ^1H, ^{13}C, ИК спектроскопии, ХМС. При взаимодействии 2-хлорпропионилхлорида с 1,2-дихлорэтеном параллельно реализуется известная реакция и осуществляется синтез 1-хлорэтил-1,2,2-трихлорэтилкетона со значительно меньшим выходом (~15%) в виде смеси диастереомеров и продукта его термического дегидрохлорирования - 1-хлорэтил-1,2-дихлорвинилкетона. Высокая активность атома галогена в положении 2 винильной группы дихлорметил-2-хлорвинилкетона подтверждена взаимодействием с N- и S-нуклеофилами. При взаимодействии дихлорметил-2-хлорвинилкетона с бензилгидразином получена смесь 1,3- и 1,5-дизамещенных пиразолов.

Введение

Хлорвинилкетоны – базовые, важные и перспективные синтоны для синтеза большого числа полифункциональных высокореакционных и гетероциклических соединений[1]. Создание новых методов синтеза неизвестных ранее представителей галогенвинилкетонов – чрезвычайно важная задача. Ранее нами были получены алкил-1,2-дихлорвинилкетоны по разработанной методике из хлорангидридов алифатических карбоновых кислот и 1,2-дихлорэтилена в присутствии хлористого алюминия, строение которых было изучено методами ЯМР ^1H, ^{13}C, ИК-спектроскопии и квантово-химическими расчетами[2]. В этой же работе мы сообщали о невозможности получения таким путем арил- и трихлорметил-1,2-дихлорвинилкетонов. Весьма актуальным является выявление границ предложенного метода синтеза 1,2-дихлорвинилкетонов и изучение химических свойств новых галогененонов.

Результаты и обсуждение

С целью синтеза новых представителей высокореакционных хлоренонов – хлоралкилзамещенных-1,2-дихлорвинилкетонов – изучены реакции хлорангидридов первых представителей 1-моногалогензамещенных алканкарбоновых кислот – хлорацетилхлорида и хлорангидрида 1-хлорпропионовой кислоты, с 1,2-дихлорэтиленом.

Установлено, что реакция хлорангидрида монохлоруксусной кислоты с получаемой в промышленности смесью *цис- и транс*-изомеров 1,2-дихлорэтилена неожиданно приводит к образованию неизвестного ранее дихлорметил-2-хлорвинилкетона (I) с выходом 75%, строение которого однозначно доказано методами ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C, двумерной спектроскопии ^1H-^{13}C, ХМС, встречным синтезом и химическими превращениями. Образования насыщенного монохлорметил-1,2,2-трихлорэтилкетона или продукта его дегидрохлорирования хлорметил-1,2-дихлорвинилкетона даже в следовых количествах не отмечено.

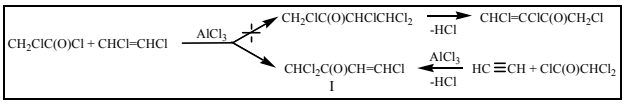


Схема 1. Синтез дихлорметил-2-хлорвинилкетона

Реакция 2-хлорпропионилхлорида с 1,2-дихлорэтиленом в аналогичных условиях осуществляется в двух направлениях и в результате также неожиданно образуется неизвестный ранее 1,1-дихлорэтил-2-хлорвинилкетон (II) с выходом 49%. Параллельно реализуется известная реакция (аналогично взаимодействию хлорангидридов алифатических карбоновых кислот либо дихлорацетилхлорида с 1,2-дихлорэтиленом, приводящим к получению соответственно алкил-1,2-дихлорвинилкетонов[2] и 1,2-дихлорвинил(дихлорметил)кетона[3]) и выделяется 1-хлорэтил-1,2,2-трихлорэтилкетон (III) в виде смеси диастереомеров и продукта его термического дегидрохлорирования - 1-хлорэтил-1,2-дихлорвинилкетона (IV) [соотношение (III) : (IV) = 59 : 13] со значительно меньшим суммарным выходом (~15%).

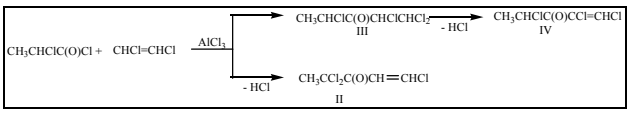


Схема 2. Получение 1,1-дихлорэтил-2-хлорвинилкетона

Путь к синтезу дихлорметил- и 1,1-дихлорэтил-2-хлорвинилкетонов (I и II) из 1,2-дихлорэтилена и соответственно хлорацетилхлорида и 1-хлорпропионилхлорида, сопровождающийся хлоротропной перегруппировкой, не однозначен. Образование дихлорметил-2-хлорвинилкетона из 1,2-дихлорэтилена и хлорацетилхлорида можно объяснить преобразованием хлорацетил-1,2-дихлорэтилкарбкатиона A, генерируемого при при-

соединении ацильного катиона к этену в присутствии безводного хлористого алюминия.

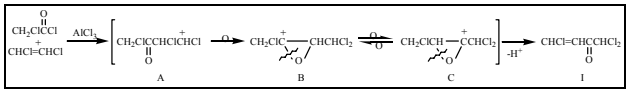


Схема 3. Предполагаемый механизм образования дихлорметил- и 1,1-дихлорэтил-2-хлорвинилкетона

Аналогичное преобразование карбкатиона $[CH_3CHClC(O)CHClCHCl]^+$, генерированного их 1-хлорпропионилхлорида и 1,2-дихлорэтилена в присутствии хлористого алюминия, приведет не к получению соединения (II), а в результате следовало бы ожидать образования дихлорметил-2-метил-2-хлорвинилкетона. Следует особо отметить, что насыщенный кетон (III) не образует 2-хлорвинилкетона (II) при нагревании в присутствии хлористого алюминия.

Работа по выявлению общности реакции хлорангидридов 1-хлорзамещенных алканкарбоновых кислот с 1,2-дихлорэтиленом, приводящей к получению 1,1-дихлоралкил-2-хлорвинилкетонов, пути их получения и изучение реакционной способности полученных хлоренонов продолжаются.

К настоящему моменту установлено, что реакционная способность полученного дихлорметил-2-хлорвинилкетона определяется наличием подвижного атома галогена винильной группы. Так кетон (I) реагирует с триэтиламином с образованием гидрохлорида 2-триэтиламмонийвинилдихлорметилкетона.

При нагревании монохлорвинилкетона (I) с 3,5-диметилпиразолом выделен *E*-изомер 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)винилдихлорметилкетона (выход 68%).

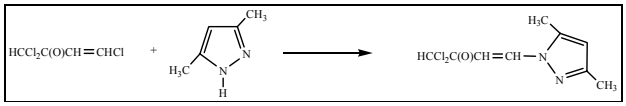


Схема 4. Образование 2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)винилдихлорметилкетона

При реакции с сернистым натрием с выходом 90% образуется только *E*-изомер сульфида $[CHCl_2C(O)CH=CH]_2S$.

Дихлорметил-2-хлорвинилкетон (I) реагирует с бензилгидразином с образованием смеси изомерных 1,3- и 1,5- дизамещенных пиразолов, что вызвано конкурирующим протеканием реакции по двум направлениям: 1,3-замещенный пиразол образуется гетероциклизацией гидразона 2-хлорвинилкетона; в гетероциклизации в 1,5-пиразол участвует N^1-бензил-N^2-(2-ацилвинил)гидразин.

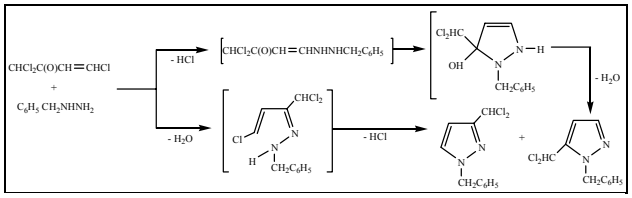


Схема 5. Реакция дихлорметил-2-хлорвинилкетона с бензилгидразином

Экспериментальная часть

1,1,4-Трихлорбут-3-ен-2-он (I). а) К раствору 82.67 г (0.62 моль) $AlCl_3$ в 100 мл дихлорэтилена при перемешивании добавляли по каплям 70.86 г (0.62 моль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 6-8 ч при температуре 60°C, охлаждали и выливали на лед. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метиленом. Органические слои объединяли и сушили $CaCl_2$. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли, остаток перегоняли в вакууме. Выход 75 г (70%) т.кип. 57-60°C (7 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5262. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1590, 1570 (C=C), 1705, 1690 (C=O), 2990 ($CHCl_2$), 3020, 3080 (=C-H). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 5.88 с (1H, $CHCl_2$), 6.99 д [1H, =CHC(O), *J* 13.4 Гц], 7.57 д (1H, =CHCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 69.09 ($CHCl_2$), 124.59 [=CHC(O)], 141.82 (=CHCl), 183.12 (C=O). Найдено, %: C 27.63; H 1.76; Cl 61.30. $C_4H_3Cl_3O$. Вычислено, %: C 27.70; H 1.74; Cl 61.33. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$ %):173 (5) $[M]^+$; 91(60); 89 (100); 83 (10); 63 (20); 61(50); 48 (10).

б) Через раствор, содержащий 14.74 г (0.1 моль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты в 300 мл хлористого метилена, при комнатной температуре и интенсивном перемешивании, в течение 2 ч пропускали ацетилен. Затем температуру реакционной смеси понижали до $+5^0$C и порциями в 3 приема добавляли 13.33 г (0.1 моль) $AlCl_3$. Перемешивали реакционную массу при температуре $+5^0$C в течение 3 ч, не прекращая пропускание ацетилена. По окончании реакции реакционную смесь выливали на лед. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метиленом. Органические слои объединяли и сушили $CaCl_2$. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли, остаток перегоняли в вакууме. Выход продукта 9.7 г (56%). Физико-химические свойства аналогичны продукту полученному по методу **2,2,4-Трихлорпент-4-ен-3-он (II).** Кипятили в течение 6-8 ч 18.7 г (0.14 моль) $AlCl_3$, 17.74 г (0.14 моль) хлорангидрида 1-хлорпропионовой кислоты в 30 мл дихлорэтилена. Реакционную смесь охлаждали и выливали на лед. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метиленом. Органические слои объединяли и сушили $CaCl_2$. Осушитель отфильтровывали, разгоняли. Отбирали фракцию с т. кип 75-82°C (40 мм рт.ст.). Выход 12.81 г (49%). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1592 (C=C), 1707 (C=O), 2940, 2963, 3001 (CH_3CHCl_2), 3062, 3080 (=C-H). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.19 с (3H, CH_3), 7.22 д [1H, =CHC(O), *J* 13.3 Гц], 7.53 д (1H, =CHCl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 31.25 (CH_3), 83.74 (CCl_2), 125.41 [=CHC(O)], 140.61 (=CHCl), 184.19 (C=O). Найдено, %: C 27.63; H 1.76; Cl 61.30. $C_4H_3Cl_3O$. Вычислено, %: C 27.70; H 1.74; Cl 61.33.

2,4,5,5-тетрахлорпента-3-он (III). После отгонки кетона (II) отбирали фракцию с т. кип 86-105°C (40 мм рт.ст.) в количестве 6.93 г, содержащую два диастереомера кетона (III) (60%) с примесью кетона (IV) (15%) и соединения (II) (25%). Соединение (III): ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1592 (C=C), 1707 (C=O), 2940, 2963, 3001 (CH_3CHCl_2), 3062, 3080 (=C-H). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: основной диастереомер: 1.70 д (3H,

CH_3, *J* 6.87 Гц), 4.64 кв. (1H, CH_3CHCl), 5.02 д (1H, CHCl, *J* 8.54 Гц), 5.97 д (1H, $CHCl_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.25 (CH_3), 57.50 ($CH_3\underline{C}HCl$), 61.37 (CHCl), 70.29 (CCl_2CH), 195.41 (C=O). Минорный диастереомер: Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.63 д (3H, CH_3, *J* 6.72 Гц), 4.79 кв. (1H, CH_3CHCl), 5.11 д (1H, CHCl, *J* 7.71 Гц), 6.07 д (1H, $CHCl_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 18.93 (CH_3), 54.38 ($CH_3\underline{C}HCl$), 61.55 (CHCl), 69.54 (Cl_2CH), 193.70 (C=O).

2,4,5-Трихлорпент-4-ен-3-он (IV) получен в смеси и охарактеризован спектром ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.71 д (3H, CH_3, *J* 6.82 Гц), 4.79 кв. (1H, CH_3CHCl), 7.67 с (1H, =CHCl).

Библиографический список

1. Кочетков Н.К. // *Успехи химии*. **1955.** *Т. 24*. С. 32; Pohland A.E., Benson W.R. // *Chemical Reviews*. **1966.** *V. 66*. P. 161; Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н. Гетероциклические соединения на основе хлор-, бромвинилкетонов в кн. Периодическая монография. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов». Москва: IBS PRESS. **2003**. *Т. 2*. С. 284-304; Моисеев И.К., Макарова Н.В., Земцова М.Н. // *Известия вузов. Серия химия и химическая технология.* **2007.** *Т. 59. Вып. 8. С.* 3-17
2. Боженков Г.В., Левковская Г.Г., Ларина Л.И., Ушаков П.Е., Долгушин Г.В., Мирскова А.Н. // *Журнал органической химии.* **2004.** *Т. 40*. С. 1632.
3. Prins H.J., Haring H.G. // *Recueil des travaux chiraiques des Pays-Bas*. **1954.** *V. 73*. P. 479; C.A. **1955.** 12265b.

Создание липосомных систем селективной доставки 4 – арилкумариновых противоопухолевых агентов к опухолевым тканям*

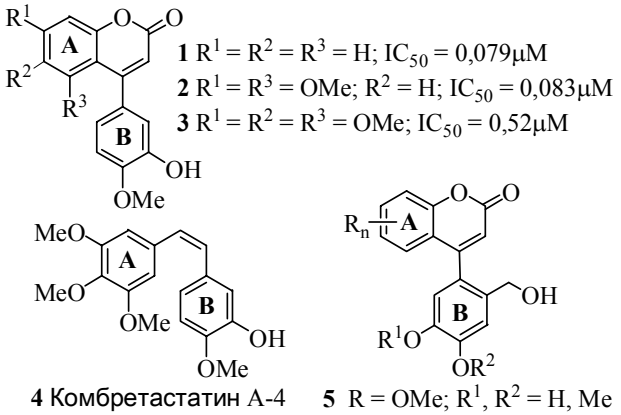
Ситников Н.С.,*[а] Федоров А.Ю.,[а] Водовозова Е.Л.,[б] Белецкая И.П.[в]

[а] *Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевског, просп. Гагарина, 23, Нижний Новгород. Факс: (831) 465 8592; E-mail: nikolaj-sitnikov@ya.ru*
[б] *Институт биоорганической химии РАН им. Шемякина - Овчинникова, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Москва. Факс: (495) 330-66-01; тел: (495)330-66-10 ; E-mail: elvod@ibch.ru*
[в] *Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва. Факс: (495) 939 3618; E-mail: beletska@org.chem.msu.ru*

С целью поиска малых молекул, проявляющих высокую противоопухолевую активность, синтезирован ряд новых неофлавоноидных производных **15-23**, содержащих в положении «4» кумаринового скелета 2-(гидроксиметил)арильные фрагменты. Созданы системы селективной доставки 4-арилкумариновых противоопухолевых агентов **1-3** к опухолевым тканям, состоящие из наноразмерных комплексов (100-150 нм) липосомной формы липофильного неофлавоноидного производного и специфического углеводного лиганда – молекулярного адреса $SiaLe^x$, обладающего сродством к эндотелиальным клеткам опухолевых тканей[1]. Показано, что применение данных терапевтических липосом позволяет увеличить продолжительность жизни экспериментальных мышей CBRB и C57BL/6 с имплантированной аденокарциномой молочных желез минимум на 15%.

Введение

4-Арилкумарины – природные неофлавоноиды, выделяемые из растений семейств *Guttiferae, Rubiaceae, Leguminosae, Passifloraceae* и *Compositae*[2]. Присутствие двух некомпланарных син-арильных фрагментов в этих соединениях ведет к их структурной аналогии с комбретастатином А-4, который является одним из наиболее эффективных антимитотических агентов[3-4]. Однако серьезным недостатком комбретастатина А-4 является его склонность к Z-E изомеризациям, приводящая к значительному снижению противоопухолевой активности при хранении и применении препарата[3, 5]. Недавно было показано, что неофлавоноиды **1-3** (Схема 1), содержащие сходный с комбретастатином набор заместителей в ароматических циклах **A** и **B**, способны эффективно предотвращать формирование веретена деления в опухолевой клетке, ингибируя процесс полимеризации белка тубулина[6-7]. Повышенная антимитотическая активность комбретастатина А-4 по сравнению со структурными аналогами **1-3** объясняется термодинамически более выгодным формированием водородной связи между звеном Thr179 тубулина и циклом **B** комбретастатина А-4, нежели между Thr179 и неофлавоноидным ароматическим фрагментом **B**[7]. Поэтому с целью модификации структуры соединений **1a-c** нами был осуществлен синтез новых неофлавоноидных производных **5**, содержащих в положении «4» кумаринового скелета 2-(гидроксиметил)арильные фрагменты (схема 1).



1 $R^1 = R^2 = R^3 = H$; $IC_{50} = 0{,}079\mu M$
2 $R^1 = R^3 = OMe$; $R^2 = H$; $IC_{50} = 0{,}083\mu M$
3 $R^1 = R^2 = R^3 = OMe$; $IC_{50} = 0{,}52\mu M$

4 Комбретастатин А-4

5 R = OMe; R^1, R^2 = H, Me

Схема 1. Комбретастатин А-4 и его структурные ана-

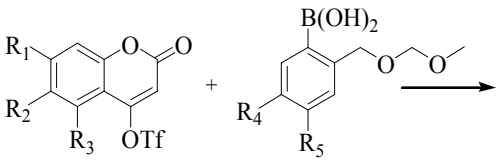
Результаты и обсуждение

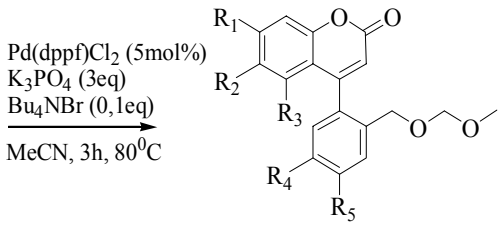
Неофлавоноиды **15-23** синтезировали с использованием реакции Сузуки - Мияура между трифлатами полиметоксизамещенных кумаринов и арилбороновыми кислотами, содержащими MOM-защищенный 2-(гидроксиметил)арильный фрагмент, которые были синтезированы нами ранее[8]. Применение каталитической системы $Pd(dppf)Cl_2$ (5%) – K_3PO_4(3 eq) – Bu_4NBr(0,1 eq) – MeCN позволило получить продукты кросс-сочетания **6-14** с выходами 91-98% (схема 2).

Метоксиметильные группы в соединениях **6-14** удаляли при помощи кислотного гидролиза в ацетоне, что позволило получить неофлавоноиды **15-23** с выходами 53-88% (схема 3).

Полученные производные **15-23** в настоящее время находятся на стадии испытаний *in vitro* цитотоксичности.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФЦП (2007–3–1.3–22–01–584).*

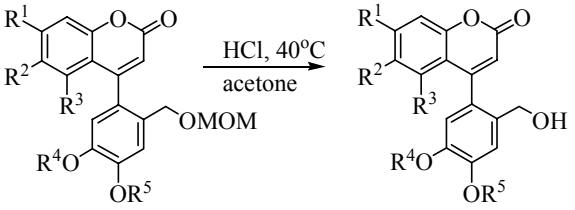




6-14

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Выход, %
6	H	H	H	OMe	OMe	91
7	OMe	H	OMe	OMe	OMe	97
8	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	91
9	H	H	H	OMe	OMOM	93
10	OMe	H	OMe	OMe	OMOM	98
11	OMe	OMe	OMe	OMe	OMOM	97
12	H	H	H	OMOM	OMe	91
13	OMe	H	OMe	OMOM	OMe	95
14	OMe	OMe	OMe	OMOM	OMe	97

Схема 2. Синтез неофлавоноидов **4-12** по реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияура.



6-14 **15-23**

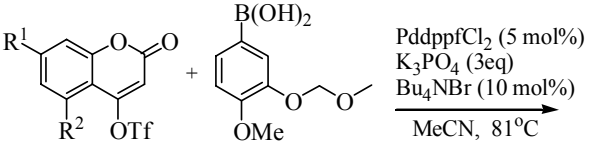
	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Выход, %
15	H	H	H	OMe	OMe	65
16	OMe	H	OMe	OMe	OMe	67
17	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	62
18	H	H	H	OMe	OH	60
19	OMe	H	OMe	OMe	OH	86
20	OMe	OMe	OMe	OMe	OH	82
21	H	H	H	OH	OMe	62
22	OMe	H	OMe	OH	OMe	88
23	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	53

Схема 3. Удаление метоксиметильных защитных групп.

Известно, что включение некоторых противоопухолевых агентов с состав липосомных систем доставки значительно улучшает их терапевтические свойства[1, 9]. Применение этого подхода позволяет снизить системную токсичность препарата, увеличить селективность его действия[10], а также преодолеть эффект множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток[11].

Нами сделана попытка создать липосомные системы селективной доставки к опухолевым тканям на основе 4-арилкумаринов **1-2**, проявляющих высокую противоопухолевую активность[6-7]. Данные транспортные системы представляют собой мицеллу диаметром 100-150 нм, основу которой составляют фосфатидилхолин из яичного желтка и фосфатидилинозит из пекарских дрожжей. Биослой липосомы также содержит терапевтический агент в липофильной форме и специфические углеводные векторы – молекулярные адреса – обладающие сродством к эндотелиальным клеткам опухолевых тканей.

Соединения **1-2** были получены из трифлатов кумаринов и предложенной нами новой арилбороновой кислоты **24** по реакции Сузуки - Мияура (схема 4).



24

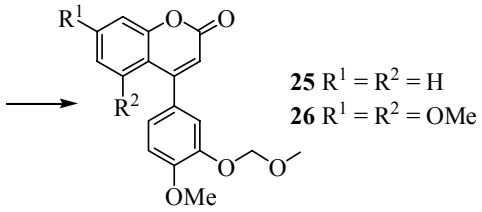
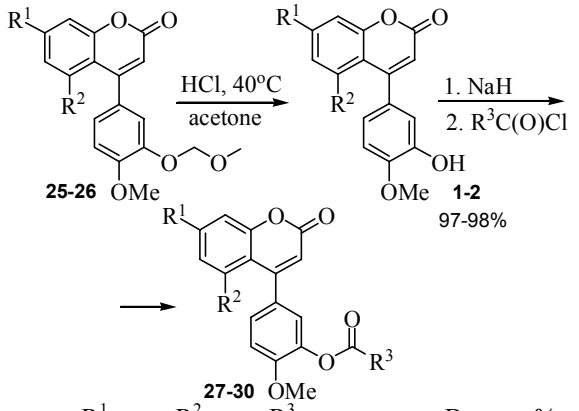


Схема 4. Реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияура.

Синтезированные биологически активные соединения **1-2** липофилизировали путем ацилирования фенольного гидроксила полученными *in situ* хлорангидридами жирных кислот, что позволило получить липофильные производные **27-30** с выходами 76-83% (схема 5).



	R^1	R^2	R^3	Выход, %
27	H	H	$C_{13}H_{27}$ (Myr)	81
28	H	H	$C_{17}H_{33}$ (Ole)	76
29	OMe	OMe	$C_{15}H_{31}$ (Pam)	79
30	OMe	OMe	$C_{17}H_{33}$ (Ole)	83

Схема 5. Удаление метоксиметильной защитной группы и липофилизация молекул **1-2**.

Показано, что соединение **28** демонстрирует наибольшую цитотоксичность IC_{50} = 0,79±0,17μM по отношению к клеткам рака молочной железы человека HBL 100, что лишь в 8 раз меньше по сравнению с нелипофилизированной формой неофлавоноида **1** (IC 50 = 0,79±0,17μM). В связи с этим

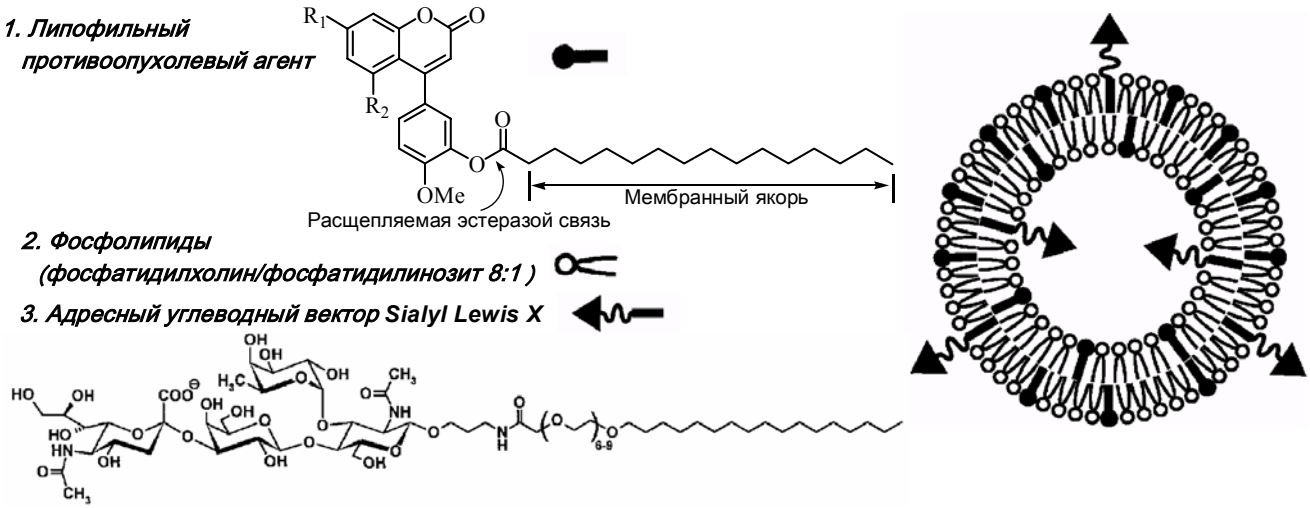


Схема №6. Строение лекарственной липосомы.

молекула **28** была использована для создания липосомных транспортных систем. В качестве углеводного вектора был использован тетрасахарид Sialyl Lewis X, показавший ранее наибольшее сродство к эндотелиальным клеткам опухолевых тканей при лечении мышей BLRB-Rb (8.17)1Iem с имплантированным раком молочных желез[1] (схема 6).

Липосомы получали методом экструзии. *In vivo* исследования противоопухолевой активности липосом, содержащих соединение **28** и оснащенных адресными углеводными векторами Sialyl Lewis X, проводились на CBRB - и C57BL/6 - линиях мышей с имплантированной аденокарциномой молочных желез. Применение терапевтических липосом позволило существенно ингибировать рост опухоли и увеличить продолжительность жизни экспериментальных животных на 15-20%.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза соединений 6-14. Растворяли трифторметилсульфонат 4-гидроксикумарина (1 эквивалент), арилбороновую кислоту (1.3 эквивалента), K_3PO_4 (3 эквивалента), Bu_4NBr (0.1 эквивалента) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 эквивалента) в 3мл MeCN в атмосфере аргона. Перемешивали в течение 3 часов при 80 ^{0}C. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении и выделяли продукт с применением колоночной хроматографии на силикагеле.

Соединение 6. Использовано 100 мг (0.34 ммоль) трифторметилсульфоната 4-гидроксикумарина, 113 мг (0.442 ммоль) 2-(метоксиметоксиметил)-4,5-диметоксифенилбороновой кислоты, 216 мг (1.02 ммоль) K_3PO_4, 13 мг (0.017 ммоль) $Pd(dppf)Cl_2$, 11 мг (0.034 ммоль) Bu_4NBr. Элюент для колоночной хроматографии: этилацетат/петролейный эфир – 2/3. Получено 111 мг продукта в виде бежевых игольчатых кристаллов, выход 91%, $T_{пл}$ = 129-130 ^{o}C. $C_{20}H_{20}O_6$ (356.13): вычислено (%) C 67.41; H 5.66; найдено (%) C 67.62; H 5.69. *Спектр ЯМР ^1H* ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 3.23 (с, 3H, $CH_2OC\underline{H}_3$); 3.86, 3.97 (оба с, по 3H, OCH_3); 4.33 (с, 2H, $ArCH_2$); 4.50 (т, 2H, OCH_2O, J_1 = 6.76, J_2 = 7.57); 6.39, 6.71, 7.10 (все с, по 1H, ArH); 7.17 (м, 2H, ArH); 7.39 (д, 1H, ArH, *J* = 8.1,); 7.53 (м, 1H, ArH). *Спектр ЯМР ^{13}C* ($CDCl_3$, δ, м.д.): 55.3; 56.0; 56.1; 66.8; 96.0; 111.5; 112.3; 116.3; 117.1; 119.9; 124.3; 126.4; 127.0; 128.1; 132.0; 148.5; 149.6; 153.7; 154.6; 160.5.

Общая методика синтеза соединений 15-23. Исходный субстрат растворяли в 2мл перегнанного ацетона. Добавляли по каплям 10-15 капель 15%-го раствора HCl и перемешивали при 40 ^{0}C в течение часа. Затем добавляли 5-10 капель концентрированной соляной кислоты, и продолжали перемешивание при 40 ^{0}C до исчезновения на ТСХ пятна исходного соединения. Затем реакционную смесь разбавляли водой до начала помутнения раствора (~ 0,7мл) и перемешивали в течение ~30 минут (до исчезновения на ТСХ пятна бензилхлорида). Ацетон удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (40мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3x10мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Продукт выделяли с применением колоночной хроматографии на силикагеле.

Соединение 15. Использовано 105 мг соединения **6.** Элюент для колоночной хроматографии: этилацетат/петролейный эфир – 1/1. Выделено 62 мг белого твердого продукта, выход 65%. $T_{пл}$ = 177-178 ^{0}C. $C_{18}H_{16}O_5$ (312.10): вычислено (%) C 69.22; H 5.16; найдено (%) C 60.07; H 5.15. *Спектр ЯМР ^1H* ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 2.04 (1H, с, OH); 3.87 и 3.98 (3H, с, OCH_3); 4.46 (2H, с, CH_2); 6.36 (1H, с, ArH); 6.71 (1H, с, ArH); 7.18 (3H, м, ArH); 7.39 (1H, д, *J* = 8, ArH); 7.54 (1H, м, ArH). *Спектр ЯМР ^{13}C* ($CDCl_3$, δ, м.д.): 56.0; 56.1; 62.3; 111.4; 111.6; 116.3; 117.2; 119.9; 124.4; 125.5; 126.9; 130.9; 132.1; 148.4; 149.8; 153.7; 154.7; 160.6.

Общая методика синтеза соединений 27-30.

1.2 эквивалента карбоновой кислоты растворили в 1 мл безводного THF в атмосфере аргона. Добавили 1.5 эквивалента $(COCl)_2$. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 65 ^{o}C. Затем добавили 1мл THF и смесь прибавили к фенолляту, который был получен из 1 эквивалента неофлавоноида **1-2**, растворенного в 1 мл безводного THF, прибавлением 1.8 эквивалента NaH. Полученную смесь перемешивали 2 часа при 65 ^{o}C в атмо-

сфере аргона. Затем удалили растворитель, осадок растворили в этилацетате и трижды экстрагировали 5%-ным раствором NaOH. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Продукт выделяли с применением колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир/этилацетат – 1/3), затем удалили растворитель и сушили 5 часов при пониженном давлении при температуре 50 ^oC.

Соединение 28. Использовано 62 мг (0.22 ммоль) олеиновой кислоты, 0.02 мл (0.23 ммоль) $(COCl)_2$, 33 мг (0.123 ммоль) производного **1**, 6 мг (0.25 ммоль) NaH. Получено 50 мг продукта в виде желтой маслянистой жидкости, выход 76%. $C_{34}H_{44}O_5$ (532.32): вычислено (%) C 76.66; H 8.33; найдено (%) C 76.66; H 8.33. *Спектр ЯМР ^1H* ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 0.84-0.87 (м, 3H, CH_3), 1.26-1.34 (м, 20H, CH_2), 1.78 (м, 2H, $C(O)CH_2C\underline{H}_2$), 2.02 (м, 4H, $C\underline{H}_2CH$), 2.57-2.64 (т, 2H, J = 7.4, $C(O)CH_2$), 3.91 (с, 3H, OCH_3), 5.32-5.37 (м, 2H, CH), 6.36 (с, 1H, C(2') – H), 7.08-7.17 (м, 2H, C(5', 6') – H), 7.25-7.42 (м, 3H, C(3, 5, 8) – H), 7.51-7.59 (м, 2H, C(6, 7) – H). *Спектр ЯМР ^{13}C* ($CDCl_3$, δ, м.д.): 14.1; 22.6; 25.0; 27.1; 27.1; 29.0; 29.1; 29.5; 29.3; 29.5; 29.67; 29.74; 31.6; 31.9; 34.0; 56.0; 112.6; 115.0; 117.3; 118.8; 123.3; 124.2; 126.9; 127.0; 127.6; 129.7; 130.0; 131.9; 140.0; 152.5; 154.2; 154.3; 160.7; 171.6.

Создание липосом. Липосомы получали методом экструзии. Липидные пленки, полученные соупариванием растворов всех компонентов мембраны липосом, гидратировали в забуференном физиологическом растворе, подвергали нескольким циклам замораживания - оттаивания (-196^{o}C – +37^{o}C), после чего продавливали через мембранные фильтры с размером пор 100 нм. Степень включения соединения **28** в липосомы определяли спектрофотометрически после разрушения липосомных дисперсий этанолом (1:20). Максимальная концентрация соединения **28** в липосоме составляет 7 мольн. % при 25°C.

Библиографический список

1. Vodovozova E.L., Moiseeva E.V., Grechko G.K. // *European Journal of Cancer*. **2000**. *Vol. 36*. P. 942.
2. Donnelly D.M.X., Boland G. *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*. London: Chapman and Hall, **1994.** P. 239-258.
3. Tron G.C., Pirali T., Sorba G., Pagliai F., Busacca S., Genazzani A. // *Journal Medicinal Chemistry*. **2006**. *Vol. 49*. P. 3033-3044.
4. Jordan M.A. // *Current Medicinal Chemistry – Anti-Cancer Agents*. **2002**. *Vol. 2*. P. 1.
5. Ohsumi K., Hatanaka T., Fujita K., Nakagawa R., Fukuda Y., Nihei Y., Suga Y., Morinaga Y., Akiyama Y., Tsuji T. // *Bioorganic Medicinal Chemistry Leters*. **1998**. *Vol. 8*. P. 3153.
6. Bailly C., Bal C., Barbier P., Combes S., Finet J.-P., Hildebrand M.-P., Peyrot V., Wattez N. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **2003**. *Vol. 46*. P. 5437-5444.
7. Rappl C., Barbier P., Bourgarel-Rey V., Gregoire C., Gilli R., Carre M., Combes S., Finet J.-P., Peyrot V. // *Biochemistry*. **2006**. *Vol. 45*. P. 9210-9218.
8. Fedorov A.Yu., Beletskaya I.P., Finet J.-P., Combes S., Bourgarel-Rey V., Ganina O.G., Naumov M.I., Sutirin S.A., Shavyrin A.S. //. *Journal of Organic Chemistry*. **2007**. *Vol. 72*. P. 3293-3301.
9. Водовозова Е.Л., Козлов А.М., Гаенко Г.П. // *Российский биотерапевтический журнал* **2003.** *Т. 1*. С. 18.
10. Couvreur P., Vauthier C. // *Pharmaceutical Research*. **2006**. *Vol. 23*. P. 1417.
11. Leonetti C., Scarsella M., Semple S.C., Molinar A., Dangelo C., Stoppacciaro A., Biroccio A., Zupi G. // *International Journal of Cancer*. **2004**. *Vol. 110*. P. 767.

Синтез самоорганизующихся и биядерных производных на основе дигидрохинопимаровой кислоты

Смирнова И.Е.

Институт органической химии Уфимского научного цетра РАН,450054, Уфа, просп. Октября,71. Факс: (347) 235 6066; E-mail: obf@anrb.ru

Осуществлен синтез производных дигидрохинопимаровой кислоты, в котором два дитерпеновых остова связаны алифатическими спейсерами. Согласно данным рентгеноструктурного анализа оксим метилового эфира 1-диоксоландигидрохинопимаровой кислоты образует центросимметричный Н-димер. Упаковка Н-димеров в кристалле осуществляется за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Введение

Одним из приоритетных направлений химии является разработка методов работы с отдельными молекулами и создание лекарственных форм нового поколения с повышенными транспортными возможностями и чётко выраженным сродством к активным центрам рецепторов [1, 2]. К данному направлению, несомненно, относятся макроциклы и кристаллические соединения включения – клатраты, представляющие собой надмолекулярные структуры, в которых образующие их элементы связаны не ковалентными связями, а водородными, электростатическими и ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями.

Нами получены первые представители биядерных производных дигидрохинопимаровой кислоты (ДХПК) **1** и на примере оксима метилового эфира 1-диоксоландигидрохинопимаровой кислоты (ДДХПК) обнаружена способность данного класса изопреноидов образовывать центросимметричные Н-димеры.

Результаты и обсуждение

При взаимодействии хлорангидрида ДХПК **2** с диолами (этиленгликоль, диэтиленгликоль) и 1,6 гексаметилендиамином в соотношении 2:1 кипячением в хлороформе в присутствии Et_3N синтезированы биядерные производные **3-5** с выходом 48-73% после хроматографической очистки. Соединение **4**, в котором два остова ДХПК соединены диэтиленгликолевым спейсером, было восстановлено $NaBH_4$ в метаноле и получено 1β,1'β-дигидроксипроизводное **6**, охарактеризованное также в виде ацетата **7**. Синтез оксима метилового эфира 1-диоксоланодигидрохинопимаровой кислоты **9a, b** проводили взаимодействием метилового эфира 1-диоксоландигидрохинопимаровой кислоты **8** с солянокислым гидроксиламином при кипячении в пиридине с выходом 95%. Сырой продукт представлял собой смесь *анти*- **9a** и *син*-оксимов **9b** в соотношении 4:1.

*Автор выражает благодарность к.х.н. Стариковой З. А. (Институт элементорганических соединений РАН, г. Москва) за проведение рентгеноструктурного анализа соединения **9a**.

Соединение **9a** с *анти*-конфигурацией кристаллизовали из метанола с выходом 56% (схема 1). Структура **9a** установлена методами ЯМР-спектрометрии и РСА (рис. 1).*

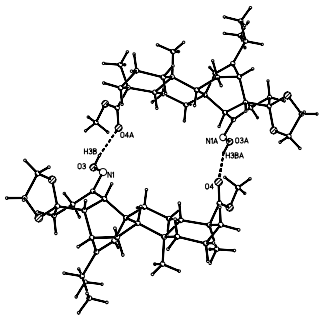


Рис. 1. Структура Н-димера метилового эфира оксима 1-диоксоландигидрохинопимаровой кислоты 9a

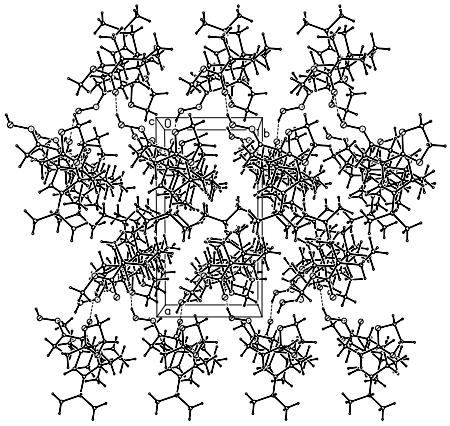
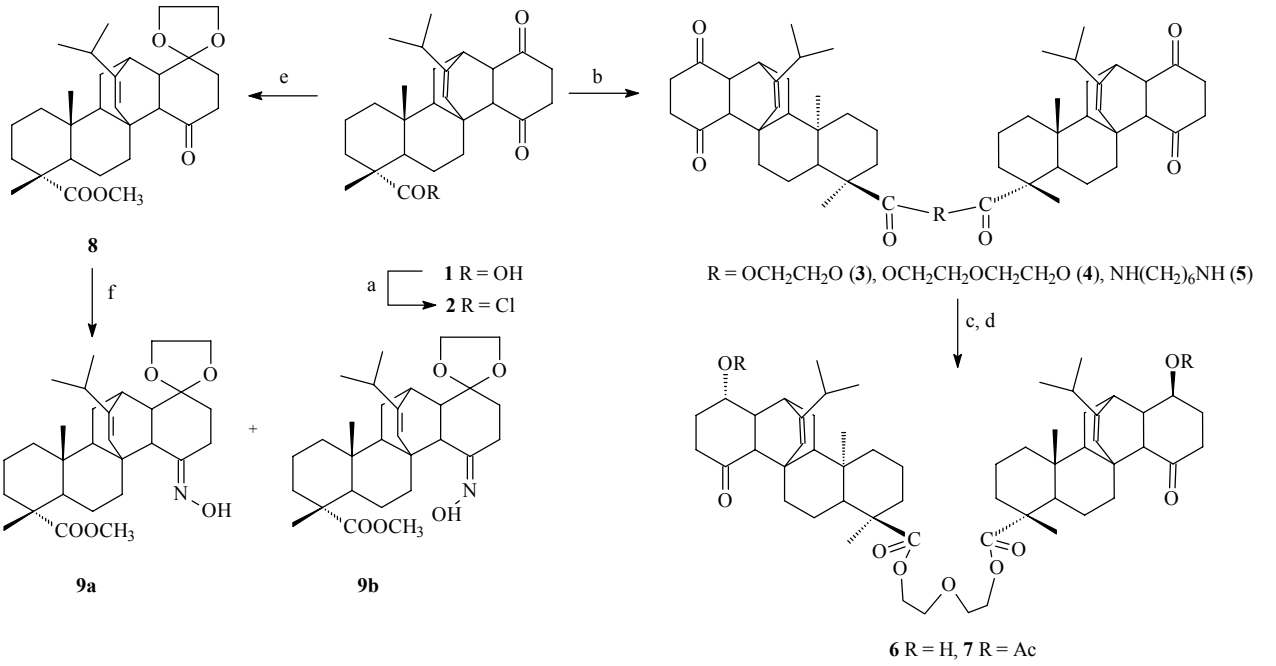


Рис. 2. Упаковка Н-димера метилового эфира оксима 1-диоксоландигидрохинопимаровой кислоты 9a в кристалле

Таким образом, осуществлен синтез производных дигидрохинопимаровой кислоты, в котором два дитерпеновых остова связаны алифатическими спейсерами. Согласно данным рентгеноструктурного ана-



Условия реакции: a. $(COCl)_2$, $CHCl_3$; b. $(CH_2OH)_2$ или $O(CH_2CH_2OH)_2$ или $NH_2(CH_2)_6NH_2$, CH_2Cl_2 (сух),Δ, 12 ч;
c. $NaBH_4$, MeOH, 22^OC; d. Ac_2O, Py, Δ; e. $HOCH_2CH_2OH$, C_6H_6, Δ; f. NH_2OH HCl, пиридин, Δ

Схема 1. Синтез производных дигидрохинопимаровой кислоты

лиза оксим метилового эфира 1-диоксоландигидрохинопимаровой кислоты образует центросимметричный Н-димер. Упаковка Н-димеров в кристалле осуществляется за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на микростолике "Boetius". Спектры ЯМР ^{13}C (75.5 МГц) и ^1H (300 МГц) регистрировали на спектрометре "Bruker AM-300" в дейтерохлороформе, внутренний стандарт - $SiMe_4$. Дигидрохинопимаровую кислоту **1**, метиловый эфир 1-диоксоландигидрохинопимаровой кислоты **8** получали как описано в [3].

Методика синтеза хлорангидрида дигидрохинопимаровой кислоты 2. К 1 ммоль (0.41 г) дигидрохинопимаровой кислоты **1** в 10 мл сухого хлороформа при перемешивании прикапывали оксалилхлорид, выдерживали в атмосфере азота в течение 4 ч. Растворитель упарили в вакууме. Выход 0.42 г (97%). ИК-спектр (ν, $см^{-1}$): 1810-1800 (COCl).

Методика синтеза соединений 3-5. К 1 ммоль (0.43 г) хлорангидрида ДХПК **2** в 10 мл сухого CH_2Cl_2 добавляли 0.36 ммоль (0.02 мл) этиленгликоля **3**, 0.34 ммоль (0.025 мл) диэтиленгликоля **4**, 0.35 ммоль (0.02 г) 1,6 гексаметилендиамина **5** 0.3 мл ТЭА, соответственно и кипятили 12 ч с обратным холодильником. ТСХ-контроль. Реакционную смесь промывали 20 мл 5% раствора HCl, водой (2×20 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упарили в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на Al_2O_3, элюируя хлороформом [2].

Соединение 3. Выход 0. 81 г (48%). R_f 0.40. Т.пл. 102-105°C, $[\alpha]^{20}_D$ +5.0° (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.51 (с, 2×3H, H-18, H-18'), 0.68-0.79 (м, 4H), 0.95 и 1.01 (уш.с, 4×3H, H-16/H-17, H-16'/H-17'), 1.12 (с, 2×3H, H-19, H-19'), 1.15-2.00 (м, 24H), 2.01-2.61 (м, 14H), 2.81 (дд, 4H, J_1 = 2.12 Гц, J_2 = 2.10 Гц, H-21, H-22), 3.11 (уш. с, 2H,), 5.40 (уш.с, 2H, H-14, H-14'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 208.0 (C-1), 207.6 (C-1'), 206.9 (C-4), 206.8 (C-4'), 177.8 (C-20, 20'), 149.5 (C-13, 13'), 126.2 (C-14, 14'), 60.5 (C-21, 22), 56.3 (2C), 54.8 (2C), 49.7 (2C), 46.9 (C-7, 7'), 46.2 (2C), 41.5 (2C), 39.1 (2C), 39.0 (2C), 38.6 (2C), 38.3 (2C), 37.7 (2C), 37.3 (2C), 35.1 (2C), 33.1 (2C), 27.9 (2C), 22.4 (2C), 21.2 (2C), 20.3 (2C), 19.0 (2C), 17.0 (2C), 16.6 (2C).

Соединение 4. Выход 0. 75 г (73%). R_f 0.45. Т.пл. 95-97°C, $[\alpha]^{20}_D$ +5.5 ± 0.3° (*c* 0.37, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.56 (с, 2×3H, H-18, H-18'), 0.81-0.96 (м, 4H), 0.98 и 1.03 (с, по 4×3H, H-16/H-17, H-16'/H-17'), 1.12 (с, 2×3H, H-19, H-19'), 1.12-1.81 (м, 24H), 2.18-2.57 (м, 12H), 2.67 (дт, 2×1H, J_1 = 2.61 Гц, J_2 = 2.56 Гц, H-1a, H-1a'), 3.20 (уш. с, 2H), 3.65 (т, 4H, J_1 = 12.08 Гц, J_2 = 2.56, H-22, H-21'), 4.23 (т, 4H, H-21, H-22'), 5.51 (уш.с, 2H, H-14, H-14'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 209.9 (C-1, 1'), 208.9 (C-4, 4'), 178.5 (C-20, 20'), 149.6 (C-13, 13'), 125.4 (C-14, 14'), 69.2 (C-22, 21'), 63.7 (C-21, 22'), 60.7 (2C), 56.0 (2C), 54.9 (2C), 49.4 (2C), 47.1 (C-7, 7'), 41.3 (2C), 39.0 (2C), 38.6 (2C), 38.0 (2C), 37.8 (2C), 37.1 (2C), 36.6 (2C), 34.8 (2C), 34.9 (2C), 27.9 (2C), 21.8 (2C), 20.8 (2C), 19.9 (2C), 17.1 (2C), 16.8 (2C), 16.0 (2C).

Соединение 5. Выход 0.87г (65%). R_f 0.50. Т.пл. 98-99°C, $[\alpha]^{20}_D$ +5.2 ± 0.2° (*c* 0.50, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.55(с, 2×3H, H-18, H-18'), 0.70-0.98 (м, 4H), 0.99 и 1.04 (с, по 4×3H, H-16/H-17, H-16'/H-17'), 1.10 (с, 2×3H, H-19, H-19'), 1.13-1.85 (м, 24H), 2.13-2.58 (м, 12H), 2.80 (дт, 2×1H, J_1 = 2.61 Гц, J_2 = 2.56 Гц, H-1a, H-1a'), 3.05 (уш. с, 2H), 3.14-3.35

(6×2H), 5.50 (уш.с, 2H, H-14, H-14'), 5.95 (т, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 209.8 (C-1, 1'), 208.8 (C-4, 4'), 178.4 (C-20, 28), 149.5 (C-13, 13'), 125.5 (C-14, 14'), 60.6 (2C), 55.9 (2C), 54.8 (2C), 49.9 (2C), 46.6 (C-7, 7'), 41.2 (2C), 39.6 (C), 38.9 (2C), 38.4 (C-22), 38.0 (2C), 37.7 (2C), 37.0 (2C), 36.9 (2C), 34.7 (2C), 32.9 (2C), 29.3 (C), 27.8 (2C), 24.2 (C), 21.2 (2C), 20.7 (2C), 19.8 (2C), 17.1 (2C), 16.7 (2C), 16.0 (2C).

Методика синтеза соединения 6. К 1 ммоль (0.89 г) соединения **5** в 20 мл смеси $CHCl_3$ и MeOH добавляли по частям 5 ммоль (0.2 г) $NaBH_4$. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течении 2 ч. Реакционную смесь промывали 20 мл 5% раствора HCl, водой (2×20 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на Al_2O_3, элюируя хлороформом. Выход 0. 75 г (67%). R_f 0.50. Т.пл. 100-103°C, $[\alpha]^{20}_D$ +4.6 ± 0.1° (*c* 1.8, $CHCl_3$).Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.55 (с, 2×3H, H-18, H-18'), 0.79-0.96 (м, 4H), 0.98 и 1.03 (с, по 4×3H, H-16/H-17, H-16'/H-17'), 1.12 (с, 2×3H, H-19, H-19'), 1.25-1.95 (м, 24H), 1.97-2.51 (м, 12H), 2.75 (уш.с, 2×1H, H-1a, H-1a'), 3.65 (уш.с, 4H, H-22, H-21'), 3.89 (уш.с, 2H, H-1, H-1'), 4.12 (уш.с, 4H, H-21, H-22'), 4.93 (дт, H), 5.51 (уш.с, 2H, H-14, H-14'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 212.9 (C-4, 4'), 178.1 (C-20, 20'), 146.6 (C-13, 13'), 125.2 (C-14, 14'), 69.9 (C-22, 21'), 67.4 (C-21, 22'), 61.7 (C-1, 1'), 54.8 (2C), 49.3 (2C), 48.1 (2C), 46.7 (C-7, 7'), 40.3 (2C), 38.1 (2C), 37.7 (2C), 36.4 (2C), 36.1 (2C), 35.1 (2C), 34.9 (2C), 33.0 (2C), 30.1 (2C), 27.3 (2C), 21.6 (2C), 21.3 (2C), 19.6 (2C), 17.0 (2C), 16.7 (2C), 15.7 (2C).

Методика синтеза соединения 7. К 1 ммоль соединения **6** в 10-15 мл пиридина добавляли 0.6 мл Ac_2O и оставляли на 15 ч. Реакционную массу выливали в 50 мл 5%-ного раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе, остаток очищали колоночной хроматографией на Al_2O_3, элюируя хлороформом. Выход 0. 96 г (87%). R_f 0.62. Т.пл. 98-101°C, $[\alpha]^{20}_D$ + 6.0° (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.60 (с, 2×3H, H-18, H-18'), 0.62-0.98 (м, 4H), 1.01 и 1.05 (с, по 4×3H, H-16/H-17, H-16'/H-17'), 1.30 (с, 2×3H, H-19, H-19'), 1.25-1.99 (м, 24H), 2.05 (с, 6H, 2 OCH_3), 2.03-2.95 (м, 12H), 3.12 (уш.с, 2×1H, H-1a, H-1a'), 3.65 (уш.с, 4H, H-22, H-21'), 4.12 (уш.с, 4H, H-21, H-22'), 4.91 (т, 2 H, J_1 = 5.2, J_2 = 3.7, H-1, H-1'), 5.52 (уш.с, 2H, H-14, H-14'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 210.9 (C-4, 4'), 178.2 (C-20, 20'), 70.4 (C-1, 1'), 147.2 (C-13, 13'), 123.9 (C-14, 14'), 68.9 (C-22, 21'), 63.3 (C-21, 22'), 61.6 (2C), 54.5 (2C), 49.1 (2C), 46.8 (C-7, 7'), 44.4 (2C), 40.2 (2C), 38.0 (2C), 37.5 (2C), 36.3 (2C), 35.8 (2C), 35.0 (2C), 34.9 (2C), 32.7 (2C), 29.8 (2C), 23.6 (2 O$\underline{C}H_3$), 21.5 (2C), 21.2 (2C), 20.9 (2C), 19.3 (2C), 16.8 (2C), 16.6 (2C), 16.5 (2C), 15.5 (2C).

Методика синтеза соединения 9. К раствору 1 ммоль (0.47 г) метилового эфира 1-диоксоланодигидрохинопимаровой кислоты **8** в 20 мл пиридина добавляли 0.68 ммоль (0.47 г) $NH_2OH{\cdot}HCl$ и кипятили 6 ч с обратным холодильником, выливали в 20 мл 5% раствора HCl, осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе. Выход смеси **9a, b** составил 95%. Сырой продукт перекристаллизовывали из метанола, выход **9a** составил 0.26 г (56%). R_f 0.45. $T_{.\,пл.}$ 143-145°C, $[\alpha]_D^{20}$ +58° (с 1.0, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.60 с (3H, H-18), 0.82-1.00 м (2H), 1.05 и 1.08 оба д (6H, *J* 6.9 Гц, H-16/H-17), 1.15 с (3H, H-19), 1.27-1.79 м (12H), 2.10-2.50 м (7H), 2.65 уш. с (1H, H-12), 3.65 с (3H, H-21), 3.83-3.95 м (4H, H-1', H-2'), 5.43 уш. с (1H, H-14), 8.76 уш. с (1H, NO$\underline{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 179.5 (C-20), 158.3 (C-4), 146.5 (C-13), 123.2 (C-14), 109.3 (C-1), 64.0 (C-1'), 63.1 (C-2'), 55.3, 52.9, 51.1 (C-21), 48.9, 47.4, 46.7, 40.2, 37.4, 37.2, 36.1, 35.5, 35.4, 34.9, 32.6, 28.5, 26.3, 21.4, 20.2, 18.3, 16.3, 15.8, 15.2.

Рентгеноструктурный анализ соединения 9a. Бесцветные нитевидные кристаллы $C_{29}H_{43}NO_5$ (M=485.64) моноклинные, при 295 *a* = 13.785(13)Å, *b* =7.302(7)Å, *c* = 13.817(13)Å, *β* = 94º.799(19), *V* = 1386(2)Å^3, пространственная группа *P* 2_1, *Z* = 2, Dвыч. = 1.164 г/см^3. Экспериментальный набор 8828 отражений получен на дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD area detector при 295 K (λMo-K_α-излучение, θ_{max} = 25.00º) с монокристалла размером 0.50 x 0.30 x 0.15 мм. После усреднения эквивалентных отражений получено 4784 независимых отражений (R(int) = 0.1201), которые использованы для расшифровки и уточнения структуры. Поглощение (μ = 0.078 мм$^{-1}$) не учитывалось.

Структура решена прямым методом, все неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции. Окончательное значение факторов недостоверности: R1 = 0.0607 (вычислен по F^2_{hkl} для 1733 отражений с $I>2\sigma(I)$), wR2 = 0.0991 (вычислен по F^2_{hkl} для всех 3099 отражений), GOOF = 0.940, 316 уточняемых параметров. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL-97. Структура зарегистрирована в Кэмбриджском Центре Кристаллографических Данных (CCDC 680700).

Библиографический список

1 Redenti E., Szente L., Szejtli J.// Journal of Pharmaceutical Sciences. 2001. V. 90. P.979–986.

2 Khatri V. K., Chahar M., Pavani K., Panday P. S. // Journal of Organic Chemistry. 2007. V. 72. P. 10224-10226.

3 Herz, R W.. Blackstone C., Nair M. G. // Journal of Organic Chemistry. 1967. *V. 32.* P. 2992.

Механизм $VO(acac)_2$-катализируемого окисления сульфоксидов диоксидом хлора

Сударикov Д.В.*[а], Куропатов В.А.[б], Рубцова С.А.[а], Черкасов В.К.[б], Кучин А.В.[а]

[а]*Институт химии Коми НЦ УрО РАН, ул. Первомайская, 48, Сыктывкар. Факс: +7 821 221 8477; тел: +7 821 224 1045; E-mail: sudarikov-dv@chemi.komisc.ru*
[б]*ИМХ РАН им. Г.А. Разуваева, ул. Тропинина, 49, г. Н.Новгород*

Обнаружено каталитическое действие $VO(acac)_2$ в реакции окисления диоксидом хлора сульфоксидов в сульфоны. Методами ЯМР и ЭПР спектроскопии изучена реакция окисления диоксидом хлора сульфоксидов в сульфоны в присутствии $VO(acac)_2$. Предложена схема действия катализатора.

Введение

Ранее[1,2] нами была установлена высокая хемоселективность окисления диалкил- и алкиларилсульфоксидов в сульфоны каталитической системой ClO_2-$VO(acac)_2$ (схема 1, табл.1).

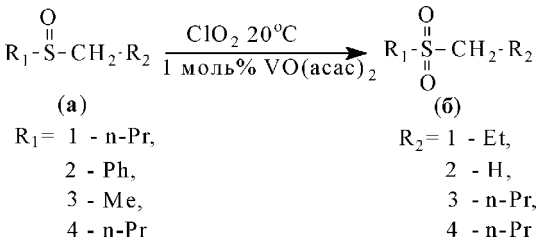


Схема 1. Окисление сульфоксидов диоксидом хлора в присутствии каталитических количеств $VO(acac)_2$

Таблица 1 Окисление сульфоксидов в системе растворитель-$VO(acac)_2$-ClO_2 при соотношении сульфоксид:ClO_2:$VO(acac)_2$, равном 1:0.5:0.01, при 20°C

№	сульфоксид	растворитель	конверсия, %	выход сульфона, %
1	*n*-Pr_2SO	AcOH	100	86
2	MeS(O)Ph		99	94
3	MeS(O)*n*-Bu		100	92
4	*n*-PrS(O)*n*-Bu		100	96
5	Ph_2SO		54	50
6	$PhCH_2S(O)Ph$		100	56
1	*n*-Pr_2SO	CH_2Cl_2	100	73
2	MeS(O)Ph		98	96
3	MeS(O)*n*-Bu		93	84
4	*n*-PrS(O)*n*-Bu		95	85
5	Ph_2SO		60	52

В подтверждение действия $VO(acac)_2$ как катализатора переноса кислорода были проведены дополнительные ЭПР-эксперименты.

Известно, что ванадил ион имеет спектр ЭПР (октет с константой на ванадии порядка 10.8 мТ). Диоксид хлора также имеет спектр ЭПР (квартет с константой на хлоре порядка 1.7 мТ). При добавлении в систему сульфоксид-$VO(acac)_2$-растворитель диоксида хлора, спектр ЭПР ванадил иона мгновенно исчезает. При полном исчезновении спектра ванадила, появляется спектр ЭПР диоксида хлора. При нагревании ампулы до температуры окружающей среды по истечении 15 мин постепенно исчезает спектр ЭПР диоксида хлора и вновь появляется спектр ЭПР ванадил иона.

Результаты и обсуждение

Поскольку все реакции окисления органических сульфоксидов были проведены в уксусной кислоте и хлористом метилене, ЯМР-эксперименты на ядрах ^{51}V также были проведены в аналогичных дейтерированных растворителях.

Взаимодействие диоксида хлора с ацетилацетонатом ванадила при мольном соотношении $VO(acac)_2$:ClO_2 равном 1:2 в $CDCl_3$ приводит к появлению на спектре ^{51}V ЯМР единственного сигнала в области -488 м.д (рис 1).

Дополнительными экспериментами в аналогич-

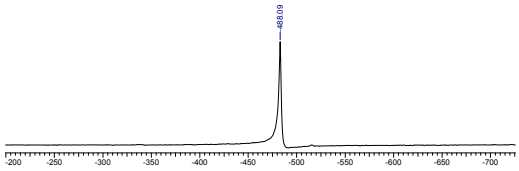


Рис 1. ^{51}V ЯМР-спектр $VO_2(acac)$ в $CDCl_3$ полученный при взаимодействии $VO(acac)_2$ и ClO_2 при 20˚C

ном растворителе показано, что данный сигнал характерен для соединения состава $VO_2(acac)$, полученного путем взаимодействия NH_4VO_3 с ацетилацетоном в кислой среде.

Последующее прибавление в систему избытка субстрата (ДМСО) приводит к образованию второго сигнала в области -498 м.д., что можно объяснить образованием аддукта VO_2^+-сульфоксид (рис. 2). По

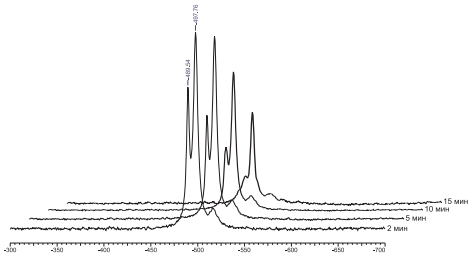


Рис 2. ^{51}V ЯМР-спектр системы $VO(acac)_2$-ClO_2 в $CDCl_3$ после добавления избытка ДМСО при 20˚C

истечению времени оба сигнала исчезают.

Взаимодействие диоксида хлора с ацетилацетонатом ванадила при мольном соотношении $VO(acac)_2$:ClO_2 равном 1:2 в CD_3COOD также приводит к появлению на спектре ^{51}V ЯМР единственного сигнала в области -579 м.д. Дополнительными экспериментами в аналогичном растворителе показано, что данный сигнал характерен для ванадий(V) диоксокатиона VO_2^+, полученного путем растворения NH_4VO_3 в CD_3COOD. Аналогичное появление второго сигнала в области -519 м.д. после введения субстрата в систему свидетельствует о координации сульфоксида на металлоцентре.

Таким образом, в реакции сульфоксид выступает и как электронодонорный лиганд и как субстрат. А в целом аддукт VO_2^+-сульфоксид выступает активным окислителем в системе ClO_2-сульфоксид-растворитель (схема 2). Подобный механизм предложен индийскими учеными при окислении сульфоксидов комплексами хрома.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что непосредственно окислителем сульфоксида является не диоксид хлора, а

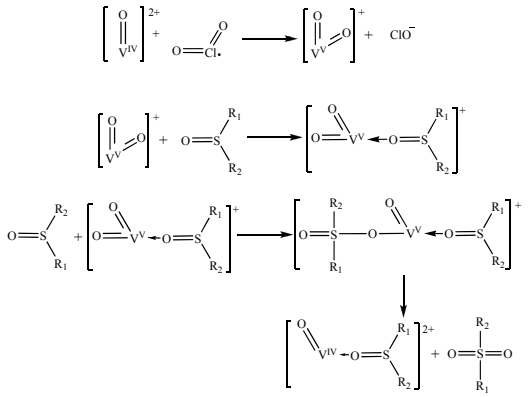


Схема 2. Предполагаемая схема оксо-переноса при окислении сульфоксидов диоксидом хлора в присутствии VO^{2+}

соединения ванадия в высшей степени окисления, предположительно VO_2^+ (ванадий (V) диоксокатион) в уксусной кислоте. И в целом, в реакции $VO(acac)_2$ будет являться одноэлектронным переносчиком. Предполагаемая схема действия катализатора показана на рис. 3.

Экспериментальная часть

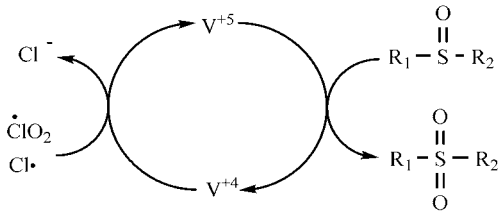


Рис 3. Предполагаемая схема действия катализатора

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах «Bruker AVANCE-300» (для ^1H – 300.17 МГц, ^{13}C – 75.48 МГц, ^{51}V – 78.92 МГц). Внешний стандарт для ^1H и ^{13}C – гексаметилдисилоксан, для ^{51}V – $VOCl_3$. Растворители – CCl_4, $CDCl_3$, CD_3OD, CD_3COOD.

ЭПР-спектры записывали на спектрометрах Спектрометр ЭПР Bruker "EMX–8/2,7. Стандарт – ДФПГ(дифенилпикрилгидразил). Растворители – Et_2O, $PhCH_3$, CCl_4, PhH, AcOH.

В работе использовали вещества производства фирм *Aldrich* и *Lancaster*.

Методика ЭПР-эксперимента

$VO(acac)_2$ и избыток субстрата растворяли в очищенном растворителе, дегазировали под вакуумом при -180ºС. Прибавляли очищенный на силикагеле дробным десорбированием диоксид хлора. Размораживали систему и помещали ампулу в резонатор ЭПР-спектрометра. Спектры снимали в интервале температур -20ºС – +25ºС.

Методика ЯМР-эксперимента

Свежеприготовленные растворы ацетил-ацетоната ванадила ($1\cdot10^{-4}$ моль/л) в дейтерированных растворителях смешивали с растворами диоксида хлора в подобном дейтерированном растворителе. Помещали в ампулу ЯМР-спектрометра. Спектры снимали в интервале температур -30ºС – +50ºС

Библиографический список

1. Sudarikov D.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. // Mendeleev Communications, **2008**, Volume 18, Issue 4, с. 225-226.
2. Судариков Д.В., Куропатов В.А., Рубцова С.А., Черкасов В.К., Кучин А. В. // Известия высших учебных заведения. Химия и химическая технология, **2008**, т. 51, № 10, с. 112-115.

Синтез функционализированных фосфиноксидов в реакциях циклических фосфонатов и фосфинатов с металлорганическими реагентами

Татаринов Д.А., Баронова Т.А., Варакcина Е.Н., Костин А., Миронов В.Ф., Коновалов А.И.

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, Казань, 420088, ул. ак. Арбузова, 8; E-mail: datint@mail.ru

Взаимодействие металлорганических реагентов с циклическими фосфонатами и фосфинатами является эффективной стратегией для синтеза функционализированных фосфиноксидов, позволяя получать целевые соединения, несущие гидроксильную или карбонильную группу с выходами 80-95 %.

Введение

Интерес к классу фосфорорганических соединений - фосфиноксидов определяется их многообразием и уникальным набором свойств, которые делают эти вещества ценными объектами теоретических исследований и придают им большую практическую значимость.

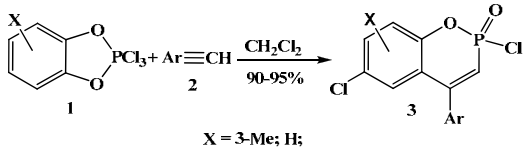
Фосфиноксиды являются эффективными лигандами для щелочных[1,2], щелочноземельных[3], цветных и редкоземельных[4,5] металлов, позволяя получать комплексы на их основе с уникальными свойствами, а также проводить их экстракцию[6-8], в том числе и селективное разделение смесей различных металлов[9].

Флуоресцентные комплексы фосфиноксидов с металлами группы лантана имеют огромное значение для развития современной техники, выступая светоизлучающими компонентами в составе органических светоизлучающих диодов (OLED) и устройств на их основе[10,11]. Велико использование комплексов лантанидов и алюминия[12,13], родия[14], молибдена[15], хрома[16], меди[17] с фосфиноксидами в катализе.

Вместе с тем, несмотря на, казалось бы, очевидные чрезвычайно богатые возможности использования фосфиноксидных лигандов в промышленности и науке, их использование ограниченно отсутствием общей стратегии их синтеза.

Результаты и обсуждение

В данной работе представлена новая стратегия синтеза функционализированных фосфиноксидов, заключающаяся во взаимодействии циклических фосфонатов и фосфинатов с металлорганическими реагетами. В качестве фосфорных гетероциклов были выбраны бензофосфорининны, доступные по реакции трихлорбензофосфолов (**1**) с терминальными ацетиленами (**2**)[18,19] (схема 1). Взаимодействие

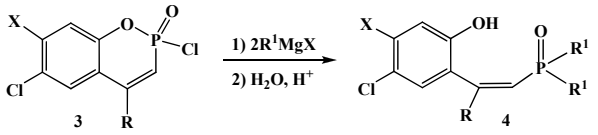


X = 3-Me; H;
Ar = Ph, 1-нафтил; 2-Me-C_6H_4; 3-Br-C_6H_4; 4-циклоГексил-C_6H_4

Схема 1

фосфоринининов (**3**) с избытком алкил- и арилмагнийорганических соединений и последующий гидролиз позволяет получить с высоким выходом (80-95%) фосфиноксиды (**4**), труднодоступные другими методами (схема 2). Наличие гидроксигруппы в δ-положении алкенильного заместителя позволяет рассматривать данные соединения как перспективные лиганды хелатного типа.

В тоже время (**5a**) легко реагирует со вторым молем реактива Гриньяра, полученного в данных примерах из бромбензола и бромэтана с образованием фосфиноксидов 6a и 6b, с асимметрическим атомом



X = CH_3, R = Ph, R^1 = Ph, CH_2Ph, 2-MeO-C_6H_4;
X = H; R = Ph; R^1 = Me, Et, Pr, Bu, C_6H_{13}, C_8H_{17};
X = H; R = 1-нафтил, R^1 = Ph, CH_2Ph, 2-MeO-C_6H_4;
X = H; R = Ph; R^1 = Ph, CH_2Ph, 2-MeO-C_6H_4; 2-Me-C_6H_4;
X = H; R = Bu, 4-MeC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 4-*цикло*$C_6H_{11}C_6H_4$, R^1= Ph;

Схема 2

фосфора.

Данная стратегия синтеза и комплексообразующие свойства полученных соединений запатентованы[20].

Полученные фосфиноксиды (**4**) легко алкилируются диметилсульфатом в среде этанола по фенольному гидроксилу, полученный метиловый эфир в смеси метиленхлорид:бензол÷1:1 при 25-30°C за 2-3 часа восстанавливается силикохлороформом в соответствующий фосфин (**6**) хелатного типа (схема 3).

Конструирование фосфиноксидов с несимметрично замещенным фосфором представляется важным в связи с применением подобных соединений в асимметрическом катализе. Нами обнаружено, что результат реакции с фосфоринина (**3**) с магнийорганическим соединением зависит от природы ра-

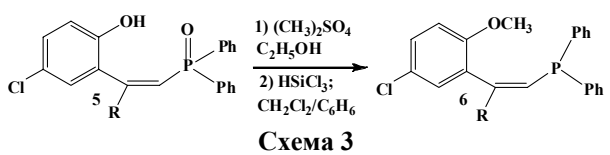


Схема 3

дикала в реактиве Гриньяра. При взаимодействии магнийорганики, полученной на основе вторичных и третичных алкилмагнийгалогенидов и фосфоринов (**3**) образуются с высоким выходом исключительно циклические фосфинаты **5a,b** (схема 3).

Даже значительный избыток реагента и нагревание не приводит к ациклическому продукту реакции. Селективность данной реакции может быть объяснена стерическими затруднениями при замещении у

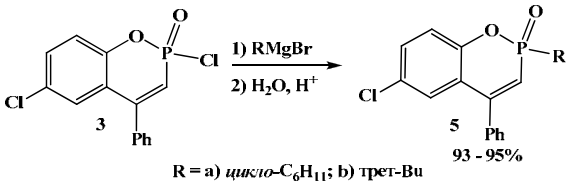


Схема 4

атома фосфора.

В тоже время (**5a**) легко реагирует со вторым молем реактива Гриньяра, полученного в данных примерах из бромбензола и бромэтана с образованием фосфиноксидов 6a и 6b, с асимметрическим атомом фосфора.

Такой подход позволяет получить только фосфиноксиды, у которых один из заместителей является объемным, стерически загруженным радикалом. Нами обнаружено, что получение несимметрично за-

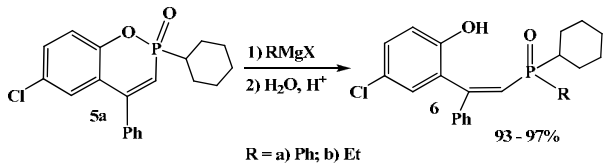


Схема 5

мещенных фосфиноксидов с различными арильными заместителями возможно в реакции фосфоновой кислоты (**8**) и амида (**9**), легко получаемых гидролизом или обработкой диэтиламином, в реакции с избытком магнийорганического реагента (схема 6). Образующийся после гидролиза ациклический фосфинат (**10**) при азеотропной отгонке бензола циклизуется с образованием соединения (**11**) с имеющего фосфориниховый цикл. Подобные методики получения несимметричных фосфиноксидов и прекурсоров к ним – фосфинатов в литературе ранее не описаны.

Общая идеология вовлечения циклических фосфонатов и фосфинатов в реакции с металлорганическими реагентами распространена на доступные ок-

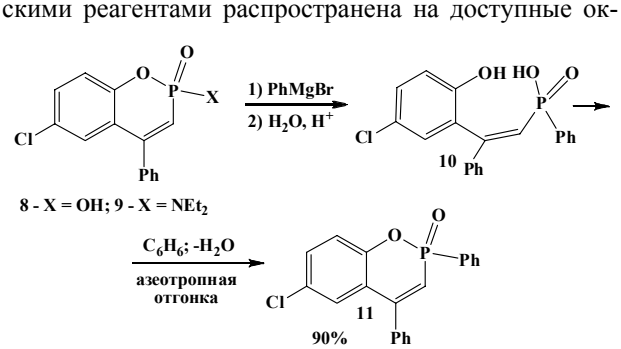


Схема № 6

сафосфолены (**12**). Нами обнаружено, что эти пятичленные, ненасыщенные циклы легко реагируют с двухкратным избытком реагента Гриньяра с образованием фосфиноксидов (**14**), содержащих карбонильную группу в гамма-положении с выходами, близкими к количественным.

Отличительной особенностью данной реакции является таутомерное превращение винилового производного (**13)** в кетофосфиноксид (**14**). Синтезов подобных соединений с кето-группой с использованием металлорганических реагентов в литературе не обна-

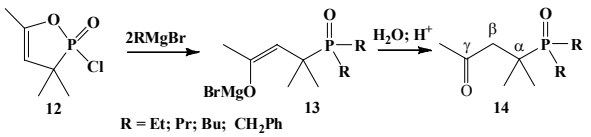


Схема 7

ружено.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза диалкил(арил)-цис-2-(2-гидроксиарил)-2-алкил(арил)этенилфосфиноксидов.

Все реакции проводились в токе аргона при перемешивании. К реагенту Гриньяра, приготовленному по стандартной методике из магниевой стружки, предварительно активированной йодом, и соответствующего алкил(арил) бромида или йодида в среде диэтилового эфира или тетрагидрофурана по каплям прибавляли 50-60% раствор фосфоринина (**3**) в бензоле. По окончании реакционную смесь перемешивали 0.5-1 час при нагревании, при достижении комнатной температуры обрабатывали водой, затем раствором соляной кислоты. Органический слой отделяли и высушивали в вакууме (15 мм, 100°C). В случае выпадения осадка его отделяли фильтрованием. При этом получали целевые фосфиноксиды с выходами 80-95% в виде кристаллического порошка, смолы или масла. Все полученные соединения охарактеризованы набором спектральных методов, для монокристаллов соединения 4 с пропильными радикалами при фосфоре получены данные РСА (рис. **1**)**.** На рисунке отчетливо видно, что гидроксил и фосфорильный кислород находятся в цис-ориентации по отношению к двойной связи алкенильного фрагмента и отсутствие внутримолекулярной водородной связи.

Алкилирование 2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенилдифенилфосфиноксида

Смесь эквимольных количеств 2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенилдифенилфосфиноксида и гидроксида натрия растворили в этаноле, при перемешивании добавляли по каплям диметилсульфат. По окончании кипятили 1 час, после удалили растворитель отгонкой в вакууме. Остаток растворили в метиленхлориде и отфильтровали от осадка. Метиленхлорид отогнали, получив целевое соединение - 2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенил-этенилдифенилфосфиноксид.

Восстановление 2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенилдифенилфосфиноксида.

Восстановление проводили в смеси бензол-метиленхлорид в соотношении 1:1 при температуре

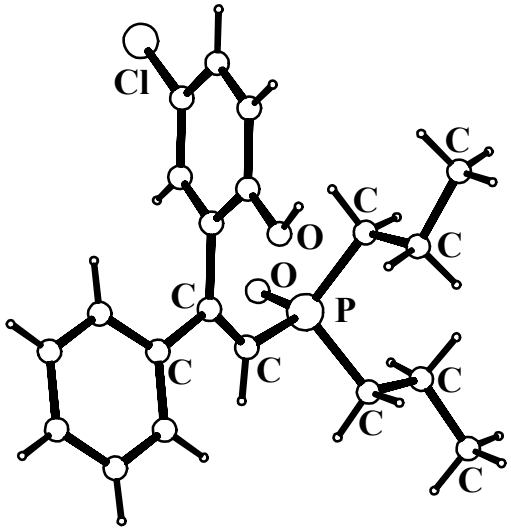


Рис 1 Геометрия молекулы 4

30°С и интенсивном перемешивании в токе аргона. Брали 5-10 кратный избыток силикохлороформа.

Реакции 2-оксо-2-гидроркси-4-фенил-6-хлорбензо[e]-1,2-оксафосфоринина и 2-оксо-2-диэтиламидо-4-фенил-6-хлорбензо[e]-1,2-оксафосфоринина с фенилмагнийбромидом.

К фенилмагнийбромиду в тетрагидрофуране, приготовленному по стандартной методике из фенилбромида и магния, добавляли по каплям раствор в тетрагидрофуране 2-оксо-2-гидроркси-4-фенил-6-хлорбензо[e]-1,2-оксафосфоринина или 2-оксо-2-диэтиламидо-4-фенил-6-хлорбензо[e]-1,2-оксафосфоринина при перемешивании в токе аргона. По окончании выдерживали при комнатной температуре 1 час, затем обрабатывали водой и соляной кислотой.

Синтезы 1,1-Диметил-3-оксобут-1-илдиалкил(арил)фосфиноксидов.

Все реакции проводились в токе аргона при перемешивании. К реагенту Гриньяра, приготовленному по стандартной методике из магниевой стружки, предварительно активированной йодом, и соответствующего алкил(арил) бромида или йодида в среде диэтилового эфира или тетрагидрофурана по каплям прибавляли оксафосфолен (**12**) при перемешивании. По окончании выдерживали 0.5 – 1 час, гидролизовали водой, затем соляной кислотой. Отделяли органический слой и отсушивали в вакууме водоструйного насоса, получая целевые соединения с выходами, близкими к количественным.

Библиографический список

1 Yaftian M.R., Vahedpour M., Abdolahi H., Jeunesse C., Matt D. // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2003**. ***47.*** 129-132.;

2 Crushin V. V., Bensimon C., Alper H. // Inorganic Chemistry. **1993**, 32, 345-346

3 Davis M.F., Levason W., Ratnani R., Reid G., Webster M. // New Journal of Chemistry, **2006**, *30*, 782–790.

4 Lees A.M.J., Platt A.W.G. // Polyhedron **2005,** *24,* 427–433.

5 Jonas L., Haller L., Kaltsoyannis N., Sarsfield M. J., May I., Cornet S.M., Redmond M. P., Helliwell M. // Inorganic Chemistry. **2007**, 46, 4868− 4875.

6 Naganawa H., Suzuki H., Tachimori S. // Physical Chemistry Chemical Physics, **2000**, 2, 3247-3253.

7 Naganawa H., Suzuki H., Tachimori S., Nasu A., Sekine T. // Physical Chemistry Chemical Physics, **2001**, 3, 2509-2517.

8 Litvina M. N., Chmutova M. K., Kulyako Yu. M., Myasoedov B. F. // Radiochemistry, **2001**, Vol. 43, No. 1, pp. 66-71. Translated from Radiokhimiya, **2001**, Vol. 43, No. 1, , pp. 61-65.

9 Dam H.H., Reinhoudt D.N., Verboom W. // Chemical Society Reviews, **2007**, 36, 367–377

10 Hui Xu, Lian-Hui Wang, Xu-Hui Zhu, Kun Yin, Gao-Yu Zhong, Xiao-Yuan Hou, and Wei Huang J. Phys. Chem. B 2006, 110, 3023 – 3029

11 Li Z., Yu J., Zhou L., Zhang H., Deng R., Guo Z. // Organic Electronics **2008**, *9*, 487–494

12 Shibasaki M., Kanai M., Funabashi K. *// Chemical Communications* **2002**, 1989–1999

13 Ohshima T., Nemoto T., Tosaki S., Kakei H., Gnanadesikan V., Shibasaki M. // Tetrahedron **2003**, *59*, 10485–10497.

14 Xiaozhong L., Hongmei L., Fanzhi K. // Journal of Organometallic Chemistry **2002**, *664* 1 – 4.

15 Feng L., Urnezius E., Luck R. L. // Journal of Organometallic Chemistry **2008**, *693*, 1564–1571.

16 Kerrigan N.J., Langan I.J., Dalton C.T., Daly A.M., Bousquet C., Gilheany D.G. // Tetrahedron Letters **2002**, *43*, 2107–2110.

17 Zhu D., Xu L., Wu F., Wan B., Tetrahedron Letters **2006**, *47*, 5781–5784.

18 .Миронов В.Ф,.Штырлина А.А, Вараксина Е.Н., Губайдуллин А.Т., Азанчеев Н.М., Добрынин А.Б., Литвинов И.А., Мусин Р.З., Коновалов А.И.. ЖОХ. 2004, Т. 74, Вып. 12, С. 1953-1972;

19 Миронов В.Ф., Вараксина Е.Н., Штырлина А.А., Губайдуллин А.Т., Азанчеев Н.М., Мусин Р.З., Литвинов И.А., Коновалов А.И.. Журнал общей химии. **2006**, Т. 76, Вып. 3, С. 411-432.

20 Патент № 20071112771 РФ. Диалкил(арил)-*цис*-2-(2-гидроксиарил)-2-алкил(арил)этенилфосфиноксиды и способ их получения / Миронов В.Ф., Татаринов Д.А., Вараксина Е.Н., Баронова Т.А., Загидуллина И.Я., , Мустафина А.Р., Коновалов А.И.

Реакции тандемной трансформации под действием активированных алкинов полиядерных гетероциклов, содержащих межциклический атом азота

Титов А.А.,* Джикия Р.Э., Борисова Т.Н., Варламов А.В.

Российский университет дружбы народов, Российская Федерация, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Факс: 495 955 0779; тел: 495 955 0744; E-mail: alantitov@mail.ru

Изучены реакции тандемной трансформации под действием активированных алкинов полиядерных систем, содержащих тетрагидропиридиновый фрагмент аннелированный с пяти- и шестичленным алициклическим или частично ненасыщенным циклом по связи C_1-N. Разработан метод синтеза конденсированных азонинов и азецинов.

Введение

Ранее на кафедре органической химии РУДН были изучены реакции тандемного расширения-расщепления под действием активированных алкинов тетрагидропиридинового кольца в γ- и β-карболинах[1]. Реакция тандемной трансформации, как мы предполагаем, начинается с Михаэлевского присоединения третичного атома азота тетрагидропиридинового кольца к активированному алкину с образованием цвиттер-иона **A** (схема 1). Далее происходит разрыв связи C_1-N и в зависимости от растворителя (спирт или ацетонитрил), природы исходного соединения и активированного алкина наблюдаются два конкурирующих процесса, приводящих к расширению шестичленного цикла еще на два атома, или его расщеплению. Но и в том и в другом случае мы наблюдаем разрыв связи C_1-N. Поэтому большой интерес представляет изучение поведения пентациклических систем, содержащих тетрагидропиридиновый фрагмент аннелированный с пяти- и шестичленным алициклическим или частично ненасыщенным циклом по связи C_1-N, в реакциях тандемного расширения-расщепления под действием активированных алкинов.

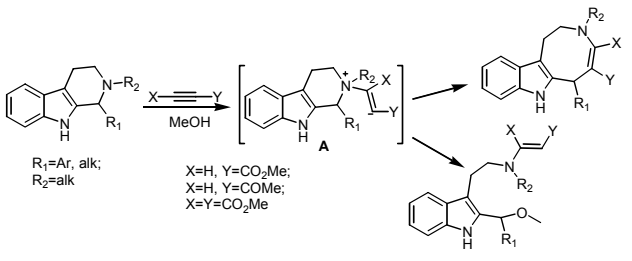


Схема 1

Результаты и обсуждение

В качестве исходных соединений были выбраны изоиндоло[1,2-*a*]β-карболин **2** и [1,7]нафтиридино[7,8,1-lma]β-карболин **3**. 3,4,9,9b-Тетрагидро-1Н-изоиндоло[1,2-*a*]β-карболин **2** синтезирован по описанной методике[2] в две стадии: а) конденсация триптамина с 2-формилбензойной кислотой с последующей циклизацией и образованием пентациклической системы **1**, б) восстановление лактама **1** литийалюмогидридом в ТГФ при кипячении (схема 2).

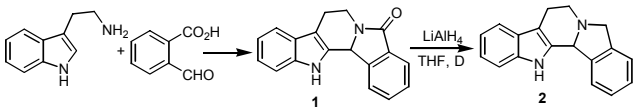


Схема 2

Нами было установлено, что под действием активированных алкинов таких, как метилпропиолат, ацетилацетилен и АДКЭ на изоиндоло[1,2-*a*]β-карболин **2** в метаноле происходит разрыв связи C_1-N и соединение **2** претерпевает трансформацию тетрагидропиридинового кольца, аннелированного с пятичленным циклом в тетрагидроазониновый, давая соответствующие бензоазониноиндолы **3-5** с выходами от 24 до 52% (схема 3). Все реакции проходят в течение часа при 40°C с использованием 1.5-кратного избытка реагентов. Несмотря на то, что реакции сопровождаются небольшим осмолением, выделение продуктов требует очистки с помощью колоночной хроматографии.

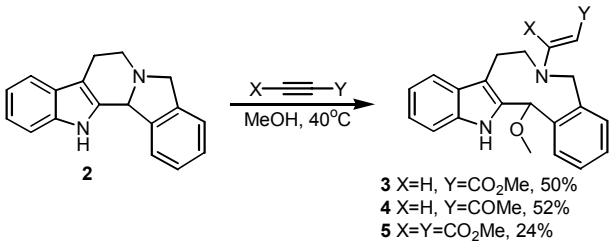


Схема 3

Строение соединений **1-5** подтверждено комплексом спектральных данных. Строение азонина **5** подтверждено и данными РСА (рис. 1). Конформация девятичленного цикла представляет собой искаженную ванну. Угол между плоскостями индольного ядра и бензольного ядра составляет 83.2°. В молекуле присутствует межмолекулярная водородная связь между карбонильным атомом кислорода карбометоксильной группы енаминного фрагмента и водородом пиррольного цикла.

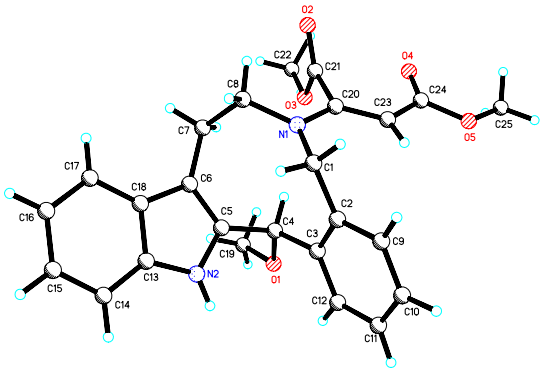


Рис. 1

Винпоцетин **6** – производное алкалоида винкамина, представляющий собой пентациклическую систему иного сочленения, ведет себя в реакциях тандемной трансформации под действием активированных алкинов аналогичным образом. Так в мягких условиях при 40 °С из винпоцетина **6** под действием метилпропиолата и ацетилацетилена в метаноле образуются [1,7]нафтиридино[7,8,1-lma]β-карболины **7** и **8** – продукты трансформации тетрагидропиридинового кольца, аннелированного с шестичленным циклом в гексагидроазециновые (схема 4). По окончании реакции винпоцетина с метилпропиолатом растворитель отгоняют, и продукт выделяется кристаллизацией при добавлении холодного гексана, его выход составил 82%. В случае ацетилацетилена реакция сопровождается незначительным осмолением, продукт **8** выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 43%.

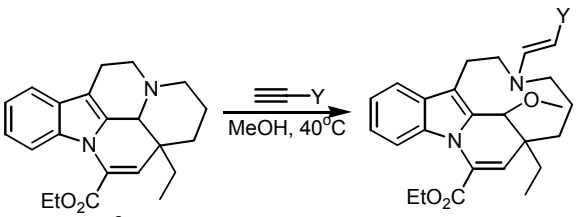


Схема 4

Строение соединений **7** и **8** подтверждено комплексом спектральных данных, а азецина 7 и данными РСА (рис. 2).

Таким образом, реакция тандемной трансформации пентациклических систем, содержащих тетрагидропиридиновый цикл с аннелированным алициклическим кольцом по связи C_1-N открывает новые перспективы в синтезе конденсированных азонинов и азецинов.

Экспериментальная часть

Реактивы фирмы Acros Organics использовались без дополнительной очистки. ИК спектры записаны на фурье-спектрометре ИНФРАЛЮМ ФТ-801 в таблетках KBr, масс-спектры зарегистрированы на

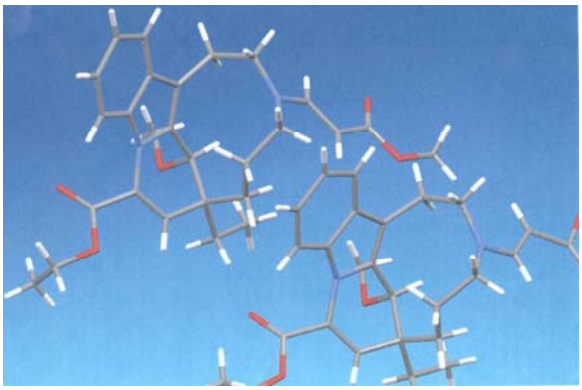


Рис. 2

хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT 95 XL с прямым вводом образца в источник ионов с энергией ионизации 70 eV. Спектры ЯМР ^{1}H снимали на приборе Bruker WP-400 (400 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil UV-254 (проявление парами йода).

Метил (*E*)-3-(14-метокси-5,6,7,8,13,14-гексагидробензо[7,8]азонино[5,4-*b*]индол-6-ил)-2-пропеноат (3)

К раствору изоиндоло[1,2-*a*]β-карболина **2** (1.54 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют метилпропиолат (2.31 ммоль). Реакция проходит за один час при 40°С при перемешивании, контроль с помощью ТСХ (Sorbfil, этилацетат). После завершения реакции растворитель удаляют и продукт выделяют кристаллизацией при добавлении смеси этилацетат-гексан, его выход составил 50%. Бензо[7,8]азонино[5,4-*b*]индол **3** представляет собой белое кристаллическое вещество с т.пл. 215-217 ºС.

(*E*)-4-(14-Метокси-5,6,7,8,13,14-гексагидробензо[7,8]азонино[5,4-*b*]индол-6-ил)-3-бутен-2-он (4)

К раствору изоиндоло[1,2-*a*]β-карболина **2** (1.54 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют ацетилацетилен (2.31 ммоль). Реакция проходит за сорок пать минут при 40°С при перемешивании, контроль с помощью ТСХ (Sorbfil, этилацетат). После завершения реакции растворитель удаляют и реакционную массу помещают на колонку (SiO_2 d=2.5 см, H=18 см). 2.5% Раствором метанола в хлороформе вымывают бензо[7,8]азонино[5,4-*b*]индол **4** (52%) в виде желтых кристаллов с т.пл. 121-123 ºС.

Диметил (*E*)-2-(14-метокси-5,6,7,8,13,14-гексагидробензо[7,8]азонино[5,4-*b*]индол-6-ил)-2-бутендиоат (5)

К раствору изоиндоло[1,2-*a*]β-карболина **2** (1.54 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют ацетилацетилен (2.31 ммоль). Реакция проходит за двадцать минут при 40°С при перемешивании, контроль с помощью ТСХ (Sorbfil, этилацетат). После завершения реакции растворитель удаляют и реакционную массу помещают на колонку (SiO_2 d=2.5 см, H=18 см). 2.5% Раствором метанола в хлороформе вымывают бензо[7,8]азонино[5,4-*b*]индол **5** (24%) в виде белых кристаллов с т.пл. 210-

212 ºС. Найдено, %: C 68.94, H 6.15, N 6.52. $C_{25}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: C 69.11, H 6.03, N 6.45. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 3428 (NH), 1685 (COOMe), 1624 (N-C=C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 434 [M^+] (7), 403 (7), 375 (5), 343 (6), 276 (5), 260 (11), 250 (5), 249 (16), 248 (100), 246 (6), 244 (6), 233 (5), 232 (12), 231 (13), 230 (39), 229 (5), 218 (13), 217 (34), 216 (21), 143 (9), 134 (7), 130 (5), 119 (9), 115 (8), 91 (5). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.97 (д, 1H, C<u>H</u>-Ar, *J*=7.9), δ 7.81 (с, 1H, N<u>H</u>), δ 7.55 (д, 1H, C<u>H</u>-Ar, *J*=7.9), δ 7.42 (т, 1H, C<u>H</u>-Ar, *J*=7.9), δ 7.25-7.07 (м, 5H, 5xC<u>H</u>-Ar), δ 5.92 (с, 1H, -C(<u>CO_2</u>Me)=C<u>H</u>CO_2Me), δ 4.68 (с, 1H, C<u>H</u>-OMe), δ 4.43 (д, 1H, NC<u>H</u>-Ph, *J*=15.8), δ 3.82-3.73 (м, 2H, C<u>H_2</u>), δ 3.68 (уш. с, 3H, CH-O<u>CH_3</u>), δ 3.55 (с, 3H, CO_2<u>CH_3</u>), δ 3.42 (с, 3H, CO_2<u>CH_3</u>), δ 3.29-3.21 (м, 1H, <u>CH</u>), δ 3.13-2.99 (м, 2H, <u>CH</u>, NC<u>H</u>-Ph).

Этил 11-этил-19-метилокси-15-(2-метилоксикарбонил-1-этенил)-8,15-диазатетрацикло[9.6.2.0^{2,7}.0^{8,18}]нонадека-1(18),2(7),3,5,9-пентаен-9-карбоксилат (7)

К раствору [1,7]нафтиридино[7,8,1-lma]β-карболина **6** (1.4 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют метилпропиолат (2.8 ммоль). Реакция проходит за полтора часа при 40ºС при перемешивании, контроль с помощью ТСХ (Sorbfil, этилацетат). После завершения реакции растворитель удаляют и продукт выделяют кристаллизацией при добавлении холодного гексана, его выход составил 82%. Азецин **7** представляет собой белое кристаллическое вещество с т.пл. 157-159 ºС. Найдено, %: C 69.27, H 7.38, N 6.12. $C_{27}H_{34}N_2O_5$. Вычислено, %: C 69.50, H 7.35, N 6.00. ИК спектр, ν/см$^{-1}$: 1721, 1693 (COOMe, COOEt), 1611 (N-C=C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 467 [M+1] (13), 466 (58), 451 (13), 437 (27), 419 (21), 407 (18), 393 (12), 352 (10), 324 (16), 311 (45), 310 (100), 294 (16), 282 (21), 280 (31), 266 (14), 252 (36), 250 (10), 237 (16), 233 (8), 220 (13), 218 (9), 208 (8), 206 (10), 204 (20), 193 (12), 192 (8), 191 (7), 180 (8), 168 (5), 167 (5), 156 (12), 128 (6), 124 (5), 96 (6), 82 (5), 70 (5), 45 (6). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.54 (д, 1H, C=C<u>H</u>-CO_2Me, *J*=13.1), δ 7.52 (д, 1H, C<u>H</u>-Ar, *J*=6.9), δ 7.32 (д, 1H, C<u>H</u>-Ar, *J*=8.3), δ 7.23 (ддд, 2H, C<u>H</u>-Ar, *J*=6.9, *J*=8.3), δ 6.23 (с, 1H, C<u>H</u>=CHCO_2Et), δ 4.80 (д, 1H, C<u>H</u>=CHCO_2Me, *J*=13.1), δ 4.44 (кв, 2H, O<u>CH_2</u>-CH_3, *J*=7.1), δ 4.09 (с, 1H, C<u>H</u>-OMe), δ 3.73-3.81 (м, 2H, C<u>H_2</u>), δ 3.72 (с, 3H, CO_2<u>CH_3</u>), δ 3.20-3.39 (м, 2H, C<u>H_2</u>), δ 3.23 (с, 3H, CH-O<u>CH_3</u>), δ 2.93-3.01 (м, 2H, <u>CH_2</u>), δ 2.50 (дд, 1H, <u>CH_2</u>, *J*=4.9, *J*=14.2), δ 1.64-1.82 (м, 2H, <u>CH_2</u>-CH_3), δ 1.40 (т, 3H, OCH_2-<u>CH_3</u>, *J*=7.1), δ 0.99 (т, 3H, CH_2-<u>CH_3</u>, *J*=7.4).

Этил 11-этил-19-метилокси-15-(3-оксо-1-бутенил)-8,15-диазатетрацикло[9.6.2.0^{2,7}.0^{8,18}]нонадека-1(18),2(7),3,5,9-пентаен-9-карбоксилат (8)

К раствору [1,7]нафтиридино[7,8,1-lma]β-карболина **6** (1.14 ммоль) в метаноле (17 мл) добавляют ацетилацетилен (3.42 ммоль). Реакция проходит за два с половиной часа при 40ºС при перемешивании, контроль с помощью ТСХ (Sorbfil, этилацетат). После завершения реакции растворитель удаляют и реакционную массу помещают на колонку (Al_2O_3 d=2.5 см, H=18 см). Этилацетатом с гексаном 1:3 вымывают азецин **8** (43%) в виде светложелтых кристаллов с т.пл. 156-158 ºС.

Библиографический список

1 Leonid G. Voskressensky, Tatiana N. Borisova, Larisa N. Kulikova, Alexej V. Varlamov, Marco Catto, Cosimo Altomare, Angelo Carotti. “Tandem Cleavage of Hydrogenated *β* - and *γ* -Carbolines - New Practical Synthesis of Tetrahydroazocino[4,5-*b*]indoles and Tetrahydroazocino[5,4-*b*]indoles Showing Acetylcholinesterase Inhibitory Activity”, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3128-3135.

2 Barbara Hoefgen, Michael Decker, Patrick Mohr, Astrid M. Schramm, Sherif A. F. Rostom, Hussein El-Subbagh, Peter M. Schweikert, Dirk R. Rudolf, Matthias U. Kassack, and Jochen Lehmann. “Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 10: SAR Studies on Azecine-type Dopamine Receptor Ligands by Functional Screening at Human Cloned D_1, D_{2L}, and D_5 Receptors with a Microplate Reader Based Calcium Assay Lead to a Novel Potent D_1/D_5 Selective Antagonist”, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769.

Разработка регио- и стереоселективных методов синтеза нифедипина и его аналогов*

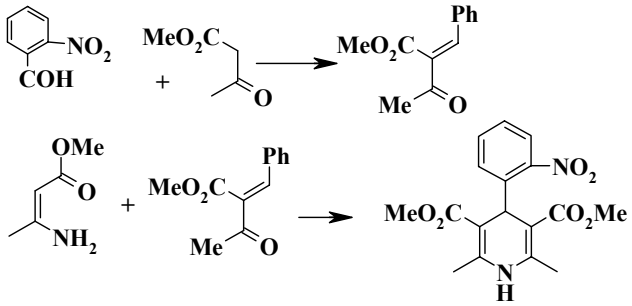
Титова Ю.А.,* Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041 Екатеринбург, ГСП-147, Академическая, 22, Российская Федерация. Факс: (343) 369-30-58; тел: (343) 362-30-58; e-mail: fedorova@ios.uran.ru

Исследовано влияние наноразмерных оксидов металлов, а также температуры, концентрации и порядка загрузки реагентов на регио- и стереоселективность синтеза нифедипина и нитрендипина. Это позволило разработать однореакторный метод синтеза нифедипина (коринфара) с выходом 87%, а также получить нитрендипин, обогащенный S-энантиомером.

Введение

Замещенные 1,4-дигидропиридины, получаемые по реакции Ганча, являются жизненно необходимыми лекарственными средствами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основной проблемой возникающей при синтезе этих соединений является низкая химическая селективность процесса, связанная с участием в реакции нескольких реагентов (схема 1).



нитрендипин (R=3-NO_2, R_1=Et, R_2=Me)

нифедипин (R=2-NO_2, R_1=R_2=Me)

Схема 1. Реакция Ганча

Для решения этой проблемы в современной промышленности реакцию ведут постадийно (схема 2), что усложняет процесс, увеличивает время проведения процесса и расход растворителей.

В связи с этим, нахождение условий и катализаторов, позволяющих осуществлять эту реакцию трехкомпонентно, в одну стадию, является актуальным и перспективным. Для несимметричных, хиральных аналогов нифедипина особую важность приобретает проблема получения энантиомерночистых соединений.

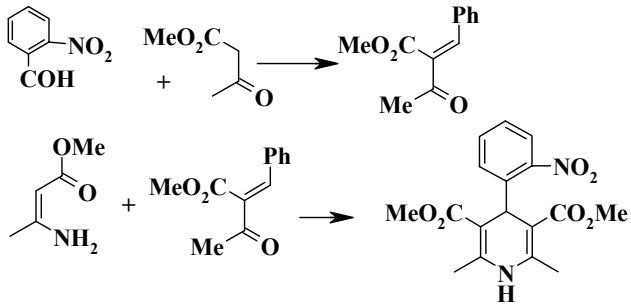


Схема 2. Синтез нифедипина

Результаты и обсуждение

Нами в качестве новых катализаторов реакции Ганча, способных влиять на ее регио- и стереоселективность, исследуются наноразмерные оксиды металлов, которые имеют высокоразвитую поверхность, содержащую активные центры кислотного и основного характера. За счет этого, сорбция реагентов на поверхность катализатора может изменять их реакционную способность[1]. В частности, сорбция реагентов реакции Ганча на поверхность нанооксидов металлов сопровождается повышением их реакционной способности. Например, наблюдается увеличение положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы бензальдегида (рис. 1).

Исследование ^{1}H ЯМР спектров технических

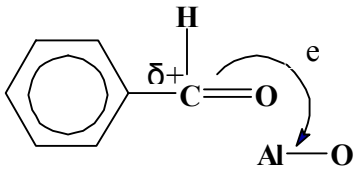


Рис. 1. Взаимодействие бензальдегида с поверхностью нанооксида алюминия

продуктов реакции Ганча показало, образования

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 07-03-96111); Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ 3758.2008.3); Президиума РАН (проект «Гетерогенные катализаторы с использованием наразмерных металлов и их оксидов»); а также Корейского исследовательского института атомной энергии (контракт 01/06 «Разработка новых хиральных каталитических систем на основе нанокристаллических металлов и их оксидов»).*

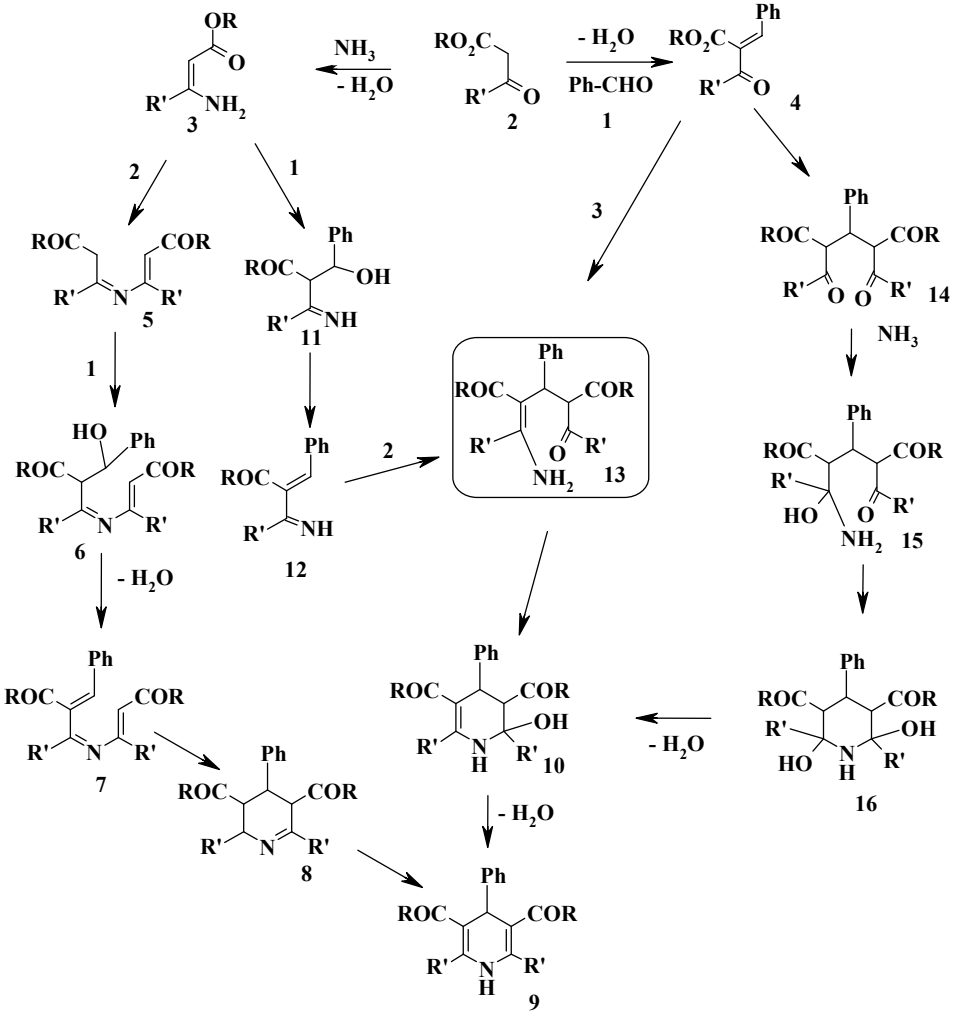


Схема 3. Возможные маршруты реакции Ганча

интермедиатов **5**, **12** и **14**, фиксируемых в обычных условиях[2], не наблюдается. Напротив, в спектрах найдены значительные количества интермедиата **13,** который не фиксируется в обычных условиях (схема 3). Следовательно, в условиях гетерогенного катализа, реакция Ганча протекает по единственному из четырех возможных маршрутов[2] и ключевым является интермедиат **13**. Поэтому нами были поставлены эксперименты получения нифедипина, в которых мы изменили порядок загрузки реагентов. Сначала смешивали эфир ацетоуксусной кислоты с аммиаком, а затем добавляли альдегид.

Оказалось, что подобный порядок загрузки реагентов увеличивает выход целевых продуктов, а также резко уменьшает количество побочных продуктов в реакционной массе. Также было показано, что небольшой избыток как аммиака, так и эфира β-кетокислоты значительно смещает равновесие в сторону образования целевого продукта. В качестве гетерогенных катализаторов были изучены наноок-

Табл. 1. Выходы продуктов реакции Ганча

Альдегид	Эфир β-кетокислоты	Аммиак	Наличиие носителя	Выход, %
1	2	1	без носителя	23
			Al_2O_3 наноразмер.	28
1	2	2	без носителя	24
			Al_2O_3 наноразмер.	32
1	3	2	без носителя	53
			Al_2O_3 наноразмер.	87

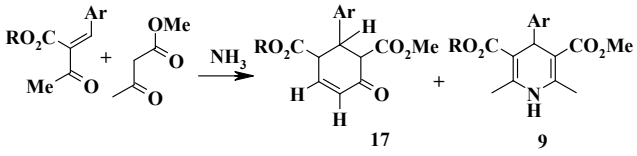


Схема 4. Продукты реакции Ганча, проводимой при температуре выше 70°С

сиды магния и алюминия. Наилучший результат достигнут при использовании нанооксида алюминия, измененном порядке загрузки реагентов, избытке аммиака и эфира β-кетокислоты и температуре 50-70°С (табл. 1).

При температурах выше 70°С в качестве побочного продукта в реакционной смеси образуется высокоплавкий циклогексенон **17** (схема 4).

Исследовано влияние нанооксидов алюминия, магния и никеля в присутствии L-пролина, сульфата хинина и некоторых других хиральных модификаторов, а также температуры реакции и характера растворителя на стереоселективность реакции получения нитрендипина. Получены образцы нитрендипина, обогащенные S-энантиомером более чем на 20 %.

Таким образом, разработан новый подход к синтезу 4-арил-замещенных дигидропиридинов. Показано, что нанооксиды металлов значительно повышают регио- и стереоселективность реакции Ганча. Разработан патентоспособный метод синтеза нифедипина (коринфара) с выходом 87% в условиях однореакторного синтеза.

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировали на ИК – Фурье спектрометре Spectrum One фирмы «PerkinElmer» с помощью приставки диффузного отражения (Diffuse Reflectance Sampling Accessory (DRA)). Спектры ЯМР ^{1}H записаны в ДМСО-d_6 на приборе «Bruker-400» с рабочей частотой 400 МГц и ТМС в качестве внутреннего стандарта.

Общий метод синтеза 1,4-дигидропиридинов (9)

Смешивали альдегид **1** (0.1 ммоль), эфир β-кетокислоты **2** (0.2 ммоль), водный аммиак (0.3 ммоль), 0.1 ммоль нанооксида металла и 2 мл соответствующего растворителя. Реакционную массу выдерживали в течение 6 ч при температуре 65°С и 18 ч при комнатной температуре с обратным холодильником. Образовавшийся осадок фильтровали и кристаллизовали из этанола.

Библиографический список

1. Федорова О.В., Овчинникова И.Г., Валова М.С., Русинов Г.Л., Корякова О.В., Чарушин В.Н.// IV Всероссийская конференция «Енамины в органическом синтезе». Пермь. Россия. **27-28 ноября 2007**. С. 292-296.
2. Alan R. Katritzky, Daryl L. Ostercamp and Taher I. Yousaf. // *Tetrahedron*. **1986**. Vol. 42. № 20. P. 5729-5738.

Жесткий нитронилнитроксильный бирадикал. Синтез, структура и магнитные свойства 2,2'-(бута-1,3-диин-1,4-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила)*

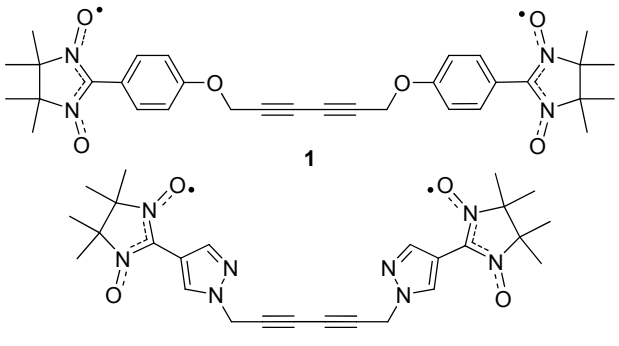
Толстиков С.Е., Третьяков Е.В., Романенко Г.В., Богомяков А.С., Овчаренко В.И.

Институт «Международный томографический центр» СО РАН, ул. Институтская, 3а, 630090, Новосибирск. Факс: +7 383 333 13 99; тел: +7 383 333 34 55; E-mail: tse@tomo.nsc.ru

Осуществлен синтез жесткого нитронилнитроксильного бирадикала 2,2'-(бута-1,3-диин-1,4-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила). Полученное соединение было охарактеризовано методами рентгеноструктурного анализа, ИК и УФ – спектроскопии, магнетохимических измерений.

Введение

Развитие химии нитронил- и иминонитроксилов[1,2] нередко мотивируется стремлением к созданию молекулярных конструкций, обладающих интригующими структурными особенностями. Первичный импульс данному исследованию дали результаты двух работ, в которых описан синтез и структура нитронилнитроксильных бирадикалов с диацетиленовыми фрагментами – 2,4-гексадиинилендиокси-*бис*[2-(*p*-фенилен)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-окси-3-*N*-оксида] (**1**) и 2,2'-[1,1'-(гекса-2,4-диин-1,6-диил)*бис*(1*H*-пиразол-4,1-диил))*бис*(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила] (**2**).[3,4] Присутствующие в этих бирадикалах мостиковые фрагменты содержат жесткую диацетиленовую группу, наличие которой в определенной степени ограничивает подвижность боковых радикальных групп, что находит свое отражение в особенностях упаковок молекул в твердых фазах **1** и **2** (Рис. 1). Было заманчиво сократить мостиковый фрагмент до предела, оставив в его составе только диацетиленовую группу, что существенно ограничивало бы подвижность нитронилнитроксильных боковых заместителей, поскольку в этом случае они могли бы лишь свободно вращаться вокруг "диацетиленовой" оси. Возможность осуществить задуманный синтез такого предельно жесткого бирадикала возникла благодаря открытию каскадной реакции, позволяющей эффективно получать необходимый предшественник – этинил-замещенный нитронил нитроксил **3**.[5] Окислительная димеризация **3** приводила к образованию бирадикала 2,2'-(бута-1,3-диин-1,4-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила) (**4**), кинетическая стабильность которого оказалась достаточной для его очистки и получения в виде кристаллов, что позволило исследовать структуру и магнитные свойства **4**.



1

2

Рис. 1

Результаты и обсуждение

В литературе описано несколько основных способов проведения одностадийного окислительного сочетания ацетиленов: конденсация в системе (O_2, Cu^I, NH_4Cl)/вода,[6] конденсация в системе (O_2, Cu^I)/амин,[7] окисление в системе Cu^{II}/амин (или неорганиеское основание).[8] Для осуществления окислительной конденсации **3** была опробована система (O_2, Cu^I)/амин в ее двух классических вариантах.[9,10] В системе (O_2, CuCl)/пиридин нитроксил **3** подвергался разложению во множество продуктов неустановленного строения. Напротив, в системе (O_2, CuCl, TMEDA)/ацетон происходило превращение **3** в диацетилен **4** (Схема 1), причем **4** в ходе своего образования выделялся из реакционной смеси в виде мелкого осадка зеленого цвета. Сырой продукт удавалось очищать и получать диацетиленовый бирадикал **4** в виде кристаллической фазы с выходами ~60%. Полученный **4** по данным ИК-спектроскопии и визуальном наблюдении через микроскоп оставался неизменным при +5 °C по крайней мере в течение двух месяцев.

Темно зеленые игольчатые кристаллы **4**, пригодные для рентгеноструктурного анализа, выращивали путем медленного испарения при –5 °C его насыщенного раствора в смеси CH_2Cl_2 с *н*-гептаном. Результаты рентгеноструктурного исследования показали, что в центросимметричной относительно центральной связи С–С молекуле **4** геометрические параметры концевых 2-имидазолиновых радикальных групп лежат в диапазоне значений, характерных для нитронилнитроксильных радикалов (Рис. 2).[11,12] Что

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 06-03-32157, 08-03-00025, 08-03-00038), грантом Президента РФ по поддержке ведущих научных школ (НШ-1213.2008.3), грантами РАН и СО РАН.*

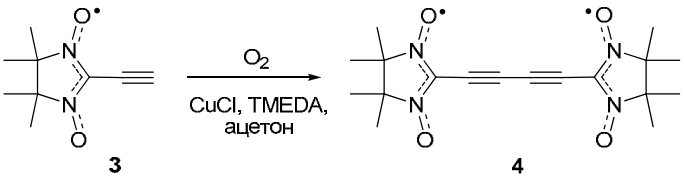


Схема 1

касается фрагмента $-C^8\equiv C^9-C^{9'}\equiv C^{8'}-$ (верхние индексы – номера атомов в кристаллографически независимой части молекулы), то он нелинейный, причем наибольшей деформации, превышающей величину 6º, подвергается валентный угол при атомах C^8 и $C^{8'}$. В ряду нециклических диацетиленов подобные искажения встречались достаточно редко, а в семействе диацетиленовых бирадикалов обнаружены только в твердой фазе **2**.[4] Кристаллическую структуру **4** целесообразно охарактеризовать параметрами, которые важны для оценки потенциальной способности диацетилена к твердофазной полимеризации. Это превращение представляет собой топохимическую реакцию, которая вероятна в том случае, если, во-первых, трансляционный период (*T*) в мономере лежит в интервале 4.7 – 5.2 Å, во-вторых, кратчайшее межмолекулярное расстояние (*d*) между атомами C^8 и C^9 не превышает 4.0 Å и, в-третьих, угол (α) между прямой, проходящей через диацетиленовую группу, и трансляционным вектором близок к 45º (± 5º).[13] В твердой фазе **4** значения параметров *T* and *d* несколько превышают оптимальные величины, что касается параметра α, то его значение близко к идеальному (Рис. 3). Следует отметить, что по данным Кембриджского банка структурных данных значения параметров *T* and *d*, наблюдаемые в **4**, наименьшие в ряду ранее полученных диацетиленовых нитроксильных бирадикалов.

Экспериментальная зависимость эффективного магнитного момента от температуры $\mu_{eff}(T)$ для поликристаллического образца **4**, приведенная на Рис. 4, показывает, что с ростом температуры значение μ_{eff} стремится к теоретической величине 2.45 β, ожидаемой для двух невзаимодействующих спинов с S=1/2. При охлаждении образца наблюдается резкое понижение величины μ_{eff}, указывающее на достаточно сильные обменные взаимодействия антиферромагнитного характера между парамагнитными центрами в твердой фазе **4**. Зависимость $\mu_{eff}(T)$ в широком интервале температур хорошо описывается (сплошная линия на Рис. 4) моделью обменно-связанных димеров с параметрами обменных взаимодействий $J = -100.0$ K, z$J' = 29.7$ K. В области низких температур кривая $\mu_{eff}(T)$ выходит на плато с ~0.2 β, что может быть обусловлено присутствием в образце монорадикальной примеси, относительное количество которой не превышает 0.8 %.

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось разработать метод получения предельно жесткого нитронилнитроксильного бирадикала **4**, содержащего реакционноспособный диацетиленовый фрагмент, что может быть использовано для синтеза на основе **4** сложных полифункциональных нитронил- и иминонитроксильных полирадикалов.

Экспериментальная часть

2-(Этинил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (**3**) был синтезирован по методике, описанной в литературе.[5] Коммерческие реактивы и растворители использовали без дополнительной очистки. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ на пластинках «Silica

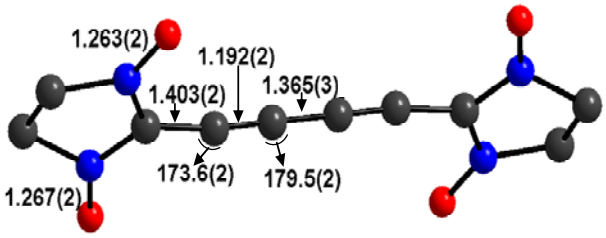


Рис. 2. Вид молекулы **4** и ее основные геометрические параметры. (Метильные группы не показаны)

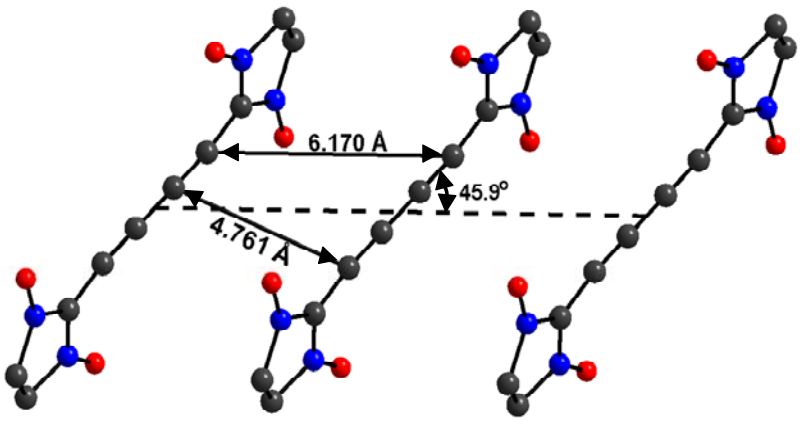


Рис. 3. Упаковка молекул в структуре **4**. (Метильные группы не показаны)

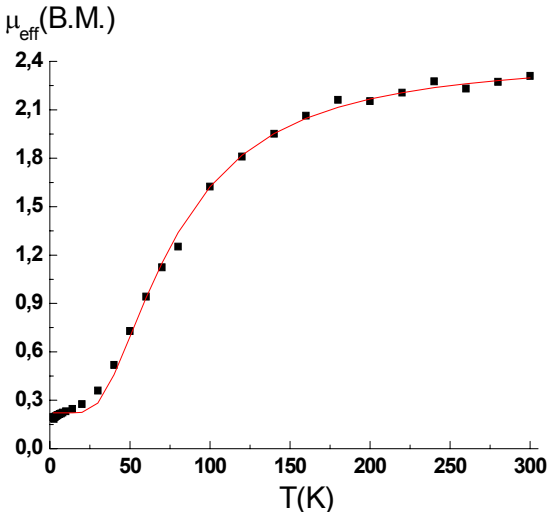


Рис. 4. Зависимость $\mu_{eff}(T)$ для **4**

gel 60 F_{254} aluminium sheets» фирмы «Merck». При хроматографировании использовали силикагель марки «0.063-0.200 мм для колоночной хроматографии» фирмы «Merck» и Al_2O_3 марки «ч, для хроматографии». ИК-спектры в области 400-4000 $см^{-1}$ образцов, запрессованных в таблетки с KBr, записаны на спектрофотометре VECTOR-22 фирмы «Bruker». Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Boetius». Микроанализы выполнены на анализаторе "Carlo Erba 1106" в Новосибирском институте органической химии СО РАН им Н.Н. Ворожцова. Спектры стационарного ЭПР X-диапазона записаны в толуольном растворе при комнатной температуре на спектрометре Bruker EMX и моделировались в пакете Winsim v.0.96. Магнетохимические измерения были проведены на SQUID магнетометре MPMS*XL* фирмы «Quantum Design» в температурном диапазоне 2-300 K. Эффективный магнитный момент вычисляли по формуле $\mu_{eff}(T) = 2.84(\chi T)^{1/2}$, где χ – парамагнитная молярная восприимчивость, исправленная на диамагнитный вклад.

Синтез 2,2'-(бута-1,3-диин-1,4-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксила) (4). Через смесь **3** (0.20 г, 1.1 ммоль), CuCl (10 мг, 0.1 ммоль), *N*,*N*,*N*′,*N*′-тетраметилэтилендиамина (10 мкл) и ацетона (4 мл) при комнатной температуре барботировали кислород до исчезновения **3** (контроль по ТСХ, этилацетат). В ходе реакции образовывался продукт в виде зеленого осадка. Полученную смесь разбавляли хлороформом (5 мл) и наносили на колонку с силикагелем SiO_2 (1.5 × 25 см). Элюировали смесью $CHCl_3$-AcOEt в соотношении 1:2, собирая первую фракцию зеленого цвета. Элюат разбавляли гептаном (5 мл) и упаривали в вакууме до выпадения темно-зеленого осадка, который далее отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси CH_2Cl_2–*н*-гептан. Образовавшиеся темно-зеленые кристаллы отфильтровывали и промывали гексаном. Выход 0.117 г (60%). ИК-спектр, $\nu/см^{-1}$: 541, 617, 868, 1110, 1135, 1170, 1216, 1377, 1428, 1452, 2152, 2991, 3442. УФ-спектр ($CHCl_3$): λ_{max} (ε, $M^{-1}cm^{-1}$) = 289 (14149), 319 sh. (9801), 340 sh. (14422), 367 (24394) нм. Найдено (%): C, 59.9; H, 6.6; N, 15.5%. $C_{18}H_{24}N_4O_4$. Вычислено (%): C, 60.0; H, 6.7; N, 15.6%.

Рентгеноструктурное исследование. Массив отражений от монокристалла **4** получен на дифрактометре SMART APEX CCD (Bruker AXS) (Mo Kα, λ = 0.71073 Å, *T* = 295 K, поглощение учитывалось по программе Bruker SADABS, версия 2.03). Структура решена прямыми методами, уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Положения атомов H частично локализованы в разностных синтезах электронной плотности, остальные рассчитаны теоретически. Уточнение атомов H метильных групп проводилось изотропно в приближении жесткой группы. Все расчеты по решению и уточнению структур проводились по комплексу программ SHELX-97 и Bruker Shelxtl версии 6.12. Для **4**: $C_{18}H_{24}N_4O_4$, *FW* = 360.42, кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2_1/n$, a = 6.1700(10), b = 13.290(2), c = 11.7106(18) Å, β = 99.187(2)°; V = 948.0(3) $Å^3$; Z = 2, D_C = 1.263 $г{\cdot}см^{-3}$; μ = 0.091 $мм^{-1}$; 9369 измеренных отражений ($2.33 \le \theta \le 26.43°$), из них 1953 независимых, R_{int} = 0.0839; 167 уточняемых параметров; *Goof* = 1.514; *R*-факторы ($I>2\sigma$) R_1 = 0.0531, wR_2 = 0.0863; *R* (все данные) R_1 = 0.0692, wR_2 = 0.0897.

Библиографический список

1 Osiecki, J.H.; Ullman, E.F. // *Journal of the American Chemical Society*. **1968**. *90*. P. 1078.
2 Ullman, E.F.; Call, L.; Osiecki, J.H. // *Journal of Organic Chemistry*. **1970**. *35*. P. 3623.
3 Hernandez-Gasio E., Mas M., Molins E., Rovira C., Veciana J., Borras-Almenar J.J., Coronado E. // *Chemistry of Materials*. **1994**. *6*. P. 2398.
4 Толстиков С.Е., Третьяков Е.В., Романенко Г.В.,. Стась Д.В, Богомяков А.С., Сагдеев Р.З., Овчаренко В.И. // Известия Академии наук. Серия химическая. **2008**. *№ 2*. С. 385.
5 Tretyakov E.; Romanenko G.; Ikorskii V.; Stass D.; Vasiliev V.; Demina M.; Mareev A.; Medvedeva A.; Gorelik E.; Ovcharenko V. .// *European Journal of Organic Chemistry*. **2007**. P. 3639.
6 Salkind J.S.; Fundyler B.M. // *Berichte*. **1936**. *69*. P. 128.
7 US Patent 2796442. Process for the production of compounds of the diacetylene series / Franke W.; Meister H. 18.06.1957; **1957**, *51*, 17984.
8 Eglinton G.; Galbraith A. R. // *Journal of the Chemical Society*. **1959**. P. 889.
9 Hay A.S. // *Journal of Organic Chemistry*. **1960.** *25*. P. 1275.
10 Hay A.S. // *Journal of Organic Chemistry*. **1962**. *27*. P. 3320.
11 Tretyakov E.; Fokin S.; Romanenko G.; Ikorskii V.; Vasilevsky S.; Ovcharenko V. // *Inorganic Chemistry*. **2006**. *45*. P. 3671.
12 Романенко Г.В., Фокин С.В., Василевский С. Ф., Третьяков Е.В., Шведенков Ю. Г., Овчаренко В.И. // *Координационная химия*. **2001**. *27*. С. 360.
13 Wegner G. // *Pure and Applied Chemistry*. **1977**. *49*. P. 443.

Фотоинициированная постполимеризация стирола в присутствии металлоценов

Утяшева Г.В.,*[а] Сигаева Н.Н.,[б] Колесов С.В.[аб]

[а] *ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет», 450074 г. Уфа, ул.З. Валиди, 32*
[б] *ИОХ УНЦ РАН, 450054 г. Уфа, ул. пр. Октября, 71. Факс: 347 235 6096; тел: 347 235 6096; E-mail: gip@anrb.ru*

Исследована фотоинициированная постполимеризация стирола в присутствии металлоценов. Показано, что металлоцены, способны образовывать комплекс с растущим радикалом и вести инициирование полимеризации после прекращения кратковременного УФ-облучения до полного завершения процесса

Введение

Изучению металлокомплексного, в том числе металлоценового катализа процессов радикальной полимеризации в последнее время уделяется большое внимание[1-3]. При этом подавляющее большинство работ касается вещественно-инициированной полимеризации. Так, при полимеризации виниловых мономеров в присутствии металлоценов было показано, что процесс протекает с участием комплексно-связанных радикалов[4-7]. При этом стадия, связанная с взаимодействием металлоцена и пероксидного инициатора рассматривается как ключевая в образовании комплексно-связанных радикалов. Сведений о протекании процесса в отсутствии вещественного инициатора, в частности, в условиях фотоинициирования, в литературе крайне мало. Получение таких данных представляется важным с точки зрения установления механизма комплексно-радикальной полимеризации в присутствии металлоценов.

Целью работы было исследование кинетических особенностей фотоинициированой постполимеризации стирола в присутствии металлоценов.

Результаты и обсуждение

Известно[8, 9], что металлоцены под действием УФ-облучения способны переходить из синглетного в возбужденное триплетное состояние и за счет этого сенсибилизировать фотохимические реакции. В частности, присутствие металлоценов значительно ускоряет фотополимеризацию стирола и других виниловых мономеров (рис. 1). При этом в зависимости от природы используемого металлоцена в той или иной степени изменяется время начала проявления гель-эффекта и растет начальная скорость полимеризации. Кроме того, оказывает влияние концентрация металлоцена в полимеризационной системе. Так, с ростом содержания ферроцена наблюдается увеличение начальной скорости полимеризации (рис. 2).

Наиболее значительной особенностью фотополимеризации виниловых мономеров в присутствии металлоценов является проявление эффекта длительной постполимеризации, наблюдающегося после прекращения УФ-облучения. В отличие от описанной в работе[10] фотоинициированной постполимеризации метилметакрилата, где проявление постэффекта наблюдали только при достижении глубоких значений конверсии мономера, т.е.при длительном УФ-облучении, в присутствии металлоценов уже после кратковременного УФ-облучения (5 мин.) реакция протекает практически до полного расхода мономера и образования стеклообразной массы полимера (рис. 3). В отсутствии металлоценов при кратковременном облучения (5 минут) реакция полимеризации быстро прекращается.

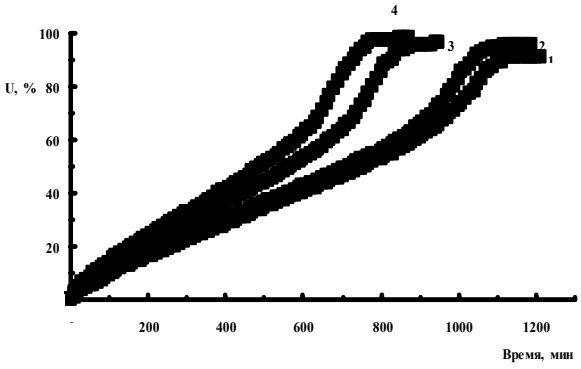


Рис. 1 Зависимость конверсии стирола от времени фотополимеризации в присутствии металлоценов. Облучение светом λ = 365 нм, T = 70ºC. (1) - без металлоценов, ФЦ (2), ЦЦ (3), ТЦ (4), [МЦ] = $1{,}0\cdot10^{-3}$ моль/л

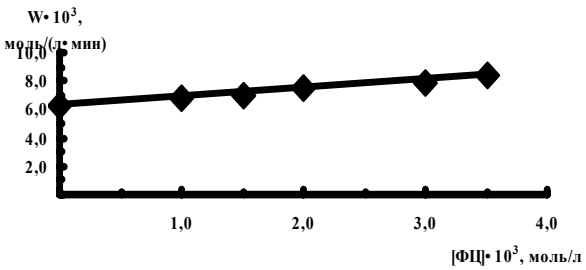


Рис. 2 Зависимость начальной скорости фотополимеризации стирола от концентрации ферроцена в полимеризационной смеси. Облучение светом λ = 365 нм при 70ºС

Природа металлоцена влияет на скорость постполимеризации. Кроме того, полимер, полученный при фотоинициированной постполимеризации в присутствии металлоценов, способен инициировать полимеризацию новой порции мономера. Все это свидетельствует об образовании в фотоинициированном процессе "живущих" радикальных активных центров полимеризации.

Кинетические данные находятся в согласии с конверсионными зависимостями молекулярных характеристик полистирола, полученного постполимеризацией в присутствии металлоценов. В процессе полимеризации имеет место рост молекулярных масс, причем рост M_n носит линейный характер, что является одним из свидетельств протекания безобрывной полимеризации.

Мы полагаем, что энергии, получаемой в результате фотооблучения полимеризационной системы, достаточно для возбуждения в условиях фотоинициирования молекул металлоцена и формирования комплексно-связанных центров полимеризации между металлоценом и первичным радикалом. Таким образом, с одной стороны, увеличивается концентрация центров роста цепи, что приводит к росту скорости полимеризации. С другой стороны, комплексно-связанные радикальные центры из-за стерических затруднений не вступают в реакции квадратичного обрыва цепи и процесс протекает по типу "квазиживой" полимеризации.

Экспериментальная часть

Инициируемую УФ-облучением фотополимеризацию проводили в ампулах или дилатометрах с плоскопараллельными стенками из молибденового стекла, пропускающего часть ультрафиолетового излучения (λ = 365 нм). Источником ультрафиолетового излучения служила

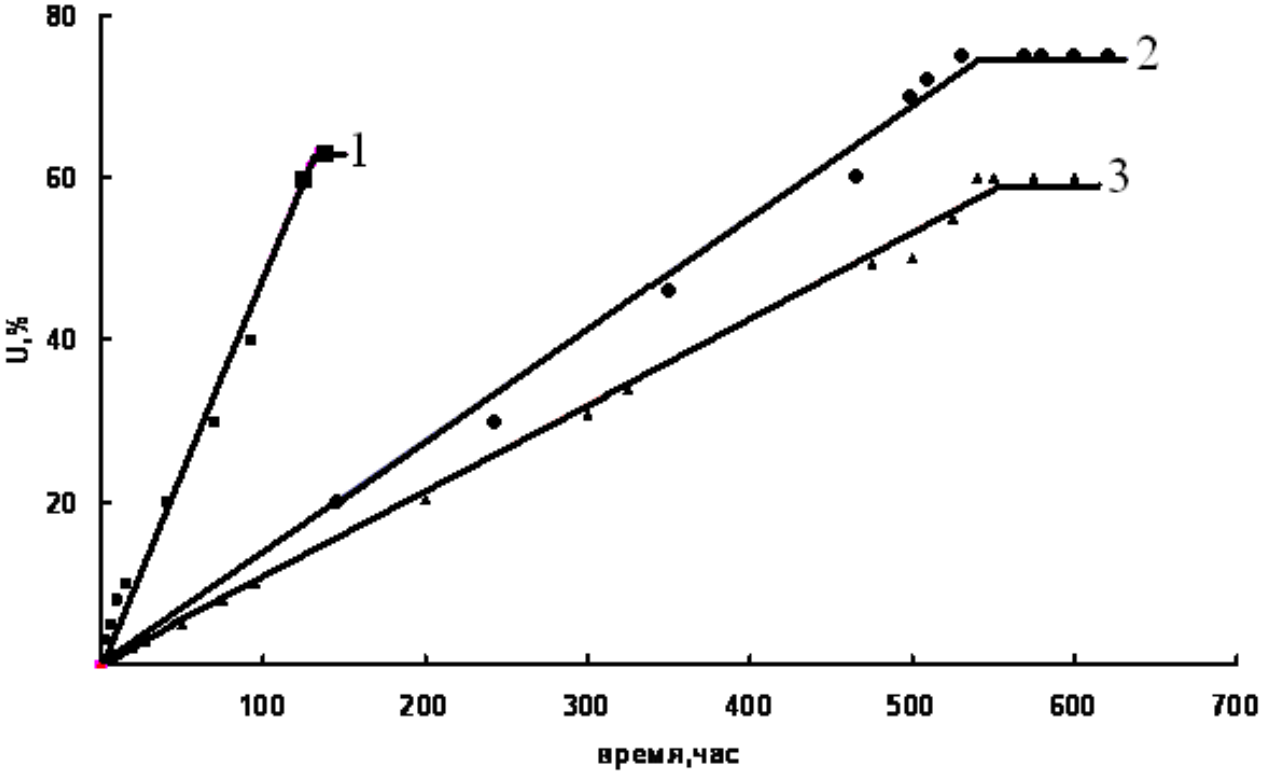


Рис. 3 Полимеризация стирола после УФ-облучения в течение 5 минут в присутствии металлоценов: Cp_2Fe (1), Cp_2TiCl_2 (2), Cp_2ZrCI_2 (3), при 293 К, [металлоцен] = $2.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л, U - конверсия мономера.

лампа ПРК-2. Использовали металлоцены Cp_2Fe, Cp_2ZrCI_2 и Cp_2TiCl_2. Температура полимеризации 70°C.

Молекулярные характеристики полистирола оценивали методом ГПХ на гель-хроматографе марки “Waters Alliance APC 2000 Systems” при температуре 30°C и скорости потока растворителя 1 мл/мин. В качестве элюента использовали толуол. Калибровку колонок проводили по полистирольным стандартам с узким молекулярно-массовым распределением ($M_w/M_n \leq 1,2$)[11].

Библиографический список

1 Yamamoto A. // Journal.Organomet Chemical. 2000. V. 600. P. 159 – 167.

2 Цветкова В.И // Высокомолекулярные соединения. 2000. Т. 42. С. 1954 – 1973.

3 Гришин Д.Ф., Мойкин А.А. // Высокомолекулярные соединения. А. 1998. № 8. С. 1266 – 1270.

4 Пузин Ю.И., Юмагулова Р.Х., Крайкин В.А., Ионова И.А., Прочухан Ю.А. // Высокомолекулярные соединения. Б. 2000. Т. 42. № 4. С. 691.

5 Пузин Ю.И., Прокудина Е.М., Юмагулова Р.Х., Муслухов Р.Р., Колесов С.В. // Доклады РАН. 2002. Т. 386. № 1. С. 69.

6 Сигаева Н.Н, Колесов С.В., Абдулгалимова А.У., Гарифуллина Р.Н., Прокудина Е.М., Спивак С.И., Будтов В.П., Монаков Ю.Б. // Высокомолекулярные соединения. А. 2004. Т. 46. № 8. С. 1305.

7 Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Прокудина Е.М., Никончук Е.Ю., Монаков Ю.Б. // Доклады АН. 2002. Т. 386. № 6. С. 785.

8 Prins R. // Molecular Physics. 1970. V. 19. P. 603 – 612.

9 Kaeriyama K, Shimura Yu. // Journal Polymer Science Polymer Chemical Edition. 1972. V. 10. P. 2833 – 2840.

10 Леплянин Г.В., Салимгареева В.Н., Санникова Н.С. // Башкирский химический журнал. 1995. Т. 2. № 2. С. 39 – 43.

11 Benoit H., Crubisic L., Rempp P.A. // Journal Polymer Science. B. 1967. V. 5. № 9. P. 753 - 759

Взаимодействие замещенных изохинолинов с фуран-2,3-дионами и их производными*

Халтурина В.В.,*[а] Шкляев Ю.В.,[а] Алиев З.Г.,[б] Масливец А.Н.[в]

[а] Институт технической химии УрО РАН, ул. Академика Королева, 3, Пермь. Факс: 834 2237 8262; тел: 834 2237 8289; E-mail: yushka@newmail.ru
[б] Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка. E-mail: aliev@icp.ac.ru
[в] Пермский государственный университет, ул. Букирева, 15, Пермь. Факс: 834 2239 6367; тел: 834 2239 6367; E-mail: koh2@psu.ru

Исследовано взаимодействие 5-арилфуран-2,3-дионов и их производных с замещенными изохинолинами, приводящее к образованию продуктов ацилирования наиболее электрофильного центра изохинолинов

Введение

В литературе имеются противоречивые сведения о взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. Описано образование продуктов как NH-ацилирования[1], так и β-CH-ацилирования[2] енаминоформы изохинолинов – соответственно N- или C-ароилпирувоилпроизводных. Нами предпринято исследование указанного взаимодействия для определения структуры образующихся продуктов современными физико-химическими методами исследования.

Результаты и обсуждение

При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов (I) с 3,4-дигидроизохинолинами (II) (схема 1) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абс. хлороформе или абс. бензоле в течение 2-30 мин (до исчезновения ярко-желтой окраски исходного фурандиона) с хорошими выходами получены (2*Z*,5*Z*)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионы (III), структура которых подтверждена данными РСА (рис. 1).

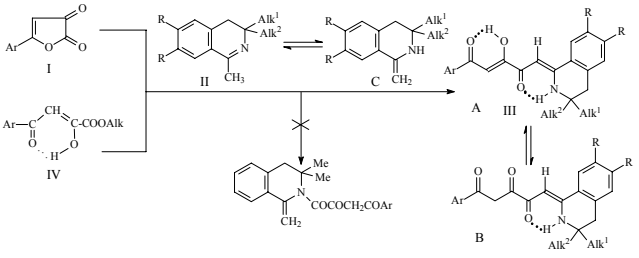


Схема 1

Спектральные характеристики соединений (III) свидетельствуют о их существовании в растворе ДМСО-d_6 в смеси кетоенольной формы A и дикетонной формы B в соотношении ~9:1. Соединения (III) – продукты β-CH ацилирования фурандионами (I) енаминофрагмента таутомерной енаминоформы C изохинолинов (II).

В продолжение этих исследований изучено взаимодействие (*Z*)-алкил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов (алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот) (IV) с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (II). Интерес к указанному взаимодействию вызван тем, что эфиры (IV) – продукты раскрытия цикла фурандионов (I) спиртами – обычно проявляют отличные от фурандионов (I) химические свойства. Эфиры

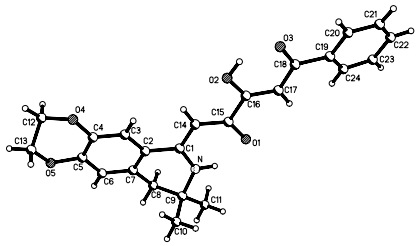


Рис. 1

(IV) могут быть синтезированы конденсацией Кляйзена ацетофенонов с диалкилоксалатами и являются более доступными соединениями, чем фурандионы (I).

При взаимодействии (*Z*)-алкил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов (IV) с изохинолинами (II) (схема1) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в среде абсолютного хлороформа в течение 5-7 ч при хроматографическом контроле за ходом реакции образуются соединения (III), идентифицированные путем сравнения с заведомо известными образцами. По-видимому, при указываемом взаимодействии происходит ацилирование группы β-CH таутомерной енаминоформы C изохинолинов (II) сложноэфирной группой соединений (IV), что является для них нехарактерным – обычно при реакциях соединений (IV) с нуклеофилами происходит замещение у наиболее электрофильного α-углеродного атома.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032)*

При взаимодействии соединений (III) с о-фенилендиамином (схема 2) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте или уксусной

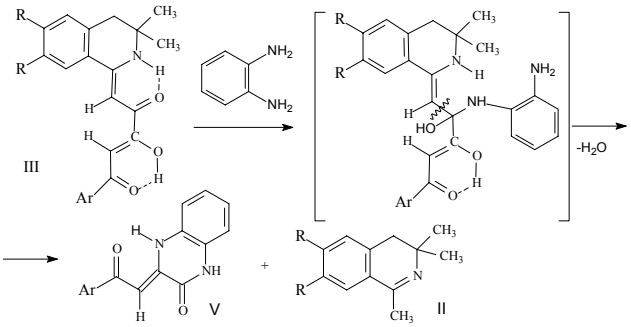


Схема 2

кислоте в течение 1 часа образуются *Z*-3-фенацилиден-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалоны (V), идентифицированные путём сравнения с заведомо известными образцами. По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит атака аминогруппой реагента атома углерода в положении *4* боковой цепи соединений (III) с отщеплением изохинолина (II).

При взаимодействии соединений (III) с

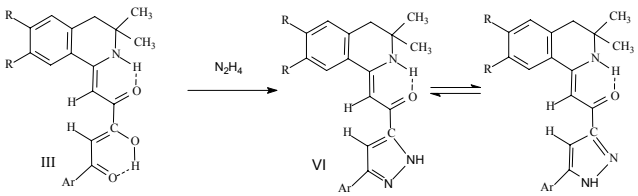


Схема 3

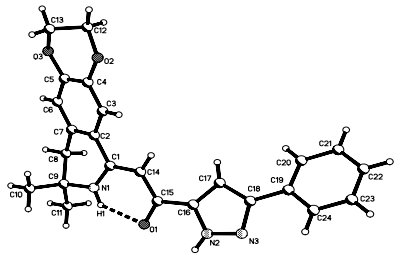


Рис. 2

гидразином (схема3) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте в течение 30 мин образуются продукты атаки аминогруппами гидразина енолизованного *β*-дикетонного фрагмента соединений (III) – 3,3-диметил-1-[3(5)-арил-1*H*-пиразол-5(3)-ил-*Z*-метилен]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (VI), структура которых подтверждена данными РСА (рис. 2).

В продолжение описанных исследований нами предпринято исследование взаимодействия изохинолинов с ароилкетенами (VII), генерируемыми термическим декарбонилированием 5-арилфуран-2,3-дионов. Изучить указанное взаимодействие напрямую не удалось, поскольку изохинолины реагируют с фурандионами (I) при температуре, ниже требуемой для их термического декарбонилирования, поэтому для генерирования ароилкетенов использован другой метод – реакция термического отщепления молекулы ацетона из 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов.

При взаимодействии 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов (VIII) с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (II) (схема4) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абс. толуоле в течение 60 мин образуются продукты *β*-CH ацилирования ароилкетенами (VII) енаминофрагмента таутомерной енаминоформы

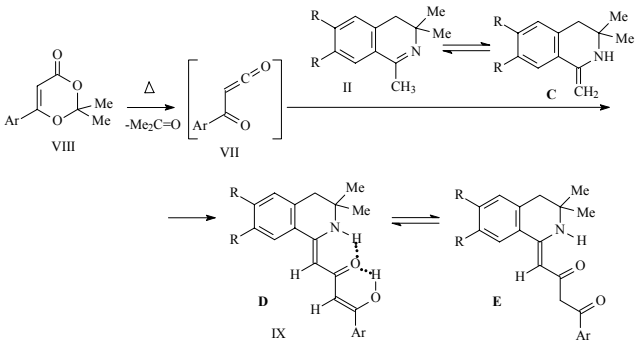


Схема 4

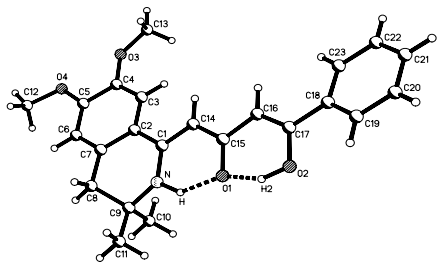


Рис. 3

изохинолина - (1*Z*,3*Z*)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-бут-3-ен-4-оны (IX), структура которых подтверждена данными РСА (рис. 3). Спектральные характеристики соединений (IX) свидетельствуют о их существовании в растворе ДМСО-d_6 в виде смеси кетоенольной формы D и дикетонной формы E в соотношении ~9:1.

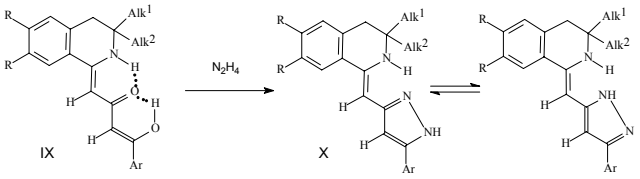


Схема 5

При взаимодействии соединений (IX) с гидразином (схема5) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте в течение 60 мин образуются продукты атаки аминогруппами гидразина енолизованного *β*-дикетонного фрагмента соединений (IX) – 3,3-диалкил-1-[3(5)-арил-1*H*-пиразол-5(3)-ил)метилен]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (X).

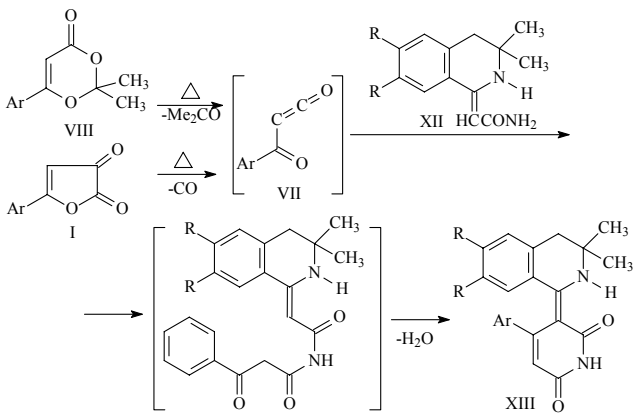


Схема 6

При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов (I) или 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов (VIII) с амидами изохинолинилиденуксусных кислот (XII) (схема 6) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абс. бензоле в течение 2 ч образуются 4-арил-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)пиридин-2,6(1*H*,3*H*)-дионы (XIII).

Образование соединений (XIII) происходит, по-видимому, вследствие ацилирования первичной группы NH_2 амидов изохинолинилиденуксусных кислот (XII) ароилкетенами (VII), генерируемыми при термическом декарбонилировании фурандионов (I) или термическом отщеплении молекулы ацетона из диоксинонов (VIII), с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Библиографический список

1 Андрейчиков Ю.С., Шкляев В.С., Александров Б.Б., Ионов Ю.В., Вахрин М.И. // *Химия гетероциклических соединений.* **1982**. С. 420.

2 Шкляев Ю.В., Масливец А.Н. // *Журнал органической химии.* **1996**. *Т. 32*. С. 319.

Поляризационный эффект в галогенцентрированных катион-радикалах по данным рентгено- и фотоэлектронной спектроскопии

Хамалетдинова Н.М., Егорочкин А.Н., Кузнецова О.В.

Институт металлорганической химии им. Г.А.Разуваева РАН

Для серии X-Cl рассмотрены сдвиги частоты Δν валентного колебания связи O-H в ИК-спектре фенола при образовании комплексов с водородной связью $Ph-\overset{\delta-}{O}-H\ldots\overset{\delta+}{Cl}-X$. В данных H-комплексах заряд δ+ на реакционном центре (атом Cl) меньше, чем в катион-радикалах $Cl^{\bullet+}$–X. Поэтому в соответствии с уравнением (5) при переходе от катион-радикалов к H-комплексам поляризационный эффект ослабевает.

В многочисленных работах установлено, что электронные взаимодействия между заместителями X и реакционным центром R_C в нейтральных R_CBX и заряженных системах $R_C^{\bullet+}BX$ (B – мостик, разделяющий X и R_C) различаются. В молекулах R_CBX это взаимодействие (в отсутствие стерических факторов) осуществляется по индуктивному и резонансному механизмам. В электронодефицитных системах $R_C^{q+}BX$, содержащих положительный заряд q^+ на R_C, может действовать также третий эффект – поляризационный [1, 2]. До настоящего времени поляризационный эффект в электронодефицитных системах исследован недостаточно.

В данной работе проанализировано влияние заместителей на энергии ионизации остовных (1s, 2s, 2p, 3d) и валентных электронов атомов фтора, хлора, брома и йода в 27 реакционных сериях галогенпроизводных.

Наиболее перспективными методами изучения катион-радикалов являются рентгено- и фотоэлектронная спектроскопия. Эти методы основаны на газофазной реакции

$$R_CBX \xrightarrow{h\nu} R_C^{\bullet+}BX + e^- \qquad (1)$$

В каждой реакционной серии R_CBX реакционный центр R_C и мостик B сохраняются постоянными, а отрыв остовного или валентного электрона происходит только от R_C, но не от заместителя X.

Традиционно энергия ионизации в рентгеноэлектронной спектроскопии именуется энергией связи $E_{св}$, а в фотоэлектронной – потенциалом ионизации *IP*.

В работе использован корреляционный анализ, в основе которого лежит принцип линейности свободных энергий (ПЛСЭ). Таким образом, для справедливости наших рассуждений рассмотренные свойства должны подчиняться данному принципу. Согласно ПЛСЭ, изменение свойств $P(E_{св}, IP)$ под влиянием заместителей X должно быть прямо пропорциональным изменению энергии Гиббса ΔG^0 под влиянием тех же заместителей.

Действительно, уравнение Гиббса-Гельмгольца для стандартной свободной энергии $\Delta_rG^0(T)$ процесса (1) имеет вид

$$\Delta_rG^0(T) = \Delta_rH^0(T) - T\Delta_rS^0(T), \qquad (2)$$

где $\Delta_rH^0(T)$ и $\Delta_rS^0(T)$ – стандартные энтальпия и энтропия процесса (1).

По определению [3] энергия ионизации *E* – это стандартная энтальпия $\Delta_rH^0(T)$ реакции (1). Кроме того, рассмотрение процессов ионизации разнообразных молекул показало, что энтропийный вклад $T\Delta_rS^0(T)$ в $\Delta_rG^0(T)$ составляет не больше, чем 5% [4]. Поэтому уравнение (2) можно записать в хорошем приближении в виде

$$\Delta_rG^0(T) \approx E \qquad (3)$$

Из уравнения (3) следует, что изменение свободной энергии $\Delta_rG^0(T)$ реакции (1), вызываемое заместителями X, линейно пропорционально изменению энергии ионизации *E* (а, следовательно, $E_{св}$ и *IP*) под влиянием X.

Реакционные серии R_CBX, участвующие в процессах ионизации (1), можно разделить на так называемые классические и неклассические.

К классическим относятся серии 1,4-$R_CC_6H_4X$ либо R_CBX, мостик B которых длиннее *пара*-фениленового фрагмента. Кроме того, в идеальной классической серии прямое полярное сопряжение между X и R_C является пренебрежимо малым. В неклассических сериях R_CBX и R_CX мостик B короче *пара*-фениленового фрагмента или отсутствует.

Классические и неклассические реакционные серии, несущие положительный или отрицательный заряд q на R_C, резко различаются по эффектам заместителей X.

Рассмотренный принцип линейности свободных энергий обычно применяется в виде корреляционных уравнений Гаммета-Тафта.

Так, для изученных свойств были получены трёхпараметровые корреляционные уравнения

$$P = a + b\sigma_I + c\sigma_R(\sigma_R^+) + d\sigma_\alpha, \qquad (4)$$

где σ_I – индуктивная константа X, параметры σ_R и σ_R^+ характеризуют резонансный эффект заместителей X соответственно при малом и большом положительном заряде на R_c, σ_α – поляризационная константа заместителя X.

Высокие статистические показатели (коэффициент корреляции r и стандартная ошибка аппроксимации S_Y) полученных соотношений (4) свидетельствуют о значимости слагаемого $c\sigma_\alpha$. Это является доказательством того, что изученные свойства зависят от индуктивного, резонансного и ранее не принимавшегося во внимание поляризационного эффекта заместителей. Вклад последнего эффекта изменяется в широких пределах и в отдельных случаях превышает 50%.

Поляризационный эффект в неклассических системах $R_C^{q+}BX$ представляет собой ион-дипольное электростатическое взаимодействие заряда q на R_C с диполем, который заряд индуцирует в заместителе X. Энергия E_{es} этого взаимодействия выражается формулой

$$E_{es} = -q^2\alpha/(2\varepsilon r^4), \quad (5)$$

где α – поляризуемость X, r – расстояние между зарядом и наведенным им диполем [5].

Поляризационный эффект можно охарактеризовать как константами σ_α заместителей X, так и энергией E_{es}. Из соотношения (5) видно, что этот эффект резко уменьшается при увеличении расстояния r. В традиционной системе корреляционных уравнений Гаммета-Тафта, которая разработана для классических реакционных серий, отличающихся большими значениями r, понятие поляризационного эффекта отсутствует. Поэтому для типичной классической серии 1, 4-FC_6H_4X энергия связи E_{es}(F 1s) зависит только от индуктивного и резонансного эффектов заместителей X. Иначе говоря, в катион-радикалах 1,4-$F^{\bullet+}C_6H_4X$ поляризационный эффект не существует.

Известно, что остовные электроны практически не участвуют в образовании химических связей. Тем не менее, доказано, что в самых разнообразных сериях R_CBX и R_CX заместители X влияют на энергии связи $E_{св}$.

В упрощенной модели влияния X на $E_{св}$ [6] считается, что в молекуле BX_n валентные электроны реакционного центра (атома B) и заместителей X распределены равномерно по электростатическим сферам с радиусами R_B и R_X (R_X>R_B). Эффективный заряд Q атома B создает внутри сферы потенциал $Q/(4\pi\varepsilon_0 R_B)$, под воздействием которого находятся остовные электроны этого атома. В действительности заряд Q не локализован на B, а может частично смещаться к заместителям X. Поэтому влияние валентных электронов, принадлежащих B и X, на энергию связи $E_{св}$ остовных электронов атома B определяется выражением

$$E_{св} = \frac{Q}{4\pi\varepsilon_0}\left(\frac{1}{R\hat{a}} - \frac{1}{R_X}\right) \quad (6)$$

Таким образом, изменение энергии связи $E_{св}$ остовных электронов реакционного центра B под влиянием заместителей X является результатом воздействия X на валентные электроны B, а, следовательно, на эффективный заряд Q атома B. В различных реакционных сериях экспериментальные энергии $E_{св}$ связаны линейными зависимостями с расчетными значениями Q [6, 7].

Наряду с экспериментальными значениями энергии связи $E_{св}$, нами рассмотрены значения $E_{св}$, вычисленные современными квантовохимическими методами, а также потенциалы ионизации IP. Установлено, что в пределах одной серии вклады поляризационного эффекта в общее изменение энергий связи $E_{св}$ и потенциалов ионизации IP мало отличаются по величине. Кроме того, для серий F-X и Cl-X расчетные значения энергий связи $E_{св,р}$ хорошо согласуются с экспериментальными величинами $E_{св}$.

Таким образом, корреляционный анализ как экспериментальных $E_{св}$ и IP, так и расчетных значений $E_{св,р}$ свидетельствуют о влиянии поляризационного эффекта на энергии ионизации остовных и валентных электронов галогенпроизводных.

Для серии X-Cl рассмотрены сдвиги частоты Δν валентного колебания связи O-H в ИК-спектре фенола при образовании комплексов с водородной связью $Ph-\overset{\delta-}{O}-H\cdots\overset{\delta+}{Cl}-X$. В данных H-комплексах заряд δ+ на реакционном центре (атом Cl) меньше, чем в катион-радикалах $Cl^{\bullet+}$–X. Поэтому в соответствии с уравнением (5) при переходе от катион-радикалов к H-комплексам поляризационный эффект ослабевает.

Библиографический список

1. *Егорочкин А.Н., Кузнецова О.В* // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 2. С. 298.
2. *Егорочкин А.Н., Кузнецова О.В.* // ЖОрХ. 2006. Т. 42. Вып. 2. С. 192.
3. *Термодинамические свойства индивидуальных веществ*, под ред. В.П. Глушко, Изд-во АН СССР, Москва, 1962, **2**.
4. *Егорочкин А.Н., Воронков М. Г., Здеренова О.В., Скобелева С.Е.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2001. № 1. С. 41.
5. *Pacey P. D., Tan Q.*-T. // J. Phys. Chem. 1995. Vol. 99. N 50. P. 17729.
6. *Карлсон Т.А. Фотоэлектронная и Оже-спектроскопия.* Л.: Машиностроение, 1981. 431с.
7. *Вовна В.И.* Электронная структура органических соединений. М.: Наука, 1991. 247 с.

Особенности взаимодействия замещенных 1,2-нафтохинонов с третичными фосфинами

Хасиятуллина Н.Р., Богданов А.В., Миронов В.Ф., Волошина А.Д., Зобов В.В., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А.

ИОФХ им. А.Е.Брбузова КазНЦ РАН, ул. Арбузова, 8, г. Казань. Факс: (843)273-18-72; тел: (843)2727384;E-mail: knadya@iopc.knc.ru

Исследовано взаимодействие различных производных трехвалентного фосфора с замещенными 1,2-нафтохинонами. Показано, что в зависимости от природы используемого фосфина и структуры нафтохинона могут реализовываться различные направления протекания реакции.

Введение

Орто-хиноны и родственные им соединения находят широкое применение в современном органическом синтезе. Производные хинонов интенсивно используются в синтезе металлокомплексов, гетероциклических соединений и энантиоселективном синтезе**.** Производные *орто*-хинонов обладают широким спектром биологической активности[1-4].

Известно, что взаимодействие *орто*-хинонов с производными трехвалентного фосфора протекает достаточно легко. Получающиеся при этом производные пентакоординированного атома фосфора, содержащие диоксафосфоленовый цикл, также находят широкое применение в органическом синтезе[5,6]. Анализ литературных данных показал, что наименее исследованными соединениями в реакциях с производными трехвалентного фосфора остаются 1,2-нафтохиноны. Известно, что они реагируют с фосфитами с образованием фосфоранов[7]. 1,2-Нафтохинон[8] и его галогензамещенные производные[9-11] подвергаются региоселективному фосфорилированию в четвертое положение под действием трифенилфосфина, гексаэтилтриамидофосфита или три(*н*-бутил)фосфина в мягких условиях с образованием соответствующих фосфобетаинов со связью фосфор–углерод. Известно, что многие 4-замещенные производные 1,2-нафтохионов также проявляют разнообразную биологическую активность[12].

В данной работе показано, что синтетический результат реакции производных 1,2-нафтохинона, а также биологическая активность конечных продуктов реакций, существенным образом зависит и от природы исходного третичного фосфина, и положения заместителей в 1,2-нафтохиноне.

Обсуждение результатов

Ранее нами было показано, что реакция 1,2-нафтохинона с различными производными трехвалентного фосфора с последующей обработкой образующихся фосфобетаинов бромом или кислотами приводит к образованию фосфорсодержащих 1,2-нафтохинонов или 1,2-дигидроксинафталинов соответственно[9-11]. В настоящем сообщении приводятся первые данные по синтезу и изучению некоторых биологических свойств новых 1,2-дигидроксинафталинов, содержащих фосфониевый фрагмент в положении 4 нафталинового ядра. Нами было показано, что уменьшение нуклеофильности исходных соединений трехвалентного фосфора в ряду трис(диэтиламино)фосфин - три(*н*-бутил)фосфин – трифенилфосфин не влияет на региохимию фосфорилирования производных 1,2-нафтохинона **1** и с хорошими выходами образуются фосфобетаины **2**. Показано, что полученные фосфобетаины являются хорошими протоноакцепторами, и в результате взаимодействия с кислотами различной силы дают соответствующие соли 1,2-дигидроксинафтилфосфония **3**, состав и структура которых подтверждена данными физико-химических методов (схема 1).

В ходе проведенных испытаний была установлена связь структуры исследованных соединений с

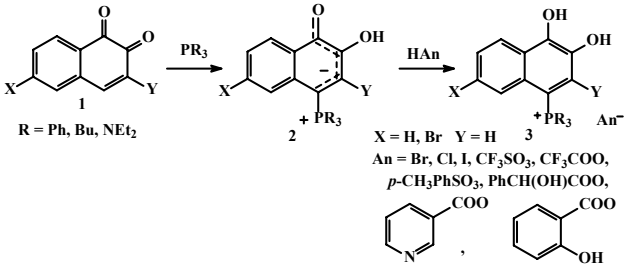


Схема 1. Образование дигидроксинафтилфосфониевых солей

их биологической активностью. Наибольшая бактериостатическая, равно как и фунгистатическая активность наблюдалась у фосфониевых солей на основе трибутилфосфина по сравнению с фенилзамещенными производными. Было также установлено, что биологическая активность полученных фосфониевых солей зависит не только от структуры фосфониевой части, но и в значительной степени от природы противоиона.

Структура исходных соединений влияет и на направление протекания реакции. Так, использование фосфинов, содержащих акцепторные заместители,

например, три(2-цианоэтил)фосфина, реализуется классическое присоединение производного P(III) к 3-бром-1,2-нафтохинону, приводящее к образованию гидролитически неустойчивого фосфорана **4**, мягкий гидролиз которого приводит к образованию 3-бром-1,2-дигидроксинафталина **5** (схема 2).

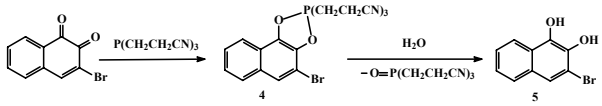


Схема 2. Взаимодействие 3-бром-1,2-нафтохинона с три(2-цианэтил)фосфином

Оказалось, что синтетический результат исследуемой реакции зависит и от положения заместителя в исходном нафтохиноне. Так, при использовании в аналогичной реакции 6-бром - производного в качестве продуктов реакции были выделены *трис*(2-цианоэтил)фосфиноксид и тетрагидроксибинафтил **6**, в котором два нафталиновых ядра связаны $C^4 - C^{4'}$-связью(схема 3).

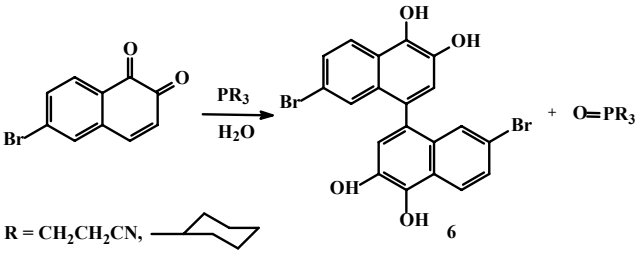


Схема 3. Образоваие 1,1′,2,2′-тетрагидроксибинафтилов

Нами также было показано, что более донорный трициклогексилфосфин также способен реагировать с хиноном подобно вышеописанному цианосодержащему фосфину с образованием продукта арил-арильного сочетания (схема 3).

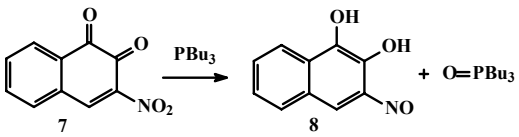


Схема 4. Взаимодействие 3-нитро-1,2-нафтохинона с три(*н*-бутил)фосфином

Использование в исследуемой реакции 3-нитро-1,2-нафтохинона приводит к образованию 3-нитрозо-1,2-нафталиндиола **8** и соответствующего фосфиноксида (схема 4).

Экспериментальная часть

1,2-дигидроксинафтилфосфониевые соли были синтезированы по описаным ранее методикам[9-11]. Все производные были получены взаимодействием нафтохинонов с соответствующими третичными фосфинами. Реакции проводились в сухом хлористом метилене в атмосфере аргона. Продукты реакции перекристаллизовывались из бензола или отмывались сухим диэтиловым эфиром.

При изучении антимикробной активности в качестве тест-объектов использовали микроорганизмы: Staphylococcus aureus 209-P, Escherichia coli F-50, Bacillus cereus 8035, Aspirgillus niger BKMF-1119, Trichophiton mentagrophytes-1773, Candida albikans 855-653. Бактериостатические и фунгистатические свойства изучали методом серийных разведений в жидкой питательной среде. В качестве эталонов использовались препараты ципрофлоксацин и клотримазол.

Библиографический список

1 M. Oh, G.B. Carpenter, D.A. Sweigart // Accounts of Chemical Research. **2004**, *V. 37*, P. 1-11.

2 H. Amouri, J. Le Bras // Accounts of Chemical Research **2002**, *V.* ***35***, P. 501-510.

3 M. Albrecht // Chemical Society Reviews. **1998**, *V.* ***28***, P. 281-287.

4 C.-C. Liao, R.K. Peddinti // Accounts of Chemical Research. **2002**, *V.* ***35***, P. 856-866.

5 D. Magdziak, S.J. Meek, T.R.R. Pettus // Chemical Reviews. **2004**, *V.* ***104***, P. 1383-1429.

6 (a) H. Fauduet, R. Burgada // Synthesis. **1980**, *V .****8***, P. 642; (b) D. B. Denney, D. Z. Denney, D. M. Gavrilovich, Ph. J. Hammond, Ch. Huang, K.-S. Tseng // Journal of the American Chemical Society. **1980**, *V.* ***102***, P. 7072; (c) F. Ramirez, A. V. Patwardhan, H. J. Kugler, C. P. Smith // Journal of the American Chemical Society. **1967**, *V.* ***89***, P. 6267;

7 (a) А. А. Кутырев, В. В. Москва // Успехи имии. **1987**, *Вып.* ***56***, С. 1798; (b) F. H. Osman, F. A. El-Samahy // Chemical Reviews. **2002**, *V.* ***102***, P. 629.

8 B. Tapodi, G. Speier, M. Giorgi, M. Reglier, T. Funabiki, L. Korecz, A.Rockenbauer // Inorganic Chemistry Communications. **2006**, *V.* ***9***, P. 367.

9 А. В. Богданов, Н. Р. Хасиятуллина, В. Ф. Миронов, А. И. Коновалов, А. А. Баландина, Ш. К. Латыпов // Журнал органической химии. **2005**, *Вып.* ***41***, С. 1845.

10 A. V. Bogdanov, V. F. Mironov, N. R. Khasiyatullina, D. B. Krivolapov, I. A. Litvinov, A. I. Konovalov // Mendeleev Communications. **2007**, *V.* ***17***, P. 183.

11 А. В. Богданов, В. Ф. Миронов, Н. Р. Хасиятуллина, А. И. Коновалов // Известия академии наук. Серия химическая. **2007**, *Вып.* ***56***, С. 534.

12 (a) F. J. Bullock, J. F. Tweedie, D. D. McRitchie, M. A. Tucker // Journal of Medicinal Chemistry. **1970**, *V.* ***13***, P. 97; (b) E. F. Elslager, L. M. Werbel, D. F. Worth // Journal of Medicinal Chemistry. **1970**, *V.* ***13***, P. 104; (c) J. H. Ahn, S. Y. Cho, S. Y. Chu, S. H. Jung, Y. S. Jung, J. Y. Baek, I. K. Choi, E. Y. Shin, S. K. Kang, S. S. Kim, H. G. Cheon, S.-D. Yang, J.-K. Choi // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2002**, *V.* ***12***, P. 1941.

Новые методы синтеза некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового излучения

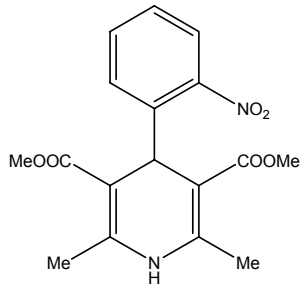
Хрусталёв Д.П.

Институт органического синтеза и углехимии РК, ул. Алиханова 20-11,Караганда. Факс: 87212413866; тел:87212411329; E-mail:khrustalev@bk.ru

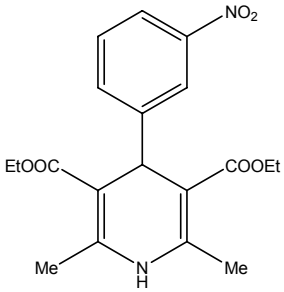
Актуальность исследования и разработки новых методов синтеза 1,4-дигидропиридинов объясняется наличием у последних ценных биологически активных свойств. Некоторые производные этого ряда являются известными лекарственными препаратами. В статье приведено описание новых методов синтеза производных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения.

Введение

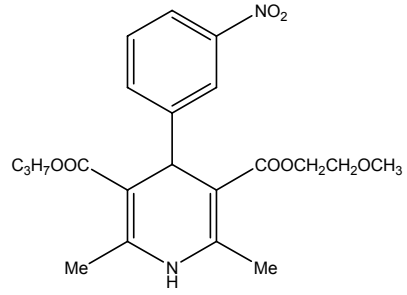
В числе производных 1,4-дигидропиридинов известны эффективные лекарственные препараты, широко применяемые в медицинской практике в качестве блокаторов медленных кальциевых каналов, и применяются для лечения гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики и лечения инсультов[1]. Строение и торговое название наиболее известных из них приведено ниже[2].



Нифедипин



Нитрендипин



Нимотоп

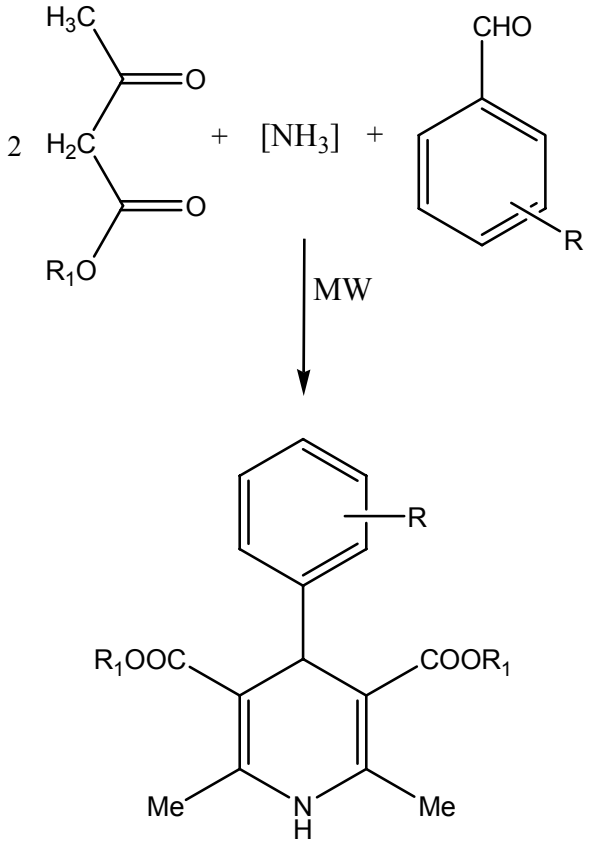
Схема 1 Наиболее распространенные представители 1,4-дигидропиридинов

Результаты и обсуждение

К настоящему времени описано несколько конвекционных способов синтеза производных 1,4-дигидропиридинов, однако всех их объединяет один недостаток – длительность проведения реакции[2-5].

Преимущества микроволнового нагрева известны: высокая скорость нагрева, безинерционность. К перечисленному необходимо добавить, что в ряде случаев время реакции уменьшается в сотни и даже тысячи раз, а выход и чистота желаемого продукта увеличиваются.

Нами было изучено трехкомпонентное взаимодействие донора аммиака, этилового эфира ацетоуксусной кислоты и ароматических альдегидов в условиях микроволнового облучения по следующей схеме:



R= Ph (1); $CH_3OC_6H_4$ (2); 2-$NO_2C_6H_4$ (3)
R_1= Et (a); Me (b)

Схема 2 Синтез 1,4-дигидропиридинов

Безусловно, наибольший практический интерес в исследовании этой реакции заключался в изучении возможности применения водного раствора аммиака в условиях микроволнового облучения. Были

опасения, что аммиак испарится раньше, чем вступит в реакцию. Однако выход желаемого продукта в указанных условиях составил 62-70%, что сопоставимо с выходами соответствующих продуктов в условиях конвекционного нагрева[2-5].

Нами было предположено, что выход продукта реакции можно увеличить, если уменьшить летучесть аммиака. Для этой цели водный раствор аммиака (25%) растворялся в трехкратном избытке уксусной кислоты. Соль образованная слабым основанием и слабой кислотой весьма легко гидролизуется, но летучесть аммиака при этом сильно снижается. Также необходимо заметить, что аммонийные соли сильно поглощают микроволновое излучение и это свойство используется для более сильного разогрева маловосприимчивых к СВЧ жидкостей. Ион аммония, получая порцию излучения, нагревается, переходя в возбужденное состояние, что приводит, в свою очередь к более быстрому и более полному протеканию реакции. Применение уксусной кислоты в качестве растворителя позволило повысить выход до 82-86%.

Также нами была изучена возможность генерирования аммиака in situ разложением карбоната аммония. Для этого смесь карбоната аммония, бензальдегида и этилового эфира ацетоуксусной кислоты нагревалась в микроволновой установке в течение 5-10 мин при мощности излучателя 150 Вт. В этом случае выходы составили 53-70%, что несколько хуже, чем для описанных ранее примеров.

Одним из специфических направлений синтеза, применяемых исключительно в синтезах в условиях микроволнового облучения – это синтезы на подложке. Подложкой является инертный материал, прозрачный для микроволнового излучения (силикагель, окись алюминия, цеолит), который пропитывается реакционной смесью. Обзор литературы показывает, что использование подложки, как правило, приводит к увеличению выхода и меньшему осмолению продуктов реакции[6]. Некоторые авторы полагают, что за счет адсорбированной на поверхности подложки воды, в микроволновом поле поверхность подложки способна оказывать каталитическое действие на многие химические реакции. В некоторых случаях, что определяется спецификой реакции, поверхность подложки активируется теми или иными реагентами.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза 3,4-дигидропиридинов в классических условиях. Раствор 0,2 моль соответствующего альдегида, 52,0 г (0,4 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 40 мл этанола и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака. Смесь кипятится с обратным холодильником 2-8 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Продукт закристаллизовывают добавляя в раствор 500 мл ледяной воды. Полученный осадок очищают перекристаллизацией из этанола5.

Синтез производных 3,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения.

Метод А. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 0,01 моль соответствующего альдегида, 10 мл 25%-ного водного раствора аммиака и 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 5 мин при мощности 150 Вт с перерывами через каждые 1-2 мин. Полноту протекания реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок перекристаллизовывали из этанола.

Метод Б. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 5 мл ледяной уксусной кислоты, затем постепенно при перемешивании прибавляли 25%-ный водный раствор аммиака до появления устойчивого запаха аммиака. После этого к реакционной смеси добавляли 0,01 моль соответствующего альдегида и 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 5-10 мин при мощности 150 Вт с перерывами через каждые 1-2 мин. Полноту протекания реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок перекристаллизовывали из этанола.

Метод В. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 0,015 моль соответствующего альдегида, 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 0,72 г (0,0075 моль) карбоната аммония. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 15-20 мин при мощности 150 Вт с перерывами через каждые 5 мин. Полноту протекания реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок перекристаллизовывали из этанола.

Метод Г. В термостойкий стакан было помещено 20 г силикагеля. Подложку пропитали смесью 0,015 моль соответствующего альдегида, 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 20 мл концентрированного раствора аммиака (25%). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 1-3 мин при мощности 600 Вт с перерывами через каждые 30 секунд. Образовавшийся продукт экстрагировали и перекристаллизовывали из этанола.

Физико-химические свойства веществ (1-3) совпали с описанными в литературе и представлены в таблице 1. Также в таблице 1 приведены значения выхода веществ (1-3) в зависимости от используемого метода. ИК-спектры записаны на спектрофотометре Nicolet 5700 в таблетках KBr, ЯМР1Н спектры записаны на приборе Bruker DRX500 SF=500.13 MHz.

4-фенил-2,6-диметил-3,5-дикарбэтокси-1,4-дигидропиридин (1а): т.пл. 145-146^{o}C. Найдено, %: C, 69,25; H, 7,11. $C_{19}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: C, 69,28;

H, 7,04. ИК (KBr):υ 3324, 3060, 2982, 1688, 1647, 1487, 1050, 827, 703. ЯМР-^{1}H (DMSO-d5): σ 1.13 (t, 6H), 2.50 (s, 6H), 4.00 (s, 4H), 4.85 (m, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H).

4-(4-метокси)-2,6-диметил-3,5-дикарбометокси-1,4-дигидропиридин (2b): т.пл. 170-172^{o}C. Найдено, %: C, 65,31; H, 6,40. $C_{18}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: C, 65,24; H, 6,39. ИК (KBr):υ 3365, 3096, 2950, 2838, 1680, 1653, 1265, 1131, 1049, 942, 745. ЯМР-^{1}H (DMSO-d5): σ 2.33(s, 6H), 3.65 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.94 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.11-7.35 (m, 4H).

4-(2-нитрофенил)-2,6-диметил-3,5-дикарбоэтокси-1,4-дигидропиридин (3a): т.пл. 120-122^{o}C. Найдено, %: C, 60,91; H, 5,98. $C_{19}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 60,95; H, 5,92. ИК (KBr):υ 3330, 3101, 2996, 2952, 2849, 1682, 1647, 1495, 1052, 829, 712. ЯМР-^{1}H (DMSO-d5): σ 1.13 (t, 6H), 2.35 (s, 6H), 3.98 (m, 4H), 5.1 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 9.1(s, 1H).

Таблица Физико-химические свойства (1-3)

Продукт	Выход				Кл.усл[5].	Т. Пл.
	А	Б	В	Г		
1a	70	86	65	85	65	144-146
2b	68	83	70	82	70	108-112
3a	62	82	53	80	62	136-137

Библиографический список

1. Моисеев В.С.// Клиническая фармакология и терапия. **2006.** Т15. №3. С.45-48.
2. C.O. Kappe. //Molecules. **1998.** N 3. P. 1-9.
3. Патент 4814455 USA. Dihidro-3,5-dicarboxylates/ G.S. Poindexter. Заявлено **23.03.1989**; опубл. http://www.pat2pdf.org
4. Патент N 3905970 USA. 1,4-Dihydropyridine carboxylic acid ester/ F. Bossert. Заявлено **16.09.1975**; опубл. http://www.pat2pdf.org
5. Патент N 3644627 USA. Pharmaceutical composition and method for producing coronary dilation with 4-aril-1,4-dihydropyridine derivatives./ F. Bossert. Заявлено **22.02.1972**; опубл. http://www.pat2pdf.org
6. Kappe C.O.// Controlled microwave heating in modern organic synthesis. Angew. Chem. Int. Ed. **2004**. N 43. P. 6250-6284

Синтез и реакционная способность цианогуанидиновых комплексов платины*

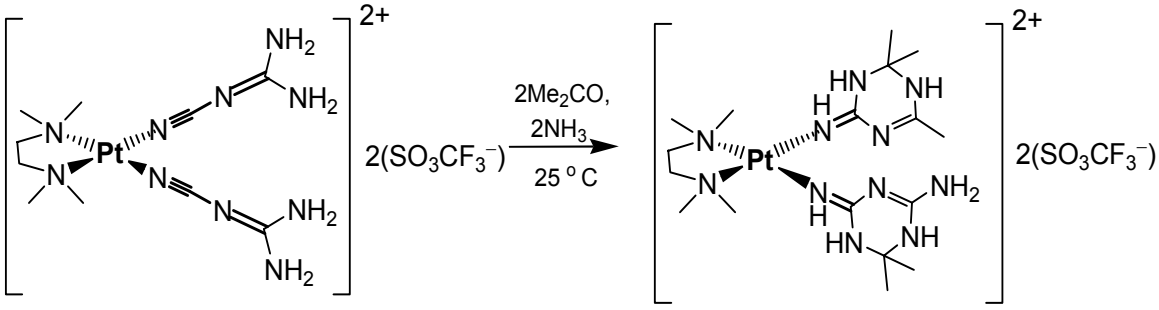
Цховребов А.Г., Бокач Н.А.,* Кукушкин В.Ю.

Химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, E-mail: tsh88@bk.ru

Соединения переходных металлов с цианогуанидином ($N{\equiv}CN{=}C(NH_2)_2$) и их реакционная способность к настоящему времени практически не исследованы [1]. Цианогуанидин, координированный к металлоцентру, представляет интерес в качестве прекурсора в синтезе более сложных соединений, содержащих большое количество атомов азота. Нами синтезирован ряд новых комплексов платины(II) и платины(IV), содержащих цианогуанадин в качестве лиганда. Полученные соединения были охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа (элементный анализ, ЭС-масс-спектрометрия, ИК, ЯМР ^1H, $^{13}C\{^1H\}$), а их строение в твердой фазе изучено с помощью метода РСтА.

В рамках настоящего проекта исследована реакционная способность координированного цианогуанидина на примере взаимодействия комплекса *cis*-$[Pt(tmeda)\{\underline{N}{\equiv}CN{=}C(NH_2)_2\}_2](SO_3CF_3)_2$ с аммиаком в среде ацетона. Установлено, что реакция протекает в соответствии с приведенной ниже схемой:

В докладе будут обсуждаться возможные механизмы протекания вышеупомянутого процесса.



Библиографический список

[1] C. M. P. Ferreira, V. Yu. Kukushkin, et al. “Bifunctional activation of cyanoguanidine. Synthesis and molecular structure of azametallacycle *cis*-$[(PPh_3)_2Pt\{NHC(OMe){=}NC(NH_2){=}NH\}][BPh_4]$” // *Inorg. Chim. Acta*, **265**, 1997, 267.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 08-03-00631, 08-03-00247).*

Синтез и исследование водорастворимых полиолатов кремния и гидрогелей на их основе*

Шадрина Е.В.,*[а] Хонина Т.Г.,[а] Бойко А.А.,[а] Ларионов Л.П.,[б] Волков А.А.,[б] Ганебных И.Н.,[а] Первова М.Г.,[а] Чупахин О.Н.[а]

[а]Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. С.Ковалевской/Академическая, д.22/20, Екатеринбург. Факс: (343) 374 1189; тел: (343) 362 3485; E-mail: khonina@ios.uran.ru
[б]Уральская государственная медицинская академия Росздрава, ул. Репина, д.3, Екатеринбург. Факс: (343)371 6400; тел: (343) 242 4533; E-mail: pharmusma@rambler.ru

Синтезированы новые полиолаты кремния в избытке полиолов состава $Me_{4-n}Si(OROH)_n \cdot xHOROH$ (R = $–CH_2CH(OH)CH_2–$, $–CH_2CH(Me)–$, $(–CH_2CH_2O–)_mCH_2CH_2–$; n = 2-4; $0,5 \le x \le 2,9$; m = 7,7 или 12,0) и гидрогели на их основе, обладающие транскутанной, противовоспалительной и ранозаживляющей активностью. Методами ЯМР ^1H, ^{29}Si, ГЖХ и масс-спектрометрии исследовано строение глицеролатов кремния различной функциональности при различном соотношении глицеролат кремния : глицерин. Установлено, что модельное соединение 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксан $Me_2Si(C_3H_6O_3)$ является шестичленным гетероциклическим соединением. Показано, что избыток глицерина в синтезе глицеролатов кремния препятствует образованию циклических и полимерных продуктов.

Введение

В настоящее время для приготовления мягких лекарственных форм используют мазевые основы различной природы: липофильные, гидрофильные, липофильно-гидрофильные, при этом все большее распространение получают гидрофильные гелевые основы. В силу своей высокой осмотической активности их часто используют для снятия воспалений, отеков и для лечения гнойных ран[1].

В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН были синтезированы и запатентованы глицераты (глицеролаты) кремния, обладающие чрескожной (транскутанной) проводимостью лекарственных средств, а также гидрогели на их основе состава $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot xC_3H_8O_3 \cdot yH_2O$, где $3 \le x \le 10$, $20 \le y \le 40$[2]. Исследованы основные закономерности процесса гелеобразования, определены оптимальные условия получения гидрогелей, обоснован поликонденсационный механизм образования дисперсной фазы[3]. Синтезированные соединения нетоксичны, содержат в своем составе эссенциальный микроэлемент кремний, оказывающий активное стимулирующее влияние на все виды тканей, и могут быть использованы в качестве новых гидрофильных гелевых основ[4,5] . На основе кремнийорганического глицерогидрогеля разработан ряд фармацевтических композиций местного и наружного применения, обладающих противовоспалительным, ранозаживляющим, регенерирующим и транскутанным действием [6,7]. При этом транскутанная активность глицеролатов кремния и глицерогидрогеля приводит к снижению дозы активных лекарственных добавок в композиции и их более глубокому проникновению в ткани организма.

В то же время можно предположить, что введение метильных групп в молекулярную структуру глицеролатов кремния положительно скажется как на транскутанной активности соединений, так и на активизации их ранозаживляющего и регенерирующего действия, так как будет приводить к увеличению количественного содержания кремния в биологически доступной форме, замедлять процессы гидролиза и связывания кремния в неактивную дисперсную фазу при образовании гидрогелей и, кроме того, повышать липофильность молекулы, что должно способствовать трансмембранному переносу кремния через липидный бислой клеточных мембран.

Интерес представляет также использование не только глицерина, но и других полиолов, разрешенных к применению в медицине и косметологии, например, 1,2-пропандиола и полиэтиленгликолей.

Таким образом, целью данной работы являлся направленный синтез новых биологически активных полиолатов кремния из (метил)этоксисиланов различной функциональности, и гидрогелей на их основе, а также исследование их структуры и свойств.

Результаты и обсуждение

Способ получения полиолатов кремния основан на реакции (метил)этоксисиланов (Iа-в) с избытком полиолов (IIа-в) в мольном соотношении 1 : 2,2-6,9 с удалением теоретического количества этилового спирта и отличается простотой и экономичностью.

$$Me_{4-n}Si(OEt)_n + zHOROH \rightarrow$$

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – проект № 07-03-97638 р_офи (Региональные конкурсы ориентированных фундаментальных исследований)*

I(а-в) II(а-в)
→ $Me_{4-n}Si(OROH)_n$· xHOROH +nEtOH,
III(а-и)

где n = 2 (Iв, IIа-в, IIIж-и), n = 3 (Iб, IIа-в, IIIг-е), n = 4 (Iа, IIа-в, IIIа-в);
R = $–CH_2CH(OH)CH_2–$ (а), $–CH_2CH(Me)–$ (б), $(–CH_2CH_2O–)_mCH_2CH_2–$ (m = 7,7 или 12,0) (в);
$0,5 \le x \le 2,9$; z = 2,2-6,9

Схема 1 Получение кремнийорганических производных полиолов

Образующиеся продукты, полиолаты кремния (IIIа-и), представляют собой прозрачные бесцветные (за исключением производных полиэтиленгликоля – желтого цвета) жидкости с различной вязкостью, хорошо растворимые в воде.

Для увеличения скорости реакции может быть использован катализатор – тетрабутоксититан $Ti(OBu)_4$.

Избыток полиола в реакции способствует её протеканию, придаёт необходимую консистенцию продукту, пригодную для практического использования, препятствует образованию циклических и полимерных продуктов.

Известно, что полиолаты кремния, как правило, в индивидуальном мономерном виде выделить не удается из-за их склонности к полимеризационным превращениям[8]. Так, мономерный циклический диметилглицероксисилан $Me_2Si(C_3H_6O_3)$ после перегонки в вакууме медленно полимеризуется при хранении и деполимеризуется при нагревании.

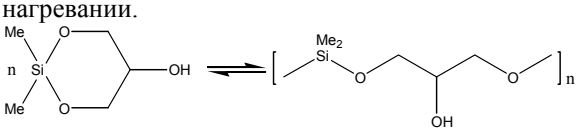


Схема 2 Полимеризация циклического диметилглицероксисилана

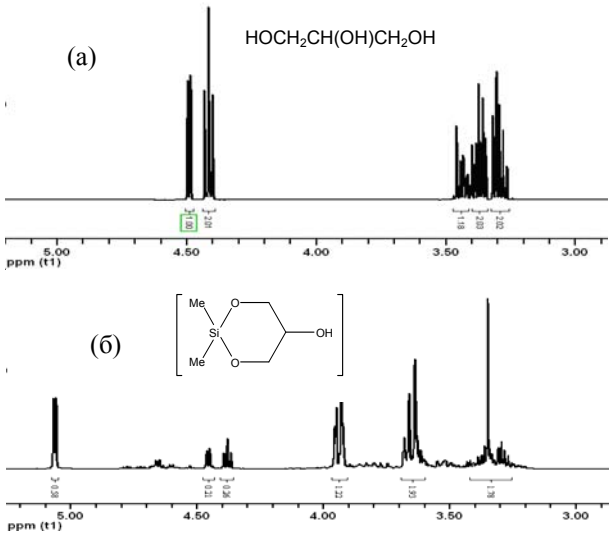


Рис.1 Спектры ЯМР ^{1}H глицерина (а) и циклического диметилглицероксисилана после стояния в течение суток (б) (фрагмент)

Следует отметить, что авторы[8] приписывают этому соединению шестичленную циклическую структуру, не приводя доказательств физическими методами анализа; при этом теоретически возможно образование и пятичленного цикла.

На рис.1 приведены спектры ЯМР ^{1}H глицерина и частично полимеризованного циклического диметилглицероксисилана.

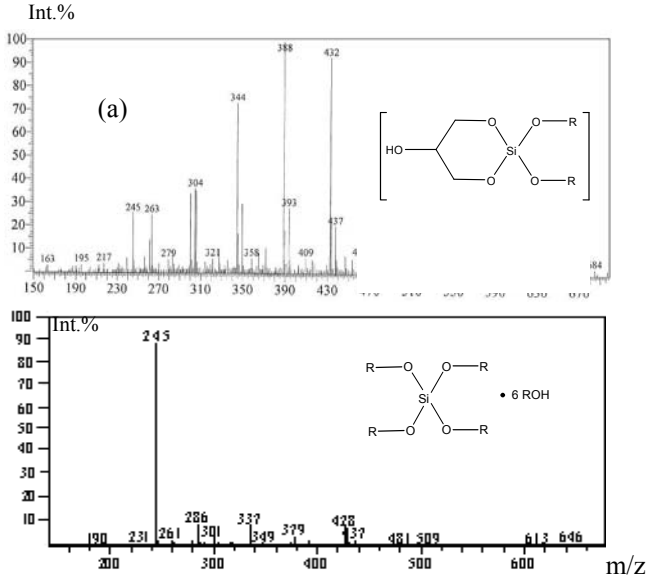


Рис.2 Масс-спектры 2,2-ди(2,3-диоксипропокси)-5-окси-2-сила-1,3-диоксана (а) и тетракисглицероксисилана в избытке глицерина (б)
(R = $-CH_2CH(OH)CH_2OH$)

В спектре глицерина сигналы протонов гидроксильных групп проявляются в области слабого поля в виде триплета при CH_2-группе (δ 4,38 м.д.) и в виде дублета при CH-группе (δ 4,46 м.д.). В спектре циклического диметилглицероксисилана виден дублет в области еще более слабого поля (δ 5,05 м.д.), при этом триплет отсутствует, что возможно только в случае образования шестичленного, а не пятичленного цикла. Однако эти данные не позволяют однозначно судить о структуре цикла, поскольку возможно образование и циклического димерного соединения[8]. Определение молярной массы с использованием ГЖХ анализа позволило установить, что анализируемое вещество является мономерным гетероциклическим соединением.

При добавлении к свежеперегнанному циклическому диметилглицероксисилану глицерина в мольном соотношении 1:1 происходит медленное раскрытие цикла с образованием линейных группировок $–Si(Me)_2OCH_2CH(OH)CH_2OH$, что подтверждается исчезновением в спектре ЯМР ^{1}H характерного для цикла дублета и появлением сигналов протонов гидроксильных групп, характерных для линейной группировки (δ 4,38 т, OH перв; 4,46 д, OH втор., м.д). При этом, по данным ЯМР ^{29}Si, образующийся продукт не является индиви-

Таблица Получение гидрогелей состава $Me_{4-n}Si(OROH)_n \cdot xHOROH \cdot yH_2O$ (где n = 3-4; $0,5 \le x \le 2,9$; $3 \le y \le 37$) при 95º С

Исходные вещества		Мольное соотношение (I) : (II)	Полиолат кремния	x	y	Гелеобразующая добавка	Время гелеобразования, ч	Гидрогель
Силан (I)	Полиол (II)							
	глицерин	1:6,9	IIIа	2,9	37	NaCl	1	IVа
$Si(OEt)_4$	1,2-пропандиол	1:6,9	IIIб	2,9	37	NaCl	1	IVб
	ПЭГ	1:4,5	IIIв	0,5	3	NaF	0,5	IVв
	глицерин	1:3,5	IIIг	0,5	3	NaCl	1	IVг
$MeSi(OEt)_3$	1,2-пропандиол	1:3,5	IIIд	0,5	3	NaCl	12	IVд
	ПЭГ	1:3,5	IIIе	0,5	3	NaF	12	IVе
	глицерин	1:2,6	IIIж	1,0	–	KF	–	IVж
$Me_2Si(OEt)_2$	1,2-пропандиол	1:2,6	IIIз	1,0	–	KF	–	IVз
	ПЭГ	1:2,2	IIIи	0,5	–	KF	–	IVи

более 1 ч, то для некоторых трифункциональных полиолатов – возрастает до 12 ч. В случае дифункциональных полиолатов кремния гидрогели не образуются.

В результате проведенных исследований определен оптимальный состав полиолатов кремния по содержанию полиола, а также состав гидрогелей по содержанию полиолатов кремния и воды, что определяется их устойчивостью к синерезису и наиболее приемлемой консистенцией для практического использования. Следует отметить, что при получении гидрогелей избыток полиола замедляет процессы гидролиза полиолатов кремния (вследствие их комплексообразования с полиолами) и последующую конденсацию образующихся силанолов в неактивные силоксановые полимеры[10,11]. Кроме того, избыток полиола играет роль умягчителя (пластификатора), придавая гелю мягкую консистенцию и хорошую смазывающую способность.

По результатам токсикологических исследований синтезированные соединения (III а-и, IVа-и) не оказывают отрицательного влияния на целостный организм экспериментальных животных (IV класс опасности). Результаты испытаний на животных свидетельствуют, что введение метильных групп в структуру полиолатов кремния и гидрогелей на их основе заметно усиливает их фармакологическую активность: сроки ранозаживления сокращаются на 27-33% по сравнению с контролем (с улучшением морфоструктурных показателей кожи). При этом наибольшую ранозаживляющую и транскутанную активность проявляют дифункциональные полиолаты кремния.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе являются физиологически активными соединениями, которые могут быть рекомендованы для использования как в качестве самостоятельных средств, так и в качестве гидрофильных мазевых

Для проведения анализа методом ГЖХ использовали газовые хроматографы: Shimadzu GC 2010 с пламенно-ионизационным детектором (ГХ-ПИД) и Agilent 7890A с масс-спектрометрическим детектором 5975C Inert XL (ГХ-МСД). Показатель преломления определяли на рефрактометре ИРФ-456; динамическую вязкость – на вискозиметре ротационного типа Viscotester 6^R.

Все исходные вещества, за исключением полиэтиленгликолей (IIв) ПЭГ-400 и ПЭГ-600 $HO(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2OH$ (соответственно m = 7,7 и 12,0), перед использованием очищали перегонкой; полиэтиленгликоли сушили в вакууме при температуре 100º С.

Синтез полиолатов кремния (IIIа-и) и гидрогелей на их основе (IVа-и) (табл.) проводили по методикам, приведенным ниже.

Синтез метилтрис(2,3-диоксипропокси)силана в избытке глицерина (IIIг)

К 78,00 г (0,847 моль) глицерина при перемешивании по каплям добавляют 43,15 г (0,242 моль) метилтриэтоксисилана. Реакционную массу перемешивают в течение 15 ч при температуре 130º С, после чего удаляют образующийся этиловый спирт сначала при атмосферном давлении, затем при вакуумировании на роторном испарителе до постоянного веса реакционной массы (что соответствует убыли теоретического количества спирта) при остаточном давлении 2-5 мм рт.ст. и температуре 130º С. Выход продукта состава $MeSi(C_3H_7O_3)_3 \cdot 0,5C_3H_8O_3$ (IIIг) 86,92 г (99 %). Продукт охарактеризован данными элементного анализа, рефрактометрии, вискозиметрии, методами ИКС и ЯМР .

Синтез гидрогеля на основе метилтрис(2,3-диоксипропокси)силана (IVг)

К 86,92 г (0,240 моль) продукта IIIг при перемешивании приливают порционно 13,08 г раствора хлорида натрия, содержащего 0,12 г (0,002 моль) хлорида натрия (0,12 % от общей массы). Гелеобразование проводят при

нагревании (85-90 ºС) и перемешивании. Выход продукта $MeSi(C_3H_7O_3)_3 \cdot 0{,}5\ C_3H_8O_3 \cdot 3H_2O$ *(IVг)*.100,00 г (100 %). Продукт охарактеризован данными элементного анализа, рефрактометрии, ИКС.

Синтез модельных соединений – 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана (циклического диметилглицероксисилана)[8] $Me_2Si(C_3H_6O_3)$ и 2,2-ди(2,3-диоксипропокси)-5-окси-2-сила-1,3-диоксана $(C_3H_7O_3)_2Si(C_3H_6O_3)$ – проводили по общей методике синтеза полиолатов кремния, описанной выше.

Медико-биологические исследования проведены в Уральской государственной медицинской академии. Острую токсичность определяли по общепринятой методике[9], ранозаживляющую и транскутанную активность – по разработанным ранее методикам[2,7].

Библиографический список

1. Чижова Е.Т., Михайлова Г.В. *Медицинские и лечебно-косметические мази.* М.: ВУНМЦ, **1999.** 404 с.
2. Патент 2255939 РФ. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и гидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н. Заявлено 07.08.2003; опубл. 10.07.2005; Бюлл. № 19, **2005,** с. 832.
3. Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Евдокимова К.В., Сорокина С.М. *Новые лекарственные средства: успехи и перспективы.* Уфа: Гилем, **2005**. 232с.
4. Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Я. *Кремний и жизнь. Биохимия, фармакология и токсикология соединений кремния.* Рига: Зинатне, **1978.** 588с.
5. Бояковская Т.Г., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Филиппова Е.В., Шадрина Е.В. *Новые материалы для медицины*. Екатеринбург: УрО РАН, **2006**. 166 с.
6. Патент 2296556 РФ. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Яценко С.П., Ронь Г.И., Чупахин О.Н. Заявлено 20.06.2005; опубл. 10.04.2007; Бюлл. № 10, **2007**, с. 351.
7. Патент 2326667 РФ. Средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей различной этиологии / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Бояковская Т.Г., Забокрицкий Н.А. Заявлено 9.11.2006; опубл. 20.06.2008; Бюлл. № 17, **2008**, с.626.
8. Воронков М.Г., Ромадан Ю.П. // *Химия гетероциклических соединений.* **1966.** *№6.* С.879-891.
9. Хабриев Р.У. (ред.) *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* М.: Минздрав РФ, ОАО «Издательство Медицина», **2005.** 832 с.
10. Brook M.A., Chen Y., Guo K., Zhang Z., Brennan J. D. // Journal of Materials Chemistry. **2004.** *14(9).* P. 1469-1479.
11. Воронков М.Г., Милешкевич В.П., Южелевский Ю.А. *Силоксановая связь.* Новосибирск: Наука, **1976.** 413 с.

Синтез лигандов на основе фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений и моно- и диаминов*

Щегольков Е.В.,* Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041 ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20, Екатеринбург. Факс: (343) 374 5954; тел: (343) 362 3491; E-mail: schegolkov@ios.uran.ru

Исследованы трансформации фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с метиламином, этилендиамином и *о*-фенилендиамином. Показано, что продукты этих превращений обладают комплексообразующими свойствами по отношению к катионам переходных металлов.

Введение

1,3-Дикарбонильные соединения являются одними из основных синтетических эквивалентов синтонов в органической химии, на которых базируется получение разнообразных открытоцепных, карбо- и гетероциклических молекул. Помимо этого 1,3-дикарбонильные соединения и продукты, получаемые на их основе, находят широчайшее практическое применение в промышленности и медицине.

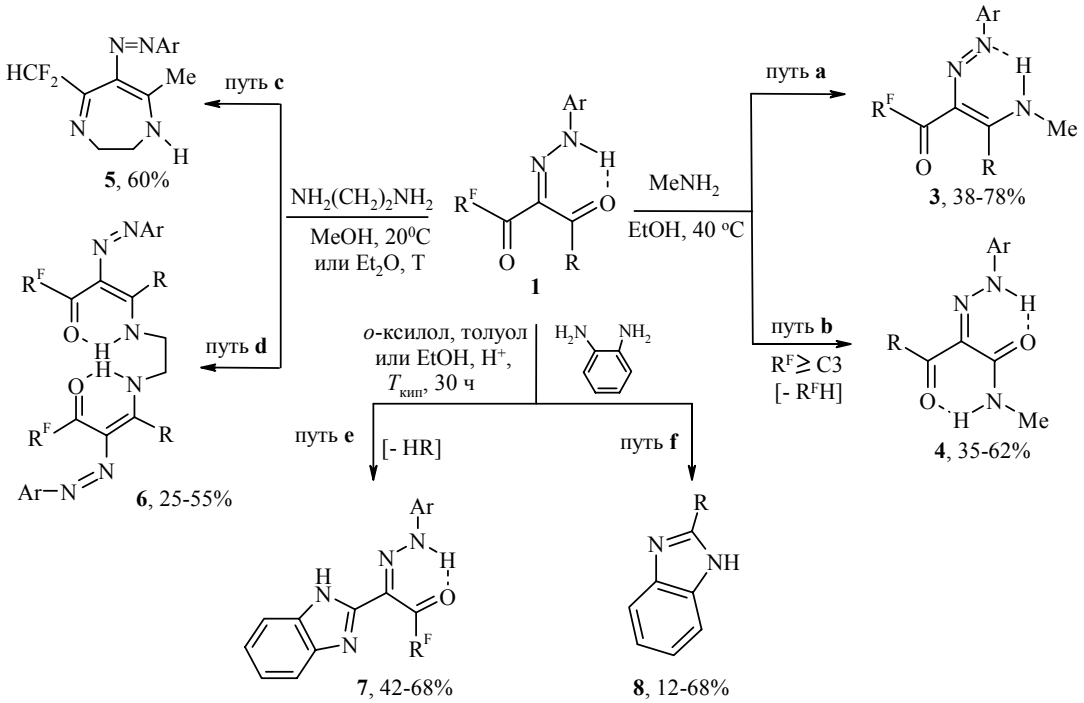
Данная работа посвящена получению новых лигандов, способных к комплексообразованию с ионами переходных металлов, на основе превращений фторалкилированных 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с моноаминами (метиламином) и диаминами (этилендиамином и *о*-фенилендиамином).

Результаты и обсуждение

Превращения фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с аминами

Найдено, что 2-арилгидразоны 1,2,3-трионы **1**, имеющие «короткий» фторалкильный заместитель (С ≤ 2), реагируют с **метиламином** при нагревании в этаноле, образуя продукты моноконденсации – 2-арилазо-1,3-енаминокетоны **3**. При этом на результат реакции строение нефторированного остатка не оказывает существенного влияния в отличие от аналогичных превращений 2-незамещенных фторированных 1,3-дикетонов (Схема 1).

При исследовании взаимодействия 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **1**, содержащих более



R^F = CF_3, HCF_2, $H(CF_2)_2$, C_3F_7, $H(CF_2)_4$, C_4F_9, Me; R = Me, t-Bu, Bu, Ph, CF_3; Ar = 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$

Схема 1 Превращения фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с аминами

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Ведущих научных школ (ВНШ № 3758.2008.3)*

«длинный» фторированный заместитель (C ≥ 3), с метиламином обнаружено, что эти превращения неселективны в случае метилзамещенных арилгидразонов. Так, помимо ожидаемых 2-арилаза-1,3-енаминокетонов **3**, образующихся путем конденсации метиламина по карбонильной группе при нефторированном заместителе (путь ***a***), из этих реакций были выделены *N*-метил-2-арилгидразоно-3-оксобутанамиды **4**. Последние образуются, по всей вероятности, в результате присоединения амина по карбонильной группе при фторалкильном заместителе и последующего галоформного расщепления промежуточных интермедиатов путем элиминирования фторалкана (путь ***b***). Из аналогичных реакций арилгидразонов **1**, содержащих фторалкильный (C ≥ 3) и объемные *трет*-бутильный или фенильный заместители, были выделены только амиды **4** (Схема 1).

Обнаружено, что фторалкилсодержащие 2-арилгидразоны 1,2,3-трионы **1**, содержащие полифторалкильные заместители, реагируют с **этилендиамином**, давая открыто-цепные N,N'-этилен-бис(1,3-аминовинилкетоны) **6** (Схема 1).

Взаимодействие 1,3-дикетонов с этилендиамином приводит к 1,4-диазепинам, в то время как в реакциях фторированных 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **1** с этилендиамином нами зафиксирован только один случай образования гетероциклического продукта реакции диазепина **5**. Попытка получить диазепиновый гетероцикл из нефторированного 3-арилгидразона 2,3,4-пентантриона в условиях циклизации ацетилацетона с этилендиамином привела к образованию также нециклического продукта **6**.

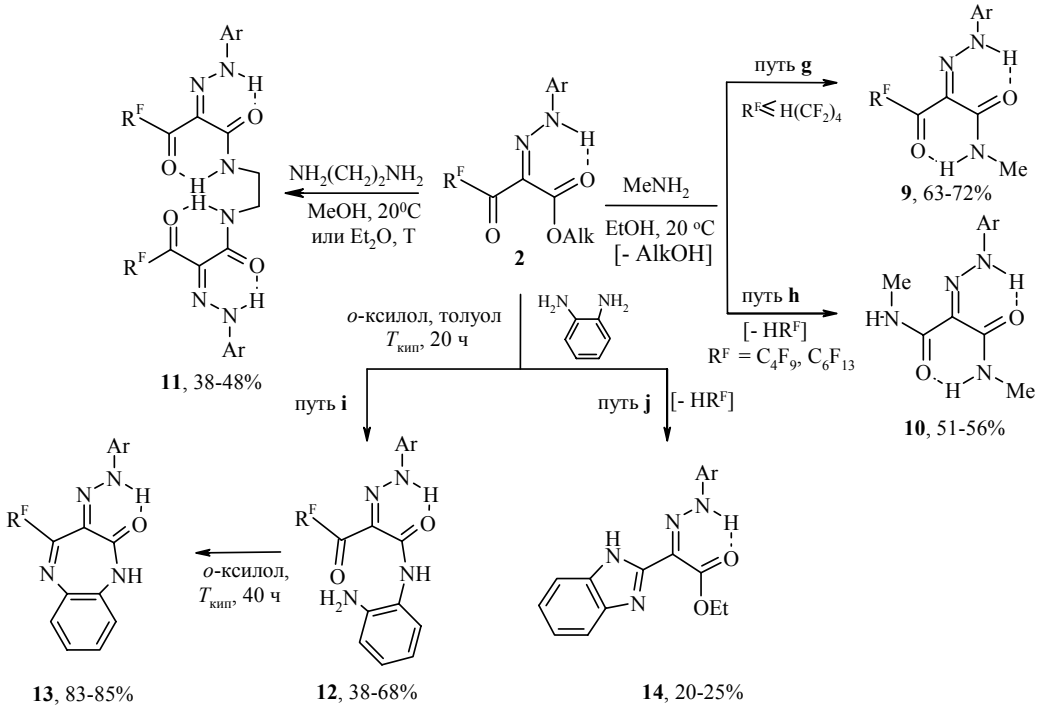
При изучении взаимодействия фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов **1** с ***о*-фенилендиамином** найдено, что эти реакции, проводимые в кипящем толуоле (ксилоле), протекают неоднозначно, по двум направлениям в зависимости от природы нефторированного заместителя. Так, соединения **1** с алкильными заместителями, образуют арилгидразоны 1-(бензимидазол-2-ил)-1,2-диокосоалканов **7,** тогда как фенилзамещенные 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **1** дают только 2-фенилбензимидазол **8** (Схема 1).

2-Арилгидразоны 1,2,3-трионов **1**, содержащие алкильный (метильный, бутильный и *трет*-бутильный) заместитель реагируют по *пути* ***e*** с образованием 1-(бензимидазол-2-ил)-1,2-диоксоалканов **7**, в то время как фенилсодержащие аналоги взаимодействуют по *пути* **f** с получением 2-фенилбензимидазола **8**.

Образование 2-алкил(фенил)бензимидазолов **8** по *пути* **f** характерно для реакций 1,3-дикетонов с *о*-фенилендиамином. В реакциях *моно*фторалкилированных 1,3-дикетонов с диаминами они образуются в результате элиминирования кетона, содержащего более электроно-акцепторный фторалкильный заместитель. Получение же бензимидазолов **8** по *пути* **e** неожиданно, поскольку ранее такого пути расщепления не наблюдалась в реакциях 1,3-дикетонов и их производных с *о*-фенилендиамином и другими диаминами.

Превращения фторалкилсодеражщих 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров с аминами

Найдено, что основным процессом в реакциях фторированных 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **2** с **метиламином** является конденсация амина по сложноэфирной группе с образованием амидов **9**. Однако, в случае эфиров **2**, имеющих нонафторбутильный и тридекафторгексильный заместители, это направление реакции не является единственным, поскольку



R^F = CF_3, HCF_2, $H(CF_2)_2$, C_3F_7, $H(CF_2)_4$, C_4F_9, C_6F_{13}, Me; Alk = Me, Et; Ar = 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$

Схема 2 Превращения фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров с аминами

оно сопровождается присоединением амина по фторацильному фрагменту с последующим галоформным расщеплением и образованием диамида **10** (Схема 2).

При изучении взаимодействия 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **2** с **этилендиамином** обнаружено, что продуктами превращений в этом случае являются N,N'-этилендиамиды **11** (схема 3), образующиеся в результате конденсации одной молекулы этилендиамина с двумя молекулами 3-оксоэфира **2** по сложноэфирной группе (Схема 2).

По сравнению с 2-арилгидразоно-1,3-дикетонами **1** фторалкилсодержащие 2-арилгидразоно-3-оксоэфиры **2** в реакциях с этилендиамином, проявляют большую склонность к различным побочным процессам.

В отличие от фторированных 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **2** 2-арилгидразонозамещенный ацетоуксусный эфир образует с этилендиамином продукт конденсации по смешанному типу.

Показано, что 2-арилгидразоно-3-оксоэфиры **2** в мягких условиях не вступают в реакцию с ***о*-фенилендиамином**, а в кипящем *о*-ксилоле (толуоле) реагируют с ним по алкоксикарбонильному фрагменту, давая *о*-аминоанилиды 2-арилгидразоно-3-оксокислот **12** в качестве основных продуктов (Схема 2).

Образующиеся нециклические амиды **12** при более длительном кипячении в *о*-ксилоле могут циклизоваться в 1,5-бензодиазепин-2-оны **13**.

В отличие от 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **2**, содержащих "длинный" полифторированный заместитель (C ≥ 2), 3-оксоэфиры с "коротким" (дифтор)метильным остатком, реагируют с *о*-фенилендиамином при нагревании в *о*-ксилоле не только по алкокикарбонильному остатку (*путь* **i**), давая *о*-аминоанилиды **12**, но и по (дифтор)ацетильной группе (*путь* **j**), поскольку из этих реакций был выделен также этил-2-(бензимидазол-2-ил)-2-(арилгидразоно)ацетат **14** (Схема 2).

Комплексообразующие свойства фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений и их производных

В темплатной конденсации с метиламином на матрице ионов Ni(II) 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **1** образуют металлохелаты **15** (Схема 3). Преимуществом темплатного метода является возможность получения металлохелатов из лигандов, имеющих «длинный» фторалкильный (C ≥ 3) и объемный углеводородный заместители. Альтернативным методом получения хелатов **15** является обработка 2-арилазо-3-метиламино-1-полифторалкилкет-2-ен-1-онов **3** солями металлов, причем этим способом могут быть получены комплексы с другими металлами, например, медью(II).

На основании ИК и ЯМР спектральных данных можно полагать, что в металлохелатах **15** координация металла осуществляется с участием четырёх донорных атомов азота арилгидразонного и метилиминного фрагментов, а полифторацильная группировка не участвует в координации. Выполненный РСА для металлохелатов **15** также подтверждает образование тетразахелатного узла, координированного с катионом металла.

Найдено, что амиды **9** обладают комплексообразующими свойствами по отношению к ионам переходных металлов. Так, обработка солями металлов соединений **9** даёт соответствующие комплексы. Кроме того, они могут быть получены темплатной конденсацией эфира **2** с метиламином на матрице ионов никеля (II). По сравнению с хелатами **15** комплексы на основе оксоэфиров **2** и метиламина неустойчивы, поскольку при растворении в ДМФА или хлороформе они снова образуют амиды **9**. Однако темплатный метод может быть применен для синтеза амидов, имеющих «длинные» полифторированные заместители.

Показано, что N,N'-этилен-бис(аминовинил-

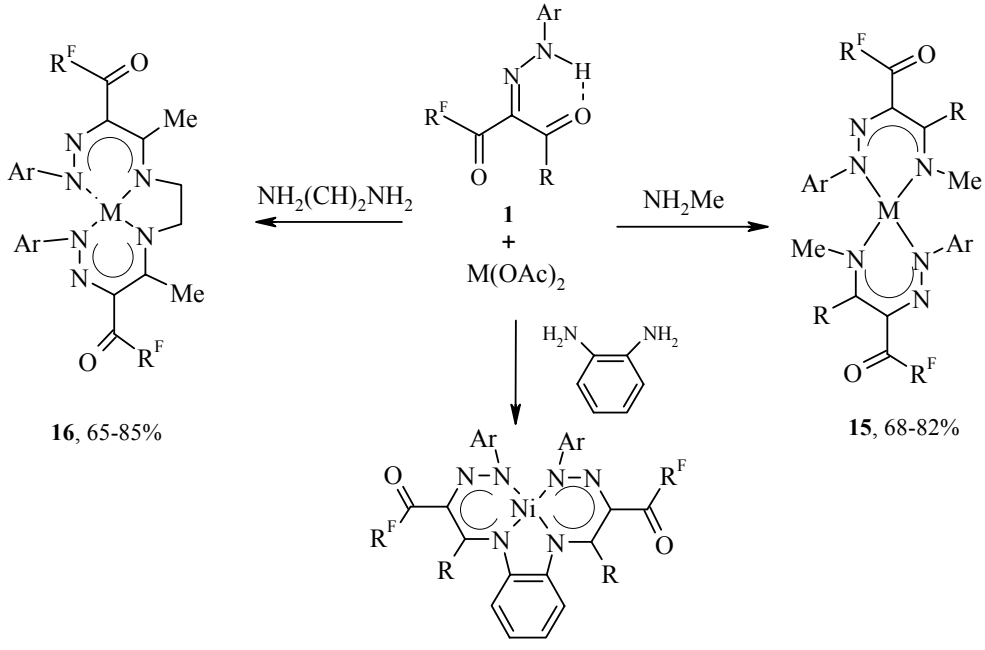


Схема 3 Комплексы на основе фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений

кетоны) **6** обладают комплексообразующей способностью по аналогии с незамещенными соединениями этого класса. Так, обработка веществ **6** ацетатом никеля или меди дает соответствующие металлохелаты **16** (Схема 3).

Установлено, что никелевые комплексы **16** могут быть получены одностадийным темплатным методом из этилендиамина и 2-арилгидразоно-1,3-дикетонов **1**, причем и фторалкилсодержащих, в присутствии ацетата никеля.

Найдено, что в условиях темплатной реакции 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **1** с *о*-фенилендиамином образуют *N,N′*-фенилен-*бис*(2-арилазо-1,3-аминовинилкетонаты) никеля(II) **17** (Схема 3).

Координация лигандов с катионами металлов в комплексах **15-17** может осуществляться тремя различными способами: при участии полифторацильной группы и атома азота амина, либо по атомам азота арилгидразонной группы и амина, либо за счет полифторацильной и арилгидразонной групп.

Данные ИК и ЯМР спектроскопии свидетельствуют в пользу образования тетразахелатного узла в металлохелатах **15-17**, в результате чего координация металла осуществляется с участием четырех донорных атомов азота арилгидразонного и аминового фрагментов, а полифторацильная группировка остаётся свободной. Для подтверждения наших предположений были выполнены РСА для металлохелатов **15-17**.

Экспериментальная часть

Все синтезированные продукты охаркетиризованы ранее[1–7]

Библиографический список

1 Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Слепухин П.А., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*. **2007**. *Т. 43*. С. 1786.

2 Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. // *J. Fluor. Chem*. **2007**. *V. 128*. P. 779.

3 Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *J. Fluor. Chem*. **2005**. *V. 125*. P. 1363.

4 Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*. **2004**. *Т. 40*. С. 854.

5 Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И, Бухвалов Д.В., Стариченко Д.В., Швачко Ю.Н., Королев А.В., Устинов В.В., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Александров Г.Г., Еременко И.Л., Чупахин О.Н. // *Изв. АН., Сер. хим*. **2007**. С. 103.

6 Худина О.Г., Бургарт Я.В., Мурашова Н.В., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*. **2003**. *Т. 39*. С. 1493.

7 Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *J. Fluor. Chem*. **2004**. *V. 125*. P. 401.

Основной и побочные процессы при восстановлении полинитросубстратов, содержащих алифатический гетероциклический фрагмент

Яковлева Ю.С., Рызванович Г.А., Бегунов Р.С.

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, 150000, ул. Советская, 14, г. Ярославль.
Факс: (4852) 79 77 51; тел: (4852) 44 29 28; E-mail: Jasha_17@mail.ru

Исследование закономерностей восстановления 2,4-динитробензола, содержащего алифатический фрагмент. Установлены условия, позволяющие получать как продукты моновосстановления так и дивосстановленные продукты. Показаны пути протекания альтернативных восстановлению химических процессов.

Введение

Синтез разнообразных ароматических аминосоединений методом восстановления нитрогруппы в нитроаренах имеет большую практическую и теоретическую значимость. Особый интерес при этом представляют полинитросоединения, что связано с возможностью протекания реакции как по одному, так и по нескольким реакционным центрам. При восстановлении полинитроаренов можно получать как продукты моновосстановления, пригодных для синтеза красителей, так и полиаминопроизводные, выступающими в качестве мономеров при синтезе полимеров. Наличие гетероциклического фрагмента в таких структурах повышает ценность синтезированных продуктов.

Результаты и обсуждение

С целью получения как моно-, так и диаминосоединений, исследовались закономерности процесса восстановления 2,4-динитробензола, содержащего алифатический гетероциклический морфолиновый фрагмент (схема 1).

Реакции восстановления проводили в кислой водно-этанольной среде с использованием в качестве восстанавливающего агента солей металлов переменной валентности.

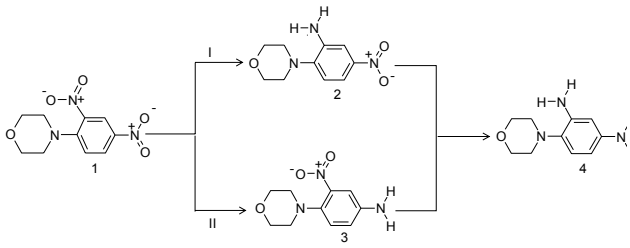


Схема Схема образования продуктов восстановления 1-морфолино-4-ил-2,4-динитробензола

В ходе исследования для объяснения селективности моновосстановления нами использовалась ранее предложенная модель, согласно которой ориентация процесса определялась отношением квадратов вкладов атомов кислорода *п*- и *о*-нитрогрупп (C^2p_z) в ВЗМО анион-радикала динитропродукта[1].

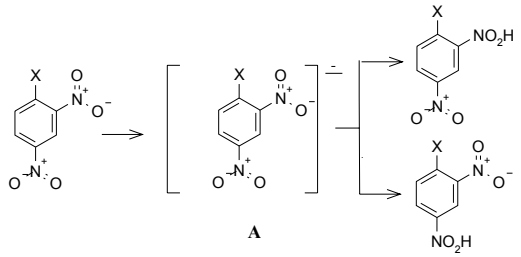


Схема 2 протонирование анион-радикала 1-X-2,4-динитробензолов

При этом преимущественно должна восстанавливаться та из нитрогрупп вклад которой в НВМО наибольший. Исходя, таким образом, из данной модели согласно квантово-химическим расчетам преимущественно должно протекать восстановление *пара*-нитрогруппы.

Однако, как показали экспериментальные данные, в ходе моновосстановления образуется только *орто*-аминосоединение **2**. Проведенное в дальнейшем квантово-химическое моделирование показало, что ключевой частицей определяющей направление ориентации моновосстановления является не анион-радикал динитросубстрата **A** (схема 2), а протонированной по атому азота солянокислой соли анион-радикал **B** (схема 3). Поэтому квантово-химические характеристики последнего и следует использовать для оценки реакционной способности нитрогрупп.

Таким образом, синтез изомерного пара-аминопроизводного требуется проводить в условиях исключающих протонирование. С этой целью был в

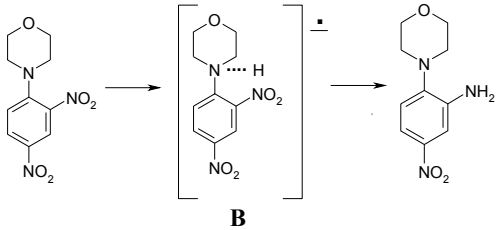


Схема 3 Схема реакции моновосстановления1-морфолино-4-ил-2,4-динитробензола

качестве восстанавливающего агента использован 9-ти водный сульфид натрия, в этиловом спирте. Анализ реакционной смеси методом ВЖХ показал наличие двух изомерных нитроанилинов 2 и 3 - в соотношении 1:1.44, которые были разделены дробной кристаллизацией в бензоле.

Было отмечено протекание альтернативных процессов при восстановлении 1-морфолин-4-ил-2,4-динитробензола хлоридом олова (II), взятом в расчете для полной конверсии обеих нитрогрупп.

Так при восстановлении динитропроизводного 1 наблюдается помимо образования целевого диаминоарена так же диаминопроизводного 5, хлорированного в фенильное ядро (схема 4).

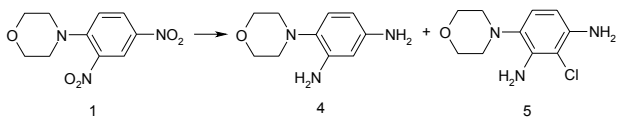


Схема 4 Схема образования продуктов восстановления обоих нитрогрупп в 1-морфолино-4-ил-2,4-динитробензола

Перегруппировка атома хлора в положение 2- может быть объяснена на основании выше предложенной модели (схема 3) моновосстановления 2,4-динитробензолов, содержащих в положении 1- алифатические гетероциклические фрагменты. Так как в первую очередь происходит восстановление нитрогруппы, находящейся в *о*-положении к гетероциклическому фрагменту, схема образования 4-морфолино-2-хлор-1,3-диаминобензола (3) должна выглядеть следующим образом (схема 5).

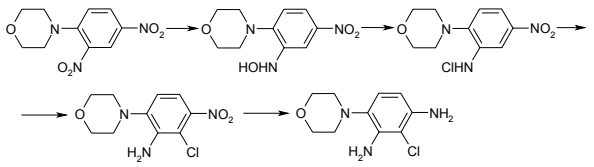


Схема № 5

Для предотвращения образования продукта хлорирования процесс восстановления осуществляли при 20^{o}C и внесении в растворитель 10% этанола, что позволило с высоким выходом (96%) и степенью чистоты получить 4-морфолинобензол-1,3-диамин.

Экспериментальная часть

ЯМР ^{1}H спектры записывали на спектрометре Bruker DRX (500.13 МГц) в ДМСО, с ТМС в качестве внутреннего стандарта при комнатной температуре. Анализ реакционных смесей продуктов восстановления несимметричных динитробензолов проводили на хроматографе ЛХМ-80 с длиной колонки 3 метра, наполненной 5% OV-210 на инертоне N-AW (0.2-0.25). Разделение продуктов реакции проводили с помощью колоночной хроматографии. Элюенты : уксусная кислота:бензол = 5:2.

Восстановление 1-замещенных 2,4-динитробензолов проводили по методике[2] [**Бегунов Р.С. и др.** Изв. Вузов. Химия и хим. технология. 2004. Т. 47. Вып.8. С. 127-131.]

5-Нитро-2-морфолин-4-иланилин (2). Выход 96 %, т.пл 153-155 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.95 м (4 H, $N(CH_2)_2$), 3.80 м (4 H, $O(CH_2)_2$), 5.20 с (2H, NH_2), 7.00 д (1H, H^3, *J* 9.0 Гц), 7.45 дд (1H, H^4, *J* 8.5 Гц, *J* 2.0 Гц), 7.55 д (1H, H^6, *J* 2.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 223 (100) $[M]^+$. Найдено, %: C 54.29; H 5.94; N 18.69. $C_{10}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C 53.81; H 5.83; N 18.83.

3-Нитро-4-морфолин-4-иланилин (3). Выход 52 %, т.пл. 134-135 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.80 м (4 H, $N(CH_2)_2$), 3.65 м (4 H, $O(CH_2)_2$), 5.40 с (2H, NH_2), 6.80 дд (1H, H^6, *J* 9.0 Гц, *J* 2.0 Гц), 6.90 д (1H, H^2, *J* 1.5 Гц), 7.15 д (1H, H^5, *J* 9.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 223 (100) $[M]^+$. Найдено, %: C 53.99; H 5.72; N 18.74. $C_{10}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C 53.81; H 5.83; N 18.83.

4-морфолино-1,3-диаминобензол (4). Выход 79 % мол., т.пл. = 129-130 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, (DMSO-d6) δ, мд: 6.60 д (1H, H^5, *J* 9.5 Гц), 5.95 д (1H, H^2, *J* 1.5 Гц), 5.80 дд (1H, H^6, *J* 10.0 Гц), 4.55 с (2H, NH_2), 4.45 с (2H, NH_2), 3.70 м (4H $(CH_2)_2O$), 2.65 м (4H $(CH_2)_2N$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 193 (70) $[M]^+$. Найдено, %: C 62.26; H 7.34; N 21.11. $C_{10}H_{15}N_3O$. Вычислено, %: C 62.17; H 7.77; N 21.76.

4-морфолино-2-хлор-1,3-диаминобензол (5). Выход 9 % мол., т.пл. = 156-8 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, (DMSO-d6) δ, мд: 6.75 д (1H, H^5, *J* 9.0 Гц), 6.05 д (1H, H^6, *J* 9.0 Гц), 4.9 с (2H, NH_2), 4.75 с (2H, NH_2), 3.75 м (4H $(CH_2)_2O$), 2.70 м (4H $(CH_2)_2N$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 228 (100) $[M]^+$. Найдено, %: C 53.01; H 6.07; Cl 15.31; N 18.59. $C_{10}H_{14}ClN_3O$. Вычислено, %: C 52.75; H 6.15; Cl 15.60; N 18.46.

Библиографический список

1 Бегунов Р.С., Орлов В.Ю., Копейкин В.В.// Известия вузов. Химия и химическая технология. **1998**. *Т. 41*. **С. 61**.

2 Бегунов Р.С., Орлов В.Ю., Бродский И.И., Демидова Н.Ю.// Известия Вузов. Химия и химическая технология. **2004**. *Т. 47*. **С. 127.**

Селективное *O*- и *N*-алкилирование производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена α-бромэтилацетатом

Янтемирова А.А.,* Стойков И.И., Антипин И.С., Коновалов А.И.

[a] *Казанский государственный университет, ул.Кремлевская 18, г.Казань. Факс: 8(843)2315416; тел: 8(843)2315462; E-mail: anelia_86@mail.ru*

Синтезирован ряд новых замещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные и сложноэфирные фрагменты.

Введение

В последние десятилетия пристальное внимание исследователей привлекает химия каликсаренов. Каликсарены - продукты конденсации фенолов и формальдегида – являются доступными предорганизованными макроциклическими структурами. Новым этапом в развитии химии каликсаренов стало получение в группе Мияно тиааналога классического каликс[4]арена в одну стадию в 1997 году[1, 2]. Функционализированные тиакаликс[4]арены, как правило, проявляют себя как более селективные и эффективные экстрагенты[3-8]. В последние годы ведутся интенсивные исследования по созданию избирательных комплексообразователей на основе тиакаликс[4]арена по отношению к различным типам соединений[3-10]. Тетразамещенные по нижнему ободу каликс[4]арены, содержащие сложноэфирные группы, являются эффективными рецепторами на катионы[9]. В то же время аккумулирование амидных протонов на нижнем ободе каликс[4]арена приводит к связыванию анионов[10]. Синтез макроциклических соединений, способных селективно связывать как анионы, так и катионы открывает широкие возможности для создания рецепторов на различные соли.

Результаты и обсуждение

Соединения с амидными[11, 12] и сложноэфирными фрагментами на основе различно-замещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов могут найти применение в качестве синтетических рецепторов для связывания одновременно и катионов, и анионов (рис.1). Целью данного исследования явилось получение потенциальных гетеротопных рецепторов на основе замещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих как сложноэфирные, так и амидные группы.

Было изучено взаимодействие 1,3-дизамещенного *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена **1** с α-бромэтилацетатом в ацетоне с различными карбонатами щелочных металлов. В индивидуальном виде были выделены три- и тетразамещенные продукты **2-5.**

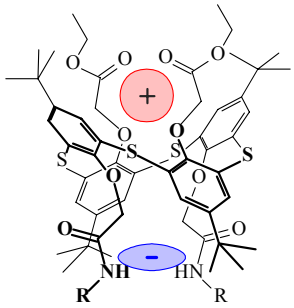
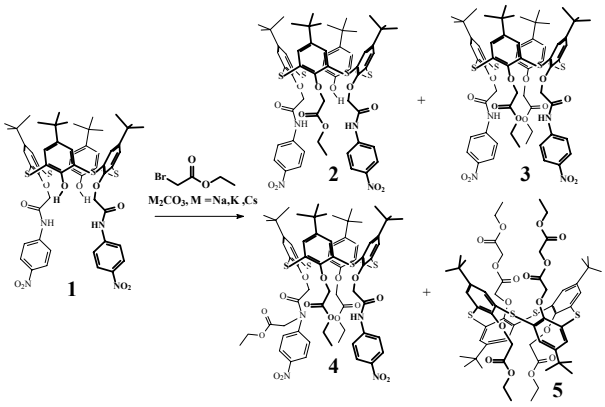


Рис.1. Схема связывания амидными и сложноэфирными группами катионов и анионов.



Как и ожидалось, при увеличении соотношения алкилирующего реагента и при использовании карбоната калия, происходит *N*-алкилирование по амидному фрагменту, а в случае использования карбоната цезия было выделено соединение **5**, не содержащее амидную группу (табл. 1).

Табл. 1. Выходы продуктов алкилирования этилбромацетатом соединения **1** с учетом выделенного исходного тиакаликс[4]арена **1**, (R=$CH_2C(O)OEt$).

Основание	ТСА : RBr : M_2CO_3	Время, ч.	Выход (%)	**2**	**3**	**4**	**5**
Na_2CO_3	1:4:3	50	58	58	-	-	-
K_2CO_3	1:4:3	60	50	10	40	-	-
Cs_2CO_3	1:4:3	20	6	-	3	3	-
Na_2CO_3	1:8:8	60	74	39	35	-	-
K_2CO_3	1:8:8	60	30	5	25	-	-
Cs_2CO_3	1:8:8	20	50	-	-	-	50
K_2CO_3	1:8:3	60	33	2	17	14	-

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ЯМР ^{1}H и двумерной ЯМР NOESY ^{1}H-^{1}H спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (ЭУ) и элементным анализом. Индивидуальность всех выделенных соединений доказана методом ТСХ.

Структура продукта тетразамещения **3** была окончательно установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис.2). Тип кристаллической решетки – объемоцентрированная, группа симметрии – C_{2c}. Конформация *конус* продукта стабилизирована водородной связью, образованной двумя протонами NH-группы заместителя и карбоксильной группой эфирного фрагмента. Методом ИК-спектроскопии также было показано наличие в структуре тетразамещенного тиакаликс[4]арена сильной внутримолекулярной водородной связи.

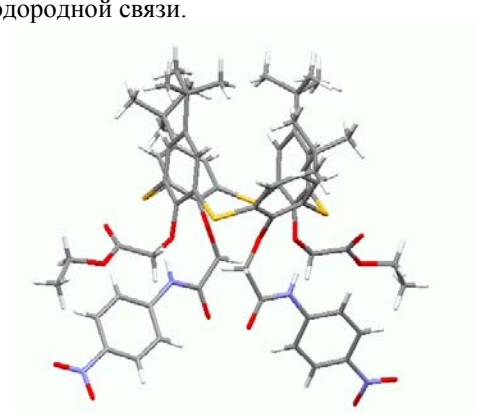


Рис. 2. Структура соединения **3** в кристаллическом состоянии.

Далее было изучено взаимодействие 1,2-дизамещенного *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена **6** с α-бромэтилацетатом в ацетоне с карбонатами натрия и калия. Были выделены три- и тетразамещенные продукты **7** и **8**. Оказалось, что при использовании карбоната натрия происходит преимущественное образование тризамещенного тиакаликс[4]арена **7** с выходом 87% (табл. 2).

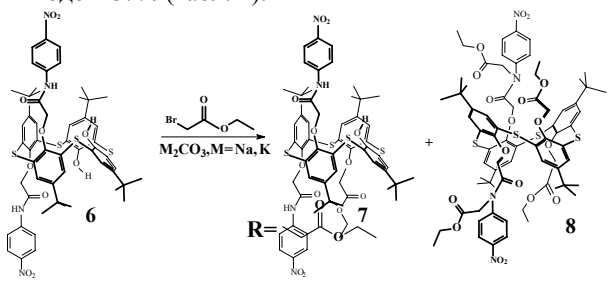


Табл. 2 Выходы продуктов алкилирования этилбромацетатом соединения **6**, (R=$CH_2C(O)OEt$).

Основание	ТСА : RBr : M_2CO_3	Время, ч.	Выход (%)	**7**	**8**
Na_2CO_3	1:4:3	50	87	87	-
K_2CO_3	1:4:3	50	38	-	38

Методом пикратной экстракции были изучены рецепторные свойства производных тиакаликс[4]аренов **2**, **3**, **5**, **7** и **8** по отношению к ряду однозарядных катионов - щелочных металлов и серебра (табл. 3).

Табл. 3 Степень экстракции (*%E*) катионов щелочных металлов тиакаликс[4]аренами **2**, **3**, **5**, **7, 8**.

Катионы	*%E*				
	2	**3**	**5**	**7**	**8**
Li^+	0	0	11	4	1
Na^+	1	1	6	2	5
K^+	3	2	76	2	84
Cs^+	0	1	56	3	51
Ag^+	16	16	79	20	-

Все изученные тиакаликсарены **2**, **3**, **5**, **7** демонстрируют способность экстрагировать катион серебра. Введение дополнительных электронодонорных центров связывания, таких как сложноэфирная группа (соединения **5** и **8**), приводит к связыванию катионов K^+ и Cs^+ и усилению экстракции Ag^+.

Однако связывание изученных катионов щелочных металлов не наблюдается в случае тиакаликс[4]аренов **2**, **3** и **7**, что обусловлено образованием сильной внутримолекулярной водородной связи между амидным протоном и карбонильной группой.

Таким образом, синтезирован ряд производных тиакаликс[4]арена, содержащих амидные и сложноэфирные фрагменты. Разработан подход к региоселективному синтезу гетерозамещенных по нижнему ободу производных тиакаликс[4]арена. Методом пикратной экстракции определены экстракционные свойства *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, модифицированных амидными и сложноэфирными функциями по отношению к катионам щелочных металлов и серебра.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записывались на спектрометре Varian-XL-300 (300 МГц). Химические сдвиги определялись относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (дейтерохлороформ-d_1, ДМСО-d_6). Концентрация анализируемых растворов составляла 3-5%. NOESY спектры были получены в TPPI режиме от 512 экспериментов в t_1, 32 развертке при t_2 и с задержкой между импульсами d1=2.0 с. Параметр времени смешивания τ_m выбирался равным 0.8 с.

ИК-спектры регистрировали на Фурье-спектрометре Vector 22 (Bruker): разрешение 1 $см^{-1}$, накопление 64 скана, время регистрации 16 сек; в таблетках KBr и в пленке вазелинового масла, в интервале волновых чисел 400-4000 $см^{-1}$.

Молекулярные масс-спектры были зафиксированы на масс-спектрометре MALDI-TOF Dynamo Finnigan. В качестве матриц были использованы 1,8,9-тригидроантрацен или пара-нитроанилин. Масс-спектры ESI снимали на масс-спектрометре Bruker Esquire MS.

Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике "Boetius".

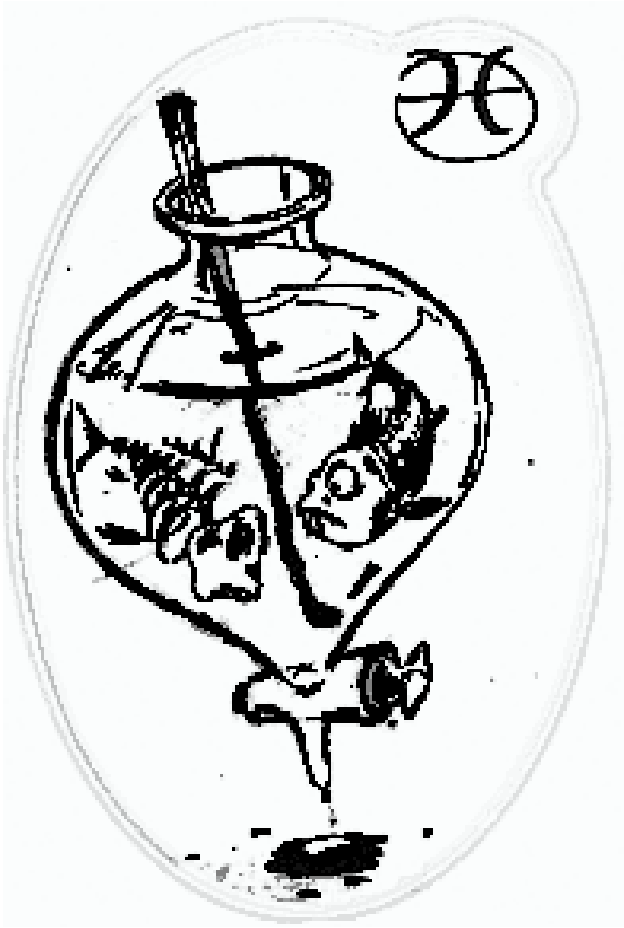
Индивидуальность соединений определяли методами ТСХ, ЯМР ^{1}H спектроскопии, масс-спектрометрии, а также дополнительно контролировали по их температурам кипения и плавления. Дополнительный контроль чистоты веществ и контроль протекания реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silica G, 200 μm, UV 254.

Определение степени экстракции (*%E*). Растворы пикратов металлов готовили из 0,1 М гидроксидов металлов в случае щелочных металлов и нитрата серебра. В последнем случае полученные растворы пикрата серебра имели слабокислую реакцию (pH = 3.7), pH водной фазы после экстракции пикрата незначительно отличался (на 0.1) от pH водной фазы до экстракции. Раствор пикрата (3 мл, $2.32\cdot10^{-4}$ М) и 3 мл раствора тиакаликсарена в CH_2Cl_2 ($2.5\cdot10^{-3}$ М) перемешивали в течение получаса на магнитной мешалке и затем оставляли на час для разделения фаз. УФ-спектры поглощения A_i и A_o водных фаз до и после экстракции были измерены при 355 нм – максимум поглощения пикрат-аниона. Процент экстракции был рассчитан как отношение 100(*Ao-Ai*)/Ao. Эксперименты повторяли, по меньшей мере, три раза, ошибка определения <3%.

Библиографический список

1. Miyano S. // *Tetrahedron Letttrs*. 1997. V. 38, N. 22. P. 3971-3972.
2. Iki N., Kabuto C., Fukushima T., Kumagai H., Takeya H., Miyanari S., Miyashi T., Miyano S. // *Tetrahedron.* 2000. V. 56. P. 1437-1443.
3. Омран, А. О., Стойков И.И., Соловьева С. Е. // *Сборник тезисов V Молодежной школа-конференции по органической химии*, Екатеринбург, Россия, 2002. С.138.
4. Iki N., Narumi F., Fujimoto T., Morohashi N., Miyano S. // *Journal of Chemical Society*, Perkin Trans. 1998. V. 2. P. 2745-2750.
5. Iki N., Morohashi N., Narumi F., Fujimoto T., Suzuki T., Miyano S. // *Tetrahedron Letters*. 1999. V. 40. P. 7337-7341.
6. Lhotak P., Stastny V., Zlatuskova P., Stibor I., Michlova V., Tkadlecova M., Havlicek J., Sykora J. // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 2000. V. 65. P. 757-771.
7. Iki N., Narumi F., Suzuki T., Sugawara A., Miyano S. // *Chemistry Letters*. 1998. P. 1065-1066.
8. Narumi F., Iki N., Suzuki T., Onodera T., Miyano S // *Enantiomer*. 2000. V. 5. P. 83-93.
9. Lamartine R., Bavoux C., Vocanson F., Martin A., Senlis G., Perrin M. // *Tetrahedron Letters*. 2001. V. 42. P. 1021-1024.
10. Stibor, I. // *Anion sensing*. Berlin: Springer, 2005. P.255.

СТЕНДОВЫЕ



Каталитическое дехлорирование и гидрирование технических полихлорбифенилов с использованием металл-углеродных материалов*

Мехаев А.В.[а], **Ермаков А.Е.**[б], **Первова М.Г.**[а], **Салоутин В.И.**[а], **Чупахин О.Н.**[а], **Ятлук Ю.Г.**[а]

[а] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской Академии наук, ул. С. Ковалевской/ Академическая 22/20, Екатеринбург. Факс: (343)3693058; тел: (343)3623439; E-mail: yatluk@ios.uran.ru*

[б] *Институт физики металлов Уральского отделения Российской Академии наук, ул. С. Ковалевской 18, Екатеринбург. Факс: (343)3745244; тел: (343)3744354; E-mail: yermakov@imp.uran.ru*

Для металл-углеродных C/Pd и C/Ni систем оценены каталитические свойства в реакции восстановительного дехлорирования модельных соединений - хлорбензола и *п*-хлорфенола. Показано, что дехлорированию подвергается только *п*-хлорфенол, причем активность системы C/Pd в данном процессе значительно выше, чем системы C/Ni. При дехлорировании полихлорбифенилов на C/Pd катализаторе образуются порядка 50% бифенила. Дальнейшее гидрирование бифенила на том же катализаторе в более жестких условиях может привести к образованию фенилциклогексана. При использовании гидролизованных полихлорбифенилов конверсия фенилфенолов достигает 50%.

Введение

Проблема утилизации полихлорбифенилов (ПХБ), относящихся к числу стойких органических загрязнителей, является важной проблемой и требует комплексного подхода ее решения. Продукты утилизации могут представлять интерес как сырье для получения практически полезных материалов. Для реализации такого подхода требуется использовать химические превращения, основывающиеся на современных достижениях органического синтеза. Ранее авторами работы исследованы реакции технической марки ПХБ "Совол" со щёлочью в присутствии воды или этанола[1,2]. В результате такой обработки образуются гидроксипроизводные ПХБ, дальнейшее дехлорирование которых приводит к получению мономеров для синтеза фенилфенол-формальдегидных смол. С целью более глубокого дехлорирования и возможного последующего восстановления продуктов следует расширять спектр доступных и более активных катализаторов и реагентов. В работе[3] показано, что субнанокластеры никель-алюминий проявляют высокую каталитическую активность при восстановительном дегалогенировании алифатических и ароматических галидов. Металл-углеродные системы, получаемые в Институте физики металлов УрО РАН, ранее показали каталитическую активность в реакциях дехлорирования хлорбензола. Таким образом, целью настоящей работы является изучение каталитической активности металл-углеродных материалов (C/Pd и C/Ni) в реакциях гидрирования и восстановительного дехлорирования с целью дальнейшего использования для переработки ПХБ в полезные органические соединения (добавки к топливу, повышающие его качество, сырье для получения бифенилол-формальдегидных смол).

Результаты и обсуждение

Характеристика металл-углеродных материалов. Сотрудниками Института физики металлов были синтезированы образцы металлов (Ni и Pd), покрытых углем. Элементный анализ поверхности образцов представлен в табл. 1.

Табл. 1. Элементный анализ поверхности образцов металлов (Ni и Pd), покрытых углем

Образец	C, %	O, %	Ni, %	Pd, %
Ni-C	11.61	2.91	85.49	-
Pd-C	5.86	2.72	-	91.42

Как видно из представленных данных, образцы по составу действительно представляют из себя композит металла и угля, но на поверхности частиц обнаруживается также металл подложки и продукты частичного окисления угля или металлов.

Характеристика каталитической активности металл-углеродных материалов. Для образцов металлов (Ni и Pd), покрытых углем, была оценена каталитическая активность в реакциях гидрирования и дехлорирования на ароматических субстратах. Первоначально в качестве простейших ароматических производных были использованы хлорсодержащие производные – хлорбензол и *п*-хлорфенол. Результаты химических превращений представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, используемые катализаторы не содержат

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности, энергетики и науки Свердловской области (договор № ОФ-4/08) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 08-03-99045-р_офи).*

Табл. 2. Результаты химических превращений производных бензола с использованием металл-углеродных материалов

№	Субстрат	Катализатор, условия проведения реакции	Результаты	
			ЯМР ^{1}H спектроскопия	ГХ анализ
1	-	C/Pd EtOH, 25˚C	Дополнительных соединений не обнаружено	
2	-	C/Pd EtOH, H_2, 25˚C	Дополнительных соединений не обнаружено	
3	хлорбензол	C/Ni EtOH, H_2, 25˚C	Нет данных	хлорбензол-100%
4	хлорбензол	C/Pd EtOH, H_2, 25˚C	Обнаружены алкильные производные	хлорбензол-100%
5	*n*-хлорфенол	C/Pd EtOH, H_2, 25˚C, NaOH	фенол ~100%	*n*-хлорфенол < 1% фенол-59% циклогексанон-3% неидентифицированные примеси <37%
6	*n*-хлорфенол	C/Ni EtOH, H_2, 25˚C, NaOH	*n*-хлорфенол ~100%	*n*-хлорфенол-60% фенол-13% циклогексанон-0% неидентифицированные примеси <27%
7	*n*-хлорфенол	C/Pd EtOH, H_2, 25˚C	фенол ~100%	*n*-хлорфенол < 1% фенол-63% циклогексанон-33% неидентифицированные примеси <3%

органических соединений сходного строения (табл. 2, опыты 1-2).

Обработка водородом хлорбензола в присутствии металл-углеродных катализаторов не приводит ни к дехлорированию, ни к восстановлению (табл. 2, опыты 3-4) . По данным ЯМР ^{1}H спектроскопии в случае C/Pd катализатора обнаружены алкильные производные, т.к. присутствую сигналы в интервале 0,8-0,9 м.д, соответствующие концевой метильной группе.

Использование для той же реакции *n*-хлорфенола обеспечивает протекание дехлорирования (табл. 2, опыты 5-7). Катализатор C/Pd показал наилучшую активность, чем катализатор C/Ni. Проведение реакции в присутствии щелочи практически не сказывается на процессе дехлорирования, но влияет на параллельную реакцию образования циклогексанона. Выход циклогексанона уменьшается при использовании щелочи.

Дехлорирование ПХБ водородом в присутствии наиболее активного катализатора C/Pd протекает на 86% (табл. 3, опыт 1). При этом в продуктах реакции были обнаружены бифенил и его хлорпроизводные. С целью изучения возможности протекания дальнейшего восстановления продуктов дехлорирования было проведено модельное восстановление бифенила (табл. 3, опыты 2-3). При комнатной температуре процесс протекает только на 9%. Увеличение температуры приводит к значительному увеличению конверсии в фенилциклогексан до 72%.

Дехлорирование гидролизованного ПХБ (ПХБ-ОН) протекает менее активно – на 62% (табл. 3, опыт 5). Основными продуктами являются фенилфенолы с общим содержанием ~50%. В отсутствии щелочи дехлорирование ПХБ-ОН также протекает (табл. 3, опыт 4).

Таким образом, показано, что углерод-металлические (Ni, Pd) материалы являются перспективными катализаторами реакций гидрирования и восстановительного дехлорирования ароматических производных. Наиболее активной является система C/Pd. Установлена возможность использования катализатора C/Pd для дехлорирования ПХБ. Изменение условий реакций позволяет провести последующее восстановление продуктов дехлорирования. Этот процесс при дальнейших исследованиях можно будет использовать для переработки ПХБ в добавку к дизельному топливу, повышающую его цетановое число (фенилциклогексан). Показана возможность использования катализатора C/Pd для дехлорирования гидролизованного ПХБ. Этот процесс при дальнейших исследованиях можно будет использовать для переработки ПХБ в сырье для получения бифенилол-формальдегидных смол (фенилфенолы).

Экспериментальная часть

Характеристика исходных соединений и методы исследования. Хроматографические данные получены с использованием прибора Agilent 7890A MS 5975C Inert XL, кварцевой капиллярной колонки HP-5-MS (30 м ^{x} 0.26 мм ^{x} 0.25 мкм). Начальная

Табл. 3. Результаты химических превращений бифенила и его производных с использованием углерод-металлических материалов

№	Субстрат	Катализатор, условия проведения реакции	Результаты		
			титриметрия степень дехлорирования, %	ЯМР ^{1}H спектроскопия	ГХ анализ
1	ПХБ	C/Pd EtOH, H_2, 25˚C, NaOH	86	бифенил ~ 60%	бифенил > 50% Cl-, Cl_2-, Cl_3-, Cl_4-бифенилы ~ 46% Cl_5-бифенилы 4%
2	бифенил	C/Pd EtOH, H_2, 25˚C	-	бифенил < 95%	бифенил–91% фенилциклогексан–9%
3	бифенил	C/Pd EtOH, H_2, 70-80˚C	-	бифенил < 50%	бифенил–28% фенилциклогексан–72%
4	ПХБ-ОН	C/Pd EtOH, H_2, 25˚C	-	Нет данных	Обнаружено бифенила ~ 4%
5	ПХБ-ОН	C/Pd H_2O, H_2, 25˚C, NaOH	62	Нет данных	бифенил - 4% *о*-фенилфенол – 14% *м*-фенилфенол – 9% *п*-фенилфенол – 25%

температура колонки 60 ^{0}C (выдержка 2 мин), нагрев со скоростью 10 ^{0}C / мин до 290 ^{0}C (выдержка 20 мин). Температура испарителя 250 ^{0}C. Газ-носитель – гелий, деление потока 1:50. Ввод 0.2 мкл. ЯМР ^{1}H спектры регистрировали на спектрометре AVANCE DRX-400 («Bruker BioSpin», Германия) с рабочей частотой 400 МГц. Элементный анализ поверхности катализаторов проведен на аналитическом комплексе на базе сканирующего электронного микроскопа VEGA II LMH и системы энергодисперсионного микроанализа INCA ENERGY.

Холостой опыт без пропускания водорода. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd и перемешивали при комнатной температуре на магнитной мешалке в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием, часть раствора (~4 мл) упарили до 0.5 мл и анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), оставшуюся часть анализировали методом ГХ.

Холостой опыт с пропусканием водорода. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием, часть раствора (~4 мл) упарили до 0.5 мл и анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), оставшуюся часть анализировали методом ГХ.

Гидрирование бифенила на C/Pd при комнатной температуре. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, 0.2 г бифенила, пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 10 часов. Катализатор отделили центрифугированием, часть раствора (~4 мл) упарили до 0.5 мл и анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), оставшуюся часть анализировали методом ГХ.

Гидрирование бифенила на C/Pd при нагревании. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, 0.2 г бифенила, пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при температуре 70-80˚C в течение 5 часов. В ходе эксперимента приходилось добавлять этанол. Катализатор отделили центрифугированием, часть раствора (~4 мл) упарили до 0.5 мл и анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), оставшуюся часть анализировали методом ГХ.

Дехлорирование хлорбензола на C/Ni. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Ni, 0.2 г хлорбензола, пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 7.5 часов. Катализатор отделили центрифугированием. Реакционный раствор анализировали методом ГХ.

Дехлорирование хлорбензола на C/Pd. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, 0.2 г хлорбензола, пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 7.5 часов. Катализатор отделили центрифугированием. Реакционный раствор сдали на ГХ. К реакционному раствору добавили воду и экстрагировали четыреххлористым углеродом. Экстракт выпарили и анализировали методом ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$).

Дехлорирование п-хлорфенола на C/Pd со щелочью. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, 0.2 г *п*-хлорфенола (1.56 ммоль), 0.0622 г NaOH (1.56

ммоль), пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием. Часть реакционной смеси (2 мл) нейтрализовали (0.7 мл 0.01 М р-ра HCl) исходя из результатов титрования аликвоты реакционного раствора. К 2.7 мл образовавшейся эмульсии добавили 2 г поташа и оставили на сутки. Верхний слой отделили и анализировали методом ГХ. Часть исходной реакционной смеси нейтрализовали, выпарили и анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6).

Дехлорирование п-хлорфенола на C/Ni со щелочью. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Ni, 0.2 г *п*-хлорфенола (1.56 ммоль), 0.0622 г NaOH (1.56 ммоль), пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием. Часть реакционной смеси (5 мл) нейтрализовали (3.5 мл 0.1 М р-ра HCl) исходя из результатов титрования аликвоты реакционного раствора. К 4 мл образовавшейся эмульсии добавили 4 г поташа и оставили на сутки. Верхний слой отделили и анализировали методом ГХ. Часть исходной реакционной смеси нейтрализовали, выпарили и анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6).

Дехлорирование п-хлорфенола на C/Pd без щелочи. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, 0.2 г *п*-хлорфенола (1.56 ммоль), пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием, часть раствора (~4 мл) упарили до 0.5 мл и анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), оставшуюся часть анализировали методом ГХ.

Дехлорирование ПХБ на C/Pd со щелочью. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, 0.2 г ПХБ (0.61 ммоль), 0.1424 г NaOH (3.05 ммоль), пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием. Часть реакционной смеси (5 мл) нейтрализовали (3 мл 0.1 М р-ра HCl) исходя из результатов титрования аликвоты реакционного раствора. К 8 мл образовавшейся эмульсии добавили 8 г поташа и оставили на сутки. Верхний слой отделили, часть раствора (~4 мл) упарили до 0.5 мл анализировали методом ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), оставшуюся часть анализировали методом ГХ.

Гидролиз ПХБ. В плоскодонную колбу на 10 мл, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, поместили 4.5 мл ДМСО, 1.5 г 50% водного раствора КОН (13 ммоль) и 1.06 г ПХБ (3.25 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при постоянном перемешивании при температуре 140-150˚C. Реакционную смесь разбавили 22.75 мл воды и добавили 1.18 мл концентрированной HCl (34%, d=1.17). Экстрагировали хлористым метиленом (10+10+5 мл). Экстракт трижды промыли водой (по 20 мл) и оставили сушиться над 2 г сульфата натрия на сутки. Затем хлористый метилен выпарили в вакууме до образования коричневой пастообразной массы. Полученное вещество анализировали методами ГХ и ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6).

Дехлорирование ПХБ-ОН на C/Pd без щелочи. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл этанола, 0.2 г C/Pd, 0.2 г ПХБ-ОН, пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием, раствор анализировали методом ГХ.

Дехлорирование ПХБ-ОН на C/Pd в водной щелочи. В плоскодонную двугорлую колбу на 50 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 10 мл воды, 0.2 г C/Pd, 0.1 г ПХБ-ОН (0.65 ммоль), 0.13 г NaOH (3.25 ммоль), пропускали водород (30-40мл/мин), перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отделили центрифугированием. Часть реакционной смеси (2 мл) нейтрализовали (2.2 мл 0.1 М р-ра HCl) исходя из результатов титрования аликвоты реакционного раствора. Образовавшуюся эмульсию дважды экстрагировали хлористым метиленом (по 2 мл) до того как водный слой станет прозрачным. К экстракту добавили 1 г сульфата натрия и оставили на сутки. После этого жидкость над осадком анализировали методом ГХ.

Библиографический список

1 О.Н.Забелина, В.Е.Кириченко, М.Г.Первова, Ю.Г.Ятлук, В.И.Салоутин. // *Аналитика и контроль.* **2006.** Т. 10. № 1. С. 32.

2 О.Н.Забелина, В.Е.Кириченко, М.Г.Первова, Ю.Г.Ятлук, В.И.Салоутин. // *Журнал прикладной химии.* **2006.** Т. 79. Вып. 5. С. 801.

3 F.Massicot, R.Schneider, Y.Fort, S.Illy-Cherrey, O.Tillement. // *Tetrahedron.* **2000.** V. 56. P. 4765.

3,3,3-Тригалоген-1-нитропропены и 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хромены в реакциях циклоприсоединения*

Коротаев В.Ю.,*[a] Яснова Е.С.,[a] Барабанов М.А.,[a] Барков А.Ю.,[a] Кодесс М.И.,[б] Сосновских В.Я.[a]

[a] *Уральский государственный университет, просп. Ленина, 51, г. Екатеринбург. Факс: (343) 261 5978; тел: (343) 261 6824; E-mail: Vladislav.Korotaev@usu.ru*
[b] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, ул. Софьи Ковалевской, 22, г. Екатеринбург. E-mail: nmr@ios.uran.ru*

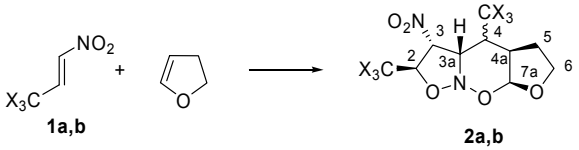
Реакция Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями 2-трифтор(трихлор)метил-3-нитро-2*H*-хроменов с 2,3-дигидрофураном протекает стереоселективно и ведет к 3a,11c-*цис*-6,11b-*цис*-11b,11c-*цис*-трифтор(трихлор)метил-1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксидам. 3,3,3-Тригалоген-1-нитропропены и 3,6-динитро-2-трифторметил-2*H*-хромен при взаимодействии с 2,3-дигидрофураном в реакции с винилэтиловым эфиром образуют аддукты [4+2]+[3+2] циклоприсоединения. Пространственное строение полученных соединений доказано ЯМР 2D COSY, NOESY, HSQC, HMBS спектрами и рентгеноструктурным исследованием.

Введение

Реакциям циклоприсоединения с участием непредельных нитросоединений в последнее время уделяется большое внимание, поскольку они представляют собой простые и эффективные методы синтеза гетероциклических соединений с полезными свойствами[1,2]. Достаточно подробно изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение нитроалкенов с алифатическими диазосоединениями, азидами и нитронами[2]. Детально исследована реакция [4+2] циклоприсоединения нитроолефинов с енаминами, приводящая к образованию 1,2-оксазин-*N*-оксидам[3–6]. В тоже время сведения о подобных реакциях с участием галогензамещенных непредельных нитросоединений весьма ограничены. Имеются лишь данные о взаимодействии 3,3,3-трифтор-1-нитропропана с циклопентадиеном, циклогекса-1,3-диеном и фураном, которое протекало неселективно и вело к стереоизомерной смеси соответствующих бициклических аддуктов в соотношении 1:1[7]. В ряду 3-нитро-2*H*-хроменов описаны только реакции 2-арилзамещенных хроменов с *N*-метилнитроном[8] и диазоалканами[9]. Недавно были исследованы реакции Дильса-Альдера 3-нитрокумаринов с 1,3-диенами[10] и виниловыми эфирами[11], что привело к стереоселективному получению широкого ряда конденсированных гетероциклических систем.

Ранее мы разработали метод синтеза 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хроменов[12] и изучили их взаимодействие с рядом *S*-, *N*- и *C*-нуклеофилов[13–16]. При этом было показано, что в присутствии оснóвных катализаторов реакции протекают по механизму сопряженного нуклеофильного присоединения по атому C(4) с образованием диастереомерных смесей или индивидуальных диастереомеров 2,3,4-тризамещенных хроманов с хорошими выходами.

В продолжение изучения реакционной способности и синтетического потенциала галогенсодержащих непредельных нитросоединений в настоящей работе исследовано взаимодействие 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хроменов и 3,3,3-трифтор(трихлор)-1-нитропропенов с 1,2-дигидрофураном и винилэтиловым эфиром.



X = CCl_3 (**a**); CF_3 (**b**)

Схема 1

Результаты и обсуждение

Мы нашли, что реакция нитроалкенов **1a,b** с дигидрофураном при ~20 °C приводит к образованию трициклических продуктов тандемной реакции [4+2]+[3+2] циклоприсоединения **2a,b** с хорошими выходами. В то время как CCl_3-алкен **1a** образует только один стереоизомер с *цис*-расположением трихлорметильных групп, взаимодействие с 3,3,3-трифтор-1-пропеном **1b** ведет к смеси двух стереоизомеров в соотношении 75:25 с преобладанием 2,4-*транс*-изомера (схема 1). Строение соединений **2a,b** доказано ЯМР 2D COSY, NOESY, HSQC, HMBS спектрами и рентгеноструктурным исследованием аддукта **2a**.

Структура молекулы соединения **2a** представлена на рис. 1 и подтверждает *цис*-расположение трихлорметильных групп относи-

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 06-03-04004)*

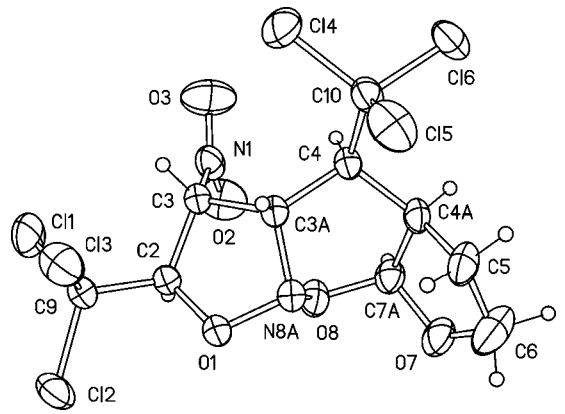
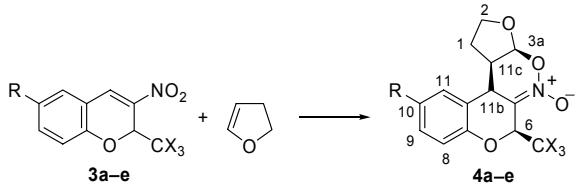


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **2a**

тельно трициклической системы. 1,2-Оксазинановый цикл имеет конформацию, близкую к *твист*-форме. Изоксазолидиновый цикл находится в конформации *конверта* с выходом атома N8A на 0.532 Å из плоскости остальных атомов. Конформация тетрагидрофуранового цикла также близка к *твист*-форме. В кристалле молекулы связаны в цепочки типа голова-хвост вдоль оси *b* с помощью взаимодействий C2-H2...O7 с параметрами C2-H2 0.95(2), H2...O7 2.40(2) Å, C-H...O 167(2)°. Отметим слегка сокращенный межцепочечный контакт O8...Cl2 с расстоянием 3.226(2) Å. В Кембриджской



	a	b	c	d	e
X	F	F	F	Cl	Cl
R	H	Br	NO_2	H	NO_2

Схема 2

базе структурных данных (версия 5.28 с дополнениями) нет сведений о строении соединений с аналогичным трициклическим остовом.

Далее мы исследовали взаимодействие дигидрофурана с хроменами **3a–e** и обнаружили, что в отличие от нитропропенов **1a,b** данная реакция протекает только при нагревании до 60 °C в течение нескольких дней и останавливается на стадии [4+2] циклоприсоединения с образованием 3a,11c-*цис*-6,11b-*цис*-11b,11c-*цис*-трифтор(трихлор)метил-1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксидов в виде индивидуальных стереоизомеров. Следует отметить, что 2-трифторметилхромены значительно более активны, чем CCl_3-замещенные аналоги. 3-Нитро-2-фенил-2*H*-хромен в реакцию с 2,3-дигидрофураном не вступает.

Отнесение конфигурации в соединениях **4** сделано на основании сопоставления значений КССВ $J_{3a,11c}$ и $J_{11b,11c}$ с литературными данными. Так, в продуктах **4** величины этих констант находятся в узких интервалах 7.0–7.1 и 5.0–5.6 Гц соответственно. Ранее для 1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-6-он-5-оксида с аналогичной стереохимией[11] указывались значения $J_{3a,11c}$ = 7.1 и $J_{11b,11c}$ = 4.6 Гц. О взаимном *цис*-

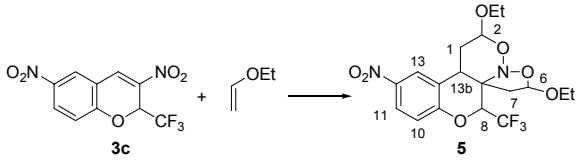


Схема 3

расположении атомов водорода H-6 и H-11b свидетельствует наличие дальнего спин-спинового взаимодействия с $J_{6,11b}$ = 1.4–1.6 Гц.

На примере соединения **3c** было показано, что взаимодействие 3-нитро-2-трифторметилхроменов с винилэтиловым эфиром также представляет собой тандем [4+2]+[3+2] циклоприсоединения (схема 3).

Таким образом, реакция Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями в ряду галогензамещенных нитропропенов или 3-нитро-2*H*-хроменов протекает гладко и в зависимости от природы диена и диенофила ведет к продуктам [4+2] или тандемного [4+2]+[3+2] циклоприсоединения с хорошими выходами.

Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на приборе "Perkin-Elmer Spectrum BX-II" в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{19}F записаны на спектрометре "Bruker DRX-400" в $CDCl_3$ или ДМСО-d_6, рабочие частоты 400.1 МГц (^{1}H) и 376.5 МГц (^{19}F), внутренние стандарты – Me_4Si и C_6F_6 соответственно. COSY, NOESY, HSQC, HMBS эксперименты проводили с использованием стандартных импульсных последовательностей, входящих в состав программного обеспечения "Bruker NMR Suite 2.6".

Рентгеноструктурный эксперимент проводили на дифрактометре "Bruker P4" (графитовый монохроматор, λ(Mo-Kα) = 0.71073 Å, температура 296 K, θ/2θ-сканирование). Кристаллографические данные соединения **1**: $C_{10}H_{10}Cl_6N_2O_5$, M = 450.90, моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, a = 12.961(1) Å, b = 11.4029(8) Å, c = 10.957(1) Å, β = 91.581(7) град, V = 1618.7(2) Å^3, Z = 4, $d_{выч}$ = 1.850 г•см$^{-3}$, μ = 1.085 мм$^{-1}$, область сканирования θ < 27 град, количество измеренных отражений 3668, количество независимых отражений 3514 (R_{int} = 0.0277), количество отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ 3122, число уточняемых параметров 248, $R_1(I \geq 2\sigma(I))$ = 0.0337, wR_2 = 0.0914 (по всем отражениям), G.O.F. = 1.084. Учет поглощения проведен методом интегрирования (Tmin/Tmax = 0.591/0.713). Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-

97. Позиции и температурные параметры неводородных атомов уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении полноматричным МНК по программе SHELXL-97. Атомы водорода локализованы из разностных синтезов и уточнены в изотропном приближении. Для анализа геометрии использована программа PLATON.

Общая методика взаимодействия 3,3,3-трифтор(трихлор)-1-нитропропенов 1a,b и нитрохроменов 3a–e с 2,3-дигидрофураном и винилэтиловым эфиром. Смесь соответствующего нитроалкена **1** (0.1 ммоль) и реагента (1.0 ммоль) выдерживали 1–2 ч при ~20 °C (соединения **2a,b**) или при 60 °C (соединения **4a–c**, **5**). Избыток реагента удаляли в вакууме, а остаток перекристаллизовывали из толуола или системы дихлорметан-гексан (1:2).

2,3-*транс*-3,3a-*цис*-3a,4-*транс*-4,4a-*цис*-4a,7a-*цис*-3-Нитро-2,4-бис(трихлорметил)октагидрофуро[3,2-*e*]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (2a). Выход 43%, т.пл. 189–190 °C. Найдено (%): C, 26.59; H, 2.25; N, 6.14. $C_{10}H_{10}Cl_6N_2O_5$. Вычислено (%): C, 26.64; H, 2.24; N, 6.21. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1567, 1487, 1441, 1359, 1339. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.02 (д.д.д.д, 1 H, C*H*H-5, *J* = 12.0, 9.2, 6.9, 2.4); 2.28 (д.д.д.д, 1 H, CH*H*-5, *J* = 12.0, 11.2, 9.2, 8.9); 3.14 (д.д.д.д, 1 H, H-4a, *J* = 11.2, 9.2, 6.7, 4.7); 3.76 (д.д.д, 1 H, C*H*H-6, *J* = 9.1, 8.4, 7.0); 3.78 (д.д, 1 H, H-4, *J* = 6.9, 4.7); 4.16 (д.д.д, 1 H, CH*H*-6, *J* = 8.9, 8.4, 2.4); 4.33 (д.д, 1 H, H-3a, *J* = 7.9, 6.9); 5.42 (д, 1 H, H-7a, *J* = 6.7); 5.95 (д.д, 1 H, H-3, *J* = 7.9, 3.8); 6.23 (д, 1 H, H-2, *J* = 3.8). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C, м. д.): 26.76 (C-5); 38.81 (C-4a); 53.36 (C-4); 69.22 (C-6); 73.03 (C-3a); 89.49 (C-3); 94.55 (2-CCl_3); 95.48 (C-2); 99.32 (4-CCl_3); 102.73 (C-7a).

2,3-*транс*-3,3a-*цис*-3a,4-*цис*-4,4a-*цис*-4a,7a-*цис*-3-Нитро-2,4-бис(трифторметил)октагидрофуро[3,2-*e*]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (2b). Выход 40%, т.пл. 128–129 °C. Найдено (%): C, 34.27; H, 2.78; N, 7.87. $C_{10}H_{10}F_6N_2O_5$. Вычислено (%): C, 34.10; H, 2.86; N, 7.95. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1574, 1486, 1458, 1381, 1395. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.95 (м, 1 H, C*H*H-5); 2.07 (м, 1 H, CH*H*-5); 2.86 (т.д.д, 1 H, H-4a, *J* = 10.2, 6.8, 4.2); 3.14 (к.д.д, 1 H, H-4, *J* = 8.9, 8.3, 4.2); 3.78 (м, 1 H, C*H*H-6); 4.15 (м, 1 H, CH*H*-6); 4.43 (т, 1 H, H-3a, *J* = 8.3); 5.36 (д, 1 H, H-7a, *J* = 6.8); 6.22 (к.д, 1 H, H-2, *J* = 6.7, 4.1); 6.36 (д.д, 1 H, H-3, *J* = 8.3, 4.1). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ_C, м. д., *J*/Гц): 24.92 (C-5); 37.38 (C-4a); 37.44 (к, C-4, *J* = 28.2); 67.80 (C-3a); 68.82 (C-6); 82.80 (к, C-2, *J* = 32.5); 85.55 (C-3); 102.96 (C-7a); 122.35 (2-CF_3); 125.66 (4-CF_3). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-d_6, δ_F, м. д., *J*/Гц): 89.06 (д, 3 F, 2-CF_3, *J* = 6.8); 95.26 (д, 3 F, 4-CF_3, *J* = 8.9).

3a,11c-*цис*-6,11b-*цис*-11b,11c-*цис*-6-Трифторметил-1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксид (4a). Выход 47%, т.пл. 162–163 °C. Найдено (%): C, 53.43; H, 3.67; N, 4.50. $C_{14}H_{12}F_3NO_4$. Вычислено (%): C, 53.34; H, 3.84; N, 4.44. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1629, 1588, 1492, 1457, 1380, 1349. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 1.61 (д.д.д.д, 1 H, C*H*H-1, *J* = 13.6, 9.0, 7.6, 6.8); 1.76 (д.д.д.д, 1 H, CH*H*-1, *J* = 13.6, 9.0, 7.6, 6.1); 3.36 (д.д.д.д, 1 H, H-11c, *J* = 7.1, 6.8, 6.1, 5.6); 3.83 (д.д.д, 1 H, C*H*H-2, *J* = 14.5, 9.0, 7.6); 4.11 (д.д.д, 1 H, CH*H*-2, *J* = 14.5, 9.0, 7.6); 4.12 (д.д, 1 H, H-11b, *J* = 5.6, 1.6); 5.66 (к.д, 1 H, H-6, *J* = 6.7, 1.6); 6.11 (д, 1 H, H-3a, *J* = 7.1); 7.06–7.09 (м, 1 H, H-10); 7.12 (д.д, 1 H, H-8, *J* = 7.4, 1.2); 7.19 (д.д, 1 H, H-11, *J* = 7.6, 1.8); 7.28 (д.д.д.д, 1 H, H-9, *J* = 8.4, 7.6, 1.8, 0.6). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C, м. д., *J*/Гц): 26.31; 33.94; 46.77; 68.64 (к, C-6, *J* = 34.2); 68.75; 108.47; 116.34; 117.96; 119.42 122.96 (к, CF_3, *J* = 287.9); 123.86; 127.86; 129.30; 151.64. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м. д., *J*/Гц): 88.24 (д, CF_3, *J* = 6.7).

3a,11c-*цис*-6,11b-*цис*-11b,11c-*цис*-10-Бром-6-трифторметил-1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксид (4b). Выход 66%, т.пл. 197–198 °C. Найдено (%): C, 42.57; H, 2.66; N, 3.57. $C_{14}H_{11}BrF_3NO_4$. Вычислено (%): C, 42.66; H, 2.81; N, 3.55. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1628, 1581, 1480, 1377, 1352. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 1.58 (д.д.д.д, 1 H, C*H*H-1, *J* = 13.5, 9.0, 7.9, 6.9); 1.81 (д.д.д.д, 1 H, CH*H*-1, *J* = 13.5, 9.0, 7.9, 5.9); 3.35 (д.д.д.д, 1 H, H-11c, *J* = 7.1, 6.9, 5.9, 5.6); 3.85 (д.д.д, 1 H, C*H*H-2, *J* = 14.6, 9.0, 7.9); 4.08 (д.д, 1 H, H-11b, *J* = 5.6, 1.5); 4.11 (д.д.д, 1 H, CH*H*-2, *J* = 14.6, 9.0, 7.9); 5.67 (к.д, 1 H, H-6, *J* = 6.6, 1.5); 6.10 (д, 1 H, H-3a, *J* = 7.1); 6.99 (д, 1 H, H-8, *J* = 8.7); 7.33 (д, 1 H, H-11, *J* = 2.1); 7.38 (д.д, 1 H, H-9, *J* = 8.7, 2.1). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м. д., *J*/Гц): 88.24 (д, CF_3, *J* = 6.6).

3a,11c-*цис*-6,11b-*цис*-11b,11c-*цис*-10-Нитро-6-трифторметил-1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксид (4c).

Выход 68%, т.пл. 175–176 °C. Найдено (%): C, 46.67; H, 3.04; N, 7.75. $C_{14}H_{11}F_3N_2O_6$. Вычислено (%): C, 46.68; H, 3.08; N, 7.78. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1636, 1588, 1532, 1514, 1485, 1381, 1348, 1304. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 1.49–1.58 (м, 1 H, C*H*H-1); 1.79 (д.д.д.д, 1 H, CH*H*-1, *J* = 13.1, 9.0, 7.9, 6.1); 3.46 (д.д.д.д, 1 H, H-11c, *J* = 7.3, 7.0, 6.1, 5.6); 3.86 (д.т, 1 H, C*H*H-2, *J* = 14.6, 7.4); 4.14 (д.д.д, 1 H, CH*H*-2, *J* = 14.6, 9.0, 7.9); 4.25 (д.д, 1 H, H-11b, *J* = 5.6, 1.6); 5.79 (к.д, 1 H, H-6, *J* = 6.4, 1.6); 6.15 (д, 1 H, H-3a, *J* = 7.0); 7.23–7.27 (м, 1 H, H-8); 8.18–8.21 (м, 1 H, H-9,11). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м. д., *J*/Гц): 87.94 (д, CF_3, *J* = 6.4).

3a,11c-*цис*-6,11b-*цис*-11b,11c-*цис*-6-Трихлорметил-1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксид (4d). Выход 39%, т.пл. 169–170 °C. Найдено (%): C, 53.43; H, 3.67; N, 4.50. $C_{14}H_{12}Cl_3NO_4$. Вычислено (%): C, 46.12; H, 3.32; N, 3.84. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1620, 1586, 1487, 1454, 1377. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 1.66 (м, 1 H, C*H*H-1); 1.79 (д.д.д.д, 1 H, CH*H*-1, *J* = 13.4, 9.0, 7.6, 5.8); 3.35 (д.д.д.д, 1 H, H-11c, *J* = 7.3, 7.1, 5.8, 5.6); 3.83 (д.т, 1 H, C*H*H-2, *J* = 14.6, 7.5); 4.14 (д.т, 1 H, CH*H*-2, *J* = 14.6, 8.4); 4.22 (уш.д, 1 H, H-11b, *J* = 5.1); 5.84 (д, 1 H, H-6, *J* = 1.3); 6.12 (д, 1 H, H-3a, *J* = 7.1); 7.04–7.11 (м, 2 H, H-8,10); 7.16 (д.д, 1 H, H-11, *J* =

8.2, 1.5); 7.25–7.29 (м, 2 H, H-8,10) (д.д, 1 H, H-11, *J* = 7.6, 1.8); 7.28 (д.д.д.д, 1 H, H-9).

3a,11c-*цис*-6,11b-*цис*-11b,11c-*цис*-10-Нитро-6-трихлорметил-1,2,11b,11c-тетрагидро-3a*H*,6*H*-хромено[3,4-*c*]фуро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксид (4e). Выход 40%, т.пл. 138–139 °C. Найдено (%): C, 40.89; H, 2.67; N, 6.75. $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_6$. Вычислено (%): C, 41.05; H, 2.71; N, 6.84. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1651, 1619, 1582, 1521, 1478, 1436, 1343, 1331. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 1.57 (д.к, 1 H, C*H*H-1, *J* = 13.1, 7.8); 1.78 (д.д.д.д, 1 H, CH*H*-1, *J* = 13.1, 8.2, 7.6, 5.3); 3.44 (д.д.д.д, 1 H, H-11c, *J* = 8.2, 7.6, 7.0, 5.3); 3.86 (д.т, 1 H, C*H*H-2, *J* = 14.2, 7.5); 4.17 (д.д.д, 1 H, CH*H*-2, *J* = 14.2, 8.8, 8.2); 4.35 (уш.д, 1 H, H-11b, *J* = 5.0); 5.97 (д, 1 H, H-6, *J* = 1.4); 6.16 (д, 1 H, H-3a, *J* = 7.0); 7.23 (д, 1 H, H-8, *J* = 8.9); 7.15 (д, 1 H, H-11, *J* = 2.7); 8.19 (д.д, 1 H, H-9, *J* = 8.9, 2.7).

12-Нитро-8-трифторметил-2,6-диэтокси-1,6,7,13b-тетрагидро-2*H*-хромено[3,4-*c*]изоксазоло[2,3-*b*][1,2]оксазин (5). Выход 48%, т.пл. 148–149 °C. Найдено (%): C, 46.61; H, 4.81; N, 6.42. $C_{18}H_{21}F_3N_2O_7$. Вычислено (%): C, 49.77; H, 4.87; N, 6.45. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1627, 1590, 1528, 1487, 1449, 1375, 1348. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 1.25 (т, 3 H, Me, *J* = 7.1); 1.27 (т, 3 H, Me, *J* = 7.1); 2.27 (д.т, 1 H, C*H*H-1, *J* = 14.0, 8.2); 2.39 (д.д.д, 1 H, CH*H*-1, *J* = 14.0, 7.0, 4.1); 2.53 (д.д, 1 H, C*H*H-7, *J* = 13.3, 6.4); 2.59 (д.д, 1 H, CH*H*-7, *J* = 13.3, 1.5); 3.06 (д.д, 1 H, H-13b, *J* = 14.0, 4.1); 3.58 (д.к, 1 H, OC*H*H, *J* = 9.7, 7.1); 3.60 (д.к, 1 H, OCH*H*, *J* = 9.7, 7.1); 3.87 (д.к, 1 H, OC*H*H, *J* = 9.7, 7.1); 3.99 (д.к, 1 H, OCH*H*, *J* = 9.7, 7.1); 4.98 (к, 1 H, H-8, *J* = 8.4); 5.03 (т, 1 H, H-2, *J* = 7.6); 5.88 (д.д, 1 H, H-6, *J* = 6.4, 1.5); 7.11–7.14 (м, 1 H, H-13); 8.08–811 (м, 2 H, H-11,13). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м. д., *J*/Гц): 94.41 (д, CF_3, *J* = 8.4).

Библиографический список

1 Ono N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*. New York, Wiley-VCH. **2001**. 392 c.

2 Бараньски А., Келарев В.И. // *Химия гетероциклических соединений*. **1990**. С. 435.

3 Bradamante P., Pitacco G., Risaliti A., Valentin E. // *Tetrahedron Letters*. **1982**. *Vol. 23*. P. 2683.

4 Daneo S., Pitacco G., Risaliti A., Valentin E. // *Tetrahedron*. **1982**. *Vol. 38*. P. 1499.

5 Pitacco G., Russo C., Valentin E. // *Tetrahedron Letters*. **1983**. *Vol. 24*. P. 1621.

6 Asaro F., Pitacco G., Valentin E. // *Tetrahedron*. **1987**. *Vol. 43*. P. 3287.

7 Klenz O., Evers R., Miethchen R., Michalik M. // *Journal of Fluorine Chemistry*. **1997**. *Vol. 81*. P. 205.

8 Hariharan S., Mathur H. H., Trivedi G. K. // *Indian Journal of Chemistry*. **1988**. *Vol. 27B*. P. 994.

9 Kodukulla R.P.K., Hariharan S., Trivedi G.K. // *Tetrahedron*. **1994**. *Vol. 50*. P. 4623.

10 Amantini D., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., Vaccaro L. // *Journal of Organic Chemistry*. **2003**. *Vol. 68*. P. 9263.

11 Amantini D., Fringuelli F., Pizzo F. // *Journal of Organic Chemistry*. **2002**. *Vol. 67*. P. 7238.

12 Korotaev V.Yu., Kutyashev I.B., Sosnovskikh V.Ya. // *Heteroatom Chemistry*. **2005**. *Vol. 16*. P. 92.

13 Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya., Kutyashev I.B., Kodess M.I. // *Letters in Organic Chemistry*. **2005**. *Vol. 2*. P. 616.

14 Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Кутяшев И.Б., Кодесс М.И. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2006**. С. 309.

15 Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Кутяшев И.Б., Кодесс М.И. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2006**. С. 1945.

16 Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Кутяшев И.Б. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2007**. С. 1985.

Исследование таутомерной перегруппировки 5-фторурацила методом ЯМР ^{13}C спектроскопии

Абдрахимова Г.С., Иванов С.П., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И.

Институт органической химии УНЦ РАН, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 71. Тел/факс: +7 (347) 2736778;E-mail: ivanov_sp@anrb.ru

Методом ЯМР ^{13}C спектроскопии зафиксировано существование редкой таутомерной формы 5-фторурацила в водных растворах с высоким pH. Предложен механизм таутомерного равновесия.

Введение.

Известно, что 5,6-замещенные производные урацила теоретически могут существовать в шести таутомерных формах[1,2]. Изучению таутомерии производных урацила посвящено большое количество работ. Было показано, что как в твердой, так и в газовой фазах производные урацила находятся исключительно в дикето-форме. Для растворов урацилов нет убедительных экспериментальных доказательств существования енольных форм.

5-Галогеноурацилы являются аналогами пиримидинового основания тимина и известны как мутагенные соединения. В последние годы изучение их биологической активности вызывает особый интерес в биохимии и фармакологии. 5-фторурацил (5ФУ) широко применяется в химиотерапии ряда раковых заболеваний[3-6], в частности рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака печени, рака прямой кишки, колоректальных карцином; рака яичников, рака шейки матки, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, опухолей головы и шеи.

Мутагенность 5-галогеноурацилов рассматривается как способность образовывать «ошибочные» пары с азотистыми основаниями во время репликации ДНК. Анализ биологических свойств 5-галогеноурацилов показывает, что одним из наиболее приоритетных направлений исследований является их способность внедряться в состав ДНК без нарушения геометрии Уотсона и Крика вследствие образования редкой таутомерной формы. В связи с этим представляется актуальным исследование кето-енольной таутомерии производных урацила.

Экспериментальная часть

ЯМР и ^{13}C спектры 5ФУ в дикето-форме получены в DMSO-d_6, а ЯМР ^{13}C спектры в енольной форме – в системе D_2O-NaOH. Для получения образцов к раствору NaOH в D_2O добавляли эквимолярное количество 5ФУ. ЯМР ^{13}C спектры приготовленных таким образом образцов были сняты в течение часа с момента приготовления растворов. ЯМР ^{13}C спектры записывались на спектрометре "Bruker AM-300" (300 МГц).

Результаты и обсуждение

В спектре ЯМР ^{13}C 5ФУ (рис. 1) в ДМСО хорошо наблюдаются сигналы углеродных атомов с соответствующими КССВ (прямая, геминальные) расщепления на атоме ^{19}F, что позволяет надежно наблюдать за смещениями соответствующих сигналов при добавлении щелочи.

В ЯМР спектре этого соединения в ДМСО (рис. 2) видны три расщепленных сигнала для C_4, C_5 и C_6 атомов пиримидинового цикла и нерасщепленный для C_2.

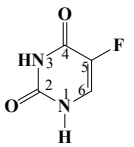


Рис. 1. 5-Фторурацил

Ранее было предположено[7], что увеличение pH водных растворов производных урацила может приводить к смещению таутомерного равновесия в сторону редких енольных форм. Как видно из рис.2 в ЯМР спектре щелочного раствора 5ФУ наблюдается смещение сигналов всех атомов углерода, особенно C_2 и C_4 в слабое поле, что свидетельствует об изменении структуры соединения.

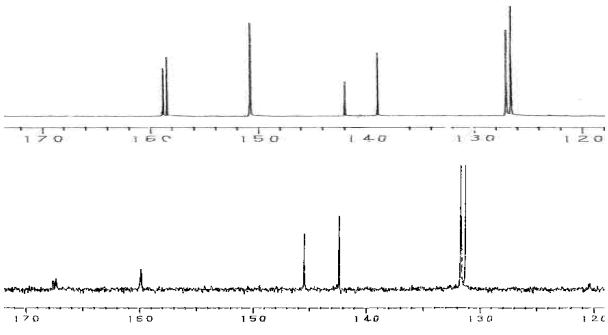


Рис. 2. Спектры ЯМР ^{13}C 5ФУ в ДМСО (наверху) и щелочного (внизу) раствора 5-фторурацила (соотношение 5-фторурацил : КОН=1:1)

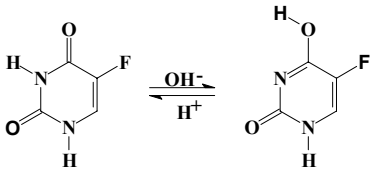


Рис.3. Предполагаемое кето-енольное равновесие

На основании данных ЯМР ^{13}C спектроскопии предложено образование таутомера 5-фторурацила с енольной формой у четвертого углеродного атома пиримидинового кольца (рис. 3).

Библиографический список

1. Иванов С.П., Хурсан С.Л. // *Журнал физической химии.* **2004**. *Т. 78, № 7*. С. 1283.
2. Yekeler H., Ozbakir D. // *Journal of Molecular Modeling.* **2001** *V. 7*. P.103.
3. Rutman R.J., Cantarow A., and Paschkis K.E. // *Cancer Research*. **1954**. *V. 18*. P.305.
4. Duschinsky Pr., Pleven E., Heidelberger C. // *J. Am. Chem. Soc.* **1957**. *V. 79*. P. 4559.
5. Heidelberger C., Griesbach L., Montag B., Mooren D., Gruz O. // *Cancer Research.* **1958**. *V. 18*. P. 305.
6. Katzung B.A. *Basic and Clinical Pharmacology*. Norwalk: 6th Ed., Appleton and lange, **1995**.
7. Иванов С.П., Муринов Ю.И. // *Башкирский химический журнал.* **2006**. *Т. 13. № 1*. С. 22.

Потенциальная функция внутреннего вращения молекулы фенил-пропаргилового эфира фенола

Алимбаева М.Т.

Химико-металлургический институт им. Ж. Абишева, ул. Ермекова, 63, г. Караганда, Казахстан;
hmi@mail.krg.kz

Нами неэмпирическими расчетами показано, что внутреннее вращение по связи C_{sp2}-O в молекуле ФПЭФ несвободное; электронный и стерический факторы определяют конформацию молекулы; более надежные результаты дают неэмпирические методы с широким базисным набором.

Молекула исследуемого эфира $C_6H_5OCH_2CCC_6H_5$ (ФПЭФ) обладает несколькими степенями внутреннего вращения: возможен поворот подвижных частей молекулы вокруг связей C_{sp2}-O, O-C_{sp3} и $C_{C\equiv C}$-C_{sp2}. Однако вращение относительно последней связи незначительно изменяет энергию молекулы, а поворот вокруг O-C_{sp3} –связи, наоборот, существенно меняет конфигурацию молекулы. Последнее нехарактерно для ФПЭФ, обладающего жидкокристаллической нематической фазой и, следовательно, вытянутой формой. В связи с этим нами изучается и обсуждается в настоящей работе вращение вокруг связи C_{sp2}-O. В качестве торсионного угла был выбран угол между плоскостями бензольного кольца и связей C_{sp2} - O - C_{sp3}.

Экспериментальные структурные данные для указанного соединения в литературе отсутствуют.

Для выявления конформационной неоднородности эфира проведены теоретические квантово-химические расчеты неэмпирическим методом HF/6-31+G* [1] потенциальной функции внутреннего вращения молекулы. Неэмпирические одноточечные расчеты выполнены для оптимизированной ранее PM3 – геометрии ФПЭФ [2].

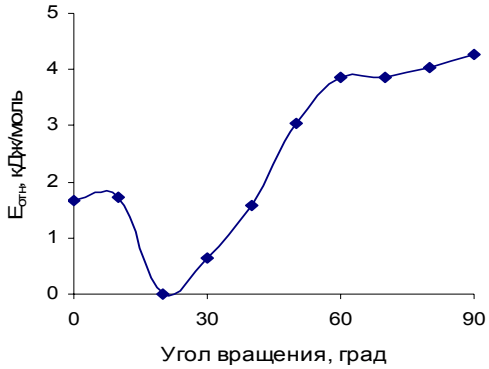


Рис. 1. Кривая вращения ФПЭФ по данным метода PM3 [2]

Согласно расчетным данным, потенциальные функции вращения, полученные в неэмпирическом и полуэмпирическом приближениях Хартри-Фока, диаметрально противоположны друг другу. Если в полу эмпирических расчетах минимуму (рис.1) соответствовал конформер с торсионным углом φ 20º, а максимуму – с углом φ 90º, то минимальной энергии на неэмпирической потенциальной функции отвечает структура при φ 0º, максимальной - при φ 30º (рис.2). Структура с углом вращения φ 90º является чуть менее глубоким минимумом по сравнению с минимумом при φ 0º.

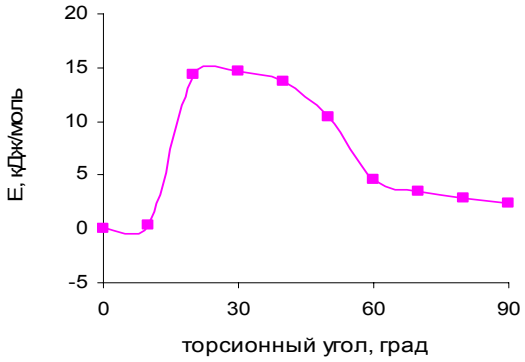


Рис. 2. Потенциальная функция вращения ФПЭФ по данным метода HF/6-31+G*//PM3

Таблица. Энергетические характеристики молекулы ФПЭФ по данным метода HF/6-31+G*

φ, град	E, а.е.	$E_{отн}$, кДж/моль
0	-649.8214486	0.00
10	-649.8213642	0.33
20	-649.8159638	14.40
30	-649.8157006	14.59
40	-649.8162684	13.67
50	-649.8174992	10.37
60	-649.8197273	4.52
70	-649.8201160	3.50
80	-649.8203688	2.84
90	-649.8205110	2.46

В таблице приведены значения абсолютных энергий (E, а.е.) и относительных энергий (ΔE, кДж/моль), взятые как разность между энергией глобального минимума и энергией структуры с заданным значением торсионного угла φ.

Барьер перехода в конформацию с торсионным углом φ 90º по данным PM3-расчетов составлял 4,28 кДж/моль [2], в конформацию с углом 30° составил 14,59 кДж/моль (настоящие неэмпирические расчеты).

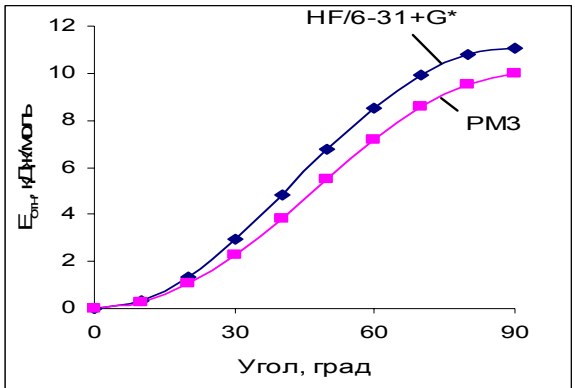


Рис. 3. Профиль относительной энергии фенола по данным методов PM3 и HF/6-31+G*// PM3 [3]

Для сравнения на рис. 3 приведены потенциальные функции внутреннего вращения фенола [3], в котором в отличие от ФПЭФ вращение не является пространственно затрудненным. Потенциальные функции, рассчитанные и полуэмпирически, и неэмпирически, схожи: точке минимума соответствует структура с торсионным углом φ 0º, максимуму – с углом φ 90º. Барьер внутреннего вращения вокруг связи C_{sp2}-O составляет 9,96 (PM3), 11,03 (HF/6-31+G*) кДж/моль. Согласно методам МВ и ИК спектроскопии, барьер вращения равен 14,23 кДж/моль [4], по термодинамическим данным - < 14,23 кДж/моль [5].

Как молекула фенола, так и ФПЭФ содержат сопряженный фрагмент C_6H_5O-. В случае фенола минимальной энергии отвечает плоская конформация с копланарным расположением бензольного кольца и связи O-H (сопряжение максимально), в максимуме конформация ортогональна. Для ФПЭФ также выгодной является конформация с копланарным расположением фенильного кольца и O-C_{sp3}– связи (метод HF/6-31+G*). Однако невыгодной оказалась конформация, соответствующая максимуму с торсионным углом 30°. В этом случае стерический фактор превалирует над электронным. В структуре, имеющей торсионный угол φ 90º, сопряжение практически отсутствует, но и пространственных затруднений нет. Именно этим компромиссом, по-видимому, и определяется ее положение в точке локального минимума, лежащего чуть выше глобального минимума.

Таким образом, неэмпирические результаты показали, что:

- внутреннее вращение по связи C_{sp2}-O в молекуле ФПЭФ несвободное;
- электронный и стерический факторы определяют конформацию молекулы;
- более надежные результаты дают неэмпирические методы с широким базисным набором.

Библиографический список

1. Gaussian 98 (Revision A.1), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
2.М.Т. Алимбаева, М.Б. Примбетова, А.Ж. Сарсембекова, Г. Тулеген, Л.К. Абуляисова, В.П. Малышев // Вестник Карагандинского университета. Серия Химия.- Караганда, 2007. – № 3. – С.- 4-7.
3. Г.А. Чмутова, Х. Альбрехт // Ж. общ. хим. 1998. Т. 68. Вып. 11. С. 1854-1859.
4. Larsen N.W., Nicolaisen F.M. // J. Mol. Struct. 1974. Vol. 22. № 1. P. 29-34.
5. Simpson K.O., Beynon E.T. // J. Phys. Chem. 1971. Vol. 71. № 10. P.2796-2801.

Ацилирование серосодержащих производных салициловой кислоты

Алимбаева А.С., Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Жакина А.Х.

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК», Алиханова, 1, Караганда, Факс: 8 7212 413866; тел: 8 7212 411329; E-mail: kulakov_iv@mail.ru

Осуществлена реакция ацилирования триэтиламмониевой соли (2-гидроксибензоил)-гидразинодитиокарбаминовой кислоты хлорангидридами уксусной, бензойной и акриловой кислот.

Введение

Салициловая кислота широко распространена в природе. Ее производные, в которых она связана, в основном, с остатком глюкозы, содержатся, например, в листьях ивы, а также в эфирных маслах различных растений

Салициловую кислоту. широко применяют в медицинской практике. Она обладает антиревматическим, противовоспалительным, жаропонижающим, противомикробным, антибактериальным и антигрибковым действием. Производные о-оксибензойной кислоты (салицилаты) с 1876 г. вошли в клиническую практику и повсеместно применяются до настоящего времени. Салицилат натрия, её амид (салициламид) и ацетилсалициловую кислоту (аспирин) используют как жаропонижающие, противоревматические, противовоспалительные и болеутоляющие средства; фениловый эфир салициловой кислоты – как антисептик, п-аминосалициловую кислоту (ПАСК) и п-бензоиламиносалицилат кальция (БЕПАСК) – как противотуберкулёзные средства [1].

Особый интерес представляет собой синтез гидразинсодержащих производных на основе салициловой кислоты, так как многие производные гидразина обладают широким спектром биологической активности: анальгетической, сердечно-сосудистой, противосудорожной, противовирусной, противомикробной, противотуберкулезной и другими видами активности [2-5].

Среди обширного класса серосодержащих соединений большой интерес вызывают производные дитиокарбаминовых кислот, которые являются важными синтонами для получения разнообразных соединений, нашедших применение как эффективные антибактериальные [6], противогрибковые [7], пестицид-ые [8], бактерицидные [9] и другие средства.

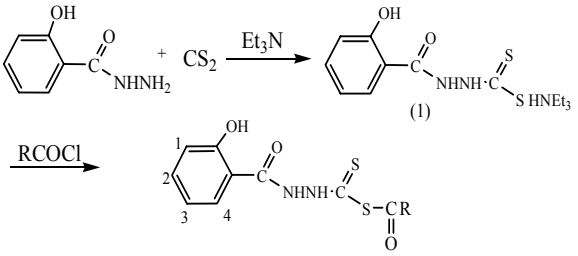
Анализ литературных данных [1-9] показал, что производные дитиокарбаминовых кислот на основе гидразида салициловой кислоты мало изучены. Поэтому целью наших исследований явился синтез и изучение биологической активности данного класса соединений

Взаимодействие дитиокарбаминовых кислот с хлорангидридами карбоновых кислот является удобным методом синтеза эфиров дитиокислот (дитиоуретанов), характеризующиеся широким спектром биологического действия, что дало рекомендовать их в качестве лекарственных средств, консервантов, пестицидов и т.д. В то же время известно, что наличие в структуре органических соединений атома серы часто обуславливает их низкую токсичность. В медицинской практике широко используются серосодержащие соединения в качестве антибактериальных, противотуберкулезных средств [10]..

Результаты и обсуждение

Гидразид салициловой кислоты подвергался взаимодействию с сероуглеродом с дальнейшим ацилированием образующегося дитиокарбамата, различными хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии акцептора галогеноводорода – триэтиламина

В процессе исследования установлено, что ацилирование дитиокарбаматов гидразида салициловой кислоты различными ацилхлоридами



R = CH_3-, C_6H_5-, CH_2=$CHCH_2$- (2-4)

целесообразно проводить без выделения промежуточного соединения (1), так как дитиокарбаматы являются неустойчивыми соединениями и подвергаются разложению.

Полученные соединения (2-4) представляют собой кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях и нерастворимые в воде.

Выходы целевых продуктов, в зависимости от электронных и стерических особенностей молекул реагирующих веществ составили от 50-70%.

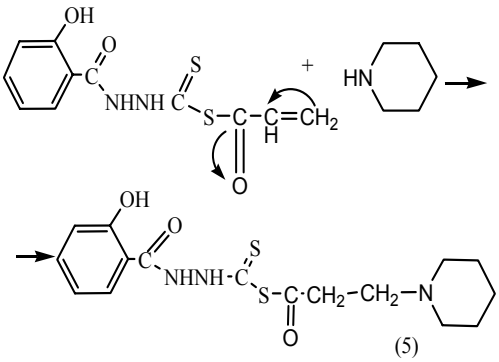
Синтезированные соединения (2-4) очищались перекристаллизацией из бензола. Чистота выделенных продуктов контролировалась с

помощью ТСХ. Строение полученных соединений доказано ИК-спектроскопией.

В ИК-спектрах соединений (2-4) проявляется полоса поглощения, характерная для валентных колебаний группы C=S (1255-1295 $см^{-1}$), спектры также содержат полосы поглощения в области 796-752 $см^{-1}$, характерная для валентных колебаний C-S связи. Имеются полосы поглощения амидного карбонила в области 1690-1660 $см^{-1}$, валентных колебаний гидроксила и NH групп в области 3400-3380 $см^{-1}$.

В ПМР- спектре соединения (2) протоны ароматического кольца выходят в интервале от 6,93-7,88 м.д. (H4 в области 7,88 м.д. в виде дублета, H2 – 7,44 м.д. в виде триплета, H1 – 6,96 м.д. в виде дуплета, H3-6,93 м.д. в виде триплета), протон OH-группы прописывается синглетом в области 10,21 м.д., протоны –NHC(S)- и –NHC(O)-групп выписываются в области 10,51 и 11,83 м.д. соответственно уширенными синглетами, протоны CH_3CO-группы проявляются в сильном поле в области 1,94 м.д. в виде синглета. В ПМР-спектре соединения (4) протоны винильного радикала проявляются мультиплетом в области 6,22-6,40 м.д.

Из полученных соединений в качестве синтона для дальнейших модификации большой интерес представляет (2-гидроксифенил)-акроилдитиокарбазиновая кислота (4), в молекуле которой имеется реакцинноспособная двойная углерод-углеродная связь. В этом плане перспективным является



(5)

присоединение биологически активных аминов и алкалоидов.

Нами была проведена реакция присоединения к веществу (4) молекулы пиперидина. Реакция протекает в мягких условиях. Полученное соединение представляет собой желтоватое порошкообразное вещество, хорошо растворимое в полярных органических соединениях.

В ПМР-спектре соединения (5) амидные и тиоамидные протоны проявляются в слабом поле в областях 10,45 м.д. и 9,18 м.д. соответственно уш.с., протоны ароматического кольца выходят в области 6,89-7,94 м.д., метиленовые протоны CH2-CH2-группы и пиперидинового кольца проявляются в более сильном поле 2,35 м.д. и 1,53 м.д. соответственно в виде мультиплетов.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- , ЯМР ^1H – спектроскопией.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре «AVATAR-320» в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта ТМС.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-354» с проявлением пятен парами йода, в системе изопропиловый спирт-аммиак-вода – 7:2:1.

S-ацетил-(2-гидроксибензоил)-гидразино-дитиокарбаминовой кислоты (2). К раствору 1,52 г (0,01 моль) гидразида салициловой кислоты в 25 мл. абсолютного бензола при охлаждении медленно прикапывали 0,76 г (0,01моль) сероуглерода, растворенного в 5 мл. абсолютного бензола и 1,01г (0,01моль) триэтиламина. Смесь перемешивали при 40-45^{0}C в течение 1-2-х часов до полного растворения гидразида салициловой кислоты, после чего охлаждали до комнатной температуры и затем по каплям добавили 0,78г (0,01моль) хлорангидрида уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течении 2-х часов.. Выпавшие белые кристаллы отфильтровали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из абсолютного бензола. Выход продукта (I) 70%, т.пл. 163-164^{0}C.

S-бензоил-(2-гидроксибензоил)-гидразино-дитиокарбаминовой кислоты (3) синтезирован аналогично соединению (2) из 1,52г (0,01моль) гидразида салициловой кислоты, 1,01г (0,01г) триэтиламина, 0,76г 0,01 моль) сероуглерода и 1,40г (0,01моль) бензоилхлорида. Выход продукта (5) 84%, т.пл. 246-248^{0}C.

S-акрилоил-(2-гидроксибензоил)-гидрази-нодитиокарбаминовой кислоты (4) синтезирован аналогично соединению (2) из 1,52 г (0,01моль) гидразида салициловой кислоты, 1,01г (0,01г) триэтиламина, 0,76 г(0,01 моль) сероуглерода и 0,9г (0,01моль) акрилоилхлорида. Выход продукта (6) 55%, т.пл. 203-205^{0}C.

3-Пиперидил-1-(2-гидроксибензоил)-гидра-зинодитиокарбамат пропиловой кислоты (5) 0,5г (0,004М) соединения (4) растворили в 10 мл изопропилового спирта и по каплям добавили 0,4г (0,005М) пиперидина, растворенного в 5 мл изопропилового спирта. Реакционную смесь нагревали до 40-45 С. Выпал желтоватый осадок Выход продукта (5) 63%, т.пл. 180-182^{0}C.

Библиографический список

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: ООО РИА «Новая волна», 2007. 15-е издание.С. 163-167, С. 863-864.

2. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар-Ола, 1976. 263 с.
3. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Нуркенов О.А., Кулаков И.В. Химия и фармакология гидразидов. Алматы: Ғылым, 2002. 132 с.
4. Глушков В.А., Марданова Л.Г., Шаврина Т.В. // Химический фармацевтический журнал. 1995. №10. С. 12-13.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: "Нов. волна", 14-е изд. 2001. Т.2. С. 306.
6. Бырько В.М. Дитиокарбаматы. Москва: Наука. 1984. С.15.
7. Кораблев М.В. Производные дитиокарбаминовых кислот. Химия, токсикология, фармакология и клиническое применение. Минск: Беларусь, 1971. 152 с.
8. Оаэ С. Химия органических соединений серы. Москва: Химия, 1975. С.62.
9. Каримов М. Производные дитиокарбаминовых кислот. Синтез и биологическая активность органических соединений. Ташкент: ФАН., 1985. С.57-59.
10. Каюкова Л.А., Пралиев Л.Д. // Химический фармацевтический журнал. 2000. Т.34. №1. С.12-19.

Синтез сультамов циклоалкилированием α-толуолсульфамидов 1,2-дибромэтаном

Арефьева И.А., Томашевский А.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, 198504, Россия, Санкт-Петербург, Университетский пр., д. 26, тел: (812)428-4058; E-mail: irchikar@yandex.ru

Взаимодействие сульфамидов IIIa-e с BrCH2CH2Br в двухфазной системе NaOH (aq) – толуол в присутствии катализатора межфазного переноса приводит к получению желаемых сультамов IVa-e с умеренными выходами

Введение

Сульфамиды давно и широко применяются в синтезе[1], а также качестве антибактериальных препаратов в фармакологии и медицине[2]. Методы синтеза ациклических сульфамидов хорошо. Однако для их циклических аналогов – сультамов – ситуация кардинально иная. Общего подхода к их получению нет, а описанные к настоящему моменту методы требуют либо трудно доступных исходных веществ[3,4], либо использовались для получения лишь простейших представителей[5,6]. В этой связи очевидный интерес представляют реакции циклизации диэлектрофилов с сульфамидами, имеющими дополнительный нуклеофильный центр[7]. С этой точки зрения

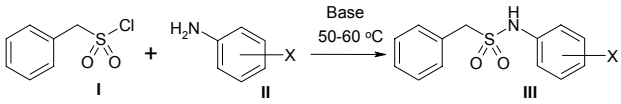


Схема 1

чрезвычайно удобными оказываются сульфамиды **III**, легко получающиеся из α-толуолсульфохлорида **I** при взаимодействии с ароматическими аминами **II** (схема 1).

Взаимодействие сульфамидов **IIIa-e** с $BrCH_2CH_2Br$ в двухфазной системе NaOH (aq) – толуол в присутствии катализатора межфазного переноса приводит к получению желаемых сультамов **IVa-e** с умеренными выходами (Схема 2, Таблица 1).

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза сульфамидов IIIa-e. К перемешиваемому раствору 2.2 ммоль анилина в 8 мл 50%-ного этанола, содержащего 2.4 ммоль NaOAc, медленно добавляли 2.2 ммоль α-толуолсульфохлорида, растворённого в 50%-ном этаноле, после чего смесь нагревали до 50–60 °C. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли пятикратным количеством холодной воды и подкисляли конц. HCl до кислой реакции среды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. В случае сульфамидов **IIIc-e** вместо NaOAc в качестве

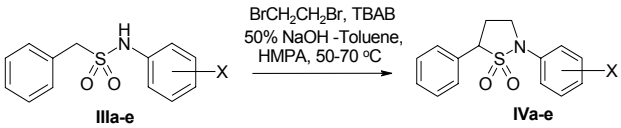


Схема 2

основания использовался пиридин.

Общая методика синтеза сультамов IVa-d. К 50%-ному NaOH (4 мл) при интенсивном перемешивании добавляли по каплям раствор, содержащий 1 ммоль сульфамида, 2 ммоль дибромэтана, 0.25 мл HMPT и 0.5 г тетрабутил-аммонийбромида

Таблица 1. Выходы сульфамидов **II** и сультамов **III**

X	Сульфамид (выход, %)	Сультам (выход, %)
H	**IIIa** (68)	**IVa** (45)
4-MeO	**IIIb** (56)	**IVb** (64)
2,6-Me_2	**IIIc** (24)	**IVc** (54)
4-Br	**IIId** (74)	**IVd** (45)
4-NO_2	**IIIe** (42)	**IVe** (10)

в 20 мл толуола при температуре 55–60°C. Перемешивание продолжали до окончания реакции (ТСХ контроль), охлаждали до комнатной температуры, отделяли органическую фазу, водную экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), органические фазы объединяли, промывали 5%-ной соляной кислотой, водой, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали из гексана (сультамы **IIIa-b**) или этанола (**IIIc-d**).

2-(4-Нитрофенил)-5-фенилизотиазолидин-1,1-диоксид (IIIe). К смеси 1 ммоль сульфамида **IIe** и 0.3 ммоль поташа в 15 мл DMF добавили 1.2 ммоль дибромэтана в 10 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 55 ºC в течение 50 ч. Затем смесь разбавляли водой, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), промывали объединённую органические фазы 5%-ной соляной кислотой, водой, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (элюент этилацетат–гексан 2:5).

Библиографический список

1. Johnson T. B., Ambler J. A. // *Journal of the American Chemical Society* **1914** *V.36.* P. 385.
2. Солдатенков А. Т. *Основы органической химии лекарственных веществ* М.: Химия, **2001**.
3. Bliss A. D., Cline W. K., Sweeting O. J. // *The Journal of Organic Chemistry* **1964** *V.29 (8).* P. 2412.
4. Greig I. R., Tozer M. J., Wright P. T. // *Organic Letters* **2001** *V. 3 (3).* P. 369.
5. Helberger J. H., Manecke G., Heyden R. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1949** *Bd. 565*. S. 23.
6. Helferich B., Geist K., Plümpe H. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1962** *Bd. 651*. S. 17.
7. Рассадин В. А., Томашевский А. А., Соколов В. В., Потехин А. А. // *Химия гетероциклических соединений* **2008** №4. С.605.

Ингибиторы дигидрофолатредуктазы как про-лекарства

Афонькина Е.С., *[а] Гришина М.А.,[а] Потемкин В.А.,[а] Федорова О.В.,[б] Русинов Г.Л.[б]

[а] *Челябинский государственный университет, ул. Бр. Кашириных, 129, Челябинск Факс: 8(351)742-09-25; тел: 8(351)799-70-67; E-mail: elena-chelyabinsk@hotmail.com*
[б] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул.С. Ковалевской, 22, г. Екатеринбург*

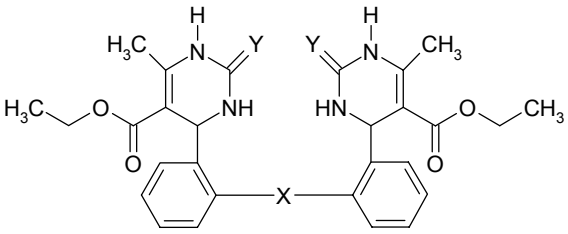
Проведен анализ фрагментов азотсодержащих гетероциклических соединений с подандными цепями. Показано, что их гетероциклические фрагменты проявляют высокую активность по сравнению с исходными соединениями. Данные молекулы имеют схожее строение с лекарственными средствами, а также расположение в модельном рецепторе. Таким образом, соединения являются про-лекарствами.

Введение

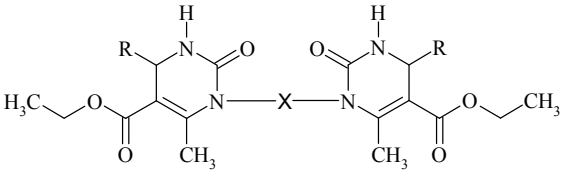
На настоящий момент известно большое количество противотуберкулезных средств, таких как изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол и другие. Но при их применении быстро развивается резистентность туберкулезных бактерий. Что делает данные лекарственные средства неэффективными по отношению к этой бактерии. Поэтому создание новых противотуберкулезных лекарственных препаратов является важной задачей в развитии медицины и химии.

Результаты и обсуждение

Многослойная мембрана клетки *Mycobacterium tuberculosis* является серьезным препятствием для достижения лекарственным средством рецептора дигидрофолатредуктазы. Для проникновения через неполярную клеточную мембрану молекула должна иметь липофильную часть, которой является подандная цепь.



1а-в



2а,б

Рис. 1 Рассматриваемые соединения дигидропиримидинов:
1: а. (*RR*) X=-OCH_2CH_2O-, Y = O**,**
б *(RS)* X= -$(OCH_2CH_2)_2$-O-, Y = S;
в.г. *(RS)* X= -$(OCH_2CH_2)_4$-O-, Y = O,
2: а. (*RS*) X = -CH_2CH_2-, R=Ph;
б. (*RR*) X = -$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-, R=Ph

Рассмотрены несколько производных дигидропиримидина, содержащие подандные цепи (рис. 1) [1], а также все наиболее вероятные фрагменты рассматриваемых соединений.

Показано, что молекулы с подандными цепями должны проявлять достаточно низкую биологическую активность. Так расчетная величина pMIC не превышает 0,97. В то время как действительная величина активности для этих соединений варьируется в интервале 3 – 5. Таким образом, можно предположить, что после проникновения соединения, содержащего подандную

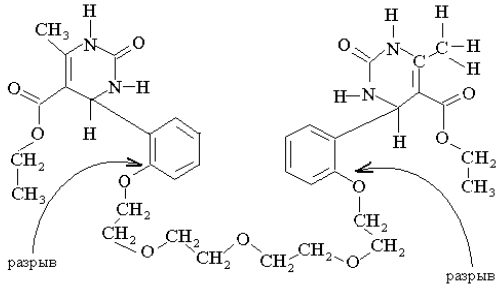


Рис. 2 Разрыв связи в соединении с подандными

цепь, происходит разрыв связи в этой цепи с образованием небольших фрагментов, которые имеют большую активность, чем исходная молекула (рис. 2).

Разрыв в подандной цепи происходит по наиболее уязвимым связям, которыми являются связи между кислородом и углеродом. Наиболее вероятное отщепление подандной цепи происходит посредством гидролиза эфирного фрагмента между циклом и подандной цепью (рис. 2). При этом образуются более активные молекулы, проявляющие биологическую активность в интервале 3,41 – 4,33. Таким образом, образуются эффективные лекарственные средства из исходных соединений (рис. 3), что подтверждает предположение о подандах как про-лекрствах. Кроме того, расчетные энергии разрыва С-О связей (полуэмпирическое квантовохимическое приближение PM3) действительно коррелируют с биологической активностью подандов.

Из анализа фрагментов следует, что наибольшей активностью обладают соединения, не имеющие фрагментов подандной цепи. Только у молекул (1б и 1в) сохраняется ОН-группа.

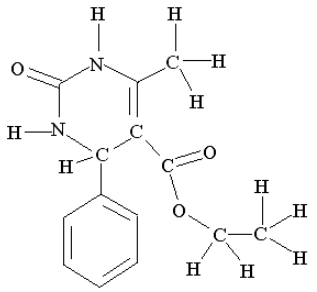


Рис. 3 Образование про-лекарства

В результате рассмотрения ориентации дигидропиримидинов в модельном рецепторе позволяет выявить их фармакофорную (соответствующие атомы выделены серым цветом) и антифармакофорную (соответствующие атомы выделены черным цветом) части соединений (рис. 4). Фармакофорные фрагменты находятся на периферии ароматического цикла и водородах, находящихся на внешней части, а также этильный фрагмент оксиацильного радикала. Отсюда, данные периферические фрагменты соединений повышают величину биологической активности.

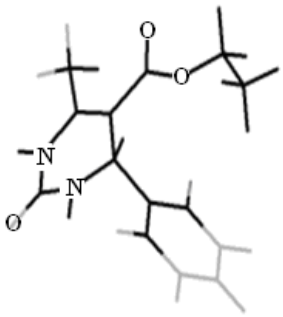


Рис. 4 Строение молекулы и фармакофорные (серый цвет) и антифармакофорные (черный цвет) части соединения

Антифармакофорными частями молекулы являются пиримидиновое кольцо и сложноэфирная группа оксиацильного радикала. Остаток подандной цепи понижает величину биологической активности. Из данного анализа следует, что подандная цепь препятствует встраиванию в модельный рецептор и наиболее выгодной ориентации фармакофорных частей молекулы относительно областей рецептора.

Данные осколки, не содержащие подандных цепей, имеют сходное строение с известными лекарственными средствами (например, [1]). Оксиацильный радикал располагается над бензольным кольцом. Бензольное кольцо в свою очередь, повернуто перпендикулярно пиримидиновому кольцу (рис. 4). Проведенный анализ строения фрагментов подтверждает предположение об образовании лекарства из соединений, содержащих подандные цепи.

Моделирование комплексов соединений с модельных рецептором с помощью алгоритма CiS показало, что расположение фрагментов подандов в модельном рецепторе соответствует расположению молекул лекарственных средств (рис. 5). Так дигидропиримидиновое кольцо располагается возле положительно заряженной части рецептора. Оксиацильный радикал направлен к отрицательно заряженной области. В большинстве случаев ароматический заместитель располагается в липофильной части.

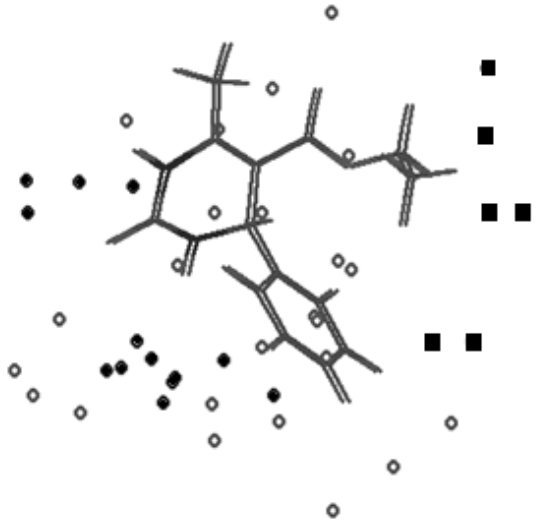


Рис. 5 Расположение лекарственного средства и фрагмента молекулы с подандной цепью в модельном рецепторе (полый круг – нейтрально заряженная часть рецептора, закрашенный круг – положительно заряженная часть, квадрат – отрицательно заряженная часть)

Для молекулы (2а) ароматическое кольцо находится возле отрицательно заряженной части рецептора, а у молекулы (1в) - в липофильной области.

Таким образом, предложен механизм действия туберкулостатических соединений, содержащих в своем составе подандные цепи. После проникновения молекулы в бактерию *Mycobacterium tuberculosis* происходит гидролиз связи между циклом и подандной цепью, в результате которого происходит образование лекарственного средства.

Экспериментальная часть

Мультиконформационный анализ проводился с использованием алгоритма MultiGen [1-3]. Отбор наиболее вероятных конформеров фрагментов соединений, содержащих подандные цепи, а также моделирование комплексов «лиганд – модельный рецептор» проводилось с использованием алгоритма CiS [4]

Работа выполнена при поддержке программы “СКИФ-ГРИД” союзного государства России и Белоруссии, грантов РФФИ № 07-03-96041-а, фонда “Human Capital Foundation”.

Библиографический список

1. Потемкин В.А., Гришина М.А., Федорова О.В.,. Русинов Г.Л., Овчинникова И.Г., Ишметова Р.И. // *Химико-фармацевтический журнал.* **2003.** *Т. 9.* С. 17.
2 Барташевич Е.В., Гришина М.А., Потемкин В.А., Белик А.В.// *Журнал структурной химии.* **2002**. *Т.43*. С. 1120.
3 Гришина М.А., Потемкин В.А., Арсламбеков Р.М., Белик А.В.// *Первая Национальная Конференция "Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины"*, Москва, Россия. 13 мая – 13 июня **2002**. С. 22
4 Potemkin V.A., Grishina M.A., Geronikaki A. // *Screening, MedChem and ADMET Europe* 2008, Stockholm, Sweden. 19 – 20 February **2008.** P. 27.

Взаимодействие иод(перфторалкил)глицидиловых эфиров с метанолом в присутствии эфирата трехфтористого бора*

Бажин Д.Н.,* Горбунова Т.И., Запевалов А.Я., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620219, ул. С. Ковалевской / Академической, 22/20, Екатеринбург. E-mail: bazhin@ios.uran.ru

2-Иод-3-(перфторалкил)пропоксиглицидиловые эфиры под действием метанола в присутствии эфирата трехфтористого фтора превращаются в 3-метокси-1-[2-иод-3-(перфторалкил)пропокси]пропан-2-олы и 2-метокси-3-[2-иод-3-(перфторалкил)пропокси]пропан-1-олы в соотношении 93 : 7.

Введение

Для современной химии фторорганических соединений характерно интенсивное развитие исследований, связанных с синтезом и изучением реакционной способности соединений, содержащих различные по своей природе функциональные группы.

В ряде работ[1,2] было осуществлено присоединение перфторалкилиодидов к непредельным оксиранам, однако свойства полученных аддуктов не изучались.

Ранее[3] нами был использован данный подход для получения иод(перфторалкил)глицидиловых эфиров, а также осуществлен процесс их мягкого дегидроиодирования под действием 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена без затрагивания эпоксидного цикла[4].

В работе показано[5], что взаимодействие спиртов с иод(перфторалкил)глицидиловыми эфирами в основных условиях приводило к одновременному протеканию процессов дегидроиодирования и раскрытия эпоксидного цикла, в результате чего были получены непредельные гидроксиэфиры.

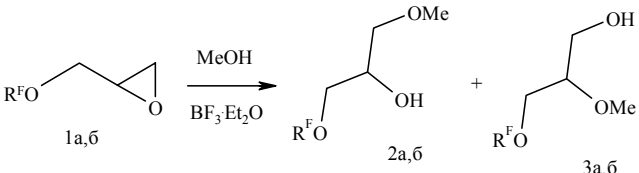
Известно[6], что механизм алкоголиза оксиранов может полностью измениться при проведении реакции в кислой среде или в присутствии электрофильного катализатора (кислоты Льюиса).

Целью данной работы было исследование направления раскрытия эпоксидного кольца иод(перфторалкил)глицидиловых эфиров под действием метанола в присутствии $BF_3{\cdot}Et_2O$.

Результаты и обсуждение

Взаимодействие соединений **1а,б** осуществлялось в среде метанола при комнатной температуре, катализируемое $BF_3{\cdot}Et_2O$. В результате были получены два региоизомерных гидроксиэфира (соотношение 93:7), при этом преимущественно образуется вторичный спирт **2а,б** (Схема 1). Особенностью данного превращения является сохранение CHI-группы, что противоположно результату, полученному в основных условиях.

Наличие региоизомеров, а также их соотношение было определено с помощью экспериментов ГХ-МС (70 эВ). Масс-спектры соединений имеют схожую



$R^F = F(CF_2)_nCH_2CHICH_2$, n = 4 (а), 6 (б)

картину распада. Особенностью является присутствие иона $[CH_2OCH_3]^+$ в случае вторичного спирта **2а,б**, при этом пик иона $[M\text{-}CH_3O]^+$ регистрируется исключительно для первичного спирта **3а,б**.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза метокси-[2-иод-3-(перфторбутил)пропокси]пропанолов 2а,б - 3а,б.

К метанолу (0.40 моль) прибавляли $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0.03 моль), затем при интенсивном перемешивании добавляли оксиран **1а** или **1б** (0.10 моль), реакционную смесь выдерживали в течение 2 ч, добавляли воды, экстрагировали Et_2O (2x50 мл), органический слой промывали водным раствором соды до нейтральной реакции, сушили над $CaCl_2$, соединения **2а,б**, **3а,б** выделяли перегонкой в вакууме.

Библиографический список

1 Yang Z.-Y., Burton D. J. // *Journal of organic chemistry.* **1991**. *V. 56*. P. 5125.

2 Yang Z.-Y., Nguyen B.V., Burton D. J. // *Synlett.* **1992**. P. 141.

3 Бажин Д.Н., Горбунова Т.И., Запевалов А.Я., Салоутин В.И. // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* **2007.** С. 1476.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности, энергетики и науки Свердловской области (договор № ОФ-4/8) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 07-03-97631-р_офи)*

4 Бажин Д.Н., Горбунова Т.И., Запевалов А.Я., Салоутин В.И. // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. **2007.** С. 2160.

5 Бажин Д.Н., Горбунова Т.И., Запевалов А.Я., Салоутин В.И. // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. **2008.** (в печати).

6 Малиновский М.С. *Окиси олефинов и их производные*. Москва: Гос. научно-техн. издат., **1961**. 553 с.

Синтез карборан-содержащего глутамина*

Бажов И.В.,[а] Дёмин А.М.,[а] Левит Г.Л.,[а] Краснов В.П.,[а] Ольшевская В.А.,[б] Калинин В.Н.,[б] Чарушин В.Н.[а]

[а] *Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620041, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22. E-mail: ca@ios.uran.ru*
[б] *Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28*

Разработан метод синтеза γ-амида L-глутаминовой кислоты и 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана с общим выходом 16 % исходя из γ-метилового эфира L-глутаминовой кислоты.

Введение

Икосаэдрические 1,2-дикарба-*клозо*-додекабораны являются перспективными агентами для бор-нейтронозахватной терапии опухолей[1]. Главной проблемой при их применении является селективный транспорт, а также удержание карборанил-содержащих соединений в опухолевых клетках. Селективное накопление и удержание таких соединений во многом определяется транспортной частью – различными биомолекулами, связанными с карборанильным фрагментом[1].

Известно, что фолиевая кислота (витамин B_9) обладает высоким сродством, к фолатным рецепторам и селективно накапливается в раковых клетках[2]. Наибольшим сродством к фолатным рецепторам обладают производные фолиевой кислоты, в которых модификации подвергается γ-карбоксильная группа фрагмента глутаминовой кислоты, а α-карбоксильная группа остается свободной[3]. Основным методом получения производных фолиевой кислоты, в которых модификации подвергается фрагмент глутаминовой килоты, заключается в конденсации птероевой кислоты с соответствующим производным глутаминовой кислоты[4]. Цель настоящей работы состояла в разработке метода синтеза γ-амида L-глутаминовой кислоты и 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана в качестве полезного синтона для получения производных фолиевой кислоты.

Результаты и обсуждение

Синтез γ-амида L-глутаминовой кислоты и 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана проводили в 4 этапа: 1) защита функциональных групп в исходном γ-метиловом эфире L-глутаминовой кислоты (**1**), 2) удаление C^{γ}-защитной группы, 3) конденсация α-*трет*-бутилового эфира N-Boc-L-глутаминовой кислоты (**4**) и 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана, 4) удаление защитных групп фрагмента глутаминовой кислоты.

Известно, что соединения, содержащие карборановое ядро, могут подвергаться деборированию как в основных, так и в кислых средах[5,6]. В связи с этим, в качестве N- и C^{α}-защитных групп глутаминовой кислоты были выбраны N-Boc группа и *трет*-бутиловый эфир, которые могут быть одновременно удалены в мягких условиях.

Введение N-Boc защитной группы в аминокислоту **1** осуществляли по стандартной методике[7] под действием ди-*трет*-бутил-дикарбоната (Boc_2O) в присутствии основания (Схема 1).

Распространненым методом получения *трет*-бутиловых эфиров является этерификация изобутеном в присутствии серной кислоты[8], однако, в сильнокислых условиях происходит удаление N-Boc защитной группы. Нами для получения *трет*-бутилового эфира **3** использован другой метод, заключающийся в активации карбоксильной группы аминокислоты с последующим взаимодействием образующегося субстрата с *трет*-бутиловым спиртом[9]. В качестве активирующих агентов обычно используют N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) или Boc_2O.

При использовании в качестве активирующего

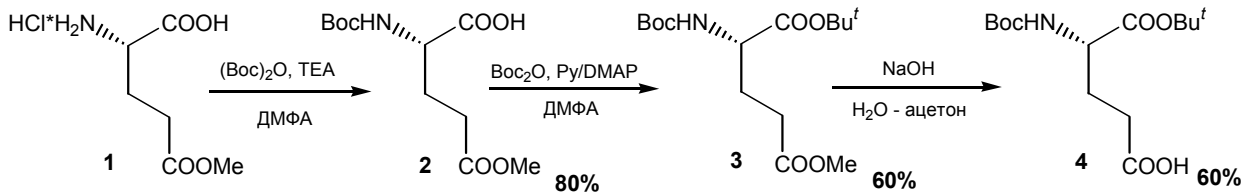


Схема 1. Введение защитных групп в γ-метиловый эфир L-глутаминовой кислоты.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 07-03-00684), а также в рамках Государственной программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ 3758.2008.3)*

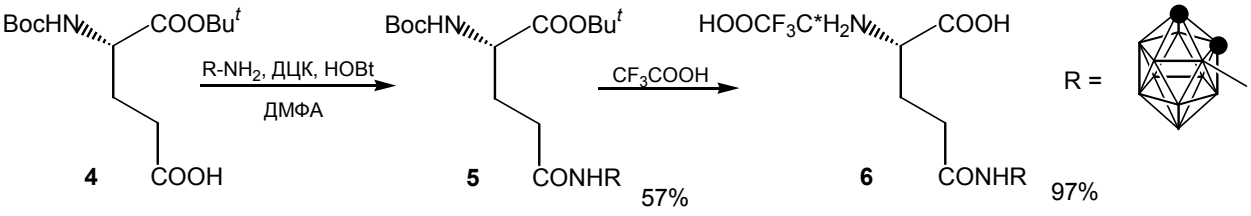


Схема 2. Синтез γ-амида L-глутаминовой кислоты и 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана.

агента ДЦК соединение **3** было получено с низким выходом (~40%). В качестве побочного продукта образовывалась N,N'-дициклогексилмочевина. Очистку целевого продукта проводили методом флеш-хроматографии на силикагеле.

При действии Boc_2O в диметилформамиде в присутствии пиридина при комнатной температуре выход соединения **3** составил 60% (Схема 1), дополнительной очистки не требовалось.

Гидролиз γ-метилового эфира соединения **3** проводили обработкой раствором NaOH при охлаждении. Время реакции контролировали с помощью ТСХ по уменьшению количества исходного соединения **3** (Схема 1). В ходе реакции происходил частичный гидролиз *трет*-бутилового эфира. По данным ^{1}H ЯМР спектроскопии содержание этого побочного продукта в реакционной массе составляло 7-15%. Целевое соединение **4** выделено из реакционной массы флеш-хроматографией на силикагеле.

Амид **5** был получен конденсацией 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана с α-*трет*-бутиловым эфиром N-Boc-L-глутаминовой кислоты (**4**) карбодиимидным методом. Наилучшие результаты (выход 57%) получены при использовании ДЦК в присутствии 1-гидроксибензотриазола (HOBt) в диметилформамиде (Схема 2).

Удаление N- и C-защитных групп остатка глутаминовой кислоты в амиде **5** проводили в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре в течение 5 ч (Схема 2). По данным ^{1}H ЯМР спектроскопии в указанных условиях деборирования фрагмента *клозо*-карборана и образования *нидо*-производных не происходило. Соединение **6** получено с выходом 97%.

Таким образом, нами разработан метод синтеза γ-амида L-глутаминовой кислоты и 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана в качестве синтона для получения производных фолиевой кислоты.

Экспериментальная часть

3-Амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан получен по известной методике[10]. Температуру плавления определяли на приборе Boetius. Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» (рабочая частота 400 МГц); растворитель – ДМСО-d_6; внутренний стандарт – тетраметилсилан; химические сдвиги приведены в δ, м.д., константы спин-спинового взаимодействия *J* – в Гц, буквами A и B помечены атомы водорода при общем атоме углерода. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu LCMS-2010 с квадрупольным анализатором в позитивном режиме; ионизация электрораспылением (ESI); подвижная фаза ацетонитрил-вода.

γ-Метиловый эфир N-Boc-L-глутаминовой кислоты (2). К раствору 8 г (40,5 ммоль) гидрохлорида γ-метилового эфира L-глутаминовой кислоты (**1**) в 20 мл ДМФА добавляли 11,3 мл (81,0 ммоль) триэтиламина. Выпавший осадок отфильтровывали. К фильтрату, при перемешивании добавляли раствор 17,7 г Boc_2O (81,0 ммоль) в 15 мл изопропилового спирта. Реакционную массу выдерживали в течение 24 ч, затем добавляли 150 мл воды, раствор подкисляли лимонной кислотой до pH~4, образующуюся маслообразную жидкость экстрагировали этилацетатом (4x45 мл). Экстракт промывали водой, сушили $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении и получали 8,46 г (80%) соединения **2** в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 7.06 д (1 H, NH, *J* = 8.3 Гц); 3.7 м (1H, C^2H); 3.59 с (3 H, $COOCH_3$); 2.38 м (2 H, C^4H_2); 1.98 м (1 H, C^3H_A); 1.79 м (1 H, C^3H_B); 1.39 с (9 H, $COOC(CH_3)_3$). Масс-спектр (60 эВ): m/z = 262 $[M+H]^+$. Вычислено для $C_{11}H_{19}NO_6$ M 261,04.

α-*трет*-Бутиловый γ-метиловый эфир N-Boc-L-глутаминовой кислоты (3). К раствору 15,7 г (60,0 ммоль) соединения **2** в 30 мл *трет*-бутилового спирта добавляли 4,88 мл пиридина (60,0 ммоль), раствор 19,6 г $(Boc)_2O$ (90,0 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте 45 мл и 0,73 мг (6,0 ммоль) 4-(диметиламино)пиридина. Реакционную массу перемешивали 24 ч, затем добавляли 200 мл воды, образовавшееся масло экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Экстракт промывали 10 % раствором $NaHCO_3$, водой, сушили $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении и получали 11,41 г (60%) соединения **3** в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 7.15 д (1 H, NH, *J* = 7.8 Гц); 3,84 ддд (1 H, C^2H, *J* = 9.0. 7.8, 5.2 Гц); 3.59 с (3 H, CH_3); 2.36 м (2 H, C^4H_2); 1.92 м (1 H, C^3H_A); 1.75 м (1 H, C^3H_B); 1.39 с (9 H, $C(CH_3)_3$-Boc); 1.38 с (9 H, $C(CH_3)_3$-*трет*-бутиловый эфир). Масс-спектр (60 эВ): m/z = 318 $[M+H]^+$. Вычислено для $C_{15}H_{27}NO_6$ M 317.39.

α-*трет*-Бутиловый эфир N-Boc-L-глутаминовой кислоты (4). Раствор 1,3 г (4,1 ммоль) соединения **3** в 15 мл ацетона охлаждали до -2 °C и прибавляли раствор 0,49 г (12,3 ммоль) NaOH в 2 мл воды. Реакционную массу перемешивали 1,5 ч при температуре -2 °C, затем добавляли 70 мл воды, промывали бензолом, водный слой подкисляли лимонной кислотой до pH~4, экстрагировали этилацетатом (4×25мл)

Экстракт промывали водой, сушили $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали флеш-хроматографии на силикагеле и получали 0,75 г (60%) соединения **4** в виде бесцветных игольчатых кристаллов. Т.пл. 154-156 ºС. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 7.13 д (1 H, NH, *J* = 7.9 Гц); 3.82 м (1 H, C^2H); 2.27 м (2H, C^4H_2); 1.86 м (1H, C^3H_A); 1.72 м (1H, C^3H_B); 1.39 с (9 H, $C(CH_3)_3$-Boc); 1.38 с (9 H, $C(CH_3)_3$-*трет*-бутиловый эфир). Масс-спектр (60 эВ): m/z = 304 $[M+H]^+$. Вычислено для $C_{14}H_{25}NO_6$ M 303.36.

3-{N-[(2*S*)-N-Boc-O$^{\alpha}$Bu^{t}-Глутамил]}-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (5). К раствору 0,28 г (1,76 ммоль) 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана; 0,24 г (1,76 ммоль) HOBt, 0,53 г соединения **4** (1,76 ммоль) в 10 мл ДМФА, прибавляли раствор 0,36 г (1,76 ммоль) ДЦК в 5 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем добавляли 60 мл воды. Масло экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Экстракт промывали 10 % раствором $NaHCO_3$, водой, сушили $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали флеш-хроматографии на силикагеле и получали 0,44 г (57%) соединения **5** в виде бесцветных игольчатых кристаллов. Т.пл. 167-169 ºС. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 8.27 с (1 H, NH карборана); 7.10 д (1 H, NH, *J* = 7.8 Гц); 5.06 уш. с (2H, 2×CH карборана); 3.80 м (1 H, C^2H); 3.0-1.3 м (10 H, 10×BH); 2.27 м (2 H, C^4H_2); 1.88 м (1 H, C^3H_A); 1.70 м (1 H, C^3H_B); 1.40 с (9 H, $C(CH_3)_3$-Boc); 1.38 с (9 H, $C(CH_3)_3$-*трет*-бутиловый эфир). Масс-спектр (60 эВ): m/z = 445 $[M+H]^+$. Вычислено для $C_{16}H_{36}B_{10}N_2O_5$ M 444.59.

3-{N-[(2*S*)-N-Boc-Глутамил]}-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан трифторацетат (6). Раствор 0,1 г (0, 225 ммоль) соединения **5** в 5 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Трифторуксусную кислоту упаривали при пониженном давлении и получали 0,09 г (97%) соединения **6** в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 11.40 уш. с (1 H, COOH); 8.40 с (1 H, NH карборана); 8.28 уш. с (3 H, NH_3^+); 5.04 уш. с (2 H, 2×CH карборана); 3.93 м (1 H, C^2H); 3.0-1.3 (9 H, 9×BH); 2.40 м (1 H, C^3H_A); 2.00 м (1 H, C^3H_B).

Библиографический список

1 Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A., Rong F.-G., Barth R.F., Codogni I.M., Wilsonet J.G. // *Chemical Reviews*. **1998**. *V. 98*. P. 1515.

2 Low P.S., Henne W.A., Doorneweerd D.D. // *Accounts of. Chemical Research.* **2008**. *V. 41*. P. 120.

3 Wang S., Lee R.J., Mathias C.J // *Bioconjugate Chemistry*. **1996**. *V. 7*. P. 56.

4 Luo J., Smith M.D., Lantrip D.A., Wang S., Fuchs P.L // *Journal of the American Chemical Society.* **1997.** *V. 119*. P. 10004.

5 Fox M.A., Wade K. // *Journal of Organometallic Chemistry*. **1999**. *V. 573*. P. 279.

6 Svantesson E., Pettersson J., Olin A., Markides K., Sjoberg S. // *Acta Chemica Scandinavica*. **1999**. *V. 53*. P. 731.

7 Burk M.J., Allen J.G. // *Journal of Organic Chemistry*. **1997**. *V. 62*. P. 7054.

8 Гершкович А.А., Кибирев В.К. *Химический синтез пиптидов.* Киев: Наук, **1992**. 360 с.

9 Falck J.R., Sangras B., Capdevila J.H. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2007**. *V. 15*. P. 1062.

10 Захаркин Л.И. Калинин В.Н. // *Известия Академии Наук СССР. Серия химическая.* **1967**. С. 2585.

Дезоксигенирование некоторых α-дикетонов гексаэтилтриамидофосфитом - новый подход к генерированию карбенов*

Богданов А.В.,* Миронов В.Ф., Мусин Л.И., Бузыкин Б.И., Коновалов А.И.

Институт органической и физической химии имени А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, 420088, ул. Акад. Арбузова, 8, Казань. Факс: 843 2732253; тел: 843 2727384; E-mail: bogdanov@iopc.knc.ru.

Впервые исследовано взаимодействие гексаэтилтриамидофосфита с производными изатина. Показано, что реакция протекает региоселективно и приводит к образованию 1,1'-R,R-3,3'-бис(индолин-3-илиден)-2,2'-дионов. Найден новый мягкий способ генерирования индолин-2-он - карбена. Получен ряд новых производных индигоидного ряда – *N,N'*-диалкил(ацил)индиго.

Введение

Изоиндиго [1*H*,1'*H*-бис(индолин-3-иден)-2,2'-дион] и особенно его 1- и 1,1'-замещенные производные в последние годы привлекают внимание исследователей не только как красители, но и как вещества, обладающие специфической биологической активностью (антилейкемической, энтерогеморрагической, пролиферативной, противовоспалительной и др.), ингибирующие орто-монооксигеназы или киназы и др. [1-4]. Так, 1-(β-*D*-глюкопиранозил)-изоиндиго предложен в качестве антилейкемического средства [2-4].

Синтез 1-замещенных изоиндиго, в том числе и глюкозидизоиндиго [4], часто многостадиен. Наиболее перспективным путем в синтезе производных изоиндиго нам представляется димеризация кетокарбенов, генерируемых из замещенных изатина. Изатин и его производные (Iа, б) – представители высокореакционноспособных циклических α-дикетонов, которые используются в синтезе различных гетероциклических соединений, таких как 1,2,4-триазины, хинолины и другие. В работе [5] предположено, что смесь 3-(трифенилфосфоранилиден)-2,3-*дигидро*-1*H*-индол-2-она и изоиндиго (II, R = H, Me) образуется при действии трифенилфосфина на изатин и 1-метилизатин с умеренными выходами (44 и 49 % соответственно) через стадию промежуточного кетокарбена (Б, R = H, Me). Генерирование карбенов из гетероциклических α-дикетонов под действием производных трехкоординированного фосфора изучено недостаточно подробно [6, 7]. В отличие от трифенилфосфина, диалкилфосфиты и

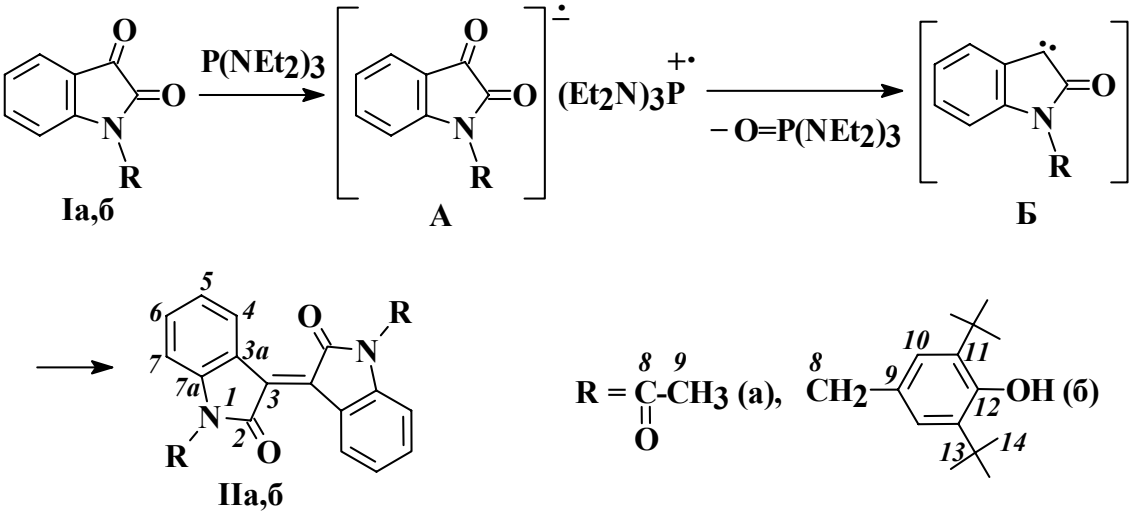


Схема 1. Взаимодействие гексаэтилтриамидофосфита с изатинами **Iа, б**

* Работа выполнена в рамках Программы № 1 Отделения химии и наук о материалах РАН и при поддержке Совета по грантам Президента РФ (грант МК-2444.2007.3).

хлорфосфиты не генерируют кетокарбены, а присоединяются к изатину с образованием диоксиндолфосфонатов и 3-(3-хлоросиндолил)фосфиноксидов соответственно. Диоксафосфоланы, фосфиты и триалкилфосфиты реагируют также по положению 3 изатина с образованием димерных спирофосфоланов [6, 8, 9] (и ссылки в них).

Недавно, на примере аценафтенхинона, мы показали, что гексаэтилтриамидофосфит является более удобным реагентом для генерирования кетокарбенов и их димеров из циклических α-дикетонов [10]; факт образования соответствующих карбенов был подтвержден перехватом их активным диполярофилом – фуллереном C_{60} [11].

Результаты и обсуждение

В данной работе впервые исследовано взаимодействие гексаэтилтриамидофосфита с замещенными в положение 1 изатинами (Iа, б). Реакция протекает избирательно в мягких условиях (CH_2Cl_2, –60°C) в течение 5-10 мин и приводит к образованию с почти количественными выходами 1,1'-R,R-3,3'-бис(индолин-3-илиден)-2,2'-дионов (IIа, б). Региохимия дезоксигенирования именно при атоме углерода C^3 была однозначно установлена с помощью спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР ^{13}C-{^1H} соединения (IIб) присутствует синглет в области 167.13 м.д., соответствующий атому C^2, который превращается в триплет с константой от протонов метиленовой группы ($^3J_{HCNC}$ 3.5 Гц). Атом углерода C^3 в спектре ЯМР ^{13}C проявляется в виде дублета с константой $^3J_{HCCC}$ 2.4 Гц от протона при атоме C^4.

Учитывая характерное изменение окраски реакционной массы во времени, можно допустить, что первая стадия включает одноэлектронный перенос с атома фосфора на гетероциклическую систему изатина с образованием ион-радикальной пары (А), которая затем через ряд промежуточных стадий генерирует кетокарбен (Б) с отщеплением гексаэтилтриамидофосфата. Далее в условиях реакции происходит димеризация кетокарбена (Б) в соответствующие производные изоиндиго (IIа,б) (схема 1). Структура соединений (IIа, б) подтверждена методами ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц), ^{13}C (100.6 МГц) и ^{31}P (162.0 МГц) записаны на приборе Bruker Avance-400. ИК спектры зарегистрированы для суспензий веществ в вазелиновом масле на приборе Bruker Vector-22.

1,1'-Диацетил-бис(индолин-3-илиден)-2,2'-дион (IIа). К раствору 0.5 г (2.64 ммоль) 1-ацетилизатина (Iа) в 10 мл метиленхлорида при –60°C и барботировании аргоном по каплям добавляют 0.69 мл (2.64 ммоль) гексаэтилтриамидофосфита. При этом наблюдается резкое изменение окраски реакционной массы: от светло-коричневой до темно-зеленой, и после окончания добавления фосфита, – красной. Далее реакционную массу выдерживали до достижения 20°C и выделившийся при этом осадок малинового цвета отфильтровывали и высушивали в вакууме 12 мм рт. ст. Получено 0.4 г (89 %) соединения (IIа), т. пл. 260-263°C (лит. 258°C [12]). ИК спектр, $см^{-1}$: 1712, 1596, 1548, 1415, 1331, 1290, 1183, 1152, 1104, 1022, 916, 776, 744, 671, 639, 581, 461. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ м.д., *J* Гц): 8.32 д. д (H^4, $^3J_{HCCH}$ 8.2, $^4J_{HCCCH}$ 0.6), 7.25 д. т (H^5, $^3J_{HCCH}$ 8.2, $^4J_{HCCCH}$ 0.9), 7.48 д. т (H^6, $^3J_{HCCH}$ 8.2, $^4J_{HCCCH}$ 0.9), 8.86 д. д (H^7, $^3J_{HCCH}$ 8.2, $^4J_{HCCCH}$ 0.6), 2.77 с (H^9). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ_C м.д., *J* Гц) (здесь и далее в скобках приведен вид спектра ЯМР ^{13}C-{^1H}): 167.98 с (с) (C^2), 132.98 с (совпадает с компонентой C^6) (C^3), 122.36 м (с) (C^{3a}), 128.82 д. д (с) (C^4, $^1J_{HC}$ 167.4, $^3J_{HCCC}$ 7.9), 124.96 д. д. д (с) (C^5, $^1J_{HC}$ 161.7-161.0, $^3J_{HCCC}$ 8.4, $^2J_{HCC}$ 2.2), 133.82 д. д. д (с) (C^6, $^1J_{HC}$ 160.6, $^3J_{HCCC}$ 7.3-8.4, $^2J_{HCC}$ 2.2-2.9), 116.30 д. д (с) (C^7, $^1J_{HC}$ 170.9, $^3J_{HCCC}$ 7.7), 141.90 уш. д. д (с) (C^{7a}, $^3J_{HCCC}$ 8.8), 170.54 к (с) (C^8, $^2J_{HCC}$ 7.1), 27.31 к (с) (C^9, $^1J_{HC}$ 130.9).

1,1'-[3,5-Ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенилметил]-бис(индолин-3-илиден)-2,2'-дион (IIб). К взвеси 1 г (2.74 ммоль) бензилизатина (Iб) в 20 мл метиленхлорида при –60°C и барботировании аргоном по каплям добавляют 0.72 мл (2.74 ммоль) гексаэтилтриамидофосфита. При этом наблюдается резкое потемнение реакционной массы. После окончания добавления фосфита реакционную массу оставляли до достижения 20°C. После удаления растворителя в вакууме (0.1 мм рт. ст.) получена вязкая темно-красная масса, которую растирали в сухом гексане, отфильтровывали и высушивали в вакууме 12 мм рт. ст. Получено 0.9 г (95 %) соединения (IIб) красного цвета, т. пл. 266-267°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3634, 1701, 1606, 1578, 1468, 1435, 1382, 1237, 1187, 1155, 1104, 1077, 1040, 1023, 919, 870, 773, 748, 677, 658, 559, 460. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6, δ м.д., *J* Гц): 7.09 д (H^4, $^3J_{HCCH}$ 7.6), 7.03 д. д (H^5, $^3J_{HCCH}$ 7.6, $^3J_{HCCH}$ 7.3), 7.41 д. д (H^6, $^3J_{HCCH}$ 7.9, $^3J_{HCCH}$ 7.9), 9.12 д (H^7, $^3J_{HCCH}$ 7.9), 4.89 с (H^8), 7.15 уш. с (H^{10}), 1.32 с (H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ_C м.д., *J* Гц): 167.13 с (т) (C^2, $^3J_{HCNC}$ 3.5), 132.75 с (д) (C^3, $^3J_{HCCC}$ 2.4), 120.80 с (м) (C^{3a}, $^3J_{HCCC}$ 6.8-7.2), 129.46 д. д (с) (C^4, $^1J_{HC}$ 166.9, $^3J_{HCCC}$ 8.9), 121.84 д. д (с) (C^5, $^1J_{HC}$ 162.1, $^3J_{HCCC}$ 6.8), 132.75 д. д (с) (C^6, $^1J_{HC}$ 161.4, $^3J_{HCCC}$ 8.1), 109.16 д. д (с) (C^7, $^1J_{HC}$ 162.2-162.7, $^3J_{HCCC}$ 7.8-8.2), 144.43 м (с) (C^{7a}), 66.30 т. м (с) (C^8, $^1J_{HC}$ 144.4, $^3J_{HCCC}$ 1.9-2.0), 127.18 м (с) (C^9, $^2J_{HCC}$ 3.5-4.2), 123.79 д. м (с) (C^{10}, $^1J_{HC}$ 154.7), 139.34 м (с) (C^{11}), 153.11 т (с) (C^{12}, $^3J_{HCCC}$ 8.6-9.0), 34.37 уш. м (с) (C^{13}), 30.73 к. м (с) (C^{13}, $^1J_{HC}$ 125.7, $^3J_{HCCC}$ 4.4).

Библиографический список

[1] Lee J., Bansal T., Jayaraman A., Bentley W. E., Wood T. K. // *Applied and Environmental Microbiology*. **2007**. *Vol. 73*. P. 4100.

[2] Sassatelli M, Bouchikhi F, Aboab B, Anizon F, Fabbro D, Prudhomme M, Moreau P. // *Anticancer Drugs*. **2007**. *Vol. 18*. P.1069.
[3] Rui L., Reardon K. F., Wood T. K. // *Applied Microbiology and Biotechnology*. **2005**. *Vol. 66*. P.422.
[4] Sassatelli M., Saab E., Anizon F., Prudhomme M., Moreau P. // *Tetrahedron Letters*. **2004**. *Vol. 45*. P. 4827.
[5] Lathourakis G.E., Litinas K.E. // *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions I.* **1996**. *No. 6*. P. 491.
[6] Osman F.H., El-Samahy F.A. // *Chemical Reviews*. **2002**. *Vol. 102*. P. 629.
[7] Hahn F.E., Jahnke M.C. // *Angewandte Chemie. International Edition*. **2008**. *Vol. 47*. P. 3122.
[8] Гуревич П.А., Ахметова Г.З., Губайдуллин А.Т., Москва В.В., Литвинов И.А. // *Журнал Общей Химии*. **1998**. *Т. 68*. С. 1501.
[9] Рийсалу Х.Й, Васильев В.В., Ионин Б.И. // *Журнал Общей Химии*. **1985**. *Т. 55*. С. 2237.
[10] Богданов А.В., Миронов В.Ф., Бузыкин Б.И., Коновалов А.И. // *Журнал Общей Химии*. **2005**. *Т. 75*. С. 873.
[11]. Романова И. П. *Автореферат дис... докт. хим. наук.* Казань. ИОФХ. **2008**.
[12]. Friedlaender S. // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1924**. *Bd 57*. S. 652.

Модификация антраниловой кислоты ацетиленовыми гидроксинитрилами*

Шемякина О.А.,[а] Борисова А.П.,[а]* Малькина А.Г.,[а] Носырева В.В.,[а] Кажева О.Н.,[б] Дьяченко О.А.,[б] Трофимов Б.А.[а]

[а]*Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033. Факс: +7 3952 41 9346; e-mail: nastya@irioch.irk.ru*
[б]*Институт проблем химической физики РАН, просп. ак. Н.Н.Семенова, Черноголовка, 142432*

Антраниловая кислота реагирует с ацетиленовыми гидроксинитрилами хемо- и региоспецифично (70-75°С, 60 ч, MeCN) с образованием 2-[(5-имино-2,2-диалкил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензокарбоксилатов (выход 73-74%) – нового класса неприродных аминокислот.

Введение

В последнее время одной из тенденций поиска лекарственных средств является синтез и исследование аминокислот нового типа (“неприродных” аминокислот) с различными фармакофорными заместителями. Аминокислоты играют ключевую роль во всех процессах, проходящих в живой клетке. Они являются основным “строительным материалом” для синтеза белков, ферментов, пептидных гормонов и других физиологически активных соединений. Аминокислоты применяют в медицине: для парентерального питания больных с заболеваниями пищеварительных органов, а также для лечения заболеваний печени, малокровия, ожогов (метионин), язв желудка (гистидин), при нервно-психических заболеваниях (глутаминовая, γ-аминомасляная кислоты и т. п.).[1] Как следствие, они используются как строительные блоки в синтезе молекул с заданной биологической активностью.[2] Синтетические аминокислоты могут найти применение в разработке биоматериалов (наноматериалы) для тканевой инженерии, а также могут служить маркерами при проверке точности доставки лекарственных препаратов в организм.[3] Среди аминокислот антраниловая кислота занимает важное место, т.к. ее производные широко используются при получении лекарственных средств, пищевых добавок, пестицидов, красителей, душистых веществ, в производстве поликонденсационных полимерных материалов, в синтезе различных гетероциклических соединений.[4] В связи с этим, поиск путей модификации антраниловой кислоты является одним из перспективных направлений в органическом синтезе.

В настоящей работе получены первые экспериментальные данные о взаимодействии антраниловой кислоты с ацетиленовыми гидроксинитрилами **1а,б**. На их основе разработана общая стратегия получения функциональных N-, O- и S-содержащих тризамещенных электронодефицитных этенов, имеющих Z-конфигурацию, и исследована их внутримолекулярная циклизация в полифункциональные гетероциклические соединения - 2,5-дигидро-2-иминофураны. Синтез функциональных дигидрофуранов основан на реакции нуклеофильного присоединения воды, спиртов, аминов, азолов, тиолов, азид-, галогенид-, цианид-ионов и т.д. к эфирам, амидам и нитрилам ацетиленовых гидроксикислот и последующей циклизацией аддуктов. Результаты этих исследований частично освещены в обзорах,[5] вошли в монографию[6] и энциклопедию США.[7]

Дигидрофурановые структуры типичны для многих природных и синтетических биологически активных соединений: аскорбиновая, пенициллоновая и тетроновые кислоты и их тиольные аналоги, антиВИЧ препараты (например, d4T, AZT).[8]

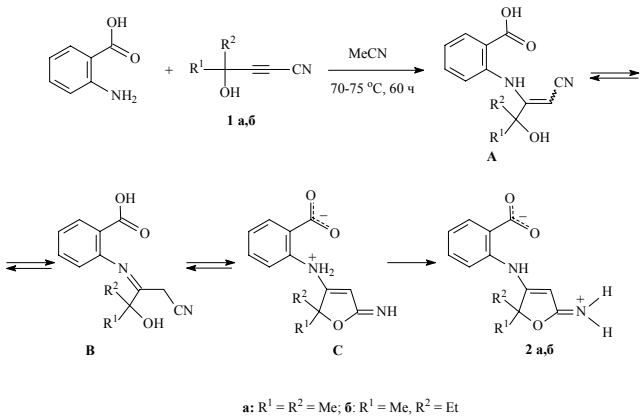


Схема Реакция антраниловой кислоты с ацетиленовыми гидроксинитрилами

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ ведущих научных школ (Грант НШ-263.2008.3), Российского фонда фундаментальных исследований (Грант № 08-03-00156), Государственного контракта Президиума РАН (Программа 18) и интеграционного научного проекта 5.1.8.*

Результаты и обсуждение

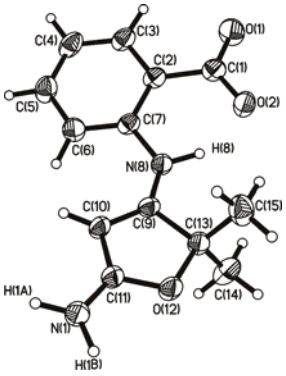


Рис. 1 Конформация и обозначения атомов в молекуле 2-[(5-имино-2,2-диметил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензокарбоксилата **2а**.

Реакция антраниловой кислоты с ацетиленовыми гидроксинитрилами **1а,б** протекает хемо-, региоспецифично (70-75°С, без катализатора, 60 ч, MeCN) с образованием неизвестных ранее аминокислот с иминодигидрофурановыми заместителями - 2-[(5-имино-2,2-диалкил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензокарбоксилатов **2а,б** (выход 73-74%) (схема 1).

По-видимому, гетероциклизация аддукта **A** начинается с образования иминного таутомера **B** со свободно вращающейся группой CH_2CN, что способствует замыканию кольца, ведущему (через перенос протона в интермедиате **C**) к конечному продукту **2**.

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ИК аминокислот **2а,б** соответствуют их структуре (см. экспериментальную часть). Цвиттерионный характер аминокислот **2** следует из рентгеноструктурного анализа монокристалла 2-[(5-имино-2,2-диметил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензокарбоксилата **2а** (рис. 1).

Кристаллическая структура аминокислоты **2а** образована одной кристаллографически независимой молекулой, находящейся в общей позиции. Центральная часть молекулы несколько искажена,

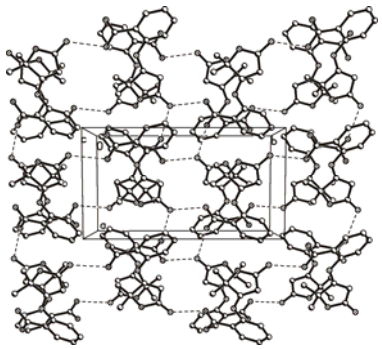


Рис. 2 Кристаллическая структура 2-[(5-имино-2,2-диметил-2,5-дигиро-3-фуранил)-амино]бензокарбоксилата **2а**.

выход атома N(8) из плоскости атомов C(7), C(9) и H(8) равен 0.12 Å. Бензольный и фурановый циклы практически плоские, максимальные выходы атомов из их усредненных плоскостей соответственно

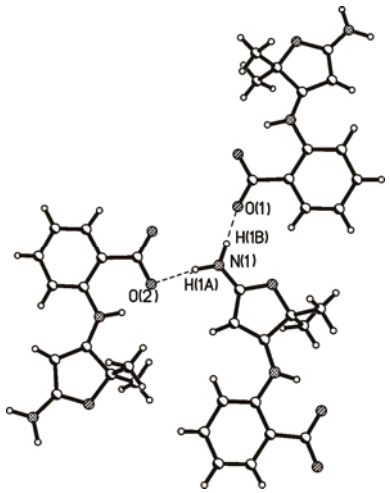


Рис. 3 Сокращенные межмолекулярные взаимодействия в 2-[(5-имино-2,2-диметил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензокарбоксилате **2а**: O(1)…N(1) - 2.790(3) Å, N(1)-H(1B) - 1.03(3) Å, O(1)…H(1B) 1.76(3) Å, O(1)…H(1B)-N(1) - 177(2)°, O(2)…N(1) 2.827(3) Å, N(1)-H(1A) - 0.95(3) Å, O(2)…H(1A) - 1.89(3) Å, O(2)…H(1A)-N(1) - 165(2)° (суммы Ван-дер-ваальсовых радиусов равны: O…N – 3.07 Å, O…H - 2.72 Å)

составляют 0.02 (атом C(7)) и 0.01 (атом O(12)) Å. Двугранный угол между плоскостями равен 157.5°. Двугранный угол между плоскостью бензольного цикла и плоскостью C(1)O(1)O(2) равен 172.4°. Выход атома N(1) из фурановой плоскости составляет 0.02 Å.

В молекуле реализуется внутримолекулярная водородная связь O(2)…H(8)-N(8) с параметрами: O(2)…N(8) - 2.558(2) Å, O(2)…H(8) - 1.69(2) Å, N(8)-H(8) - 0.96(2) Å, O(2)…H(8)-N(8) - 148(2)°.

В кристаллической структуре молекулы связаны между собой водородными взаимодействиями O…H-N (рис. 2, 3).

Таким образом, на основе взаимодействия антраниловой кислоты и ацетиленовых гидроксинитрилов осуществлен синтез новых аминокислот – перспективных строительных блоков и биологически активных соединений.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений зарегистрированы на спектрометре Bruker IFS-25 в KBr. Спектры ЯМР ^{1}H (100.69 МГц) и ^{13}C (400.13 МГц) снимали на приборе Bruker DPX-400 (400 МГц) в ДМСО-d_6.

Общая методика. К раствору антраниловой кислоты (1.8 ммоль) в 4 мл ацетонитрила прибавляли ацетиленовый гидроксинитрил **1** (1.8 ммоль) в 2 мл ацетонитрила при перемешивании, нагревали до 70-75°С и выдерживали при этой температуре в течение 60 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток промывали эфиром и получали аминокислоту **2**.

2-[(5-имино-2,2-диметил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензокарбоксилат 2а. Выход 74%, т. пл. 288-290°С, бежевые кристаллы.

ИК (KBr, $см^{-1}$): 3500-2500, 1671, 1607, 1580, 1494, 1443, 1411, 1384, 1357, 1320, 1279, 1261, 1189, 1080, 1044, 1005, 881, 852, 824, 767, 756, 694, 673, 527, 418.

ЯМР ^1H (ДМСО-d_6): 8.03 д (1H, Ar-4), 7.44 т (1H, Ar-6), 7.28 д (1H, Ar-3), 7.08 т (1H, Ar-5), 5.64 с (1H, HC=), 1.64 с (6H, CH_3).

ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6): 176.41 (OC=O), 169.88 (HN<u>C</u>=C), 168.55 (HN=C), 142.41 (Ar, C-2), 131.33 (Ar, C-4), 131.03 (Ar, C-6), 125.25 (<u>C</u>COOH), 122.57 (Ar, C-4), 91.64 (C=<u>C</u>H), 78.41 [$(CH_3)_2$<u>C</u>], 24.94 (CH_3).

Найдено, %: C 63.59; H 5.95; N 11.46. $C_{13}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C 63.40; H 5.73; N 11.38.

2-[(2-этил-5-имино-2-метил-2,5-дигидро-3-фуранил)амино]бензокарбоксилат 2б. Выход 73%, т. пл. 290-292°C, бежевые кристаллы.

ИК (KBr, $см^{-1}$): 3500-2500, 1681, 1624, 1576, 1504, 1448, 1418, 1376, 1356, 1289, 1253, 1198, 1175, 1158, 1138, 1092, 1052, 1030, 999, 966, 902, 856, 820, 779, 768, 718, 704, 682, 669, 625, 602, 529, 499, 409.

ЯМР ^1H (ДМСО-d_6): 8.00 д (1H, Ar-4), 7.41 т (1H, Ar-6), 7.27 д (1H, Ar-3), 7.07 т (1H, Ar-5), 5.70 с (1H, =CH), 2.01 м, 1.89 м (2H, CH_2), 1.59 с (3H, CH_3), 0.75 т (3H, CH_3).

ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6): 177.15 (OC=O), 168.96 (HN<u>C</u>=C), 168.68 (HN=C), 142.22 (Ar, C-2), 131.44 (Ar, C-5), 131.15 (Ar, C-3), 125.37 (<u>C</u>COOH), 122.86 (Ar, C-4), 94.49 (C=<u>C</u>H), 79.72 [(CH_3)<u>C</u>(C_2H_5)], 30.59 (<u>C</u>H_2CH_3), 23.79 (CH_3), 7.03 (CH_2<u>C</u>H_3).

Найдено, %: C 64.66; H 6.44; N 10.48. $C_{14}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C 64.60; H 6.20; N 10.76.

Библиографический список

1 Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. М.: ООО «Издательство Новая Волна», **2003**.

2 (а) Fülöp F., Martinek T. M., Tóth G. K. // *Chemical Society Reviews*. **2006**. *35*. 323. (б) Che Ye., Marshall G. R. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **2006**. *49*. 111. (в) Barsby T., Warabi K., Sørensen D., Zimmermann W. T., Kelly M. T., Andersen R. J. // *Journal of Organic Chemistry*. **2006**. 71. 6031.

3 (а) Behanna H. A., Donners J. J. J. M., Gordon A. C., Stupp S. I. // *Journal of the American Chemical Society*. **2005**. *127*. 1193. (б) Guler M. O., Soukasene S., Hulvat J. F., Stupp S. I. // *Nano Letters*. **2005**. *5*. 249.

4 (а) Varnavas A., Lassiani L.,Valenta V., Mennuni L., Makovec F., Hadjipavlou-Litina D. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2005**. *40*. 563. (б) Etzbach K.-H., Freund T., Tresh R. // Germany Patent 6,048,968, **2000**. (в) Vlad F.J., Mounier R., Wong K., Daugeron A., Herd T. // Patent US. **2006**, 0084589.

5 (а) Trofimov B. A., Mal'kina A. G. // *Heterocycles*. **1999**. *Vol. 51*. 10. 2485. (б) Trofimov B. A. // *Current Organic Chemistry*. **2002**. *Vol. 6*. 13. 1121.

6 Hopf H., Witulsky B. Functionalized acetylenes in organic synthesis – the gase of the 1-cyano- and the 1-halogenoacetylenes (Eds. Stang P. J., Diederich F. W.) // In: Modern Acetylene Chemistry. New York, Basel, Cambridge, Tokyo: VCH. **1995**. P. 33.

7 Tedeschi R. J. Acetylene // In: Encyclopedia of physical science and technology. San Diego: Academic Press. **1992**. V. 1. P. 63.

8 (а) Shenoy G., Kim P., Goodwin M., Nguyen Q.-A., Barry C. E., Dowd C. S. // *Heterocycles* **2004**. *Vol. 63*. 3. 519. (б) Gao W. Y., Agbaria R., Driscoll J. S., Mitsuya H. // *Journal of Biological Chemistry*. **1994**. *269*. 12633. (в) Meier C. // *Synlett.* **1998**, 233. (г) Saboulard D., Naesens L., Cahard D., Salgado A., Pathirana R., Velazquez S., Mcguigan Ch., De Clercq E., Balzarin J. // *Molecular Pharmacology*. **1999**. *56*. 693. (д) Bradshaw P. C., Li J., Samuels D. C. // *Biochemical Journal*. **2005**. *392*. 363.

Карбонилирование арилгалогенидов как способ синтеза арилкарбоновых кислот*

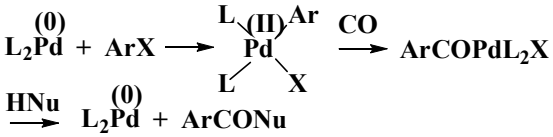
Боярский В.П.,[а] Сангаранараянан М.В.[б]

[а]*Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, С.-Петербург, Университетская наб., 7-9. e-mail: vadimpb@yahoo.com*
[б]*Индийский технологический институт Мадраса, Ченнай 600036, Индия*

Палладиевые катализаторы карбонилирования арилгалогенидов наиболее удобны при проведении скрининговых исследований и создании синтетических библиотек.

В последние годы перспективным процессом получения ароматических карбоновых кислот и их производных стало карбонилирование арилгалогенидов в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. Лучше всего в качестве катализаторов этих процессов зарекомендовали себя комплексы палладия и кобальта. При этом различная природа стадии активации арилгалогенида данными каталитическими системами приводит к тому, что они предъявляют различные требования к структуре ароматических субстратов.

При катализе карбонилирования арилгалогенидов фосфиновыми и галогенфосфиновыми комплексами палладия PdL_4 и $PdL_2(Hal)_2$ ключевой стадией является трехцентровое окислительное присоединение арилгалогенида к фосфиновым комплексам Pd^0, образующимися *in situ*, [1]:



К настоящему времени этот способ занял прочное место в арсенале лабораторных методов синтеза органических соединений. Наиболее активными субстратами при этом являются арилиодиды, менее реакционноспособны арилбромиды, а арилхлориды обычно не карбонилируются при атмосферном давлении монооксида углерода. В то же время именно использование в качестве субстратов арилхлоридов представляет наибольший интерес.

Карбонилирование арилхлоридов возможно при использовании в качестве катализатора комплексов кобальта. Особенности кобальткатализируемого карбонилирования обусловлены нуклеофильным характером тетракарбонилкобальтатного аниона, и, следовательно, его способностью вступать в реакции нуклеофильного замещения. Арилгалогениды в обычных условиях в присутствии тетракарбонилкобальтат-аниона в реакцию карбонилирования не вступают. Для их активации используют несколько методов: облучение системы УФ светом [2, 3], добавление в систему одноэлектронного восстанавливающего агента [4, 5] и модификация аниона $Co(CO)_4^-$ органическими соединениями, способными в условиях реакции образовывать алкилкобальтовые комплексы [6-8]. В этих случаях реакция протекает через стадию образования арилкобальткарбонильного комплекса по механизму анион-радикального ароматического замещения галогена анионным комплексом кобальта:



С практической точки зрения наиболее удобны разработанные недавно высокоактивные каталитические системы с использованием в качестве модификаторов оксиранов [9-11]. Они позволяют получать различные ароматические и гетероароматические кислоты карбонилированием соответствующих арилбромидов или арилхлоридов. Реакция протекает весьма селективно – выход карбоновых кислот в расчете на прореагировавший арилгалогенид достигает 95-99 %. Также эти каталитические системы позволяют обезвреживать и утилизировать стойкие органические загрязнители - полихлорированные бифенилы [10].

Выводы

Палладиевые катализаторы карбонилирования арилгалогенидов наиболее удобны при проведении скрининговых исследований и создании синтетических библиотек. Когда речь идет о масштабном лабораторном синтезе арилкарбоновой кислоты или о промышленном использовании процесса карбонилирования, разработанные в

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-03-91301-ИНД).*

последние годы высокоактивные каталитические системы на основе кобальтлактонных анионных комплексов становятся более привлекательными.

Библиографический список

1. Yamamoto A. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995. Vol. 68. N 2. P. 433.
2. Vanderesse R., Marchal J., Caubere P. // Synth. Commun. 1993. Vol. 23. N 10. P. 1361.
3. Днепровский А.С., Тучкин А.И. // ЖОрХ. 1994. Т. 30 . Вып. 3. С. 404.
4. Brunet J.J., Sidot C., Caubere P., Loubinoux B. // J. Org. Chem. 1979. Vol. 44. N 13. P. 2199.
5. Kashimura T., Kudo K., Mori S., Sugita N. // Chem. Lett. 1987. N 4. P. 577.
6. Francalanci F., Foa M., Gardano A., Bencini E. // J. Organomet. Chem. 1985. Vol. 285. N 1-3. P. 293.
7. Miura M., Itoh K., Nomura M. // J. Mol. Catal. 1988. Vol. 48. N 1. P.11.
8. Жеско Т.Е., Боярский В.П., Белецкая И.П. // Металлорг. химия. 1989. Т. 2. № 2. С. 385.
9. Боярский В.П., Полякова С.М., Ларионов Е.В., Жеско Т.Е., Боярская И.А. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 5. С. 819.
10. Боярский В.П., Жеско Т.Е., Ланина С.А. // ЖПХ. 2005. Т. 78. Вып. 11. С. 1875.
11. Боярский В.П., Жеско Т.Е., Ларионов Е.В., Полукеев В.А. // ЖПХ. 2007. Т. 80. Вып. 4. С. 584.

Изучение электрохимического поведения 4-(R_1)-6-(R_2)-2-(пиррол-1-ил)пиримидинов*

Бушуева А.Ю.,*[а] Абашев Г.Г.,[а] Шкляева Е.В.[б]

[а] *Институт технической химии УрО РАН, ул. Академика Королёва 3, Пермь. Факс: 342 237 8262; тел: 342 237 8272; E-mail: cheminst@mpm.ru*
[б] *Естественнонаучный институт ПГУ, ул. Генкеля 4, Пермь. Факс: 342 237 1480; тел: 342 239 6481; E-mail: gabashev@psu.ru*

Синтезированы новые замещённые 2-(пиррол-1-ил)пиримидина. Методом циклической вольтамперометрии проведено электрохимическое окисление полученных 4-(R_1)-6-(R_2)-2-(пиррол-1-ил)пиримидинов. Приведены полученные цикловольтамперограммы для ряда синтезированных соединений.

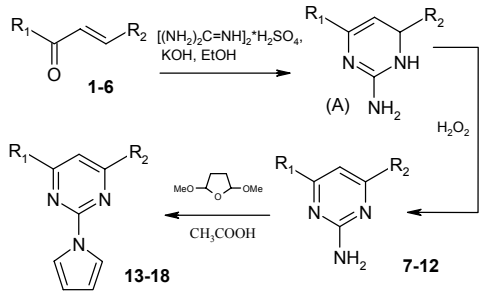
Введение

Проводящие органические полимеры привлекают пристальное внимание большого числа исследователей. За последнее время сопряжённые электропроводящие полимеры становятся одними из основных материалов молекулярной электроники[1,2]. Среди электропроводящих полимеров важную роль играют полимеры, содержащие в основной цепи различные ароматические и гетероциклические фрагменты, что позволяет в широких пределах варьировать их электрофизические, оптические и другие свойства. К таким полимерам и олигомерам относятся соединения, одновременно содержащие тиофеновые и пиррольные фрагменты[3-5], которые используются при создании органических светодиодов (OLEDs)[6], нелинейных оптических материалов[7,8], органических полевых транзисторов[8], электрохромных устройств[9-12]. В настоящее время совершенно не исследованы сопряжённые полимеры, содержащие в своём составе пиримидиновые фрагменты, также позволяющие в широких пределах варьировать свойства полимеров. Особый интерес представляет тот факт, что пиримидиновое кольцо является π-дефицитным гетероциклом, а тиофеновое и пиррольное кольца, наоборот, π-избыточными. Поэтому вызывает интерес получения тиофен и пиррол – содержащих пиримидинов и исследования их электрохимической полимеризации.

Результаты и обсуждение

Целью данной работы явился синтез новых 4-(R_1)-6-(R_2)-2-(пиррол-1-ил)пиримидинов и исследование их электрохимического поведения методом циклической вольтамперометрии с целью оценки их способности к полимеризации.

Первоначально для получения новых замещённых 2-(пиррол-1-ил)пиримидинов были синтезированы исходные соединения – 1-(R_1)-3-(R_2)-пропеноны **1-6**. Далее взаимодействием с гуанидином с последующим окислением промежуточного гетероцикла (А) перекисью водорода по методике описанной в[13] получены замещённые 2-аминопиримидины **7-12**, которые были переведены реакцией с 2,5-диметокситетрагидрофураном в соответствующие 2-(пиррол-1-ил)пиримидины **13-18** (схема 1). Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в экспериментальной части (таблица 2).



(1,7,13) R_1=R_2= 2-тиенил, (2,8,14) R_1= 2-тиенил R_2= п-бромфенил, (3,9,15) R_1= 2-тиенил R_2= п-фторфенил, (4,10,16) R_1= 2-тиенил R_2= фенил, (5,11,17) R_1= R_2= п-бромфенил, (6,12,18) R_1= R_2= фенил

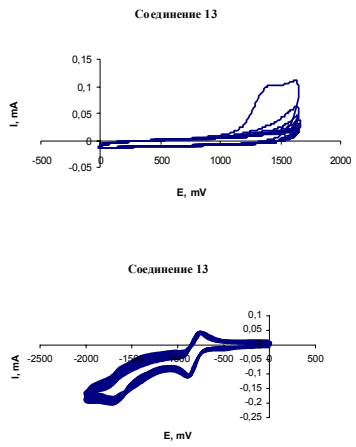
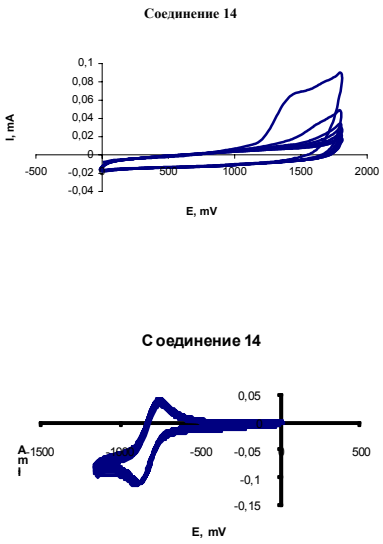
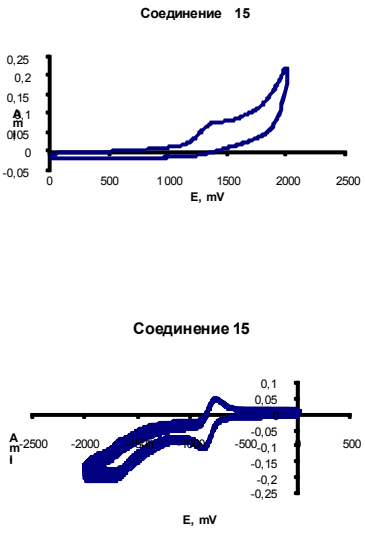
Схема 1 Общая схема получения 4-(R_1)-6-(R_2)-2-(пиррол-1-ил)пиримидинов **13-18**

Ряд синтезированных 4-(R_1)-6-(R_2)-2-(пиррол-1-ил)пиримидинов были подвергнуты электрохимическому окислению на поверхности стеклоуглеродного электрода в условиях циклической вольтамперометрии. На полученных вольтамперограммах наблюдается пик окисления мономера в области 1450 мВ (Таблица 1), соответствующий образованию катион-радикала. Проведено электрохимическое окисление синтезированных мономеров **13-17** при низких значениях потенциала. На цикловольтамперограммах наблюдается одна обратимая волна одноэлектронного окисления-восстановления пиррольного кольца (Таблица 1).

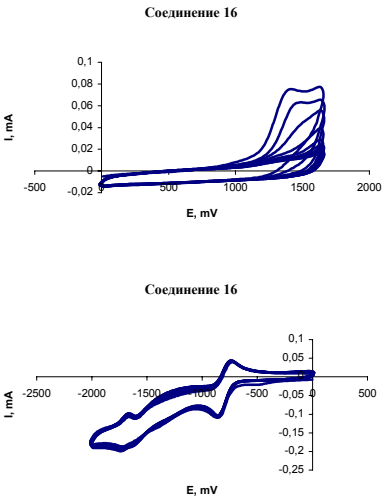
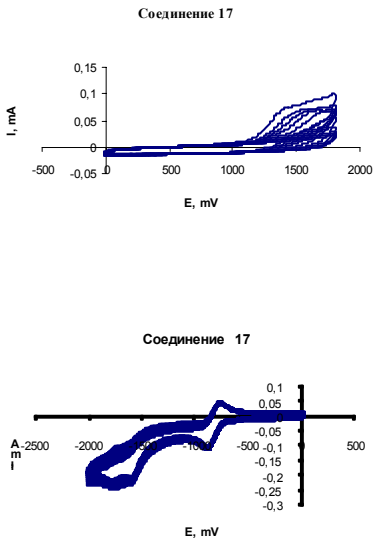
Таблица 1 Данные цикловольтамперометрии и внешний вид вольтамперограмм соединений **13-17**

E, мВ	Вид вольтамперограммы

* *Авторы благодарят Российский Фонд Фундаментальных Исследований (грант № 07-03-96023-урал_а) и Российское Агентство по Образованию за оказанную финансовую поддержку при выполнении данной работы*

E^1_a=1445,0 мВ E^1_a=-902,4 мВ $E^1_к$=-759,5 мВ	
E^1_a=1479,0 мВ E^1_a=-889,9 мВ $E^1_к$=-757,9 мВ	
E^1_a=1416,6 мВ E^1_a=-904,1 мВ $E^1_к$=-773,3 мВ	

Продолжение таблицы 1

E^1_a=1414,6 мВ E^1_a=-875,4 мВ $E^1_к$=-737,4 мВ	
E^{1a}=1447,8 мВ E^{1a}=-905,7 мВ $E^1_к$=-761,1 мВ	

E, мВ	Вид вольтамперограммы

Экспериментальная часть

ЯМР-спектры получены на приборе Mercury-300. 2,5-Диметокситетрагидрофуран фирмы Alfa Aesar.

Электрохимические исследования проводились на приборе *«IPC-compact»* с электрохимическим датчиком *«Модуль ЕМ-04»*. Данные обрабатывались в пограмме *«IPC-compact 8.60F»* и *Microsoft Excel*. Измерения выполнялись в электрохимической ячейке с использованием стеклоуглеродного электрода в качестве рабочего, платинового электрода в качестве вспомогательного и хлорсеребряного в качестве электрода сравнения. Растворителем служил ацетонитрил, соль $(C_2H_5)_4N^+ClO_4^-$ была использована как фоновый электролит. Выбранная скорость изменения потенциала составляла 100 мВ/с.

Общая методика проведения измерений. Первоначально готовили 0.1 М раствор фонового электролита - Et_4NClO_4 в выбранном растворителе (абсолютизированный CH_3CN). Затем в подготовленном растворе электролита растворяли навеску исследуемого мономера - 4-(R_1)-6-(R_2)-2-

(пиррол-1-ил)пиримидина так, чтобы его концентрация составляла 10^{-3} М. Полученный рабочий раствор заливали в ячейку прибора, помещали в неё электроды, задавали параметры программы и проводили измерения.

Общая методика получения 1-(R_1)-3-(R_2)-пропенонов. В колбу, снабжённую мешалкой, помещали 150 мл 2% раствора NaOH, соответствующий кетон (0,03 моль) и соответствующий альдегид (0,03 моль), кипятили 2 часа. При охлаждении смеси выпадал осадок, который отфильтровывали и промывали на фильтре 2-х кратным избытком холодной воды. 1-(R_1)-3-(R_2)-Пропеноны использовались в дальнейшем без очистки.

Общая методика получения 2-амино-4-(R_1)-6-(R_2)-пиримидинов. В колбу, снабжённую мешалкой, помещали 1-(R_1)-3-(R_2)-пропенон (0,025 моль) растворённый в 60 мл этанола, сернокислый гуанидин (4,1 г, 0,019 моль) и 20 мл 50% раствора КОН. Реакционную массу выдерживали в течение часа при температуре кипения смеси. После этого прибавляли в тех же условиях H_2O_2. Перекись водорода прибавляли небольшими порциями в течение 1 часа. Затем реакционную массу выливали в холодную ледяную воду. Полученный осадок отфильтровывали и хроматографировали на силикагеле (элюент CH_2Cl_2).

Общая методика получения 4-(R_1)-6-(R_2)-2-(пиррол-1-ил)пиримидинов. Соответствующий 2-амино-4-(R_1)-6-(R_2)-пиримидин (0,005 моль) растворяли в минимальном количестве уксусной кислоты. К полученному раствору прибавляли 2,5-диметокситетрагидрофуран (0,005 моль). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. После проведения реакции смесь выливали в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2:Hex=1:1).

Библиографический список

1 Skotheim T.A., Elsenbaumer R.L., Reynolds J.R. *Handbook of Conducting Polymers*. New York-Basel-Hong Hong: 2nd Ed., M. Dekker**, 1998**. 1070 p.

2 Braun D. // *Materialstoday*. **2002**. *V. 5*. P. 32.

3 Meeker D.L., Mudigonda D.S.K., Osborn J.M., Loveday D.C., Ferraris J.P. // *Macromolecules.* **1998**. *V. 31*. P. 2943.

4 Fajari L., Brillas E., Aleman C., Julia L. // *Journal of Organic Chemistry.* **1998**. *V. 63*. P. 5324.

5 Nakazaki J., Chung I., Matsushita M.M., Sugawara T., Watanabe R., Izuoka A., Kawada Y. // *Journal of Materials Chemistry.* **2003**. *V. 13*. P. 1011.

6 Sahin E., Sahmetlioglu E., Akhemedov I.M., Tanyeli C., Toppare L. // *Organic Electronics.* **2006**. *V. 7*. P. 351.

7 Ogura K., Zhao R., Yunai H., Maeda K., Tozawa R., Matsumoto S., Akazome M. // *Bulletin of Chemical Society of Japan.* **2002**. *V. 75*. P. 2359.

8 Ogura K., Zhao R., Jiang M., Akazome M., Matsumoto S., Yamaguchi K. // *Tetrahedron Letters.* **2003**. *V. 44*. P. 3595.

9 Yigitsoy B., Varis S., Tanyeli C., Akhmedov I.M., Toppare L. // *Electrochimica Acta.* **2007**. *V. 52*. P. 6561.

10 Varis S., Ak M., Tanyeli C., Akhmedov I.M., Toppare L. // *Solid State Sciences.* **2006**. *T. 8*. P. 1477.

11 Varis S., Ak M., Tanyeli C., Akhmedov I.M., Toppare L. // *European Polymer Journal.* **2006**. *V. 42*. P. 2352.

12 Yigitsoy B., Varis S., Tanyeli C., Akhmedov I.M., Toppare L. // *Thin Solid Films.* **2007**. *V. 515*. P. 3898.

13 Varga L., Nagy T., Kövesdi I., Benet-Buchholz J., Dormán G., Ürge L., Darvas F. // *Tetrahedron.* **2003**. *V. 59*. P. 655.

Синтез и свойства новых вторичных и третичных фосфинхалькогенидов с пиридиновыми фрагментами

Волков П.А., Иванова Н.И., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А.

[a] *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, г. Иркутск; Факс: 7(3952)419-346; тел: 42-24-36; E-mail: n_iva@irioch.ru*

Из красного фосфора, 2-винилпиридина, элементных серы или селена синтезированы вторичные и третичные фосфинсульфиды и фосфинселениды с пиридиновыми фрагментами. Вторичные фосфинхалькогениды успешно использованы в органическом синтезе как строительные блоки (например, в реакциях радикального присоединения к двойной и карбонильной связям). На основе третичных фосфинхалькогенидов получены комплексы Ni, Co, Pd, а также соли пиридиния.

Введение

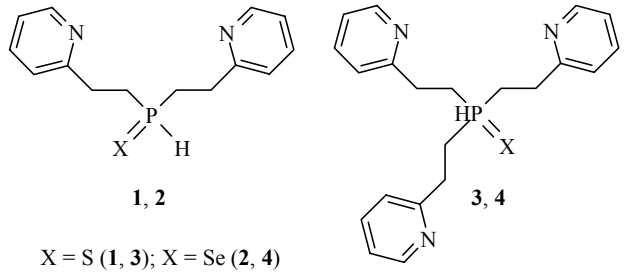
Вторичные и третичные фосфинхалькогениды широко используются как строительные блоки для органического синтеза[1], а также как эффективные лиганды для дизайна металлокомплексных катализаторов[2] (в некоторых каталитических процессах они показывают даже лучшие результаты, чем соответствующие третичные фосфины[2a]), прекурсоры в синтезе биологически активных соединений (например, антиартритные комплексы золота[3]) и интермедиаты для полупроводниковых наноматериалов[4]. Особое значение имеют функциональные фосфинхалькогениды, содержащие, например, пиридиновые ядра. Последние входят в состав известных медицинских препаратов, таких как мексидол[5], метадоксин[6], эмоксипин[7], пиридоксин (витамин B6)[8], а также используются для получения металлокомплексов. Однако синтез фосфорорганических соединений, особенно полифункциональных, является, как правило, многостадийным, трудоемким и базируется на токсичных галогенидах фосфора. Поэтому развитие новых удобных и экологически приемлемых подходов к получению, например, фосфинхалькогенидов с пиридиновыми функциями, несущими дополнительные фармакофорные и реакционноспособные группы, является несомненно актуальным.

В настоящей работе на основе красного фосфора и 2-винилпиридина синтезированы вторичные и третичные пиридилфосфинсульфиды и фосфинселениды и приведены данные об их реакционной способности.

Результаты и обсуждение

1. Синтез вторичных и третичных фосфинхалькогенидов

Бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогниды **1**, **2** и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогниды **3**, **4** (Рис. 1) были получены с количественным выходом окислением элементными серой или селеном соответсвующих вторичного **5** или третичного **6** фосфинов. Последние синтезированы по следующей схеме, включающей генерироание фосфиноводородной смеси из красного фосфора и гидроксида калия в водно-толуольной двухфазной системе и присоединение фосфина к 2-винилпиридину в присутствии сверхсильного основания (КОН-ДМСО) (**схема 1**).



1, **2** **3**, **4**

X = S (**1**, **3**); X = Se (**2**, **4**)

Рис. 1. Вторичные и третичные фосфинхалькогениды

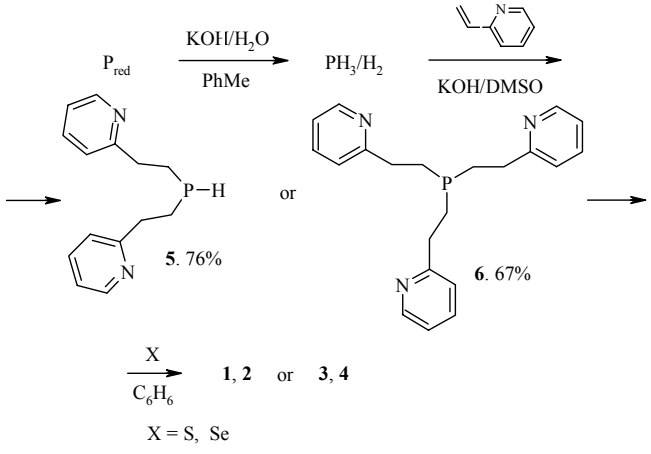


Схема 1. Синтез вторичных и третичных пиридилфосфинхалькогенидов

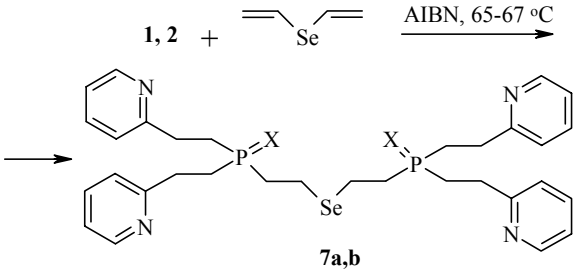
Найдены условия, позволяющие получать селективно либо вторичный **5**, либо третичный **6** фосфины с высоким выходом (выход вторичного фосфина составляет 76%, а третичного – 67% (от взятого 2-винилпиридина).

2. Реакционная способность вторичных и третичных пиридифосфинхалькогенидов

На примере присоединения вторичных фосфинхалькогенидов **1**, **2** в к C=C и C=O связям, а также реакций третичных фосфинхалькогенидов **3**, **4** с кислотами и солями металлов получена важная информация о перспективности использования этих фосфинхалькогенидов в качестве строительных блоков для направленного органического синтеза новых полифункциональных фосфорсодержащих соединений.

2.1. Реакция вторичных фосфинхалькогенидов с дивинилселенидом

Мы показали, что вторичные пиридилфосфинсульфид **1** и фосфинселенид **2** в условиях радикального инициирования (65-66 °C, 6 ч, этанол) легко присоединяются к двойной связи доступного дивинилселенида, образуя с высоким выходом соответствующие диаддукты **7a,b** антимарковниковского строения (схема 2).



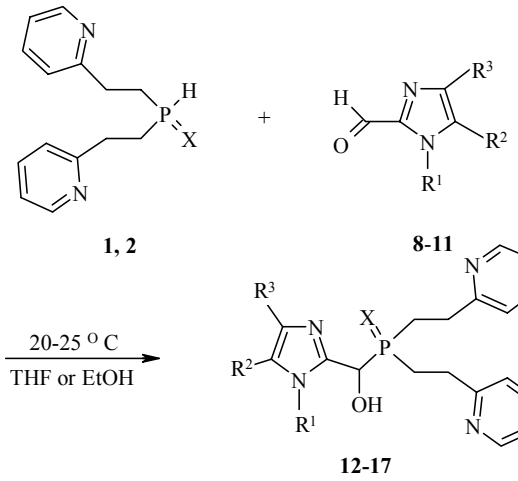
1, **7a** X = S; **2**, **7b** X = Se

Схема 2. Реакция вторичных фосфинхалькогенидов с дивинилселенидом

Удобный метод синтеза дивинилселенида из элементного селена и ацетилена описан в статье[9].

2.2. Реакции с альдегидами

С целью направленного синтеза новых гетероциклических систем, содержащих имидазольные и пиридиновые ядра, а также гидроксильные и халькогенофосфорильные функции, осуществлена и исследована реакция органил-2-формилимидазолов **8, 9** и -бензимидазолов **10, 11** с фосфинхалькогенидами **1, 2** (схема 3). Гидрохалькогенофосфорилирование протекает практически количественно в некаталитических условиях при комнатной температуре (3 ч, этанол или ТГФ) и приводит к новым функциональным халькогенофосфорилимдазолам (**12-17**), которые являются предшественниками оптически активных амфифильных лигандов для энантиоселективных процессов, а также прекурсорами для синтеза ряда лекарственных препаратов.

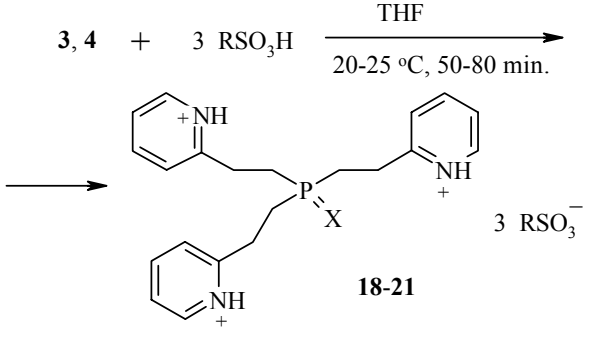


1, **12-14** X = S; **2**, **15-17** X = Se; **8**, **12**, **15** R^1 = Et, R^2 = R^3 = H; **9**, **13**, **16** R^1 = Vin, R^2 = R^3 = H; **10**, **14** R^1 = Et, $R^2 + R^3 = (CH)_4$; **11**, **17** R^1 = Vin, $R^2 + R^3 = (CH)_4$

Схема 3. Участие вторичных фосфинхалькогенидов в реакции с альдегидами

2.3. Получение трифлатов и тозилатов пиридиния на основе третичных фосфинхалькогенидов

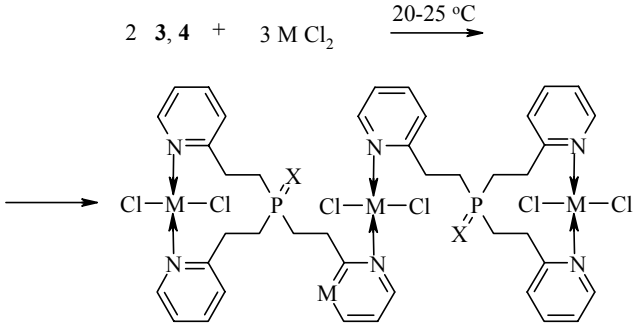
Мы показали, что третичные фосфинхалькогениды **3**, **4** реагируют с тремя эквивалентами 4-метилбензолсульфоновой или трифторметансульфоновой кислот хемоселективно в мягких условиях (ТГФ, комнатная температура, 0.8-1.3 ч), образуя трис-4-метилбензолсульфонаты **18**, **20** и трис-трифторметансульфонаты **19**, **21** трис-[2-(2-пиридиний)этил]фосфинхалькогенидов практически с количественным выходом (схема 4).



18, **19** X = S; **20**, **21** X = Se; **18**, **20** R = MeC_6H_4; **19**, **21** R = CF_3

Схема 4. Синтез трифлатов и тозилатов на основе третичных пиридилфосфинхалькогенидов

Направление и селективность этой реакции не были однозначными, поскольку фосфинхалькогениды имеют четыре реакционных центра, по которым они могут реагировать с кислотами. Это, прежде всего, атомы азота трех пиридиновых фрагментов, а также фосфорилхалькогенидная группа. Однако, оказалось, что даже при использовании 4 эквивалентов этих кислот по отношению к исходным фосфинхалькогенидам реакция протекает хемоселективно только с участием атомов азота пиридиновыхго фрагментов. Возможных продуктов взаимодействия кислот по P=X-группе зафиксировано не было.



22-27

3, **22**, **24**, **26** X = S; **4**, **23**, **25**, **27** X = Se;
22, **23** M = Co; **24**, **25** M = Ni; **26**, **27** M = Pd

Схема 5. Реакция третичных пиридилфосфинхалькогенидов с хлоридами переходных металлов (Co, Ni, Pd)

2.4. Получение комплексов на основе третичных фосфинхалькогенидов

Получены результаты, свидетельствующие о перспективности использования третичных фосфинхалькогенидов в синтезе комплексных соединений. Так, фосфинхалькогениды **3**, **4** легко при комнатной температуре реагируют с хлоридами переходных металлов (Co, Ni, Pd), образуя триядерные комплексы **22**-**27** (схема 5).

Экспериментальная часть

Получение бис[2-(2-пиридил)этил]фосфина (5) и его фосфинхалькогенидов (**1**, **2**). Суспензию, состоящую из КОН (25 г), H_2O (6 мл) и ДМСО (55 мл) продувают аргоном и насыщают фосфиноводородной смесью, генерируемой в отдельной колбе добавлением 50%-ного водного раствора КОН (200 г) к смеси красного фосфора (20 г) в толуоле (70 мл) при 70-75 °С. Полученную суспензию нагревают до 55-57 °С и прибавляют к ней по каплям 10.5 г (100 ммоль) раствора 2-винилпиридина, стабилизированного гидрохиноном (0.02 г), в ДМСО (15 мл) в течение 2 ч 20 мин при непрерывном пропускании фосфиноводородной смеси. Реакционную смесь перемешивают еще 0.5 ч при 55-57 °С, затем продувают аргоном, перемешивают еще 0.5 ч при этой же температуре, охлаждают, разбавляют водой (100 мл), экстрагируют эфиром (60 мл х 5), эфирный экстракт промывают водой (30 мл х 2) и пропускают через слой прокаленного K_2CO_3. Эфир отгоняют, остаток перегоняют при 1 мм рт ст., получают 9.32 г (76%) бис[2-(2-пиридил)этил]фосфина, из которого получают окислением в мягких условиях (35-40 °С, 15-20 мин, бензол) элементными серой или селеном соответствующие вторичные фосфинхалькогениды **1**, **2**.

Получение трис[2-(2-пиридил)этил]фосфина (6) и его фосфинхалькогенидов (**3**, **4**). Суспензию содержащую КОН (20 г), H_2O (6 мл) и ДМСО (60 мл) продувают аргоном и насыщают фосфиноводородной смесью, генерируемой в отдельной колбе добавлением 50% водного раствора КОН (200 г) к смеси красного фосфора (20 г) в толуоле (70 мл) при 70-75 °С. К полученной суспензии добавляют по каплям 2-винилпиридин (8 г, 76 ммоль) стабилизированный гидрохиноном (0.02 г) в 7 мл ДМСО в течение 1 ч 20 мин при 65-67 °С (скорость фосфина 68-70 пузырьков/мин) и пропускают фосфин в течение 0.5 ч при тех же условиях. Пропуск фосфина останавливают, систему продувают аргоном, и добавляют раствор 2-винилпиридина (4 г, 38 ммоль) стабилизированный гидрохиноном (0.01 г) в 3 мл ДМСО в реакционную смесь по каплям в течение 20 мин, которую затем нагревают при 65-67 °С в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (100 мл), экстрагируют эфиром (100 мл х 3), эфирный экстракт промывают водой (30 мл х 2) и пропускают через слой прокаленного K_2CO_3. Эфир отгоняют, получают 9.3 г (67%) трис[2-(2-пиридил)этил]фосфина, из которого получают окислением в мягких условиях (40-45 °С, 0.5 ч, бензол) элементными серой или селеном соответствующие третичные фосфинхалькогениды **3**, **4**.

Библиографический список

1. (a) Gusarova N.K., Bogdanova M.V., Ivanova N.I., Chernysheva N.A., Sukhov B.G., Sinegovskaya L.M., Kazheva O.N., Alexandrov G.G., D'yachenko O.A., Trofimov B.A. // *Synthesis*. **2005**. *18*. P. 3103. (b) Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Bogdanova M.V., Ivanova N.I., Ushakov I.A., Mal'kina A.G., Trofimov B.A. // *Mendeleev Communic*. **2005**. *5*. P. 193. (c) Gusarova N.K., Ivanova N.I., Konovalova N.A., Sukhov B.G., Baikalova L.V., Sinegovckaya L.M., Pavlov D.V., Trofimov B.A. // *Synthesis*. **2006**. *24*. P. 4259.
2. (a) Faller J.W., Wilt J.C., Parr J. // *Org. Lett*. **2004**. *6*. P. 1301. (b) Cantat, T.; Mezailles N., Ricard L., Jean Y., Le Floch P. // *Angew. Chem*. **2004**. *43*. P. 6382. (c) Imamoto T., Oohara N., Takahashi H. // *Synthesis*. **2004**. 1353. (d) Senturk O.S., Ugur F. // *Z. Naturforsch*. **2004**. *59b*. P. 836.
3. Hussain M.S., Isab A.A. // *Chemical Crystallogr*. **2000**. *30*. P. 731
4. (a) Sashchiuk A., Amirav L., Bashouti M., Krueger M., Sivan U., Lifshitz E. // *Nano Lett*. **2004**. *4*. P.

159. (b) Gubin S.P., Kataeva N.A., Khomutov G.B. // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim*. **2005**. P. 811. (c) Snee P.T., Somers R.C., Nair G., Zimmer J.P., Bawendi M.G., Nocera D.G. // *J. Am. Chem. Soc*. **2006**. *128*. P. 13320. (d) Liu H., Owen J.S., Alivisatos A.P. // *J. Am. Chem. Soc*. **2007**. *129*. P. 305.

5. (a) Deshevoĭ I.B., Moroz B.B., Cukoian G.V., Voronina T.A., Lebedev V.G., Lyrshchikova A. V. // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* **2007**. *3*. P. 22. (b) Molodavkin G.M., Voronina T.A., Larentsova L.I., Pchelkina M.I., Meletova O.K. // *Eksp. Klin. Farmakol.* **2007**. *70*, P. 16.
6. (a) Váli L., Blázovics A., Fehér J. // *Orv. Hetil.* 2005. *146*. P. 2409 (b) Lü Y., Kang Z.S., Liu Y., Li T.Y., Xiao Y.H. // *Chin. Med. J. (Engl)*. **2007**. *120*. P. 166. (c) Ki S.H., Choi J.H., Kim C.W., Kim S.G. // *Chem. Biol. Interact.* **2007**. *16*. P. 80.
7. (a) Klebanov G.I., Liubitskiĭ O.B., Vasil'eva O.V., Klimov IuV., Penzulaeva O.B., Tepliashin A.S., Tolstykh M.P., Promorenko V.K., Vladimirov Iu.A. // *Vopr. Med. Khim.* **2001**. *47(3)*. P. 288. (b) Imamverdiev S.B., Mamedov R.N. // *Urologiia.* **2003**. *5*. P. 40. (c) Kozlov S.A., Khyshiktuev B.S., Logunov N.A. // *Vestn. Oftalmol.* **2003**. *119*. P. 28.
8. (a) Kos N., Surmann J.P. // *Pharmazie.* **2006**. *61*. P. 414. (b) Nemutlu E., Çelebier M., Uyar B., Altınöz S. // *J. Chromatogr. B*. **2007**. *854*, P. 35. (c) Arayne M.S., Sultana N., Siddiqui F.A., Zuberi M.H., Mirza A.Z. // *Pak. J. Pharm. Sci.* **2007**. *20*. P. 149.
9. Trofimov B. A., Amosova S. V., Gusarova N. K., Musorin G.K. // *Tetrahedron*. **1982**. *5*. P. 713.

Межмолекулярные взаимодействия в кристаллах замещенных изоциануратов

Воронина Ю.К., Лодочникова О.А., Сайфина Л.Ф., Шулаева М.М., Литвинов И.А.

Институт Органической и Физической химии КазНЦ РАН, г. Казань, Ул.Арбузова, 8. Факс: 843 273 2253; тел: 843 272 7573; E-mail: juliavoronina@mail.ru

Методом рентгеноструктурного анализа изучена структура четырех производных изоцианурата и проанализированы межмолекулярные взаимодействия, определяющие кристаллическую упаковку этих соединений. Сделана выборка аналогичных структур из Кембриджской базы структурных данных. Показано, что для данных структур возможно взаимодействие двух видов – при параллельном расположении изоциануратных циклов, что соответствует стэкинг-взаимодействию и перпендикулярном – что соответствует взаимодействию карбонильной группы одной молекулы с изоциануратным циклом другой. Для полностью замещенных изоциануратов наиболее предпочтительным взаимодействием при образовании кристаллов является взаимодействие между карбонильной группой одной молекулы и изоциануратным циклом другой.

Введение

Производные изоциануровой кислоты - изоцианураты - находят применение в создании новых материалов, в том числе наноматериалов.

Наше внимание привлекли замещенные изоцианураты из-за особенностей молекулярного строения[1]. Присутствие сразу нескольких карбонильных групп в молекулах позволяет предполагать возможность возникновения различных типов межмолекулярных взаимодействий с их участием. Обзор современной литературы по исследованию межмолекулярных взаимодействий в кристаллах про изводных изоциануровой кислоты показал, что наиболее широко изучены изоцианураты, замещенные только по одному атому азота, и в этих случаях кристаллическая структура образована посредством классических водородных связей[2-4]. Так, в круг рассматриваемых взаимодействий авторами немногочисленных публикаций включены π…π-взаимодействия и C-H…O водородные связи. В то же время структура полностью N-замещенных изоциануратов относительно мало изучена.

Результаты и обсуждение

Нами был исследован ряд структур полностью замещенных изоциануратов (**I**-**IV**) (Рис. 1), и было показано, что в кристаллической структуре соединений **I** и **II** присутствует π-π– взаимодействие (Рис. 2a), приводящее к образованию димеров с межплоскостным расстоянием 3.28 Å в кристаллах соединения **I** и 3.38 Å – в кристаллах соединения **II**. Расчеты в рамках теории функционала плотности показывают, что энергия такого взаимодействия невелика, и составляет всего порядка 1.8 ккал/моль. В структурах **III** и **IV** взаимодействий такого типа не обнаружено. Анализ кристаллической упаковки соединения **III** показал сближенное расположение изоциануратных циклов при их взаимно перпендикулярном расположении (Рис. 2b). Расстояния между атомами кислорода карбонильной группы одной молекулы и атомами, составляющими изоциануратный цикл другой, значительно меньше сумм их ван-

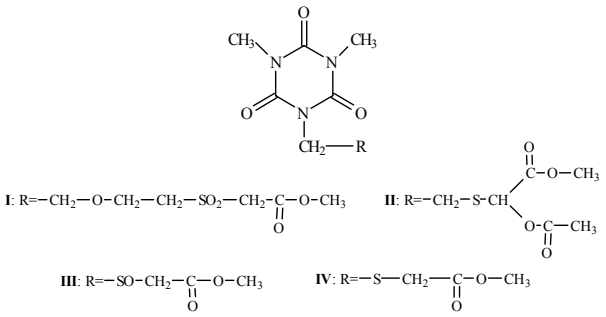
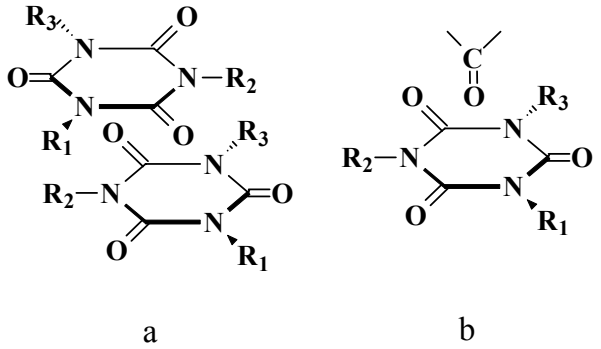


Рис.1 Объекты исследования.

дерваальсовых радиусов и составляют величину порядка 3 Å. В структуре **IV** отмечена сближенность кислорода карбонильной группы заместителя и изоциануратного цикла соседних молекул при их взаимно перпендикулярной ориентации с аналогичными короткими расстояниями. Приблизительная оценка энергии этих взаимодействий также в рамках теории функционала плотности в базисе 6-31G(d,p) дает величину порядка 7.7 ккал/моль в обоих случаях. Рассмотрение зарядов на атомах изолированной молекулы в сравнении с ассоциатом, состоящим из двух молекул, показывает значительную поляризацию взаимодействующих карбонильных групп. Таким образом, мы предполагали существование диполь-дипольных взаимодействий между карбонильными группами. Однако проанализировав ИК-спектры соединения **III** в растворе и в кристаллической форме, мы получили очень интересную информацию. Интенсивность полосы при 1740 $см^{-1}$ в спектре кристаллического образца примерно в три раза больше, чем в спектре раствора, кроме того, полоса при 1465 $см^{-1}$ сдвигается в спектре раствора в длинноволновую область на 20 $см^{-1}$. Эти полосы относятся к колебаниям связи C=O карбонильной группы и связи C-N изоциануратного цикла соответственно. Данное изменение спектра при растворении кристаллического образца говорит об исчезновении взаимодействия, присутствующего в кристалле. Более того, это взаимодействие, по-



a b

Рис.2 Типы межмолекулярного взаимодействия в кристаллах замещенных изоциануратов: **a** – π-π - взаимодействие, **b** – C=O…π - взаимодействие.

видимому происходит между карбонильной группой одной молекулы и π.-системой изоциануратного цикла другой.

Заинтересовавшись полученными данными, мы провели выборку подобных структур в КБСД и проанализировали их на предмет межмолекулярных взаимодействий. В 6 случаях из 18, в которых есть интересующие нас взаимодействия, взаимное расположение изоциануратных циклов соответствует стэкинг-взаимодействию (табл.1.), в тринадцати случаях – взаимодействию карбонильных групп одной молекулы с изоциануратным циклом другой (табл.2.). Взаимодействия второго рода авторами оригинальных статей описаны не были. Таким образом, в результате проделанной работы можно сделать вывод, что для полностью замещенных изоциануратов наиболее предпочтительным межмолекулярным взаимодействием при образовании кристаллов является взаимодействие между карбонильной группой одной молекулы и изоциануратным циклом другой.

Табл. 1. Примеры производных изоциануратов, в кристаллах которых присутствует π-π взаимодействие.

Refcode	*π …π*	
	Cg-Cg,	*Расстояние между плоскостями, Å*
	3.5910	*3.4*
Gascos	*3.7063*	*3.49*
Civcep	*3.385*	*3.39*
Danjae	*4.00*	*3.49*
	4.00	*3.5*
Evogif	*3.660*	*3.294*
Evogol	*3.71*	*3.4*
Wevvup	*4.379*	*3.097*
	4.2271	*3.189*

Экспериментальная часть

Рентгеноструктурное исследование проведено в отделении рентгеноструктурных исследований Центра коллективного пользования САЦ на базе лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН.

Рентгеноструктурный анализ соединений **I** и **III** выполнен на дифрактометре Smart Apex II CCD, соединений **II** и **IV** – на дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SIR[5]. Уточнение структур проводили с использованием программ SHELXL97[6], WinGX[7]. Рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с использованием программы PLATON [8].

Библиографический список

1 Флакина А.М., Чехлов А.Н., Кущ П.П., Любовская Р.Н. // *Журнал общей химии. 2005. Т.75. вып.3 С.* 417.

Табл. 2. Примеры произво дных изоциануратов, в кристаллах которых присутствует C=O…π – взаимодействие.

Refcode	C=O…π				
	O–Cg,	C-O-Cg, град.	O-C[1],Å	O-C[2], Å	O-C[3], Å
Tamcur	2.753		3.206	3.529	2.872
Gascos	2.816	162.0	2.995	3.114	3.276
Nujboj	3.085 3.099	148.0 171.9	2.941 3.678	3.300 3.572	3.861 2.906
Hatyeg	2.89	165.44	3.189	3.151	3.277
Civcap	2.987	176.5	3.703	3.116	3.054
Evogur	2.95	137.8	2.939	3.154	3.619
Evohay	3.563	137.3	4.043	3.489	3.929
Evohec	2.798	165.06	3.464	2.819	3.010
Ixewen	3.043 3.074	152.5 151.49	3.574 3.517	3.115 3.369	3.345 3.237
Niwgal	3.431	97.8	3.631	3.870	3.631
Qeryan	3.067	158.85	3.527	3.281	3.282
Uciree	3.180	164.1	3.682	3.553	3.170
Vexrev	3.487	82.9	4.100	3.166	3.940

2 Belaj Ferdinand, Nachbaur. // *Monatshefte für Chemie. 1987. Vol. 118. P. 1077.*
3 Thalladi Venkart R., Panneerselvam Kaliyamoorthy., Carrell C.J., Carrell H.J., Desiraju Gautam R. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun. ,1995. P. 341.*
4 Pedireddi V.R., Anupama Ranganathan., Krishna N. Ganesh. // *Organic Letters. 2001. Vol. 118, № 1., P. 99.*
5 Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C., Viterbo D. // *Acta Crystallogr. Sec. A, 1991,Vol. **47**, №6, P. 744.*
6 Sheldrick G.M. SHELX-97, *release 97-2, 1998, Germany, University of Goettingen,.*
7 Farrugia L.J. // *WinGX 1.64.05 An Integrated System of Windows Programs for The Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data // J. Appl. Crystallogr, 1999,Vol. **32,** P. 837.*
8 Spek A.L. // *PLATON for Windows Version 98 // Acta Crystallogr. Sec. A, 1990, Vol. **46**, №1, P. 34.*

Синтез производных 3,4-дигидроизохинолина на основе эфира бензо-12-краун-4

Вшивкова Т.С., Майорова О.А., Шкляев Ю.В.

Институт технической химии УрО РАН, ул. Академика Королева,3, г. Пермь. Факс: (342) 237 8272; тел: (342)237 8287; E-mail: vsts@mail.ru.

Синтезированы производные 3,4-дигидроизохинолина с краунэфирным фрагментом в ароматической части молекулы в условиях реакции Риттера.

Введение

В предыдущих исследованиях было показано, что простым способом введения краунэфирного фрагмента в молекулу производных 3,4-дигидроизохинолина является трехкомпонентное взаимодействие бензоаннелированных краун-эфиров с альдегидами и нитрилами в концентрированной серной кислоте[1,2]. В настоящей работе нами исследовано получение в условиях реакции Риттера 1-R-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов из ацетилпроизводного бензокраунэфира.

Результаты и обсуждение

Для осуществления превращений был выбран 4-ацетилбензо-12-краун-4, из которого магнийорганическим синтезом с участием изопропилмагнийбромида был получен 2-(2,3,5,6,8,9-гексагидробензо[b][1,4,7,10]-тетраоксациклододецин-12-ил)-3-метилбутан-2-ол (схема 1).

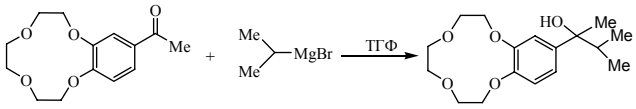


Схема 1

Реакцией этого карбинола с цианоксусным эфиром в концентрированной серной кислоте был получен этиловый эфир 3,3,4-триметил-6,7-(1`,4`,7`,10`-тетраоксадецилен)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (**1**) (схема № 2)**.**

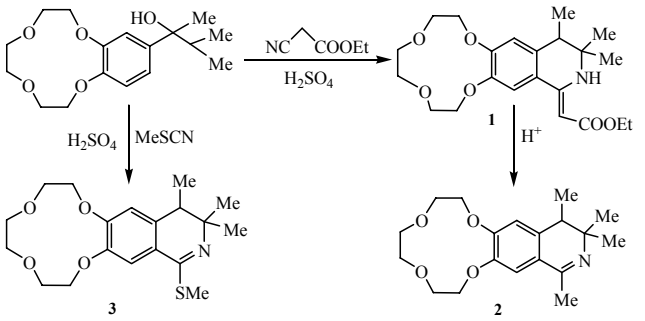


Схема 2

При гидролизе соединения (**1**) образуется 1,3,3,4-тетраметил-6,7-(1`,4`,7`,10`-тетраоксадецилен)-3,4-дигидроизохинолин (**2**) с выходом 74%. При взаимодействии 2-(2,3,5,6,8,9-гексагидробензо[b][1,4,7,10]-тетраоксациклододецин-12-ил)-3-метилбутан-2-ола с метилтиоцианатом в концентрированной серной кислоте был получен 3,3,4-триметил-1-метилтио-6,7-(1`,4`,7`,10`-тетраоксадецилен)-3,4-дигидроизохинолин (**3**). Строение полученных 1-R-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов доказано методами ИК-, масс-, ЯМР-спектроскопии. В спектре ЯМР^{1}H содержатся два синглета при 1,19 м.д. и 1,13м.д., характеризующие гем-диметильную группу в 3-ем положении изохинолинового ядра. Кроме того, присутствуют синглеты ароматических протонов в 5-ом (при 6,73-6,75 м.д. в зависимости от соединения) и 8-ом (при 7,12-7,26 м.д.) положениях ароматической части 3,4-дигидроизохинолина. Мультиплеты при 3,83 м.д., 3,90 м.д. и 4,19 м.д. свидетельствуют о наличии в молекулах 1-R-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов краун-эфирного фрагмента.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы на приборе «Varian Mercury plus 300» (300.13МГц для ^{1}H, 75 МГц для ^{13}C, внутренний стандарт – ГМДС) в $CDCl_3$. ИК-спектры сняты на спектрометре «UR-20» в вазелиновом масле. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявитель- УФ-освещение и 0,5%-ый раствор хлоранила в толуоле. Масс-спектры получены на хроматомасс - спектрометре Agilent GC 6890N MSD 5975B (ЭУ, энергия ионизации 70эВ). Для колоночной хроматографии использовали силикагель (Silica gel 60, 0,06-0,2 мм, фирмы Alfa Aesar).

Этиловый эфир 3,3,4-триметил-6,7-(1`,4`,7`,10`-тетраоксадецилен)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (1).

К охлажденной до 5^{o}C концентрированной серной кислоте прикапывали смесь 2-(2,3,5,6,8,9-гексагидробензо[b][1,4,7,10]-тетраоксациклододецин-12-ил)-3-метилбутан-2-ола с цианоксусным эфиром. Выдерживали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь

нейтрализовали водным аммиаком до pH 7-8. Далее экстрагировали хлороформом, промывали водой, сушили над б\в сульфатом магния. Отгоняли растворитель при пониженном давлении. Вещество отделяли от смолы колоночной хроматографией (элюент- хлороформ:ацетон = 9:1, R_f=0,325).

Масло (выход 51%). ИК-спектр (ν, $см^{-1}$): 1630, 1595, 1512.

ЯМР^{1}Н (δ,м.д.): 1,14 (д(^{3}J=7,2Гц),3Н,4-CH_3); 1,17(с,3Н,3-Ме(псевдоакс.)); 1,20 (с,3Н,3-Ме (псевдоэкв.)); 1,24 (т,3Н, $OCH_2\underline{CH_3}$); 2,62(м,1Н,4-СН); 3,77(с,4Н,$O(CH_2)_2$Окраун); 3,83;3,90;4,21 (м,10Н,$O(CH_2)_2$Окраун,$O\underline{CH_2}CH_3$,); 4,97(с,1Н,-СН=С-); 6,73(с,1Н,5-Нар); 7,26(с,1Н,8-Нар); 8,81(уш.с,1Н,NH).

1,3,3,4-тетраметил-6,7-(1`,4`,7`,10`-тетраоксадецилен)-3,4-дигидроизохинолин (2).

Соединение (**1**) кипятили в 20%-ой серной кислоте в течение 2,5 часов. Далее как для соединения (**1**). Отделяли от смолы колоночной хроматографией (элюент- этилацетат: этанол = 1:1, R_f=0,2). Масло (выход 74%).

ИК-спектр (ν, $см^{-1}$): 1624, 1600, 1572, 1515.

ЯМР^{1}Н(δ,м.д.): 1,11(д(^{3}J=7,0Гц),3Н,4-CH_3); 1,13(с,3Н,3-Ме(псевдоакс.)); 1,19(с,3Н,3-Ме(псевдоэкв.)); 2,35(с,3Н,1-CH_3); 2,60(м,1Н,4-СН); 3,77(с,4Н,$O(CH_2)_2$Окраун); 3,81;3,90;4,19 (м,8Н,$O(CH_2)_2$Окраун); 6,75(с,1Н,5-Нар); 7,12(с,1Н,8-Нар).

ЯМР^{13}С (δ, м.д): 15,7; 18,2; 21,1; 23,0; 26,7; 40,5; 56,6; 57,8; 69,4; 69,7; 70.2; 70,6; 71,3; 73,4; 114,3; 118,4; 138,9; 148,3; 155,2; 164,7.

Масс-спектр (m/z, Iотн (%)): 333 $[M]^+$(100); 318 $[M-CH_3]^+$(24); 291(7); 230 (10); 202 (13).

3,3,4-триметил-1-метилтио-6,7-(1`,4`,7`,10`-тетраоксадецилен)-3,4-дигидроизохинолин (3). К охлажденной до 5°С концентрированной серной кислоте прикапывали смесь 2-(2,3,5,6,8,9-гексагидробензо[b][1,4,7,10]-тетраоксациклододецин-12-ил)-3-метилбутан-2-ола с метилтиоцианатом. Далее как для соединения (1). Выделяли из смолы колоночной хроматографией (элюент-гексан:этилацетат=5:1,R_f=0,2). Масло (выход 48%). ИК-спектр(ν,$см^{-1}$): 1590, 1555, 1505.

ЯМР^{1}Н(δ,м.д.): 1,11(д(^{3}J=7,2Гц),3Н,4-CH_3); 1,13 (с,3Н,3-Ме(псевдоакс.)); 1,19(с,3Н,3-Ме(псевдоэкв.)); 2,40(с,3Н,1-SMe); 2,60(м,1Н,4-СН); 3,77(с,4Н,$O(CH_2)_2$Окраун); 3,83;3.90;4,19 (м,8Н,$O(CH_2)_2$Окраун); 6,75 (с,1Н,5-Нар); 7,26 (с,1Н, 8-Нар).

ЯМР ^{13}С (δ, м.д): 12,1; 15,5; 24,2; 28,3; 40,6; 58,4; 70,0; 71,2; 71,5; 72,8; 72,9; 115,1; 115,5; 118,6; 121,2; 137,3; 148,3; 153,1; 158,7.

Масс-спектр (m/z, Iотн(%)): 365$[M]^+$(14); 350 $[M-CH_3]^+$(100).

Библиографический список

1 Shklyaev Yu. V., Gorbunov A.A., Rozhkova Yu. S., Vshivkova T.S., Vazhenin V.V., Maiorova O.A., Tolstikov A.G., Dembitsky V.M. // Heteroatom Chemistry. **2005**. *V 16.* №2. P.192-195.

2 Вшивкова Т.С., Майорова О.А., Шкляев Ю.В. // *Международная конференция* «*Техническая химия.От теории к практике.»,* Пермь. **8-12 сентября 2008**. С. 132.

Синтез тритерпеновых 2,3-*секо*-динитрилов на основе бетулина*

Галайко Н.В., Толмачева И.А., Гришко В.В. *

Институт технической химии УрО РАН, ул. Ак. Королева, 3, г. Пермь. Факс: 342 237 8262; тел: 342 237 8266; E-mail: grishko@aport.ru

Синтезированы тритерпеновые 2,3-*секо*-альдегидонитрилы лупанового и олеананового типа, на основе которых через соответствующие 2,3-*секо*-альдоксимы получены 2,3-*секо*-динитрилы.

Введение

Доступные методы выделения и наличие в структуре реакционноспособных функциональных групп обусловливают перспективность природных лупановых тритерпеноидов в качестве исходных соединений для химических трансформаций[1]. Синтетические превращения бетулина, как правило, затрагивают преимущественно С-3, С-28 или С-30 углеродные центры. Значительно реже проводятся исследования, связанные с изменением углеродного скелета бетулина, расщеплением колец А или D в частности. Недавно описаны олеананновые 2,3-*секо*-производные, выделенные из экстрактов лекарственных растений[2,3], и лупановый 2,3-*секо*-триол с высокой цитотоксической активностью, полученный на основе бетулиновой кислоты через соответствующий диосфенол[4].

В настоящей работе описан синтез 2,3-*секо*-динитрилов лупанового и олеананового типов на основе бетулина.

Результаты и обсуждение

Лупановые и олеананновые 2,3-*секо*-альдегидонитрилы синтезировали с помощью метода, включающего стадию фрагментации α-гидроксиоксимов **5, 6** по Бекманну[5]. В качестве базовых соединений использовали метиловый эфир бетулоновой кислоты **1** и аллобетулон **2**, оксимированием которых изоамилнитритом в присутствии *трет*.-бутилата калия[6] получали соответствующие α-гидроксиминокетоны **3**, **4**, восстановлением последних боргидридом натрия[7] – гидроксиминоспирты **5**, **6**. Расщепление по Бекманну кольца А тритерпеноидов осуществляли взаимодействием соединений **5**, **6** с тозилхлоридом при нагревании в пиридине[6].

Взаимодействием 2,3-*секо*-альдегидонитрилов **7**, **8** с гидрохлоридом гидроксиламина в смеси этанол-пиридин получены соответствующие 2,3-*секо*-альдоксимы **9**, **10**. О наличии гидроксиминного заместителя при атоме С-2 в соединениях **9**, **10** свидетельствуют полосы поглощения в интервалах 3252-3388 $см^{-1}$ в ИК спектрах. В спектрах ЯМР ^1H в области 7.53-7.54 м.д. регистрируется характерный синглетный сигнал протона при атоме углерода С-3. При кипячении 2,3-*секо*-альдоксимов **9**, **10** в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия образуются 2,3-*секо*-динитрилы **11**, **12** с выходом 48-52 %. Строение соединений **11**, **12** подтверждено данными методов ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. По сравнению с исходными альдегидонитрилами **9**, **10**[5] в спектрах ЯМР ^1H синтезированных 2,3-*секо*-динитрилов **11**, **12** наблюдается смещение сигналов протонов при атоме углерода С-1 в область слабого поля.

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировали на спектрофотометре UR-20 (Россия) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записывали для растворов в $CDCl_3$ на спектрометре «Varian Mercury+» (США) при рабочей частоте прибора 300 МГц, внутренний стандарт – ГМДС. Температуру плавления измеряли на приборе для определения температуры плавления ПТП (Россия).

Колоночную хроматографию проводили на сили-

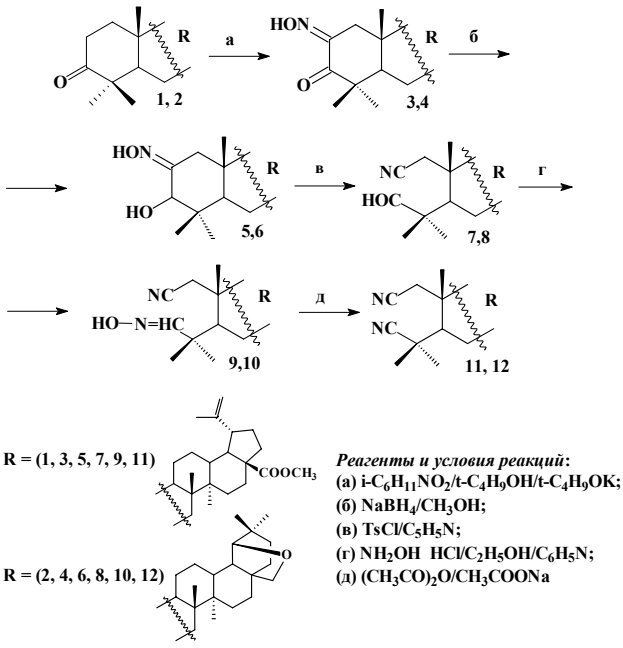


Схема 1

* *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 08-03-00265.*

кагеле марки «Merck» (60-200 μm), соотношение вещества и сорбента ≈ 1 : 50, элюент для каждого соединения подбирали индивидуально. Для ТСХ использовали пластины “Sorbfil” (Россия), обнаружение веществ осуществляли опрыскиванием 20% раствором фосфорно-молибденовой кислоты в этаноле и последующим нагреванием при 100-120˚С в течение 2-3 мин. Безводные растворители готовили стандартными методами[8]. Окислением бетулина реактивом Джонса[9] получали бетулоновую кислоту[7], которую метилировали йодистым метилом в ацетоне[9] до соответствующего метилового эфира **1**. Аллобетулон **2** получали окислением аллобетулина[10] реактивом Джонса[9] в ацетоне.

Метод получения 2,3-*секо*-альдоксимов 9, 10. Смесь 1 ммоль 2,3-*секо*-альдегида **7** или **8** и 3 ммоль гидрохлорида гидроксиламина растворяли в 50 мл смеси этанол-пиридин (5:1). Реакционную смесь кипятили в течение 2-3 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции растворитель упаривали, остаток разбавляли водой и экстрагировали 30 мл хлороформа, органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – гексан : этилацетат 7:3 (**9**), $CHCl_3$-этилацетат 10:1 (**10**).

Метиловый эфир 2,3-*секо*-3-гидроксимино-2-цианолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты 9. Выход 0.04 г (52 %). Т. пл. 78-81˚С (гексан : этилацетат). R_f = 0.27 (гексан : этилацетат – 7:3). ИК спектр: 1728 ($COOCH_3$), 2244 (C≡N), 3388 (NOH). Спектр ^{1}Н-ЯМР: 0.89, 0.92, 1.00, 1.13, 1.18 (5 х 3Н, 5с, 5 CH_3); 1.67 (3Н, с, CH_3-30); 2.44 и 2.57 (2Н, 2д, J_{AB} = 18.6, CH_2-1, АВ-система); 2.99 (1 Н, м, СН-19); 3.65 (3 Н, с, $COOCH_3$); 4.60 и 4.72 (2Н, 2с, CH_2-29); 7.53 (1Н, с, СН-3).

2,3-*Секо*-3-гидроксимино-2-циано-19β,28-эпоксиолеанан 10. Выход 0.03 г (50 %). Т. пл. 215-217˚С (хлороформ : этилацетат). R_f = 0.26 (хлороформ : этилацетат – 10:1). ИК спектр: 2244 (C≡N), 3252 (NOH). Спектр ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.78, 0.95, 0.97, 1.15, 1.20 (5 х 3Н, 5с, 5CH_3); 0.92 (2 х 3Н, с, 2CH_3); 2.47 и 2.60 (2Н, 2д, J_{AB} = 18.5, CH_2-1, АВ-система); 3.44 и 3.75 (2Н, 2д, J_{AB} = 8.0, CH_2-28, АВ-система); 3.52 (1Н, м, СН-19); 7.54 (1Н, с, СН-3).

Метод получения 2,3-*секо*-динитрилов 11, 12. Смесь 1 ммоль 2,3-*секо*-альдоксима **9** или **10** и 1 ммоль ацетата натрия растворяли в 3 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции реакционную смесь разбавляли водой, продукты экстрагировали 30 мл этилацетата, органический слой промывали 10 % раствором бикарбоната натрия (2 х 20 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – гексан : этилацетат 5:1.

Метиловый эфир 2,3-*секо*-2,3-дицианолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты 11. Выход 0.07 г (48 %). Т. пл. 103-105˚С (гексан : этилацетат). R_f = 0.39 (гексан : этилацетат – 7:3). ИК спектр: 1728 ($COOCH_3$), 2234 (C≡N). Спектр ^{1}Н-ЯМР: 0.96, 1.00, 1.07, 1.44. 1.55 (5 х 3Н, 5с, 5 CH_3); 1.67 (3Н, с, CH_3-30); 2.64 и 3.13 (2Н, 2д, J_{AB} = 18.2, CH_2-1, АВ-система); 2.99 (1 Н, ддд, J = 5.1, СН-19); 3.65 (3 Н, с, $COOCH_3$); 4.61 и 4.72 (2Н, 2с, CH_2-29).

2,3-*Секо*-2,3-дициано-19β,28-эпоксиолеанан 12. Выход 0.05 г (52 %). Т. пл. 201-204˚С (гексан : этилацетат). R_f = 0.28 (гексан : этилацетат – 7:3). ИК спектр: 2234 (C≡N). Спектр ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.79, 0.92, 0.95, 1.01, 1.10, 1.44, 1.56 (7 х 3Н, 7с, 7CH_3); 2.66 и 3.19 (2Н, 2д, J_{AB} = 18.3, CH_2-1, АВ-система); 3.45 и 3.75 (2Н, 2д, J_{AB} = 7.7, CH_2-28, АВ-система); 3.53 (1Н, м, СН-19).

Библиографический список

1 Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. // *Химия в интересах устойчивого развития*. **2005**. № 1. С. 1.

2 Toriumi Y., Kakuda R., Kikuchi M., Yaoita Y., Kikuchi M. // *Chemical Pharmaceutical Bulletin.* **2003**. V. 51. P. 89.

3 Nick A.; Wright A.D.; Sticher O.; Rali T. // *Phytochemistry*. **1995**. V. 40. P. 1691.

4 Urban M., Sarek J., Klinot J., Korinkova G., Hajduch M. // *Journal of Natural Products*. **2004**. V. 67. P. 1100.

5 Толмачева И.А., Назаров А.В., Майорова О.А., Гришко В.В. // *Химия природных соединений.* **2008** (в печати, рег. номер 202.08).

6 Miljković D., Petrović J. // *Journal Organic Chemistry.* **1977**. V. 42. № 12. P. 2101.

7 Флехтер О.Б., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Карачурина Л.Т., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстиков Г.А., Бореко Е.И., Павлова Н.И., Николаева С.Н., Савинова О.В. // *Химико-фармацевтический журнал.* **2002**. № 9. С. 26.

8 *Лабораторная техника органической химии*, под. ред. Б. Кейла, Москва. Мир. **1966**. 591 с.

9 Физер Л., Физер М. // *Реагенты для органического синтеза.* Москва. Мир. **1971**. Т. IV. 176 с.

10 Schulze H., Pieron H. // *Berichte*. **1922**. V. II. C. 2332.

Теоретическое исследование ароматизации 7-замещённых 6-нитро-s-триазоло[1,5-a]пиримидинов

Галеева Э.З.,*[а] Барташевич Е.В.*[б], Горбунов Е.Б. *[в], Русинов Г.Л. *[в], Чупахин О.Н. *[в]

[а]*Челябинский государственный университет, Бр.Кашириных, 129*
[б]*Южно-Уральский государственный университет, Ленина 76 ,Челябинск; E-mail: barev@susu.ac.ru*
[с]*Институт органического синтеза УрО РАН, Екатеринбург, С. Ковалевской, 20*

Выполнено теоретическое исследование реакции ароматизации σ^H–аддуктов 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидина с π-избыточными гетероциклическими соединениями, вызванное восстановлением нитрогруппы.

Введение

Аддукты азолоаннелированных 6-нитропиримидинов с различными нуклеофильными агентами оказываются настолько стабильными, что их не удаётся окислить до соответствующих ароматических производных.

В ряду σ–аддуктов было обнаружено явление автоароматизации пиримидинового цикла, вызванное восстановлением нитрогруппы, протекающее по механизму нуклеофильного кине-замещения водорода в молекуле, промежуточно образующегося, гидроксиламина **1**[1].

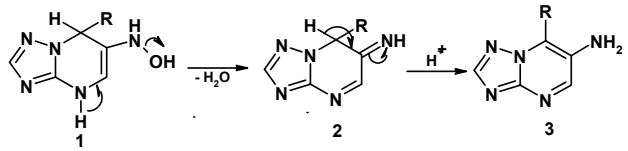


Рис. 1 Схема автоароматизации пиримидинового цикла

Экспериментальная часть

В приближении PM3 неограниченного метода Хартри–Фока было проведено квантовохимическое исследование строения, энергетических и электронных характеристик аддуктов триазолоаннелированных нитропиримидинов. Выполнено моделирование вероятных электронных состояний, которые встречаются на пути ароматизации. Один из вариантов возможных электронных состояний на пути реакции представлен следующей последовательностью: из исходного состояния молекулы гидроксиламина **1** уходит гидроксид-ион; затем отщепляется протон от азота пиримидинового кольца; образуется имин **2**; уходит протон от sp3-гибридизованного атома углерода; образуется конечный продукт **3**.

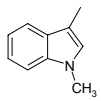
При этом рассмотрены конфигурации с неизменным электрон-ядерным составом, но меняющейся структурой. Такой подход позволил контролировать изменение энергетических характеристик на пути образования продуктов.

Результаты и обсуждение

Из анализа изменений энергий граничных орбиталей можно сделать вывод о стабильности образующихся продуктов **3**. Значения энергий граничных орбиталей указывают на то, что эта разность снижается по мере приближения к структуре ароматического продукта. При этом самая маленькая энергетическая щель наблюдается у амина, образовавшегося из аддукта с метилзамещённым индолом. Эти данные могут быть полезны для анализа реакционной способности изученных соединений в зарядово- и орбитально- контролируемых реакциях.

Рассчитаны разности полных энергий (ккал/моль) исходных нитрозамещенных структур и продуктов ароматизации Δ E. Наименьшее значение достигнуто для реакции соединения с N-метил-пиррольным заместителем.

Табл. 1. Разности полных энергий (ккал/моль) исходных нитрозамещенных структур и продуктов ароматизации

R					
Δ E	43,3	35,8	36,3	36,9	37,0

Рассмотрены заряды на атомах и их суммарные величины для гетероциклов, входящих в состав молекул в конфигурациях с неароматической и ароматической системами (структуры с разной гибридизаций атома углерода в положении 7).

Установлено, что азолоаннелированный цикл позволяет сконцентрироваться высокому положительному заряду на аннелированном атоме азота, что приводит к повышению суммарного заряда (от -0.035 до -0.026) на пиримидиновом кольце в процессе его ароматизации.

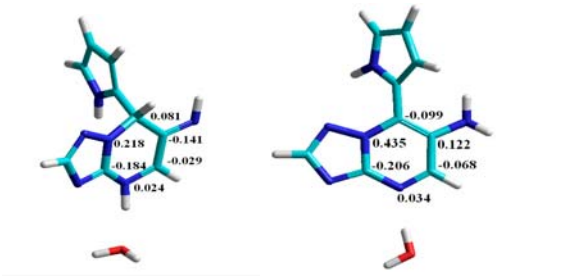


Рис. 2 Заряды на атомах пиримидинового кольца для двух структур: с sp3-гибридизованным атомом C^7 и для продукта реакции

В случае отсутствия триазолоаннелированного фрагмента пиримидиновый цикл имеет совсем иное перераспределение зарядов, изменяющееся от -0.362 до -0.444. Данный пример показывает возможность перекачки отрицательного заряда на атомы триазольного цикла с пиримидинового кольца и как следствие может объяснять предпочтительность протекания процесса ароматизации для триазолоаннелированных пиримидинов.

Библиографический список

1. G.L. Rusinov, E.B. Gorbunov, B.N. Charushin, O.N. Chupakhin, Tetrahedron Lett., 48, **2007**, 5873-5876

Синтез 5-нитропиридинов на основе нитромалонового диальдегида*

Сагитуллина Г.П., Гаркушенко А.К., Теренин В.И.

ОмГУ им. Ф.М. Достоевского, пр. Мира, 55а, 644077, Омск. Факс: 3812 642410; тел: 3812 642447; E-mail: Sagitullina@orgchem.univer.omsk.su

Циклоконденсацией натрийнитромалонового диальдегида с различными енаминами синтезированы 2-метил-(фенил)-3-ацетил-(бензоил-, циано-, циклопропаноил-, этоксикарбонил-)-5-нитропиридины. Для активации нитромалонового диальдегида – с целью увеличения выходов пиридинов – использовали ацилирование его енольной формы.

Введение

Алифатические нитросоединения широко используются в синтезе нитропиридинов, которые нельзя получить реакцией прямого нитрования пиридинов и другими известными методами.[1,2] Нитромалоновый диальдегид наиболее доступный из используемых нитрокетонов, однако примеры получения на его основе нитропиридинов немногочисленны.[3-7]

Цель настоящей работы – синтез 5-нитропиридинов циклоконденсацией нитромалонового диальдегида с различными енаминами.

Результаты и обсуждение

Анализ экспериментальных работ показал, что наиболее эффективно использовать в циклоконденсации активированную форму нитромалонового диальдегида. С этой целью проводят тозилирование и ацетилирование его енольной формы [6,7] Мы экспериментально проверили оба варианта ацилирования нитромалонового диальдегида при синтезе нитропиридинов и пришли к выводу, что использование уксусного ангидрида для снятия молекулы воды из моногидрата натриевой соли малонового диальдегида с одновременным ацетилированием более удобно в экспериментальном плане (схема 1). Нитропиридины **4-6** получены с выходом 40-85%. Снижение выхода нитропиридинов наблюдается с увеличением акцепторной силы заместителя X в енамине, что приводит к снижению нуклеофильности аминогруппы. При использовании в циклоконденсации енамина нитроацетофенона 3,5-динитро-2-фенилпиридин **6e** был получен с выходом 40%, а при использовании енамина нитроацетона 2-метил-3,5-динитропиридин не был получен даже в следовых количествах. На выход нитропиридинов может влиять также побочная реакция ацилирования енаминов.[8]

Строение впервые синтезированных соединений **2d**, **4a**, **5a**, **5d**, **6a** и **6f** подтверждено данными ^{1}H ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Спектральные данные представлены в табл. 1, данные элементного анализа в экспериментальной части.

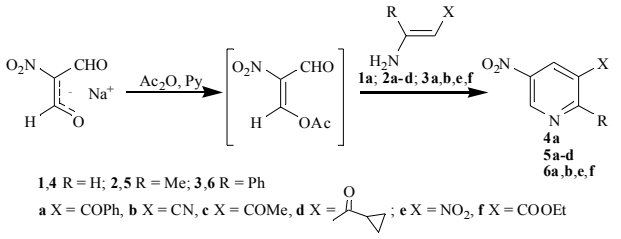


Схема 1

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker AC-200 (200.13 МГц, ТМС). ИК спектры получены на приборе Specord IR-75 в $CHCl_3$. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре Agilent 5973N (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230–250ºС) и Finnigan MAT-8200 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 270–300ºС). Молекулярные массы и элементный состав соединений **4a**, **6a**, **6f** определены масс-спектрометрически. Элементный анализ остальных соединений выполнен на анализаторе Perkin Elmer. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Соль нитромалонового диальдегида синтезировали в две стадии из фурфурола по методике работы.[9] 3-Амино-1-фенил-2-пропен-1-он (**1a**), 3-амино-1-фенил-2-бутен-1-он (**2a**), 3-амино-1,3-дифенил-2-пропен-1-он (**3a**), 4-амино-3-пентен-2-он (**2c**), 3-амино-3-фенилакрилонитрил (**3b**), этиловый эфир 2-(3-амино-3-фенил)акрилата (**3f**) синтезировали по методикам работ.[10-15] 2-Нитро-1-фенилэтиленамин (**3e**) получен переаминированием N-(2-нитро-1-фенилвинил)анилина.[3,16,17]. В работе использовали 3-амино-2-бутеннитрил (**2b**) фирмы («Fluka»).

3-Амино-1-циклопропил-2-бутен-2-он 2d. Смесь 4,4 г (35 ммоль) 1-циклопропил-1,3-бутандиона[18] и 125 мл насыщенного спиртового аммиака перемешивают 24 часа при комнатной температуре. После отгонки растворителя, остаток перекристаллизовают из CCl_4. Выход 80%, т.пл. 100-101ºС (из CCl_4). Найдено,

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 07-03-00783).*

%: C, 67.03; H, 8.96; N, 11.05. $C_7H_{11}NO$. Вычислено, %: C, 67.17; H, 8.86; N, 11.19.

Табл. 1. Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектры, $[M]^{+\bullet}$ (I,%)*	ИК спектр, ν, $см^{-1}$	Спектр ЯМР 1H, $CDCl_3$, δ, м.д.(*J*, Гц)
2d	$C_7H_{11}NO$	125 (47.63)	1606 (C=C), 1659 (CO), 3297, 3142 (NH_2)	0.67–0.79 м (2H, $-CH_2-$), 0.91–0.96 м (2H, $-CH_2-$), 1.68 тт (1H, ^{3}J 7.90 (цис), ^{3}J 4.65 (транс) Гц), 5.00 уш.с (1H, NH_2), 5.18 с (1H, H^2), 9.65 уш.с (1H, NH_2)
4a	$C_{12}H_8N_2O_3$	228 (34.86)	1355, 1528 (NO_2), 1654 (CO)	7.45–7.85 м (5H, COC_6H_5), 8.86 т (1H, H^4, J 1.98, J 2.42 Гц), 9.29 д (1H, H^2, J 1.74 Гц), 9.62 д (1H, H^6, J 2.42 Гц)
5a	$C_{13}H_{10}N_2O_3$	242 (64.02)	1342, 1526 (NO_2), 1658 (CO)	2.67 с (3H, CH_3), 7.51–7.81 м (5H, COC_6H_5), 8.42 д (1H, H^4, J 2.42 Гц), 9.44 д (1H, H^6, J 2.42 Гц)
5d	$C_{10}H_{10}N_2O_3$	206 (55.40)	1352, 1519 (NO_2), 1682 (CO)	1.17–1.30 м (2H, $-CH_2-$), 1.34–1.42 м (2H, $-CH_2-$), 2.43 тт (1H, ^{3}J 7.64 (цис), ^{3}J 4.62 (транс) Гц), 2.83 с (3H, CH_3), 8.72 д (1H, H^4, J 2.44 Гц), 9.39 уш.с (1H, H^6)
6a	$C_{18}H_{12}N_2O_3$	304 (65.66)	1352, 1520 (NO_2), 1666 (CO)	7.24–7.68 м (10H, C_6H_5, COC_6H_5), 8.62 д (1H, H^4, J 2.62 Гц), 9.61 д (1H, H^6, J 2.62 Гц)
6f	$C_{14}H_{12}N_2O_4$	272 (28.38)	1342, 1592 (NO_2), 1710 (CO)	1.13 т (3H, CH_2–$\underline{CH_3}$, J 7.07), 4.24 к (2H, $\underline{CH_2}$–CH_3, J 7.07), 7.45–7.63 м (5H, C_6H_5), 8.86 д (1H, H^4, J 2.68 Гц,), 9.55 д (1H, H^6, J 2.20 Гц)

* Приведены I, % от интенсивности максимального пика

Нитропиридины (4-6). Общая методика. Смесь 2.00 г (12.7 ммоль) натриевой соли моногидрата нитромалонового диальдегида и 13 мл уксусного ангидрида перемешивают 30 мин, добавляют 7.5 мл пиридина и перемешивают еще 10 мин. Далее добавляют 12.7 ммоль соответствующего енамина (**1a**, **2a-d**, **3a,b,e,f**) и перемешивают 18 ч. Смесь выливают в воду со льдом, отфильтровывают выпавший осадок. Выходы нитропидинов указаны после очистки колоночной хроматографии (Silicagel, Merck 60A, 0.060-0.200 мм, элюент бензол).

(5-Нитро-3-пиридинил)(фенил)метанон (4a). Выход 47%, т.пл. 96-97ºC (петролейный эфир (40-70ºC)). Найдено $[M]^{+\cdot}$ 228.0549. $C_{12}H_8N_2O_3$. Вычислено M 228.2036.

(2-Метил-5-нитро-3-пиридинил)(фенил)метанон (5a). Выход 85%, т.пл. 55-56ºC (гексан). Найдено, %: C, 64.82; H, 4.25. $C_{13}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 64.46; H, 4.16.

(5-Нитро-2-фенил-3-пиридинил)(фенил)метанон (6a). Выход 55%, т.пл. 113-114ºC (петролейный эфир (40-70ºC)). Найдено $[M]^{+\cdot}$ 304.0848. $C_{18}H_{12}N_2O_3$. Вычислено M 304.2996.

2-Метил-5-нитроникотинонитрил (5b). Выход 39%, т.пл. 73-74ºC (гексан) (лит.: т.пл. 73-74ºC).[19]

5-Нитро-2-фенилникотинонитрил (6b). Выход 78%, т.пл. 120-121ºC (этанол) (лит.: т.пл. 121-122ºC).[19]

1-(2-Метил-5-нитро-3-пиридинил)этанон (5c). Выход 52%, т.пл. 64-65ºC (этанол) (лит.: т.пл. 63.5-64ºC).[20]

(2-Метил-5-нитро-3-пиридинил)(циклопропил) метанон (5d). Элюент хлороформ–этилацетат 9:1. Выход 62%, светло-желтые кристаллы, т.пл. 80-81ºC (петролейный эфир (40-70ºC)). Найдено, %: C, 58.08; H, 4.83; N, 13.26. $C_{10}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 58.25; H, 4.89; N, 13.59.

3,5-Динитро-2-фенилпиридин (6e). Выход 40%, т.пл. 84-85ºC (80% этанол) (лит.: т.пл. 83-85ºC).[21]

Этиловый эфир 5-нитро-2-фенилникотината (6f). Выход 68%, т.пл. 100-101ºC (этанол). Найдено $[M]^{+\cdot}$ 272.0797. $C_{14}H_{12}N_2O_4$. Вычислено M 272.2562.

Библиографический список

1 Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Нитроазины*. Новосибирск: Наука, **1991**, Т. 1, 9 с.
2 Швехгеймер Г.А. // *ХГС*. **1994**, С. 1299.
3 Гаврилин Г.Ф., Быкова Л.У., Рогачкова Т.Д., Новикова Э.И., Савельева Г.С. // *Хим.-фарм. журн.* **1973**. Т. 7. №3. С. 43.
4 Fanta P.E. // *J. Am. Chem. Soc.* **1953**. V. 75. P. 737.
5 Fanta P.E., Stein R.A. // *J. Am. Chem. Soc.* **1955**. V. 77. P. 1045.
6 French F.A., Blanz E.J., Jr., Shaddix S.C., Brockman R.W. // *J. Med. Chem*. **1974**. V. 17. No. 2. P. 172.
7 Hoffman J.M., Phillips B.T., Cochran D.W. // *J. Org. Chem*. **1984**. V. 49. P. 193.
8 Kato T., Yamanaka H., Hozumi T. // J. Pharm. Soc. Jap. **1971**. V. 91. No. 7. P. 740.
9 *Organic syntheses*. CV. 4. P. 688, P. 844.
10 Asinger F., Schröder L., Hoffmann S. // *Liebigs Ann. Chem.* **1961**. V. 648. P. 83; РЖХим., **1962**, 17Ж277.
11 Baraldi P.G., Simoni D., Manfredini S. // *Synthesis*. **1983**. P. 902.
12 Tokumitsa T., Hayashi T. // *J. Chem. Jap. and Jnd. Chem*. **1973**, №11, 2152; РЖХим. **1974**. 11Ж167.

13 Compton B.J., Purdy W.C. // *Can. J. Chem*. **1980**. V. 58. No. 11. P. 2207.
14 Hakr E., Kuthan J., Jehlička V. // *Coll. Czeckosl. Chem. Commun*. **1967**. V. 32, No. 12. P. 4309.
15 Sano T., Horiguchi Y., Toda J., Imafuku K., Tsuda Y. // *Chem. Pharm. Bull*. **1984**. V. 32. No. 2. P. 497.
16 Tokumitsu T., Hayashi T. // *J. Org. Chem.* **1985**. V. 50. P. 1547.
17 Соколов Н.А., Тищенко И.Г., Кошарная Т.П. // *Вестн. Белорусского ун-та*. **1984**. Сер. 2. №2. С. 71; РЖХим. **1984**. 22Ж121.
18 G.W. Cannon, H.L. Whidden, *J. Org. Chem.*, 1952, **17**, 685.
19 Van der Plas H.C., Charushin V.N. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. **1983.** V. 102. P. 373.
20 Barszynski P., Van der Plas H.C. // Recl. Trav. Chim. **1978.** V. 97. P. 256.
21 Виганте Б., Озолс Я., Дубур Г. // *ХГС*. **1993**. С. 64.

Химическая модификация N-метилпиперазида бетулоновой кислоты – нового эффективного противоопухолевого агента*

Гиниятуллина Г.В.,[a] Казакова О.Б.,[a] Толстикова Т.Г.,[b] Сорокина И.В.,[b] Толстиков Г.А.[a,b]

[a] Институт органической химии УНЦ РАН, проспект Октября, 71, Уфа. Факс: 347 235 6066; E-mail: obf@anrb.ru
[b] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, проспект акад. Лаврентьева, д. 9, Новосибирск

Осуществлен синтез N-метилпиперазида бетулоновой кислоты, обладающего выраженной противоопухолевой активностью. Проведена химическая модификация N-метилпиперазида бетулоновой кислоты с получением 3β-*O*-(пропиламин)-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-20(29)-ена и 3,4-секо-2-амино-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-4(23),20(29)-диена.

Введение

Исследование метаболитов морских организмов во второй половине минувшего века оформилось как отдельное крупное направление биоорганической химии. В длинном ряду морских метаболитов, поражающих разнообразием и сложностью своих структур, заметное место занимают полиаминные соединения. Они проявляют широкий спектр активности, в том числе антибиотической и антиангиогенной.[1,2] На основе последней создано новое направление в лечении злокачественных опухолей.[3-5] Актуальным является синтез тритерпеновых метиленаминов в качестве новых противоопухолевых агентов.

Результаты и обсуждение

По описанной ранее нами методике[6] получали хлорангидрид бетулоновой кислоты (**1**). Взаимодействие хлорангидрида бетулоновой кислоты с N-метилпиперазином в сухом хлороформе при кипячении в течение 8 ч был получен амид (**2**). Наличие атомов углерода фрагмента N-метилпиперазина подтверждается интенсивными сигналами при δ 2.06-2.18 и 2.84-3.04 м.д. в спектре ЯМР ^{1}H. При восстановлении амида (**2**) $NaBH_4$ в изопропиловом спирте с последующей перекристаллизацией из MeOH было получено 3β-гидрокси-производное (**3**) с выходом 93%. При цианэтилировании соединения (**3**) акрилонитрилом[7] в диоксане при комнатной температуре в течение 18 ч в присутствии 5% раствора КОН и межфазного катализатора ТЭБАХ синтезирован N-пропионитрил N-метилпиперазида бетулоновй кислоты (**4**) с выходом 62%. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал нитрильной группы наблюдается при δ 117.8 м.д. В спектре ЯМР ^{1}H сигналы CH_2-группы проявляются в области δ 2.32-2.56 м.д. (H7'), 3.38-3.47 м.д. (H6'). N-(Пропиламин)-амид (**5**) был получен восстановлением нитрила (**4**) комплексом $NaBH_4$-$CoCl_2$[8] в среде метанола в течение 6 ч с выходом 81%. В спектре ЯМР ^{1}H сигналы метиленовых групп наблюдались в виде уширенных сигналов в области δ 2.37-2.56 м.д. (H8'), 3.38-3.47 м.д. (H6'). Оксиминопроизводное (**6**) было получено из амида (**2**) реакцией с гидроксиламином (выход 76%). Бекмановская перегруппировка второго рода оксима (**6**) привела к секонитрилу (**7**) с выходом 85%. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал нитрильной группы наблюдается при δ 117.4 м.д. Синтез секо-амино-амида (**8**) осуществлен восстановлением $LiAlH_4$ секонитрила (**7**) при нагревании в течение 6 ч в сухом ТГФ с выходом 85% (схема 1). В данных условиях отмечена устойчивость CON-связи к действию восстановителя, что может быть обусловлено наличием объемного заместителя при C-28. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода C3 обнаруживался при δ 43 м.д., в спектре ЯМР ^{1}H сигналы протонов H3 обнаруживаются в виде мультиплетов в области δ 2.48-2.63 м.д.

Обнаружено, что N-метилпиперазид бетулоновой кислоты (**2**) обладает выраженной противоопухолевой активностью, снижает тяжесть патологических изменений в тканях, проявляет выраженный антиоксидантный и цитопротекторный эффект в нормальных клетках.

Экспериментальная часть

ТСХ-анализ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, Чехия), используя систему растворителей хлороформ-метанол, 20:1. Вещества обнаруживали 5% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 100-120°C в течение 2-3 мин. Спектры ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР (δ, м.д., КССВ, Гц) регистрировали на спектрометре “Bruker AM-300” (300 и 75.5 МГц соотв.) в $CDCl_3$ и CD_3OD, внутренний стандарт - $SiMe_4$. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241 MC в трубке длиной 1 дм. Температуры плавления определяли на микростолике “Boetius”. Колоночную хроматографию проводили на нейтральной Al_2O_3 (Реахим).

3-Оксо-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-20(29)-ен (2). К раствору (0.47 г, 1 ммоль) хлорангидрида бетулоновой кислоты в 30 мл сухого $CHCl_3$ добавляли 1 ммоль N-метилпиперазина, прикапывали 3 мл Et_3N и кипятили с обратным холодильником 8 ч.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00868)*

Реакционную смесь промывали 5% раствором HCl (2×50 мл), холодной водой (1×50 мл). Сушили над $CaCl_2$, растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюент – хлороформ. Выход 0.38 г (75%). R_f 0.28. Т. пл. 78-79 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -19.6° (с 0.05, $CHCl_3$). Найдено, % C: 78.36, H 10.60, N 5.27. $C_{35}H_{56}N_2O_2$ (Mr 536.839). Вычислено, % C: 78.31, H 10.51, N 5.22. Спектр ^{1}H-ЯМР: 0.86, 0.92, 0.96, 1.02, 1.12 (15 H, 5 с, 5 CH_3), 1.22-2.12 (21 H, м, CH_2, CH), 1.67 (3 H, с, CH_3), 2.06-2.18 (4 H, м, H2', H4'), 2.29 (3 H, с, CH_3), 2.32-2.56 (3 H, м, H13, H16), 2.84-3.04 (5 H, м, H19, H1', H3'), 4.57 и 4.73 (два уш. с по 1 H, H29). Спектр ^{13}C-ЯМР: 14.5, 15.8, 15.9, 19.3, 19.6, 20.9, 21.6, 22.9, 25.6, 26.5, 29.7, 31.3, 32.4, 33.6, 34.1, 35.9, 36.9, 38.1, 39.6, 40.5, 40.8, 41.8, 45.5 (C1'), 45.9 (C4'), 47.3, 50.2, 52.6, 54.3 (C2'), 54.5 (C3'), 55.0, 55.2, 109.1 (C29), 151.2 (C20), 173.4 (CON), 218.1 (C3).

3β-Гидрокси-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-20(29)-ен (3). К раствору (1 ммоль, 0.54 г) амида бетулоновой кислоты (**2**) в 20 мл изопропанола прибавляли при перемешивании в течение 10 мин 50 мг (1.3 ммоль) $NaBH_4$, выдерживали 2 ч. Смесь разбавляли 30 мл 10% раствора соляной кислоты, осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.50 г (93%). R_f 0.13. Т. пл. 138-141 °C. Найдено, %: C 78.01, H 10.85, N 5.20. $C_{35}H_{58}N_2O_2$ (Mr 538.839). Вычислено, %: C 78.01, H 10.32, N 4.97. Спектр ^{1}H-ЯМР: 0.86, 0.92, 0.96, 1.02, 1.12 (15 H, 5 с, 5 CH_3), 1.22-2.12 (21 H, м, CH_2, CH), 1.67 (3 H, с, CH_3), 2.06-2.18 (4 H, м, H2', H4'), 2.29 (3 H, с, CH_3), 2.32-2.56 (3 H, м, H13, H16), 2.84-3.20 (7 H, м, H19, H3, H1', H3', O<u>H</u>), 4.57 и 4.73 (два уш. с по 1 H, H29). Спектр ^{13}C-ЯМР: 14.5, 15.8, 15.9, 19.3, 19.6, 20.9, 21.6, 22.9, 25.6, 26.5, 29.7, 31.3, 32.4, 33.6, 34.1, 35.9, 36.9, 38.1, 39.6, 40.5, 40.8, 41.8, 45.5 (C1'), 45.9 (C4'), 47.3, 50.2, 52.6, 54.3 (C2'), 54.5 (C3'), 55.0, 55.2, 77.3 (C3), 109.1 (C29), 151.2 (C20), 173.4 (CON).

3β-*O*-(2-Цианоэтил)-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-20(29)-ен (4). Смесь (1 ммоль, 0.54 г) соединения **(3)**, 4 мл акрилонитрила, 0.3 мл 40% KOH в 15 мл диоксана перемешивали 22 ч при 20 ºC в атмосфере аргона, затем реакционную смесь выливали на 40 г льда и 5 мл HCl, осадок отфильтровали, промывали водой до pH 7, сушили на воздухе. Выход 0.36 г (62%). R_f 0.26. Т. пл. 121-123 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +12.0° (с 0.45, $CHCl_3$). Найдено, %: C 77.11, H 10.39, N 7.10. $C_{38}H_{61}N_3O_2$ (Mr 591.918). Вычислено, %: C 77.11, H 9.92, N 6.78. Спектр ^{1}H-ЯМР: 0.86, 0.92, 0.96, 1.02, 1.12 (15 H, 5 с, 5 CH_3), 1.22-2.12 (21 H, м, CH_2, CH), 1.67 (3 H, с, CH_3), 2.06-2.18 (4 H, м, H2', H4'), 2.29 (3 H, с, CH_3), 2.32-2.56 (5 H, м, H13, H16, H7'), 2.84-3.20 (6 H, м, H19, H3, H1', H3'), 3.38-3.47 (2 H, м, H6'), 4.57 и 4.73 (два уш. с по 1 H, H29). Спектр ^{13}C-ЯМР: 14.5, 15.8, 15.9, 18.1 (C7'), 19.3, 19.6, 20.9, 21.6, 22.9, 25.6, 26.5, 29.7, 31.3, 32.4, 33.6, 34.1, 35.9, 36.9, 38.1, 39.6, 40.5, 40.8, 41.8, 45.5 (C1'), 45.9 (C4'), 47.3, 50.2, 52.6, 54.3 (C2'), 54.5 (C3'), 55.0, 55.2, 63.9 (6'), 87.5 (C3), 109.1 (C29), 117.8 (C8'), 151.2 (C20), 173.2 (CON).

3β-*O*-(Пропиламин)-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-20(29)-ен (5). К раствору (1 ммоль, 0.6 г) соединения **(4)**, 0.3 г $CoCl_2$ в 50 мл сухого метанола при интенсивном перемешивании прибавляли 0.4 г $NaBH_4$, реакционную массу перемешивали в течение 6 ч. Смесь выливали в 100 мл 15% раствора соляной кислоты, осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выход 0.48 г (81%). R_f 0.12. Т. пл. 233-235 °C. Найдено, %: C 76.59, H 10.99, N 7.05. $C_{38}H_{65}N_3O_2$ (Mr 595.950). Вычислено, %: C 76.51, H 10.41, N 6.57. Спектр ^{1}H-ЯМР: 0.86, 0.92, 0.96, 1.02, 1.12 (15 H, 5 с, 5 CH_3), 1.22-2.12 (25 H, м, CH_2, CH, H7', N<u>H</u>$_2$), 1.67 (3 H, с, CH_3), 2.06-2.18 (4 H, м, H2', H4'), 2.31 (3 H, с, CH_3), 2.37-2.56 (5 H, м, H13, H16, H8'), 3.04-3.23 (6 H, м, H19, H3, H1', H3'), 3.38-3.47 (2 H, м, H6'), 4.57 и 4.73 (два уш. с по 1 H, H29). Спектр ^{13}C-ЯМР: 14.2, 15.6, 15.9, 17.7, 19.1, 19.6, 20.9, 21.6, 22.9, 25.2, 27.7, 29.9, 30.8 (C7'), 31.9, 32.4, 33.9, 34.1, 35.4, 36.4, 36.6, 38.0 (C8', C13), 38.9, 40.2, 41.4, 45.2 (C1', C4'), 47.3, 50.3, 52.2, 54.0 (C2'), 54.6 (C3'), 55.3, 66.8 (6'), 86.9 (C3), 108.7 (C29), 150.7 (C20), 172.9 (CON).

3-Оксимино-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-20(29)-ен (6). К (1 ммоль, 0.54 г) соединения **(2)** в 15 мл сухого пиридина добавили 0.54 г $NH_2OH{\cdot}HCl$ и кипятили 2 ч с обратным холодильником. Выливали в холодную воду, осадок отфильтровали. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.42 г (76%). R_f 0.14. Т. пл. 192-194 °C. Найдено, %: C 76.18, H 10.41, N 7.61. $C_{35}H_{57}N_3O_2$ (Mr 551.839). Вычислено, %: C 76.18, H 10.03, N 7.16. Спектр ^{1}H-ЯМР: 0.86, 0.92, 0.96, 1.02, 1.12 (15 H, 5 с, 5 CH_3), 1.22-2.12 (21 H, м, CH_2, CH), 1.67 (3 H, с, CH_3), 2.06-2.18 (4 H, м, H2', H4'), 2.29 (3 H, с, CH_3), 2.32-2.56 (3 H, м, H13, H16), 2.84-3.04 (5 H, м, H19, H1', H3'), 4.57 и 4.73 (два уш. с по 1 H, H29), 9.21 (уш. с 1 H, N-O<u>H</u>). Спектр ^{13}C-ЯМР: 14.5, 15.8, 15.9, 19.3, 19.6, 20.9, 21.6, 22.9, 25.6, 26.5, 29.7, 31.3, 32.4, 33.6, 34.1, 35.9, 36.9, 38.1, 39.6, 40.5, 40.8, 41.8, 45.5 (C1'), 45.9 (C4'), 47.3, 50.2, 52.6, 54.3 (C2'), 54.5 (C3'), 55.0, 55.2, 109.1 (C29), 151.2 (C20), 167.3 (C3), 173.4 (CON).

3,4-Секо-2-циано-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-4(23),20(29)-диен (7). К (1 ммоль, 0.55 г) соединения **(6)** в 15 мл безводного пиридина добавляли одной порцией 1.75 г *n*-TsCl. Смесь кипятили 5 ч, выливали в 100 мл 5% раствора HCl, полученный осадок промывали водой и сушили. Остаток хроматографировали на Al_2O_3, элюируя бензолом. Выход 0.45 г (85%). R_f 0.30. Т. пл. 122-124 °C. Найдено, %: C 78.75, H 10.38, N 7.87. $C_{35}H_{55}N_3O$ (Mr 533.839). Вычислено, %: C 78.75, H 9.87, N 7.62. Спектр ^{1}H-ЯМР: 0.72, 0.92, 0.98 (9 H, 3 с, 3 CH_3), 1.22-2.12 (21 H, м, CH_2, CH), 1.67 (3 H, с, CH_3), 1.69 (3 H, с, CH_3), 2.06-2.18 (4 H, м, H2', H4'), 2.29 (3 H, с, CH_3), 2.32-2.56 (3 H, м, H13, H16), 2.84-3.04 (5 H, м, H19, H1', H3'), 4.53 (2 H, д, *J* 10.8, H23), 4.57 и 4.73 (два уш. с 1 H, H29). Спектр ^{13}C-ЯМР: 14.5, 15.8, 15.9, 19.3, 20.9, 21.6, 22.9, 25.6, 26.5, 29.7, 31.3, 32.4, 33.6, 34.1, 36.9, 38.1, 39.6, 40.5, 40.8, 41.8, 45.5 (C1'), 45.9 (C4'), 47.3, 50.2, 52.6, 54.3 (C2'), 54.5 (C3'), 55.0, 55.2, 109.1 (C29), 112.8 (C22), 117.4 (C3), 148.2 (C4), 151.2 (C20), 173.4 (CON).

3,4-Секо-2-амино-28-(N-метилпиперазин)-карбонилолупа-4(23),20(29)-диен (8). К раствору (1 ммоль, 0.53 г) соединения **(7)** в сухом тетрагидрофуране при интенсивном перемешивании прибавляли 467.4 мг (12.3 ммоль) $LiAlH_4$, смесь кипятили в течение 6 ч. К реакционной смеси прибавляли 3 мл H_2O, осадок $Al(OH)_3$ отфильтровывали, водный слой экстрагировали хлороформом (3×60 мл). Сушили $CaCl_2$, упаривали в вакууме. Продукт хроматографировали на колонке с Al_2O_3, элюируя смесью растворителей хлороформом - метанол. Выход 0.45 г (85%). R_f 0.11. Т. пл. 230-232 °С. Найдено, %: С 78.16, Н 11.06, N 7.81. $C_{35}H_{59}N_3O$ (Mr 537.870). Вычислено, %: С 78.16, Н 10.78, N 7.54. Спектр ^{1}Н-ЯМР: 0.72, 0.92, 0.98 (9 Н, 3 с, 3 CH_3), 1.22-2.12 (23 Н, м, CH_2, CH), 1.67 (3 Н, с, CH_3), 1.69 (3 Н, с, CH_3), 2.06-2.18 (4 Н, м, H2', H4'), 2.29 (3 Н, с, CH_3), 2.32-2.56 (3 Н, м, H13, H16), 2.84-3.04 (5 Н, м, H19, H1', H3'), 3.61-3.79 (2 Н, м, N$\underline{H}_2$), 4.53 (2 Н, д, *J* 10.8, H23), 4.57 и 4.73 (два уш. с 1 Н, H29). Спектр ^{13}С-ЯМР: 14.5, 15.8, 15.9, 19.3, 20.9, 21.6, 22.9, 25.6, 26.5, 29.7, 31.3, 32.4, 33.6, 34.1, 36.9, 38.1, 39.6, 40.5, 40.8, 41.8, 43.1 (C3), 45.5 (C1'), 45.9 (C4'), 47.3, 50.2, 52.6, 54.3 (C2'), 54.5 (C3'), 55.0, 55.2, 109.1 (C29), 112.8 (C22), 148.2 (C4), 151.2 (C20), 173.4 (CON).

Библиографический список

1. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. // *Успехи химии*. **2005**. *Т. 74*. С. 411.
2. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. // *Биоорганическая химия*. **2005**. *Т. 31*. С. 563.
3. Brunel J. M., Salmi Ch., Loncle C., Vidal N., Letourneux Y. // *Current Cancer Drug Targets*. **2005**. *Vol. 5*. P. 267.
4. Williams J. I., Weitman S., Gonzalez C. M., Jundt C. H., Marty J., Stringer S. D., Holroyd K. J., McLane M. P., Chen Q., Zasloff M., Von Hoff D. D. // *Clinic Cancer Research*. **2001**. *Vol. 7*. P. 724.
5. Sills A. K., Jr., Williams J. I., Tyler B. M., Epstein D. S., Sipos E. P., Davis J. D., McLane M. P., Pitchford S., Cheshire K., Gannon F. H., Kinney W. A., Chao T. L., Donowitz M., Laterra J., Zasloff M., Brem H. // *Cancer research*. **1998**. *Vol. 58*. P. 2784.
6. Флехтер О. Б., Бореко Е. И., Нигматуллина Л. Р., Третьякова Е. В., Павлова Н. И., Балтина Л. А., Николаева С. Н., Савинова О. В., Еремин В. Ф., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. // *Биоорганическая химия*. **2004**. *Т. 30*. С. 89.
7. Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. // *Химия природных соединений*. **1999**. *Спец. выпуск*. С. 22.
8. Wade R. C. // *Journal of Molecular Catalysis*. **1983**. *V. 18*. P. 273.

Изучение внутримолекулярной циклизации амидов β-енаминокетонов*

Гончаров Д.С.,* Костюченко А.С., Фисюк А.С.

Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, пр. Мира 55[a], Омск-77.
Факс: 381 264 2410; тел: 381 264 2447; E-mail: fis@orgchem.univer.omsk.su

Установлены условия и факторы, влияющие на протекание внутримолекулярной циклизации амидов β-енаминокетонов в основной среде, приводящей к пиридин-2(1H)-онам.

Введение

Циклизация (о-ациламино)ацилбензолов, обнаруженная в конце XIX века и известная как реакция Кэмпс[1], является первым примером построения пиридонового ядра на основе субстратов, содержащих геминально расположенные карбонильную и амидную группы. Позднее была изучена подобная циклизация N-(3-оксоалкил)-амидов[2]. В то же время, замыкание цикла в ряду структурных аналогов этих соединений: амидов β-енаминокетонов, в научной литературе представлено лишь единичными примерами[3]. С целью изучения внутримолекулярной циклизации нами были синтезированы амиды β-енаминокетонов **2a-d**.

Результаты и обсуждение

Соединения **2a-c** были получны ацилированием в присутствии пиридина в хлороформе 4-амино-пент-3-ен-2-она **1**[4] хлорангидридом фенилуксусной кислоты, хлорацетилхлоридом и ацетилхлоридом, соответственно (схема 1).

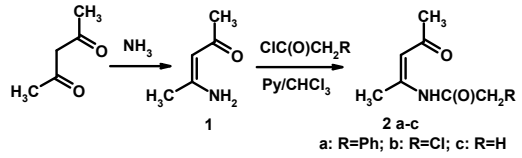


Схема 1

Изучение поведения амидов β-енаминокетонов в условиях реакции Кэмпса, показало, что соединение **2a-c** со спиртовым раствором щелочи при комнатной температуре внутримолекулярной циклизации не подвергается. Нами установлено, что в этих условиях соединение **2a** подвергается гидролизу с образованием ацетилацетона и амида фенилуксусной кислоты, который был выделен из реакционной смеси. С целью предотвращения гидролиза амидов-β-енаминокетонов мы изучили возможность проведения такой циклизации в безводных условиях: при действии трет-бутилата калия в среде абсолютного тетрагидрофурана. Было показано, что соединение **2a** в этих условиях превращается в пиридин-2(1H)-он **3** с выходом 53% (схема 2). Невысокий выходы продукта реакции **3** объясняется тем, что в процессе протекания циклизации образуется вода, приводящая к гидролизу исходного соединения. По данным ТСХ в реакционной среде кроме продукта реакции фиксируется дикетон и фенилацетамид. В то же время, циклизация соединений **2b,c** в этих условиях не происходила.

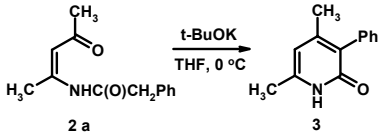


Схема 2

Известно, что повышение подвижности атома водорода в α-положения по отношению к карбамоильной группе облегчает протекания внутримолекулярной циклизации как (о-ациламино)ацилбензолов[5-7], так и N-(3-оксоалкил)амидов[2]. С целью повышения СН-кислотности α-карбамоильного положения мы осуществили замену атома хлора в соединении **2b** на тозильную группу. Было установлено, что сульфон **2d** превращается в пиридин-2(1H)-он **4** уже под действием поташа в растворе ДМФА. Проведение нуклеофильного замещения хлора в соединении **2b** на тозильную группу в присутствии иодида калия и поташа сразу же приводило к пиридин-2(1H)-он **4** (схема 3).

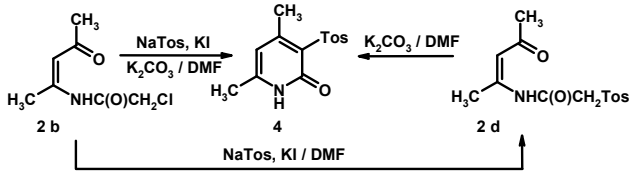


Схема 3

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H исследуемых соединений записаны на спектрометре Bruker AC-200P с рабочей частотой 200,13 Гц, внутренний стандарт – тетраметилсилан. ИК-спектры регистрировали на спектрометре INFRALUM FT-801 в твердой фазе (ММВО). Масс-спектры записаны на масс-спектрометре Agilent 5973N (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230–250 ºС). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbfil.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 09а-03-00741)*

Определение температур плавления проводили на столике Кофлера.

Общая методика ацилирования енаминокетонов. 10 ммоль енаминокетона **1** растворяют в 15 мл абсолютного хлороформа, прибавляют 1 мл безводного пиридина (10 % избыток). Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и при перемешивании добавляют по каплям 10,5 ммоль галогенангидрида. После прибавления всего количества галогенангидрида смесь выдерживают час при охлаждении и перемешиватют при комнатной температуре 3 часа. По завершении реакции смесь разбавляют 10 мл хлороформа и промывают сначала 10 % раствором HCl, затем водой до нейтральной реакции промывных вод. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняют при пониженном давлении. Продукт очищают перекристаллизацией из смеси растворителей: этилацетат-петролейный эфир.

N-(1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)-2-фенил-ацетамид (2a). Выход 1,138 г (56 %), $T_{пл}$= 42-43 ^{0}C; Rf=0,70 (6:3:1 – $CHCl_3$:EtOAc:EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. J (Гц): 2,05 (3H, с.,C(3)-CH_3), 2,29 (3H, с., C(1)-CH_3), 3,69 (2H, с.,C$\underline{H_2}$), 5,42 (1H, с., C(2)-H), 7,35 (5H, уш. с., Ar), 12,38 (1H, уш. с.,NH). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 2938 (NH), 1712 (C=O), 1598 (C=O амидный).

N-(1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)-2-хлорацетамид (2b). Выход 1,194 г (68 %), $T_{пл}$=67-68 ^{0}C (лит. 71 ^{0}C)[8]; Rf=0,57 (6:3:1 – $CHCl_3$:EtOAc:EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. J (Гц): 2,12(3H, с.,C(3)-CH_3), 2,34 (3H, д., ^{4}J=0,98, C(1)-CH_3), 4,28 (2H, с.,C$\underline{H_2}$), 5,58 (1H, уш. с., C(2)-H), 12,81 (1H, уш. с.,NH). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 2950 (NH), 1734 (C=O), 1593 (C=O амидный),. Масс-спектр, *m / z* (относительная интенсивность, %): 175 $[M]^{+\cdot}$ (11); 160 (14);140 (9); 132 (100);84 (100); 43 (33).

N-(1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)-2-ацетамид (2c). Выход 990 мг (70 %), $T_{пл}$=43-44 ^{0}C (лит. 47 ^{0}C)[8]. Rf=0,67 (6:3:1 – $CHCl_3$:EtOAc:EtOH).

4,6-Диметил-3-фенил-1H-пиридин-2-он (3). 109 мг (0,5 ммоль) соединения **2a** растворяют в 4 мл абсолютного ТГФ, затем при охлаждении льдом и перемешивании прибавляют 84 мг (1,75 ммоль) третбутилата калия. Смесь перемешивают 2,5 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают водой. Выпавший продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 53 мг соединения **3** (53 %). $T_{пл}$=212-213 ^{0}C. Rf=0,34 (6:3:1 – $CHCl_3$:EtOAc:EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. J (Гц): 2,01 (3H, с., C(4)-CH_3), 2,20 (3H, с., C(6)-CH_3), 5,95 (1H, с., C(5)-H), 7,15-7,50 (5H, м., Ar), 12,69 (1H, уш.с., NH). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 2325-2850 (NH), 1628 (C=O). Масс-спектр, *m / z* (относительная интенсивность, %): 199 $[M]^{+\cdot}$ (61); 198 (100);180 (14); 170 (26);128 (0,8); 44 (0,6).

N-[1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил]-2-[(4-метилфенил)сульфонил]ацетамид (2d). К 176 мг (1,0 ммоль) соединения **2b,** растворенному в 3,0 мл абсолютного ДМФА, добавляют 294 мг (1,5 ммоль) моногидрата тозилата натрия и каталитическое количество KI (~30 мг). Реакционную смесь встряхивают на шейкере в течение 38 часов. По истечении этого времени, реакционную массу выливают в воду и охлаждают до выпадения кристаллов. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получено 265 мг (90%) соединения **2d**. $T_{пл}$=160-161 ^{0}C; Rf=0,61 (6:3:1 – $CHCl_3$:EtOAc:EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. J (Гц): 2,16 (3H, с., C(3)-CH_3), 2,30 (3H, с., C(1)-CH_3), 2,45 (3H, с., Ph-CH_3), 4,08 (2H, с.,C$\underline{H_2}$), 5,40 (1H, с., C(2)-H), 7,36 (2H, д., ^{3}J=8,30, Ar), 7,82 (2H, д., ^{3}J=8,30, Ar), 12,62 (1H, уш. с., NH). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 2930 (NH), 1704 (C=O), 1601 (C=O амидный).

4,6-диметил[(4метилфенил)сульфонил]пиридин-2-он (4). К 176 мг (1,0 ммоль) соединения **2b,** растворенному в 3 мл абсолютного ДМФА, добавляют 207 мг (1,5 ммоль) K_2CO_3, 294 мг (1,5 ммоль) моногидрата тозилата натрия, и каталитическое количество KI (приблизительно 30 мг). Реакционную смесь встряхивают на шейкере в течение 3 суток. По истечении этого времени, реакционную смесь выливают в воду и охлаждают до выпадения кристаллов. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Выход 196 мг соединения **4** (71%). $T_{пл}$=254-255 ºC. Rf=0,35 (6:3:1 – $CHCl_3$:EtOAc:EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. J (Гц): 2,23 (3H, с., C(4)-CH_3), 2,38 (3H, с., C(6)-CH_3), 2,75 (3H, с., Ph-CH_3), 5,99 (1H, с., C(5)-H), 7,21 (2H, д., ^{3}J=7,32, Ar), 7,86 (2H, д., ^{3}J=7,67, Ar), 13,11 (1H, уш.с., NH). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 2500-2950 (NH), 1623 (C=O).

Библиографический список

1 Camps R. // *Chemische Berichte.* **1899**. *Vol. 32. № 5. P. 3228*.

2 Fisyuk A.S., Poendaev N. V. // *Targets in Hyterocyclic Systems*. **2001**. *Vol.* 5. *P. 271*.

3 Gewald Karl, Rehwald Matthias, Müller Heike, Bellmann // Leibigs Annalen. **1995.** *Vol 1995. Issue 5. P 787.*

4 Беккер Х., Домшке Г., Фангхенель Э., Фишер М., Гевальд К., Майер Р.,Пафель Д., Шмидт Г., Шветлик К., Бергер В., Фауст И., Генц Ф., Глух Р., Мюллер К., Шолльберг К., Зайлер Э., Цеппенфельд Г. *Органукум: В 2-х т.: Пер. с нем.* М.: Мир, **1992**. *Т. 2.* 69 с.

5 Hino. K.; Kawashima. K.; Oka. M.; Nagai. Y.**;** Uno. H.**;** Matsui. J. // *J. Chem. Pharm. Bull.* **1989.** *Vol. 37. P. 110.*

6 Esteve M. E.; Gaozza. C. H. // *J. Heterocyclic Chem.* **1981.** *Vol. 18. № 2. P. 1060.*

7 Презент М.А. Дорохов В.А. // *Известия Академии наук. Серия химическая.* **2003.** *№ 11. С. 2320.*

8 Shabana R., Rasmussen J.B., Lawesson S.-O. // *Tetrahedron.* **1981.** *Vol. 37.№ 9. P. 1819.*

Реакция манниха α-тиозамещенных оксимов – производных карена

Горшков Н.Б.,[а] Агафонцев А.М.[б]

[а] *НИОХ ,пр. ак. Лаврентьева 9, Новосибирск. Факс: (383) 330 9752; тел: (383) 330 9855; E-mail: gorshkov@nioch.nsc.ru*
[б] *НИОХ ,пр. ак. Лаврентьева 9, Новосибирск. Факс: (383) 330 9752; тел: (383) 330 9855; E-mail: agafon@nioch.nsc.ru*

Обнаружена принципиальная возможность проведения реакции Манниха с оксимами в качестве метиленовой компоненты. Как субстраты исследовались α-тиооксимы 3-карена. Выделены и описаны (*E*)-(1*S*, 3*S*, 6*S*, 5*S*)-3-бензил-5-диметиламинометилтиокаран-4-он, (*E*)-(1*S*, 3*S*, 6*S*, 5*S*)-3-бензил-5-морфолинометилтиокаран-4-он, *S,S*-[(1*S*, 3*S*, 6*S*, 5*S*)-4(*E*)-гидроксимино-5-диметиламинометилкаран-3-ил]-1,3-пропандитиол. Все вещества получены с хорошим выходом, в оптически активной форме. Строение веществ установлено с использованием физико-химических методов анализа ЯМР-, ИК-, спектроскопии, масс-спектрометрии Выполнен детальный анализ спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C полученных соединений.

Введение

Реакция Манниха на данный момент хорошо изучена, детально описана в литературе и представляет собой ценный синтетический метод в копилке химика-синтетика[1]. С ее помощью были получены многие ценные для человечества продукты, среди которых анальгетики, антибиотики и даже противоопухолевые препараты. Наиболее распространенным вариантом проведения этой реакции является взаимодействие карбонильных соединений, формальдегида и вторичных аминов. На данный момент установлено, что азотсодержащие производные карбонильных соединений (имины[2], енамины[3]) вступают в реакцию Манниха в сходных условиях с образованием β-аминозамещенных продуктов[4], однако этот вариант реакции изучен менее подробно, чем классическая реакция Манниха.

Литературные данные по реакциям с оксимами в качестве метиленовой компоненты практически отсутствуют, что вызывало опасении в возможности протекания реакции Манниха с нашими субстратами. Однако, как показали эксперименты реакция Манниха при использовании в качестве субстратов α-тиооксимов протекает, причем с хорошими выходами. На трех примерах мы показали, что реакция Манниха не только возможна, но и позволяет получать соединения, синтез которых требует значительных усилий если идти альтернативным путем. Таким образом нам удалось вовлечь в реакцию Манниха α-тиооксимы и получить на их основе α,β'-гетерозамещенных оксимы в одну стадию.

Результаты и обсуждение

В качестве субстрата были выбраны α-тиооксимы **1** и **2** (схема 1) легко доступные из нитрозохлорида монотерпена 3-карена[5]. Для отработки методики проведения реакции Манниха выбрали в качестве амина - 33% водн̆й раствор диметиламина. К смеси ледяной уксусной кислоты, формалина и раствора диметиламина прибавляли α-тиооксим, затем приливали при премешивании метанол до полного растворения α-тиооксима. Полученный раствор выдерживали при температуре 80°C до полного исчезновения исходного α-тиооксима, ход реакции контролировали при помощи ТСХ. Полученные подукты легко перекристаллизовываются из этилацетата, в результате с выходами 60-80% были

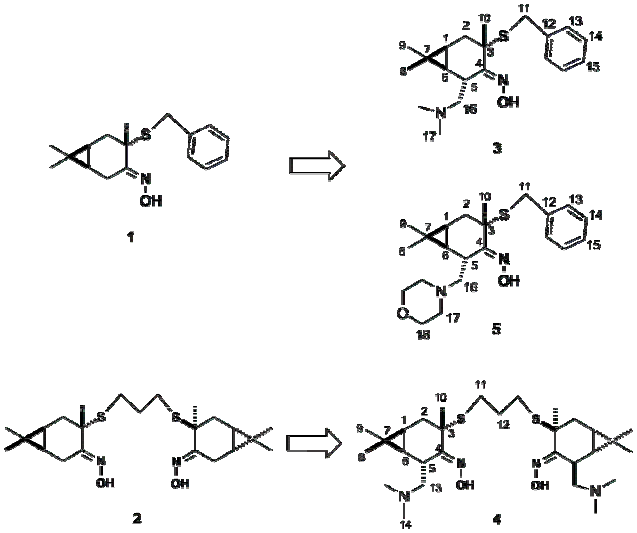


Схема 1 Синтез манниха на основе α-тиооксимов (приведена нумерация атомов использующаяся для отнесения сигналов в спектрах ЯМР)

выделены соединения **3** и **4**.

Оба вещества получены в виде бесветных кристаллов. В масс-спектрах высокого разрешения наблюдаются пики молекулярных ионов соответсвующие предполагаемой брутто формуле соединений **1** и **2**. В спетрах ЯМР наблюдаются сигналы терпеновой части молекул и заместителей. При этом в спектрах ЯМР ^{1}H для протона при пятом атоме углерода наблюдается сигналл только с двумя КССВ J= 6.1, 6.1 Гц соответствующим расщеплению на метиленовых протонах атома углерода 16.

Отсутствие в спектре ЯМР ^{1}H расщепления сигнала атома водорада при С-5 на атоме водорода при С-6 говорит о том что диэдральный угол Н-6, С-6, С-5, Н-5 близок к 90^0 и следовательно атом углерода с-5 имеет *S*-конфигурацию.

При использовании в качестве исходного соединения бис-α-тиооксима **2** был получен продукт **4** обладающей так же симетрией С2. Об этом свидетельствует присутствие только 14 сигналов в спектре ЯМР ^{13}C хотя в соединений 25 атомов углерода. Спектры терпеновой части молекулы имели сходные с продуктом **3** КССВ, по этому данному соединению присвоили туже конфигурацию хиральных центров.

С целью расширить границы синтетического приложения мы провели эксперименты с использованием морфолина. Реакция идет значительно дольше - двое суток. В остальном описаное для синтеза соединений **3** и **4** справедливо и для морфолинового производного **5**. При анализе спектров ямр выявлено, что конфигурация хирального центра С-5 аналогична таковой для соединений **3** и **4**. Продукт получен с выходом в 25% и представляет собой белый порошок.

Экспериментальная часть

(*E*)-оксим (1*S*, 3*S*, 6*S*, 5*S*)-3-бензил -5-диметиламинометилтиокаран-4-она (3)

2 г (*E*)-оксима (1*S*, 3*S*, 6*S, 5S*)-3-бензилтиокаран-4-она **1** (0.007 моль) растворяли в смеси 5 мл уксусной кислоты, 1 мл 30% водного диметиламина, 2.5 мл 40% раствора формалина, 12 мл метанола. Выдерживали при температуре 80°С до исчезновения исходного оксима (в течении суток, с перерывами на ночь). Реакционную семь нейтрализовывали концентрированным водным аммиаком до основной реакции, выпал обильный белый осадок, добавили 50 мл хлороформа, разделили водную и органическую фазы. Водную фазу экстрагировали хлороформом 3×50 мл, объединенный органический экстракт после осушивания упаривали на ротационном испарителе, полученный белый порошок перекристаллизовывали из этилацетата.

Выход ~83%, желтоватые кристаллы с т.пл. 143-145 ºС (из этилацетата); $[\alpha]_{578}^{21}$ + 18 (с 1.14, $CHCl_3$).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 346.2061 [M^+], $C_{20}H_{30}N_2OS$. Вычислено M=346.2073. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 346 (2), 224 (2), 92 (1), 91 (9), 79 (1), 77 (1), 65 (3), 59 (3), 58 (100), 44 (1), 42 (2), 41 (1), 39 (1).

Найдено (%): С-69.40; Н-8.63; N-8.29; S-9.57. Вычислено (%): С-69.32, Н-8.73, N-8.08, S-9.25

ИК-спектр (в $CHCl_3$, с 2%), ν/см$^{-1}$: 3596 (О-Н), 1602 (С=N).

ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$ δ, м.д., *J*/Гц): 0.78 (с., 3 Н(8)); 0.78 (м., 1Н(1)); 0.78 (м., 1Н(6)); 1.06 (с., 3 Н(9)); 1.47 (с., 3 Н(10)); 1.55 (д.д., 1Н(2 *pro S*), 15.7, 4.3); 2.21 (д.д., 1Н(2 *pro R*),15.7, 9.3); 2.33(с., 6Н(17)); 2.79 (д.д., 1Н(16 *pro R*), 12.2, 6.1); 2.83 (д.д., 1Н(16 *pro S*), 12.2, 6.1); 3.18 (д.д., 1Н(5), 6.1, 61); 3.58 (АВ сист., 2Н(11), $\Delta\delta_{AB}$= 145.0 Гц, J_{AB}= 12.0); 7.17-7.27 (5Н(ароматич.)); 10.6 (уш.с., 1Н(ОН)).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$ δ, м.д.): 15.23 (С-8); 17.08 (С-1); 18.82 (С-7); 24.27 (С-6); 25.84 (С-10); 27.67 (С-9); 30.43 (С-5); 32.99 (С-11); 34.67 (С-2); 45.39 (С-17); 49.32 (С-3); 66.64 (С-16); 126.84 (С-15); 128.40 (С-14); 128.80 (С-13); 137.54 (С-12); 162.77 (С-4).

S,S'-[(1*S*, 3*S*, 6*S,* 5*S*)-4(*E*)-гидроксиимино-5-диметиламинометилкаран-3-ил]-1,3-пропандитиол (4)

S,S'-[(1*S*, 3*S*, 6*S,* 5*S*)-4(*E*)-гидроксиимино-каран-3-ил]-1,3-пропандитиол **2** 1.53 г (0.0035 моль) растворяли в смеси 5 мл уксусной кислоты, 1 мл 30% водного диметиламина, 2.5 мл 40% раствора формалина, 12 мл метанола. Выдерживали при температуре 80°С до исчезновения исходного оксима (в течении суток, с перерывами на ночь). Реакционную семь нейтрализовывали концентрированным водным аммиаком до основной реакции, выпал обильный белый осадок, добавили 50 мл хлороформа, разделили водную и органическую фазы. Водную фазу экстрагировали хлороформом 3×50 мл, объединенный органический экстракт после осушивания упаривали на ротационном испарителе, полученный белый порошок перекристаллизовывали из этилацетата.

Выход 61%, бесцветные кристаллы с т.пл. 138-143 (из $CHCl_3$); $[\alpha]_{578}^{21}$ -21.75 (с 1.49, хлороформ).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено *m/z* 552.3520 [M^+], $C_{29}H_{52}N_4O_2S_2$. Вычислено M= 552.3526. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 134 (3), 106 (3), 91 (4), 79 (4), 77 (3), 59 (3), 58 (100), 44 (3), 42 (4), 41 (5), 40 (3), 39 (3).

ИК-спектр (в $CHCl_3$, с 2%), ν/см$^{-1}$: 3584 (О-Н).

Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$ δ, м.д., *J*/Гц): 0.75 (м., 2Н(1)); 0.76 (с., 6Н(8)); 0.78 (м., 2Н(6)); 1.02 (с., 6Н(9)); 1.36 (с., 6Н(10)); 1.50 (м., 2Н(2 *pro S*)); 1.76 (т.т., 2Н(12) 2×7.5); 2.15 (м., 2Н(2 *pro R*)); 2.23 (д.д.д., 2Н(11 *pro S*), 12.0, 7.4, 7.4); 2.43 (с., 12Н(14)); 2.47 (д.д.д., 2Н(11 *pro R*), 12.0, 7.4, 7.4); 2.72 (д.д., 2Н(13 *pro S*), 12.0, 7.4); 2.78 (д.д, 2Н(13 *pro R*), 12.0, 5.5); 3.15 (д.д., 2Н(5), 7.4, 5.5); 9.0 (уш. 2Н(ОН)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$ δ, м.д.): 15.22 (С-8), 17.19 (С-1), 18.73 (С-7), 24.51 (С-5), 25,82 (С-10), 27.69 (С-9), 27.73 (С-2), 29.36 (С-12), 29.77 (С-6), 34.68 (С-11), 45.21 (С-14) 48.54 (С-3), 65.97 (С-13), 162.41 (С-4).

(*E*)-оксим (1*S*, 3*S*, 6*S, 5S*)-3-бензил -5-морфолинометилтиокаран-4-она (5)

2 г (*E*)-оксима (1*S*, 3*S*, 6*S, 5S*)-3-бензилтиокаран-4-она **1** (0.007 моль) растворяли в смеси 5 мл уксусной кислоты, 1 мл 30% водного диметиламина, 1.2 г морфолина, 12 мл метанола. Выдерживали при температуре 80°С до исчезновения исходного оксима (в течении двух суток, с перерывами на ночь). Реакционную семь нейтрализовывали концентрированным водным аммиаком до основной реакции, выпал обильный белый осадок, добавили 50 мл хлороформа, разделили водную и органическую фазы. Водную фазу экстрагировали хлороформом 3×50 мл, объединенный органический экстракт после осушивания упаривали на ротационном испарителе,

полученный белый порошок перекристаллизовывали из этилацетата.

Выход ~25%, бесцветные кристаллы с т.пл. 107-109 ºС (из этилацетата); $[\alpha]_{578}^{21}$ + 62 (с 1.87, $CHCl_3$).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 388.2197 [M^+], $C_{22}H_{32}N_2O_2S$. Вычислено M=388.2179. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$(%)): 388 (1), 266 (1), 101 (5), 100 (100), 98 (1), 91 (8), 77 (1), 70 (1), 65 (1), 56 (4), 42 (1), 41(1).

ИК-спектр (в $CHCl_3$, с 2%), ν/см$^{-1}$: 3582 (O-H), 1602 (C=N).

ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$ δ, м.д., *J*/Гц): 0.76 (с., 3 H(8));0.7-0.85 (м., 1H(1)); 0.9 (д.д., 1H(6), 9.3, 1.0); 1.02 (с., 3 H(9)); 1.45 (с., 3 H(10)); 1.54 (д.д., 1H(2 *pro S*), 15.5, 5.4); 2.21 (д.д., 1H(2 *pro R*),15.5, 9.6); 2.56 (д.д.д., 2H(18 *pro R*), 14.0, 4.5, 4.5); 2.61 (д.д.д., 2H(18 *pro S*), 14.0, 4.5, 4.5); 2.82-2.89 (м., 2H(16)); 3.22 (д.д.д 1H(5), 6.5, 6.5, 1.0); 3.54 (АВ сист., 2H(11), $\Delta\delta_{AB}$= 90.5 Гц, J_{AB}= 12.0); 3.69-3.79 (м., 4H(17)); 7.15-7.30 (5H(ароматич.)).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$ δ, м.д.): 15.25 (C-8); 17.10 (C-1); 18.78 (C-7); 24.07 (C-6); 25.70 (C-10); 27.61 (C-9); 29.08 (C-5); 33.02 (C-11); 34.77 (C-2); 49.19 (C-3); 53.57 (C-17) 64.68 (C-18); 66.70 (C-16); 126.91 (C-15); 128.45 (C-14); 128.82 (C-13); 137.50 (C-12); 162.81 (C-4).

Библиографический список

1 Tramontini and L. Angiolini//*Tetrahedron*, **1990**, *T.* 46, №. 6, С. 1791.

2 Risch, M. Arend,// *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1994**, *T.* 33, С. 2531

3 Arend, N. Risch// *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1995**, *T.* 34, С. 2639

4 Arend, B. Westermann, N. Risch// *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1998**, *T.* 37, С. 1044

5 Горшков Н.Б. // Ломоносов 2007, Москва, Россия, **11-14.04.2007**, С.324

Реакции этил-3-оксо-3-полифтораклил-2-этоксиметилиден-пропионатов с 3-амино-5-гидроксипиразолом

Горяева М.В.,* Бургарт Я.В., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20, г. Екатеринбург, Факс: 343 374 5954; тел:343 362 3229; E-mail: pmv@ios.uran.ru

Взаимодействие этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионатов с 3-амино-5-гидроксипиразолом в тетрагидрофугане или диметилформамиде осуществляется при участии *N,N* центров пиразола с образованием 7-полифторалкил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Проведение реакции в диоксане приводит к снижению селективности процесса за счет участия *N,C* центров пиразола.

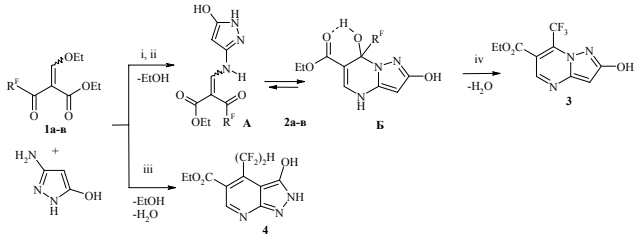
Введение

Азоло[*a*]пиримидины, содержащие мостиковый атом азота, являются структурными аналогами (изостерами) пуриновых оснований, благодаря чему они могут нарушать обмен веществ и тормозить биосинтез белков.[1] Среди них найдены новые семейства противовирусных соединений.[2] Для синтеза азолопиримидинов широко используются реакции конденсации 1,3-биэлектрофилов с аминоазолами, имеющими в β-положении *NH*-группу. В качестве 1,3-биэлектрофилов удобны 1,3-дикарбонильные соединения[3] и непредельные кетоны[4] Наиболее перспективно получение азоло[*a*]пиримидинов с функциональными группами, способными к различным трансформациям. Для этих целей подходят 1,3-дикарбонильные соединения, функционализированные по положению 2. Так, 2-арилметилиден-[5] и 2-этоксиметилиден-3-оксоэфиры[6] являются пригодными для формирования азоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих алкоксикарбонильный фрагмент. Отличительной особенностью фторалкилированных производных 3-оксоэфиров в этих синтезах является их способность образовывать устойчивые тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидины, имеющие *гем*-аминоспиртовый фрагмент при фторалкильном заместителе.[4a, 5d]

Результаты и обсуждение

В настоящей работе с целью получения потенциально биологически активных соединений изучены превращения этил-3-оксо-3-фторалкил-2-этоксиметилиденпропионатов **1а-в** с 3-амино-5-гидроксипиразолом.

Было найдено, что этил-3-оксо-3-фторалкил-2-этоксиметилиденпропионаты **1** реагируют с 3-амино-5-гидроксипиразолом в ДМФА и ТГФ по этоксиметилиден-фторацильному фрагменту, давая этиловые эфиры 2,7-дигидрокси-7-фторалкил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот **2а-в** (схема 1). Образование этих продуктов происходит с участием *N,N*-нуклеофильных центров 3-амино-5-гидроксипиразола, причем первичная аминогруппа конденсируется с этоксиметилиденовым заместителем эфира **1**, а NH-группа пиразольного цикла присоединяется по углеродному атому фторацильного фрагмента.



1, 2: R^F= CF_3 (**а**), $(CF_2)_2H$ (**б**), C_3F_7 (**в**);
Условия i: ТГФ (T= 22 °C); ii: ДМФА (T= 22 °C); iii: 1,4-диоксан, Δ; iv: CH_3CO_2H, Δ.

Схема 1

Строение полученных соединений **2** установлено с помощью ИК, ЯМР ^{1}H, ^{19}F спектроскопии и элементного анализа.

ИК спектры гетероциклов **2а-в** характеризуются присутствием полос поглощения колебаний OH- и NH-групп в области 3323-3153 см$^{-1}$ и карбонильных групп при 1680-1673 см$^{-1}$. Пониженные частоты поглощения вызваны, по-видимому, участием OH- и CO_2Et-групп в образовании ВМВС.[7]

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **2а-в,** записанные в $(CD_3)_2SO$, содержат сигналы протонов этоксильной группы в виде АВ-системы, синглетные сигналы метиновых протонов H(3) (□ ~ 5.11-5.14 м.д.), H(5) (□ ~ 7.78-7.80 м.д) и уширенные синглетные сигналы протонов двух OH групп (□ ~ 7.57-7.77 м.д, □ ~ 10.68-10.81 м.д) и протона NH (□ ~ 10.13-10.18 м.д). В спектре ^{19}F ЯМР продукта **2а** содержится синглетный сигнал атомов фтора трифторметильной группы в области □ ~ 84.45 м.д, что характерно для CF_3-группы при sp^3-гибридизованном атоме углерода циклической формы **Б**.[5d]

Однако ^{1}H и ^{19}F ЯМР спектры соединения **2в,** записанные в $(CD_3)_2SO$, помимо набора сигналов, принадлежащего циклической форме **Б** (93 %), содержат два дополнительных набора сигналов, отвечающих ***Z***- (3 %) и ***E***- (4 %) изомерам формы **А** (таблица 1). Возможность *Z,E*-изомерии для этил-2-(гет)арилметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов обнаружена нами ранее.[8]

Обнаружение способности гетероцикла **2в** к открыто-цепной изомерии побудило нас изучить спектры ЯМР ^{1}H соединений **2а-в** в различных растворителях (таблица 1).

Табл. 1.. Соотношение **Б**, **А**(***Z***) и **А**(***E***) соединений **2а-в** в растворе по данным ЯМР

соединение	**2а**	**2б**	**2в**
R^F	CF_3	$(CF_2)_2H$	C_3F_7
$(CD_3)_2SO$	**Б** – 100 %	**Б** – 100 %	**А**(***E***) – 4 % **А**(***Z***) – 3 % **Б** – 93 %
CD_3CN	**Б** – 100 %	**А**(***E***) – 4 % **Б** – 96 %	**А**(***E***) – 5 % **А**(***Z***) – 3 % **Б** – 92 %
$(CD_3)_2CO$	**Б** – 100 %	**А**(***E***) – 5 % **А**(***Z***) – 1 % **Б** – 94 %	**А**(***E***) – 10 % **А**(***Z***) – 8 % **Б** – 82 %
CD_3OD	**Б** – 100 %	**Б** – 100 %	**Б** – 100 %

Отличительной особенностью сигналов открытоцепных изомеров **А** в ^{1}H ЯМР спектре является характер резонансного поглощения =*CH* и *NH* протонов аминометилиденового фрагмента, которые наблюдаются в слабом поле в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия ~ 14 Гц, указывающей на их *транс*-расположение.[9] Сигналы атомов фтора □-CF_2-групп формы **А** в спектрах ЯМР ^{19}F соединений **2в** ($R^F = C_3F_7$) в $(CD_3)_2SO$ характеризуются сдвигом в слабое поле ($\delta_{□\text{-}CF2}$ 49.79-50.41 м.д.) по сравнению с соответствующими сигналами атомов фтора циклической формы **Б** ($\delta_{□\text{-}CF2}$ 46.26 м.д.). Отнесение ***Z***- и ***E***-изомеров формы **А** в ^{1}H ЯМР спектрах сделано на основании закономерностей, обнаруженных нами ранее для 2-алкил(арил)аминометилиден-3-оксо-3-фторалкилпро-пионатов, согласно которым протоны =*CH*- и *NH*-групп ***E***-изомера наблюдаются в более слабом поле по сравнению с соответствующими протонами ***Z***-изомера.[8]

На примере дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **2а** показано, что они способны к дегидратации при кипячении в уксусной кислоте, в результате чего получен этиловый эфир 2-гидрокси-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **3** (схема).

ИК спектр соединения **3** отличается от спектра предшественника **2а** присутствием одной полосы поглощения при 3159 см$^{-1}$, отвечающей колебаниям ОН-группы, и смещением полосы поглощения карбонильной группы сложноэфирного остатка в высокочастотную область до 1741 см$^{-1}$. В спектре ЯМР ^{1}H наряду с сигналами протонов этоксильного заместителя имеются три синглетных сигнала протонов H(3) (□ ~ 6.32 м.д.), H(5) (□ ~ 8.57 м.д) и протона ОН группы (□ ~ 9.61 м.д,.). Спектр ЯМР ^{19}F характеризуется смещением сигнала атомов фтора CF_3-группы в область 97.26 м.д., что свойственно таким группам при sp^2-гибридизованном атоме углерода.

Реакция эфира **1б** с 3-амино-5-гидроксипиразолом в кипящем 1,4-диоксане приводит к образованию смеси продуктов по данным ТСХ, из которой был выделен этиловый эфир 3-гидрокси-7-(тетрафторэтил)-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты **4** (схема). При образовании этого продукта также участвует этоксиметилиден-фторацильный фрагмент эфира **1б**, и также, вероятнее всего, на первой стадии происходит конденсация сводной аминогруппы нуклеофила с этоксиметилиденовым заместителем эфира **1б**, но дальнейшая циклизация происходит путем конденсации фторацильного остатка с атомом углерода C(4) пиразольного цикла.

Эфиры **1а,в** в реакции с 3-амино-5-гидроксипиразолом в кипящем 1,4-диоксане образуют трудноразделимую смесь продуктов.

В ИК спектре продукта **4** имеются полосы поглощения, соответствующие колебаниям OH- и NH-групп (3137, 3090 см$^{-1}$) и карбонильной группы при 1732 см$^{-1}$.

Спектр ЯМР ^{1}H соединения **4** содержит сигналы протонов этоксильной группы, синглетный сигнал протона H(6) (□ ~ 8.69 м.д), сигналы протонов NH- и OH групп (□ ~ 11.62 и 13.10 м.д). Спектр ^{19}F ЯМР продукта **4** имеет набор сигналов, отвечающих атомам фтора HCF_2CF_2-группы.

Анализируя экспериментальные данные можно сказать, что использование полярных апротонных растворителей в реакциях с эфирами **1** способствует активации *N,N*-нуклеофильных центров 3-амино-5-гидроксипиразола, что позволяет получать производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **2а-в, 3**. В отличие от этого применение слабополярного диоксана приводит к снижению селективности превращений, но для тетрафторэтилзамещенного эфира **1б** выделен продукт циклизации с участием *C,N*-центров нуклеофила - пиразоло[4,3-*b*]пиридин **4**. Также нами обнаружена возможность фторалкилсодержащих дигидроазолопиримидинов **2б,в** претерпевать кольчато-цепную изомерию, так как в твердом виде они имеют циклическое строение (форма **Б**), а в растворе в зависимости от растворителя и длины фторалкильного заместителя они могут существовать еще и в открытоцепной форме **А**.

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Perkin Elmer Spectrum One с приставкой дифракционного рассеивания. Спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker DRX-400 (^{1}H: 400 МГц, относительно $SiMe_4$, ^{19}F: 376 МГц, относительно C_6F_6). Элементный анализ был выполнен с помощью элементного анализатора Perkin Elmer PE 2400 серия 2 CHNS-O EA 1108.4. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах «Sorbfil» ПТСХ-АФ-В-УФ.

Исходные этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионаты **1а-в** получены по методике[8].

Взаимодействие эфиров 1 с 3-амино-5-гидроксипиразолом.

Метод А. Смесь эфира **1** (0.003 моль) и 3-амино-5-гидроксипиразола (0.003 моль) в ДМФА (20 мл) перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Далее реакционную массу выливали на воду, выпавший осадок фильтровали и кристаллизовали из ацетона, получили продукты **2а-в**.

Метод Б. Смесь эфира **1** (0.003 моль) и 3-амино-5-гидроксипиразола (0.003 моль) в ТГФ (20 мл) пе-

ремешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Далее реакционную массу концентрировали, выпавший осадок фильтровали и кристаллизовали из ацетона, получили продукты **2а-в.**

Этиловый эфир 2,7-дигидрокси-7-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2а). Выход по методу А 0.589 г (67 %), по методу Б 0.642 г (73 %) (светло-желтый порошок). т. пл. 191-192 ºС. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3323, 3283, 3189 (OH); 2985 (C-H вал); 1680 (C=O); 1609, 1536 (C=C, C=N); 1239-1174 (C-F). Спектр ЯМР ^{1}H ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.22 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 7.1); 4.12 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, AB - система, Δ_{AB} 0.04 м.д., J_{AB} 10.7, ^3J 7.1); 5.11 (с, 1H, H(3)); 7.68 (с, 1H, OH); 7.79 (с, 1H, H(5)); 10.18 (уш.с, 1H, OH); 10.73 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): 84.45 (с, 3F, CF_3). Найдено, %: C, 40.98; H, 3.20 1; N, 14.47. $C_{10}H_{10}F_3N_3O_4$. Вычислено, %: C, 40.96; H, 3.41; F, 19.45; N, 14.33.

Этиловый эфир 2,7-дигидрокси-7-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2б). Выход по методу А 0.683 г (70 %), выход по методу Б 0.654 г (67 %) (светло-желтый порошок) т. пл. 175-176 ºС. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3305, 3153 (OH); 3089, 2990 (C-H вал); 1673 (C=O); 1614, 1542 (C=C, C=N); 1242-1082 (C-F). Спектр ЯМР ^{1}H ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.22 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 7.1); 4.12 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, AB - система, Δ_{AB} 0.05 м.д., J_{AB} 10.7, ^3J 7.1); 5.12 (с, 1H, H(3)); 6.70 (д.д.д.д, 1H, $(CF_2)_2\underline{H}$, ^2J 54.5, ^2J 51.8, ^3J 11.9, ^3J 11.7); 7.57 (д, 1H, OH, $^4J_{F\text{-}H}$ 2.4); 7.78 (с, 1H, H(5)); 10.15 (с, 1H, OH); 10.68 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): 25.87 (д.д.т, 1F, CF_2H, $^2J_{F,F}$ 292.0, $^2J_{F\text{-}H}$ 54.5, $^3J_{F\text{-}F}$ 9.7); 31.83 (д.м, 1F, CF_2, $^2J_{F,F}$ 58.6); 32.16 (д.д.д, 1F, CF_2H, $^2J_{F,F}$ 292.0, $^2J_{F,H}$ 51.8, $^3J_{F,F}$ 10.5); 31.83 (д.д.д, 1F, CF_2, $^2J_{F,F}$ 258.6, $^3J_{F,F}$ 9.7, $^3J_{F,H}$ 2.4). Найдено, %: C, 40.56; H, 3.31; N, 12.75. $C_{11}H_{11}F_4N_3O_4$. Вычислено, %: C, 40.62; H, 3.41; F, 23.37; N, 12.96.

Этиловый эфир 2,7-дигидрокси-7-(1,1,2,2,3,3,3-гептафторпропил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2в). Выход по методу А 0.825 г (70 %), выход по методу Б 0.908 г (77 %) (светло-желтый порошок) т. пл. 188-190 ºС. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3319, 3194 (OH); 2991 (C-H вал); 1650 (C=O); 1629, 1609, 1546 (C=C, C=N); 1218-1121 (C-F). Спектр ЯМР ^{1}H ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.22 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 7.1); 4.12 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, AB - система, Δ_{AB} 0.03 м.д., J_{AB} 10.8, ^3J 7.1); 5.14 (с, 1H, H(3)); 7.77 (с, 1H, OH); 7.81 (д, 1H, H(5), ^3J 6.0); 10.13 (уш.с, 1H, OH); 10.81 (уш.д, 1H, NH(4), ^3J 6.0); **A(*E*)** (4 %) 1.06 (т, 3H, $OCH_2\underline{CH}_3$, ^3J 7.1); 4.17 (к, 2H, $O\underline{CH}_2CH_3$, ^3J 7.1); 5.59 (с, 1H, H(4')); 8.61 (д, 1H, CH, *J* 14.6), 11.01 (уш.с, 1H, OH); 11.76 (уш.д, 1H, NH, *J* 14.6); 12.16 (уш.с, 1H, NH(1')); **A(*Z*)** (3 %) 1.28 (т, 3H, $OCH_2\underline{CH}_3$, ^3J 7.0); 4.24 (к, 2H, $O\underline{CH}_2CH_3$, ^3J 7.0); 5.50 (с, 1H, H(4')); 8.61 (д, 1H, CH, *J* 14.5); 10.86 (уш.с, 1H, OH); 10.96 (д, 1H, NH, *J* 14.5); 12.06 (уш.с, 1H, NH(1')). Спектр ЯМР ^{19}F ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): **Б** (80 %) 37.09 (м, 2F, β-CF_2, AB - система, Δ_{AB} 1.26 м.д., J_{AB} 288.8); 46.26 (м, 2F, α-CF_2, AB - система, Δ_{AB} 1.73 м.д., J_{AB} 276.0); 82.32 (т, 3F, γ-CF_3, *J* 11.7); **A(*E*)** (4 %): 39.64 (м, 2F, β-CF_2); 49.79 (м, 2F, α-CF_2); 82.95 (т, 3F, γ-CF_3, *J* 9.4 Гц); **A(*Z*)** (3 %): 38.43 (м, 2F, β-CF_2); 50.41 (м, 2F, α-CF_2); 83.00 (т, 3F, γ-CF_3, *J* 9.4). Найдено, %: C, 36.63; H, 2.59; N, 12.75. $C_{12}H_{10}F_7N_3O_4$. 393.22. Вычислено C, 36.65; H, 2.65; F, 33.82; N, 10.69

Этиловый эфир 2-гидрокси-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (3). Соединение **2а** (0.001 моль) кипятили в уксусной кислоте (10 мл) в течение 2-х дней. Далее реакционную массу выливали на воду, pH среды доводили до нейтрального водным раствором соды. Выпавший осадок фильтровали и кристаллизовали из гексана. Выход 0.245 г (89 %) (желтый порошок). т. пл. 139-141 ºС. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3159 (OH); 3008, 2971 (C-H вал); 1741 (C=O); 1629, 1534 (C=C, C=N); 1266-1163 (C-F). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.41 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, ^3J 7.1); 4.59 (к, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, ^3J 7.1); 6.32 (с, 1H, H(3)); 8.57 (с, 1H, H(5)); 9.61 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/ Гц): 97.26 (с, 3F, CF_3). Найдено, %: C, 43.58; H, 2.82; N, 15.47. $C_{10}H_8F_3N_3O_3$. Вычислено, %: C, 43.65; H, 2.93; F, 20.71; N, 15.27.

Этиловый эфир 3-гидрокси-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (4). Смесь эфира **1б (**0.82 г, 0.003 моль) и 3-амино-5-гидроксипиразола (0.29 г, 0.003 моль) в 1,4-диоксане (20 мл) кипятили в течение 3 дней. Затем реакционную массу концентрировали, образовавшуюся твердь кристаллизовали из этанола. Выход 0.282 г (32 %). (оранжевый порошок) т. пл. 230-233 ºС. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3137 (OH); 3090 (C-H вал); 1732 (C=O); 1595, 1555, 1506 (C=C, C=N); 1231-1072 (C-F). Спектр ЯМР ^{1}H ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.31 (т, 3H, $OCH_2\underline{CH}_3$, ^3J 7.1); 4.35 (к, 2H, $O\underline{CH}_2CH_3$, ^3J 7.1); 6.92 (т.т, 1H, $(CF_2)_2H$, $^2J_{H\text{-}F}$ 52.0, $^3J_{H\text{-}F}$ 5.8); 8.69 (с, 1H, H(6)); 11.62 (уш.с, 1H, NH(2)); 13.10 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F ($(CD_3)_2SO$, δ, м.д., *J*/ Гц): 26.50 (д.м, 2F, CF_2H, $^2J_{F\text{-}H}$ 52.0); 53.27 (м, 2F, CF_2). Найдено, %: C, 42.80; H, 3.01; N, 13.55. $C_{11}H_9F_4N_3O_3$. Вычислено, %: C, 43.01; H, 2.95; F, 24.74; N, 13.68.

Библиографический список

1. Тюкавкина Н, Бауков Ю., Биоорганическая химия, Москва: Дрофа, **2004**.
2. Уломский Е.Н., Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., *Известия Академии наук, серия химическая,* **2005**, 713.
3. (a) *Heterocyclic compounds*, edited by Elderfield R.C., New York-London-Sydney, John Wiley & Sons, V. 8; (b) Кузнецова О.А., Филякова В.И., Пашкевич К.И., Уломский Е.Н., Плеханов П.В., Русинов Г.Л., Кодесс М.И., Русинов В.Л. *Известия Академии наук, серия химическая,* **2003**, 1190. (c) Филякова В.И., Кузнецова О.А., Уломский Е.Н., Рыбалова Т.В., Гатилов Ю.В., Кодесс М.И., Русинов В.Л., Пашкевич К.И., *Известия Академии наук, серия химическая,* **2002**, 313.
4. (a) Ненайденко И.Г., Санин А.В., Беленкова Е.С., Успехи химии, 1999, **68,** 483; (b) Десенко С.М., Гладков Е.С., Ненайденко В.Г., Шишкин О.В., Шишкина С.В., *Химия гетероциклических соеди-*

нений, **2004**, 71.
5. (a) Atwal K.S., Moreland S., *Bioorganic Medical Chemistry Letters*, **1991**, V. 1**,** 291; (b) Elgemeie G.E.H., Fathy N.M., Faddah L.M., Ebeid M.Y., Elsaid M.K., *Archiv der Pharmazie*, **1991**, V. 324, 149; (c) Fathalla O.A., Zaki M.E.A., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Incl. Medical Chemistry*, **1998**, V. 37B, 484; (d) Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кодесс М.И., Уломский Е.Н., Русинов В.Л., *Журнал органический химии*, **2004**, 40, 938.
6. (a) Pecori V.L., Clauser M., Auzzi G., Bruni F., Costanzo A., *I. Farmaco, Ed. Sci.*, **1987**, 42, 325; (b) Данагулян Г.Г., Мкртчан А.Д., Паносян Г.А., *Химия гетероциклических соединений*, **2005**, 569; (c) Sunthankar S.V., Vaidya S.D., *Indian Journal of Chemistry, Section B*, **1977**, V. 15B, 349.
7. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. *Определение строения органических соединений*, Москва: Мир, Бином, Лаборатория знаний, **2006**, 438 с.
8. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Слепухин П.А., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Чупахин О.Н., *Журнал органической химии*, **2007**, 43, 945.
9. Ионин Б.И., Ершов Б.А., Кольцов А.И., *ЯМР - спектроскопия в органической химии*, Ленинград: Химия, **1983**, с. 159.

Синтез замещённых бензо-бициклооктанонов и функционализация их введением азогруппы

Гринёв В.С.,[а] Егорова А.Ю.,[б] Любунь Е.В.[а]

[а] *Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, 410049, пр-т Энтузиастов, 13 , г. Саратов. E-mail: grinev-85@mail.ru*
[б] *Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, 410012, ул. Астраханская, 83, корп. 1, г. Саратов.*

4-Оксоалкановые кислоты способны легко взаимодействовать с бинуклеофильными реагентами ароматического ряда в различных условиях, в присутствии апротонных растворителей. С высокими выходами (до 75%) были получены трициклические системы, которые были далее введены в реакцию азосочетания. Предложена схема реакции нуклеофильного присоединения 1,2-фенилендиамина к 4-оксокислотам. Квантово-химическими расчётами было обосновано направление реакции азосочетания. Все полученные вещества охарактеризованы с помощью ИК- и ЯМР ^{1}H-спектроскопии.

Введение

Химия диазосоединений имела и имеет выдающееся значение для развития современной органической химии. Диазосоединения являются необходимым исходным материалом для синтеза веществ самого разнообразного характера. Трудно найти область органической химии, где диазосоединения не применялись бы в том или ином виде. Если даже отвлечься от обширной и разнообразной группы азокрасителей, для которых соли диазония являются основой, то и тогда можно привести ряд примеров, ярко характеризующих громадное значение диазосоединений: достаточно указать, что многие новые и ценные фармацевтические препараты (фениларсиновые кислоты, стрептоцид и др.), металлорганические соединения, фотохимические препараты и др. обязаны своим возникновением применению диазосоединений[1].

Открытие в 1932 г. антимикробных свойств у синтетического красителя 2',4'-диаминоазобензол-4-сульфамида («красный стрептоцид») впервые вызвало всеобщий интерес исследователей к искусственно получаемым в лабораториях синтетическим биологически активным веществам. И уже к концу 30-х годов были синтезированы первые целевые сульфамидные препараты («белый стрептоцид» и другие) с антимикробным действием, что положило начало фармацевтическому промышленному синтезу[2].

Кроме перечисленного, азосоединения широко используются в аналитической химии в качестве кислотно-основных индикаторов (метиловый оранжевый, конго-красный и др.)[3], специфических реагентов на ионы тяжёлых металлов[4]. В органическом фотометрическом анализе чаще применяют реакции синтеза окрашенных соединений, которыми могут быть помимо полиметиновых и хининиминовых красителей, ациформ нитросоединений также и азосоединения[5].

Кроме того, азогруппа – одна из потенциальных функциональных групп, которая может быть фотохроматичной, pH-чувствительной, редокс-активной и быть посредником передачи электронов между фоторедокс-активными группами.

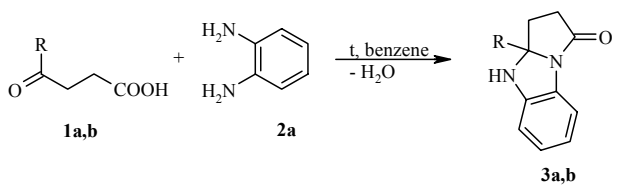
В последнее время дизайн молекулярных архитектур с имидазолом пробудил интерес к пониманию биомолекулярных взаимодействий с ионами металлов в биологии и предоставлению моделей для активных центров металлопротеинов. Например, комплексы рутения с имидазолом интересны из-за их антираковой активности.

Химия переходных металлов и ненасыщенных азотсодержащих лигандов развивалась недавно, главным образом из-за широкого ряда способных к окислению положений, разнообразной реакционной способности комплексов, прямого переноса электрона и энергии, преобразование световой энергии в электрическую, фотофизических и фотохимических свойств, интеркаляции ДНК, возможности оперировать как билдинг-блоками в супрамолекулярных массивах[6].

Результаты и обсуждение

4-Оксоалкановые кислоты способны легко взаимодействовать с бинуклеофильными реагентами ароматического ряда в различных условиях, в присутствии апротонных растворителей. Лучшие результаты получены при проведении реакции в бензоле с непрерывной азеотропной отгонкой выделяющейся воды. С высокими выходами были выделены целевые трициклические продукты.

Так, реакция **1** с 1,2-фенилендиамином **2a** проходит легко и с хорошим выходом 70–75%:



1 a: R = Ph, **b**: R = Tol

Схема 1 Взаимодействие 4-оксоалкановых кислот с 1,2-фенилендиамином.

Данные ИК-, ЯМР ^{1}H-спектроскопии также подтверждают строение трициклической структуры.

В ИК-спектрах отмечены полосы поглощения групп «Амид I» при 1695–1710 см$^{-1}$, NH при 3297–3300 см$^{-1}$. В сигналах спектров ЯМР ^{1}H отмечены: два мультиплета метиленовых звеньев 2,47–2,64 м.д. и 2,72–2,83 м.д., синглет протона группы NH 4,62 м.д. и группа сигналов ароматических колец при 6,60–7,58 м.д. (м).

Предполагаемая схема реакции представлена на **схеме 2**.

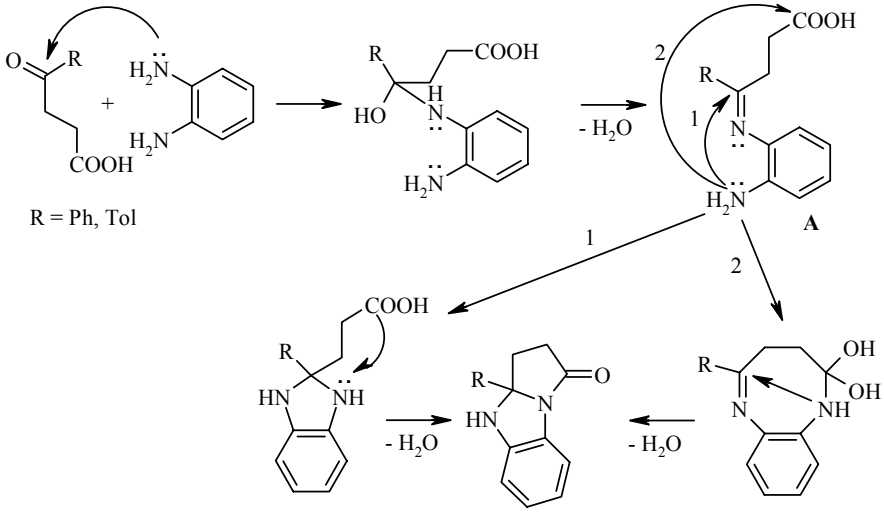


Схема 2 Предполагаемая схема реакции

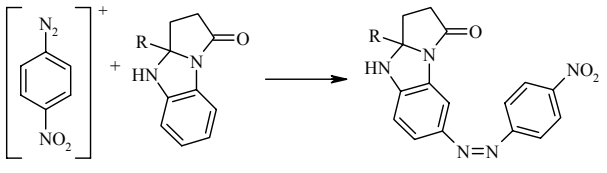
Происходит нуклеофильная атака атома азота ароматического бинуклеофила **2**, направленная на более электронодефицитный карбонильный атом углерода оксокислоты **1**.

Стабилизация интермедиата **A** возможна через атаку второго нуклеофильного центра на тот же атом углерода с последующим внутримолекулярным ацилированием и образованием трициклической системы.

Нами не исключался второй путь стабилизации – атака второй аминогруппы на атом углерода карбоксильной группы, что привело бы к образованию в качестве промежуточного соединения структуры, включающей восьмичленный цикл.

Синтезированные трициклические соединения **3a-d** были использованы в реакции азосочетания в качестве азокомпонент, так как имеют в своём составе активированное ароматическое ядро. В качестве диазокомпоненты был взят *n*-нитродиазонийхлорид.

Диазокомпонента на основе *n*-нитроанилина была приготовлена по известной методике. Реакция осуществлялась в мягких условиях, при 0°С, при мольном соотношении реагентов 1:1 в водно-спиртовой среде (**Схема 3**).



3, 4 a: R = Ph, **b**: R = Tol

Схема 3 Реакция азосочетания трициклических систем с *n*-нитродиазоний хлоридом.

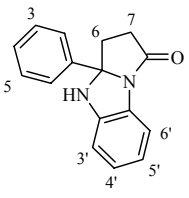
Полученные соединения представляют собой окрашенные кристаллические вещества.

Поскольку, как известно, реакция азосочетания представляет собой реакцию электрофильного замещения, с целью определить возможный её ход, были проведены квантово-химические расчёты зарядов молекул методом ССП МО ЛКАО в приближении MNDO параметризацией PM3. В молекулах трициклов **3**, согласно квантово-химическим расчётам, есть несколько нуклеофильных центров, которые могут быть подвергнуты атаке электрофильной частицы *n*-нитродиазонийхлорида. Так, у бензо-(2,3)-5-фенил-1,4-диазабицикло-[3,3,0]-октан-8-она наиболее вероятные направления атаки электрофила представлены в таблице 1 (аналогичная картина распределения зарядов наблюдается и у **3b**):

Табл. 1. Рассчитанные значения зарядов на атомах **3a**

№ атома	3’	4’	**5’**	6’	3	5
заряд	-0,18	-0,18	**-0,20**	-0,15	-0,19	-0,19

Рассматривая бензо-(2,3)-5-фенил-1,4-диазабицикло-[3,3,0]-октан-8-он **3a**, можно сказать следующее: фенильный (4-метилфенильный) заместитель как объект атаки электрофила нами не рассматривался, так как это кольцо не активировано. В молекуле имеется активированное ароматическое кольцо, и, следовательно, можно ожидать направление электрофильной атаки на один из атомов углерода, принадлежащему этому кольцу, а именно атомы углерода 3’, 4’, 5’ и 6’. Из этих атомов углерода наибольший частично отрицательный заряд сосредоточен на 5’ атоме углерода, что объясняется взаимным влиянием атомов азота.



Спектральные характеристики подтверждают приведённое направление реакции азосочетания: в

ЯМР ^{1}H спектрах отмечен мультиплет метиленовых протонов при 2,40–2,70 м.д., 2,70–2,90 м.д., отвечающих атомам углерода метиленовых групп гетероцикла, синглет протона группы NH при 4,62 м.д. и группа сигналов ароматических колец при 6,60–7,58 м.д. (м).

В ИК-спектрах полученных соединений присутствуют: в области 1700 см$^{-1}$ полоса поглощения соответствующая полосе «Амид I», в области 1516–1521 см$^{-1}$, 1339–1348 см$^{-1}$ полосы поглощения нитрогруппы, в области 1330–1337 см$^{-1}$ полоса поглощения азогруппы.

Таким образом, нами с высокими выходами были получены трициклические системы, предложена схема реакции нуклеофильного присоединения 1,2-фенилендиамина к 4-оксокислотам, произведена функционализация трициклических систем. Квантово-химическими расчётами было обосновано направление реакции азосочетания.

Библиографический список

1 К. Саундерс. Ароматические диазосоединения и их техническое применение / пер. с англ. А.М. Федоровой, под ред. проф. В.М. Родионова. М.: Редакция химической литературы ГОНТИ НКТП, 1938. 261 с.

2 А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. Основы органической химии лекарственных веществ / М.: Химия, 2001. 192 с.

3 Нейланд О.Я. Органическая химия / М.: Высш. шк., 1990. 751 с.

4 Резников В.А. Химия азотсодержащих органических соединений / Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2006. 130 с.

5 Лебедева М.И. Аналитическая химия и физико-химические методы анализа / Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2005. 216 с.

6 Chemistry of Azoimidazoles: Synthesis, Spectral Characterization, Electrochemical Studies, and X-ray Crystal Structures of Isomeric Dichloro Bis[1-alkyl-2-(arylazo)imidazole] Complexes of Ruthenium(II) / Tarun Kumar Misra, Debasis Das, Chittaranjan Sinha etc. // Inorg. Chem. 1998. Vol. 37. P. 1672–1678.

Синтез N^{ε}-[(1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил] производных L-лизина*

Груздев Д.А.,*[а] Левит Г.Л.,[а] Краснов В.П.,[а] Ольшевская В.А.,[б] Калинин В.Н.,[б] Чупахин О.Н.[а]

[а] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20. Факс: 343 374 1189; тел: 343 362 3057; E-mail: ca@ios.uran.ru*
[б] *Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28. Факс: 499 135 7933; тел 499 135 7933; E-mail: olshevsk@ineos.ac.ru*

N^{ε}-[(1,2-Дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил] и N^{ε}-[(3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил] производные L-лизина получены конденсацией (1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)уксусных кислот и метилового эфира N^{α}-трифторацетил-L-лизина в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида с последующим удалением N- и C-защитных групп остатка лизина. Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ^{1}H ЯМР и масс-спектрометрии.

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – одно из современных и перспективных направлений комбини-рованной терапии опухолей. Метод основан на способности ядер ^{10}B к распаду при облучении тепловыми нейтронами с испусканием радиоактивных частиц, локально повреждающих клетки-мишени, в результате чего случае происходит избирательная гибель клеток, насыщенных соединениями бора. В последнее десятилетие активно ведутся исследования, направленные на поиск новых агентов для БНЗТ[1]. Весьма перспективными в этом отношении являются молекулы, содержащие в своей структуре остатки *клозо*-карборанов. Актуальной остается проблема селективного транспорта карборан-содержащих соединений в опухолевые клетки. Одним из возможных путей решения этой проблемы является модификация природных биомолекул (порфиринов, нуклеозидов, аминокислот и др.) остатками карборанов[1,2]. Особый интерес представляют карбораны, содержащие в своей структуре амино и карбоксильную группы[3,4].

Известно, что аминокислоты и пептиды легче проникают через мембраны опухолевых клеток по сравнению с нормальными. В связи с этим, наиболее перспективным направлением модификации биомолекул фрагментами карборанов нам представляется получение карборан-содержащих производных природных аминокислот, в структуре которых сохранены α-амино- и карбоксильная группы, определяющие основные биохимические свойства аминокислот и их активный транспорт через клеточные мембраны.

Целью настоящей работы являлся синтез N^{ε}-[(1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил] производных L-лизина, перспективных агентов для БНЗТ.

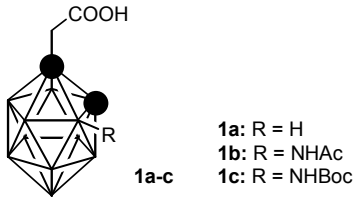


Схема 1. (1,2-Дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)уксусные кислоты.

Точками (●) помечены атомы углерода в карборановом ядре, другие вершины представляют собой атомы бора.

Результаты и обсуждение

В качестве исходных карборан-содержащих соединений использованы (1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)уксусная **1a** и N-защищенные (3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)уксусные кислоты **1b-c**[4,5] (Схема 1).

Метиловый эфир N^{α}-трифторацетил-L-лизина (**2**) был выбран в качестве исходного производного L-лизина, поскольку N^{α}-трифторацетил и C-защитная группа могут быть удалены одновременно в мягких условиях. Соединение **2** получено с выходом 80% исходя из N^{α}-трифторацетил-L-лизина обработкой хлористым тионилом в абсолютном метаноле.Конденсацию карборанилуксусных кислот **1a-c** и производного L-лизина **2** проводили карбодиимидным методом с использованием N,N'-дициклогексил-карбодиимида (ДЦК) в присутсвии 1-гидрокси-бензтриазола (HOBt) в диметилформамиде при комнатной температуре (Схема 2). Соединения **3a-c** получены с выходами 60-80%. Соединения **3b-c**, имеющие в своем составе остатки планарно-хиральных карборанов **1b-c**, представляют собой смеси диастереомеров, что подтверждено данными ^{1}H ЯМР спектроскопии.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 07-03-00684), а также в рамках Государственной программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ 3758.2008.3).*

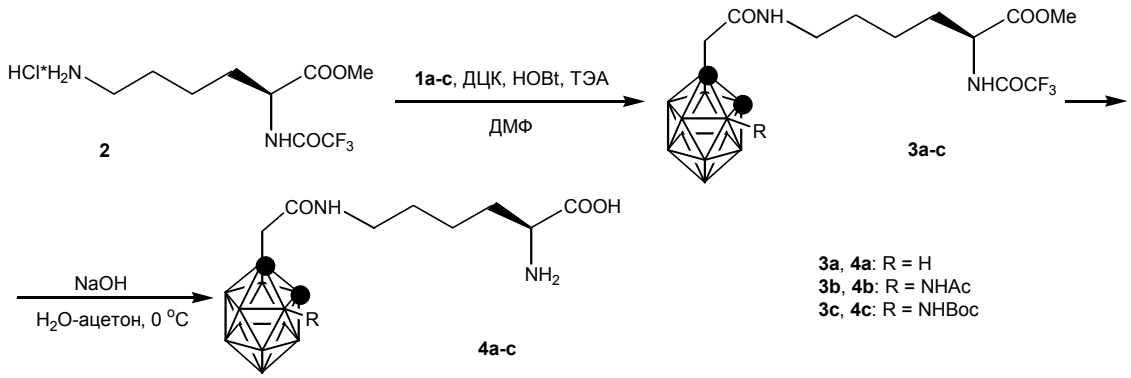


Схема 2. Синтез N^{ε}-[(1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил] производных L-лизина

Одновременное удаление N^{α}-трифторацетил и С-защитной группы остатка L-лизина проведено обработкой соединений **3a-c** 1 н. раствором NaOH при охлаждении (Схема 2). По данным ^{1}H ЯМР спектроскопии в этих условиях не происходило деборирования фрагментов *клозо*-карборана и образования *нидо*-производных, которые, как известно, могут происходить в щелочных условиях[6,7]. Соединения **4a-c** получены с выходами 80-90%.

Удаление N-Boc защитной группы производного **4c** в растворе трифторуксусной кислоты позволило получить соединение **5** с амино группой в 3-положении остатка карборана (Схема 3).

Таким образом, нами впервые получены N^{ε}-[(1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил] производные L-лизина, перспективные агенты для БНЗТ. Строение полученных соединений подтверждено данными хромато-масс-спектрометрии и ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Экспериментальная часть

(1,2-Дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)уксусные кислоты **1a-c** получены по известным методикам[4], N^{ε}-трифторацетиллизин – по методике[8]. Остальные реагенты коммерчески доступны.

Температуру плавления определяли на приборе Boetius. Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» (рабочая частота 400 МГц); растворитель – ДМСО-d_6; внутренний стандарт – тетраметилсилан; химические сдвиги приведены в δ, м.д., константы спин-спинового взаимодействия J – в Гц, буквами A и B помечены атомы водорода при общем атоме углерода. Удельное вращение определяли на поляриметре Perkin-Elmer M341. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu LCMS-2010, с квадрупольным анализатором; в позитивном или негативном режимах; ионизация химическая (APCI) либо электрораспылением (ESI); подвижная фаза ацетонитрил-вода.

N^{α}-Трифторацетил-(*S*)-лизин метиловый эфир гидрохлорид (2). Тионилхлорид (0.36 мл, 5 ммоль) добавляли по каплям к 5 мл абсолютного MeOH при −10 °C; через 10 мин при перемешивании добавляли раствор трифторацетата N^{α}-трифторацетиллизина (1.00 г, 2.8 ммоль) в 5 мл MeOH. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, оставляли на ночь, упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали смесью MeOH и диэтилового эфира 1:5 и получали соединение **2** (0.66 г, 80%) в виде бледно-жёлтых кристаллов. Т. пл. 103 °C. $[\alpha]_D$ −24.3 (c 1, MeOH). ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 9.88 д (1 H, N^{α}H, J = 5.7), 7.95 уш. с (3 H, $N^{\varepsilon}H_3^+$), 4.33 м (1 H, C^{α}H), 3.67 с (3 H, $COOCH_3$), 2.75 тр (2 H, $C^{\varepsilon}H_2$, J =7.5), 1.8 м (2 H, $C^{\beta}H_2$), 1.55 м (2 H, $C^{\delta}H_2$), 1.35 м (2 H, $C^{\gamma}H_2$). Найдено, %: C 36.93; H 5.55; N 9.52; Cl 11.95. $C_9H_{16}ClF_3N_2O_3$. Вычислено, %: C 36.93; H 5.51; N 9.57; Cl 12.11.

N^{ε}-[(3-R-1,2-Дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)-ацетил]-N^{α}-трифторацетил-(*S*)-лизина метиловый эфир (3a-c). Общая методика: к раствору (1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты **1a-c** (0.7 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляли соединение **2** (0.7 ммоль), ТЭА (0.7 ммоль), HOBt (0.7 ммоль) и ДЦК (0.7 ммоль); реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение суток; выливали в 25 мл воды; продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили $MgSO_4$, упаривали досуха. Остаток обрабатывали 4 мл ацетона; осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии на силикагеле.

N^{ε}-[(1,2-Дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)-ацетил]-N^{α}-трифторацетил-(*S*)-лизина метиловый эфир (3a). Выход 60% (в виде бесцветных кристаллов). Т. пл. 138-140 °C. $[\alpha]_D$ −12.8 (c 1,

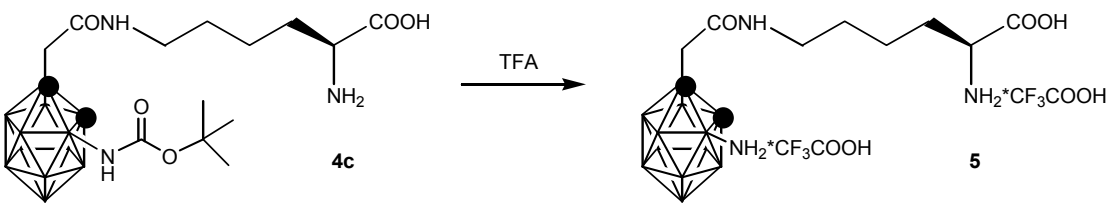


Схема 3. Удаление N-Boc защитной группы.

MeOH). ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 9.81 д (1 H, $N^{\alpha}H$, *J* = 7.4), 8.23 тр (1 H, $N^{\varepsilon}H$, *J* = 5.5); 5.11 с (1 H, CH-карборан); 4.31 ддд (1 H, $C^{\alpha}H$-лизин, *J* = 9.5, 7.4, 5.1); 3.67 с (3 H, $COOCH_3$); 3.09 с (2 H, CH_2-карборан); 3.03 м (2 H, $C^{\varepsilon}H_2$); 1.8 м (2 H, $C^{\beta}H_2$); 1.4 м (2 H, $C^{\delta}H_2$); 1.3 м (2 H, $C^{\gamma}H_2$); 1.2-2.8 м (10 H, 10×BH). MS (ESI): *m/z* = 440 $[M - H]^-$. Вычислено для $C_{13}H_{27}B_{10}F_3N_2O_4$ M 440.48.

N^{ε}-[(3-Ацетиламино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил]-N^{α}-трифторацетил-(*S*)-лизина метиловый эфир (3b). Выход 69% (в виде бесцветных кристаллов). Т. пл. 66-68 °C. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 9.81 д (1 H, $N^{\alpha}H$-лизин, *J* = 7.3); 8.37 с (1 H, NH-карборан); 8.21 тр (1 H, $N^{\varepsilon}H$-лизин, *J* = 5.3); 5.24 с (1 H, CH-карборан); 4.31 ддд (1 H, CH-лизин, *J* = 9.4, 7.3, 5.1); 3.67 с (3 H, $COOCH_3$); 3.04 м (2 H, $C^{\varepsilon}H_2$); 2.84 д (1 H, C_AH-карборан, *J* = 14.5); 2.94 д (1 H, C_BH-карборан, *J* = 14.5); 1.97 с (3 H, $COCH_3$); 1.77 м (2 H, $C^{\beta}H_2$); 1.4 м (2 H, $C^{\delta}H_2$); 1.3 м (2 H, $C^{\gamma}H_2$); 1.4-2.8 м (9 H, 9×BH). MS (ESI): *m/z* = 497 $[M - H]^-$. Вычислено для $C_{15}H_{30}B_{10}F_3N_3O_5$ M 497.53.

N^{ε}-{[3-(*трет*-Бутилоксикарбониламино)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил]ацетил}-N^{α}-трифторацетил-(*S*)-лизина метиловый эфир (3c). Выход 80% (в виде бесцветных кристаллов). Т. пл. 59-62 °C. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 9.82 д (1 H, $N^{\alpha}H$-лизин, *J* = 7.4); 8.24 тр (1 H, $N^{\varepsilon}H$-лизин, *J* = 5.4); 7.53 с (1 H, NH-карборан); 5.05 с (1 H, CH-карборан); 4.31 ддд (1 H, CH-лизин, *J* = 9.6, 7.3, 5.0); 3.67 с (3 H, $COOCH_3$); 3.02 м (2 H, $C^{\varepsilon}H_2$); 2.85 д (1 H, C_AH-карборан, *J* = 14.5); 2.98 д (1 H, C_BH-карборан, *J* = 14.5); 1.77 м (2 H, $C^{\beta}H_2$); 1.4 м (2 H, $C^{\delta}H_2$); 1.3 м (2 H, $C^{\gamma}H_2$); 1.4-2.5 м (9 H, 9×BH). MS (ESI): *m/z* = 480 $[M-{}^t\text{BuOH}-H]^-$, 579 $[M+Na]^+$. Вычислено для $C_{18}H_{36}B_{10}F_3N_3O_6$ M 555.61.

N^{ε}-[(3-R-1,2-Дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)-ацетил]-(*S*)-лизин (4a-c). Общая методика: к раствору соединения **3a-c** (0.5 ммоль) в ацетоне (4 мл) при перемешивании и охлаждении (0 °C) добавляли по каплям 1 н. раствор KOH (1.2 мл). Реакционную массу перемешивали при 10 °C в течение 16 ч, добавляли 5 мл воды, промывали диэтиловым эфиром. Водный слой отделяли, подкисляли 1 н. HCl до pH 5.5 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили $MgSO_4$ и упаривали. Остаток обрабатывали этанолом.

N^{ε}-[(1,2-Дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)-ацетил]-(*S*)-лизин (4a). Выход 90% (в виде бесцветных кристаллов). Т. пл. 184-185 °C (разл.). $[\alpha]_D$ +2.10 (c 1, MeOH). ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 8.46 тр (1 H, $N^{\varepsilon}H$, *J* = 5.3); 7.3-8.0 уш с (3 H, NH_3^+); 5.23 с (1 H, CH-карборан); 4.56 м (1 H, CH-лизин); 3.23 тр (2 H, $C^{\beta}H_2$-лизин, *J* = 5.5); 3.13 с (2 H, CH_2-карборан); 3.02 м (2 H, $C^{\varepsilon}H_2$-лизин); 1.7 м (2 H, $C^{\delta}H_2$-лизин); 1.4 м (2 H, $C^{\gamma}H_2$-лизин); 1.2-2.8 м (10 H, 10×BH). MS (ESI): *m/z* = 331 $[M+H]^+$. Вычислено для $C_{10}H_{26}B_{10}N_2O_3$ M 330.44.

N^{ε}-[(3-Ацетиламино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-лизин (4b). Выход 90% (в виде бесцветных кристаллов). Т. пл. 149-152 °C. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 8.56 с и 8.53 с (1 H, NH-карборан); 8.44 тр (1 H, $N^{\varepsilon}H$-лизин, *J* = 4.8); 5.24 с (1 H, CH-карборан); 3.48 м (1 H, CH-лизин); 3.01 м (2 H, $C^{\varepsilon}H_2$); 2.90 д (1 H, CH_A-карборан, *J* = 14.5); 3.00 д (1 H, CH_B-карборан, *J* = 14.5); 1.98 с (3 H, $COCH_3$); 1.73 м (2 H, $C^{\beta}H_2$-лизин); 1.25-1.45 м (4 H, $(CH_2)_2$-лизин); 1.2-2.6 м (9 H, 9×BH). MS (APCI): *m/z* = 388 $[M+H]^+$. Вычислено для $C_{12}H_{29}B_{10}N_3O_4$ M 387.49.

N^{ε}-{[3-(*трет*-Бутилоксикарбониламино)-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил]ацетил}-(*S*)-лизин (4c). Выход 83% (в виде бесцветных кристаллов). Т. пл. 163-165 °C. ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 8.44 м (1H, $N^{\varepsilon}H$-лизин); 7.2-8.3 уш. с (3H, $N^{\alpha}H_3^+$-лизин); 7.56 с (1H, NH-карборан); 5.09 с (1H, CH-карборан); 3.26 м (1H, $C^{\alpha}H$-лизин); 3.01 м (2H, $C^{\varepsilon}H_2$-лизин); 2.91 д (1H, CH_2-карборан, *J* = 14.6); 3.02 д (1H, CH_2-карборан, *J* = 14.6); 1.6-1.7 м (2H, $C^{\beta}H_2$-лизин); 1.40 с (9H, $COOC(CH_3)_3$); 1.25-1.4 м (4H, $(CH_2)_2$-лизин); 1.2-2.6 м (9H, 9×BH). MS (APCI): *m/z* = 444 $[M-H]^-$. Вычислено для $C_{15}H_{35}B_{10}N_3O_5$ M 445.57.

N^{ε}-{[3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил]ацетил}-(*S*)-лизин (5) (в виде трифторацетата)**.** Раствор соединения **4c** (125 мг, 0.28 ммоль) в 2.5 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при 25 °C 19 ч. Реакционную массу упаривали досуха, остаток обрабатывали гексаном. Получали 137 мг соединения **5** в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 128-132 °C (разл.). ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 8.27 м (1H, $N^{\varepsilon}H$-лизин); 8.16-8.30 м (3H, $N^{\alpha}H_3^+$-лизин); 4.45 с (1H, CH-карборан); 3.87 м (1H, $C^{\alpha}H$-лизин); 3.03 м (2H, $C^{\varepsilon}H_2$-лизин); 2.97 д (1H, CH_2-карборан, *J* = 14.6); 3.08 д (1H, CH_2-карборан, *J* = 14.6); 1.7-1.8 м (2H, $C^{\beta}H_2$-лизин); 1.3-1.4 м (4H, $(CH_2)_2$-лизин); 1.0-2.6 м (9H, 9×BH). MS (ESI): *m/z* (%) = 346 $[M+H]^+$ (100); 335 $[M-B]^-$ (71), 335 $[M+CF_3COOH-B]^-$ (62). Вычислено для $C_{10}H_{27}B_{10}N_3O_3$ M 345.45.

Библиографический список

1 Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A., Rong F.-G., Barth R.F., Codogni I.M., Wilson G. // *Chemical Reviews*. **1998**. V. 98. P. 1515.

2 Valliant J.F., Guenther K.J., King A.S., // *Coordination Chemistry Reviews*. **2002**. V. 232. P. 173.

3 Kasar R.A., Knudsen G.M., Kahl S.B. // *Inorganic Chemistry*. **1999**. V. 38. P. 2936.

4 Ol'shevskaya V.A., Ayuob R., Brechko Zh.G., Petrovskii P.V., Kononova E.G., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Kalinin V.N. // *Journal of Organometallic Chemistry*. **2005**. V. 690. P. 2761.

5 Levit G.L., Krasnov V.P., Gruzdev D.A., Demin A.M., Bazhov I.V., Sadretdinova L.Sh., Olshevskaya V.A., Kalinin V.N., Cheong C.S., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **2007**. V. 72. P. 1697.

6 Fox M.A., Wade K. // *Journal of Organometallic Chemistry*. **1999**. V. 573. P. 279.

7 Svantesson E., Pettersson J., Olin A., Markides K., Sjoberg S. // *Acta Chemica Scandinavica*. **1999**. V. 53. P. 731.

8 Weygand F., Geiger R. // *Chemische Berichte*. **1956**. V. 89. S. 647

Модифицированный температурный синтез бромида 1-бутил-3-метил-N,N'-имидазола

Груздев М.С., Червонова У.В., Гришина Е.П.

Институт химии растворов РАН, 153045, Академическая 1, Иваново E-mail*: gms@isc-ras.ru*

Бромид 1-бутил-3-метилимидазола является одной из наиболее востребованных ионных жидкостей. Отсюда встает задача по получению данного реагента с простым лабораторным оформлением синтеза, высоким выходом (>95%) и приемлемой степенью чистоты. В результате нами предложен и проведен модифицированный синтез 1-бутил-3-метилимидазолия бромида, который позволяет получать термически стабильную соль с низким содержанием воды 0.6 ÷ 0.7 %. Продукт охарактеризован по температуре плавления, тонкослойной хроматографии, данным элементного анализа, хромато-масс-, ЯМР- и ИК- спектроскопии.

Введение

Одним из приоритетных направлений современной "зеленой химии" стали процессы, которые протекают в условиях, благоприятных для окружающей среды. Примером могут являться реакции окисления, в которых как окислитель применяется воздух, или реакции, предусматривающие использование в качестве растворителей воды, а также жидкостей в до- и суперкритическом состояниях (таких, как CO_2 и др.). Ионные жидкости (ИЖ) – наиболее перспективные растворители именно с точки зрения минимального воздействия на окружающую среду, они легко отделяются и очищаются от продуктов реакции и могут быть использованы повторно[1]. С другой стороны, проведение процессов в ионных жидкостях возможно при условиях, существенно отличающихся от таковых, когда растворителями являются органические вещества и вода. Ожидается, что использование ИЖ приведет к изменению скоростей, конверсии, выхода и селективности, в особенности для каталитических процессов. В связи с этим, получение новых ионных жидкостей с заданными свойствами, оптимизация существующих методов получения известных ИЖ и изучение их свойств является актуальным.

Экспериментальная часть

Тонкослойную хроматографию осуществляли на хроматографических пластинках Silufol UV 254, Чехия. Пластинки проявляли в камере, заполненной парами йода или УФ-лампой с длиной волны 254 нм. ИК-спектры соединений были записаны на приборе Avatar 360 FT-IR ESP в области 350-4500 $см^{-1}$ в таблетках KBr и между двух пластинок сплава КРС. ЯМР-спектроскопию на ядрах ^1H и ^{13}C выполняли на приборе Bruker AC-200 (200.13 МГц), в дейтерированной воде. Внешним стандартом служил циклогексанол. Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора FlashEA 1112. Оборудование позволяет определить содержание углерода, водорода, серы и азота в образцах синтезированных соединений в результате термического окисления. Хроматограммы и масс-спектры снимали на хроматомасс-спектрометре Saturn 2000R, газноситель – гелий. Содержание воды в массовых процентах определяли амперометрическим титрованием по методу Фишера. Термогравиметрический анализ (TG) проводили на анализаторе NETZCH TG 209 F1, в токе аргона 20 мл/мин со скоростью 10°C/мин. Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) выполняли на приборе NETZCH DSC 204 F1, материал капсулы Al, масса образца ≈ 20 мг, нагрев в атмосфере N_2 от –110 до 100 °C, скорость нагрева 10 °C/мин. Капсула изготавливалась по стандартной методике непосредственно перед каждым измерением.

Синтез BMImBr проводили согласно следующей реакции:

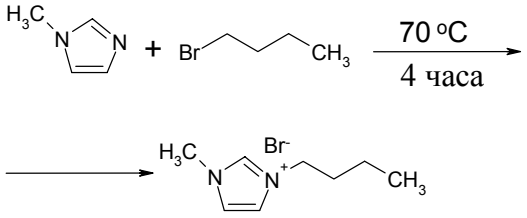


Схема 1. Реакция получения бромида 1-бутил-3-метилимидазола

Для этого по усовершенствованной нами методике в трехгорлую круглодонную колбу на 250 мл, оснащенную капельной воронкой, обратным холодильником, мешалкой и термометром, помещают 33 мл (33.75 г, 0.38 моль) 1-метил-*N,N'*-имидазола. Колбу нагревают до 70 ˚C и начинают по каплям прибавлять бромистый бутил (48 мл, 60.96 г, 0.44 моль) из капельной воронки. Добавление следует вести осторожно, при интенсивном перемешивании, т.к. реакция экзотермическая, температура может повышаться на 25 ˚C и выше. После добавления всего объема бромистого бутила наблюдается расслоение смеси на двухфазную систему (верхняя фаза – бромистый бутил). В этом случае перемешивание следует сделать более интенсивным. После растворения всего бромистого бутила в реакционной смеси, реакцию ведут еще 4 часа при температуре около 70˚C. Продукт (BMImBr) представляет собой светло-желтую жидкость, которая кристаллизуется в белую твердую массу. Выход продукта 90 г (98.5

%). $C_8H_{15}N_2Br$; M = 219.03. Вычислено, %: C 43.58; H 7.47; N 12.70; Br 36.24. Найдено, %: C 42.16; H 7.50; N 12.38; Br 37.96.

ИК, $см^{-1}$: 3100-3000 (Ar-H); 2970-2760 (-CH_2- алифатика); 1600-1480 (C-N); 1070-1000 (1,3-замещенная система); 622 (амид III).

Масс-спектр *м/z*: 219 $[M]^+$, 125 $[M - Me]^+$, 97 $[M - CH_2\text{-}CH_2\text{-}Me]^+$, 82 $[M - C(H)NC(H)\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Me]^+$.

^{1}H- ЯМР (D_2O, δ, ppm): δ = 0.8 (триплет, 3H, -CH_3); 1.21 (мультиплет, 2H, CH_3-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-N); 1.73 (мультиплет, 2H, N-CH_2-$\underline{CH_2}$-); 3.81 (синглет, 2H, N-$\underline{CH_2}$-); 4.07 (триплет, 3H, N-$\underline{CH_3}$); 7.31 (дуплет, 2H, N-$\underline{CH}$-$\underline{CH}$-N); 8.6 (синглет, 1H, N-$\underline{C(H)}$-N). ^{13}C- ЯМР BMImBr (D_2O, δ, ppm, внешний стандарт – циклогексанол): δ 13.43; 19.49; 32.01; 36.48; 50.02; 122.96; 124.20; 136.55.

Результаты и обсуждение

Развитие одного из направлений зеленой химии привело к росту потенциального применения гетероциклических солей – ионных жидкостей Особенно широк интерес к низкотемпературным ионным жидкостям (ИЖ)[1]. Бромид 1-бутил-3-метилимидазола является одной из наиболее востребованных ИЖ и зачастую выступает не только как среда проводимых в нем реакций, но и как прекурсор при создании других представителей ионных жидкостей. Отсюда встает задача по получению данного реагента с простым лабораторным оформлением синтеза, высоким выходом (>95%) и приемлемой степенью чистоты. В литературе приведены два основных метода получения бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола, как исходного реагента для получения последующих представителей ионных жидкостей. Первый заключается в проведении реакции кватернизации при повышенной температуре (110-130°C) в течение 3 – 4 часов, иногда с использованием растворителя[2]. В итоге выход целевого продукта достигает 95 – 98 %. Основной недостаток данного подхода заключается в наличии ряда примесей, которые влияют на физико-химические свойства и применение полученного продукта. Второй путь получения основан на использовании невысокой температуры (50°C) и длительного перемешивания в инертной среде (72 часа) в растворителе, что приводит к увеличению времени синтеза и росту затрат на его проведение. Выход продукта достигает 80-90 %[3]. Известно так же, что 1-бутил-3-метилимидазолия бромид чрезвычайно гигроскопическое вещество и низкой термической стабильностью. Последнее создает ряд проблем при дальнейшей работе с данной солью.

В ходе осуществленной работы нами были опробованы несколько методик синтеза 1-бутил-3-метилимидазолия бромида. А именно получение конечного продукта путем высокотемпературного синтеза; синтеза в среде растворителей как с нагревом, так и без него. В результате нами предложен и проведен модифицированный синтез 1-бутил-3-метилимидазолия бромида, который позволяет получать термически стабильную соль с низким содержанием воды 0.6 ÷ 0.7 %. Для осуществления реакции кватернизации была использована модифицированная методика непосредственного взаимодействия реагирующих веществ в небольшом избытке алкилгалогенида[4,5]. По предложенной нами методике бромистый бутил добавлялся по каплям при интенсивном перемешивании строго при температуре 70°C в течении 4 часов. В результате был получен бромид 1-бутил-3-метилимидазолия в виде белой кристаллической массы. Чистота, строение и индивидуальность продукта контролировалась по температуре плавления, тонкослойной хроматографии, данным элементного анализа, хромато-масс-, ЯМР- и ИК- спектроскопии.

Термическая устойчивость целевого соединения была установлена из результатов термогравиметрического анализа, рис. 1.

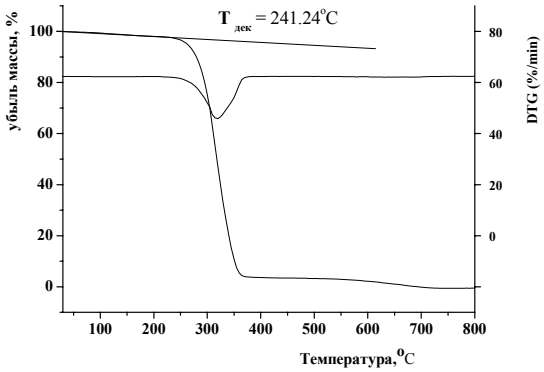


Рис. 1 Термограмма 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола.

Найдено, что начало необратимой термической декомпозиции бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола около 240 °C. На основании полученных данных можно утверждать, что использовать данное соединение можно и в качестве среды для высоко температурных синтезов.

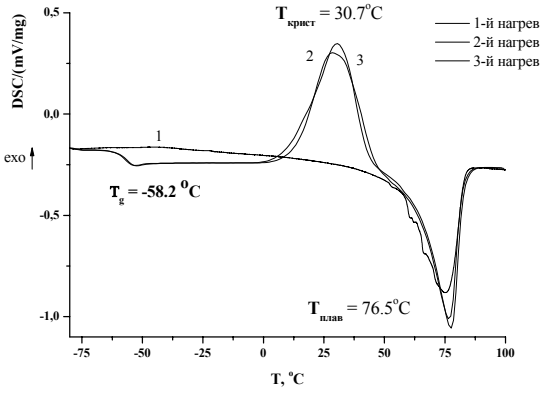


Рис.2 ДСК-кривые бромида 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазола в циклах нагрева.

С помощью метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) были изучены фазовые переходы у образцов полученного соединения,

рис. 2. Найдено, что при комнатной температуре твердое вещество находится в застеклованном состоянии. Об этом говорит отсутствие экзотермического пика кристаллизации образца при первом нагреве. Примечательно, что охлаждение образца при последующем охлаждении, перехода расплава в кристалл не наблюдается, а существует непосредственный переход в стеклообразное состояние в дальнейшем нагреве. Во втором нагреве вещество проходит возвратную точку стеклования около -58^{o}C и начинает кристаллизоваться при температуре ~ 30^{o}C. Точка плавления, характеризующая переход соли в устойчивый расплав соответствует ~ 76^{o}C. Как упоминалось выше, во всех циклах охлаждения перехода расплава в кристалл не наблюдается, а существует непосредственный переход в стеклообразное состояние при дальнейшем понижении температуры системы. Именно благодаря такому фазовому поведению достигается термическая устойчивость и малая гигроскопичность синтезированного нами бромида 1-бутил-3-метилимидазола. Было найдено, что целевое соединение с пониженной гигроскопичностью, может оставаться в твердом состоянии в атмосфере воздуха в течение суток, тогда как ионные жидкости, синтезированные другими способами уже через несколько минут поглощают до 80 весовых % от собственной массы атмосферную влагу и переходят из твердого состояния в раствор.

Результаты и выводы

Нами предложен модифицированный метод синтеза 1-бутил-3-метил-*N,N'*-имидазолия бромида, который отличается контролем температуры (не выше 75 °C), регулируемой подачей второго реагента - бромистого бутила. Данный подход позволяет получать продукт за сравнительно небольшой временной интервал, не увеличивает затраты на последующую стадию дополнительной очистки. Главным же достоинством предложенного нами подхода является снижение гигроскопичности конечного продукта, что делает его доступным для дальнейшего применения и использования в физико-химических исследованиях.

Библиографический список

3. Wassersheid P., Welton T. Ionic liquids in synthesis Wiley-VCH 2003, P. 364.
4. Dzyuba S.V., Bartsch R.A. // J. Heterocyclic Chem. – 2001, Vol. 38, P. 265-268.
5. Paulechka Y.U., Kabo G.J., Blokhin A.V., Shaplov A.S., Lozinskaya E.I., Vygodskii Ya.S. // J. Chem. Thermodynamics. – 2007, Vol. 39, P. 158-166.
6. Bonhote P., A.-Dias P., Papageorgion N., Kalyanasundaram K., Grätzel M. // Inorg. Chem. 1996. V. 35. P. 1168-1175.
7. Carda-Broch S., Berthod A., Armstrong D.W. // Anal Bioanal Chem. 2003. V. 375. P.191.

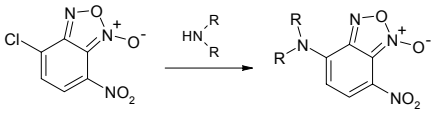
О реакциях 4,6-дигалогенбензофуроксанов с аминами

Девяшина А.Е., Кузнецова А.С., Бочарова Е.А.

Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, 660060 г. Красноярск ул. А. Лебедевой, 89, Красноярск. Факс: 391 222 2892; тел: 391 223 5233; E-mail: bocharova@kspu.ru

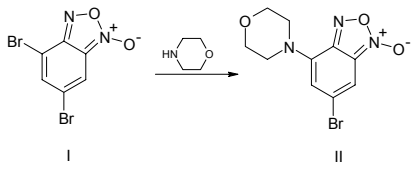
4,6-Дигалогенбензофуроксаны взаимодействуют со вторичными аминами преимущественно по положению 4.

Известно, что галогенбензофуроксаны легко реагируют с нуклеофилами в случае активирующего действия нитрогруппы[1] (1).



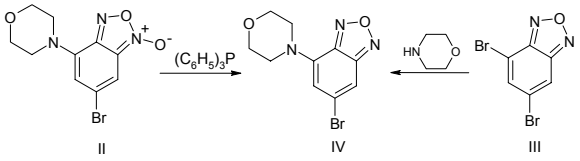
(1)

Нами найдено, что 4,6-дибромбензофуроксан (I) реагирует со вторичными аминами путем замещения одного из атомов брома (2).



(2)

Встречным синтезом установлено, что в фуроксане (I) замещению подвергается галоген, находящийся в положении 4, поскольку дезоксигенирование фуроксана (II) приводит к фуразану (IV) (3).



(3)

Структура вещества IV подтверждена методами ПМР и РСА.

Таким образом, нами установлено, что 4,6-дигалогенбензофуроксаны взаимодействуют со вторичными аминами преимущественно по положению 4.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H получены на спектрометре Bruker DRX (500 мГц), растворители – ДМСО–d_6, внутренний стандарт – ТМС, протекание реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ в толуоле на пластинах Silufol UV-254. Температуру плавления измеряли на микронагревательном столике Boetius.

4-Морфолино-6-бромбензофуроксан (II). К 2.94 г (0.01 моль) 4,6-дибромбензофуроксана в 20 мл диоксана прибавляли 2 мл (0.02 моль) морфолина, перемешивали при 50-60 ^{0}C 6 ч., затем кипятили 1 ч. Разбавляли водой, отфильтровывали, высушивали, перекристаллизовывали из бензола с гептаном (1:5). Выход ~ 60 %. т. пл. 208-209 ^{0}C. Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.58 т (4H, 2CH_2), 3.78 т (4H, 2CH_2), 6.57 с, 7.15 с (2H, $H_{аром.}$). $C_{10}H_{10}BrN_3O_3$. Вычислено, %: C 40.00; H 3.33; N 14.00.

Дезоксигенирование 4-морфолино-6-бромбензофуроксана. К 0.15 г (0.0005 моль) 4-морфолино-6-бромбензофуроксана в 3 мл *м*-ксилола прибавляли 0.2 г трифенилфосфина, кипятили около 3 ч. Реакционную смесь анализировали хроматографически. Обнаруживали: R_f (4-морфолино-6-бромбензофуроксана) = 0.5; R_f (4-морфолино-6-бромбензофуразана) = 0.4. После полного превращения вещества II отгоняли большую часть *м*-ксилола. Из остатка осаждали гептаном 4-морфолино-6-бромбензофуразан.

4-Морфолино-6-бромбензофуразан (IV). К 2.8 г (0.01 моль) 4,6-дибромбензофуразана в 30 мл ДМСО прибавляли 5 мл (0.05 моль) морфолина. Выдерживали при 20-25 ^{0}C 100 ч. Разбавляли водой, отфильтровывали, высушивали, перекристаллизовывали из гептана. Выход ~ 70 %, т. пл. 144-145 ^{0}C. Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.63 т (4H, 2CH_2), 3.80 т (4H, 2CH_2), 6.59 с, 7.67 с (2H, $H_{аром.}$). Найдено, %: C 42.44; H 3.56; N 14.10. $C_{10}H_{10}BrN_3O_2$. Вычислено, %: C 42.25; H 3.52; N 14.79.

Библиографический список

1 Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Головикова Т.И. *Химия фуроксанов (строение и синтез)*. М.: Наука, **1981**. 328 с.

Использование тандемной системы хиральных фаз для ВЭЖХ анализа энантиомерного состава 1-замещённых 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов

Дёмин А.М.,*[а] Гришаков А.Н.,[а] Левит Г.Л.,[а] Ольшевская В.А.,[б] Калинин В.Н.,[б] Краснов В.П. [а]

[а] *Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620041, Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22. Факс: (343) 369-30-58; тел.: (343) 362-33-45; E-mail: demin@ios.uran.ru*
[б] *Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28*

Исследована возможность использования тандемной системы колонок с хиральными неподвижными фазами Chiralcel OD-H и Chiralcel AD для анализа энантиомерного состава 1-Me-, 1-Ph-, и 1-*i*-Pr-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов методом ВЭЖХ. Показано, что тандемная система является более универсальной и удобной в использовании по сравнению с отдельно применяемыми колонками.

Введение

Карбораны в настоящее время рассматриваются как соединения, перспективные для создания лекарственных препаратов, особенно, для бор-нейтронозахватной терапии рака (БНЗТ)[1-5].

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), в том числе и на хиральных неподвижных фазах (ХНФ), широко применяется для разделения и анализа каркасных бороорганических соединений самых различных классов[6-8]. В качестве ХНФ в этих целях наиболее часто используются фазы на основе β-циклодекстрина (β-CD) как модифицированного (ацетил-β-CD для обращенно-фазовой хроматографии), так и немодифицированного. Хотя, Chiralcel OD-H и Chiralpac AD применяются для разделения энантиомеров разнообразных органических и элементорганических соединений[9], в литературе отсутствуют данные об их использовании для анализа хиральных каркасных бороорганических соединений.

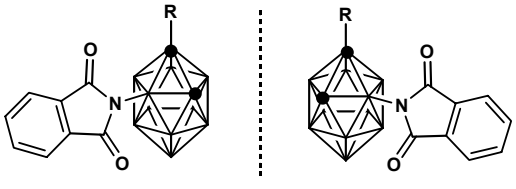


Рис. 1. Энантиомеры *N*-фталоил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов

Ранее нами были найдены условия разделения энантиомеров *N*-фталоил-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов **1-3** (рис. 1) методом ВЭЖХ на ХНФ Chiralcel OD-H и Chiralpac AD[10]. Данные ВЭЖХ соединений **1-3** (фактор ёмкости по первому элюируемому компоненту (k'_1), коэффициент разделения (α) и коэффициент разрешения (R_s)) приведены в табл. 1.

Важно отметить, что если для *N*-фталоил-3-амино-1-*i*-Pr-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана (**3**) не удалось найти удовлетворительных условий разделения на сорбенте Chiralcel OD-H, то использование хиральной фазы Chiralpac AD позволило добиться вполне хороших показателей разделения. *N*-Фталоил-3-амино-1-Ph-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (**2**) имел хорошие показатели разделения на обеих хиральных фазах, наилучший результат был получен при использовании Chiralpac AD (табл. 1). Вместе с тем, сорбент Chiralpac AD оказался непригодным для разделения *N*-фталоил-3-амино-1-Me-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана (**1**).

Таким образом, было показано, что для эффективного разделения соединений данного ряда необходимо использовать обе ХНФ.

Целью данной работы является исследование возможность использования тандемной системы колонок Chiralcel OD-H и Chiralcel AD для анализа энантиомерного состава 1-Me-, 1-Ph-, и 1-*i*-Pr-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов методом ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение

Для оценки энантиомерной чистоты соединений **1-3** нами была применена тандемная система колонок Chiralcel OD-H и Chiralcel AD. Сведений по использованию вышеуказанных колонок в виде тандемной системы или в виде систем с другими хроматографическими колонками в литературе обнаружить не удалось, хотя известен ряд примеров использования других тандемных систем – последовательно соединённых колонок с обращённой (или нормальной) фазой и колонок с хиральным сорбентом[11-19].

Основным условием проведения анализа на тандемной системе является возможность использования элюента, позволяющего достигать эффективного разделения анализируемых смесей на обеих неподвижных фазах, составляющих систему. Ранее для анализа энантиомерного состава на Chiralcel OD-H и Chiralcel AD в качестве элюента была использована смесь гексан : *i*-PrOH в соотношении 40:1 или 80:1. Поэтому для разделения энантиомерных смесей на тандемной системе в качестве элюента нами были исследованы те же смеси гексана и *i*-PrOH.

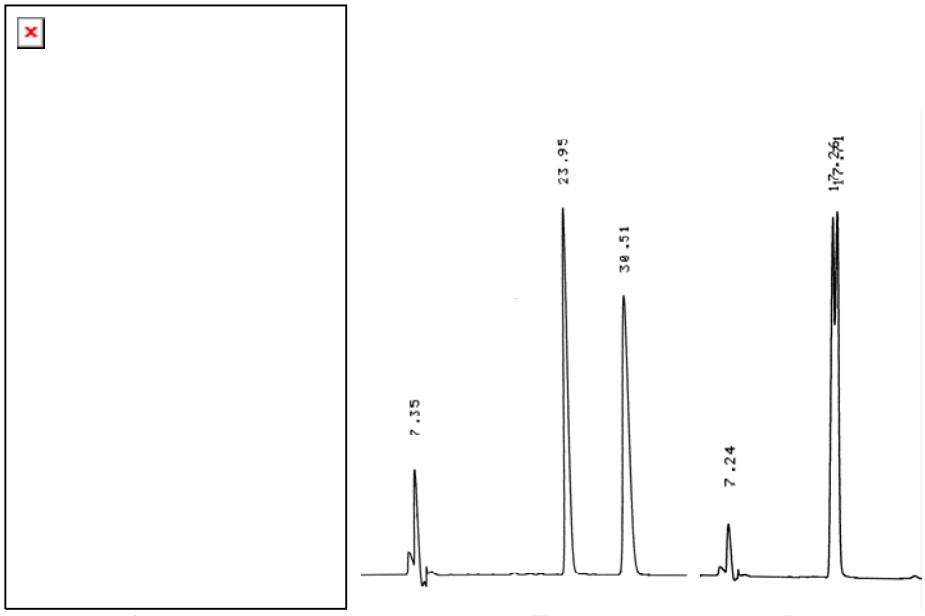
Табл. 1. Данные ВЭЖХ на ХНФ Chiralcel OD-H и Chiralpac-AD соединений **1-3**

№ соединения	ХНФ [a]	Элюент – гексан- *i*-PrOH	Конфигурация	τ_R, мин	k'$_1$	α	R_s
1 (R = Me)	A	40:1	*S*	15.51	3.23	1.36	5.40
			R	21.12			
	B	80:1	*S*	11.16	1.97	1.05	0.57
			R	11.67			
	A+B	40:1	*S*	25.11	2.40	1.23	2.42
			R	30.81			
		80:1	*S*	30.91	3.19	1.25	1.92
			R	38.67			
2 (R = Ph)	A	40:1	*S*	10.02	1.73	1.12	1.61
			R	11.22			
	B	80:1	*S*	16.51	3.39	1.56	8.60
			R	25.69			
	A+B	40:1	*S*	23.81	2.26	1.28	2.67
			R	30.38			
		80:1	*S*	31.68	3.31	1.31	2.59
			R	41.10			
3 (R = *i*-Pr)	A	40:1	*S*	12.18	2.32	1.03	0.59
			R	12.56			
	B	80:1	*S*	8.12	1.16	1.12	1.11
			R	9.09			
	A+B	40:1	*S*	17.32	1.38	1.03	0.27
			R	17.81			
		80:1	*S*	22.13	2.13	1.06	1.05
			R	23.35			

[a] ХНФ: A – Chiralcel OD-H; B – Chiralpac-AD; A+B – тандемная система Chiralcel OD-H и Chiralpac-AD.

Данные ВЭЖХ на тандемной системе соединений **1-3** приведены в табл. 1.

При использовании в качестве элюента смеси гексан : *i*-PrOH 40:1 не удалось подобрать удовлетворительных условий разделения только для производного 3-амино-1-*i*-Pr-карборана **3** (Рис 2). Использование системы гексан : *i*-PrOH 80:1 привело к небольшому увеличению времён



А **Б** **В**

Рис. 2. Хроматограммы *N*-фталоил-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов **1** (**А**), **2** (**Б**) и **3** (**В**); тандемная система Chiralcel OD-H и Chiralpac-AD, элюент – гексан : *i*-PrOH 40:1

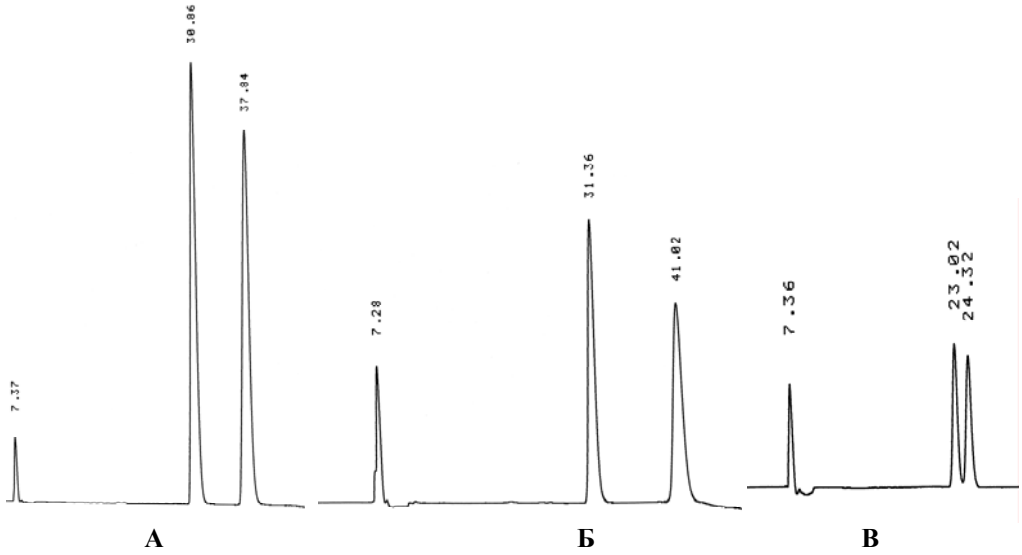


Рис. 3. Хроматограммы *N*-фталоил-3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов **1** (**А**), **2** (**Б**) и **3** (**В**); тандемная система Chiralcel OD-H и Chiralpac-AD, элюент – гексан : *i*-PrOH 80:1

удерживания, при этом коэффициенты разделения исследованых соединений улучшились, в результате, удалось добиться разделения энантиомерных смесей всех исследованных соединений (рис. 3).

Сравнивая данные, полученные при использовании колонок Chiralcel OD-H и Chiralcel AD по отдельности и их тандемной системы (табл. 1), можно отметить снижение показателей разделения для исследованных соединений **1-3** в случае использования тандемной системы. Однако, в целом, тандемная система является гораздо более универсальной и удобной в использовании по сравнению с отдельно применямыми колонками, так как позволяет проводить анализ существенно экономя время эксперимента и значительно снижая расход растворителей, необходимых для переустановки колонок, настройки и уравновешивания хроматографической системы.

Экспериментальная часть

ВЭЖХ анализ проводили на хроматографе в составе: насос «L-4000A Intelligent Pump», детектор «L-4000A UV Detector», интегратор «D-2500A Chromato-Integrator» («Hitachi», Japan) на колонках 4.6×250 мм, заполненных сорбентами «Chiralcel OD-H» или «Chiralpac AD», 5 μм («Daichel Chemical Industries Ltd», Japan) (колонки использовались либо по отдельности, либо соединялись последовательно), ввод пробы при помощи крана Reodine с объёмом петли 20 μл. Мобильная фаза предварительно была профильтрована через фторопластовую мембрану МФФК-3 (0.45 мкм) (НПФ «Биохром», Россия) и дегазирована. Температура колонки во время анализа 20±2 °C. Скорость подачи подвижной фазы 1 мл/мин. УФ детектирование при λ 230 нм. Образцы растворяли в минимальном количестве хлороформа, объём полученных растворов доводили соответствующей подвижной фазой до получения концентрации образца 1.0 мг/мл. Анализ каждого образца проводился в 3-4-х параллелях.

Библиографический список

1 Bregadze V.I. // *Chemical Reviews*. **1992**. *V. 92*. P. 209.

2 Сиваев И.Б., Брегадзе В.И. // Российский Химический Журнал. **2004**. *Т. 48*. С. 109.

3 Hawthorne M.F. // *Angewandte Chemie*, *Int. Ed. Engl*. **1993**. *V. 32*. P. 950.

4 Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A., Rong F.-G., Barth R.F., Codogni I.M., Wilson J.G. // *Chemical Reviews*. **1998**. *V. 98*. P. 1515.

5 Valliant J.F., Guenther K.J., King A.S., Morel P., Schaffer P., Sogbein O.O., Stephenson K.A., *Coordination Chemistry Reviews*. **2002**. *V. 232*. P. 173.

6 Grüner B., Plzák Z. // *Journal of Chromatography A*. **1997**. *V. 789*. P. 497.

7 Grüner B., Holub J., Plešek J., Vaněk T., Votavová H. // *Journal of Chromatography A*. **1998**. *V. 793*. P. 249.

8 Ильин М.М., Зиневич Т.В., Писарева И.В., Чижевский И.Т., Даванков В.А. // *Известия Академии наук, Серия химическая*. **2000**. С. 759.

9 Yashima E. // *Journal of Chromatography A*. **2001**. *V. 906*. P. 105.

10 Demin A.M., Levit G.L., Grishakov A.N., Sadretdinova L.Sh., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Krasnov V.P. // *EUROBORON 4*, Bremen, Germany. **2-6 September 2007**. P. 128.

11 Iida T., Matsunaga H., Fukushima T., Santa T., Homma H., Imai K. // *Analitical Chemistry*. **1997**. *V. 69*. P. 4463.

12 D'Acquarica I., Gasparrini F., Giannoli B., Badaloni E., Galletti B., Giorgi F., Tinti M.O., Vigevani A. // *Journal of Chromatography A*. **2004**. *V.1061*. P. 167.

13 Piyatheerawong W., Iwasaki Y., Yamane T. // *Journal of Chromatography A*. **2005**. *V.1068*. P. 243.

14 Huidobro A.L., Rupérez F.J., Barbas C. // *Journal of Chromatography A*. **2006**. *V.1119*. P. 238.
15 Cacciola F., Jandera P., Hajdú Z., Česla P., Mondello L. // *Journal of Chromatography A*. **2007**. *V.1149*. P. 73.
16 Nyiredy Sz., Szűcs Z., Szepesy L. // *Journal of Chromatography A*. **2007**. *V.1157*. P. 122.
17. Deng L., Nakano H., Iwasaki Y. // *Journal of Chromatography A*. **2007**. *V.1165*. P. 93.
18 Eggink M., Romero W., Vreuls R.J., Lingeman H., Niessen W.M.A., Irth H. // *Journal of Chromatography A*. **2008**. *V.1188*. P. 216.
19 Jander P., Česla P., Hájek T., Vohralík G., Vyňuchalová K., Fischer J. // *Journal of Chromatography A*. **2008**. *V.1189*. P. 207.

Внутримолекулярная циклизация 3-(N,N-диалкиламино)-3-алкилсульфанил-2-арилазоакрилонитрилов *

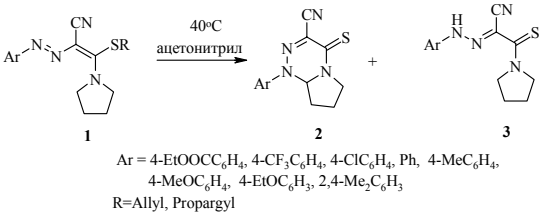
Дерябина Т.Г.,*[а] Бельская Н.П.,[б] Кочетова Н.А.,[б] Бакулев В.А.[б]

[а] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 6260219, ул. С.-Ковалевской, 20, г. Екатеринбург. Тел: 343 362 3341; E-mail: flumd@mail.ru*
[b] *Уральский государственный технический университет, 620002, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Факс: 343 274 5483; тел: 323 375 4888; E-mail: belska@htf.ustu.ru*

Проведено исследование процесса внутримолекулярной циклизации алкилсульфанил-3-бензилметиламино-2-арилакрилонитрилов, и показано, что они в мягких условиях циклизуются в 2-арил-4-метил-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрилы и 2-арил-4-бензил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро[1,2,4]-триазин-6-карбонитрилы.

Введение

Ранее было установленно, что 3-аллил- и 3-пропаргилсульфанил-2-арилазо-3-пирролидин-1-ил-акрилонитрилы **1** в различных органических растворителях (бензол, хлороформ, ацетонитрил) уже при комнатной температуре легко циклизуются в гексагидропирроло[2,1-c][1,2,4]триазины **2**. Образование новой связи происходит с участием одного из атомов азота азогруппы и α-атома углерода



Ar = 4-EtOOCC$_6$H$_4$, 4-CF$_3$C$_6$H$_4$, 4-ClC$_6$H$_4$, Ph, 4-MeC$_6$H$_4$, 4-MeOC$_6$H$_4$, 4-EtOC$_6$H$_3$, 2,4-Me$_2$C$_6$H$_3$
R=Allyl, Propargyl

Схема 1

пирролидина[1] (Схема 1).

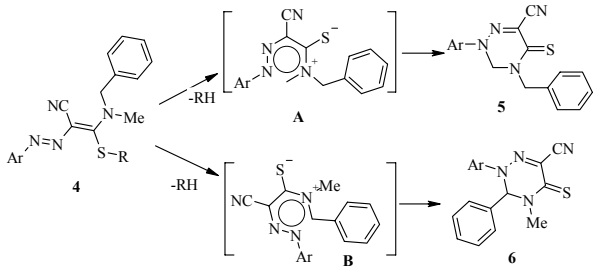
Целью нашей работы явилось исследование реакции внутримолекулярной циклизации 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-*трет*-диалкиламино-акрилонитрилов для определения области распространения обнаруженных ранее превращений и влияния различных структурных факторов.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что для соединений **4**, содержащих два несимметричных алкильных заместителя у атома азота S,N-ацетального фрагмента возможна реализация двух альтернативных направлений циклизации с участием одного из заместителей *трет*-аминогруппы (Схема 2).

Нагревание S,N-Ацеталей **4 a-c**, содержащих аллильную и пропаргильную группу у атома серы в ацетонитриле, а также электроноакцепторные группы в ароматическом цикле (NO_2, CF_3, Cl) привело к образованию новых продуктов, выделить которые нам удалось с помощью жидкостной колоночной хроматографии.

Полученные соединения представляли собой светло-желтые кристаллические вещества, доказательство строения которых проводили с помощью



Ar = 4-NO$_2$ C$_6$H$_4$(**a**), 4-CF$_3$C$_6$H$_4$(**b**), 4-ClC$_6$H$_4$(**c**), Ph (**d**), 4-MeOC$_6$H$_4$(**d**), 4-EtOC$_6$H$_4$ (**e**), 4-BnOC$_6$H$_4$(**f**)
R = Allyl, Propargyl

Схема 2

спектральных методов (ЯМР ^{1}H-спектроскопии и масс-спектрометрии) и данных элементного анализа.

Наиболее характерным в спектрах ^{1}H ЯМР продуктов циклизации 3-бензилметиламино-3-цианометилтиосульфанил-2-арилазоакрилонитрилов **4**, содержащих электроноакцепторные группы в ароматическом цикле (NO_2, CF_3, Cl) является присутствие в области слабого поля синглета CH-протона при 7.68 м.д. и синглета группы N-CH_3 при 3.59 м.д. в сильном поле. В целом, положение сигналов в спектрах ^{1}H и ^{13}C ЯМР, а также характер их расщепления свидетельствует об образовании 2-арил-4-метил-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрилов **6**.

Рентгеноструктурный анализ кристалла триазина **6b**, полученного из разбавленного этилового спирта, полностью подтверждает строение полученного соединения (Рис. 1). Интересно отметить, что кристалл соединения **6b** включает две молекулы продукта, представляющие собой *R*- и *S*-изомеры.

* *Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 08-03-00376а).*

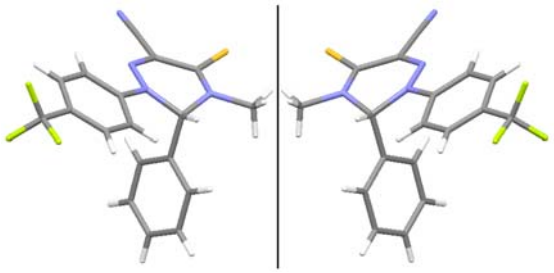


Рис. 1 Рентгеноструктурный анализ 2-(4-трифторметилфенил)-4-метил-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (из этанола)

Трансформация 3-бензилметиламино-3-аллилсульфанил-2-(4-метоксифенилазо)-акрилонитрилов **2-3e** (R=OMe) в аналогичных условиях приводит к образованию другого циклического продукта, отличающегося по спектрам ^{1}H и ^{13}C ЯМР от продуктов **6**. Так в спектре ^{1}H ЯМР присутствуют два двухпротонных синглета в области 5.55 и 5.19 м.д. H(C3) и NCH_2 бензильного фрагмента. В этом случае образование новой C-N связи происходит за счет атома углерода метильной группы и продуктом реакции является 2-арил-4-бензил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил **5d.**

Исследование реакции трансформации пропаргилсульфанилакрилонитрилов **3e,f** в ацето-нитриле при температуре 40 ^{o}C и при комнатной температуре показало, что для этих соединений образуется смесь двух триазинов **5** и **6**. Однако выделить в чистом виде и идентифицировать спектральными данными, а также данными элементного анализа удалось только триазинопроизводные **6e,f** с выходами 36 и 37%, соответственно. Для определения точного соотношения образующихмя триазинов мы провели реакцию в ячейке ЯМР спектрометра. Измерение спектров ЯМР ^{1}H реакционной массы после завершения превращения позволило определить, что циклические продукты образуются примерно в равных соотношениях.

Следует отметить существенное увеличение скорости реакции внутримолекулярной циклизации для 3-бензилметиламино-3-цианоалкилсульфанил-2-арилазо-акрилонитрилов **4** по сравнению с ранее изученными превращениями соединений **1**, содержащими в тиоаминальной группе пирролидиновый фрагмент. Для 3-бензилметил-амино-3-цианопропаргилсульфанил-2-арилазоакрилонитрилов **4** по данным ТСХ превращение завершается полностью уже через три часа.

Анализ результатов проведенных экспериментов по исследованию реакции внутримолекулярной циклизации 3-бензилметиламино-2-(4-арилазо)-3-алкилсульфанилакрилонитрилов **4** показал, что введение нециклического *трет*-алкиламиного фрагмента в структуру S,N-ацеталей приводит к увеличению их склонности к трансформации в триазины по сравнению с **3**-алкилсульфанил-2-арилазо-3-(пирролидин-1-ил)-акрилонитрилами **1**.

Следует отметить, что присутствие в структуре S,N-ацеталей **4** несимметричных алкильных заместителей приводит к реализации обоих из двух альтернативных вариантов циклизации.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системах хлороформ; хлороформ: ацетон:гексан (1:1:2); этилацетат:гексан (1:2). Спектры ^{1}H ЯМР получены на спектрофотометрах «Bruker WM–250» (250.13 MHz) и «Bruker DRX–400» (400 MHz для ^{1}H 100 MHz для ^{13}C), внутренний стандарт ТМС; масс–спектры зарегистрированы на спектрометре «Varian MAT 311A», ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в источник. Температуры плавления не скорректированы. Разделение и очистку веществ проводили с помощью жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 0.035-0.070 мм, 60Å (Acros Organics).

Синтез 2-арил-4-метил-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрилов. Основная методика: Раствор 1 ммоль 3-алкилсульфанил-3-арилазо-3-диалкиламиноакрилонитрилов в 5 мл ацетонитрила выдерживают при 40ºС 3-4 часа (ТСХ). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток разделяют с помощью жидкостной хроматографии (элюент: хлороформ-гексан-ацетон, 5:5:1).

4-Метил-2-(4-нитрофенил)-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил 6a: Выход: 63 %. Т.пл.: 46ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 8.29 и 7.84 (AA'XX', 4H, *J*=9.3 Гц, Ar); 7.66 (с, 1H, CH); 7.42-7.34 (м, 3H, Ar); 7.32-7.23 (м, 2H, Ar); 3.58 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр, *m/z* (**I**, %): 351 (M^+, 41.3%). Вычислено для $C_{17}H_{13}N_5O_2S$: C, 58.11%; H, 3.73%; N, 19.93%. Найдено: C, 58.03%; H, 3.66%; N, 19.84%.

4-Метил-2-(4-трифторметилфенил)-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил 6b: Выход: 76 %. Т.пл.: 158ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.81 и 7.74 (AA'XX', 4H, *J*=8.8 Гц, Ar); 7.62 (с, 1H, CH); 7.47-7.36 (м, 3H, Ar); 7.31-7.19 (м, 2H, Ar); 3.58 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр, *m/z* (**I**, %): 374 (M^+, 55.6%). Вычислено для $C_{18}H_{13}F_3N_4S$: C, 57.75%; H, 3.50%; N, 14.96%. Найдено: C, 57.63%; H, 3.45%; N, 14.87%.

4-Метил-3-фенил-2-(4-хлорфенил)-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил 6c: Выход: 84 %. Т.пл.: 62ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.63 и 7.56 (AA'XX', 4H, *J*=9.5 Гц, Ar); 7.58 (с, 1H, CH); 7.48-7.43 (м, 3H, Ar); 7.27-7.21 (м, 2H, Ar); 3.56 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр, *m/z* (**I**, %): 340 (M^+, 36.9%). Вычислено для $C_{17}H_{13}ClN_4S$: C, 59.91%; H, 3.84%, N, 16.44%. Найдено: C, 59.84%; H, 3.71%, N, 16.36%.

4-Метил-2-(4-метоксифенил)-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил 6d: Выход: 73 %. Т.пл.: 70ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.51 и 6.96 (AA'XX', 4H, *J*=10.3 Гц, Ar); 7.46 (с, 1H, CH); 7.44-7.36 (м, 3H, Ar); 7.26-7.19 (м, 2H, Ar); 3.80 (с, 3H, OCH_3)); 3.55 (с, 3H,

NCH_3). Масс-спектр, *m/z* (**I**, %): 336 (M^+, 81.3%). Вычислено для $C_{18}H_{16}N_4OS$: C, 64.27%; H, 4.79%; N, 16.65%. Найдено: C, 64.19%; H, 4.71%; N, 16.56%.

4-Бензил-2-(4-метоксифенил)-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил 5d: Выход: 86 %. Т.пл.: 142ºC. Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.42 (д, 2H, *J*=9.1 Гц, Ar); 7.38-7.33 (м, 4H, Ar); 7.31-7.26 (м, 1H, Ar); 7.02 (д, 2H, *J*=9.1 Гц, Ar); 5.54 (с, 2H, CH_2); 5.20 (с, 2H, CH_2)); 3.78 (с, 3H, OCH_3). Масс-спектр, *m/z* (**I**, %): 336 (M^+, 71.6%). Вычислено для $C_{18}H_{16}N_4OS$: C, 64.27%; H, 4.79%; N, 16.65%. Найдено: C, 64.24%; H, 4.70%; N, 16.61%.

4-Метил-3-фенил-2-(4-этоксифенил)-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил 6e: Выход: 67 %. Т.пл.: 154ºC. Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.51 и 7.04 (AA'XX', 4H, *J*=9.1 Гц, Ar); 7.51 (с, 1H, CH); 7.48-7.42 (м, 3H, Ar); 7.26-7.19 (м, 2H, Ar); 4.04 (к, 2H, *J*=7.2 Гц, OCH_2)); 3.55 (с, 3H, NCH_3); 1.32 (т, 3H, *J*=7.2 Гц, CH_3). Масс-спектр, *m/z* (**I**, %): 350 (M^+, 78.6%). Вычислено для $C_{19}H_{18}N_4OS$: C, 65.12%; H, 5.18%; N, 15.99%. Найдено: C, 65.05%; H, 5.11%; N, 15.87%.

2-(4-Бензоксифенил)-4-метил-3-фенил-5-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-[1,2,4]триазин-6-карбонитрил 9f: Выход: 62 %. Т.пл.: 147ºC. Спектр ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д. *J* (Гц): 7.58-7.16 (м, 13H, Ar); 7.40 (с, 1H, CH); 7.03 (т, 1H, *J*=8.0 Гц, Ar); 5.09 (с, 2H, OCH_2) 3.54 (с, 3H, NCH_3). Масс-спектр, *m/z* (**I**, %): 412 (M^+, 52.1%). Вычислено для $C_{24}H_{20}N_4OS$: C, 69.88%; H, 4.89%; N, 13.58%. Найдено: C, 69.79%; H, 4.82%; N, 13.51%.

Библиографический список

1 Belskaia N.P., Deryabina T.G., Koksharov A.V., Kodess M.I., Dehaen W., Lebedevd A.T., Bakulev V.A.// Tetrahedron Letters. **2007.** *Vol. 48.* P. 9128.

Новая гетероциклическая система – 7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-*d*][1,2]диазепин-6-он

Диденко В.В., Леденёва И.В., Шихалиев Х.С.

Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1, 394006, Воронеж. Факс: (4732) 556 890; тел: (8-4732)-20-84-33; E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Взаимодействием пиразолдиазониевых солей с эфирами ацетондикарбоновой кислоты через стадию циклизации гидразонов были получены новые пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины. Циклоконденсацией последних с гидразингидратом были синтезированы два первых представителя новой гетероциклической системы – 7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-*d*][1,2]диазепин-6-она

Гетероциклические системы, содержащие фрагменты пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина представляют большой интерес для исследователей. Во-первых, обладая структурным подобием индолам и природным пуриновым основаниям, что обусловлено их принадлежностью к классу азаиндолизинов[1,2], эти соединения проявляют широкий спектр биологической активности[3-5]. Во-вторых, препаративно доступные методы синтеза пиразолоазинов позволяют за короткий срок получить обширные «библиотеки» веществ с разнообразными функциональными группами в обоих фрагментах[6,7]. Причём, весьма актуальным представляется дальнейшая модификация указанных систем с целью получения новых сложно построенных азагетероциклов и изучения их биологической активности.

Продолжая исследования в области химии пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов[8-10], мы разработали простой и удобный метод синтеза первых двух представителей новой гетероциклической системы – 7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино [6,5-*d*][1,2]диазепин-6-она.

Азосочетанием хлоридов 3-R-4-фенилпиразол-5-диазония **1 a,b** с диэфирами ацетондикарбоновой кислоты **2 a,b** в спирте были получены неустойчивые яркоокрашенные пиразолилгидразоны[11,12] **3** (схема 1).

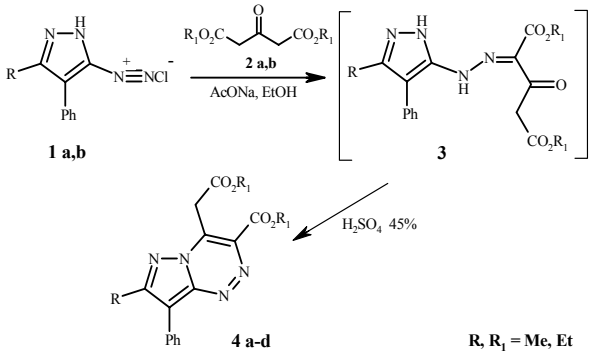


Схема 1

Внутримолекулярная циклизация этих соединений происходила самопроизвольно: при попытке их очистки перекристаллизацией, при осушке или в процессе измерения температуры плавления при 50-60 °С (контроль ТСХ). В связи с этим их спектроскопическая идентификация стала невозможной. Нами было опробовано несколько целенаправленных методов гетероциклоконденсации пиразолилгидразонов в пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **4 a-d**:

1) перемешивание в 45% растворе серной кислоты при комнатной температуре;

2) кипячение в ледяной уксусной кислоте с безводным ацетатом натрия;

3) кипячение в толуоле с отгонкой воды (с добавлением уксусной кислоты);

4) кратковременное нагревание в полифосфорной кислоте.

Однако наиболее удобным методом, приводящим к меньшему осмолению и дающим высокие выходы, оказался первый.

Вторичная функционализация полученных соединений **4 a-d** осуществлялась кипячением в спирте с гидразингидратом. Промежуточно образующийся гидразид может замыкаться со смежной сложноэфирной группой неоднозначно, с образованием двух изомерных пиразолотриазинов **5 a,b** и **6 a,b** (схема 2).

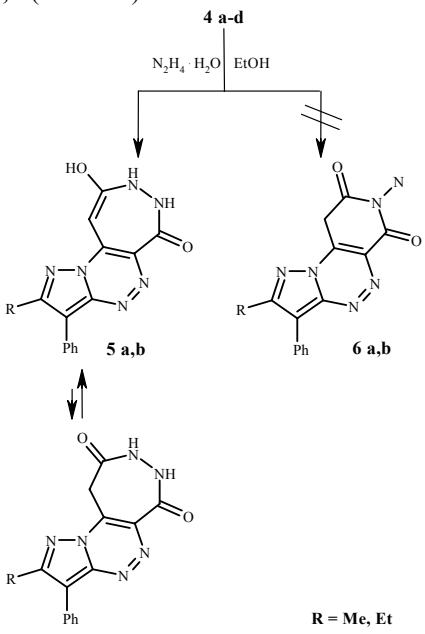


Схема 2

Анализ спектров ЯМР ^{1}H позволил установить, что изученное превращение приводит исключительно

Таблица 1

Соединение, R, R_1	Выход, % [a]	Т. пл., °C	Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.
4 a, Me, Me	85	98-100	2.72 (3H, с, CH_3); 3.63 (3H, с, OCH_3); 4.00 (3H, с, OCH_3); 4.70 (2H, с, $\underline{CH_2}CO_2Me$); 7.48–7.92 (5H, м, $H_{аром}$)
4 b, Me, Et	67	123-125	1.22 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2$); 1.39 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2$); 2.72 (3H, с, CH_3); 4.15 (2H, кв, $CH_3\underline{CH_2}$); 4.48 (2H, кв, $CH_3\underline{CH_2}$); 4.76 (2H, с, $\underline{CH_2}CO_2Et$); 7.44–7.90 (5H, м, $H_{аром}$)
4 c, Et, Me	79	113-115	1.36 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2$,); 3.00-3.11 (2H, м, $CH_3\underline{CH_2}$); 3.68 (3H, с, OCH_3); 4.00 (3H, с, OCH_3); 4.76 (2H, с, $\underline{CH_2}CO_2Me$); 7,20 – 7,65 (5H, м, $H_{аром}$)
4 d, Et, Et	65	110-112	1.23 (3H, т, EtO); 1.36 (3H, т, Et,); 1.45 (3H, т, EtO); 3.00-3.05 (2H, м, Et); 4.20 (2H, кв, EtO); 4.50 (2H, кв, EtO); ; 4.76 (2H, с, $\underline{CH_2}CO_2Et$); 7,20 – 7,70 (5H, м, $H_{аром}$)
5 a, Me	40	. 210 (разл.)	2.35 (3H, с, Me); 6.23 (1H, с, CH); 7.26 – 7.50 (5H, м, $H_{аром}$); 9.60 (1H, уш. д, NH); 11.50 (1H, уш. д, NH); 14.10 (1H, уш. с, OH)
5 b, Et	61	. 270 (разл.)	1.20 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2$); 2.75-2.88 (2H, м, $CH_3\underline{CH_2}$); 6.28 (1H, с, CH); 7,38 – 7,55 (5H, м, $H_{аром.}$); 9.60 (1H, уш. д, NH); 11.45 (1H, уш. д, NH); 14.10 (1H, уш. с, OH)

[a] Указан с учётом перекристаллизации.

к 7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-*d*][1,2]диазепин-6-онам **5 a,b**. Этот вывод сделан на основании того, что спектрах полученных соединений отсутствует синглет аминогруппы, который должен быть в случае соединений **6 a,b**. Вместо этого наблюдаются дуплеты NH-протонов диазепинового фрагмента при δ 9.60 и 11.50 м.д. В пользу образования данного изомера свидетельствуют также данные масс-спектрометрии (отсутствие в масс-спектрах пика $[M - NH_2]^+$).

Кроме того, спектральные данные (ЯМР ^{1}H-спектроскопия, ТСХ) говорят о преобладании у продуктов **5 a,b** енольной таутомерной формы. Этому способствует повышенная подвижность протонов δ-метиленовой группы 1,2,4-триазинов[13].

Характеристики и выходы полученных соединений **4 a-d** и **5 a,b** приведены в таблице 1.

Экспериментальная часть

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV – 254. Элюенты – индивидуальные растворители (хлороформ, этилацетат, этанол) и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм – в парах йода и УФ-свете. Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на спектрометре Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d_6, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометре LKB-9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Используемые в работе 3-R-4-фенил-1*H*-5-аминопиразолы получены согласно работе[14]. Все остальные реактивы и растворители фирм ACROS Organics, Aldrich, Lancaster, ВЕКТОН применяли без дополнительной очистки.

Алкиловые эфиры 4-(2-алкокси-2-оксоэтил)-7-алкил-8-фенилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбоновой кислоты (4 a-d).

Раствор диазосоли **1 a,b**, полученный из 1.0 ммоль соответствующего 5-аминопиразола, 1.0 ммоль нитрита натрия, 3 мл соляной кислоты и 30 мл воды, вносили порциями при перемешивании в охлаждённую смесь, состоящую из 2.0 ммоль диэфира **2 a,b**, 15 мл этанола и 12 г насыщенного водного раствора ацетата натрия. Реакционную массу перемешивали 1 ч, выпавший осадок **3** отфильтровывали и промывали водой. Выходы 85-90%. Добавляли 20-30 мл 45%-ной H_2SO_4 и перемешивали при комнатной температуре 10-15 мин, выливали в 300 мл воды. Выпавший осадок **4 a-d** отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

2-Алкил-9-гидрокси-3-фенил-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[5',1':3,4][1,2,4]триазино[6,5-*d*][1,2] диазепин-6-оны (5 a,b).

Смесь 1.0 ммоль соединения **4 a-d**, 2.0 ммоль (1.0 мл) гидразингидрата и 35 мл этанола кипятили 30 мин. Выпавший коричневый осадок отфильтровывали, кристаллизовали из смеси этанол-уксусная кислота, 3:1.

Библиографический список

1 Джоуль Дж., Миллс К. *Химия гетероциклических соединений*. М.: Мир, **2004**, 728 с.

2 Greenhill J.V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Eds A.R. Katritzky, C.W. Rees. Oxford–N.-Y.: Pergamon, **1997**. *Vol. 5*. P. 305.
3 Kirkpatrick W.E., Okabe T., Hillyard I.W., Robins R.K., Dren A.T., Novinson T.J. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1977**. *Vol. 20*. P. 386.
4 Sztanke K., Rzymowska J., Niemczyk M., Dyba1a I., Koziol A.E. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2006**. *Vol. 41*. P. 1373.
5 Jaiswal N., Jaiswal R., Barthwal J., Kishor K. // *Indian Journal of Chemistry*. **1981**. *Vol. 20B*. P. 252.
6 Elnagdi M.H., Elmoghayar M.R.H., Kandeel E.M., Ibrahim M.K.A. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1977**. *Vol. 14*. P. 227.
7 Burgart Y.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Heterocycles*. **2006**. *Vol. 69*. P. 593.
8 Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Диденко В.В. *Азотсодержащие гетероциклы*, под ред. В. Г. Карцева. М.: ICSPF, **2006**. *Т. 2.* С. 159.
9 Диденко В.В., Воронкова В.А., Шихалиев Х.С. // *Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых учёных*, Астрахань, Россия. **10-12 Сентября 2006**. С. 64.
10 Диденко В.В., Воронкова В.А., Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., *Вестник Воронежского Государственного Университета. Серия Химия, Биология, Фармация*. **2007**. *№ 2*. С. 24.
11 Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. *Гидразоны*. М.: Наука, **1974**. 416 с.
12 Partridge M.W., Stevens M.F.G., *Journal of the Chemical Society [Section] C*. **1966**. *Vol. 12*. P. 1127.
13 Neunhoeffer H., Wiley P.F. *Chemistry of Heterocyclic Compounds,* Ser. Ed. N.-Y.-Chichester-Brisbane-Toronto: John Wiley & Sons, **1978**. *Vol. 33*. P. 189.
14 Gilligan P.J., Baldauf C., Cocuzza A., Chidester D., Zaczek R., Fitzgerald L.W., McElroy J., Smith M.A., Shen H.-S.L., Saye J.A., Christ D., Trainor G., Robertson D.W., Hartig P. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2000**. *Vol. 8*. P. 181.

Изучение стабильность 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов методом термогравиметрического анализа (ТГА) и под действием электронного удара*

Рубцов А.Е., Дубовик С.С.*, Залесов В.В.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный университет», Букирева 15, Пермь. Факс: +7(342) 237 1636; тел: +7(342) 239 6401; E-mail:Alekhsandr.Rubtsov@psu.ru

Нами была изучена стабильность 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов термогравиметрическим, масс- и хроматомасс-спектрометрическими методами. Установлено, что как при термическом разложении, так и под действием электронного удара молекула 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов элиминирует монооксид углерода.

Введение

3-Имино-3Н-фуран-2-оны являются перспективными синтонами в создании различных органических соединений. Опубликовано большое количество работ по превращениям данных гетероциклов[1]. Однако, работы по термолитическим превращениям данных гетероциклов в литературе отсутствуют. Ранее было показано что близкие по структуре 5-арилфуран-2,3-дионы в условиях термолиза распадаются с элиминирование оксида углерода(II) и образованием высокореакционно-способных ароилкетенов[2]. Представляло интерес изучить поведение и 3-имино-3Н-фуран-2-онов в условиях повышенных температур.

Результаты и обсуждение

Нами изучена стабильность 3-(4-бромфенилимино)-5-фенил-3Н-фуран-2-она (1), 3-(4-антипирилимино)-5-фенил-3Н-фуран-2-она (2) и 3-дифенилметиленгидразоно-5-фенил-3Н-фуран-2-она (3) в условиях повышенных температур методом термогравимитрического анализа (ТГА). Установлено, что при нагревании соединения (1) в интервале температур от 180 до 207°С происходит потеря массы образца на 8,5 %, что соответствует потере массы соответствующей массе оксида углерода (II). Элиминирование оксида углерода сопровождается тремя тепловыми эффектами: первоначальным мощным эндотермическим эффектом от 180 до 190°С и двумя менее сильными экзотермическими эффектами с минимумами при 193 и 207 ° С. Дальнейшее нагревание сопровождается незначительной медленной потерей массы до температуры 272 ° С. В интервале температур от 272 до 288 °С наблюдается эндотермический эффект на кривой ДТА с максимумом при 288 ° С, который впоследствии сменяется двумя экзоэффектами на кривой ДТА с минимумами при температурах 293 и 309° С, сопровождающимися резким уменьшением веса образца. Общая потеря массы в интервале 207-288 °С составляет 23 % (соответствует элиминированию брома), а в интервале 288-385 - 32 % (соответствует элиминированию $PhCOCH_2$ - фрагмента). Полная потеря массы образца происходит при 695° С.

Аналогично на начальном этапе ведет себя соединения (2) в интервале температур от 230 до 240 °С, когда происходит резкая потеря массы образца на 7 %, что соответствует потере массы оксида углерода (II). Элиминирование оксида углерода (II) сопровождается мощным эндотермическим эффектом от 180 до 190°С и двумя менее сильными экзотермическими эффектами с минимумами при 230 и 240 ° С. При дальнейшем нагревании наблюдается медленная потеря массы, сопровождающаяся несколькими эндо- и экзоэффектами на кривой ДТА, соотнесение которых весьма затруднительно. Полная потеря массы образца происходит при 660° С.

Несколько иначе ведет себя соединение (3). На кривой ДТА фиксируется экзоэффект, соответствующий температуре плавления образца. Потеря массы начинается при температуре 205 ° С и сопровождается сильным эндоэффектом на кривой ДТА с максимумом при 218 ° С. Общая потеря массы в интервале температур 205-218°С составляет 7,9 % (соответствует потере массы оксида углерода(II)). Дальнейшее резкое уменьшение массы начинается при температуре 250°С и сопровождается рядом экзотермических эффектов до температуры 482 ° С. Общая потеря массы в этом интервале соответствует 59,8 %. Полная потеря массы происходит при температуре 703 ° С.

В масс-спектрах соединений (1-3) помимо пика молекулярного иона с относительной интенсивностью 5-40 % присутствует пик иона $[M-CO]^+$ с относительной интенсивностью 20-75 %, что указывает на легкость элиминирования оксида углерода под действием электронного удара.

В масс-спектре соединения (1) присутствует пик молекулярного иона с m/z 327, 329 $[M^+]$ и интенсивностью 100 %, а также пики фрагментных ионов [m/z (относительная интенсивность, %)]: 298, 300 (56) $[M-CO]^+$, 283 (18) $[M-CO_2]^+$, 159 (48) [M-

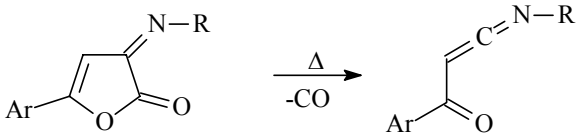
* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00488а)*

$BrC_6H_4N]^+$, 105 (44) $[C_6H_5CO]^+$, 77 (93) $[C_6H_5]^+$, что согласуется с данными ТГА.

В масс-спектре соединения (2) присутствует пик молекулярного иона с m/z 353 $[M^+]$ и интенсивностью 10.5 %, а также пики фрагментных ионов [m/z (относительная интенсивность, %)]: 325, 326 (75) $[M\text{-}CO]^+$, 307, 309 (8) $[M\text{-}CO_2]^+$, 180 (85) $[(C_6H_5)_2C{\equiv}N]^+$, 105, (82.) $[C_6H_5CO]^+$, 77 (100) $[C_6H_5]^+$, что согласуется с данными ТГА.

В масс-спектре соединения (3) присутствует пик молекулярного иона с m/z 359 $[M^+]$ и интенсивностью 5 %, а также пики фрагментных ионов [m/z (относительная интенсивность, %)]: 331, 330 (20) $[M\text{-}CO]^+$, 105, (100) $[C_6H_5CO]^+$, 77 (92) $[C_6H_5]^+$, что согласуется с данными ТГА.

Исходя из всех полученных данных, можно предположить, что при повышенных температурах и под действием электронного удара молекула иминофуранона (1-3) первоначально распадается с элиминированием оксида углерода (II), что позволяет ожидать образования в результате термолиза иминофуранонов высокореакционноспособных гетерокуммуленов - ароилкетениминов.



Экспериментальная часть

Масс-спектры получили на приборе МХ-1310 при токе эмиссии 1000 мА, энергии ионизирующих электронов 70 эВ, температуре испарителя 120 °С, температуре источника 200 °С. Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе ОД-102 (МОМ, ВНР). Масса образцов составляла ~100 мг. Чувствительность по ТГ 50 мг, ДТА - 1:1, ДТГ 1:3. Диапазон температур 25-700°С Скорость нагревания 2,5 °/мин. Эталон - оксид алюминия. Сосуд для образца и эталона платиновый, тарельчатой формы с диаметром 12,5 мм и высотой 2 мм. Испытания проводились в атмосфере азота отчищенного от кислорода. Исследования проводились в динамическом режиме в условиях линейного подъема температуры.

Библиографический список

1 Рубцов А.Е., Залесов В.В. *Химия гетероциклических соединений*. **2004**, С.163.

2 Д.Д. Некрасов, А.Н. Масливец, Н.Ю. Лисовенко, В.В. Залесов, Н.А. Пулина, А.Е. Рубцов *Пятичленные гетероциклы с вицинальными диоксогруппами*. Пермь: издательство Пермского университета, **2004**. 182 с.

Два пути циклизации имидазолилтиомочевин в реакции с диметилацетилендикарбоксилатом

Ельцов О.С., Смирнова М.В., Моржерин Ю.Ю., Бельская Н.П., Мокрушин В.С.

УГТУ-УПИ, ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: 343 374 54 83; тел: 343 375 93 85;
E-mail: oleg-eltsov@yandex.ru

Были обнаружены и изучены два пути циклизации имидазольных производных тиомочевин с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD). Так *N,N'*-дизамещенные тиомочевины в реакции с DMAD дают производные тиазолинового ряда, тогда как взаимодействие *N,N,N'*-тризамещенных тиомочевин с DMAD в аналогичных условиях приводит к образованию соединений новой гетероциклической системы имидазо[1,5-*c*][1,3,5]тиадиазина.

Введение

Ранее мы сообщали о необычном протекании реакции имидазолилдитиокарбаматов **1a,b** и тиомичевин **2a,b** с DMAD, которое привело к образованию соединений новой гетероциклической системы имидазо[1,5-*c*][1,3,5]тиадиазина[1] **3a-d** (схема 1). Как показал анализ литературных данных[2-5], этот метод является новым способом построения тиадиазинового цикла, и подобная система конденсированных гетероциклов структурно близка потенциальным фунгицидным пиразоло[1,3,5]-тиадиазинам[6-9].

Целью данной работы было определение области применения процесса аннелирования 1,3,5-тиадиазинового цикла к имидазольному кольцу.

Результаты и обсуждение

Известно, что эфиры ацетилендикарбоновой кислоты могут образовывать как продукты циклоконденсации с отщеплением молекулы спирта, так и давать продукты циклоприсоединения[10-14].

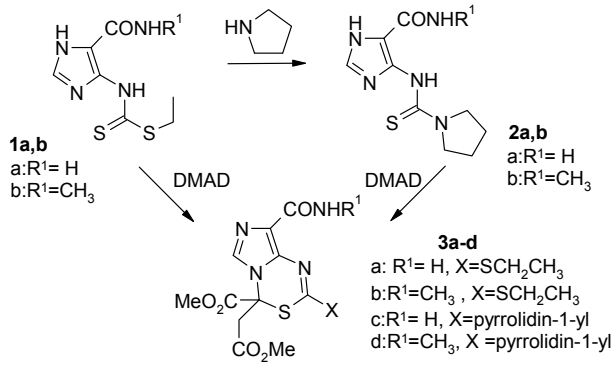


Схема 1

Для получения большей информации о строении новой гетероциклической системы имидазо[1,5-*c*][1,3,5]тиадиазина, когда в циклообразовании принимает только один атом углерода ацетиленовой компоненты, ма получили кристал соединения **3a.** В соответствии с данными РСА система не является планарной. Так N(3) атом тиадиазинового фрагмента лежит близко к плоскости имидазольного кольца, тогда как sp^3-гибридный C(1) атом расположен над (диэдральный угол между плоскостями составляет 172.31°), а S(1) и C(2) атомы под плоскостью имидазольного кольца (диэдральный угол между плоскостями составляет -167.37° и -173.40° соответственно) (Рис. 1).

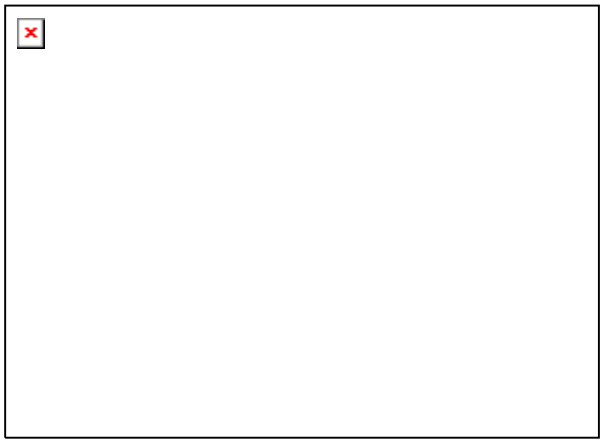


Рис. 1

Для расширения серии новых имидазо[1,5-*c*][1,3,5]тиадиазинов мы использовали вторичные амины, содержащие триптаминовый фрагмент, полученный востановительным аминированием 5-фтортриптамина с ароматическими и гетероароматическими альдегидами[15].

Непродолжительное нагревание соединений **5a,b** в этаноле с соответствующими аминами **4a,**b позволило получить тризамещенные тиомочевины **6a-d**. Дальнейшая реакция с DMAD привела к получению конденсированных продуктов **7a-d**, в спектрах 1H ЯМР которых присутствуют характеристичные сигналы двух OMe групп при 3,70 и 3,75 м.д., AB система протонов CH_2 группы при 3.65-3.67 и 3.52-3.57 м.д и КССВ 12.9-17.3 Гц. (схема 2).

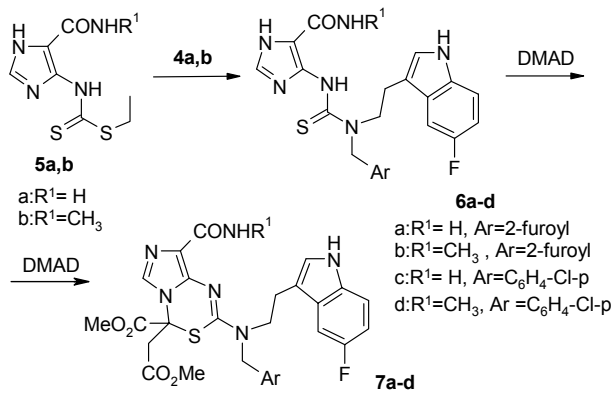


Схема 2

Далее взаимодействием 5-аминоимидазолов **8a,b** с рядом изотиоцианатов были синтезированы *N,N'*-дизамещенные тиомочевины **9a-e**, содержащие NH группу при тиоуреидном фрагменте. Реакция с DMAD этих имидазольных производных тиомочевин привела к получению бициклических имидазолилтиазолинов **10a-e.** В спектрах 1H ЯМР в качестве характеристичных сигналов обнаружены

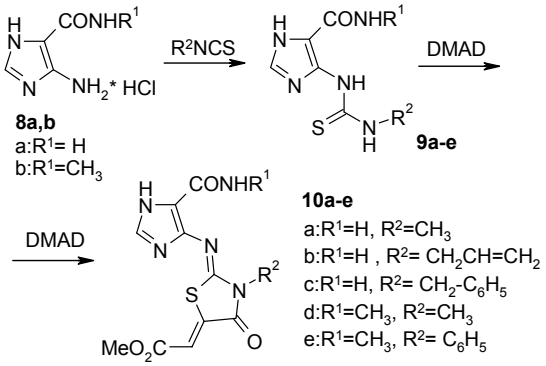


Схема 3

только один трехпротонный синглет OMe группы и синглет CH группы при экзоциклической двойной связи, а в спектрах 13C ЯМР – дублет углерода при 43.8–43.1 м.д., с КССВ 135.6–134.2 Гц (схема 3).

Пики молекулярных ионов в масс-спетрах полученных соединений также свидетельствует об образовании продуктов циклоконденсации, сопрвождающейся отщеплением одной молекулы метанола.

Экспериментальная часть

Спектры ^{1}H ЯМР записаны на приборе Bruker WM-250 (250.13 MHz) и Bruker AVANCE II (400 MHz) в DMSO-d_6, в качестве внутреннего стандарта использовался Me_4Si. Индивидуальность соединений и окончание химических реакций определялись с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 в этилацетате. Масс-спектры записаны на приборе (EI, 70 eV) Varian MATT 311A. Температуры плавления не скорректированы.

Производные триптамина **4a,b** получены в соответствии со стандартной методикой. Тризамещенные тиомочевины **6a-d** и имидазотиадиазины **7a-d** синтезированы по методике, описанной ранее.[1]

Амид 5-{3-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-этил]-3-фуран-2-илметил-тиоуреидо}-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты 6a. Выход 60%, т.пл.201-3°C, *Вычислено* $C_{20}H_{19}FN_6O_2S$ (%): C 56.34; H 4.49; N 19.71; S 7.52. Найдено(%): C 56.60; H 4.29; N 19.45; S 7.30. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H, NH), 11.32 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH), 7.68 (br s, 1H, $CONH_2$), 7.53 (s, 1H, CH_{Im}), 7.38-7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 6.94 (m, 1H, H_{Ar}), 6.53 (br s, 1H, $CONH_2$), 6.45 (br s, 1H, H_{Ar}), 5.04 (br s, 2H, NCH_2), 3.90 (br s, 2H, NCH_2), 2.93 (t, 2H, CH_2, *J* 7.02 Hz). MS *m/z* 426 (60%) (M^+).

Метиламид 5-{3-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-этил]-3-фуран-2-илметил-тиоуреидо}-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты 6b. Выход 51%, т.пл.169-170°C, *Вычислено* $C_{21}H_{21}FN_6O_2S$ (%): C 57.26; H 4.81; N 19.08; S 7.28. Найдено(%):C 57.49; H 4.55; N 19.00; S 7.01. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H, NH), 11.40 (br s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH), 8.14 (br s, 1H, CONH), 7.52-7.30 (m, 7H, H_{Ar}, CH_{Im}), 6.90 (m, 1H, H_{Ar}), 5.15 (br s, 2H, NCH_2), 3.84 (br s, 2H, NCH_2), 3.00 (t, 2H, CH_2, *J* 7.02 Hz), 2.80 (br s, 3H, CH_3). MS *m/z* 440 (52%) (M^+).

Амид 5-{3-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-этил]-3-(4-хлоробензил)-тиоуреидо}-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты 6c. Выход 60%, т.пл.189-190°C, *Вычислено* $C_{22}H_{20}ClFN_6OS$ (%): C 56.11; H 4.28; N 17.84; S 6.81. Найдено(%):C 56.02; H 4.40; N 17.69; S 7.00. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H, NH), 11.32 (br s, 1H, NH), 11.04 (s, 1H, NH), 8.24 (br s, 1H, CONH), 7.59-7.30 (m, 5H, H_{Ar}, CH_{Im}), 6.90 (m, 1H, H_{Ar}), 6.53 (br s, 1H, $CONH_2$), 6.45 (br s, 1H, H_{Ar}), 5.10 (br s, 2H, NCH_2), 3.83 (br s, 2H, NCH_2), 3.01 (t, 2H, CH_2, *J* 7.02 Hz). MS *m/z* 470 (44%) (M^+).

Метиламид 5-{3-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-этил]-3-(4-хлоробензил)-тиоуреидо}-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты 6d. Выход 51%, т.пл.200-1°C, *Вычислено* $C_{23}H_{22}ClFN_6OS$ (%): C 56.96;H 4.57; N 17.33; S 6.61. Найдено(%):C 57.16; H 4.80; N 17.58; S 6.41. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H, NH), 11.35 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH), 7.43 (br s, 1H, $CONH_2$), 7.39-7.29 (m, 9H, CH_{Im}, H_{Ar}), 6.89 (m, 1H, H_{Ar}), 5.06 (br s, 2H, NCH_2), 3.88 (br s, 2H, NCH_2), 3.05 (t, 2H, CH_2, *J* 7.32 Hz), 2.81 (br s, 3H, CH_3). MS *m/z* 484 (52%) (M^+).

Метиловый эфир 8-карбамоил-4-метоксикарбонилметил-2-{[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-этил]-фуран-2-илметиламино}-имидазо[1,5-c][1,3,5]тиадиазин-4-карбоновой кислоты 7a. Выход 69%, т.пл.118-9°C, *Вычислено* $C_{26}H_{25}FN_6O_6S$ (%): C 54.92; H 4.43; N 14.78; S 5.64. Найдено(%):C 54.80; H 4.50; N 15.01; S 5.50. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H, NH), 7.53 (s, 1H, CH_{Im}), 7.51 (s, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.24 (dd, 1H, H_{Ar}, *J* 9.8, 2.8 Hz), 7.15 (br s, 2H, H_{Ar}, $CONH_2$), 6.87 (br s, 1H, $CONH_2$), 6.82 (td, 1H, H_{Ar}, *J* 9.3, 2.5 Hz), 6.45 (br s, 1H, $H_{Ar.}$), 6.37 (dd, 1H, H_{Ar}, *J* 3.0, 1.5 Hz), 4.75 (br s, 2H, NCH_2), 3.80 (br s, 2H, NCH_2), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.61 and 3.55 (AB, 2H, CH_2, *J* 16.8 Hz), 2.98 (t, 2H, CH_2, *J* 7.6 Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 168.2, 166.8, 163.4, 158.3, 155.2, 151.0, 149.9, 142.9, 137.9, 132.8, 129.9, 127.2, 125.4, 121.6, 112.4, 110.6, 109.3, 108.9, 102.9, 63.3, 54.1, 52.4, 50.7, 40.5*, 40.3*, 39.2*. MS *m/z* 568 (41%) (M^+).

Метиловый эфир 8-метилкарбамоил-4-метоксикарбонилметил-2-{[2-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-этил]-фуран-2-илметиламино}-имидазо[1,5-c][1,3,5]тиадиазин-4-карбоновой кислоты 7b: выход 59%, т.пл.195-7 °C, *Вычислено* $C_{27}H_{27}FN_6O_6S$ (%): C 55.66; H 4.67; N 14.42; S 5.50. Найдено(%):C 55.49; H 4.95; N 14.26; S 5.66. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H, NH), 7.52 (s, 1H, CH_{Im}), 7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15 (br s, 1H, CONH), 6.82 (td, 1H, H_{Ar}, *J* 9.3, 2.5 Hz), 6.47 (br s, 1H, H_{Ar}.), 6.37 (dd, 1H, H_{Ar}, *J* 3.2, 1.6 Hz), 4.75 (br s, 2H, NCH_2), 3.81 (br s, 2H, NCH_2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.61 and 3.55 (AB, 2H, CH_2, *J* 17.3 Hz), 2.98 (t, 2H, CH_2, *J* 7.2 Hz), 2.76 (d, 3H, CH_3, *J* 5.0 Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 168.2, 166.8, 162.4, 158.2, 155.2, 150.7, 150.1, 142.8, 137.3, 132.8, 129.1, 127.2, 125.3, 121.7, 112.3, 110.6, 108.9, 102.9, 102.6, 63.3, 54.1, 52.3, 50.5, 40.6*, 40.5*, 39.2*, 25.2. MS *m/z* 582 (50%) (M^+).

Метиловый эфир 8-карбамоил-4-метоксикарбонилметил-2-{(4-хлорбензил)-[2-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-этил]-амино}-имидазо[1,5-c][1,3,5]тиадиазин-4-карбоновой кислоты 7c: выход 65%, т.пл.122-4 °C, *Вычислено* (%): $C_{28}H_{26}ClFN_6O_5S$ (%): C 54.86; H 4.27; N 13.71; S 5.50. Найдено(%): C 55.00; H 4.04; N 13.89; S 5.00. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H, NH), 7.33 (s, 1H, CH_{Im}), 7.31-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.21 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.20 (br d, 1H, H_{Ar}, *J* 4.5 Hz), 7.17-6.78 (br s, 2H, $CONH_2$), 6.81 (td, 1H, H_{Ar}, *J* 9.0, 2.0 Hz), 4.79 (br s, 2H, NCH_2), 3.78 (br s, 2H, NCH_2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.67 and 3.57 (AB, 2H, CH_2, *J* 12.9 Hz), 2.98 (t, 2H, CH_2, *J* 7.5 Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 168.2, 166.9, 163.4, 158.3, 155.2, 151.4, 137.9, 135.9, 132.8, 131.9, 128.8, 128.5, 127.2, 125.4, 121.5, 112.4, 110.5, 109.3, 108.9, 102.9, 102.6, 63.4, 54.1, 52.3, 50.9, 40.6*, 40.5*, 38.8*, MS *m/z* 611 (47%) (M^+).

Метиловый эфир 8-метилкарбамоил-4-метоксикарбонилметил-2-{(4-хлорбензил)-[2-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-этил]-амино}-имидазо[1,5-c][1,3,5]тиадиазин-4-карбоновой кислоты 7d: выход 69%, т.пл.203-4 °C, *Вычислено* $C_{29}H_{28}ClFN_6O_5S$ (%): C 55.55; H 4.50; N 13.40; S 5.11. Найдено(%): C 55.80; H 4.32; N 13.66; S 5.00. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H, NH), 7.34 (s, 1H, CH_{Im}), 7.32-7.24 (m, 4H, H_{Ar}), 7.24 (dd, 1H, H_{Ar}, *J* 9.8, 2.5 Hz), 7.20 (br d, 1H, H_{Ar}), 7.17-6.78 (br s, 2H, $CONH_2$), 6.81 (td, 1H, H_{Ar}, *J* 9.0, 2.0 Hz), 4.82 (br s, 2H, NCH_2), 3.82 (br s, 2H, NCH_2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.65 and 3.52 (AB, 2H, CH_2, *J* 17.3 Hz), 2.98 (br s, 2H, CH_2), 2.66 (d, 3H, CH_3, *J* 5.0 Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 168.2, 166.9, 162.4, 158.3, 155.2, 151.0, 137.4, 136.0, 132.8, 131.8, 129.1, 128.5, 127.2, 125.3, 121.7, 112.4, 110.7, 109.3, 108.9, 102.9, 102.7, 63.3, 54.1, 52.3, 50.8, 40.6*, 40.5*, 39.1*, 25.1. MS *m/z* 626 (50%) (M^+).

*сигналы перекрываются с сигналом растворителя

N,N'- дизамещенные тиомочевины **9a-c** были получены в соответствии с методикой синтеза **9d,e** в работах[1, 17-19].

Амид 5-(3-метилтиоуреидо)-3*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты 9a. выход80%, т.пл.>250°C, *Вычислено* $C_6H_9N_5OS$ (%): C 36.17; H 4.55; N 35.15; S 16.09. Найдено(%): C 36.33; H 4.31; N 35.00; S 16.20. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br s, 1H, NH), 10.29 (d, 1H, NH, *J* 3.97 Hz), 9.83 (s, 1H, NH), 7.67 (s, 1H, CH_{Im}), 7.27 (s, 2H, $CONH_2$), 3.10 (d, 3H, Me, *J* 4.58 Hz). MS *m/z* 199 (55%) (M^+).

Амид 5-(3-аллилтиоуреидо)-3*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты 9b. Выход 75%, т.пл.>250°C, *Вычислено* $C_8H_{11}N_5OS$ (%): C 42.65; H 4.92; N 31.09; S 14.23. Найдено(%): C 42.99; H 5.12; N 31.40; S 14.20. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (t, 1H, NH, *J* 4.60 Hz), 9.88 (s, 1H, NH), 7.64 (s, 1H, CH_{Im}), 7.27 (s, 2H, $CONH_2$), 6.01-5.88 (m, 1H, CH), 5.30-5.12 (d, 2H, CH_2, *J* 5.6 Hz,), 4.26 (d, 2H, CH_2, *J* 8.80 Hz). MS *m/z* 225 (62%) (M^+).

Амид 5-(3-бензилтиоуреидо)-3*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты 9c. Выход 86%, т.пл.>250°C, *Вычислено* $C_6H_9N_5OS$ (%): C 52.35; H 4.76; N 25.44; S 11.65. Найдено(%): C 52.70; H 4.39; N 25.80; S 11.31. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br s, 1H, NH), 10.76 (br s, 1H, NH), 9.94 (s, 1H, NH), 7.58 (s, 1H, CH_{Im}), 7.37-7.20 (m, 7H, C_6H_5, $CONH_2$), 4.86 (d, 2H, CH_2, *J* 4.5 Hz). MS *m/z* 275 (40%) (M^+).

Общая методика получения соединений 10a-e. Раствор соединения **9a-e** (0.69 mmol) и 0.09 мл (0.71 mmol) DMAD в 20 мл метанола перемешивался в течение 1-4 ч. Выпавший осадок продукта **10a-e** отфильтровывали и очищали кристаллизацией из этанола.

Амид 5-(5-метоксикарбонилметилен-4-оксо-3-метилтиазолидин-2-илиденамино)-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты 10a. Выход75%, т.пл.>250°C, *Вычислено* $C_{11}H_{11}N_5O_4S$ (%): C 42.72; H 3.58; N 22.64; S 10.37. Найдено(%): C 43.00; H 3.90; N 22.40; S 10.31. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (br s, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, CH_{Im}), 7.62, (s, 1H, $CONH_2$), 7.27 (s, 1H, $CONH_2$), 6.75 (s, 1H, CHCOO), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 3.21 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 161.5, 163.3, 159.9, 151.2, 143.0, 142.8, 134.5, 117.4, 115.0, 51.7, 28.8. MS *m/z* 309 (41%) (M^+).`

Амид 5-(5-метоксикарбонилметилен-4-оксо-3-аллилтиазолидин-2-илиденамино)-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты 10b. выход 71%, т.пл.>250°C, *Вычислено* $C_{13}H_{13}N_5O_4S$ (%): C 46.56; H 3.91; N 20.88; S 9.56. Найдено(%): C 46.25; H 3.95; N 20.50; S 9.81. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (br s, 1H, NH), 7.65 (s, 1H, CH_{Im}), 7.41 (s, 1H, $CONH_2$), 7.14 (s, 1H, $CONH_2$), 6.71 (s, 1H, CHCOO), 5.91 (m, 1H, CH), 5.24 (t, 2H, CH_2, *J* 7.53 Hz), 4.54 (d, 2H, CH_2, *J* 5.4 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 165.6, 163.3, 160.2, 150.6, 143.2, 143.1, 135.2, 131.4, 117.8, 117.1, 115.6, 52.4, 44.8. MS *m/z* 335 (45%) (M^+).

Амид 5-(5-метоксикарбонилметилен-4-оксо-3-бензилтиазолидин-2-илиденамино)-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты 10c. выход 68%, т.пл.>250°C, *Вычислено* $C_{17}H_{15}N_5O_4S$ (%): C 52.98; H 3.92; N 18.17; S 8.32. Найдено(%): C 53.32; H 3.80; N 18.00; S 8.00. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.9 (br s, 1H, NH), 7.64 (s, 1H, CH_{Im}), 6.82 (s, 1H, $CONH_2$), 7.14 (s, 1H, $CONH_2$), 7.34-7.25 (m, 6H, Ph, CH_{Im}), 6.9 (s, 1H, CHCOO), 5.11 (s, 2H, CH_2), 3.09 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 165.0, 163.5, 159.6, 150.4, 142.7, 142.4, 135.2, 134.5, 128.1, 127.0, 126.4, 117.5, 115.6, 51.7, 45.6. MS *m/z* 385 (49%) (M^+).

Метил амид 5-(5-метоксикарбонилметилен-4-оксо-3-метилтиазолидин-2-илиденамино)-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты 10d. Выход 69%, т.пл.>250°С, *Вычислено* $C_{12}H_{13}N_5O_4S$ (%): C 44.58; H 4.05; N 21.66; S 9.92. Найдено(%): C 44.90; H 3.80; N 21.40; S 10.00. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (br s, 1H, NH), 7.65 (s, 1H, CH_{Im}), 7.64 (q, 2H, NH, *J* 7.14 Hz), 6.76 (s, 1H, CHCOO), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.4 (s, 3H, NCH_3), 2.91 (d, 3H, NCH_3, *J* 4.8 Hz,). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 165.1, 163.3, 159.1, 151.0, 142.8, 142.4, 134.3, 117.4, 115.0, 51.7, 28.9, 24.9. MS *m/z* 323 (55%) (M^+).

Метил амид 5-(5-метоксикарбонилметилен-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиденамино)-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты 10e. Выход 77%, т.пл.>250°С, *Вычислено* $C_{17}H_{15}N_5O_4S$ (%): C 52.98; H 3.92; N 18.17; S 8.32. Найдено(%): C 53.21; H 3.81; N 18.40; S 8.44. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (br s, 1H, NH), 7.64-7.46 (6H, m, Ph, CH_{Im}), 7.01 (br s, 1H, NH), 6.8 (s, 1H, CHCOO), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.41 (d, 3H, CH_3, *J* 4.9 Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d_6) δ 165.8, 163.2, 159.2, 151.7, 143.5, 142.4, 135.3, 134.9, 129.2, 129.1, 128.4, 117.6, 115.6, 52.5, 24.8. MS *m/z* 385 (51%) (M^+).

Библиографический список

1 Eltsov, O. S.; Kamalova, E. A.; Mokrushin, V. S. // *Mendeleev Commun.* **2006**, p.32.

2 Vicentini, C. B.; Forlani, G.; Manfrini, M.; Romagnoli, C.; Mares, D. // *J. Agric. Food Chem.* **2002,** 50, p.4839.

3 Mares, D.; Romagnoli, C.; Andreotti, E.; Forlani, G.; Guccione, S.; Vicentini, C. B. // *Micol. Res.* **2006,** Vol. *110*, p.686.

4 Vicentini, C. B.; Mares, D.; Tartary, A.; Manfrini, M.; Forlani, G. // *J. Agric. Food Chem.* **2004,** Vol. *52*, p.1898.

5 Vicentini, C. B.; Guccione, S.; Giurato, L.; Ciaccio, R.; Mares, D.; Forlani, G. // *J. Agric. Food Chem.* **2005,** Vol.*53*, p.3848.

6 Coburn, R. A.; Ho, C.-H.; Bronstein, M. L. // *J. Med. Chem.* **1982**, Vol. *25*, p.481.

7 Hozien Z. A. *// J. Chem. Res., Synopses.* **2000,** *Vol. 3*, p.99.

10 Bloxham, J. D.; Colin P. // *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1*, **1994,** Vol. *8*, p.989.

11 Giammona, G.; Neri, M.; Pazzo, A. and Rose, C. La. // *J. Heterocycl. Chem*., **1991**, Vol. *28*, p.325.

12 Berseneva, V. S.; Tkachev, A. V.; Morzherin, Yu. Yu.; Dehaen, W.; Luyten I. and Bakulev, V. A. // *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, p.2133.

13 Bakulev, V. A.; Berseneva, V. S.; Belskaia, N. P.; Morzherin, Yu. Yu.; Zaitsev, A.; Dehaen, W.; Luyten, I.; and Toppet, S. // *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, Vol.*1*, p.134.

14 Giammona, G.; Neri, M.; Carlisi, B.; Palazzo, A.; Rosa, C. // *J. Het. Chem.,* **1991,** Vol. *28*, 2, p.325.

15 BaxtervE.W. and Reitz A.B. In *Organic Reactions*; Overman L.E., Wiley: New York, **2002**; Vol. 59, pp 254–363.

16 Eltsov, O. S.; Mokrushin, V. S.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Yu. V. and Tkachev, A. V. *Mendeleev Commun*., **2000**, p.233.

17 Eltsov, O. S.; Mokrushin, V. S.; Belskaya, N. P. and Kozlova, N. M. // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2003**, Vol. *52*, p.461.

18 Eltsov, O. S.; Mokrushin, V. S.; and Tkachev, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2004**, Vol. *53*, p.2293.

19 Eltsov, O. S.; Mokrushin, V. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2002**, Vol. *51*, p.547.

Бороргани́ческие полимеры на основе пространственно затрудненных эфиров борной кислоты

Емелина О.Ю., Мельникова И.А., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф.

Казанский Государственный Технологический Университет, 420015, ул. К. Маркса, 68, Казань.Тел: (843)2314214; E-mail:mia_28@mail.ru

Синтезированы полимеры на основе пространственно–затрудненных эфиров борной кислоты и полиизоцианата. Исследованы строение бороргани́ческих соединений, а также термостабильность и прочностные свойства полученных полимеров.

Введение

В рамках данной работы синтезерованы гидролитически устойчивые пространстсвенно-затрудненные эфиры борной кислоты и полимеры на их основе. Установлено, что бороргани́ческие полимеры обладают термостобильностью, высокими когезионными и адгезионными взаимодействиями, а также проявляют высокие физико-механические свойства.

Экспериментальная часть

Рассчитанное количество пространственно-затрудненного эфира борной кислоты смешивали с полиизоцианатом (1:1 масс). Реакция проводилась в массе полимера при температуре 80°С. Отлитая пленка отверждалась в термошкафу.

Кинематическая вязкость пространственно-затрудненного эфира борной кислоты измерялась с использованием капиллярного вискозиметра ВПЖ-4 (диаметр капилляра 2,62 мм).

ИК-спектры продуктов взаимодействия измерялись на спектрофотометре Perkin – Elmer Spectrum BX II со спектральным диапазоном 7800 – 350 $см^{-1}$. ИК-спектры снимали методом неполного внутреннего отражения в случае порошкообразных продуктов и на стеклах KBr в случае жидких и вязких продуктов.

Термо- и дериватограммы образцов снимались на дериватографе системы Paulik-Paulik-Erdey с учетом релаксационного характера при скорости нагревания 5°С/мин до 500°С. Для определения деформацианно-прочностных свойств бороргани́ческих полимеров готовили образцы по ГОСТ 11262-80. Испытания проводили на универсальной разрывной машине TR-3 kN. Образцы маркировались порядковыми номерами, размечался рабочий участок. Проверялись нулевые установки приборов, измеряющих силу и удлинение, затем приводили в действие механизм растяжения со скоростью 50 мм/мин.

Результаты и обсуждение

Перспективным направлением в полимерной химии является создание бороргани́ческих полимеров, обладающих огнестойкостью и высокой прочностью. Ограничения в использовании бороганических полимеров обусловлены в основном их гидролитической нестабильностью.

Для решения этой проблемы в данной работе в качестве исходных бороргани́ческих компонентов были использованы гидролитически стабильные пространственно-затрудненные эфиры борной кислоты, описанные в работах [1-4]. Строение эфиров борной кислоты предполагает наличие в его составе концевых гидроксильных групп, способных к взаимодействию с изоцианатными группами.

Согласно данным ИК-спектроскопии полимеров, полученных на основе бороргани́ческих компонентов и полиизоцианата, исчезают полосы в области 2515, 2363, 2261 $см^{-1}$, плечо в области 1800-1600 $см^{-1}$, высокоинтенсивные полосы 1196 и 786 $см^{-1}$, а также полосы в области 649 и 548 $см^{-1}$. При этом появляется высокоинтенсивная полоса в области 1334 $см^{-1}$.Область поглощения 1400-1300 $см^{-1}$ обусловлена валентными колебания связи B-O. В спектре борной кислоты в этой области также проявлялась полоса 1440 $см^{-1}$ и плечо при 1800-1600 $см^{-1}$. Очевидно то, что она характеризует связь B-O в составе группы B-O-H. Появление новой полосы 1320 $см^{-1}$ свидетельствует о том, что у связи B-O появился новый заместитель – атом углерода (рис. 1).

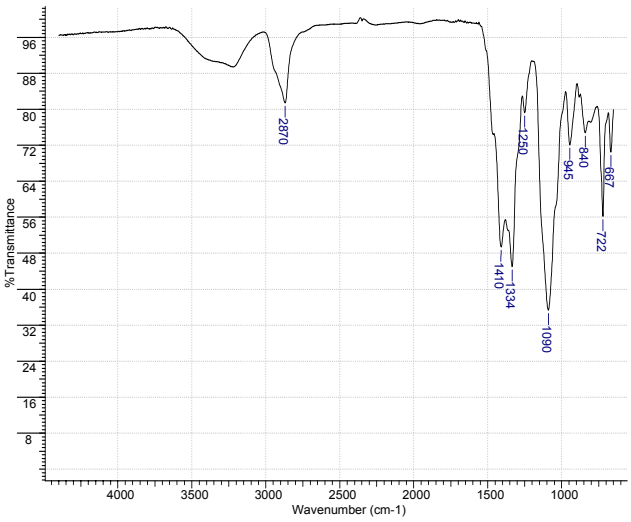
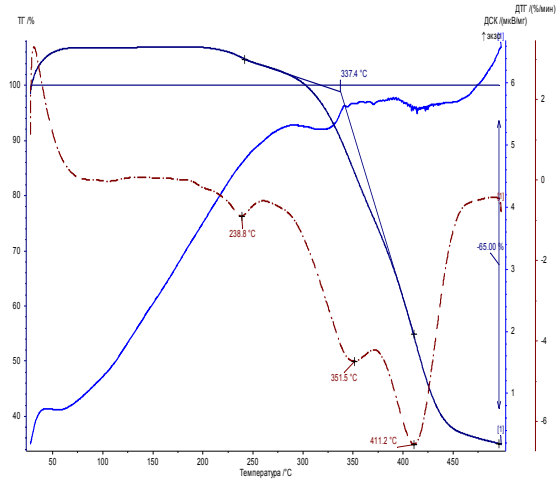
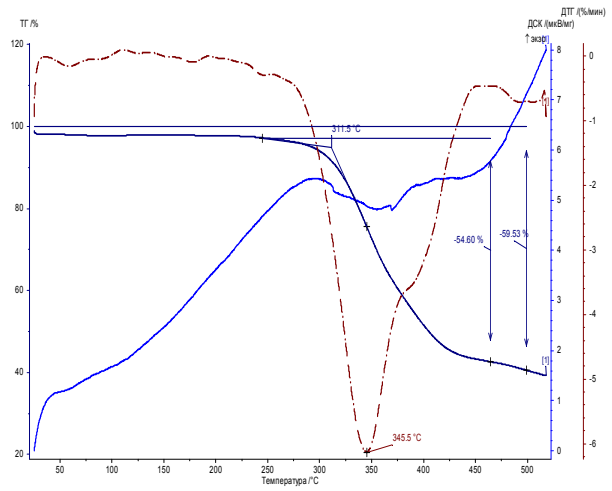


Рис. 1 Инфракрасный спектр пространственно-затрудненного эфира борной кислоты.

На основе пространственно-затрудненных эфиров борной кислоты и полиизоцианата при различных соотношениях были получены полимерные материалы. Их термические свойства были исследованы с использованием термогравиметрического и дифференциально-термического методов анализа. Установлено, что начало термоокислительной деструкции наблюдается в интервале от 240 до 311,5^{0}C, а максимальная скорость термоокислительной деструкции достигается при температурах 351-412^{0}C в зависимости от процентного содержания бора в них (рис. 2).В результате установлено,



а)



б)

Рис. 2 Кривые дифференциально-термического анализа для полимеров на основе пространственно-затрудненных эфиров борной кислоты с содержанием бора а) 7,5%, б) 5,5%

что вклад борорганической составляющей в полимерах приводит к увеличению их термостойкости.

Наличие в пространственно-затрудненных эфирах борной кислоты пространственно-разделенных ионных пар приводит к значительному упрочнению полимера (рис. 3).

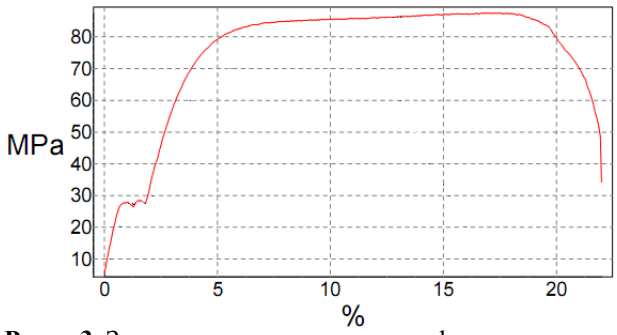


Рис. 3 Зависимость напряжение-деформация для борорганического полимера на основе пространственно-затрудненного эфира борной кислоты

Таким образом, синтезированы пространственно-затрудненные эфиры борной кислоты и полимеры на их основе. Борорганические полимеры обладают высокими термостобильностью, прочностью.

Библиографический список

1. Мельникова И.А., Елизарова Е.С., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф.// Тезисы докладов Санкт-Петербургской конференции молодых ученых *“Современные проблемы науки о полимерах”* – Санкт-Петербург, Россия, **15-17 апреля 2008**. С.26
2. Мельникова И.А., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф., Гумеров А.М.// Тезисы докладов III Международной научно-практической конференции «*Инновационные технологии в проектировании и производстве изделий машиностроения – 2008*» – Казань, Россия, **17-19 сентября 2008**.
3. Мельникова И.А., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф., Гумеров А.М./ // Тезисы докладов «*12 ой международной конференции молодых ученых, студентов и аспирантов» Синтез, исследованиесвойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV Кирпичниковские чтения»* – Казань, Россия, **15-19 сентября 2008.**
4. Емелина О.Ю., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф.// Тезисы докладов *«12 ой международной конференции молодых ученых, студентов и аспирантов» Синтез, исследованиесвойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV Кирпичниковские чтения»* – Казань, Россия **15-19 сентября 2008.**

Синтез нитрилов и амидов 5-нитроникотиновой кислоты*

Еремеева Д.Е., Гаркушенко А.К., Сагитуллина Г.П.*

ОмГУ им. Ф.М. Достоевского, пр. Мира, 55а, 644077, Омск. Факс: 3812 642410; тел: 3812 642447; E-mail: Sagitullina@orgchem.univer.omsk.su

Различными вариантами циклоконденсаций с использованием нитрокарбонильных соединений синтезированы ранее неизвестные нитрилы 5-нитроникотиновой кислоты и их производные 5-нитроникотинамиды.

Введение

Замещенные нитрилы нитроникотиновой кислоты являются промежуточными продуктами в синтезе нитроникотинамидов. Многие из этих соединений проявляют высокую антикокцидальную активность, являясь гетероциклическими аналогами кокцидина – эффективного средства против различных видов кокцидий, паразитирующих у птиц.[1,2] В настоящем сообщении описан синтез ранее неизвестных амидов 5-нитроникотиновой кислоты.

Результаты и обсуждение

Замещенные амиды 5-нитроникотиновой кислоты **3a**,**b**, **5a**,**b**, **7** и **8** получены частичным гидролизом соответствующих нитрилов 5-нитроникотиновой кислоты **2a**,**b**, **4a**,**b и 6** (схемы 1-3).

Для синтеза цианопиридинов **2a**,**b** использовали трехкомпонентную циклоконденсацию нитроацетона, этилортоформиата и енаминов **1a**,**b** (схема 1). Механизм one pot синтеза пиридинов **2a**,**b** можно представить как последовательно протекающие реакции образования этоксиметиленового производного нитроацетона, сопряженного присоединения енамина и последующую гетероциклизацию (схема 1).

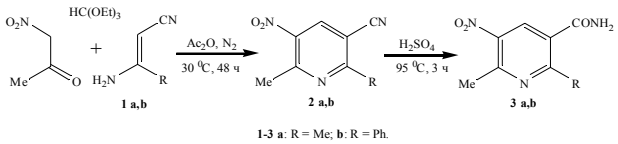


Схема 1

Циклоконденсацией нитромалонового альдегида с енаминами **1a**,**b** синтезированы цианопиридины **3a**,**b** (схема 2).

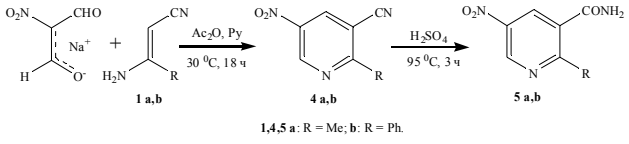


Схема 2

Восстановительным дехлорированием пиридина **7** получен никотинамид **8** (схема 3).

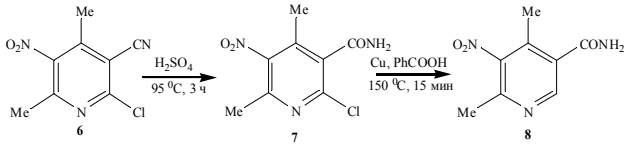


Схема 3

Строение впервые синтезированных соединений **2a**,**b**, **3a**,**b**, **5b**, **7** и **8** подтверждено данными ^{1}H ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Спектральные данные представлены в таблице 1, данные элементного анализа в экспериментальной части.

Табл. 1. Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектры, $[M]^{+\bullet}$ (I,%)*	ИК спектр, ν, см$^{-1}$	Спектр ЯМР 1H, $CDCl_3$, δ, м.д.(*J*, Гц)
2a	$C_8H_7N_3O_2$	177 (27.29)	1340, 1566 (NO_2), 2233 (CN)	2.85 (с, 3H, 2-CH_3), 2.92 (с, 3H, 6-CH_3), 8.52 (с, 1H, H^4)
2b	$C_{13}H_9N_3O_2$	239 (100)	1340, 1552 (NO_2), 2229 (CN)	3.02 (с, 3H, CH_3), 7.54–7.60 (м, 3H, C_6H_5), 7.99–8.04 (м, 2H, C_6H_5), 8.70 (с, 1H, H^4)
3a	$C_8H_9N_3O_3$	195 (100)	1350, 1543 (NO_2), 1674 (CO), 3174, 3370 ($CONH_2$)	2.64 (с, 3H, 2-CH_3), 2.75 (с, 3H, 6-CH_3), 7.78 (с, 1H, $CONH_2$, цис), 8.11 (с, 1H, $CONH_2$, транс), 8.38 (с, 1H, H^4)
3b	$C_{13}H_{11}N_3O_3$	257 (94.47)	1350, 1550 (NO_2), 1680 (CO), 3165, 3355 ($CONH_2$)	2.83 (с, 3H, 6-CH_3), 7.46–7.51 (м, 3H, C_6H_5), 7.71–7.77 (м, 3H, C_6H_5, $CONH_2$, цис), 8.11 (с, 1H, $CONH_2$, транс), 8.45 (с, 1H, H^4)

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 07-03-00783).*

5b	$C_{12}H_9N_3O_3$	243 (100)	1346, 1533 (NO_2), 1674 (CO), 3161, 3363 ($CONH_2$)	7.52–7.53 (м, 3H, C_6H_5), 7.76–7.79 (м, 2H, C_6H_5), 7.85 (с, 1H, $CONH_2$, цис), 8.21 (с, 1H, $CONH_2$, транс), 8.59 (д, 1H, H^4, J 2.44 Гц), 9.47 (д, 1H, H^6, J 2.44 Гц)
7	$C_8H_8ClN_3O_3$	229 (10.36)	1340, 1543 (NO_2), 1680 (CO), 3175, 3358 ($CONH_2$)	2.20 (с, 3H, 2-CH_3), 2.42 (с, 3H, 4-CH_3), 9.02 (с, 1H, $CONH_2$, цис), 9.14 (с, 1H, $CONH_2$, транс)
8	$C_8H_9N_3O_3$	195 (10.80)	1359, 1538 (NO_2), 1683 (CO), 3995, 3515 ($CONH_2$)	2.44 (с, 3H, 2-CH_3), 2.66 (с, 3H, 4-CH_3), 7.80 (с, 1H, $CONH_2$, цис), 8.10 (с, 1H, $CONH_2$, транс), 8.57 (с, 1H, H^6)

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker AC-200 (200.13 МГц, ТМС) и Bruker AC-250 (250.13 МГц, ТМС). ИК спектры соединений **2a**,**b** и **4a**,**b** получены на приборе Specord IR-75 в $CHCl_3$, **3a**,**b**, **5b**, **7** и **8** — Nicolet Magna IR-550 в таблетках с KBr. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре Agilent 5973N (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230–250ºС). Элементный анализ выполнен на анализаторе Perkin Elmer. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Merck 60A, 0.060-0.200 мм. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Нитроацетон синтезировали по методикам работ.[3,4] Соль нитромалонового диальдегида синтезировали в две стадии из фурфурола как описано в работе.[5] 4,6-Диметил-5-нитро-2-хлороникотинонитрил (**6**) синтезировали в три стадии по методикам работ.[6,7] 3-Амино-3-фенилакрилонитрил (**1b**) получен реакцией Торпа.[8] В работе использовали 3-амино-2-бутеннитрил (**1a**) фирмы («Fluka»).

Цианопиридины (2). Общая методика. Раствор 6 ммоль нитроацетона, 6 ммоль соответствующего енамина (**1a**,**b**) и 18 ммоль этилортоформиата в 5 мл уксусной кислоты перемешивают 48 ч в атмосфере инертного газа при 30ºС. Избыток реагентов отгоняют в вакууме, остаток кипятят с активированным углем в спирте, после охлаждения отфильтровывают выпавшие кристаллы. Выходы нитропидинов указаны после очистки колоночной хроматографией (элюент бензол). Перекристаллизовывают пиридины **2a**,**b** из петролейного эфира (40-70ºС).

2,6-Диметил-5-нитроникотинонитрил (2a). Выход 53%, т.пл. 64-65ºС. Найдено С, 54.25; H, 4.00; N, 23.70. $C_8H_7N_3O_2$. Вычислено, %: C, 54.24; H, 3.98; N, 23.72.

6-Метил-5-нитро-2-фенилникотинонитрил (2b). Выход 83%, т.пл. 111-112ºС. Найдено С, 65.45; H, 3.75; N, 17.46. $C_{13}H_9N_3O_2$. Вычислено, %: C, 65.27; H, 3.79; N, 17.56.

Цианопиридины (4). Общая методика. Смесь 2.00 г (12.7 ммоль) натриевой соли моногидрата нитромалонового диальдегида и 13 мл уксусного ангидрида перемешивают 30 мин, добавляют 7.5 мл пиридина и перемешивают еще 10 мин. Далее добавляют 12.7 ммоль соответствующего енамина (**1a**,**b**) и перемешивают 18 ч. Смесь выливают в воду со льдом, отфильтровывают выпавший осадок. Выходы нитропидинов указаны после очистки колоночной хроматографией (элюент бензол). Перекристаллизовывают пиридины **4a**,**b** из петролейного эфира (40-70ºС).

2-Метил-5-нитроникотинонитрил (4a). Выход 39%, т.пл. 73-74ºС (гексан) (лит.: т.пл. 73-74ºС).[9]

5-Нитро-2-фенилникотинонитрил (4b). Выход 78%, т.пл. 120-121ºС (этанол) (лит.: т.пл. 121-122ºС).[9]

Никотинамиды (3,5,7). Общая методика. Раствор 15 ммоль соответствующего никотинонитрила (**2a**,**b**, **4a**,**b**, **6**) в 10 мл концентрированной серной кислоты нагревают при температуре 90-95ºС в течение 3 ч. Затем раствор охлаждают и выливают на лед, нейтрализуют водным аммиаком до pH~7 и отфильтровывают выпавший осадок. Перекристаллизовывают пиридины из спирта.

2,6-Диметил-5-нитроникотинамид (3a). Выход 68%, т.пл. 180ºС. Найдено, %: C, 49.40; H, 4.62; N, 21.10. $C_8H_9N_3O_3$. Вычислено, %: C, 49.23; H, 4.65; N, 21.53.

6-Метил-5-нитро-2-фенилникотинамид (3b). Выход 88%, т.пл. 196-197ºС. Найдено, %: C, 60.77; H, 4.40; N, 16.28. $C_{13}H_{11}N_3O_3$. Вычислено, %: C, 60.70; H, 4.31; N, 16.33.

2-Метил-5-нитроникотинамид (5a). Выход 87%, т.пл. 190-191ºС (лит.: т.пл. 190-191ºС).[10]

5-Нитро-2-фенилникотинамид (5b). Выход 95%, т.пл. 214-215ºС. Найдено, %: C, 58.02; H, 3.71; N, 16.82. $C_{12}H_9N_3O_3$. Вычислено, %: C, 59.26; H, 3.73; N, 17.28.

4,6-Диметил-5-нитро-2-хлороникотинамид (7). Выход 79%, т.пл. 196-197ºС. Найдено, %: C, 41.96; H, 3.51; N, 18.36. $C_8H_8ClN_3O_3$. Вычислено, %: C, 41.85; H, 3.51; N, 18.30.

4,6-Диметил-5-нитроникотинамид (8). К смеси 1 г (4.4 ммоль) **7** и 2 г (16.4 ммоль) бензойной кислоты нагретой до 150ºС добавляют при перемешивании 1.5 г (22.5 ммоль) по частям порошок электролитической меди ГОСТ 4960-75 ПМС-Н (ОАО «УРАЛЭЛЕКТРОМЕДЬ»). Смесь перемешивают 15 минут, затем охлаждают при перемешивании и растворяют в этилацетате. Органический слой промывают раствором соды, затем водой, сушат $MgSO_4$, упаривают. Выход 65%, т.пл. 185-186ºС. Найдено, %: C, 49.23; H, 4.65; N, 21.58. $C_8H_9N_3O_3$. Вычислено, %: C, 49.23; H, 4.65; N, 21.53.

Библиографический список

1 Morisawa Y. // *Med. Res. Rev.* **1982**. V. 2. P. 63-92.
2 Morisawa Y., Kataoka M., Kitano N., Matsuzawa T., US Patent, 4053608, **1971**; *Chem. Abstr.* **1976**. 85. 5507.
3 Hurd C.D., Nilson M.E. // *J.Org. Chem*. **1955**. V. 20. P. 927.
4 Сагитуллина Г.П., Глиздинская Л.В., Сагитуллин Р.С. // *ХГС*. **2005**. С. 858.
5 Organic syntheses. CV. 4. P. 688, P. 844.
6 Wibayt J.P., Unlenbroek J.H., Kooyman E.C., Kettenes D.K. // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1960.** V. 79. P. 481.
7 Шульга Н.А., Балякина М.В., Гунар В.И. // *Хим.-фарм. ж.* **1983**. Т. 17. С. 1111.
8 Hakr E., Kuthan J., Jehlička V. // *Coll. Czeckosl. Chem. Commun.* **1967**. V. 32, No. 12. P. 4309.
9 Van der Plas H.C., Charushin V.N. // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1983.** V. 102. P. 373.
10 Morisawa Y., Kataoka M., Kitano N., Matsuzawa T. // *J. Med. Chem*. **1977.** V.20. P. 129

.

Оптимизация условий получения витамина к3 окислением 2-метилнафталина оксидом шестивалентного хрома в кислой среде

Еремин Д.В.,*[а] Кивилева А.Ю.,[б] Меньшиков С.Ю.*[а] Петров Л.А.*[а]

[а] *Институт органического синтеза УрО РАН, 620219, г. Екатеринбург, ГСП-147, ул. С.Ковалевской/Академическая, 22/20 Факс: (343) 3741189 тел(343) 3623538 E-mail: dima_eremin@mail.ru*

[б] *Уральский государственный университет, 620083 г.Екатеринбург. пр.Ленина 51 Факс: (343) 3741189 ; тел: (343)2616824; E-mail: kivileva_anna200@mail.ru*

Разработаны методики окисления 2-метилнафталина соединениями Cr (VI) в уксуснокислой и сернокислой среде. Количественное определение исходного соединения и 2-метилнафтохинона осуществлено на хроматографе Кристалл-5000.

В технологиях производства ряда органических продуктов, в частности 2-метилнафтохинона, антрахинона, нафтохинона, вербенона, ванилина, пара-нитробензойной кислоты, никотиновой кислоты и других, на стадиях окисления используются соединения шестивалентного хрома в кислой среде (например: бихромат натрия и серная кислота). Шестивалентный хром в процессе окисления органических соединений также восстанавливается до трехвалентного состояния.. При использовании в качестве восстановителя органических субстратов, в частности, 2-метилнафталин или альфа-пинена, окислением которых получаются практически важные кислородсодержащие продукты органического синтеза. В этой связи является целесообразным для приготовления окисляющей смеси наряду с чистыми соединениями шестивалентного хрома целевых продуктов и дубителя. При этом наибольший интерес для этого представляют залповые сбросы хромсодержащих электролитов после хромирования сталей с концентрацией шестивалентного хрома 100 г/л и выше, утилизация которых на уровне конкретного машиностроительного предприятия весьма трудоемка. Например, типичный рабочий раствор, взятый из ванны хромирования ЗАО "Машиностроительный завод им. В.В.Воровского" г. Екатеринбург содержал 149 г/л хромового ангидрида. Учитывая, что витамин K_3 является востребованным продуктом на отечественном рынке и производство его в России отсутствует, то работы по совершенствованию методов его получения, которые приближены к заводским условиям, достаточно актуальны. Нами проведена оптимизация условий окисления 2-метилнафталина до МНХ оксидом хрома (VI) в уксусной и серной кислотах. В качестве параметров оптимизации брали выход витамина K_3 и конверсию 2-метилнафталина. В роли факторов, влияющих на параметры оптимизации выступали: степень разбавления кислоты водой, отношение массы субстрата к массе окислителя, температура реакции.

Экспериментальная часть

Аппаратура, растворы и реагенты.

2-метилнафталин, 2-метил-1,4-нафтохинон, оксид хрома (VI) и дифенил имели квалификацию ч.д.а. Уксусная кислота, серная кислота и хлороформ имели квалификацию х.ч. Полученные вещества анализировали на газовом хроматографе Кристалл-5000.2. с пламенно-ионизационным детектором, стеклянная колонка 3 м, носитель Chromaton N-AW, пропитанный 5% SE-30 методом внутреннего стандарта (дифенил). Условия хроматографирования: колонка, °С: 180 испаритель, °С: 290, детектор, °С: 280, расход газа-носителя, мл/мин: 30, расход водорода, мл/мин: 25, расход воздуха, мл/мин: 250.

Методика работы. Навеску 2-метилнафталина помещали в реактор, оснащенный механической мешалкой, обратным холодильником и термостатирующим устройством. Реактор нагревали до нужной температуры, которую затем держали на постоянном уровне. Далее добавляли окисляющую смесь (оксида хрома (VI), вода и кислота) и при интенсивном перемешивании реакционную массу выдерживали определенный промежуток времени. После этого добавляли трехкратный избыток воды и экстрагировали продукты реакции хлороформом. Затем хлороформ испаряли досуха при комнатной температуре, добавляли навеску внутреннего стандарта (дифенил), смесь растворяли в ацетоне и анализировали на газовом хроматографе. Степень разбавления кислоты водой существенно влияет на протекание реакции. Так, недостаток кислоты снижает скорость реакции и приводит к низкой конверсии 2-метилнафталина. Избыток кислоты снижает растворимость оксида хрома (VI), приводит к усилению дальнейшего окисления МНХ и ведет к перерасходу кислоты. CrO_3 и разных объемов уксусной кислоты и воды, и при

той же температуре выдерживают определенный промежуток времени. Объёмы уксусной кислоты и воды подбирались так, чтобы их общий объем составлял 10 мл, а соотношение равнялось 0.4; 1.0; 1.5; 2.3; 4.0; 9.0. Кроме подбора оптимальных условий реакции для повышения выхода витамина были применены особые условия смешения реагентов. Они в свою очередь делились на два способа. Первый способ заключался в медленном добавлении окисляющей смеси к предварительно нагретому до 40^0C МН, причем температура реактора во время добавления окисляющей смеси поддерживалась при той же температуре. А затем вся смесь нагревалась до 70-80^0C и выдерживалась так некоторое время. Второй способ заключался в медленном добавлении окисляющей смеси к нагретому до 70-80^0C МН. После прекращения добавления окислителя смесь сразу же разбавлялась водой и экстрагировалась хлороформом. Подобный подход к смешению реагентов объясняется тем, что получаемый в ходе реакции витамин K_3 продолжает дальше окисляться с образованием кислот. Поэтому избыток окислителя приводит к занижению выхода реакции. Если же реакцию вести при постоянном дефиците окислителя, то побочный процесс окисления витамина удается сократить, и повысить выход целевого продукта.

Выводы

Было изучено влияние разных факторов на процесс окисления МН оксидом хрома (VI) в кислой среде. Наиболее оптимальные соотношения объемов кислоты и воды для уксусной кислоты оказались 1-2.3, для серной 0.4. Наилучшее отношение массы CrO_3 к массе МН оказалось равным 3.6 для обеих кислот. Предпочтительная температура проведения реакции 70-80 ^{0}C. выход по витамину K_3 составил 55-56%, что на 6-8% больше чем при классическом добавлении окислителя к 2-метилнафталину.

Синтез и свойства S- производных 4*H*,5*H*-индоло [2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона

Журавлёва А.В., Корюкова А.А., Ким Д.Г.

Южно - Уральский Государственный Университет, ул. Пр. Ленина 76, город Челябинск. тел:8-904-30-61-666; E-mail: fanta-plus@rambler.ru

Взаимодействием 4*H*,5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона с хлористым металлилом, 2,3- дибромпропеном – 1, бромистым пренилом, бромистым пропаргилом в ДМСО в присутствии щелочи синтезированы соответственно 3-металлил-, 3-(2-бромпропенил)-, 3-пренил-, 3-пропаргилтиоиндоло[2,3-*e*][1,2,4]триазины и изучены их реакции с галогенами.

Введение

Производные индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазинов (альтернативное название, [1,2,4]триазино[5,6-b]индолы) эффективны против различных сорняков и не проявляют фитотоксичности. Производные триазиноиндола полезны при профилактике и лечении распространяемых вирусами инфекций и болезней, действующих совместно с этими инфекциями[1] и обладают широким спектром противогрибковой активности[2,3].

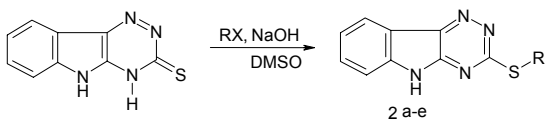
В литературе отсутствуют данные о синтезах S-алкенильных производных 4*H*,5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона (1).

Целью данной работы является синтез и галогенирование 3-алкенилтиоиндоло[2,3-*e*][1,2,4]триазинов.

Результаты и обсуждение

Ранее[4] взаимодействием соединения 1 с бромистым аллилом синтезирован 3-аллилтио-5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин (2a; альтернативное название 3-аллилтио-5*H*-[1,2,4]-триазоло-[5,6-*в*]-индол) и изучено его взаимодействие с иодом.

В настоящей работе взаимодействием соединения 1 с хлористым металлилом, 2,3-дибромпропеном–1, бромистым пренилом и бромистым пропаргилом в ДМСО в присутствии щелочи синтезированы соответственно 3-металлил-, 3-(2-бромпропенил)-, 3-пренил- и 3-пропаргилтиоиндоло[2,3-*e*][1,2,4] триазины (2b-e). Уравнение соответствующих реакций представлено на схеме 1. Выбор ДМСО в качестве растворителя обусловлен тем, что исходное соединение 1 не растворяется в спиртах, ацетоне, хлороформе.



2a: R= CH_2-CH=CH_2; 2b: R= CH_2-C(CH_3)=CH_2; 2c: R=CH_2-C(Br)=CH_2; 2d: R= CH_2-CH=C(CH_3)$_2$; 2e: R= CH_2-C≡CH

Схема 1. Получение 3-алкенилтиоиндоло[2,3-*e*][1,2,4]триазинов.

Выход соединений 2b-e составляет 66-96 %. Следует отметить, что при избытке галогеналлила протекает дальнейшее алкилирование по атому N-5.

В ИК-спектрах соединений 2b-e имеются полосы поглощений колебаний N-H при 3250 см$^{-1}$–3290 см$^{-1}$; C=C при 1602 см$^{-1}$ – 1606 см$^{-1}$ и при 1577 см$^{-1}$ – 1580 см$^{-1}$; C=N при 1459 см$^{-1}$ – 1460 см$^{-1}$ и при 1420 см$^{-1}$ - 1422 см$^{-1}$; C-$H_{аром}$ при 3055 см$^{-1}$ – 3056 см$^{-1}$ и при 2962 см$^{-1}$ – 2971 см$^{-1}$. В ИК-спектре исходного соединения 1 частоты колебаний N-H группы наблюдаются при 3400 см$^{-1}$, C=C группы при 1610 см$^{-1}$ и 1589см$^{-1}$, C=N группы при 1457 см$^{-1}$ и 1426 см$^{-1}$, C-$H_{аром}$ при 3037 см$^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^{1}H соединений 2b-e имеются сигналы протона NH в области 12,59 м.д. – 12,74 м.д. и сигналы протонов индольного цикла (4H) в области 8,31 м.д. – 8,33 м.д., 7,69 м.д. -7,71 м.д., 7,58 м.д. – 7,60 м.д., 7,43 м.д. – 7,45 м.д. Сигналы протонов SCH_2- в соединениях 2a,b,d,e образуют синглет в области 3,94 м.д. – 4,00 м.д., а в соединении 2c в области 4,42 м.д., что обусловлено электроноакцепторными свойствами атома брома.

В работе[4] найдено, что соединение 2a реагирует с иодом в ДМФА при комнатной температуре с образованием иодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-тиазоло[3^1,2^1:2,3][1,2,4]-триазоло[5,6-*в*]индола (3a) (схема 2).

В отличие от соединения 2a соединение 2c в этих

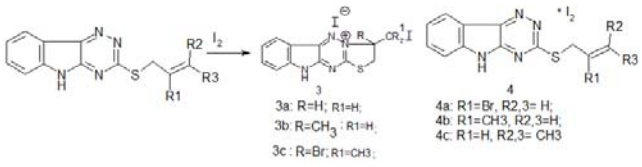


Схема 2.Взаимодействие соединений 2 b,d с иодом.

условиях не реагирует с иодом с образованием продукта иодциклизации, а образуется его комплекс с иодом (4a), который легко разрушается растворами тиосульфата и сульфита натрия до исходного соединения, что подтверждено данными ЯМР ^{1}H.

Соединения 2b,d реагируют с иодом с образованием смеси продуктов иодциклизации (3b,c соответственно) и комплексов (4b,c соответственно), которые не удалось разделить (схема 2).

Сложно протекает взаимодействие соединений 2a-c с бромом, при этом образуется смесь продуктов, которые представляют собой продукт присоединения брома по двойной связи (5a,b,c соответственно) и продукт бромциклизации (6a,b,c соответственно) (схема 3).

Нами изучено взаимодействие соединения 2d с бромом в ДМФА. В результате данной реакции обра-

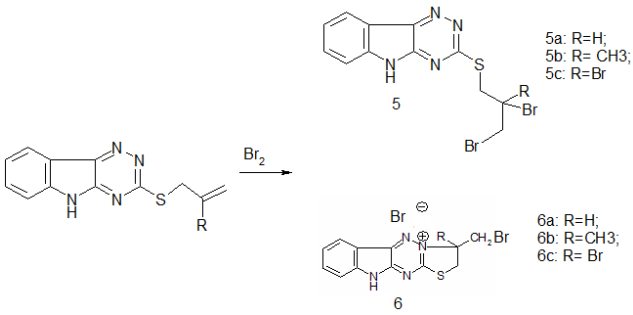


Схема 3.Взаимодействие соединений 2a-c с бромом.

зуется бромид 4,4-диметил-3,4-дигидро-3-бром-2*H*,10*H*-индоло[2,3-*e*][1,3]тиазино[3,2-*в*][1,2,4] триазиния (7) (схема №4).

Теоретически реакция 2d с бромом может протекать и с образованием бромида 3-(1-бром-1-

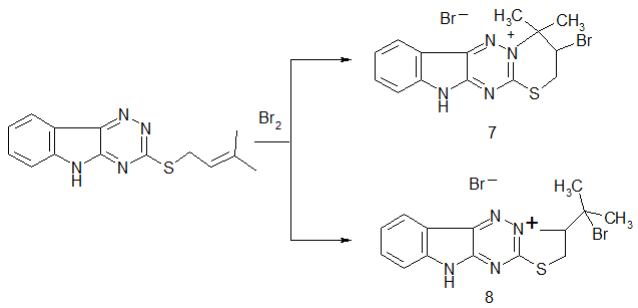


Схема 4.Взаимодействие соединения 2d с бромом.

метилэтил)-2*H*,10*H*-индоло[2,3-*e*]тиазоло[3,2-*в*][1,2,4] триазиния (8). В этом случае электрофильный атом брома должен атаковать менее электроотрицательный атом углерода при двойной связи.

В спектре ЯМР ^{1}H соединения 7 наблюдаются сигналы δ, м.д.: индольного цикла 8,33; 7,89; 7,73; 7,60 м.д. (4H, м, C_4H_4); 5,52 м.д. (1H, с, CHBr); 4,30; 3,81 м.д. (2H, д, SCH_2); 1,99; 1,76 м.д. (6H, с, $2CH_3$).

Нам удалось осуществить бром- и иодциклизацию соединения 2e. При этом установлено, что реакция не останавливается на стадии образования галогенида 3-иодметил-2*H*,10*H*-индоло[2,3-*e*]тиазоло[3,2-*в*][1,2,4] триазиния (9a, b), а идет его дальнейшая изомеризация с образованием галогенида 3-галогенметил-10*H*-индоло[2,3-*e*]тиазоло[3,2-*в*][1,2,4]триазиния (10 a, b, схема 5).

В спектре ЯМР ^{1}H соединения 10b имеется синглет при 4,58 м.д., который может быть отнесен к протону иодметильной группы и синглет при 7,75 м.д., который можно отнести к SCH- группе. Аналогично при бромировании этого вещества реакция не останавливается на стадии образования соединения 9a, а идет его дальнейшая изомеризация с образованием соединения 10a. В спектре ЯМР ^{1}H соединения 10a в области 4,65 м.д. имеется синглет, который может быть отнесен к бромметильной группе и синглет при 7,60 м.д., который можно отнести к SCH- группе. Если бы реакция протекала с образованием соединения 9a,b, то SCH_2- группа давала бы AB – квартет в об-

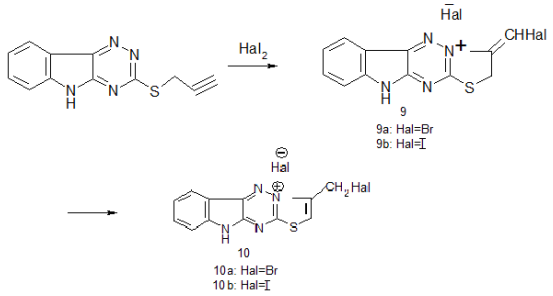


Схема 5. Галогенциклизация соединения 2 e.

ласти 4,0 м.д. - 4,20 м.д. Поэтому был сделан вывод о том, что конечные продукты реакции галогенирования соединения 2e– соединения 10a,b. В спектре ЯМР ^{1}H соединений 10a,b и исходного соединения 2e положения протонов индольного кольца практически не меняется. Для исходного соединения 2e они находятся при 7,43 м.д., 7,59 м.д., 7,72 м.д.. 8,32 м.д. В соединении 10a протоны индольного кольца дают сигналы при: 7,45 м.д., 7,69 м.д., 7,71 м.д., 8,33 м.д. В соединении 10b протоны индольного кольца дают сигналы при: 7,58 м.д., 7,72 м.д., 7,89 м.д., 8,30 м.д.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе Thermo Nicolet IR 200.

Спектры ЯМР ^{1}H растворов веществ в ДМСО-d_6 получены на спектрометре Bruker (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

3-Металлилтио-5*H*-индоло[2,3-*e*] [1,2,4]триазин (2b). а) К смеси 0,202 г (1 ммоль) соединения 1 и 0,040 г (1 ммоль) гидроксида натрия в 3 мл ДМСО добавляют 0,091 г (1 ммоль) хлористого металлила. Через 12 часов приливают 20 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок, промывают его водой до нейтральной среды, высушивают.
Выход 0,196 г (77%). $T_{пл}$ 195 °C

б) К смеси 0,202 г (1 ммоль) соединения 1 и 0,101 г (1 ммоль) триэтиламина в 3 мл ДМСО добавляют 0,091 г (1 ммоль) хлористого металлила. Через 12 часов приливают 20 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок, промывают его водой до нейтральной среды, высушивают.
Выход 0,247 г (96%). $T_{пл}$ 200 °C

3-(2-Бромпропенилтио)-5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]-триазин (2c). К смеси 0,202 г (1 ммоль) соединения 1 и 0,040 г (1 ммоль) гидроксида натрия в 3 мл ДМСО приливают 0,200 г (1 ммоль) 2,3-дибромпропена-1 в трех миллилитрах воды и отфильтровывают выпавший осадок. Далее осадок промывают водой до нейтральной среды, высушивают.

Выход 0,290 г (90%). $T_{пл}$170 °C

Общая методика получения 3-пренилтио-5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин (2d) и 3-пропаргилтио-5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]-триазин (2e). К смеси 0,202 г (1 ммоль) соединения 1 и 0,040 г (1 ммоль) NaOH в 10 мл ДМСО добавляют 0,152 грамм (1 ммоль) бромистого пренила или 0,119 грамм (1 ммоль) бромистого пропаргила соответственно. Реакционную смесь перемешивают и оставляют стоять. Через 12 часов добавляют 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают.

Выход для соединения 2d составляет 0,178 г (66%). $T_{пл}$ 200 °C.

Выход для соединения 2e составляет 0,202 г (84%). $T_{пл}$170-175 °C.

Общая методика получения бромида 4,4-диметил-3,4-дигидро-3-бром-2*H*,10*H*-индоло[2,3-*e*][1,3]тиазино[3,2-*в*][1,2,4] триазиния (7) и бромида 3-бромметил-10*H*-индоло[2,3-*e*]тиазоло[3,2-*в*][1,2,4] триазиния (10b). К раствору 0,054 г (0,2 ммоль) соединения 2d или 0,048 г (0,2 ммоль) соединения 2e в 5 мл ДМФА прилили по каплям раствор 0,019 мл (0,2 моль) брома в 2 мл ДМФА. Через 12 часов отфильтровывают выпавший осадок.

Выход для соединения 7 составляет 0,012 г (14%). $T_{пл}$ 160 °C.

Выход для соединения 10b составляет 0,045 г (56%). $T_{пл}$ 200 °C.

Иодид 3-иодметил-10*H*-индоло[2,3-*e*]тиазоло[3,2-*в*][1,2,4]триазиния (10 a). К раствору 0,048 г (2 ммоль) соединения 2e в 3 мл диэтилового эфира приливают раствор 0,100 г (4 ммоль) иода в 3 мл диэтилового эфира. Через 12 часов отфильтровывают кристаллы черного цвета. Их сушат, растворяют в ацетоне и к образовавшемуся раствору прибавляют 4 ммоль иодида натрия. При перемешивании выпадает осадок желтого цвета. Его отфильтровывают, сушат.

Выход 0,69 г (71%). $T_{пл}$ 175^{0}C.

Библиографический список

1. Alaa A. Hassan, Nasr K. Mohamed, Bahaa A. Ali and Aboul-Fetouh E. Mourad// Tetrahedron. 1994. Vol. 50. № 33. C. 9997-10010.
2. Okovityi S.V.// Biomed Khim. 2004 May-Jun; 50(3) C. 293-303.
3. Oonagh S. Kinsman, David G. Livermore, Colin Smith.// Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1993. Vol. 37, No. 6. C. 1243-1246.
4. Борисовский М.В., Алферова И.А., Попова О.С., Галиакберова Е.И., XVI Российская студентческая научная конференция “Проблемы теоретической и экспериментальной химии”. Екатеринбург, 25 – 28 апреля 2006. Тез. докл.- Екатеринбург, 2006.- С. 300.

Сопоставление комплексообразующих способностей фульвокислот, гуминовых кислот и гиметомелановых кислот

Дину М.И.

Институт водных проблем Российской академии наук 119991 Москва, ул. Губкина, 3 marinadinu@rambler.ru

Установлена связь между качественным составом природных кислот и их комплексообразующей способностью. Рассмотрены взаимодействия между фульвокислотами, гуминовыми кислотами и гиметомелановыми кислотами с ионами трехвалентного железа, двухвалентного железа и двухвалентного цинка. Произведено сравнения активностей гумусовых кислот в зависимости от состава, концентраций, типа металла, также временная зависимость.

Введение

Качественный и количественный состав гумусовых кислот активно исследуется уже несколько десятилетий. Однако до сих пор не выяснена зависимость между данными характеристиками и комплексообразующими свойствами природных органических соединений.

Гумусовые кислоты, представляющие собой сумму гуминовых и фульвокислот, образуются в природных средах в результате химического и биологического разложения растительных и животных остатков. В основе данного процесса лежит отбор кинетически устойчивых структур и объединение их в макромолекулы случайным образом.

По своему химическому составу ГФК представляют собой высокомолекулярные ароматические поликарбоновые кислоты с включением азотсодержащих фрагментов. Для них характерно наличие ароматического углеродного скелета, замещенного различными функциональными группами, а также периферически полисахаридных и полипептидных фрагментов. В молекулы ГФК часто включаются и неорганические компоненты, в первую очередь, силикаты и алюмосиликаты, а также ионы алюминия и железа.

Содержание кислорода в ГФК составляет от 30 до 40%, азота и серы – на порядок ниже. Обилие фрагментов обеспечивает высокую реакционную способность ГФК по отношению к тяжелым металлам. Важнейшими экологическими последствиями этого является изменение биогеохимических циклов и биологической активности тяжелых металлов.

Целью исследования является сравнение комплексообразующих способностей кислот в реакциях с ионами тяжелых металлов.

Процесс рассматривался с точки зрения функционального состава и теории Пирсона, классификации мягких и жестких кислот:

Жесткая кислота – это кислоты Льюиса (-акцепторы е пары), в которых акцепторные атомы малы по размеру, обладают большим «+» зарядом, достаточно высокой ЭО и низкой поляризуемостью. Низшая свободная молекулярная орбиталь (с помощью, которой и происходит химическое связывание) обладает низкой энергией.

Мягкие кислоты – доноры е пары, обладающие большим размером с малым «+» зарядом, небольшой ЭО и высокой поляризуемостью. Низшая связанная молекулярная орбиталь имеет высокую энергию.

Жесткие основания – донорные частицы, обладающие высокой ЭО, низкой поляризуемостью, высшая занятая молекулярная орбиталь, которая участвует в связывании с орбиталью акцептора, имеет низкую энергию (расположена ближе к ядру).

Мягкие основания – донорные частицы с низкой ЭО, высокой поляризуемостью, высшая занятая молекулярная орбиталь донора имеет высокую энергию.[14]

Как видно, жесткие кислоты характеризуются инертной газовой оболочкой. Промежуточные – содержат от 1 до 9 электронов, мягкие – 10-12 электронов.

С точки зрения теории кристаллического поля, можно добавить. Что переходные металлы содержат незавершенные d-орбитали, обладают несимметричным строением, следовательно, полярны. И комплексообразование переходных металлов зависит от энергии стабилизации кристаллического поля.

По теории Пирсона, прочное взаимодействие осуществляется между жесткой кислотой (ЖК) и жестким основанием (ЖО). Либо, мягкая кислота (МК) и мягкое основание (МО). В роли оснований выступают элементы лигандов образующие связь.

В табл. 1 показана классификация кислот и оснований.

Таблица 1 *Градация кислот и оснований (Пирсон)*

Жесткие кислоты	Промежуточные	Мягкие кислоты
Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Mn^{2+}, Al^{3+}, Fe^{3+} F^-,Cl^-,$R\text{-}O^-$,R_2N^-	Cu^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}, Pb^{2+}, Co^{2+} Br^-, R_3C^+	Cu^+, Ag^+, Au^+, Tl^+ Hg_2^{2+}, Hg^{2+}, Pd^{2+}, Pt^{2+}, Tl^{3+} C, S, P, I^-

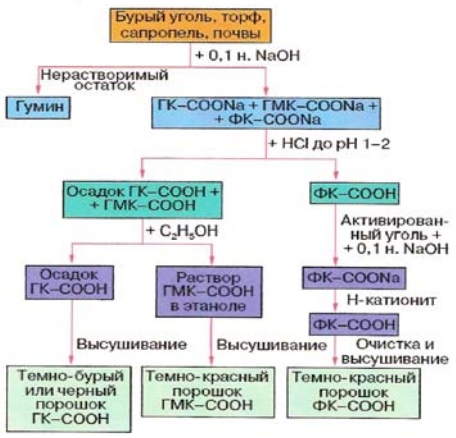
Экспериментальная часть

Объектом исследования являются выделенные из

почвы гуминовые, гиметомелановые и фульвокислоты (20 различных образцов) и модельная водная система, которая содержит ионы следующих металлов Fe(III), Fe(II), Zn(II).

Выделение ФК/ГК производилось по следующей схеме:

Диаграмма 1 Схема выделения гумусовых веществ



Определение остаточных количеств ионов тяжелых металлов проводилось титрометрическими, гравиметрическими методами. Функциональный состав фиксировался с помощью ИК спектрометра.

Результаты и обсуждение

ИК спектры кислот показали преобладание кислородсодержащих групп в образцах ФК по сравнению с ГК. И большее разнообразие азотсодержащих групп в образцах ГК в отличие от ФК. Гиметомелановые кислоты по содержанию данных фрагментов занимают промежуточное положение.

Табл. 2. Функциональный состав РОВ

	фрагменты содержащие, %	
РОВ	кислород	азот
ФК	64,68	23,31
ГК	12	46,7
ГимК	23,32	29,99
сумма	100	100

Сравнивая активности фульвокислот и гуминовых кислот, как наиболее различных по составу веществ.

Можно отметить явное преобладание ГК в реакциях комплексообразования над ФК. Несмотря на большее содержание кислородных группировок в последней. Как показано на диаграмме 3.

Как предположено, данный факт связан с летучестью и быстрой дезактивацией ФК с течением времени (как показано ниже) и невыгодным пространственными положениями азотных центров. Также большим разнообразием азотных группировок в ГК и меньшей летучестью данных кислот. Заметно расположение ионов ТМ по активности, в соответствии с приведенной теорией.

Выяснено, что ФК изменяют свою активность с течением времени. Как показано на диаграмме 2. Что связано с уменьшением кислородсодержащих фрагментов (в большей степени) и азотсодержащих фрагментов. Данный процесс фиксировался с помощью ИК-спектрометра.

Диаграмма 2 Изменения активности фульвокислот в процентах с течением времени

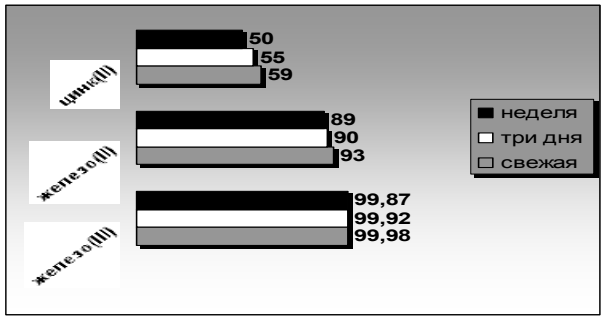


Диаграмма 3 Сопоставления комплексообразующих способностей фульвокислот (ФК) и гуминовых кислот (ГК)

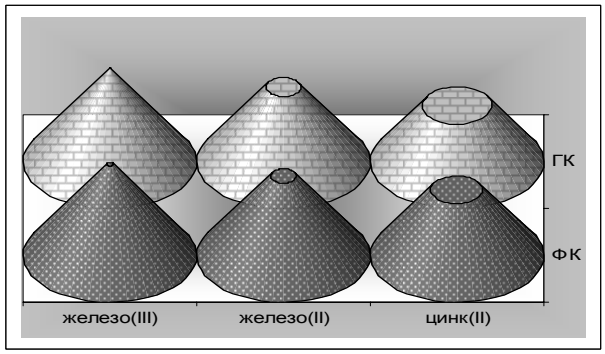


Табл. 3. Функциональный состав фульвокислоты, изменения с течением времени

ФК	**фрагменты содержащие %**	
	кислород	**азот**
свежеприготовленный	64,68	23,31
через день	30	18
через три дня	24	15
через неделю	18	10

Полученные данные указывают на возможность применения растворимых органических кислот в качестве очищающего механизма от таких поллютантов как тяжелые металлы. Показана различная способность кислот к поглащению ионов. Фульвокислоты концентрируют ионы тяжелых металлов в водной фазе и способствуют его

перемещению. Гуминовые кислоты являются прекрасным сорбентом и комплексообразующим источником.

Библиографический список

1. Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия.- М.:Высшая школа,1988
2. Вениционов Е.В., Кочарян А.Г. Тяжелые металлы в природных водах. – М.: ИВП РАН, 1994. – С. 299-326.
3. Гранина Л.З., Каллендер Е. Элементы круговорота железа и марганца в Байкале// Геохимия. №9. 2007. с. 999-1007
4. Ершова Е.Ю., Вениционов Е.В., Кочарян А.Г., Вульфсон Е.К. Тяжелые металлы в донных отложениях Куйбышевского водохранилища//Водные ресурсы. 1996. том 23. №1.
5. Жилин Д.М. Исследование реакционной способности и детоксических свойств ГК по отношению к соединениям ртути МГУ.- М. 1998
6. Кощеева И.Я., Хушвахтова С.Д., Левинский В.В., Данилова В.Н., Холин Ю.В. О взаимодействии хрома(III) с гумусовыми веществами почв, вод, донных осадков// Геохимия. №2. 2007. с. 208-215
7. Лапин И.А., Красюков В.Н. Роль гумусовых веществ в процессах комплексообразования и миграции металлов в природных водах// Водные ресурсы. №1. 1986. с. 134-143
8. Моисеенко Т.И. Рассеянные элементы в поверхностных водах суши: Технофильность, биоаккумуляция и экотоксикология / Т.И. Моисеенко, Л.П. Кудрявцева, Н.А. Гашкина Ин-т вод.проблем РАН. – М.: Наука, 2006.-261с.
9. Моисеенко Т.И., Родюшкин И.В., Дувальтер В.А., Кудрявцева Л.П. Формирование качества поверхностных вод и донных отложений в условиях антропогенных нагрузок на водосборы арктического бассейна (на примере Кольского Севера). – Апатиты. Изд. Кольск. науч.центр,1996
10. Орлов Д.С. Химия почв. – М.:Изд-во МГУ, 1992.- 400с.
11. Федоров А.А., Казиев Г.З., Г.Д. Казакова Методы анализа объектов природной среды. – М.: КолосС, 2007. – 60с.
12. Федоров А.А., Казиев Г.З., Казакова Г.Д. Методы анализа объектов природной среды. Практическое руководство для студентов педагогических университетов. – М. Прометей, 2002. – 56с.
13. Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексометрическое титрование. – М.: Химия, 1970, 360с.
14. The influence of Water Chemistry on Trace Metal Bioavailability and Toxicity to Aquatic Organisms//Metal ecotoxicology: Concepts and Application A.W. Methtosh, P.L. Bezonik, S.O. King 1991

Масс-спектрометрическое исследование функциональных фтороксиранов

Забелина О.Н.,* Бажин Д.Н., Горбунова Т.И., Первова М.Г., Запевалов А.Я., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620219, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20, Екатеринбург. E-mail: olga_zabelina@ios.uran.ru

Рассмотрены особенности масс-спектров (70 эВ) продуктов присоединения перфторалкилиодидов к аллилглицидиловому эфиру и 1,2-эпоксидец-9-ену, а также их ненасыщенных аналогов. Для фторглицидиловых эфиров характер фрагментации определяется наличием простой эфирной связи, по которой идёт разрыв и дальнейшее образование иона $[R^FCH{=}CHCH_2]^+$. Положение двойной связи данного аллильного катиона подтверждается дальнейшей потерей HF и F. Для продуктов присоединения перфторалкилиодидов к 1,2-эпоксидец-9-ену можно выделить два направления фрагментации: 1) отрыв иода, уход H_2O, последовательный отрыв CH_2-групп; 2) разрыв углеродной цепи $[M\text{-}C_5H_9O]^+$, уход HI с образованием аллильного иона $[R^FCH_2CH{=}CHCH_2]^+$.

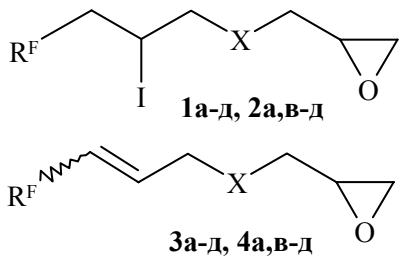
Введение

Неиссякаемый интерес на протяжении нескольких десятилетий к химии фторорганических соединений обусловлен, прежде всего, их уникальными физико-химическими свойствами. Неудивительно, что среди первых веществ, изученных с помощью метода масс-спектрометрии, стали именно фторсодержащие соединения. Масс-спектры некоторых фторуглеродов были получены уже в 1949 г.[1], а в 1961 г. опубликован подробный обзор[2] по масс-спектрометрическим данным для фторуглеродов, перфторированных кислот и фторсодержащих кетонов.

Начиная с ранних исследований, метод масс-спектрометрии стал применяться при описании структуры и свойств фторорганических соединений[3-5]. Данные масс-спектров приводят к важной информации о термодинамических свойствах молекул, в частности, о природе связей. Например, в работе[6] были подтверждены факты о стабильности фрагмента CF_2CH_2 в $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ и конформационных возможностях перфторуглерод-ной цепи в зависимости от ее длины.

Важным аспектом масс-спектрометрических исследований фторсодержащих соединений является оценка их экологической безопасности[7]. Данную информацию получают на основе путей распада фторированных соединений, а также анализа продуктов взаимодействия фторуглеродов с различными газами в условиях химической ионизации[8], что приводит к моделированию возможных процессов в атмосфере с их участием.

Целью данного исследования является изучение путей фрагментации молекулярных ионов оксиранов **1-4** (рис. 1) в зависимости от природы углеводородной цепи и фторалкильного заместителя.



$R^F = CF_3$ (а), C_2F_5 (б), C_4F_9 (в), C_6F_{13} (г), $C_3F_7OCF(CF_3)CF_2OCF(CF_3)$ (д);
X = O (1,3); $(CH_2)_4$ (2,4).

Рис. 1.

Результаты и обсуждение

В условиях ионизации электронным ударом в масс-спектрах исследуемых соединений пики молекулярных ионов имеют слабую интенсивность (<0.5 %), либо отсутствуют.

Для соединений **1а-д**, **3а-д**, имеющих в структуре глицидиловый фрагмент, базовым является пик иона с m/z 57 $[C_3H_5O]^+$ (за исключением масс-спектра соединения **3а**), который образуется при разрыве по β-положению от эпоксидного кольца. Для соединений **1а-д** характерны три направления фрагментации молекулярного иона. По первому пути происходит разрыв по простой эфирной связи, уходит ион $[C_3H_4O]^+$, в результате образуется ион, содержащий гидроксильную группу, что характерно для фрагментаций простых эфиров[9], и последовательный уход иода и воды (рис. 2). Второй путь отличается тем, что первоначально уходит иод, затем $[C_3H_4O]^+$ и после этого вода. По третьему пути в масс-спектрах регистрируются характеристические для фторглицидиловых эфиров пики ионов $[M\text{-}C_3H_5O_2]^+$. Все три пути фрагментации приводят к образованию иона структуры $[R^FCH{=}CHCH_2]^+$, в котром положение двойной связи подтверждается дальнейшим уходм F (рис. 2).

Фрагментация молекулярных ионов в масс-спектрах соединений **3а-д** идёт по одному пути и представляет собой распад иона структуры $[R^FCH{=}CHCH_2]^+$, образующегося при отрыве иона $[C_3H_5O_2]^+$ (рис. 3).

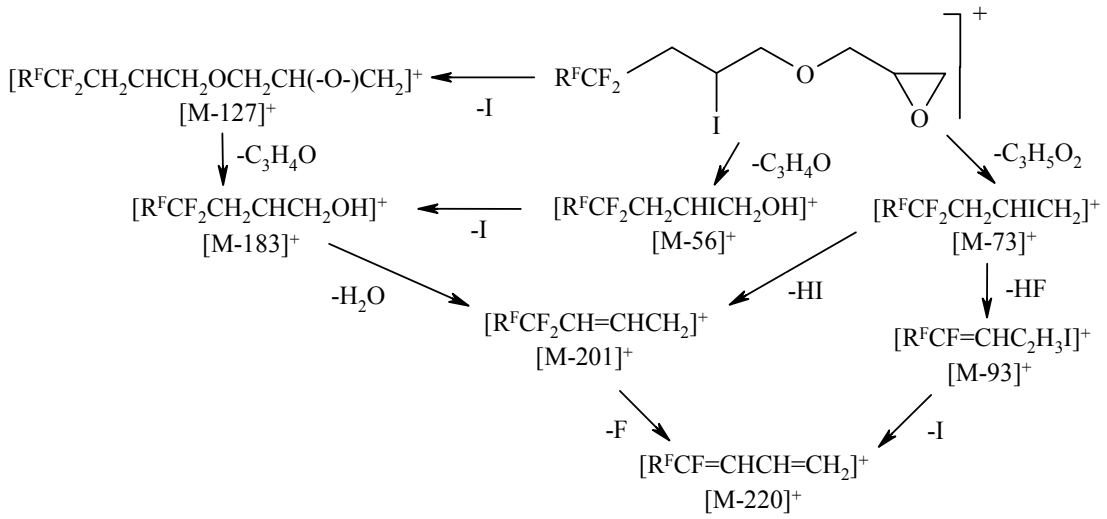


Рис. 2

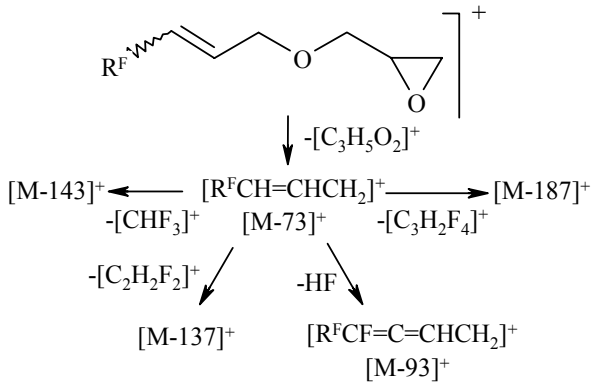


Рис. 3

Можно отметить, что характерные для оксиранов пики ионов $[M\text{-}CH_2O]^+$ и $[M\text{-}C_2H_3O]^+$ [10,11], присутствуют в масс-спектрах соединений **1а-д**, **3а-д** с низкой интенсивностью.

Масс-спектры иодсодержащих оксиранов **1а-д**, **2а,в-д** характеризуются наличием пиков ионов $[M\text{-}I]^+$ низкой интенсивности. Фрагментация молекулярных ионов соединений **2а,в-д** идёт двумя путями (рис. 4). Первый путь соответствует последовательному отрыву иода и воды с образованием иона $[M\text{-}145]^+$. Другой путь распада молекулярного иона становится виден при рассмотрении пиков ионов $[M\text{-}213]^+$ и $[M\text{-}227]^+$. Распад молекулярных ионов с потерей воды описан как для оксиранов[12-15], так и для иодсодержащих предельных кислот[16]. Показано, что в масс-спектрах иодсодержащих предельных кислот наличие атома иода в α-положении приводит к появлению иона $[M\text{-}I\text{-}2H_2O]^+$. Отщепление первой молекулы воды можно отнести к обычному распаду, характерному для соединений, содержащих карбоксильную группу. Для объяснения фрагментации, сопровождающейся уходом второй молекулы воды, авторами было сделано предположение об активации атомов водорода в алкильной цепи благодаря отрыву атома иода и последующей миграции их к атому кислорода.

В масс-спектрах соединений **2а,в-д** базовым является пик иона с m/z 55 $[CH_2{=}CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2]$ (за исключением масс-спектра соединения **2е**).

Отсутствие атомов иода и кислорода в углеводородной цепи в структуре соединений **4а,в-д** упрощает вид масс-спектров. Фрагментация молекулярных ионов идёт по одному пути: первоначально происходит отрыв эпоксидного кольца от молекулярного иона, затем идёт последовательный уходу CH_2-групп. Максимальной интенсивностью обладает пик иона с m/z 71 $[C_4H_7O]^+$.

Для масс-спектров соединений **3а-д, 4а,в-д**, характерно наличие пиков ионов $[M\text{-}HF]^+$. В работе[17] показано, что для соединений, в которых фторалкильный заместитель находится непосредственно при кратной связи, данные пики являются характеристичными. Исходя из этого, в изложенных направлениях фрагментации иодсодержащих оксиранов были соотнесены структуры ионов, содержащих двойные связи. Таким образом, отщепление HI из соединений **1а-д**, **2а,в-д** происходит по-разному в зависимости от природы углеводородной цепи и приводит к аллильным катионам двух типов ($[R^FCH{=}CHCH_2]^+$,

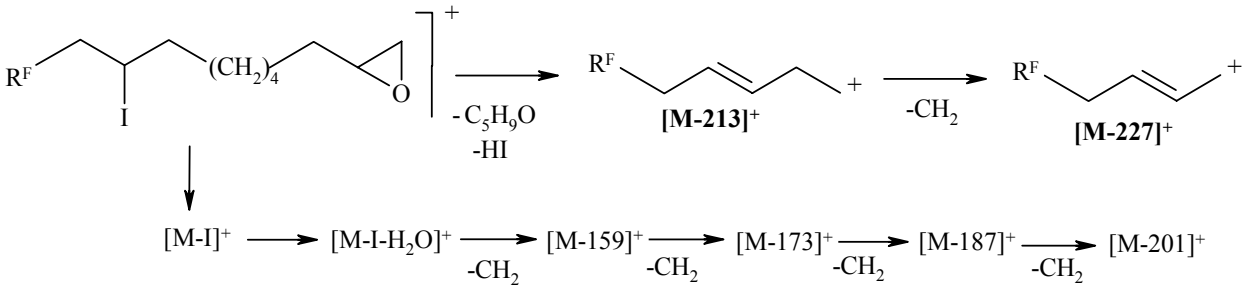


Рис. 4

$[R^FCH_2CH{=}CHCH_2]^+$) ((Рис. 2,4).

Изучение зависимости вида масс-спектров соединений **1а-д**, **2а,в-д, 3а-д, 4а,в-д** от строения фторалкильного заместителя оказалось малоинформативным. Во всех масс-спектрах регистрируется пик иона $[CF_3]^+$, однако только в случае разветвленного перфторполиэфирного заместителя данный ион является наиболее интенсивным.

Экспериментальная часть

Соединения **1а-д, 2а,в-д, 3а-д, 4а,в-д** получены по методикам работ[18,19]. Масс-спектры зарегистрированы с использованием хромато-масс-спектрометра Agilent GC 7890A MSD 5975C Inert XL.

Библиографический список

1 Mohler F.L., Bloom E.G., Lengel J.H., Wise C.E. // *Journal of American Chemical Society*. **1949**. *V. 71*. P. 337.

2 Majer J.R. *Advances in Fluorine Chemistry*. London: Butterworths, **1961**. *V. 2*. P. 55.

3 Chait E.M., Askew W.B., Matthews C.B. // *Organic Mass Spectrometry*. **1969**. *V. 2*. P. 1135.

4 Carbini M., Conte L., Gambaretto G., Catinella S. Traldi P. // *Organic Mass Spectometry*. **1992**. *V. 27*. P. 1248.

5 Napoli M., Krotz L., Scipioni A., Seraglia R., Traldi P.// *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. **1993**. *V. 7*. P. 789.

6 Napoli M., Krotz L., Conte L., Seraglia R., Traldi P. // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. **1993**. *V. 7*. P.1012.

7 Ellis D.A., Mabury S.A. // *Journal American Society Mass Spectrometry*. **2003**. *V. 14*. P.1177.

8 Marrota E., Paradisi C., Cooks R.G. // *Journal American Society Mass Spectrometry*. **2005**. *V. 16*. P.1081.

9 Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений.* Москва: МАИК «Наука/Интерпериодика», **2001**. 286 с.

10 Соловьев Д.В., Докучаев П.Ю., Родин А.А., Мушенко В.Д., Лаврентьев А.Н. // *Журнал общей химии.* **1989.** *Т. 59.* С. 89.

11 Соловьев Д.В., Коломенская Л.В., Родин А.А., Зенкевич И.Г., Лаврентьев А.Н. // *Журнал общей химии.* **1991.** *Т. 61.* С. 673.

12 Cui P.H., Duke R.K., Tattam B.N., Duke C.C. // *Chemistry and Physics of Lipids*. **2008**. *V. 152*. P.65.

13 Yamane M. // *Analytica Chimica Acta.* **2002**. *V. 465*. P.227.

14 Sharifi M., Einhorn J. // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. **1997**. *V. 11*. P.727.

15 Favretto D., D'Alpos M., Traldi P., Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., Rock M.H. // *European Mass Spectrometry*. **1997**. *V. 3*. P.37.

16 Lin S.-T., Kwan C.-C., Lin S.-T. // *Organic Mass Spectro-metry*. **1986**. *V. 21*. P. 772.

17 Hammond G.B., Mae M., Hong J.A., Hurst H.E. // *Journal of Fluorine Chemistry*. **2006**. *V. 127*. P.126.

18 Бажин Д.Н., Горбунова Т.И., Запевалов А.Я., Салоутин В.И. // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* **2007.** С. 1476.

19 Бажин Д.Н., Горбунова Т.И., Запевалов А.Я., Салоутин В.И. // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* **2007.** С. 2160.

Реакции циклоприсоединения в ряду 1-алкил-1,2-дифосфолов

Загидуллин А.А.,*[а] Безкишко И.А.,[б] Милюков В.А.,[б]
Синяшин О.Г.,[б] Леннике П.,[в] Хей-Хоккинс Е.[в]

[а] *Химический институт им. А.М. Бутлерова, ул. Кремлевская, д.18, г. Казань. Факс: (843) 231 5416; тел: (843)231 5416 ; E-mail: almaz_zagidullin@mail.ru*
[б] *ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. Арбузова д.8 , г. Казань. Факс: (843) 275 2253; тел: (843) 273 9365; E-mail: miluykov@iopc.knc.ru*
[в] *Институт неорганической химии Университета г. Лейпцига, Иоханнсаллее 29, D-04103, г. Лейпциг, Германия. Факс: +49 (0341) 973 9319; E-mail: hey@rz.uni-leipzig.de*

1,2-дифосфациклопентадиенид натрия вступает в реакцию взаимодействия с алкилгалогенидами с образованием ранее неизвестных 1-алкил-1,2-дифосфа-2,4-циклопентадиенов (далее 1-алкил-1,2-дифосфолы). Полученные 1-алкил-1,2 дифосфолы проявляют значительную термическую стабильность. Протекание реакции [2+2] циклоприсоединения вследствие [1,5]-сигматропного сдвига зафиксировано только при нагревании в декалине до 180^0 С. 1-алкил-1,2-дифосфолы легко вступают в реакции циклоприсоединения с диенофилами (малиенангидрид, малеинимид) и диенами (2,3-диметилбутадиен-1,3), образуя соотвествующие дифосфонорборнены и дифосфабициклононаны. Взаимодействие 1-алкил-1,2-дифосфолов с диметилацетилендикарбоксилатом при комнатной температуре протекает с образованием дифосфонорборнадиена, который уже при комнатной температуре претерпевает превращение в фосфабензол и соотвествующий алкилфосфиниден, что позволяет генерировать последние в мягких условиях.

Введение

Реакции циклоприсоединения в ряду фосфациклопентадиенов (дальше фосфолов) имеют большое значение как способ синтеза новых каркасных соединений фосфора, нашедших применение в качестве лигандов гомогенного, бифазного и ассиметрического катализа. Фосфонорборнадиены, образующиеся в результате реакций циклоприсоединения монофосфолов, с успехом использованы в качестве синтонов для генерирования высокореакционных частиц – фосфиниденов – фосфорных аналогов карбенов. До настоящего времени наиболее изучены реакции циклоприсоединения монофосфолов, в результате чего показано существенное отличие реакционной способности 1-R и 2-R фосфолов, образующихся в результате [1,5]-сигматропного сдвига. В связи с этим особый интерес представляют реакции циклоприсоединения в ряду 1-алкил-1,2-фосфолов, совмещающих одновременно фрагменты 1-R и 2-R фосфолов.

В данной работе исследованы химические свойства 1-алкил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диенов в реакциях [4+2] циклоприсоединения с различными диенофилами (малеинангидрид, малеинимид) и [2+4] циклоприсоединения с диенами (2,3-диметилбутадиен-1,3), также изучена термическая стабильность образующихся соединений.

Результаты и обсуждение

Синтез 1-алкил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диенов.

Установлено, что 1,2-дифосфациклопентадиенид натрия (**1**) вступает в реакцию взаимодействия с алкилгалогенидами (этилбромид, изопропилйодид, *н*-бутилбромид, изобутилбромид) с образованием ранее неизвестных 1-алкил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диенов (**2**) (рис.1):

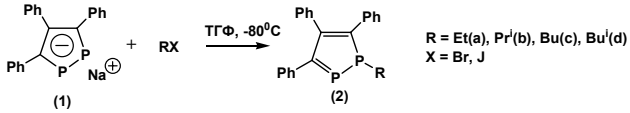


Рис.1.

В спектре ЯМР ^{31}P для соединения (**2**) наблюдается 2 дублета в районе 210 м.д. и 73 м.д., характерные для sp^2 и sp^3 гибридизованных атомов фосфора в циклопентадиенильном кольце ($^1J_{PP}$ = 408 Гц). В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода при двойной связи P=C наблюдается в виде дублета-дублетов вследствие взаимодействия с двумя неэквивалентыми ядрами фосфора.

Термолиз 1-алкил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диенов.

Полученные 1-алкил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диены (**2**) проявляют значительную термическую стабильность. Образование продуктов реакций циклоприсоединения для 1-изобутил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диена (**2d**) не имеет место при кипячении в толуоле. Протекание реакции [2+2] циклоприсоединения вследствие [1,5]-сигматропного сдвига зафиксировано только при нагревании в декалине до 180^0 С (рис.2):

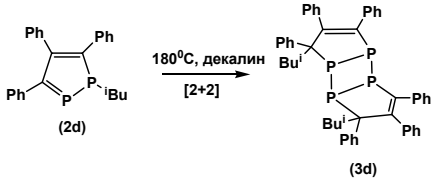


Рис.2

При этом в спектре ЯМР ^{31}P наряду с сигналами продуктов разложения, зафиксировано два мультиплета в области 65 м.д. и -3 м.д., соотвествующих AA'BB' спиновой системе продукта реакции [2+2] циклоприсоединения 1,2,6,7-тетрафосфа-3,4,5,8,9,10-гескафенил-3,10-ди(2'-метилпропил)-трицикло[5.3.0.$0^{2,6}$]-дека-3,9-диену (**3d).**

Константы спин-спинового взаимодействия для AA'BB' системы были рассчитаны по известному алгоритму с использованием четырех дополнительных параметров.

Реакции [4+2] циклоприсоединения 1-алкил-1,2-дифосфолов с производными малеиновой кислоты.

Известно, что реакции циклоприсоединения могут проходить намного легче при использовании высокореакционных диенофилов, таких как малеинангидрид, малеинимид.

Установлено, что 1-алкил-1,2-дифосфолы вступают **(2)** в реакцию [4+2] циклоприсоединения с производными малеиновой кислоты, образуя соответствующие дифосфонорборнены. Реакция протекает в толуоле при 100°C, согласно следующей схеме (рис.3):

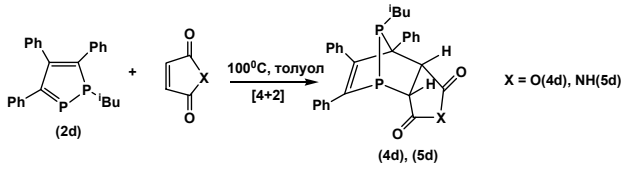
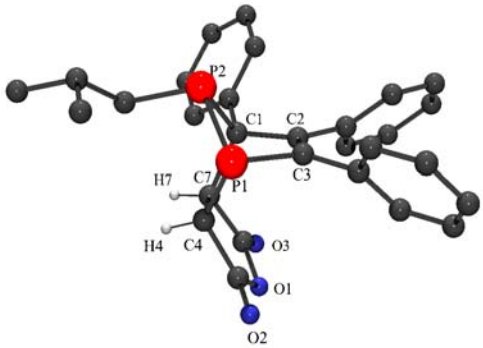


Рис.3

Структура образующихся продуктов доказана методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P спектроскопии и методом РСА. В спектре ЯМР ^{31}P для 10-(2'-метилпропил)-7,8,9-трифенил-4-оксо-1,10-дифосфа-трицикло [5.2.1.$0^{2,6}$]дека-8-ен-3,5-диона **(4d)** присутствует только два дублета в области 78 м.д. и -20 м.д. ($^{1}J_{PP}$ = 198.51 Гц), что свидетельствует о высокой диастереоселективности данной реакции. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы углеродов при двойной связи углерод-углерод наблюдаются в виде 2-х дублет-дублетов 141 м.д. и 158 м.д. вследствие взаимодействия с двумя неэквивалентными ядрами фосфора.

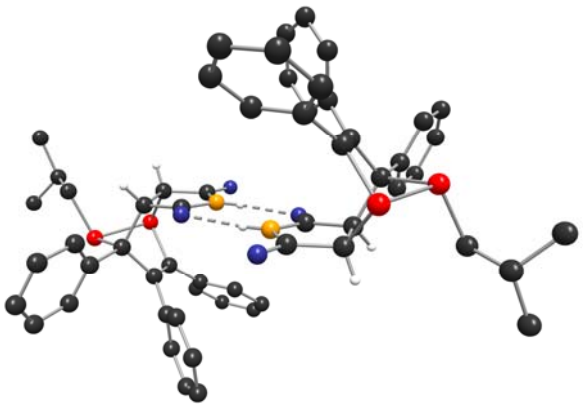


Длина связи (Å)			
P1-C3	1.848	P1-P2	2.197
P1-C4	1.880	C2-C3	1.347
P2-C1	1.902	C1-C2	1.537
Валентный угол (°)			
C3-P1-C4	93.17	C4-P1-P2	90.47
C3-P1-P2	86.74	C1-P2-P1	84.87

Рис.4

Данные РСА, выполненного для соединения (**4d)** показало, что в данном случае образуется исключительно эндо-изомер в виде смеси двух дистереомеров. При этом в элементарной ячейке присутствует 12 молекул – по 6 каждого из диастереомеров. Молекулярная структура $P_SP_RC_RC_RC_S$-10-(2'-метилпропил)-7,8,9-трифенил-4-оксо-1,10-дифосфатрицикло [5.2.1.$0^{2,6}$]дека-8-ен-3,5-диона (**4d)** показана на рис.4:

Более наглядно образование диастереомерной пары удалось продемонстрировать на примере продукта реакции 1-алкил-1,2-дифосфола с малеинимидом (**5d**). Наличие водородной связи между NH-группой и кислородом приводит к образованию шестичленного цикла на основе обоих диастереомеров. Молекулярная структура $P_SP_RC_RC_RC_S/P_RP_SC_SC_SC_R$-10-(2'-метилпропил)-7,8,9-трифенил-4-имино-1,10-дифосфа-трицикло [5.2.1.$0^{2,6}$] дека-8-ен-3,5-диона (**5d)** показана на рис.5:



Длина связи (Å)			
P1-C3	1.847	P1-P2	2.186
P1-C4	1.881	C2-C3	1.353
P2-C1	1.903	C1-C2	1.537
Валентный угол (°)			
C3-P1-C4	92.94	C4-P1-P2	91.94
C3-P1-P2	86.27	C1-P2-P1	85.16

Рис.5

Таким образом, нами установлено, что реакции 1-алкил-1,2-дифосфолов с производными малеиновой кислоты протекают по типу [4+2] циклоприсоединения с высокой регио- и стереоселективностью.

Реакция [4+2] циклоприсоединения 1-алкил-1,2-дифосфолов с диметилацетилендикарбоксилатом .

Таким образом, 1-алкил-1,2-дифосфолы ведут себя как высокореакционоспособные диены по отношению к двойным C=C связям. Взаимодействие 1-алкил-1,2-дифосфолов **(2)** с диметилацетилен-дикарбоксилатом при комнатной температуре протекает по механизму реакции Дильса-Альдера, давая продукт [4+2] циклоприсоединения **(6)** (рис.6):

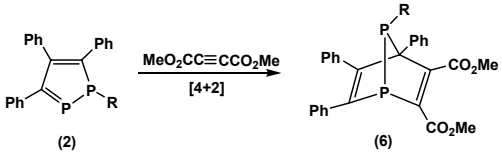


Рис.6

Образующийся дифосфонорборнадиен **(6)** уже при комнатной температуре претерпевает

превращение в фосфабензол **(7)** и соотвествующий алкилфосфиниден, что позволяет генерировать последние в мягких условиях (рис.7):

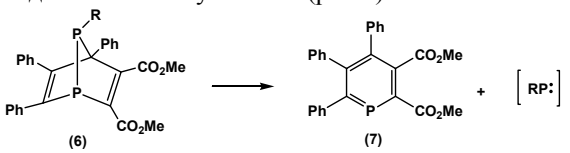


Рис.7

Реакции [2+4] циклоприсоединения 1-алкил-1,2-дифосфолов с 2,3-диметилбутадиеном-1,3.

Таким образом, 1-алкил-1,2-дифосфолы ведут себя как высокореакционоспособные диены по отношению к двойным C=C и тройным C≡C связям. Однако, эти соединения также могут выступать в качестве диенофилов в реакциях с высокореакционоспособными диенами из-за наличия P=C связей. Так 1-алкил-1,2-дифосфолы **(2)** вступают в реакции [2+4] циклоприсоединения с 2,3-диметилбутадиеном-1,3, образуя соотвествующие дифосфабициклононаны **(8)** (рис.8):

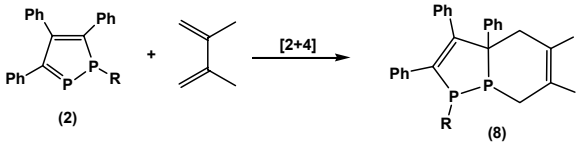


Рис.8

Экспериментальная часть

Все работы, связанные с подготовкой исходных реагентов, проведением синтезов и выделением продуктов, были проведены в инертной атмосфере с использованием стандартной аппаратуры Шленка. Все растворители были перегнаны над Na непосредственно перед использованием. Спектры ЯМР были записаны на приборе Bruker MSL-400 (^{1}H 400 МГц, ^{31}P 161.9 МГц, ^{13}C 100.6 МГц), а так же на приборе CXP-Bruker с рабочей частотой (^{31}P 36.2 МГц). Для записи спектров использовались 10-20% растворы в инертных растворителях (C_6D_6, $CDCl_3$). В качестве внутреннего стандарта для спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C использовался ТМС, а для спектров ЯМР ^{31}P как внешний стандарт 85% H_3PO_4.

Рентгеноструктурный анализ соединений был проведен в лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им.А.Е.Арбузова КазНЦ РАН с использованием автоматического дифрактометра CAD4 Enraf-Nonius с графитовым монохроматором MoK_α (0.71073Å).

Синтез 1-изобутил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диена (2d). К раствору 3,4,5-трифенил-1,2-дифосфациклопентадиенида натрия (1) $Ph_3C_3P_2$ (4,12 г, 6,65 ммоль) в ТГФ, предварительно охлажденного до -80° С, добавили 1,09г (20% избыток) изобутилбромида C_4H_9Br (7,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Упаривание растворителя и экстракция продукта гексаном (2*20 мл) с последующим фильтрованием, упариванием растворителя и высушивания в вакууме приводит к 1-изобутил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диену (2) в виде светло-желтого масла, полученного с выходом 1,37 г (55,1 %).

^{1}H NMR: 0.84 (d, 6H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz), 1.48 (m, 1H, CH), 1.74 (m, 2H, CH_2), 6.7-7.2 (m, 15H, Ph).

^{31}P NMR: 207.47 (d, $^1J_{PP}$ = 420.73 Hz), 62.78 (d, $^1J_{PP}$ = 420.73 Hz).

^{13}C NMR: 23.54 (d, $^3J_{CP}$ = 7.86 Hz, Me), 23.81 (d, $^3J_{CP}$ = 7.03 Hz, Me), 27.24 (d, $^2J_{CP}$ = 4.96 Hz), 33.57 (d, $^2J_{CP}$ = 16.95 Hz), 126.13, 126.29, 126.42, 126.45, 126.78, 127.27, 127.35, 127.50, 127.66, 127.77, 127.85, 127.92, 127.99, 128.09, 128.24, 128.29, 128.59, 128.75, 128.82, 129.24, 129.34, 129.39, 129.49, 129.65, 130.00, 130.38 (d, $^3J_{CP}$ = 1.24 Hz), 131.03, 137.24 (d, $^3J_{CP}$ = 16.95 Hz), 137.46 (d, $^3J_{CP}$ = 6.20 Hz), 137.78 (d, $^3J_{CP}$ = 2.07 Hz), 138.24 (dd, $^3J_{CP}$ = 10.34 Hz, $^3J_{CP}$ = 3.72 Hz), 142.81 (d, $^3J_{CP}$ = 19.44 Hz), 146.67 (d, $^3J_{CP}$ = 11.17 Hz), 149.17 (t, $^3J_{CP}$ = 15.51 Hz), 164.56 (dd, $^3J_{CP}$ = 7.24 Hz, $^3J_{CP}$ = 3.10 Hz), 188.82 (dd, $^3J_{CP}$ = 57.07 Hz, $^3J_{CP}$ = 14.89 Hz).

Термолиз 1-изобутил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диена (2d). Раствор 1-изобутил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диена (2d) в 30 мл декагидронафталина перемешивали в течение 3 часов при 180° С. Упаривание растворителя и экстракция продукта ТГФ (20 мл) с последующим фильтрованием, приводит к продуктов разложения, среди которых зафиксировано два мультиплета в области 65м.д. и -3м.д. соответствующих AA'BB' продукту реакции [2+2]циклоприсоединения гас-транс-1,2,6,7-тетрафосфа-3,4,5,8,9,10-гексафенил-3,10-ди(2-метилпропил)-трицикло [5.3.0.0^{2,6}]-дека-3,9-диену (3d), которое в чистом виде не было выделено.

^{31}P ЯМР (ТГФ, м.д.): δ = -3.08 (m, 2P$_A$, $^1J_{AA'}$ = 0.5(K+M) = 79.65 Гц; $^1J_{AB}$ = 0.5(N+L) = 180.76 Гц, $^2J_{AB'}$ = 0.5(N-L) = 32.41 Гц), 65.08 (m, 2P$_B$, $^1J_{BB'}$ = 0.5(K-M) = 43.75 Гц, $^1J_{AB}$ = 0.5(N+L) = 180.76 Гц, $^2J_{AB'}$ = 0.5(N-L) = 32.41 Гц.)

Реакция [4+2]-циклоприсоединения 1-изобутил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диена с малеиновым ангидридом. К раствору 1-изобутил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диена (2d) (0,37 г, 0,96 ммоль) в толуоле добавили 0,1г малеинового ангидрида (0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 100° С. Упаривание растворителя и экстракция продукта ТГФ (20 мл) с последующим фильтрованием, упариванием растворителя и высушивания в вакууме приводит к 10-(2-метилпропил)-7,8,9-трифенил-4-оксо-1,10-дифосфа-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-8-ен-3,5-дион (4d), полученного с выходом 0,37 г (80,1 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 0.71 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz, Me), 0.78 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz, Me), 1.8 (m, 1H, CH), 0.95 (m, 2H, CH_2), 4.40 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.80 Hz, $^2J_{HP}$ = 10.27 Hz, CH), 4.65 (d, $^3J_{HH}$ = 8.80 Hz, CH), 6.68 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz), 6.82 (tr, 3H, $^3J_{HH}$ = 7.09 Hz), 6.87 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 7.34 Hz), 6.93-7.09 (m, 14H), 7.15 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 9.29 Hz), 7.34 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz)

^{31}P NMR: 78.31 (d, $^1J_{PP}$ = 198.51 Hz), -19.83 (d, $^1J_{PP}$ = 198.51 Hz, P-Bu^i)

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 23.58 (d, $^3J_{CP}$ = 7.03 Hz, Me), 23.79 (d, $^3J_{CP}$ = 9.10 Hz, Me), 26.72 (dd, d, $^2J_{CP}$ = 15.30 Hz, $^3J_{CP}$ = 1.65 Hz, CH_2), 34.67 (d, $^1J_{CP}$ = 37.63 Hz, CH), 49.13 (s, CH), 49.62 (d, $^1J_{CP}$ = 39.70 Hz, CH), 77.01 (dd, $^1J_{CP}$ = 26.26 Hz, $^2J_{CP}$ = 4.14 Hz, C-Ph), 126.79, 126.81, 127.35, 127.42, 127.59, 127.69, 127.92, 128.22, 129.25,

129.34, 129.51, 129.53, 129.61, 129.66, 129.77, 130.41, 135.34, 136.64 (d, $^3J_{CP}$ = 5.79 Hz), 137.24 (d, $^3J_{CP}$ = 16.54 Hz), 137.79 (d, $^3J_{CP}$ = 2.07 Hz), 138.13 (d, $^3J_{CP}$ = 21.09 Hz), 141.48 (dd, $^1J_{CP}$ = 27.91 Hz, $^2J_{CP}$ = 18.40 Hz), 157.99 (dd, $^2J_{CP}$ = 18.19 Hz, $^2J_{CP}$ = 4.14 Hz), 169.23 (s, CO), 171.53 (s, CO).

IR (KBr, cm^{-1}): 507.0 (w), 579.7 (w), 648.6 (w), 696.6 (s), 726.3 (w), 740.3 (m), 754.6 (m), 801.0 (s), 864.3 (w), 926.1 (s), 1025.2 (s), 1070.1 (s), 1209.5 (m), 1261.6 (s), 1366.7 (w), 1383.4 (w), 1403.0 (w), 1442.9 (m), 1462.0 (w), 1492.2 (m), 1597.4 (m), 1771.6 (s, CO), 1851.3 (s, CO), 1950.9 (w), 2868.9 (m), 2959.7 (s), 3023.7 (w), 3056.6 (w), 3437.1 (br.m.).

Реакция [4+2]-циклоприсоединения 1-изобутил-1,2-дифосфациклопента-2,4-диена с малеинимидом. Аналогично был получен 10-(2-метилпропил)-7,8,9-трифенил-4-имино-1,10-дифосфа-трицикло[5.2.1.$0^{2,6}$]дека-8-ен-3,5-дион (5d).

^{1}H NMR: 0.68 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz, Me), 0.76 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz, Me), 1.03 (m, 2H, CH_2), 1.48 (m, 1H, CH), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 7.83 Hz, $^2J_{HP}$ = 10.27 Hz, CH), 6.75 (d, 5H, $^3J_{HH}$ = 9.29 Hz), 6.99 (d, 5H, $^3J_{HH}$ = 7.34 Hz), 7.07 (d, 5H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz), 7.14 (d, 4H, $^3J_{HH}$ = 6.36 Hz), 7.36 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.85 Hz), 9.05 (s, 1H, NH).

^{31}P NMR: 74.81 (d, $^1J_{PP}$ = 195.55 Hz), -27.27 (d, $^1J_{PP}$ = 195.55 Hz, P-Bu^i)

^{13}C NMR: 23.04 (d, $^3J_{CP}$ = 8.68 Hz, Me), 23.26 (d, $^3J_{CP}$ = 8.27 Hz, Me), 25.76 (dd, $^2J_{CP}$ = 15.92 Hz, $^3J_{CP}$ = 1.86 Hz, CH), 33.55 (d, $^1J_{CP}$ = 37.63 Hz, CH_2), 48.69 (c, CH), 51.06 (s, CH), 74.80 (dd, $^1J_{CP}$ = 24.40 Hz, $^2J_{CP}$ = 2.89 Hz, C-Ph), 125.73, 126.51, 126.77, 126.98, 127.10, 127.53, 127.67, 129.42, 130.30, 130.64, 138.29 (d, $^2J_{CP}$ = 5.38 Hz), 139.32 (d, $^1J_{CP}$ = 20.68 Hz), 140.86 (dd, $^1J_{CP}$ = 27.71 Hz, $^2J_{CP}$ = 19.02 Hz), 157.91 (dd, $^2J_{CP}$ = 18.40 Hz, $^2J_{CP}$ = 4.34 Hz), 174.78 (s, CO), 177.76 (s, CO).

IR (KBr, cm^{-1}) 507.0 (w), 543.0 (w), 579.8 (w), 631.2 (w), 645.4 (w), 675.2 (w), 696.8 (s), 739.9 (w), 763.3 (m), 789.9 (m), 865.0 (w), 939.5 (w), 1027.7 (w), 1077.5 (w), 1184.5 (m), 1261.0 (w), 1342.6 (m), 1382.8 (w), 1442.7 (m), 1461.9 (w), 1492.3 (w), 1575.9 (w), 1597.6 (w), 1713.1 (s, CO), 1772.5 (m, CO), 1947.2 (w), 2346.1 (w), 2758.4 (m, NH), 2869.2 (m), 2927.8 (m), 2956.1 (m), 3027.8 (m), 3056.9 (m), 3154.7 (m), 3412.2 (m)

Исследование взаимодействия 5-аминоурацила с хлоридом меди (II) методами ЯМР ^{13}C и электронной спектроскопии

Закирьянова О.В., Мишинкин В.Ю., Иванов С.П., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И.

Институт органической химии УНЦ РАН, проспект Октября, 71,Уфа. Факс: (347)2356066; тел: (347)2355400; E-mail: ivanov_sp@anrb.ru

В данной работе изучалось комплексообразование 5-аминоурацила с хлоридом меди (II). На основании полученных данных предположено, что взаимодействие между металлом и молекулой 5-аминоурацила происходит посредством донорно-акцепторной связи через амино-группу. Состав комплекса был определен методом мольных отношений и составляет M:L= 1:4. Предположена структура комплекса 5-аминоурацила с ионом меди.

Введение

Известно, что некоторые 5,6-замещенные производные урацила способны окисляться в водных растворах молекулярным кислородом в присутствии солей металлов переменной валентности с образованием гликолей [1].

Установлено, что на скорость окисления влияет природа металла [2]. На основании расчетных данных предположено, что роль металла сводится к активации кислорода через образование переходного комплекса урацил – ион металла – молекулярный кислород – вода [3].

В связи с этим представляется интересным изучение комплексообразования производных урацила, способных к окислению молекулярным кислородом, в водных и неводных растворах. В данной работе изучалось комплексообразование 5-аминоурацила **(5АУ)** с хлоридом меди (II).

Результаты и обсуждение

Состав комплекса в водном растворе определяли спектрофотометрически методом мольных отношений. Из зависимости оптической плотности от отношения концентраций хлорида меди (II) и 5АУ (рис.1), было установлено, что состав образующегося комплекса 4:1.

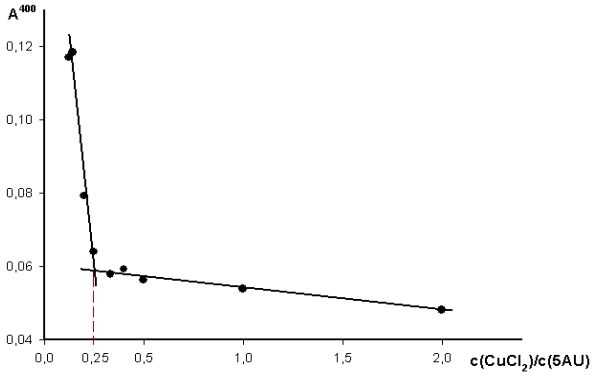


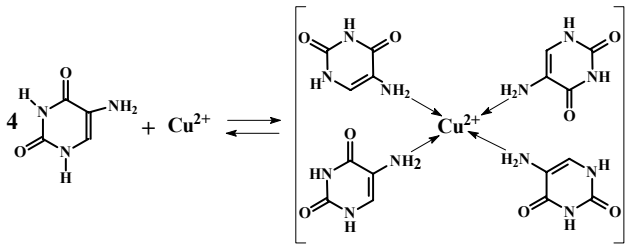
Рис. 1 Кривая молярных отношений для системы $CuCl_2$ – 5АУ

Для установления донорных центров лиганда, участвующих в образовании донорно-акцепторных связей с ионом меди (II) записывали спектры ЯМР ^{13}C. Из анализа полученных спектров видно, что максимальное смещение наблюдается для сигналов C_5 и C_6 атомов, на 4,254 м.д. в слабое поле, и на 3,135 м.д. в сильное поле, соответственно, относительно сигналов этих атомов в спектре исходного 5-аминоурацила (табл. 1).

Табл. 1. Химические сдвиги атомов углерода 5АУ и его комплекса с $CuCl_2$

Атом углерода	Химический сдвиг, м.д.		
	5-аминоурацил	5АУ:$CuCl_2$=4:1	$\|\Delta\delta\|$, м.д.
C_2	149,940	150,169	0,229
C_4	161,809	161,678	0,131
C_5	116,811	121,065	**4,254**
C_6	122,004	118,869	**3,135**

Мы предполагаем, что комплексообразоание происходит по следующей схеме:



Экспериментальная часть

Комплексообразование 5-аминоурацила с хлоридом меди (II) изучали методом ЯМР ^{13}C спектроскопии. Спектры ЯМР записывали на спектрометре «Bruker AM-300» (растворитель ДМСО-d_6, внутренний стандарт ТМС).

Растворы 5-аминоурацила и хлорида меди (II) готовили следующим образом. Навеску $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,0169) растворили в 1 мл ДМСО-d_6, а навеску 5-аминоурацила (0,0505) в 2мл. Для предотвращения окисления кислородом воздуха растворы 5-аминоурацила и хлорида меди (II) продували аргоном в течение 15 минут. Затем раствор хлорида меди (II)

количественно переносили в ампулу с раствором 5-аминоурацила. Полученный раствор перемешивали, переносили в ампулу для ЯМР анализа, герметизировали парафиновой пленкой, регистрировали спектр.

Состав образующегося комплекса определяли спектрофотометрически на спектрофотометре «Specord M-40» методом мольных отношений. Готовили растворы с соотношением c_M/c_L от 0,5 до 9. Приготовленные растворы 5-аминоурацила ($c=7\cdot10^{-3}$М) и хлорида меди (II) ($c=1{,}4\cdot10^{-2}$М) помещали в пробирки, оборудованные для продувки этих растворов аргоном. Общий объем раствора в пробирках доводили до 10 мл добавлением воды. Растворы продувались аргоном в течении 15 минут, затем шприцом переносились в заранее продутую аргоном герметичную кювету (l=5 см). Измеряли оптическую плотность при длине волны 400 нм.

Бибиографический список

1 Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Yu.I./*Mend. Comm.* **2008. V**.18. C.223.

2 Нугуманов Т.Р., Иванов С.П., Насыров А.А., Гайфутдинова Р.К., Муринов Ю.И. *// Баш. Хим. журнал*, **2007.** Т.14. С. 48.

3 Муринов Ю.И., Нугуманов Т.Р., Иванов С.П., Клецкий М.Е., Камалетдинов И.Ф., Минкин В.И. *ХГС (в печати).*

Взаимодействие N-арилмалеимидов с 1,3-N,N-бинуклеофилами

Зорина А.В., Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С.

Воронежский государственный университет, 394000, г. Воронеж, Университетская пл., д.1. Факс: 8(4732)556890; тел: 8(4732)208533; E-mail: khrum1@bk.ru

Установлено, что в результате нуклеофильного присоединения 1,3-N,N-бинуклеофилов к кратной связи N-арилмалеимидов с последующей рециклизацией малеимидного фрагмента происходит образование гидрированных гетероциклических систем, содержащих имидозалоновый цикл.

Введение

В литературе встречается ряд работ, посвященных взаимодействию N-арилмалеимидов с некоторыми 1,3-бинуклеофилами, такими как некоторые замещенные тиомочевины[1-3] и енаминоны[4]. При этом на основе данных ЯМР ^{1}H, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА, констатируется образование пятичленных гетероциклических систем. С целью продолжения изучения особенностей протекания реакций рециклизации малеимидного цикла нами были исследованы взаимодействия N-арилмалеимидов с некоторыми 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами.

Результаты и обсуждение

Мониторинг условий реакции N-арилмалеимидов с амидинами **1а-в** показал, что с максимальным выходом процесс протекает при кипячении исходных соединений в ацетоне или хлороформе.

При этом предполагаемый химический маршрут реакции включает две стадии: нуклеофильное присоединение аминогруппы амидина к двойной связи молекулы N-арилмалеимида с последующей тандемной рециклизацией малеимидного фрагмента с образованием замещенных 2-[6-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-5-ил]-N-арилацетамидов **2а-к**.

Структура продуктов **2а-к** была подтверждена методом ЯМР ^{1}H, масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^{1}H арилацетамидов **2а-к** сигналы экзоциклических CH_2 протонов находятся в области 2.35 – 2.78 м.д., сигнал метинового протона имидазолонового цикла - в области 4.05 - 4.15 м.д., Амидному протону соответствует синглет при 9.85-10.05 м.д., сигнал NH протона имидазолонового цикла находится в области 8.13 – 8.43 м.д. На спектрах ЯМР ^{1}H присутствуют также сигналы остальных протонов замещенных 2-[6-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-5-ил]-N-арилацетамидов **2а-к** в соответствующих областях. Для соединения **2ж** был проведен рентгеноструктурный анализ (рис.1), данные которого позволили однозначно определить образование пятичленных гетероциклических систем. На основании полученных данных

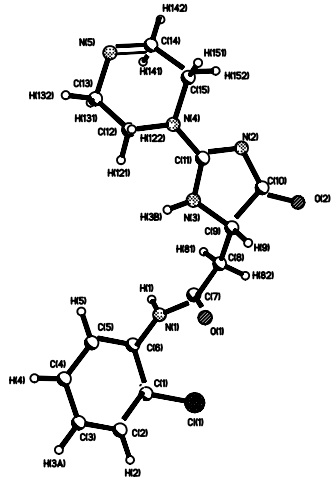
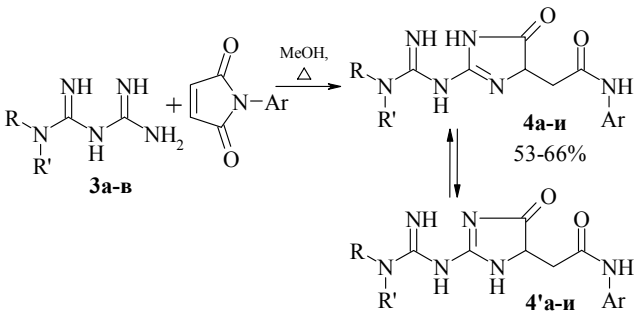


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **2ж** (по данным РСА)

образование изомерных шестичленных пиримидонов **2'а-к** исключается.

Несмотря на то, что арилбигуаниды **3а-в** представляют собой полинуклеофильные соединения, было установлено, что при взаимодействии с N-арилмалеимидами циклизация протекает с участием гуанидинового фрагмента, то



3 а = R: H; R': 4-$CH_3C_6H_4$; б = R: H;R': C_6H_5; в = R+R':indolile
4 а = R: H; R': 4-$CH_3C_6H_4$; Ar: 4-$CH_3C_6H_4$;б = R: H;
R': 4-$CH_3C_6H_4$; Ar: C_6H_5; в = R: H; R': C_6H_5; Ar: 4-ClC_6H_4;
г = R: H; R': C_6H_5; Ar: 4-$CH_3OC_6H_4$;д = R: H; R': C_6H_5;
Ar 3-ClC_6H_4;е = R: H; R':C_6H_5; Ar:4-FC_6H_4;ж = R+R': indolile;
Ar: 4-$CH_3OC_6H_4$;з = R+R': indolile; Ar: C_6H_5;
и = R+R': indolile; Ar: 3,5-диClC_6H_3

Схема 1. Синтез замещенных 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил-N-арилацетамидов **4а-и**.

есть в этих реакциях бигуаниды ведут себя как 1,3-N,N-бинуклеофильные реагенты. В данном случае взаимодействие протекает также в две стадии. На первой стадии аминогруппа концевого гуанидинового фрагмента бигуанида присоединяется к двойной связи арилмалеимида, на второй – малеимидный фрагмент рециклизуется с образованием имидазолонового цикла.В результате реакции был синтезирован ряд замещенных 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил-N-арилацетамидов **4а-и**, для которых возможно существование таутомерной формы **4'а-и**. Структура полученных продуктов подтверждена данными ЯМР ^{1}Н спектроскопии. Сигналы экзоциклических CH_2 протонов соединений 4а-и находятся в области 2.60 – 3.00 м.д., метиновый протон имидазолонового цикла - в области 4.40 – 4.70 м.д. Амидному протону соответствует синглет при 9.80-10.30 м.д., сигнал NH протона имидазолонового цикла находится в области 9.20 – 9.40 м.д. На спектрах ЯМР ^{1}Н присутствуют также сигналы ароматических и экзоциклических NH протонов в соответствующих областях.

Таким образом, в результате взаимодействия N-арилмалеимидов с 1,3-N,N-бинуклеофилами был синтезирован ряд новых гетероциклических систем.

Экспериментальная часть

2-(4-оксо-2-пиперидин-1-ил-4,5-дигидро-1Н-имидазол-5-ил)N-арилацетамиды (2а-в)

2-(2-морфолин-4-ил-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-5-ил)N-арилацетамиды (2г-ж)

2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-5-ил]N-арилацетамиды (2з-к)

Смесь 0.01 моль соответствующих N-арилмалеимида с 0.01 моль амидина кипятили в ацетоне. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт - диметилформамид.

2-[2-({имино[(4-метилфенил)амино]метил} амино)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил]N-арилацетамиды (4а,б)

2-(2-{[анилино(имино)метил]амино}-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)N-арилацетамиды (4в-е)

2-(2-{[2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил(имино) метил]}-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)-N-арилацетамиды (4ж-и)

Смесь эквимольных количеств соответствующих N-арилмалеимида и арилбигуанида кипятили в метаноле. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт - диметилформамид.

Библиографический список

1 Крысин М.Ю., Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В. // *Органическая химия в ХХв.*, Москва, Россия. **2000г.** С.58.

2 Hoh-Gyu Hahn, Kee Dal Nam, H.Mah // *Heterocycles*, **2002**, № 7. P.1283 - 1289.

3 Tetsuro Shimo, Yuki Matsuda, Tetsuo Iwanaga, Teruo Shinmyozu, Kenichi Somekawa // *Heterocycles*, **2007**, vol.71, №5

4 Агбалян С.Г., Лулукян К.К., Григорян Г.В. // *Армянский химический журнал*, **1975**, XXVIII, №4. С.328 – 331.

2-(Бензо[b]тиофен-3-ил)пирролы: синтез и оптические свойства

Зорина Н.В.,*[a] Сенотрусова Е.Ю.[a]

[a] *Иркутскаий институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск. Факс: 3952 419-346; тел: 3952 425 931; E-mail: nadya@irioch.irk.ru*

Изучено взаимодействие оксима 3-ацетилбензо[*b*]тиофена (**2**) с ацетиленом в присутствии суперосновной системы КОН-ДМСО при атмосферном и повышенном давлении. Найдены условия селективного синтеза 2-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-винилпиррола (**3**), из которого путем снятия винильной группы был получен 2-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-*H*-пиррол (**5**). Исследованы спектральные и оптические свойства полученных 2-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)пирролов, и их трифторацетильных производных.

Введение

Бензо[*b*]тиофенильный фрагмент является принципиальным компонентом Sertaconazole - противогрибкового препарата последнего поколения [1], нестероидного препарата Raloxifene, предназначенный для лечения остеопороза [2].

Система бензо[*b*]тиофена входит в молекулы соединений, имеющих большое промышленное значение в химии азокрасителей [3]. Недавно на основе 2*H*-[1]бензотиено[3,2-*b*]пирролов получены представители мероцианиновых красителей, в настоящее время привлекающих внимание как нелинейно-оптические хромофоры для фоторефрактивных материалов [4]. Известно, что бензотиофен, его 3-хлор- и 6-метоксипроизводные обладают жидкокристаллическими свойствами [5].

Результаты и обсуждение

Мы нашли, что оксим 3-ацетилбензо[*b*]тиофена **2**, полученный из 3-ацетилбензо[*b*]тиофена **1** с выходом 91%, реагирует с ацетиленом (реакция Трофимова) при атмосферном давлении в присутствии суперосновной системы КОН-ДМСО (120 °С, 5 ч) [6], селективно образуя 2-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-винилпиррол **3** с выходом 68% (схема 1).

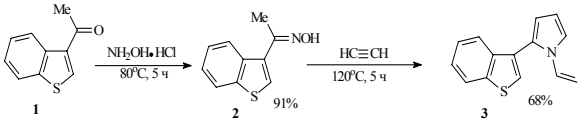


Схема 1

Для интенсификации процесса (сокращения времени реакции) мы осуществили реакцию оксима **2** с ацетиленом под давлением (КОН-ДМСО, начальное давление 14 атм). Варьирование температуры в интервале 90-120 °С, а также продолжительности реакции от 1.0 до 1.5 ч не привело к ожидаемому результату: наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси, в которой методами ГЖХ и ЯМР ^{1}H были идентифицированы в незначительных количествах кетон **1** (~10%), оксим **2** (~5%) и следы 1-винилпиррола **3**. В то же время, при понижении температуры реакции до 80 °С (КОН-ДМСО, начальное давление ацетилена 14 атм, 30 мин) оксим **2** реагирует с ацетиленом, селективно образуя О-винилоксим **4**, выход 55% (схема 2).

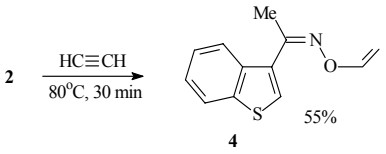


Схема 2

Следует отметить, что 1-Н-пиррол **5**, не детектировался (ЯМР ^{1}H) в реакционных смесях ни в одном случае. Для его получения была использована методика девинилирования 1-винилпиррола **3** меркурированием ацетатом ртути с последующим восстановлением интемедиата боргидридом натрия [7]. В итоге – пиррол **5** был выделен с выходом 63% (схема 3).

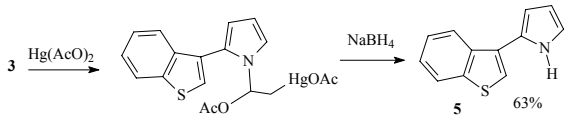
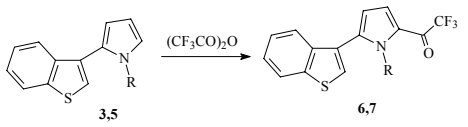


Схема 3

Синтезированные пирролы **3** и **5** представляют собой соединения, объединяющие в одной цепи сопряжения пиррольную структуру и конденсированную гетероароматическую систему. Такие соединения должны обладать малым HOMO-LUMO энергетическим зазором, низким потенциалом ионизации, редокс-активностью и повышенным электрохромным и фотохромным откликом. Наличие в пирроле **3** винильной группы обеспечивает его способность к дальнейшей функционализации и полимеризации.

Для получения легко поляризуемых систем с глубоким внутренним переносом заряда – перспективных прекурсоров материалов для оптоэлектронных технологий – осуществлена функционализация бензо[*b*]тиофенилпирролов путем введения в положение 5 пиррольного цикла трифторацетильной группы, способной к прямому полярному сопряжению с бензотиофеновой системой через пиррольное кольцо, что усиливает полярность и поляризуемость π-системы в целом.

Реакция трифторацетилирования ангидридом трифторуксусной кислоты в присутствии пиридина протекала гладко, при этом региоспецифично ацилировалось α-положение пиррольного кольца, как и в случае 1-винилпирролов [8] (Схема 4). Выходы трифторацетильных производных **6** и **7** составляют 97% и 76%, соответственно.



3,5 **6,7**

Схема 4

Проведена предварительная оценка оптоэлектронных свойств синтезированных пирролов **3**, **5** и **6**. Измерения показали, что все соединения обладают нелинейно-оптическими свойствами. Так, при облучении инфракрасным светом с длиной волны 1064 нм порошка пиррола **5** генерируется вторая гармоника (532 нм), по интенсивности ~ в 8 раз меньше генерируемой $LiIO_3$, который обладает высокой эффективной нелинейностью (dэфф = 4.1×10-12 м/В) [9]. Трифторацетильное производное пиррола **6** имеет эффективность ~ в 15 раз меньшую, чем у $LiIO_3$, у 1-винилпиррола **3** она наблюдалась на пределе обнаружения.

Изучены спектрально-люминесцентные свойства бензотиофенилпирролов и их трифторацетильных производных. Электронные спектры поглощения и флуоресценции соединений приведены в табл. 1. Относительно большие Стоксовы сдвиги для пиррола **5** и его 1-винильного производного **3**, связаны с их неплоской структурой. Согласно расчетам DFT/B3LYP/6-31+G(d), выход пиррольного цикла из плоскости бензотиофенового фрагмента в основном состоянии (S_0) пиррола **5** составляет 38°, а в 1-винилпирроле **3** этот угол равен 48°. Для первого возбужденного синглетного состояния (S_1) эти углы для **5** и **3** равны 15° и 23° (CIS/ /6-31G), соответственно.

Таблица 1.

Спектрально-люминесцентные свойства пирролов 3, 5, 6 и 7

Пиррол	Поглощение		Флуоресценция	Стоксов сдвиг
	λ, нм	ε, л/моль·см	λ, нм	Δν, нм
н-Гексан/ MeCN				
5	308.6/310/4	6800/7900	363; 377пл/387	54/77
3	300.3/300.3	5800/4500	363; 377пл/383	63/83
6	344.6/350.1	18000/21000	385; 406пл/437	40/87
7	325.4/332.4	13000/12500	-/-	-/-

Увеличение торсионного угла при введении винильной группы сопровождается небольшим гипсохромным сдвигом самой длинноволновой полосы в спектре поглощения и одновременным гипохромным эффектом (табл. 1).

Таким образом, в результате проведенного исследования показана принципиальная возможность синтеза ранее неизвестных 2-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)пирролов из доступных 3-ацилпроизводных бензо[*b*]тиофена – перспективных прекурсоров материалов для оптоэлектронных технологий – органических светодиодов, оптических переключателей, транзисторов, лазерных сред, сверхчувствительных флуоресцентных сенсоров. Наличие реакционноспособной *N*-винильной группы в синтезируемых пирролах открывает дополнительные возможности для синтеза полимеров и медицинских препаратов с пролонгированным действием.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C были сняты на приборе Bruker DPX 400. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР 1H и 13C были использованы методики гомоядерной 1H-1H 2D спектроскопии (COSY и NOESY) и гетероядерной 1H-13C 2D спектроскопии (HSQC и HMBC). Для уточнения положения сигналов ароматических протонов рассматривались также одномерные сечения спектров HSQC на соответствующих частотах.

Генерация второй гармоники осуществлялась в порошках методом Куртца и Перри [10]. В качестве источника излучения использовался твердотельный Nd-YAG лазер ЛТИПЧ-8. Спектр и амплитуда интенсивности свечения образцов измерялась оптоволоконным спектрометром OceanOptics QE56000.

Электронные спектры поглощения получены на спектрофотометре “Perkin-Elmer Lambda 35”. Спектры флуоресценции измеряли на люминесцентном спектрометре “Perkin-Elmer LS-55”.

2-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-винилпиррол 3. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 7.88 (м, 1H, $H_{7'}$), 7.72 (м, 1H, $H_{4'}$), 7.37 (м, 2H, $H_{5',6'}$), 7.35 (с, 1H, $H_{2'}$), 7.19 (м, 1H, H_5), 6.77 (д.д, 1H, HX $^3J_{HA\text{-}HX}$ = 8.8 Hz, $^3J_{HB\text{-}HX}$ = 15.7 Hz), 6.36 (м, 2H, H_4, H_3), 5.14 (д, 1H, H_B, $^3J_{HB\text{-}HX}$ = 15.7 Hz), 4.60 (д, 1H, H_A, $^3J_{HA\text{-}HX}$ = 8.8 Hz). Спектр ЯМР 13C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 139.9 ($C_{7a'}$), 139.0 ($C_{4a'}$), 131.7 (C_α), 128.1 ($C_{3'}$), 127.5 (C_2), 126.2 ($C_{2'}$), 124.7 ($C_{6'}$), 124.6 ($C_{5'}$), 123.6 ($C_{4'}$), 122.8 ($C_{7'}$), 117.8 (C_5), 111.3 (C_3), 110.3 (C_4), 98.4 (C_β)

О-винилоксим 3-ацетилбензо[*b*]тиофена 4. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*, м.д.): 8.63 (м, 1H, H $_4$), 7.84 (м, 1H, H $_7$), 7.68 (с, 1H, H_2), 7.43 (м, 1H, H_5), 7.34 (м, 1H, H_6), 7.10 (д.д, 1H, H_x, ^{3}J = 6.6, Hz ^{3}J = 14.2 Hz), 4.74 (д.д, 1H, H_B, ^{3}J = 14.2 Hz, ^{2}J = 1.7 Hz), 4.22 (д.д, 1H, H_A, ^{3}J = 6.6 Hz, ^{2}J = 1.7 Hz), 2.42 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*, м.д.): 154.6 (C=N), 152.8 (C_α), 140.5 ($C_{7a'}$), 136.2 ($C_{4a'}$), 132.2 ($C_{3'}$), 128.6 ($C_{2'}$), 126.2 ($C_{4'}$), 125.1 ($C_{6'}$, $C_{5'}$), 122.6 ($C_{7'}$), 88.4 (C_β), 14.5 (Me)

2-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-*H*-пиррол 5. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*, м.д.): 8.37 (уш. с., 1H, NH), 8.05 (д, 1H, $H_{7'}$ $^3J_{7\text{-}4}$ = 8.4 Hz), 7.87 (д, 1H, $H_{4'}$ $^3J_{4\text{-}7}$ = 8.4 Hz), 7.42 – 7.35(м, 2H, $H_{5',6'}$), 7.29 (с, 1H, $H_{2'}$), 6.89 (м, 1H,

H_5), 6.54 (с, 1H, H_3), 6.37 – 6.35 (м, 1H, H_4). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 140.6 ($C_{7a'}$), 137.4 ($C_{4a'}$), 129.8 (C_2), 126.9 ($C_{3'}$), 124.7, 124.6 ($C_{5'}$, $C_{6'}$), 123.1, 124.6 ($C_{4'}$, $C_{7'}$), 120.9 ($C_{2'}$), 118.4 (C_5), 109.7 (C_3), 107.7 (C_4)

2-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-5трифторацетил-1-*H*-пиррол 6. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 9.73 (уш. с, 1H, NH), 8.01 (д, 1H, $H_{7'}$ J = 7.7 Hz), 7.92 (д, 1H, $H_{4'}$ J = 7.8 Hz), 7.71 (с, 1H, $H_{2'}$), 7.50 – 7.42 (м, 2H, $H_{5'}$ $H_{6'}$), 7.34 (с, 1H, H_4), 6.74 (м, 1H, H_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 170.1 (C=O), 142.4 (C_5), 140.6 ($C_{7a'}$), 137.5 ($C_{4a'}$), 136.4 (C_2), 126.8 ($C_{3'}$), 126.0 ($C_{2'}$), 125.3 ($C_{5'}$, $C_{6'}$), 123.2($C_{4'}$), 122.8 (C_4), 122.4 ($C_{7'}$), 117.1 (CF_3), 111.8 (C_3)

2-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-5-трифторацетил-1-винилпиррол 7.Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 7.88 (м, 1H, $H_{7'}$), 7.59 (м, 1H, $H_{4'}$), 7.51 (с, 1H, $H_{2'}$), 7.40 (м, 3H, H_X, $H_{5'}$, $H_{6'}$), 6.51 (д, 1H, H_3, $^2J_{3,4}$ = 4.16 Hz), 4.95 (д, 1H, H_A $^3J_{HA\text{-}HX}$ = 8.6 Hz), 4.77 (д, 1H, H_B $^3J_{HB\text{-}HX}$ = 15.6 Hz). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 169.4 (C=O), 139.9 ($C_{7a'}$), 139.0 ($C_{4a'}$), 137.4 (C_2), 131.7 (C_α), 127.9 ($C_{2'}$), 127.5 ($C_{2'}$), 126.9 ($C_{3'}$), 125.0 ($C_{6'}$, $C_{5'}$), 124.3 (C_5), 123.2 ($C_{4'}$), 122.9 ($C_{7'}$), 116.7 (CF_3), 114.3 (C_3), 113.2 (C_β).

Библиографический список

1. Carrillo-Muñoz A. J., Guglietta A.; Palacín C., Casals J., del Valle O., Guardià C., Rodríguez V., Quindós G. // *Chemotherapy.* **2004**. *V. 50*. P. 308-313.
2. Overk, C. R.; Peng, K.-W.; Asghodom, R. T.; Kastrati, I.; Lantvit, D. D.; Qin, Zh.; Frasor, J.; Bolton, J. L.; Thatcher, G. R. // *J. Chem. Med. Chem.* **2007**. *V. 2*. P. 1520–1526.
3. Степанов Б. И. *Введение в химию и технологию органических красителей* Москва: «Химия», **1984**. 592 с.
4. Shimkin A.A., Shirinian V.Z., Nikalin D.M., Krayushkin M.M., Pivina T.S., Troitsky N.A., Vorontsova L.G., Starikova Z.A. // *Eur. J. Org. Chem.* **2006**. P. 2087–2092.
5. Kurfürst M., Kozmík V., Svoboda J., Novotná V., Glogarov M. // Liquid Crystals. V. 35. **2008**. P. 21 - 31.
6. Trofimov, B.A. *Preparation of Pyrroles from Ketoximes and Acetylenes*. // In Adv. Heterocycl. Chem. Katritzky, A.R., Ed. Acad. Press, Inc.: San Diego, **1990**. *V. 51*. P. 177-301.
7. Трофимов Б.А., Коростова С.Е., Шевченко С.Е., Михалева А.И., Матель Н.Л. // *ЖОрХ*. **1996**. Т. 32, вып. 6. С. 897-899.
8. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Коростова С.Е., Собенина Л.Н., Васильев А.Н., Балашенко Л.В. // *ЖОрХ*. **1979**. Т. 15. вып. 10. С. 2042-2046.
9. Koechner W. *Solid State Lasers Engineering*. Berlin: Springer, **1996**. *V. 1*. 708 p.
10. Kurtz S.K., Perry T.T. // *J. Appl. Phys*. **1968**. *V. 39. № 8*. P. 3798.

Эффективный подход к синтезу 1-винилпиррол-2-карбальдегидов*

Иванов А.В.,*[а] Скитальцева Е.В.[б]

[а] *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1. Факс: (395 2) 419 346; тел: (395 2) 425 931; E-mail: ivanov@irioch.irk.ru.*
[б] *Иркутский государственный университет, 664003 Иркутск, ул. Карла Маркса, 1*

Формилированием 1-винилпирролов реагентом ДМФА/$(COCl)_2$ (CH_2Cl_2, 20-25 °C, 40 мин) получены соответствующие 1-винилпиррол-2-карбальдегиды с выходами до 97%.

Введение

Пирролы с функциональными группами все шире привлекаются для синтеза фармацевтических препаратов и аналогов природных соединений. Открываются новые антибиотики, феромоны, токсины, ингибиторы деления клеток и иммуномодуляторы, содержащие в своем составе пиррольные структуры[1]. Пиррол-2-карбальдегиды зарекомендовали себя как интермедиаты, используемые в синтезе разнообразных олигопиррольных систем[2], анионных рецепторов в биомедицинском анализе[3], порфиринов[4], моделей для исследования рассеянного склероза[5] и расширения генетического алфавита[6], лигандов для сопряженных полимеров[7]. Пиррол-2-карбальдегиды используются для модификации таких природных структур, как белки[8] и жиры[9]. Синтетический потенциал карбонильной группы в сочетании с биологической важностью пирролов поддерживают постоянный интерес к этому классу соединений у химиков всего мира.

В последние годы для синтеза функционализированных пирролов все результативнее применяются 1-винилпирролы, легко получаемые в одну стадию из кетоксимов и ацетилена (реакция Трофимова)[10]. Недавно нами[11] разработан общий метод синтеза ранее неизвестных 1-винилпиррол-2-карбальдегидов, основанный на применении в ряду 1-винилпирролов модифицированной реакции Вильсмайера-Хаака. Необходимость модификации была вызвана тем, что активный электрофильный комплекс ДМФА/$POCl_3$ атаковал также и винильную группу, что снижало селективность реакции. В результате с высокими выходами были получены 1-винилпиррол-2-карбальдегиды, содержащие арильные и гетарильные заместители, в том числе конденсированные системы (1-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индол-2-карбальдегид), понижающие чувствительность винильной группы к электрофильным реагентам. Однако когда исходный 1-винилпиррол содержал донорный (алкильный) заместитель, выходы реакции заметно снижались. Так из 1-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола соответствующее формильное производное образовывалось с выходом 56%, а при формилировании 1-винил-2-пропил-3-этилпиррола выход составил 28%. С целью повышения эффективности данного подхода в ряду 1-винил-2-алкил и 1-винил-2,3-диалкилпирролов, мы попытались заменить комплекс ДМФА/$POCl_3$ на более мягкие формилирующие агенты.

Результаты и обсуждение

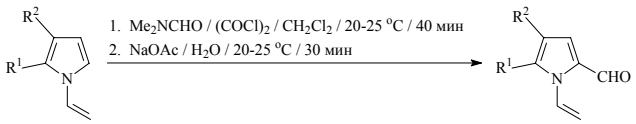
Известно, что при формилировании пирролов, в частности дипирометанов, чувствительных к действию кислотных реагентов, хлорокись фосфора иногда заменяется на хлористый бензоил[12]. Однако экспериментальная проверка показала, что 1-винилпирролы при использовании ранее разработанных для этого класса соединений условий (медленное добавление пиррола при охлаждении до -78 °C и последующее перемешивание в течении 3 часов) реагентом ДМФА/PhCOCl не формилируются. Так, в этом случае конверсия 1-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индола в соответствующее формильное производное составила всего 3.5% (ГЖХ). При повышении температуры реакции до 0 °C конверсия 1-винилпиррола в альдегид возросла до 11.7%, а при кипячении смеси формилирующего комплекса с пирролом в дихлорэтане (57 °C, 3 ч) конверсия составила 33%. Таким образом, комплекс ДМФА/PhCOCl оказался малопригодным для введения формильной группы в 1-винилпирролы.

Использование в реакции Вильсмайера-Хаака оксалилхлорида упоминается лишь в нескольких работах[13], а также в немногих патентах[14]. В одной из упомянутых работ изучают эффект заместителей в амидной компоненте, при этом хлорангидрид, по утверждению авторов, оказывает лишь незначительное влияние на результат реакции. В другой работе оксалилхлорид используется вместо хлорокиси фосфора для получения иммониевой соли (предшественника пиррол-2-карбальдегида), так как это позволяет из-

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Президентом РФ ведущих научных школ (грант НШ-263.2008.3), Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ-ГФЕН № 06-03-39003) и Президиума РАН (проект № 8.20).*

бежать образования побочных фосфорсодержащих продуктов. Однако доказательств того, что оксалилхлорид является более "мягким" реагентом, в этих работах не приводится.

Мы установили, что замена $POCl_3$ на $(COCl)_2$ при формилировании 1-винилпирролов позволяет повысить выход 1-винилпиррол-2-карбальдегидов при

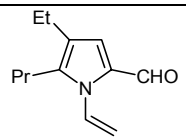
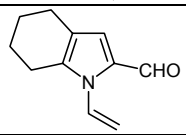
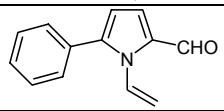
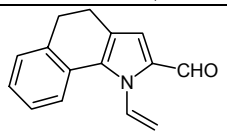
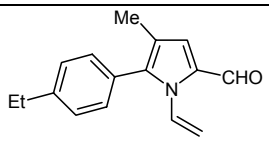
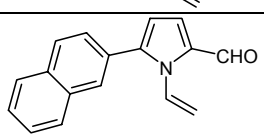
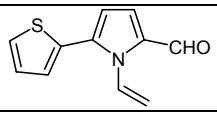


Схема

полной конверсии исходных 1-винилпирролов, и провести все стадии реакции при комнатной температуре. При этом уже за 40 мин перемешивания смеси реагентов в дихлорметане исходный винилпиррол расходуется полностью (ГЖХ).

Данная методика была проверена на различных 1-винилпирролах, содержащих алифатические, ароматические, конденсированные ароматические, гетероароматические заместители, а также на 1-винилпирролах, конденсированных с циклоалифатическими и дигидронафталиновыми системами. (Схема, Таблица).

Таблица Сравнение результатов формилирования 1-винилпирролов реагентами ДМФА/$POCl_3$ и ДМФА/$(COCl)_2$

Соединение	Выход, %	
	ДМФА/ $POCl_3$	ДМФА/ $(COCl)_2$
	28	48
	56	72
	66	93
	91	89
	ранее неизвестен	83
	72	81
	88	97

Из таблицы видно, что выходы 1-винилпиррол-2-карбальдегидов, содержащих донорные (алкильные) заместители, возросли примерно на 20%. Более того, увеличились выходы при формилировании 1-винилпирролов с арильными и гетарильными заместителями.

Таким образом, можно заключить, что оксалилхлорид в целом показал лучшие результаты при формилировании 1-винилпирролов, оказавшись менее агрессивным реагентом по сравнению с $POCl_3$, активнее PhCOCl, и при этом безопаснее и удобнее в работе по сравнению с используемым в некоторых работах[15] токсичным фосгеном $COCl_2$.

Реакция идет при комнатной температуре (вместо -78 °C) и за более короткое время (40 мин вместо 3 ч). Очевидно, что новый метод формилирования 1-винилпирролов реагентом ДМФА/$(COCl)_2$ позволяет практически полностью подавить побочные процессы олигомеризации и снятия винильной группы, имеющие место при использовании реагента ДМФА/$POCl_3$.

Библиографический список

1 Romila D., Schlingmann G., Valerie S., Xidong F., Carter G. *// Journal of Natural Products.* **2005**. *V. 68*. P. 277.

2 Hue T., Scott A.I. // *Tetrahedron Letters*. **1998**. *V. 39*. P. 6651.

3 Hunt J.T., Mitt T., Borzilleri R., Gullo-Brown J., Fargnolli J., Fink B., Han W.C., Mortillo S., Vite G., Wautlet B., Wong T., Yu C., Zheng X., Bhide R. // *Journal of Medicinal Chemistry.* **2004**. *V. 47*. P. 4054.

4 Furuta H., Maeda H., Furuta T., Osuka A. **//** *Organic Letters.* **2000**. P. 187.

5 Bouérat L., Fensholdt J., Liang X., Havez S., Nielsen S.F., Hansen J.R., Bolvig S., Andersson C. // *Journal of Medicinal Chemistry.* **2005**. *V. 48*. P. 5412.

6 Mutsui T., Kitamura A., Kimora M., To T., Sato A., Hirao I., Yokoyama S. **//** *Journal of the American Chemical Society.* **2003**. *V. 125*. P. 5298.

7 Simionescu C.I., Grovu-Ivanoiu M., Grigoras M., Cianga I. // *Die Angewandte Makromolekulare Chemie.* **1994**. *V. 221*. P. 103.

8 Hofmann T. // *Journal of* **Agricultural** *and* **Food Chemistry. 1998**. *V. 46*. P. 3902.

9 Utzman C.M., Lederer M.O. // *Carbohydrate Research*. **2000**. *V. 325*. P. 157.

10 (a) Bean G.P. // *In The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyrroles.* Part. 2; R.A. Jones, Ed.; Interscience Publ., Wiley: New York. **1992.** *V. 48*. P. 105; (б) Трофимов Б. А., Михалева А. И. *N-Винилпирролы* // Наука: Новосибирск. **1984.** С. 264; (в) Trofimov B.A. // in *Pyrroles*, Pt. 1, (Ed.; R. A. Jones), Wiley: New York. **1992.** P. 131.

11 Mikhaleva A.I., Zaitsev A.B., Ivanov A.V., Schmidt E.Yu., Vasil'tsov A.M., Trofimov B.A. // *Tetrahedron Letters*. **2006**. *V. 47*. P. 3693.

12 Beer P.D., Cheetham A.G., Drew M.G.B., Fox O.D., Hayes E.J., Rolls T.D. // *Dalton Transactions*. **2003**. P. 603.

13 (a) Barnetth G.H., Anderson H.J., Loader C.E. // *Canadian Journal of Chemistry*. **1980**. P. 409; (б) Faber K., Anderson H.J., Loader C.E., Daley A.S. // *Canadian Journal of Chemistry*. **1984**. P. 1046; (в) Meth-Cohn O., Ashton M. // *Tetrahedron Letters*. **2000**. *V. 41*. P. 2749.

14 (a) U.S. Patent 4966901, Zoller G.; Beyerle R.; Schindler U. Date of Patent 30.10.1990; (б) U.S. Patent 5043348, Zoller G.; Beyerle R.; Schindler U. Date of Patent 27.08.1991; (в) U.S. Patent 6441194, Liebeskind L. S.; Wansheng L. Date of Patent 27.08.2002.

15 Kantlehner W. // *The European* **Journal** *of Organic Chemistry*. **2003**. P. 2530.

Исследование трехкомпонентной реакции изоцианидов с 2-нитрофенолом*

Иванцова М.Н.,* Колонцова А.Н., Миронов М.А., Токарева М.И., Мокрушин В.С.

ГОУ ВПО «УГТУ-УПИ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: 343 375 4135; тел: 343 375 4888; E-mail: ivantsovamaria@yandex.ru

Разработан новый метод синтеза пропионамидов на основе трехкомпонентной реакции алифатических изоцианидов, 2-нитрофенола и олефинов, активированных одной или двумя цианогруппами. Проведено детальное исследование трехкомпонентной реакции изоцианидов с активированными олефинами и фенолами. Обнаружено, что с ароматическими изоцианидами данная конденсация не происходит. При проведении реакции с фенолами, имеющими электроно-донорные заместители, и с олефинами, содержащими гетероцикл в своей структуре, образуется большое количество побочных продуктов, которые хроматографически не разделяются.

Введение

Одним из основных путей развития органической химии в настоящее время является разработка удобных, одностадийных методов синтеза сложных органических соединений, проявляющих высокую биологическую активность.

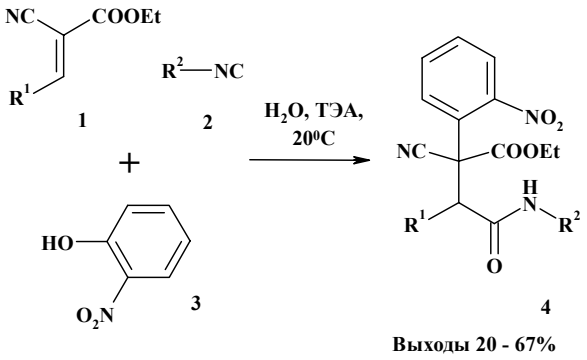
Ранее нашей исследовательской группой была открыта новая трехкомпонентная реакция изоцианидов с участием активированных олефинов и 4-нитрофенола в качестве нуклеофильной добавки[1]. Потенциал этой реакции весьма значителен, так как она открывает путь к замещенным пропионамидам, которые могут найти широкое применение в синтезе самых разнообразных органических соединений (например, оксиндолов).

В ходе реакции образуются две новые углерод-углеродные связи, и могут быть получены два типа соединений с различной структурой. Эта новая трехкомпонентная реакция дает возможность дизайна новых МКР путем направленного использования новых каталитических систем, разработанных для ускорения хорошо известных реакций.

Результаты и обсуждение

Целью данной работы было более тщательное исследование трехкомпонентной реакции изоцианидов. На первом этапе нами было изучено влияние заместителей в активированном олефине. Были синтезированы различные производные пропионамида с использованием в качестве олефина различных производных цианокоричной кислоты, содержащих эфирную группу.

Впервые нами была проведена реакция с различными производными цианокоричной кислоты **1**, содержащими эфирную группу, алифатическими изоцианидами **2** и 2-нитрофенолом **3** (схема 1)[2]. В результате были получены различные производные пропионамида **4**, строение которых было доказано с помощью данных



Выходы 20 - 67%

R^1 = Ph, 4-Cl-C_6H_6, *i*-Pr

R_2 = адамантил, t-Bu, циклогексил

Схема 1. Трехкомпонентная реакция изоцианидов с производными цианкоричной кислоты.

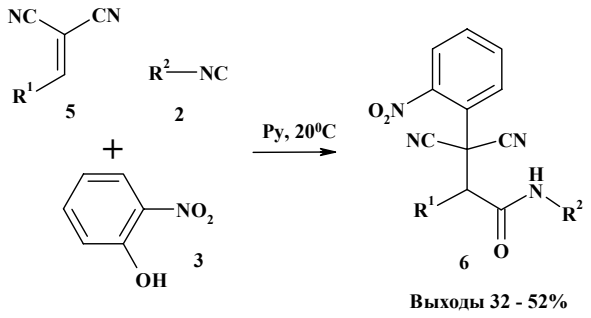
спектроскопии ЯМР ^{1}H.

Следующим этапом нашей работы было исследование влияния заместителей в феноле (использование 2-нитрофенола и пентафторфенола вместо 4-нитрофенола). Было обнаружено, что в реакции с пентафторфенолом образуется большое количество побочных продуктов, разделить которые хроматографически не удалось. В дальнейшем планируется провести оптимизацию данной реакции.

При проведении конденсации изоцианидов с олефинами **5**, активированных двумя циано группами, и 2-нитрофенолом **3** были впервые синтезированы пропионамиды **6**, которые при восстановлении нитрогруппы приводят к 2-оксиндолам (схема 2).

Строение полученных соединений **6** доказано с помощью данных спектроскопии ПМР, масс-

* *Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 07-03-96072-р_урал_а) и совместных грантов Минобразования (РНП.2.2.2.3.1590) и Американского Фонда поддержки Гражданских Исследований и Развития (Y3-C-05-20, Y5-C-05-08)*



R^1 = 4-Cl-C_6H_4, Ph, *i*-Pr, 3-OMe-C_6H_4

R^2 = Ad, t-Bu, *c*-Hex, MeO$(CH_2)_2$

Схема 2. Трехкомпонентная реакция изоцианидов с дицианоолефинами.

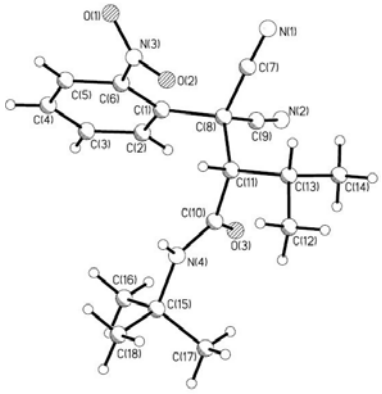


Рис. 1. Данные рентгеноструктурного анализа пропиониамида **6в**

спектрометрии и данных рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Кроме того, нами было проведено исследование данной трехкомпонентной реакции с ароматическими изоцианидами. Было обнаружено, что в отличие от реакции с алифатическими изоцианидами наряду с целевыми продуктами образуется большое количество побочных продуктов, хроматографически отделить которые не удалось. В дальнейшем планируется провести оптимизацию условий для этой реакции.

Данное направление развития реакции является перспективным, т.к. восстановление нитрогруппы в соединениях **4, 6** приведет к пропионамидам, содержащим аминогруппу **7**, способную к внутримолекулярной реакции с цианогруппой. В результате будут получены производные индола **8**, кислотный гидролиз которых приведет к оксиндолам **9** с различными заместителями R (схема 3)[3].

Таким образом, нами была предложена принципиально новая схема получения производных 2-оксиндолов. При восстановлении Zn в уксусной кислоте соединения **4а** было получено производное аминоиндола **8**, строение которого было доказано с помощью данных ИК и ПМР спектроскопии. В ИК-спектре соединения **8** присутствуют характерные полосы поглощения NH_2-группы в области 3400 $см^{-1}$ (валентные

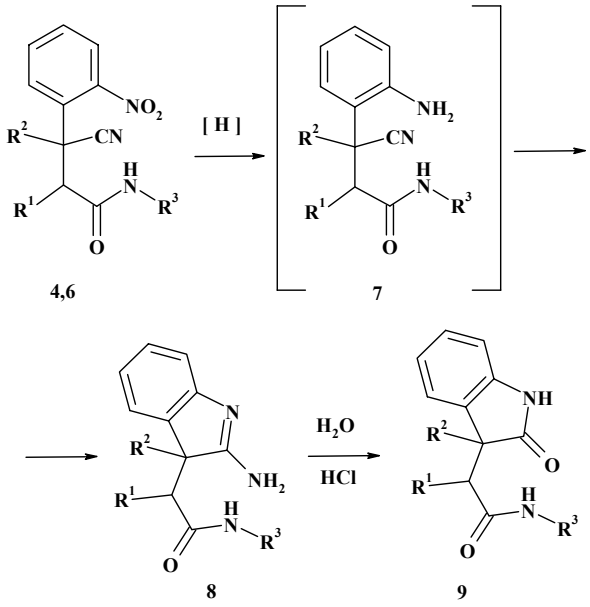


Схема 3. Принципиальная схема синтеза 2-оксиндолов **9**

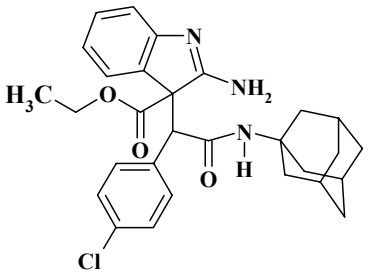


Рис. 2. Структурная формула продукта **8**

колебания) и 1660 $см^{-1}$ (деформационные колебания); и отсутствует характеристическая полоса поглощения CN-группы в области 2260-2240 $см^{-1}$, что позволило нам приписать полученному продукту структуру **8** (рис. 2).

В настоящее время проводится оптимизация реакции восстановления и гидролиза.

Таким образом, проведено детальное исследование трехкомпонентной реакции изоцианидов с активированными олефинами и фенолами Разработан новый метод синтеза пропионамидов на основе трехкомпонентной реакции алифатических изоцианидов, 2-нитрофенола и олефинов, активированных одной или двумя цианогруппами.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометрах “Bruker WM-250” и “Bruker DRX-400” с рабочей частотой 250.14 и 400.13 МГц; внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры сняты на приборе Specord 751R в таблетках с KBr. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – хлороформ, проявление УФ светом.

Общая методика синтеза пропионамидов 4, 6.

В ацетонитриле (0.3 мл) растворяют последовательно 2-нитрофенол (0.3 ммоль), олефин (0.3 ммоль) и изоцианид (0.3 ммоль). Затем к реакционной массе добавляют пиридин (0.1 ммоль) и дистиллированную воду (0.1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5-8 часов. После прохождения реакции продукт либо выпадает в осадок, либо его выделяют с помощью флэш-хроматографии.

4а (R^1= 4-ClC_6H_4, R^2= Ad): Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-D_6+CCl_4), δ, м.д.: 7,95 (2H, т, J=7,2 Гц, $C_6H_4NO_2$); 7,80 (1H, т, J=7,2 Гц, $C_6H_4NO_2$); 7,68 (1H, т, J=7,2 Гц, $C_6H_4NO_2$); 7,60 (1H, с, NH); 7,43 (2H, д, J=8,6 Гц, C_6H_4Cl); 7,37 (2H, д, J=8,6 Гц, C_6H_4Cl); 4,86 (1H, с, CH); 4,05-4,12 (1H, м, CH_2); 3,87-3,94 (1H, м, CH_2); 1,95 (3H, уш.с, Ад); 1,74 (6H, дд, J= 19,9/12,0 Гц, Ад); 1,57 (6H, уш.с, Ад); 1,04 (3H, т, J= 7,3 Гц, CH_3). Выход 102 мг (67 %).

6в (R^1= *i*-Pr, R^2= *t*-Bu): Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-D_6+CCl_4), δ, м.д.: 8,16 (1H, дд, J=7,6/1,2 Гц, $C_6H_4NO_2$); 7,95 (1H, дд, J=7,6/1,2 Гц, $C_6H_4NO_2$); 7,74-7,89 (2H, м, $C_6H_4NO_2$); 7,63 (1H, с, NH); 3,43 (1H, д, J=8,0 Гц, CH); 2,32-2,41 (1H, м, CH); 1,25 (3H, д, J=6,7 Гц, CH_3); 1,09 (3H, д, J=6,7 Гц, CH_3); 0,96 (9H, с, 3CH_3). Тпл=198 ºС. Выход 54 мг (52 %).

Общая методика синтеза 3-[(адамантилкарбомоил)-(4-хлорфенил)]-2-амино-3Н-индол-3-этилового эфира карбоксильной кислоты (8).

К охлажденному до 15-20 °С раствору пропионамида в 3 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 0,6 мг цинковой пыли, смесь перемешивают 30 мин. Реакционную смесь отфильтровывают и остаток промывают в 0,75 мл ледяной уксусной кислоты. Фильтрат разбавляют ледяной водой и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси эфира бензолом. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-D_6+CCl_4), δ, м.д.: 7,60-7,68 (3H, м, NH и NH_2); 7,10-7,16 (1H, м, Ph); 7,05 (2H, д, J=8,6 Гц, C_6H_4Cl); 6,92-6,98 (1H, м, Ph); 6,83 (2H, д, J=8,6 Гц, C_6H_4Cl); 6,71-6,80 (1H, м, Ph); 6,54-6,62 (1H, м, Ph); 4,52 (1H, с, CH); 4,00-4,10 (2H, м, CH_2); 2,00 (3H, уш.с, Ад);1,88 (6H, уш.с, Ад); 1,59 (6H, уш.с, Ад); 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц, CH_3).

Библиографический список

1 Mironov M.A., Ivantsova M.N., Mokrushin V.S. // *Synlett.* **2006**. *V. 4*. P. 615.

2 Остроухова О.И., Иванцова М.Н., Токарева М.И., Миронов М.А., Мокрушин В.С. // *X молодежная конференция по органической химии, Уфа, Россия*. **26-30 ноября 2007**. С. 54

3 Колонцова А.Н., Иванцова М.Н., Токарева М.И., Миронов М.А., Мокрушин В.С. // *X молодежная конференция по органической химии, Уфа, Россия*. **26-30 ноября 2007**. С. 184

Взаимосвязь колебательных характеристик с межмолекулярным расстоянием в комплексах производных тетразинов*

Ившина Н.Н., [а] Потемкин В.А.,[б] Гришина М.А.,[б] Ишметова Р.И.,[а] Русинов Г.Л.,[а] Чарушин В.Н.[а]

[а] Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 22, г. Екатеринбург; E-mail: inn_74@list.ru
[б] ГОУВПО «Челябинский государственный университет», ул. Бр. Кашириных, 129, г. Челябинск

Проведен анализ частот колебаний валентных связей и интенсивностей от межмолекулярного расстояния. Рассматривались частоты фрагментов, участвующих в образовании межмолекулярных контактов в модельных комплексах с различными типами межмолекулярных взаимодействий, такими как водородная связь и π-стекинг взаимодействие.

Введение

ИК-спектроскопия часто используется для определения межмолекулярного взаимодействия в молекулярных комплексах ко-кристаллов[1]. В большинстве случаев в системе имеется несколько однозначных потенциальных центров образования межмолекулярного контакта, поэтому привлечение предварительной теоретической оценки позволяет определить группы, участвующие в образовании связи между молекулами. Кроме того, исследование взаимосвязи колебательных характеристик с межмолекулярным расстоянием дает возможность определить длину контакта и характер взаимодействия по частоте валентного колебания N-H связи, образующей взаимодействие N-H…N.

Экспериментальная часть

В данной работе проведено теоретическое исследование взаимосвязи колебательных характеристик 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразинов (рис. 1), многие из которых являются ингибиторами дигидрофолатредуктузы, с расстоянием между молекулами комплекса.

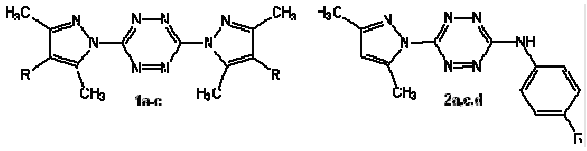


Рис.1 Исследуемые 3,6-замещенные тетразины
R = H (a), Cl (b), Br (c), F (d)

Для этого проведено моделирование комплексов производных 1,2,4,5-тетразинов с бензотриазолом. Минимизация энергии по геометрическим параметрам полученных комплексов и расчет спектральных характеристик проводился в рамках метода PM3 с помощью программного обеспечения GAMESS[2].

Результаты и обсуждение

В результате моделирования комплексов получены структуры с различными видами сокращенных контактов: водородными связями, возникновение которых возможно между несколькими разными аминогруппами и атомами азота, входящими в состав гетероциклов (рис. 2).

Кроме того, были рассмотрены варианты, включающие взаимодействия ароматических колец (рис. 3).

Поскольку структурообразующим контактом в модельных комплексах производных тетразина с бензотриазолом является водородная связь, в настоящей работе проводилось исследование частот и интенсивностей валентных колебаний связей, которые принимают участие в комплексообразовании. В

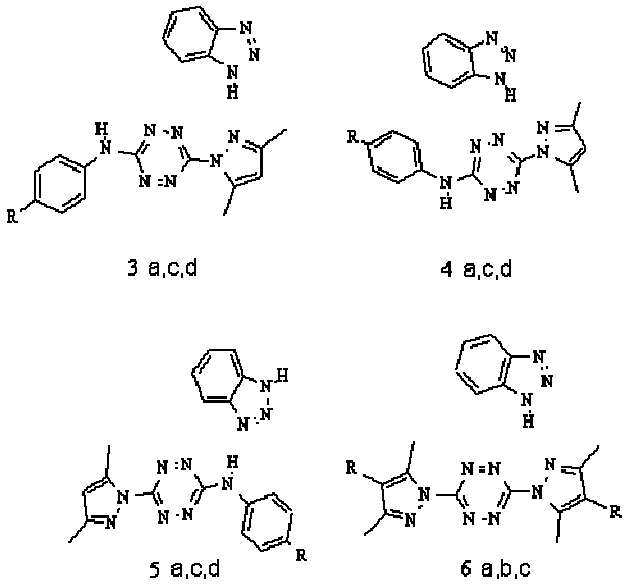


Рис. 2 Исследуемые структуры комплексов с водородной связью

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Суперкомпьютерной программы СКИФ-ГРИД Союзного государства России и Белоруссии, проектов 07-03-96041, 07-03-96112-р_урал_а, 07-03-96113-р_урал_а и государственной программы поддержки ведущих научных школ (грант № НШ-3758.2008.3).*

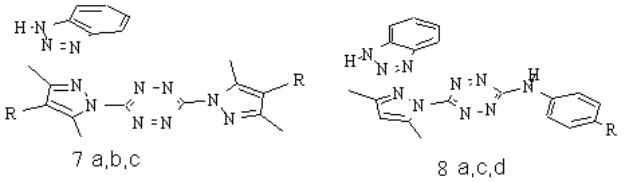


Рис. 3. Исследуемые стопочные структуры комплексов R = H (a), CL (b), Br (c), F (d)

результате были выделены N-H связи триазольного цикла бензотриазола (комплексы 6) и N-H группа анилинового фрагмента тетразина (комплексы 3,4,5). При этом учитывалось конформационное состояние тетразина, а также тип атомов, между которыми образуется взаимодействие. Кроме того, проведено исследование колебательных характеристик вышеупомянутых связей для структур стопочного строения с целью определения влияния расстояния между стопками на характеристики структурообразующих контактов.

В каждой рассматриваемой структуре определено расстояние контакта N-H…N, этому расстоянию ставились в соответствие частоты и интенсивности валентного колебания связей N-H. В рассматриваемом комплексе варьировалось расстояние N-H…N между молекулами с последующим расчетом колебательных характеристик методом PM3. В результате для расстояний N-H…N получены частоты и интенсивности валентных колебаний связей N-H.

Анализ полученных результатов показал, что характер зависимости частот валентных колебаний связей N-H от длины контакта N-H…N для рассматриваемых систем практически не изменяется. При рассмотрении комплексов с водородной связью во всех случаях с уменьшением межмолекулярного расстояния происходит смещение частот колебаний связей N-H в область меньших частот, при этом происходит переход ван-дер-ваальсового взаимодействия в специфический контакт. Однако при достижении предельного значения 2 Å и дальнейшем понижении длины контакта N-H…N, происходит смещение частот колебаний в область больших значений, которое достигает максимума при длине контакта 1,7 Å. Уменьшение межмолекулярного расстояния от 1,7 Å приводит к смещению частот колебаний в область меньших частот, что свидетельствует о переходе водородной связи в

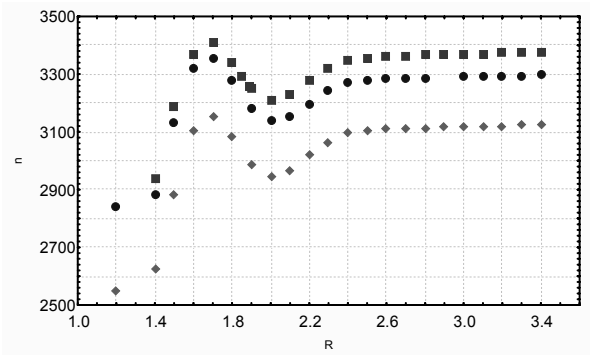


Рис. 4. Изменение частот валентных колебаний связей N-H от межмолекулярного расстояния в комплексах 3a - , 4a - , 5a -

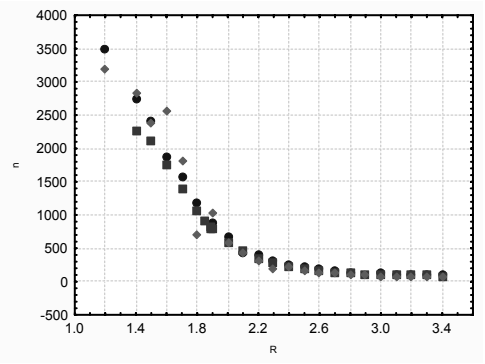
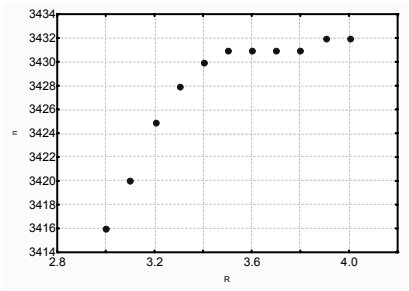


Рис. 5. График зависимости интенсивности валентного колебания N-H связи от межмолекулярного расстояния комплексов 3a - , 4a - , 5a -

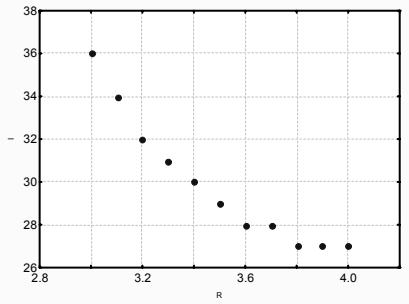
ковалентную (Рис. 4).

Однако для рассматриваемых комплексов частоты, соответствующие одним и тем же расстояниям отличаются. Так, для комплексов 3 и 4 частоты колебаний связей имеют большее значение, чем для комплексов с водородной связью между N-H группой анилинового фрагмента тетразина и азотом триазольного цикла бензотриазола (комплекс 5), что соответствует литературным данным[3]. При этом значения частот колебаний связи комплекса 3 выше, чем аналогичное колебание для комплекса 4, что свидетельствует о влиянии конформационного состояния на колебание связей.

Если в комплексах 3,4,5 изменения в зависимости частот валентных колебаний от расстояния между молекулами обусловлены типом N-H связи (ароматического или алифатического фрагмента) и конформационным состоянием замещенного тетразина, то в комплексах 6 a,b,c изменения в



a



b

Рис. 6. Изменение частоты (a) и интенсивности (b) валентного колебания N-H связи от межмолекулярного расстояния в комплексе 8a

частотах вызваны типом заместителя в диметилпиразолильном фрагменте тетразина. Частоты колебания N-H связи бензотриазола в комплексе с хлором 6b имеют значения на 100 - 120 Å больше чем аналогичное колебание в комплексах с водородом и бромом.

Интенсивность валентного колебания связи N-H бензотриазола и N-H анилинового фрагмента для комплексов 3,4,5,6 имеет одинаковый характер (Рис. 5), с уменьшением межмолекулярного расстояния N-H…N в комплексе увеличивается интенсивность колебания связи.

Исследование структур стопочного строения показало, что с уменьшением межмолекулярного расстояния в комплексе происходит смещение частоты колебания N-H связи бензотриазола в область меньших частот с увеличением интенсивности колебания. Это свидетельствует о переходе слабого ван-дер-ваальсового взаимодействия, которое наблюдается в области 4Å – 3,6Å в специфическое взаимодействие ароматических систем, которое проявляется при 3,5Å и меньше (Рис. 6).

Исходя из полученных зависимостей, зная частоту валентного колебания N-H связи в экспериментальном спектре и систематическое смещение в частотах колебаний связей можно определить межмолекулярное расстояние в комплексе, а также охарактеризовать взаимодействие как ван-дер-ваальсово взаимодействие, специфический контакт или ковалентная связь.

Таким образом, в настоящей работе проведен анализ зависимости частот валентных колебаний N-H связей бензотриазола и анилинового фрагмента тетразина от межмолекулярного расстояния N-H…N в комплексах с водородной связью и взаимодействием ароматических систем. Определены переходы ван-дер-ваальсового взаимодействия в специфическое, а специфического - в ковалентную связь. Предложен метод определения межмолекулярного расстояния в комплексах с водородной связью N-H…N.

Библиографический список

1 Гришина М.А., Потемкин В.А., Барташевич Е.В., Синяев А.Н., Русинов Г.Л., Латош Н.И., Ганебных И.Н., Корякова О.В., Ишметова Р.И. // *Журнал структурной химии. 2006 . Т. 47*. С. 1163.

2 Schimidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nquyen K.A., Su S.J., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. // *Journal Computer Chemistry. 1993* . V. *14*. С. 1347.

3 Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР- спектроскопии в органической химии. Москва: Высшая школа, 1971. 263 с.

О реакции *n*-нитрофенилоксирана с триэтиламмониевой солью бензилдитиокарбаминовой кислоты

Кулаков И.В., Исабаева Г.М., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д.

Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, 100008, ул. Алиханова 1, г. Караганда, Факс: 8 7212 413866; тел: 8 7212 411329; E-mail: kulakov_iv@mail.ru

Взаимодействием полученного *in situ* бензилдитиокарбамата триэтиламмония с *n*-нитрофенилоксираном получен несколько необычный продукт циклизации – 5-(4-нитрофенил)-3-фенилтиазоло-2(3H)-тион, состав, строение, а также предполагаемый механизм образования которого установлен на основании данных ИК- и ЯМР ^{1}H, ^{13}C-спектроскопии, масс-спектрометрии

Введение

Аминоспирты широко изучаются в органической химии и применяются в медицинской практике. Биоактивность азот- и кислородсодержащих соединений обусловлена, в основном их способностью образовывать многие виды химической связи, такие как водородные, ковалентные, координационные, что определяет способность азот- и кислородсодержащих органических веществ взаимодействовать с соответствующими рецепторами в организме [1].

Введение в фенильный радикал у 1,2-аминоспиртов нитрогруппы приводит к проявлению ими антибактериальной, инсектицидной, рост-стимулирующей и др.видов биологической активности [2]. Наиболее важным представителем этой группы соединений является широко известный в медицинской практике антибиотик широкого спектра действия хлорамфеникол (левомицетин) – D-трео-1-(n-нитрофенил)-2-дихлорацетиламинопропан-1,3-диол [3].

Структурный фрагмент n-нитрофенилоксирана является весьма перспективным и широко используемым синтоном в синтезах различных биологически активных веществ – антибиотиков, сосудорасширяющих средств, гербицидов и др. [4, 5].

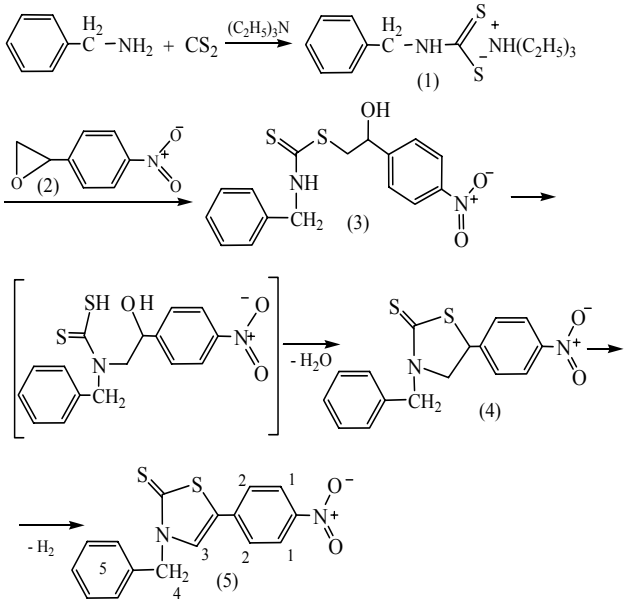
В тоже время, известно, что одновременное сочетание в молекуле нескольких фармакоформных группировок, в том числе и серосодержащих, не только увеличивает биологическую активность соединений, но и, зачастую, приводит к резкому уменьшению токсичности, за счет легкой окисляемости ее производных в организме.

Особое место в синтезе многих серосодержащих органических соединений в качестве исходного реагента занимает сероуглерод, с помощью которого синтезируют различные дитиокарбаматы, ксантогенаты и различные серосодержащие гетероциклы – тиазины, тиазолы, тиазолины, тиазолидины, структурный фрагмент которых входит в состав фармакологически значимых пенициллиновых антибиотиков [6]. Важное прикладное значение, связанное с высокой реакционной способностью и простотой проведения синтезов, имеет реакция сероуглерода с аминами, приводящая к дитиокарбаматам. Дитиокарбаматы обладают ценными физическими свойствами, их широко применяют в аналитической химии [7, 8], в органическом синтезе [9, 10] и в медицине [11].

Среди производных дитиокарбаминовых кислот найдены фунгициды, гербициды, инсектициды, акарициды, зооциды, нематоциды, регуляторы роста растений, бактерициды и вещества с другими видами активности. Многие производные дитио-карбаминовых кислот - карбатион, цирам, цинеб и вегадекс нашли практическое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов [10, 12].

Результаты и обсуждение

В связи с этим, с целью синтеза и дальнейшей модификации, нами был осуществлен синтез *in situ* бензилдитиокарбамата триэтиламмония (1). Далее полученным дитиокарбаматом (1) проводили раскрытие оксиранового цикла в *n*-нитро-фенилоксиране (2). Реакцию проводили в спиртовой среде при эквимольном соотношении реагентов по схеме:



При выделении продукта реакции, оказалось, что, вместо предполагаемого соединения (3), нами из реакционной среды выделен с выходом около 35% продукт его циклизации – 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тион (5), представляющий собой кристаллическое вещество ярко-желтого цвета.

Состав, строение соединения (5) доказаны данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^{1}H, ^{13}C-спектроскопии, масс-спектрометрии, исходя из которых и был предложен механизм образования соединения (5), через переходное состояние (3).

Интересным фактом оказался и сам процесс перехода промежуточно образующегося тиазолидина (4) в тиазолин (5), который можно объяснить наличием в структуре исходного соединения нитрогруппы, играющей роль своеобразного окислителя – часть соединения (3) восстанавливается до соответствующего амина, одновременно дегидрируя тиазолидин (4). Подобное явление наблюдается также в синтезе хинолинов по Скраупу [13].

Аналогичный результат был получен ранее сотрудниками нашей лаборатории при использовании в качестве амина винилового эфира моноэтаноламина [14].

В ИК-спектре соединения (5) имеются полосы поглощения, соответствующие колебаниям функциональных групп C=S и NO_2 при 1530; 1515 и 1345 см$^{-1}$.

При анализе спектра ЯМР ^{1}H соединения (5) наблюдаются характерные сигналы протонов как *n*-нитрозамещенного, так и незамещенного ароматического колец. Так, сигналы ароматических протонов нитрофенильного кольца H_1, H_2 прописываются в более слабой области, чем ароматические незамещенные протоны: дублет H_1 при 8,27 м.д. и дублет H_2 при 7,76 м.д. (J_{12} = 8,9 Гц), мультиплет H_5 –Ar при 7,38 м.д. Метиновый протон тиазолинового кольца проявляется в виде синглета в довольно слабопольной области спектра – 8,55 м.д. Сигнал метиленовых протонов H_4 проявляется в виде узкого синглета при 5,42 м.д., что свидетельствует об их полной эквивалентности. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (5) (рис. 1).

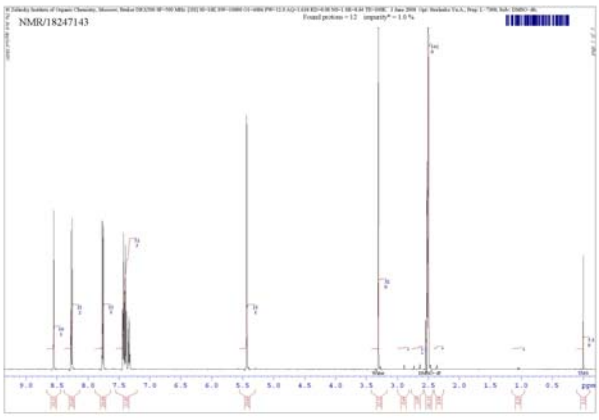
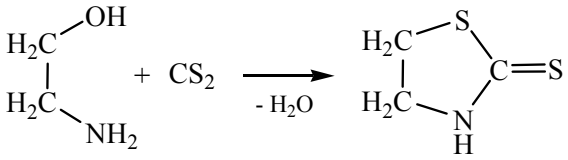


Рис. 1. Спектр ЯМР ^{1}H 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тиона (5)

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (5) отчетливо проявляются сигналы атомов углерода бензильного фрагмента, ароматических бензольных колец и тиазолинового цикла.

В масс-спектре соединения (5) выявлены пики со значениями m/z и относительной интенсивностью $J_{отн.}$ (%): молекулярный ион 328 $[M]^+$ (45%), фрагменты осколочного распада молекулы – 295 (28%), 91 (100%), 65 (37%).

Следует отметить, что, например, при проведении аналогичной реакции с моноэтаноламином реализуется только процесс циклизации сероуглерода с моноэтаноламином до тиазолидин-2-тиона по схеме:



Образование тиазолидин-2-тиона доказано полным совпадением физико-химических констант и данных ИК- и ЯМР ^{1}H-спектров.

Таким образом, было показано что раскрытие *n*-нитрофенилоксирана (2) бензилдитиокарбаматом триэтиламмония (1) приводит не к 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этилбензилдитиокарбамату (3), а к продукту его внутримолекулярной гетероциклизации – 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тиону (5), с одновременным дегидрированием тиазолидинового кольца в тиазолиновое.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта ТМС. Спектр ЯМР ^{13}C снят на приборе Bruker DRX500 при частоте 125 МГц в растворе $CDCl_3$. Масс-спектр снимали на приборе FINNIGAN MAT.INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температура плавления определена на приборе "Boetius". ТСХ анализ выполнен на пластинках «Sorbfil», проявление парами йода.

3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тион (5). К перемешиваемому на магнитной мешалке охлажденному до 0 ^{0}C раствору 1.07 г (0.01 моль) бензиламина и 1.01 г (0.01 моль) триэтиламина в 15 мл этанола добавляли по каплям раствор 0.76 г (0.01 моль) свежеперегнанного сероуглерода в 10 мл этанола. Перемешивали около 3-х часов, затем при комнатной температуре добавляли 1.65 г (0.01 моль) *n*-нитрофенилоксирана, постепенно увеличивая нагрев до 45 ^{0}C. Через 5 часов растворитель отогнали под вакуумом, маслообразный темно-желтый остаток кристаллизовали гексаном. После двух перекристаллизаций получили 0.95 г. (выход 29 %) соединения (5) в виде ярко-желтых игольчатых кристаллов с Тпл. 211-212 ^{0}C.

Библиографический список

1 Беликов В.Г. *Фармацевтическая химия*. М.: Высшая школа, **1985**. 552 с.
2. Шемякин М.М., Хохлов А.С., Колосов М.Н. *Химия антибиотиков*. М.: Изд. АН СССР, **1961** С.337.
3. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* 15-е издание. М.: ООО РИА «Новая волна», **2007**. С. 814.
4. Малиновский М.С. *Окиси олефинов и их производные*. М.: Госхимиздат, **1961.** 217 с.
5. Касьян Л.И., Голодаева Е.А., Касьян А.О., Исаев А.К. // *Журнал Органической химии*. **2003.** *Т. 39.* Вып. 10. С. 1472.
6. Эльдерфилд Р. *Гетероциклические соединения*, *Т. 5.* М.: Издательство ИЛ, **1960**. 602 с.
7. Бусев А.И., Бырько В.М., Дикусар А.И. // *Журнал аналитической химии*. 1971. Т.26. С.1380.
8. Моррисон Дж., Фрейзер Г. *Экстракция в аналитической химии.* М.: Мир, **1960**. 311 с.
9. Мельников Н.Н. *Сборник: Производные тио- и дитиокарбаминовых кислот*. М.: Химия, **1960**. 195с.
10. Бырько В.М. *Дитиокарбаматы*. М.: Наука, **1984**. С.15.
11. Кораблев М.В. *Производные дитиокарбаминовых кислот. Химия, токсикология, фармакология и клиническое применение*. Минск: Беларусь, **1971**. 152 с.
12. Мельников Н.Н. *Сборник: Успехи в области изучения пестицидов*, М.: Химия, **1962**. 137 с.
13. Бартон Д., Уоллис У.Д. *Общая органическая химия. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы.* М.: Ил. Химия, **1985**. 752 с.
14. Ибраев М.К., Газалиев А.М., Такибаева А.Т., Турдыбеков Д.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Турдыбеков К.М. // *Журнал общей химии*. **2006**. *Т 76.* №10. С. 1755.

Синтез сульфамидов, содержащих структурный фрагмент 5-винилизоксазола*

Карабанова М.В., Корсаков М.К., Новожилов Ю.В., Семенычев Е.В., Дорогов М.В.

Институт проблем хемогеномики Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108. Факс: 7 485 230 5522; тел: 4852 73 15 29; E-mail: MKKors@mail.ru

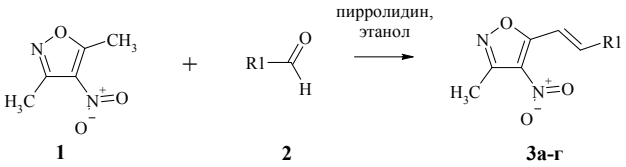
Разработаны подходы к получению новых, потенциально биологически активных соединений, содержащих в своей структуре 5-винилизоксазольный и сульфамидный фрагменты.

Введение

Разработка методов синтеза гетероциклических сульфамидов является одной из наиболее актуальных прикладных задач медицинской органической химии в связи с их высокой востребованностью в исследованиях по поиску новых антиинфекционных лекарственных препаратов[1,2]. В рамках такого рода исследований нами была изучена сульфамидная функционализация молекулярной системы 5-винилизоксазола.

Результаты и обсуждение

В качестве исходного соединения в данном исследовании был использован 4-нитро-3,5-диметилизоксазол **1** (Схема 1). Благодаря сильно выраженным электроноакцепторным свойствам нитрогруппа в этом соединении активирует 5-метильную группу в реакциях конденсации с альдегидами **2**. В условиях основного катализа образование 5-винил замещенных изоксазолов **3** протекает по данным 1H ЯМР-спектроскопии региоселективно и стереоселективно.

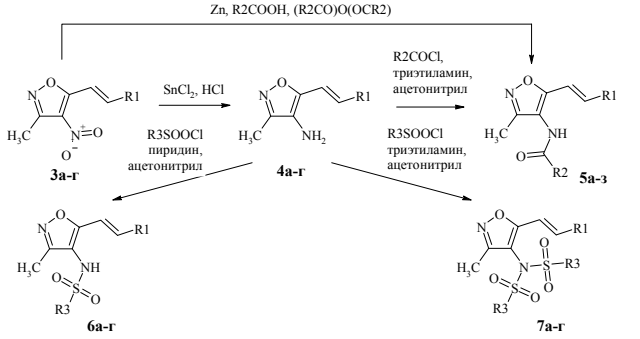


1 **2** **3а-г**

2, 3 : R1 = Ph (а); 4-MePh (б); 4-OMePh (в); 2-тиофенил (г).

Схема 1

Востановление нитрогруппы в соединениях **3** было осуществленно несколькими методами (Схема 2). При действии хлорида олова в соляной кислоте синтезированы соответствующие амины **4**, которые активно реагировали с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, образуя соответствующие карбоксамиды **5**. Интересный результат получен при использовании системы востановления цинк - карбоновая кислота - ангидрид



3, 4 : R1 = Ph (а); 4-MePh (б); 4-OMePh (в); 2-тиофенил (г);
5: R1 = Ph, R2 = Me (а); R2 = Ph, R2 = Et (б); R2 = Ph, R2 = i-Pr (в);
R1 = 4-MePh, R2 = Me (г); R1 = 4-OMe, R2 = Me (д); R1 = 2-тиофенил, R2 = Me (е);
R1 = 2-тиофенил, R2 = Et (ж); R1 = 2-тиофенил, R2 = i-Pr (з);
6, 7: R1 = Ph (а); 4-MePh (б); 4-OMePh (в); 2-тиофенил (г);
R3SOOCl - арилсульфохлориды различного строения

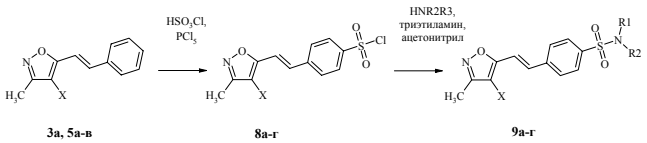
Схема 2

соответствующей карбоновой кислоты - one pot образование карбоксамидов **5**.

Неожиданные результаты были получены при взаимодействии аминов **4** с арилсульфохлоридами в условиях реакции Шоттена-Баумана. Так, в случае использования в качестве основания пиридина при комнатной температуре в течении нескольки минут образуются ожидаемые сульфамиды **6**. В случае же использовании триэтиламина реакция приводила к селективному образованию продуктов бис-присоединения **7**.

Другой вариант сульфамидной функционализации был осуществлен путем сульфохлорирования соединений **3** и **5** и последущего сульфамидирования по Шоттену-Бауману ряда первичных и вторичных аминов (Схемы 3,4). Реакцию сульфохлорирования проводили в десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты и пятихлористого фосфора. Положение замещения протона при

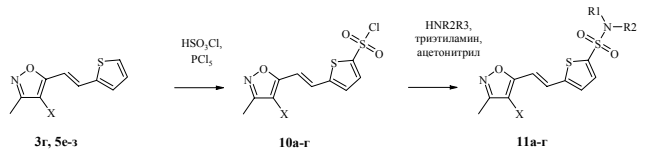
* *Исследование выполнено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 "Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга" (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).*



3а, 5а-в **8а-г** **9а-г**

8,9 : X = NO_2 (а); X = NCOMe (б); X = NCOEt (в); X = NCOi-Pr (г);
HNR2R3 - первичные и вторичные амины различного строения

Схема 3

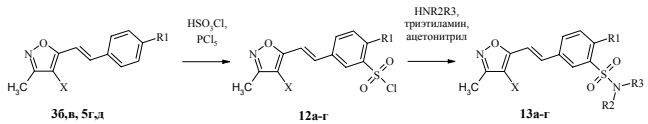


3г, 5е-з **10а-г** **11а-г**

10, 11 : X = NO_2 (а); X = NCOMe (б); X = NCOEt (в); X = NCOi-Pr (г);
HNR2R3 - первичные и вторичные амины различного строения

Схема 4

сульфохлорировании было определено с помощью ^{1}H ЯМР-спектроскопии. Установленно, что 5-винилизоксазольный фрагмент ориентирует сульфогруппу в свободное *пара*-положение бензольного кольца относительно себя (соединения **8**, схема 3) или в свободное α-положение тиофенового цикла (соединения **10**, схема 4).



3б,в, 5г,д **12а-г** **13а-г**

12, 13: X = NO_2, R1 = Me (а); X = NO_2, R1 = OMe (б); X = NCOMe, R1 = Me (в); X = NCOMe, R1 = OMe (г);
HNR2R3 - первичные и вторичные амины различного строения

Схема 5

В случае наличия в *пара*-положении бензольного кольца по отношению к винилизоксазольному фрагменту алкильного или алкоксильного заместителя, введение сульфогруппы в *мета*-положение связано с ориентирующим влиянием этого заместителя (Схема 5).

Строение всех синтезированных в работе соединений было доказано совокупностью данных ^{1}H ЯМР-спектроскопии и совмещенной ЖХ-МС. 5-Винилизоксазолы, синтезируемые на основе представленного подхода, отличаются широкими возможностями структурного разнообразия за счёт варьирования заместителями и реагентами (карбоновыми кислотами, амнами, сульфохлоридами) на стадии комбинаторного синтеза при получении конечных продуктов **5-7**, **9**, **11**, **13**.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза соединений 3. К раствору 1 моль 3,5-диметил-4-нитроизоксазола **1** и каталитического количества пирролидина в этаноле быстро приливали 1 моль альдегида **2**. Через несколько минут смесь разогревается и выпадает желто-зеленый осадок. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством охлажденного этанола, водой, затем сушили до постоянного веса. Выход **3** – 70-85 %.

Общая методика синтеза соединений 4. Смесь 1 моль **3** и 4 моль двухводного хлорида олова, 250 мл концентрированной соляной кислоты в 100 мл ДМФА нагревали 1 ч при 80 °С. Реакционную массу разбавляли водой и добавляли большой избыток гидроксида натрия до выпадения желтого осадка. Осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Вещество перекристаллизовывали из этанола. Выход **4** – 60 %.

Общая методика синтеза соединений 5 из 3. К раствору 1 моль **3** и 2 моль ангидрида карбоновой кислоты в соответствующей карбоновой кислоте при охлаждении по порциям присыпали 6,5 моль порошка цинка. После прибавления всего количества цинка смесь нагревали при 60 °С 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток разбавляли диэтиловым эфиром, образующиеся кристаллы отфильтровывали. Выход **5** – 35-45 %.

Общая методика синтеза сульфохлоридов 8, 9 и 12. К смеси 1 моль пятихлористого фосфора и 10 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении и интенсивном перемешивании медленно добавляли 1 моль соответствующего соединения **3** или **5**. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали на лед. Выделившийся осадок отфильтровывали и промывали хлороформом. Выход **8**, **9** – 80-85 %.

Библиографический список

1 S.I. Filimonov, M.V. Dorogov, M.K. Korsakov et al. Convenient synthesis of novel 5-substituted 3-methylisoxazole-4-sulfonamides. // *J. Heterocycl. Chem*. – **2006**. – *V.43, № 43*. – P.663-671.

2 Talley. J.J., Brown, D.L., Carter, J.S., et al. 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol]4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: A potent and selective inhibitor of COX-2 // *J. Med. Chem.* – **2000.** – *43, № 5.* – p. 775-777.

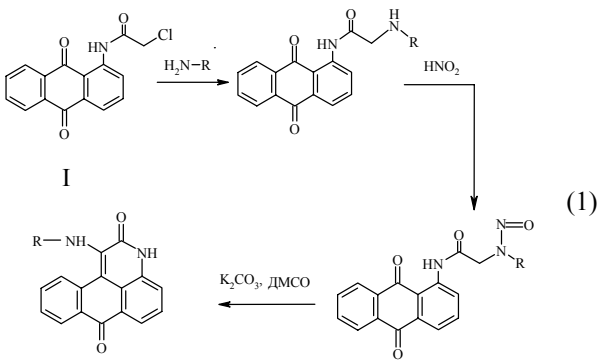
1,2 и 1,9-гетероциклизации на основе 1-хлорацетиламино-9,10-антрахинона

Каргина О.И., Соколова М.С., Горностаев Л.М.

Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, 660060, г.Красноярск, ул. А.Лебедевой, 89, Красноярск. Факс: 391 222 2892; тел: 391 223 5233; E-mail: gornostaev@kspu.ru

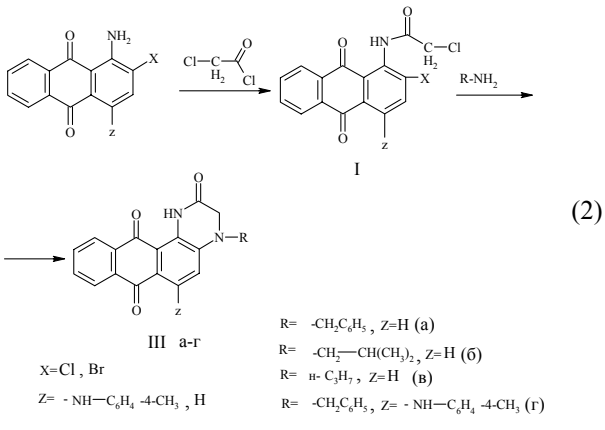
Приводятся данные о синтезе 4-алкил-1,2,3,4,7,12-гексагидронафто[2,3-f]хиноксалин-2,7,12-трионов и 2-хлорметил-3-алкил-5-ариламино-2,3,6,11-тетрагидро-1Н-антра[1,2-d]имидазол-6,11-дионов на основе 1,2-гетероциклических производных 9,10-антрахинона.

Ранее показано [1], что производные 1-хлорацетиламино-9,10-антрахинона (I) пригодны для получения 1-алкиламино-7Н, 3Н-дибензо[fij]изохинолиндионов-2,7 (II): (1)



(1)

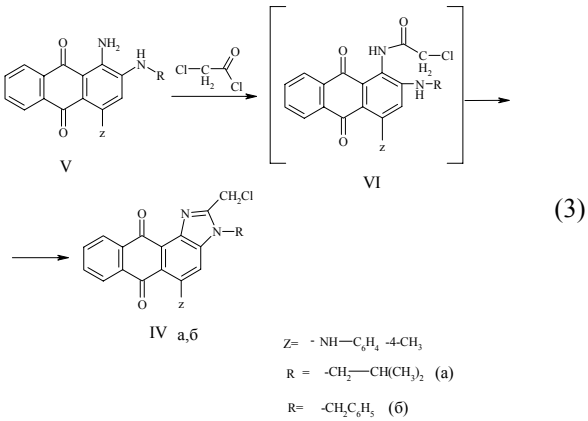
В настоящем сообщении нами приводятся данные о синтезе на основе субстратов (I,II) 1,2-гетероциклических производных 9,10-антрахинона: 4-алкил-1,2,3,4,7,12-гексагидронафто[2,3-f]хиноксалин-2,7,12-трионов (III) и 2-хлорметил-3-алкил-5-ариламино-2,3,6,11-тетрагидро-1Н-антра[1,2-d]имидазол-6,11-дионов (IV): (2)-(3)



(2)

В некоторых случаях, при проведении реакции V→IV, удается выделить промежуточные продукты VI, что свидетельствует о первоначальном хлорацетилировании первичной аминогруппы.

Таким образом, нами разработаны удобные синтетические подходы к практически новым группам [2] гетероциклических производных 9,10-антрахинона.



(3)

Некоторые из полученных нами веществ (III, IV) обладают биологической, в частности противовоспалительной активностью.

Экспериментальная часть

4-Бензил-6Н-1,2,3,4,7,12-гексагидронафто[2,3-f]хиноксалин-2,7,12-трион (IIIа). 0,67 г (0,002 моль) 1-(N-хлорацетил)амино-2-хлор-9,10-антрахинона растворяют в 10 мл диоксана и добавляют 1 мл бензиламина. Кипятят в течение 1 ч. Добавляют 5 мл воды и охлаждают. Выпавший осадок темно-вишневого цвета отфильтровывают, промывают водным спиртом и очищают перекристаллизацией из этилцеллозольва. Выход 0,5 г (71%), т.пл. 201-202°С.

Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 4.10 с (2Н, $CH_{2\ (хиноксалин)}$), 4.58 с (2Н, $NH\underline{CH_2}C_6H_5$), 6.95 д (Н, $H_{аром.}$), 7.35-7.37 м (6Н, $NHCH_2C_6H_5$), 7.72-8.29 м (5Н, $H_{аром.}$), 12.15 с (Н, NH).

4-изо-Бутил-6-Н-1,2,3,4,7,12-гексагидронафто[2,3-f]хиноксалин-2,7,12-трион (IIIб). Реакцию проводят аналогично предыдущей исходя из 0,67 г (0,002 моль) 1-(N-хлорацетил)амино-2-хлор-9,10-антрахинона. Очищают перекристаллизацией из этилцеллозольва. Выход 0,58 г (89%), т.пл.214-215°С.

4-Пропил-6-Н-1,2,3,4,7,12-гексагидронафто[2,3-f]хиноксалин-2,7,12-трион (IIIв). Реакцию проводят аналогично предыдущей исходя из 0,67 г (0,002

моль) 1-(N-хлорацетил)амино-2-хлор-9,10-антрахинона. Очищают перекристаллизацией из этилцеллозольва. Выход 0,56 г (91%), т.пл.216-217^{o}C.

4-Бензил-6-п-толуидино-1,2,3,4,7,12-гексагидронафто[2,3-f]хиноксалин-2,7,12-трион (IIIг). 0,9 г (0,002 моль) 1-(N-хлорацетил)амино-2-бром-4-п-толуидино-9,10-антрахинона растворяют в 15 мл диоксана и добавляют 1 мл бензиламина. Кипятят в течение 1 ч. Добавляют 5 мл воды и охлаждают. Выпавший осадок синего цвета отфильтровывают, промывают водным спиртом и очищают перекристаллизацией из этилциллозольва. Выход 0,6 г (75%), т.пл.205-206^{o}C.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.31с (3H, $C_6H_4\underline{CH_3}$), 4.12 с (2H, $CH_{2(хиноксалин)}$), 4.32 с (2H, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 6.43 с (H, $H_{аром.}$), 6.81-7.74 м (13H, $H_{аром.}$), 12.01 с (H, $\underline{NH}C_6H_5$), 12.67 с (H, NH).

2-Хлорметил-3-изо-бутил-5-п-толуидино-2,3,6,11-тетрагидро-1H-антра[1,2-d]имидазол-6,11-дион (IVа). 1 г (0,025 моль) 1-Амино-2-изобутиламино-4-п-толуидино-9,10-антрахинона нагревают в 15 мл бензола и добавляют по каплям 1 мл хлорацетилхлорида. Кипятят 3 ч., выпавший после охлаждения фиолетовый осадок отфильтровывают, промывают бензолом, диэтиловым эфиром. Очищают перекристаллизацией из толуола. Выход 0,61 г (54%), т.пл. 214-215^{o}C.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.95 д (6H, $CH(\underline{CH_3})_2$), 2.39 с (3H, $NHC_6H_4\underline{CH_3}$), 4.01 д (2H, $N\underline{CH_2}(CH_3)_2$), 5.25 с (2H, CH_2Cl), 7.19-7.74 м ,8.20 д (9H, $H_{аром.}$), 11.16 с (H, NH).

2-Хлорметил-3-бензил-5-п-толуидино-2,3,6,11-тетрагидро-1H-антра[1,2-d]имидазол-6,11-дион (IVб). Синтез проводят аналогично предыдущему исходя из 1 г (0,002 моль) 1-Амино-2-бензиламино-4-п-толуидино-9,10-антрахинона. Очищают перекристаллизацией из толуола. Выход 0,66 г (62%), т.пл. 219-220^{o}C.

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.25 д (2H, CH_2), 2.39 с (3H, $C_6H_4\underline{CH_3}$), 4.01 д (2H, $N\underline{CH_2}C_6H_5$), 5.25 с (2H, CH_2Cl), 6.90-7.00 м (6H, C_6H_5), 7,19-7,27 м; 7,69-7,74 м; 8,20 д (9H, $H_{аром.}$), 11.16 с (H, NH).

Библиографический список

1 Соколова М.С., Лаврикова Т.И., Горностаев Л.М. Синтез 1-алкиламино-7H,3H-дибензо[fij]изо-хинолиндионов-2,7. // Журнал органической химии. **2007.** - *Т. 43.* С. 627-628.

2 Chang P., Chen C. Antineoplastic anthraquinones. Past II. // J. Het. Chem. **1996**. *Vol.33.* P. 367-371.

Гидрирование замещенных хинолинов в виде гидрохлоридов

Карпов А.А.,* Красников С.В., Обухова Т.А., Качер М.К.

Ярославский государственный технический университет,150023, Московский проспект, 88, Ярославль.
Тел: (4852) 440-529; E-mail: krasnikovsv@ystu.ru

Проведено сравнительное каталитическое гидрирование хинолина и двух его производных в свободном состоянии и в виде гидрохлоридов. Показано, что в первом случае происходит селективное насыщение пиридинового фрагмента. При гидрировании в виде гидрохлоридов образуются продукты полного восстановления хинолинового ядра.

Введение

Как показывают недавние исследования, многие гетероциклические соединения, содержащие частично или полностью насыщенную хинолиновую систему, представляют интерес в качестве активных агентов для лечения различных патологий у человека. Среди них стоит отметить новые потенциальные препараты для лечения синдрома Альцгеймера,[1] нейропротекторы[2] и иммуномодуляторы.[3]

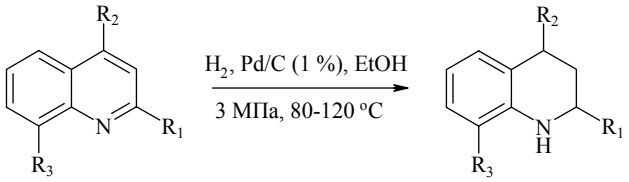
Одним из наиболее эффективных способов синтеза структур с насыщенной хинолиновой системой является жидкофазное гидрирование соответствующих ароматических соединений в присутствии гетерогенных катализаторов на основе металлов платиновой группы.[4,5] В литературе достаточно хорошо изучены реакции гидрирования хинолина[4] и его ближайших гомологов.[5] Реакцию, как правило, осуществляют в кислой или нейтральной среде, и в зависимости от температуры может наблюдаться полное или частичное насыщение гетероциклического фрагмента. В то же время остается непонятным, каким образом на глубину гидрирования влияет протонирование атома азота хинолинового цикла в кислой среде.

В связи с этим в настоящей работе была поставлена цель провести сравнительное гидрирование соединений ряда хинолина в свободном и протонированном состоянии (в виде гидрохлоридов). В качестве объектов изучения были выбраны незамещенный хинолин, 8-оксихинолин и 2-метил-4-хинолинкарбоновая кислота.

Результаты и обсуждение

Гидрирование хинолинов в свободном состоянии проводили в этаноле в присутствии Pd/C (Схема 1). При этом для хинолина **1а** и 8-оксихинолина **1б** происходило селективное восстановление пиридинового фрагмента. При гидрировании соединения **1в** образовывалась не идентифицированная смесь продуктов реакции.

Гидрирование гидрохлоридов, предварительно полученных из исходных хинолинов,[6] проводили в воде в присутствии Pt/Al_2O_3. При этом для исходных соединений **3а** и **3в** происходило полное



1а, 2а: R_1, R_2, R_3 = H

1б, 2б: R_1, R_2 = H; R_3 = OH

1в: R_1 = CH_3; R_2 = COOH; R_3 = H

Схема 1. Гидрирование хинолинов в свободном состоянии

гидрирование хинолинового цикла (Схема 2), а продукты частичного восстановления не были обнаружены. В то же время гидрирование **3б** заканчивалось образованием гидрохлорида 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолина **4б**.

Таким образом, можно сделать вывод, что проведение реакции каталитического гидрирования хинолинов в виде гидрохлоридов в выбранных условиях приводит к полному насыщению цикла, в то время как в свободном состоянии гидрируется только пиридиновый цикл. Присутствие гидроксигруппы в хинолине препятствует гидрированию бензольного ядра.

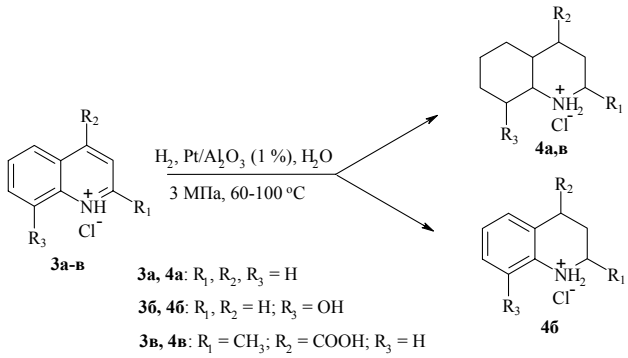


Схема 2. Гидрирование хинолинов в виде гидрохлоридов

Экспериментальная часть

Структура синтезированных продуктов подтверждена с помощью методов ^{1}H ЯМР-спектроскопии (прибор «Brucker DRX500», рабочая частота 500 МГц, растворитель ДМСО-d6, стандарт ТМС) и ИК-спектроскопии (прибор ИК-Фурье «Spectrum RX1»). Катализаторы для реакции гидрирования приготовлены на основе гексахлоро-(IV) платиновой кислоты и хлорида палладия (II).[7]

1,2,3,4-Тетрагидрохинолин (2а). Растворяли 5,00 г (38,7 ммоль) хинолина в 100 мл этанола и добавляли 1,0 г Pd/C (1 %). Полученную смесь загружали в автоклав и гидрировали водородом при температуре 80 °С и давлении 3 МПа в течение 1 ч. После этого реакционную смесь отделяли от катализатора, а затем под вакуумом отгоняли этанол. Получили 4,21 г (81 %) 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. ИК, ν, см$^{-1}$: 3406 (N-H), 1606 (аром.), 746 (1,2-замещение).

1,2,3,4-Тетрагидро-8-оксихинолин (2б). Выход 79 %. Т. пл. 124-127 °С. ^{1}H ЯМР, δ, м.д.: 8,71 (с, 1H); 6,44 (д, 1H, J = 8 Гц); 6,33 (д, 1H, J = 8 Гц); 6,25 (т, 1H, J = 8 Гц); 4,45 (м, 1H); 3,25 (м, 2H); 2,64 (м, 2H); 1,83 (м, 2H).

Гидрохлорид декагидрохинолина (4а). В автоклав загружали раствор 5,00 г (30,2 ммоль) гидрохлорида хинолина в 100 мл воды и 1,0 г катализатора Pt/Al_2O_3 (1 %). Полученную смесь гидрировали водородом при температуре 60 °С и давлении 3 МПа в течение 1 ч. После этого реакционную смесь отделяли от катализатора, а затем отгоняли большую часть воды. К оставшемуся раствору приливали 100 мл ацетона, в результате чего выпадал кристаллический осадок, который затем отфильтровывали и сушили. Получили 2,80 г (52 %) гидрохлорида декагидрохинолина с т.пл. 205-209 °С. ^{1}H ЯМР, δ, м.д.: 9,20 (уш.с., 2H); 3,30 (м, 3H); 2,81 (м, 2H); 1,95 (м, 2H); 1,54 (м, 8H); 1,05 (м, 1H).

Гидрохлорид 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолина (4б). Выход 60 %. Т. пл. 169-173 °С. ^{1}H ЯМР, δ, м.д.: 10,7 (уш.с., 2H); 7,08 (т, 1H, J = 8,3 Гц); 6,92 (д, 1H, J = 8,3 Гц); 6,64 (д, 1H, J = 8,3 Гц); 2,75 (м, 2H); 2,03 (м, 2H); 1,63 (м, 2H).

Гидрохлорид декагидро-2-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (4в). Выход 43 %. Т. пл. 160-162 °С. ^{1}H ЯМР, δ, м.д.: 12,50 (уш.с., 1H); 9,81 (уш.с., 2H); 3,40 (м, 1H); 3,15 (м, 2H); 3,05 (м, 3H); 2,81 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 1,54 (м, 7H); 1,25 (м, 1H).

Библиографический список

1. Guo T., Gu H., Hobbs D.W., Rokosz L.L., Stauffer T.M., Jacob B., Clader J.W. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2007**. *Vol. 17(11).* P. 3010-3013.
2. Di Fabio R., Tranquillini E., Bertani B., Alvaro G., Micheli F., Sabbatini F., Pizzi M.D., Pentassuglia G., Pasquarello A., Messeri T., Donati D., Ratti E., Arban R., Dal Forno G., Reggiani A., Barnaby R.J. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2003**. *Vol. 13(21)*. P. 3863.
3. Liu H.-M., Liu F.-W., Zou D.-P., Dai G.-F. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2005**. *Vol. 15(7).* P. 1821.
4. Vierhapper F.W., Eliel E.L. *J. Amer. Chem. Soc*. **1974**. *Vol. 96(7).* P. 2256-2257.
5. Coppola G.M.J. *J. Heterocycl. Chem*. **1978**. *Vol. 15.* P. 645.
6. Карпов А.А., Красников С.В., Бетнев А.Ф., Красовская Г.Г., Чальцев А.В. // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. **2007**. *Т. 50(4).* С. 44.
7. Бетнев А.Ф**.** *Диссертация канд. хим. наук.* Ярославль. **1989**. 165 с.

N-оксиды азинов в S_N^H реакции с ферроцениллитием*

Вараксин М.В.,[а] Утепова И.А.,[а] Русинов В.Л.,[а] Чупахин О.Н.*[а,б]

[а]*Уральский государственный технический университет - УПИ, 620002, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Факс (343) 374-04-58; тел.: (343) 375-45-01; E-mail: utepova@mail.ustu.ru*
[б]*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620219, ул. С. Ковалевской, 20, г. Екатеринбург. Факс, тел.: (343) 374-11-89; E-mail: chupakhin@ios.uran.ru*

Обнаружено, что *N*-оксиды азинов, являясь активированными формами азагетероциклов, подобно самим азинам вступают в реакцию нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) с литийферроценом.

Введение

В последние годы химия гетероциклических производных ферроцена стремительно развивается. Повышенный интерес к этой группе соединений обусловлен уникальными фотофизическими[1], магнитными[2], редокс[3] свойствами гетарилферроценов, а также возможностью их применения в аналитической[4] и медицинской[5] химии. В частности, известно, что некоторые гетарилпроизводные, содержащие *N*-оксидную группу, обладают антибактериальными свойствами.

Таким образом, актуальной задачей является расширение уже существующих и поиск новых методов синтеза разнообразных гетарилферроценов.

Результаты и обсуждение

Ранее нами был разработан эффективный метод синтеза гетероциклических производных ферроцена путем прямого некаталитического C–C сочетания ферроцениллития и различных неактивированных азинов с использованием реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H)[6,7].

Настоящая работа посвящена исследованию возможности вовлечения разнообразных *N*-оксидов азинов (хинолин-1-оксида **2а**, изохинолин-2-оксида **2б**, пиримидин-1-оксида **2в**, хиноксалин-1-оксида **2г**, фталазин-2-оксида **2д**) в реакцию с литийферроценом **1** как нуклеофильным реагентом.

Согласно общепринятым воззрениям, нуклеофильное замещение водорода в данных азоактивированных системах идет в две стадии[8]. На первой - нуклеофильный реагент **1**, присоединяясь к *N*-оксиду азагетероцикла **2**, образует σ^H-аддукт **3**, на второй – происходит ароматизация промежуточного интермедиата **3** до S_N^H продукта **4** или **5**. Стадия ароматизации может происходить двумя путями: либо по схеме присоединение-отщепление S_N^H(AE), либо при окислении интермедиатов **3** - S_N^H(AO) (Схема 1).

Нами было обнаружено, что ферроцениллитий **1** легко вступает в реакцию с азин-*N*-оксидами **2**. Ярко-оранжевая суспензия литийпроизводного **1** в абсолютном эфире была получена нами при комнатной температуре в атмосфере аргона в результате взаимодействия бромферроцена[9] с *н*-бутиллитием. Далее реакционная масса охлаждалась до -78 °C, и при этой температуре был добавлен раствор соответствующего *N*-оксида азина в сухом тетрагидрофуране. После 10-минутной выдержки реакционная смесь была нагрета до комнатной температуры. По мере повышения температуры цвет суспензии изменялся от ярко-оранжевого к темно-коричневому. Образующийся

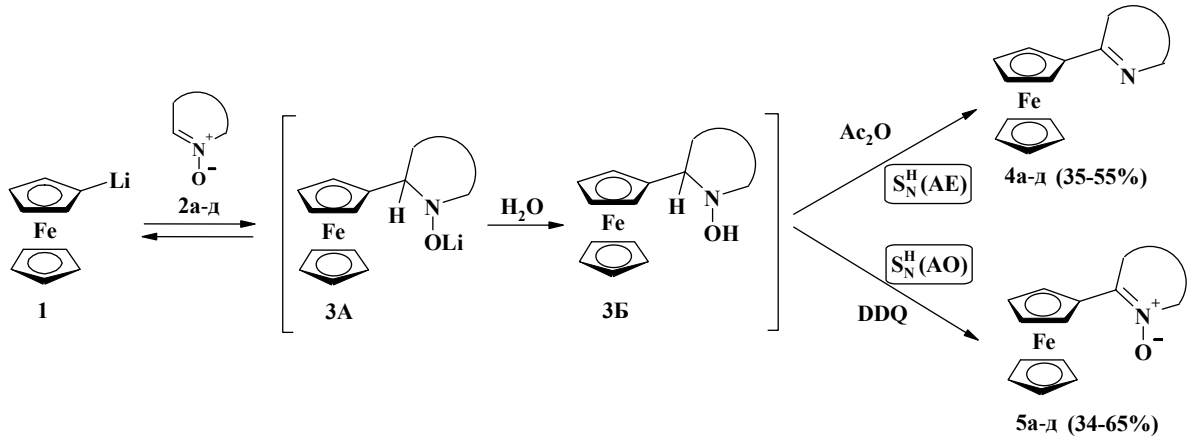


Схема 1 Синтез гетарилферроценов **4а-д** и **5а-д**

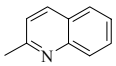
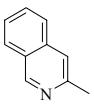
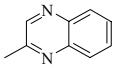
* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96104р_урал_а, 06-03-32764) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-3758.2008.3).*

интермедиат **3А** переходит в гидроксиформу **3Б** при добавлении стехиометрического количества воды.

Важно отметить, что σ^H-аддукты **3** являются нестабильными и могут превращаться в разные структуры в зависимости от условий стадии ароматизации.

При добавлении к реакционной массе **3Б** уксусного ангидрида в качестве дегидратирующего агента процесс ароматизации, вероятно, идет по

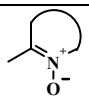
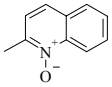
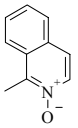
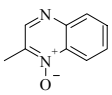
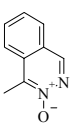
Табл. 1. Выходы соединений **4а-д**

Соединение	Остаток азина		Выход, %
4а	хинолин-2-ил		55
4б	изохинолин-3-ил		48
4в	пиримидин-6-ил		38
4г	хиноксалин-2-ил		52
4д	фталазин-1-ил		35

элиминационному типу. В результате этого образуются описанные ранее[6] азинилферроцены **4а-д** с выходами 35-55% (табл. 1). Характеристики полученных в этом случае производных соответствуют литературным данным.

Окислительный тип ароматизации наблюдается при использовании в качестве окислителя 2,3-дихдоро-5,6-дицианобензохинона (DDQ). В

Табл. 2. Выходы соединений **5а-д**

Соединение	Остаток *N*-оксида азина		Выход, %
5а	1-оксидо-хинолин-2-ил		65
5б	2-оксидо-изохинолин-1-ил		34
5в	1-оксидо-пиримидин-6-ил		35
5г	1-оксидо-хиноксалин-2-ил		60
5д	2-оксидо-фталазин-1-ил		35

результате этой процедуры синтезированы новые гетарилферроценовые структуры **5а-д** с выходом 34-65% (табл. 2). При этом производные **5а-д** сохраняют *N*-оксидную функцию в структуре азагетероциклического фрагмента.

Все полученные соединения были выделены в кристаллическом виде при помощи препаративной колоночной хроматографии на Al_2O_3.

Спектральные характеристики и данные элементного анализа монозамещенных гетарилферроценов **5а-д** соответствуют предложенному строению полученных веществ. В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям *N*-оксидной группы в области 1210-1280 $см^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют характерные сигналы монозамещенного фрагмента ферроцена в области 4.00-5.70 м.д. в виде двух двухпротонных мультиплетов, пятипротонного синглета и сигналов протонов гетероароматического заместителя в области 7.40-9.30 м.д.

Для установления строения синтезированных

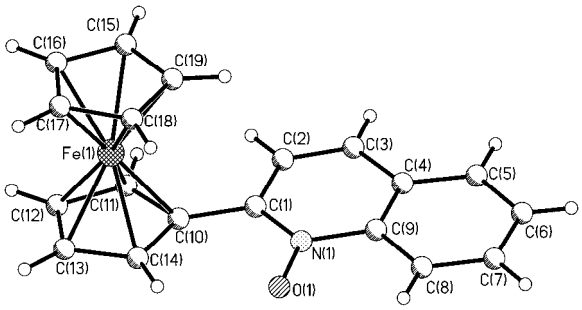


Рис. 1. Молекулярная структура **5а**

ферроценилсодержащих гетарил *N*-оксидов **5а-д** был также использован метод рентгеноструктурного анализа (рис.1).

Табл. 3. Основные длины связей и валентные углы в структуре **5а**

Длины связей, d/Å			
Fe(1)-C(11)	2.028(3)	C(1)-C(2)	1.422(4)
Fe(1)-C(14)	2.026(3)	C(3)-C(2)	1.340(3)
Fe(1)-C(16)	2.035(4)	C(4)-C(3)	1.421(4)
Fe(1)-C(13)	2.024(3)	C(4)-C(5)	1.402(4)
Fe(1)-C(19)	2.028(3)	C(6)-C(5)	1.388(5)
Fe(1)-C(12)	2.044(3)	C(6)-C(7)	1.360(6)
Fe(1)-C(18)	2.034(4)	C(8)-C(7)	1.398(6)
Fe(1)-C(17)	2.040(3)	C(9)-C(8)	1.395(4)
Fe(1)-C(15)	2.048(4)	C(9)-C(4)	1.367(4)
Fe(1)-C(10)	2.044(2)	C(9)-N(1)	1.425(4)
C(1)-C(10)	1.455(3)	N(1)-O(1)	1.301(3)
Валентные углы, ω/град			
N(1)-C(1)-C(2)	118.5(3)	O(1)-N(1)-C(9)	117.6(3)
N(1)-C(1)-C(10)	121.3(3)	C(1)-N(1)-C(9)	120.9(3)
C(2)-C(1)-C(10)	120.2(3)	C(9)-C(4)-C(3)	118.8(3)
C(4)-C(9)-N(1)	120.2(3)	C(2)-C(3)-C(4)	119.5(3)
O(1)-N(1)-C(1)	121.5(3)	C(3)-C(2)-C(1)	122.1(3)

Монокристалл 2-ферроценилхинолин-1-оксида **5а** был получен медленным упариванием раствора гетарилферроцена в бензоле. Основные длины связей и валентные углы приведены в табл. 3.

Таким образом, использование S_N^H стратегии позволяет получить разнообразные ферроценилсодержащие соединения **4а-д** и **5а-д**, причем структура продуктов реакции определяется условиями стадии ароматизации σ^H-аддуктов. Впервые синтезированны ферроценилсодержащие гетероциклические *N*-оксиды **5**, которые не могут быть получены какими-то другими известными способами, например, окислением гетарилферроценов **4**. Однако, нужно признать, что для синтеза азинилферроценов **4** более эффективным методом является сочетание литийферроцена с неактивированными азинами (выход 60-80%)[6], так как в рамках данной работы нам не удалось увеличить выход ранее синтезированных соединений **4**.

Экспериментальная часть

Спектры ^{1}H (250 МГц) записаны на спектрометре "Bruker DRX-250" в DMSO-d_6, химические сдвиги приведены в шкале δ относительно ТМС. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре "Perkin Elmer Spectrum One B" в виде таблетки в KBr. Элементный анализ проведен на приборе "Perkin Elmer 2400-II". Для определения температуры плавления использовали прибор "Boetius". ТСХ проводили на пластинах Poligram Alox N/UV-254 в подходящих системах, проявление – ультрафиолетовое облучение. Для колоночной хроматографии использовали Aluminum oxide (Fluka, Германия).

Ферроцен производства фирмы «Aldrich». Все остальные реагенты и растворители, использованные в работе, были отечественного производства.

Бромферроцен синтезирован по ранее описанной методике[9].

Хинолин-1-оксид **2а**, изохинолин-2-оксид **2б**, пиримидин-1-оксид **2в**, хиноксалин-1-оксид **2г**, фталазин-2-оксид **2д** получены путем окисления соответствующих азинов[10].

Метод получения соединений 5а-д

К интенсивно перемешенному раствору 264 мг (1.0 ммоль) бромферроцена в 5 мл абсолютно эфира при комнатной температуре в атмосфере аргона был добавлен 0.75 мл (1.2 ммоль) 1.6 М раствора *н*-BuLi в гексане. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем охладили до -78 °С. К полученной ярко-оранжевой суспензии литийферроцена **1** при -78 °С в атмосфере аргона был добавлен соответствующий *N*-оксид **2а-е** (1.2 ммоль), растворенный в минимальном количестве сухого тетрагидрофурана. Образовавшуюся темно-бурую суспензию **3** перемешивали при -78 °С 10 минут, затем при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого к реакционной массе добавили 273 мг (1.2 ммоль) DDQ и сразу отфильтровывали через слой Al_2O_3, несколько раз промывали слой Al_2O_3 ТГФ, растворитель упаривали, полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на Al_2O_3. Вначале гексаном эллюировался ферроцен, затем более полярной системой – продукт реакции. Растворитель упаривали досуха, полученный осадок при необходимости перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

(1-Оксидохинолин-2-ил)-ферроцен (5а). Темно-фиолетовый порошок. Выход 214 мг (65%). Т. пл. 185 °С (гексан : бензол 8 : 2). Элюирован эфиром (R_f = 0.45). Спектр ^{1}H ЯМР (δ, м.д., *J*/Гц.): 4.09 (с, 5H, CpH); 4.50 (м, 2H, C_5H_4); 5.46 (м, 2H, C_5H_4); 7.58-7.75 (м, 4H, 3′H, 5′H, 6′H, 7′H); 7.91 (м, 1H, 4′H), 8.63 (м, 1H, 8′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3098, 1601, 1565, 1515, 1473, 1387, 1362, 1350, 1325, 1294, 1247, 1212 (N–O), 1119, 1106, 1084, 1024, 919, 813, 770, 732, 501. $C_{19}H_{15}FeNO$ (329.18): вычислено (%) C 69.33, H 4.59, N 4.26; найдено (%) C 69.53, H 4.32, N 4.40.

(2-Оксидоизохинолин-1-ил)-ферроцен (5б). Красно-фиолетовый порошок. Выход 112 мг (34%). Т. пл. 105 °С (гексан : бензол 8 : 2). Элюирован гексан : этилацетат (2:8) (R_f= 0.2). Спектр ^{1}H ЯМР (δ, м.д., *J*/Гц.): 4.19 (с, 5H, CpH); 4.53 (м, 2H, C_5H_4); 5.04 (м, 2H, C_5H_4); 7.47-7.61 (м, 2H, 6′H, 7′H); 7.71 (м, 1H, 4′H), 7.85 (м, 1H, 5′H), 8.08 (м, 1H, 8′H), 8.46 (м, 1H, 3′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3412, 3092, 2923, 2851, 1558, 1471, 1384, 1329, 1246 (N–O), 1194, 1107, 1000, 960, 820, 761, 655, 499. $C_{19}H_{15}FeNO$ (329.18): вычислено (%) C 69.33, H 4.59, N 4.26; найдено (%) C 69.64, H 4.84, N 4.43.

(1-Оксидопиримидин-6-ил)-ферроцен (5в). Темно-фиолетовый порошок. Выход 98 мг (35%). Т. пл. 145 °С (гексан : бензол 7 : 3). Элюирован этилацетатом (R_f = 0.15). Спектр ^{1}H ЯМР (δ, м.д., *J*/Гц.): 4.12 (с, 5H, CpH); 4.56 (м, 2H, C_5H_4); 5.43 (м, 2H, C_5H_4); 7.70 (д, 1H, 5′H, *J* =5.2); 7.99 (д, 1H, 4′H, *J* =5.2), 8.81 (с, 1H, 2′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3147, 3090, 3051, 3010, 1586, 1529, 1504, 1386, 1371, 1275 (N–O), 1245, 1226, 1105, 1014, 822, 674, 561, 496, 484. $C_{14}H_{12}FeN_2O$ (280.11): вычислено (%) C 60.03, H 4.32, N 10.00; найдено (%) C 60.22, H 4.38, N 10.28.

(1-Оксидохиноксалин-2-ил)-ферроцен (5г). Темно-фиолетовый порошок. Выход 198 мг (60%). Т. пл. 165 °С (гексан : бензол 6 : 4). Элюирован эфиром (R_f = 0.35). Спектр ^{1}H ЯМР (δ, м.д., *J*/Гц.): 4.14 (с, 5H, CpH); 4.58 (м, 2H, C_5H_4); 5.49 (м, 2H, C_5H_4); 7.73-7.83 (м, 2H, 6′H, 7′H); 8.03 (м, 1H, 5′H), 8.52 (м, 1H, 8′H), 9.08 (с, 1H, 3′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3132, 3083, 1578, 1561, 1495, 1477, 1384, 1362, 1329, 1303, 1221 (N–O), 1122, 1103, 1087, 1025, 998, 928, 884, 820, 768, 743, 637, 494, 481. $C_{18}H_{14}FeN_2O$ (330.17): вычислено (%) C 65.48, H 4.27, N 8.48; найдено (%) C 65.25, H 4.15, N 8.60.

(2-Оксидофталазин-1-ил)ферроцен (5д). Темно-красный порошок. Выход 115 мг (35%). Т. пл. > 250 °С (гексан : бензол 8 : 2). Элюирован этилацетатом (R_f = 0.15). Спектр ^{1}H ЯМР (δ, м.д., *J*/Гц.): 4.24 (с, 5H, CpH); 4.68 (м, 2H, C_5H_4); 5.04 (м, 2H, C_5H_4); 7.71-7.89 (м, 2H, 5′H, 6′H, 7′H); 8.77-8.81 (м, 2H, 4′H, 8′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3129, 3065, 1610, 1555, 1488, 1439, 1389, 1342, 1326, 1274 (N–O), 1177, 1142, 1129, 1073, 840, 820, 762, 690, 645, 498, 486. $C_{18}H_{14}FeN_2O$ (330.17): вычислено (%) C 65.48, H 4.27, N 8.48; найдено (%) C 65.32, H 4.41, N 8.43.

Рентгеноструктурное исследование 2-ферроценилхинолин-1-оксида 5а

Монокристал для РСА соединения **5а** получен медленным упариванием раствора азинилферроцена в бензоле. Рентгенодифракционный эксперимент выполнен

выполнено для кристалла размером 0.1878×0.1159×0.0669 мм, по стандартной процедуре на дифрактометре "Xcalibur 3" оборудованном CCD детектором (λMo, графитовый монохроматор, 295(2)K, ω-сканирование, размер шагов сканирования – 1.0°, время измерения фрейма – 50 сек., $2\theta_{макс.}$=61.00°, полнота сбора данных для 2θ= 61.00° – 99.8%). Всего собрано 7531 отражений, из них 4187 независимых (R_{int} = 0.0285). Поправка на поглощение введена аналитически по модели многогранного кристалла (μ= 1.040 mm^{-1}). Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS97[11] и уточнена по программе SHELXL97[12] методом наименьших квадратов в анизотропном (изотропном для атомов H) полноматричном приближении (число уточняемых параметров в каждом цикле равно 901) до R_1 = 0.0416, wR_2 = 0.0772 для 2090 отражений с F> 4σF (R_1 = 0.0958, wR_2 = 0.0828 для 7531 независимых отражений). Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели наездника. Фактор добротности 1.005, пики остаточной электронной плотности 0.975 и -0.194 $eÅ^{-3}$. Кристаллы **5a**, $C_{19}H_{15}FeNO$ орторомбические, кристаллизуются в виде пластин красного цвета. При 295K ***a*** 9.0712(11) Å, ***b*** 11.3863(11) Å, ***c*** 14.0340(9) Å, α= β= γ= 90.00°, V 1449.5(2) $Å^3$, Z 4, d (выч) 1.508 $г/см^3$, пространственная группа *P*2*ac*2*ab*.

Библиографический список

1 Kalita D., Morisue M., Kobuke Y. // *New Journal of Chemistry.* **2006**. *T. 30*. С. 77

2 Jürgens O., Vidal-Gancedo J., Rovira C., Wurst K., Sporer C., Bildstein B., Schottenberder H., Jainter P., Veciana J. // *Inorganic Chemistry*. **1998**. *T. 37*. С. 4547

3 Lopez J.L., Tárraga A., Espinosa A., Vesalgo M.D., Molina P., Lloveras V., Vidal-Gancedo J., Rovira C., Veciana J., Evans D.J., Wurst K. // *Chemistry - A European Journal.* **2004**. *T. 10*. С. 1815

4 Seiwert B., Karst U. // *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* **2008**. *T. 390(1)*. С. 181

5 van Staveren D.R., Metzler-Notle N. // *Chemical Revew*. **2004**. *T. 104*. С. 5931

6 Chupakhin O. N., Utepova I. A., Kovalev I. S., Rusinov V. L., Starikova Z. A. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2007**. *T. 5*. С. 857

7 Утепова И.А., Лахина А.Е., Вараксин М.В., Ковалёв И.С., Русинов В.Л., Слепухин П.А., Кодесс М.И., Чупахин О.Н. // *Известия Академии Наук: серия Химическая*. **2008**. *в печати*

8 Chupakhin O. N., Charushin V. N., van der Plas H. // *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. New York: Academic Press. **1994**, 367 с.

9 Drouin B. J., Lavaty T. G., Cassak P. A., Kukolich S. G. // *Journal of Chemical Physics.* **1997**. *T. 107 (17)*. С. 6541

10 Yamanaka H., Sakamoto T., Niitsumo S. // *Heterocycles.* **1990**. *T. 31*. С. 923

11 Sheldrick G. M. *SHELXS97 Program for the solution of crystal structure*. University of Göttingen, Germany, 1997

12 Sheldrick G. M. *SHELXL97 Program for the refinement of crystal structure*. University of Göttingen, Germany, 1997

Реакционная способность технических полихлорбифенилов во взаимодействиях с фторсодержащими спиртами и их алкоголятами*

Ерёмина М.А.,* Горбунова Т.И., Первова М.Г., Кириченко В.Е., Салоутин В.И., Чупахин О.Н.

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620041, ул. С. Ковалевской / Академической, 22/20, Екатеринбург. E-mail: pervova@ios.uran.ru

Исследована реакционная способность технических полихлорбифенилов в процессах с трифторэтанолом, теломерными спиртами (n=1,2) и их алкоголятами в различных условиях. Установлено, что наибольшая конверсия (70 %) достигается во взаимодействии полихлорбифенилов с трифторэтанолятом калия в среде диметилсульфоксида.

Введение

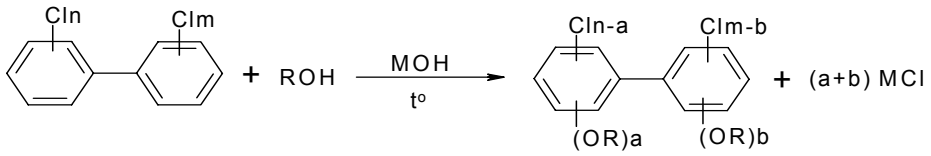
Полихлорбифенилы (ПХБ) относятся к числу стойких органических загрязнителей и являются источниками более токсичных полихлордибензодиоксинов (ПХДД) и полихлордибензофуранов (ПХДФ). Мировой промышленный выпуск ПХБ оценивается свыше 1 млн. тонн. Данные по учёту ПХБ-содержащего оборудования показывают, что на территории Свердловской области сегодня находится 2152.9 тонн ПХБ, из них 667.9 тонн сосредоточено в Екатеринбурге.

Реакции ПХБ со спиртами и алкоголятами щелочных металлов относятся к методам частичного удаления хлора из молекул субстратов. Взаимодействия ПХБ с алкоголятами щелочных металлов протекают по механизму нуклеофильного замещения ароматически связанного хлора на алкокси-группу и относятся к недеструктивным методам, сохраняющим структуру бифенила. Преимущества данных методик подробно освещены в обзоре[1], среди которых стоит упомянуть о простоте осуществления процессов обмена хлора на алкокси-заместители, об универсальности метода, широко употребляемого для детоксикации почв, шламов, сточных вод и в целях очистки ПХБ-содержащего оборудования. К недостаткам этих процессов можно отнести быстрый износ оборудования из-за агрессивности реакционных сред и необходимость нейтрализации щелочных отходов. Тем не менее, возвращение исследователей к проблематике обезвреживания ПХБ алкоксидами щелочных металлов показывает перспективность метода в целях снижения токсичности базовых ПХБ за счет снижения количества хлора в их молекулах и предподготовки технических ПХБ для возможной биодеградации.

Цель настоящего исследования – частичная замена хлоров в структуре ПХБ на фторсодержащие алкокси-группы и установление конверсии исходных субстратов.

Результаты и обсуждение

Предполагаемый путь реакции частичного дехлорирования ПХБ представлен на схеме 1. Данные о



где M = Na, K; R – фторированный фрагмент

Схема 1

$$\mathbf{R\text{-}Hal + R^{'}OH \rightarrow R - OR^{'} + Hal^{-}}$$

Схема 2

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности и науки Свердловской области (договор № ОФ-4/08) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 08-03-99045-р_офи).*

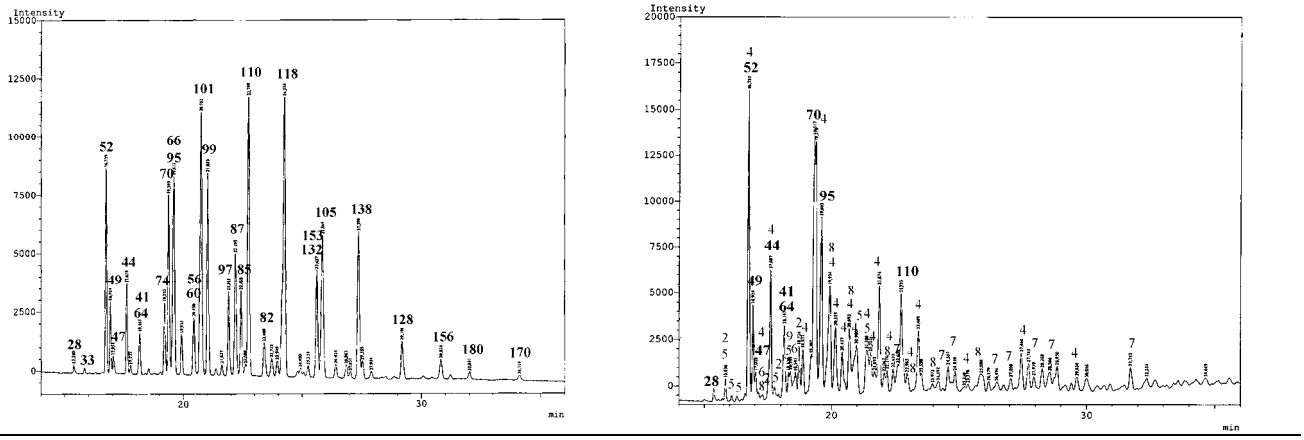


Рис.1. Хроматограммы смеси ПХБ – Совол (слева) и продуктов реакции ПХБ с трифторэтанолом (справа).

загрузках, условиях реакций и результатах представлены в таблице 1.

Реализацию данного вида взаимодействия можно осуществить двумя способами:

- первоначальное приготовление алкоголята щелочного металла в избытке спирта и последующее внесение ПХБ в реакционную массу. При этом возможно использование других растворителей, улучшающих нуклеофильное замещение ароматически связанного хлора на алкокси-группу (№ № 1-11 в таблице 1);
- осуществить классическую реакцию Вильямсона, если принять ПХБ за субстрат строения R-Hal (схема 2)[2]. При этом приготовления алкоголята не требуется, а реакция ПХБ со спиртом протекает на границе раздела фаз с участием катализатора межфазного переноса (№ № 12-14 в таблице 1).

Анализ продуктов реакции с помощью хромато-масс-спектрометрических исследований показывает, что реакция ПХБ со фторсодержащими спиртами не является результативной. В отдельных случаях исходные ПХБ остаются неизменными, а наилучшую реакционную способность ПХБ проявляют во взаимодействиях в присутствии ДМСО (№ № 9, 10 в таблице 1).

Так реакция ПХБ с трифторэтанолом протекает с конверсией 70 %, зарегистрировано около 100 новых производных. Данные по реакционной способности отдельных конгенеров ПХБ согласуются с установленными нами ранее закономерностями[3]. При этом гексахлорбифенилы реагируют практически полностью и образуют моноалкокси- (35 %), диалкокси- (57 %) и триалкоксипроизводные (9 %) ПХБ. Пентахлорбифенилы реагируют на 70 % и преимущественно дают моноалкокси- (63 %), диалкокси- (31 %) и триалкоксипроизводные (6 %) ПХБ. Тетрахлорбифенилы реагируют на 30 % и образуют преимущественно моноалкоксипроиз-водные ПХБ. Такие конгенеры как ПХБ 52, ПХБ 49, ПХБ 47 и ПХБ 44 конверсии в условиях реакции не подвергаются.

Реакция ПХБ с теломерным спиртом формулы $H(CF_2)_2CH_2OH$ обладает низкой конверсией (2 %), зарегистрировано 10 новых производных. В реакцию частично вступают только ПХБ 118, ПХБ 153 и ПХБ 138. При этом из пентахлорбифенилов образуются моноалкокси- (4 соединения) и диалкоксипроизводные (1 соединение) ПХБ. Гексахлорбифенилы дают моноалкокси- (3 соединения) и диалкоксипроизвод-

Табл. 1 Результаты взаимодействий ПХБ с фторсодержащими спиртами и их алкоголятами

№ № п. / п.	Загрузка реагентов, моль			Условия реакции		Результат взаимодействия	Тип отходов	Примечание
	MOH	ROH	ПХБ	t, °C	τ, ч			
1.	0.75	1.16	0.15	кип.	11	исходные ПХБ	-	KOH, $H(CF_2)_4CH_2OH$
2.*	0.75	1.16	0.15	кип.	10	исходные ПХБ	-	NaOH, $H(CF_2)_4CH_2OH$
3.	0.1	0.154	0.02	кип.	6	исходные ПХБ	-	NaOH, CF_3CH_2OH
4.	0.1	0.12	0.02	кип.	4	исходные ПХБ	-	KOH, CF_3CH_2OH
5.*	0.1	0.11	0.02	кип.	4	исходные ПХБ	-	KOH, CF_3CH_2OH
6.	0.1	0.11	0.02	кип.	10	исходные ПХБ	-	KOH, $H(CF_2)_2CH_2OH$
7.*	0.1	0.12	0.02	кип.	6	исходные ПХБ	-	KOH, $H(CF_2)_2CH_2OH$
8.	0.1	0.12	0.02	135	5	исходные ПХБ	-	KOH, $H(CF_2)_2CH_2OH$. ДМФА
9.	0.1	0.11	0.02	110	5	конверсия 70 %	CF_3CH_2OH, ДМСО в воде	KOH, CF_3CH_2OH, ДМСО
10.	0.1	0.11	0.02	115	5	конверсия ~ 2 %	$H(CF_2)_2CH_2OH$, ДМСО в воде	KOH, $H(CF_2)_2CH_2OH$, ДМСО
11.	0.1	0.12	0.02	150	5	исходные ПХБ	-	KOH, $H(CF_2)_4CH_2OH$, ДМСО
12.**	0.3	0.1	0.1	кип.	6	исходные ПХБ	-	KOH, CF_3CH_2OH, толуол
13.**	0.3	0.1	0.1	кип.	6	исходные ПХБ	-	KOH, $H(CF_2)_2CH_2OH$, толуол
14.**	0.3	0.1	0.1	кип.	6	исходные ПХБ	-	KOH, $H(CF_2)_4CH_2OH$, толуол

* использован золь-гель процесс с участием $Si(OEt)_4$; ** в присутствии 0.3 г $Et_2Bz_2N^+Br^-$

ные (1 соединение) ПХБ.

Не подвергаются химическому превращению конгенеры ПХБ под действие алкоголята теломерного спирта формулы $H(CF_2)_4CH_2OH$.

Золь-гель методика, выполненная с участием $Si(OEt)_4$ с целью повышения конверсии исходных ПХБ, не приводит к успешному дехлорированию исходных хлорароматических продуктов.

Таким образом, установлено, что технические ПХБ обладают низкой конверсией в реакции со фторсодержащими спиртами и их алкоголятами.

Экспериментальная часть

Хроматографические данные получены с использованием прибора Agilent 7890A MS 5975C Inert XL, кварцевой капиллярной колонки HP-5-MS (30 м ^{x} 0.26 мм ^{x} 0.25 мкм). Начальная температура колонки 60 ^{0}C (выдержка 2 мин), нагрев со скоростью 10 ^{0}C / мин до 290 ^{0}C (выдержка 20 мин). Температура испарителя 250 ^{0}C. Газ-носитель – гелий, деление потока 1:50. Ввод 0.2 мкл. На рисунке 1 приведены хроматограммы исходной смеси ПХБ и продуктов реакции с трифторэтанолятом калия в среде ДМСО.

Реакции с алкоголятами проведены по методике работы[3], со спиртами – по методике исследования[2].

Библиографический список

1 Занавескин Л.Н., Аверьянов В.А. // *Усп. химии*. **1998.** *Т.67*. Вып. 8. С. 788.

2 Бажин Д.Н., Горбунова Т.И., Запевалов А.Я., Салоутин В.И. // *ЖПХ*. **2005**. *Т. 78*. Вып. 10. С. 1674.

3 Забелина О. Н., Горбунова Т. И., Первова М. Г., Кириченко В. Е., Запевалов А. Я., Салоутин В. И. // ЖПХ. **2004**. *Т. 77*. Вып. 9. С. 1533.

S_N^H димеризация азин-N-оксидов под действием литийорганических агентов*

Ковалев И.С.*[а], Русинов В.Л.[а], Чупахин О.Н.[аб]

[а]*Уральский государственный технический университет-УПИ, 620002, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Факс (343) 374-04-58; тел.: (343) 375-45-01, E-mail: rusinov@mail.ustu.ru*
[б]*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620219, ул. С. Ковалевской, 20, г. Екатеринбург. Факс, тел.: (343) 374-11-89, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru*

В результате литиирования азин-N-оксида полуэквивалентом *трет*-бутиллития образуется его литийпроизводное, реагирующее in situ как нуклеофил в реакции нуклеофильного замещения водорода с исходным азин-N-оксидом, образуя димерные продукты – полиазин-оксиды. Были получены 2,2'-бипиридин-1-оксид, 2,2':6',2":6",2"'-тетрапиридин-1'-оксид, 2,2'-бисхиноксалинил-1-оксид и 2,2':6',2":6",2"'-тетрапиридин.

Введение

В последнее время методология S_N^H успешно используется для синтеза разнообразных соединений, в том числе для получения ферроценилазинов[1], карборанилазинов[2] и др. Эта прогрессивная методология позволяет получать новые С-С связи напрямую, без использования катализа переходными металлами. Данная методология может быть применена для синтеза би- или терпиридинов, а также других олигоазинов - класса соединений, способных образовывать прочные комплексы с металлами и служить строительными блоками в металлосупрамолекулярной химии[3-7].

Результаты и обсуждение

В настоящем сообщении приводятся данные об особенностях взаимодействия *трет*-бутиллития с азин-N-оксидами и использовании этой реакции для синтеза олигоазинов. При взаимодействии 2-литийпиридина **1** с пиридин-оксидом **2** мы обнаружили, что продуктом является не бипиридин, а бипиридин-1-оксид **4**. Это явление можно объяснить, если предположить, что в ходе процесса идёт литиирование 2-литийпиридином **1** с образованием 2-литийпиридин-1-оксида **3**, который, выступая в качестве нуклеофила реагирует с соответствующим свободным пиридин-1-оксидом (схема 1). В пользу этого говорят следующие факты: Известна протекающая, правда с небольшим выходом, димеризация пиримидина[8], пиридина, хинолина и изохинолина[9] при попытке их литиирования ненуклеофильными литиирующими агентами – суперосновaниями (LDA, LTMP). Наблюдалась также димеризация пиридил-2-лития под воздействием трёххлористого фосфора[10].

Мы нашли, что 2,2' бипиридин-1-оксид **4** образуется с хорошим выходом (67%) в результате обработки пиридин-1-оксида 0,5 эквивалента *трет*-бутиллития (схема 2). Реакция протекает очень быстро, даже при проведении литиирования при температуре ~ -100°C. Нам не удалось «захватить» литиированный пиридин-1-оксид **3** с помощью различных электрофилов, всегда выделялся лишь продукт димеризации **4**. В этих условиях при обработке 0,5 эквивалента *трет*-бутиллития 2,2'-бипиридин-1-оксида 4 и хиноксалин-1-оксида **8** образуется 2,2':6',2":6",2"'-тетрапиридин-1'-оксид **6** и 2,2'-бисхиноксалинил-1-оксид **9** соответственно. Полученный оксид **6** был количественно восстановлен до 2,2':6',2":6",2"'-тетрапиридина **7** (схема 3)

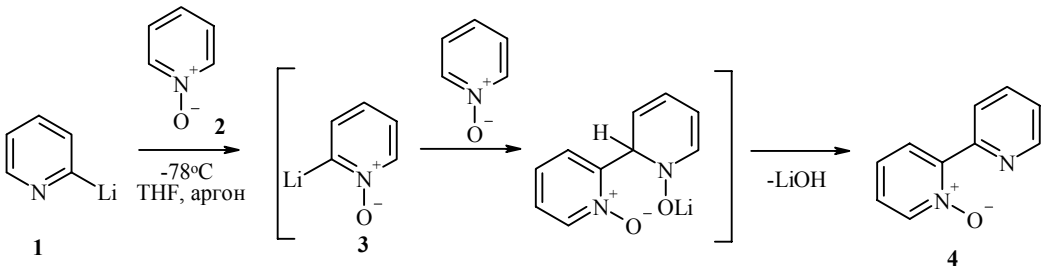
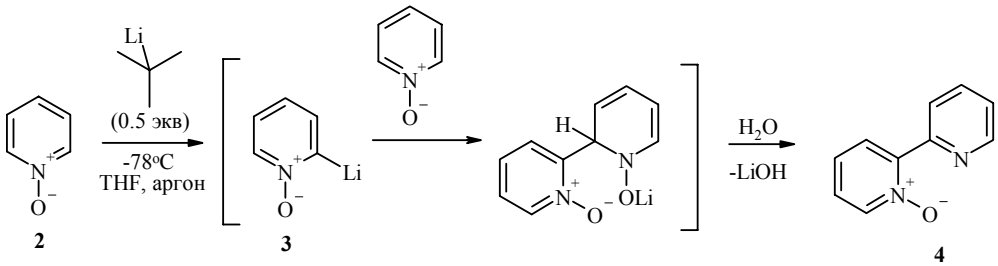


Схема 1

* *Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 06-03-32764) и гранта «Ведущие научные школы» (проект НШ-3758.2008.3)*



2 **3** **4**

Схема 2

Найденная реакция димеризации может служить простым и удобным методом синтеза би- и тетрапиридинов, позволяющим получать эти соединения с хорошим выходом без использования дорогостоящих катализаторов. Особый интерес этот оригинальный метод представляет для синтеза 2,2':6',2":6",2"'-тетрапиридина, главное преимущество комплексов металлов которого состоит в том, что они содержат планарный лиганд в тетрадентатном координационном состоянии, особенно для ионов с октаэдрической или планарно-квадратной геометрией. В случае тетраэдральной геометрии, обычно d^{10} конфигураций меди (I) и серебра (I), образуются биядерные двухспиральные комплексы, где тетрапиридин играет роль мостикового лиганда, спирально оборачиваясь вокруг металла благодаря вращению вокруг С-С связей между пиридинами.

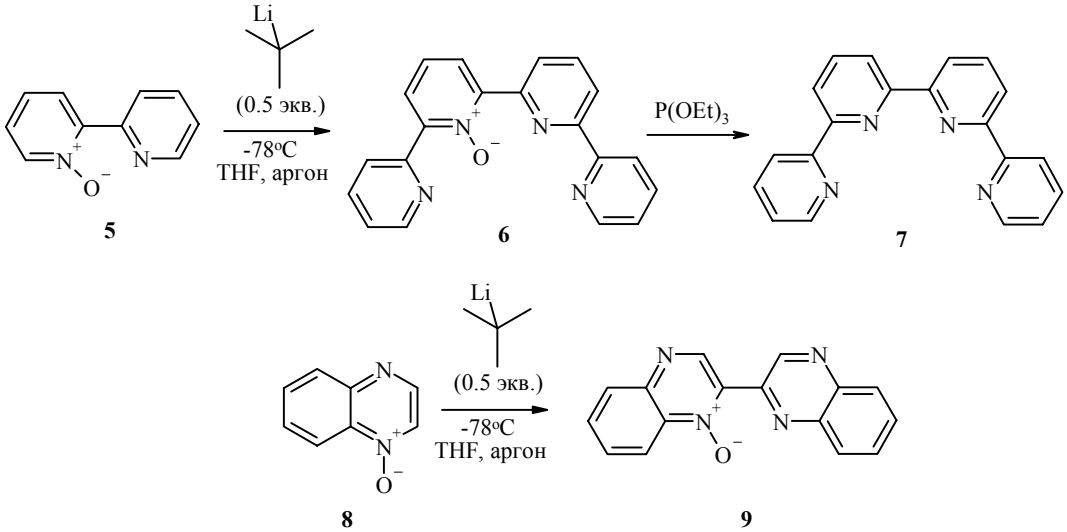
Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H (в ДМSO-d6 с добавлением CCl_4, шкала δ) записаны на приборе Bruker WM-250, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе "Varian MAT-311A", ионизация потоком электронов, энергия ионизирующих электронов 70эВ, прямой ввод образцов, температура ионизационной камеры 100-300°С. Элементный анализ осуществлялся на приборе Perkin-Elmer 2400-II. Температуры плавления не корректировались. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – этилацетат, проявление - УФ светом. Пиридин-1-оксид[11] **2** и хиноксалин-1-оксид[12] **8** были синтезированы по литературным методикам.

Синтез 1-оксида 2:2'-бипиридина 5

Метод А: В 50 мл круглодонную колбу, снабжённую отводом с запорным краном помещают раствор бромпиридина (0,79 г, 5 ммоль) в 5 мл абсолютного ТГФ, колбу вакуумируют и заполняют аргоном, охлаждают до -78ºС и через мембрану шприцем вносят 1,5М раствор *трет*-бутиллития в гексане (3,5 мл, 5,25 ммоль). Реакционную массу выдерживают при этой температуре 10-15 минут, при этом раствор приобретает тёмный цвет, после этого к раствору приливают через мембрану шприцем раствор N-оксида пиридина (0,475 г, 5 ммоль) в 20 мл абсолютного ТГФ. Реакционную массу выдерживают при этой температуре 30 минут и оставляют нагреваться до комнатной температуры (1-2 часа). Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток обрабатывают дистиллированной водой и экстрагируют этилацетатом, сушат безводным сульфатом натрия. Экстракт упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из н-бутанола. Выход 267 мг, 62%. Т пл. 60ºС (лит.[13] Т пл. 58.5-59.5ºС)

Метод Б: В 100 мл круглодонную колбу, снабжённую отводом с запорным краном помещают раствор N-оксида пиридина (1,58 г, 10 ммоль) в 50 мл абсолютном ТГФ, колбу вакуумируют и заполняют аргоном, охлаждают до -78°С и через мембрану шприцем вносят 1.5М раствор *трет*-бутиллития в гексане (3.7 мл, 5.5 ммоль). Реакционную массу



5 **6** **7** **8** **9**

Схема 3

выдерживают при этой температуре 30 минут и оставляют нагреваться до комнатной температуры (1-2 часа). Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток обрабатывают дистиллированной водой и полученную суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают дистиллированной водой, сушат на воздухе. Кристаллизуют из н-бутанола. Выход 576 мг., 67%. Т пл. 60ºС.

Синтез 2,2':6',2'':6'',2'''-тетрапиридин-1'-оксида 6 и 2,2'-бисхиноксалинил-1-оксида 9

В 100 мл круглодонную колбу, снабжённую отводом с запорным краном помещают раствор моно N-оксида соответствующего азина (10 ммоль) в 50 мл абсолютного ТГФ, колбу вакуумируют и заполняют аргоном, охлаждают до -78ºС и через мембрану шприцем вносят 1.5М раствор *трет*-бутиллития в гексане (3.7 мл, 5.5 ммоль). Реакционную массу выдерживают при этой температуре 30 минут и оставляют нагреваться до комнатной температуры (1-2 часа). Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток обрабатывают дистиллированной водой и полученную суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают дистиллированной водой, сушат на воздухе. Кристаллизуют из н-бутанола.

6: Выход 0.89 г., 59%. Т пл. 235-237ºС. ^{1}Н ЯМР 7.90-8.10 (м, 4Н), 8.20-8.35 (м, 3Н), 8.64 (м, 1Н), 9.50 (с, 1Н), 10.00 (с, 1Н). Масс-спектр (EI-MS), M/z (%): 274 (100) M+. Рассчитано для $C_{16}H_{10}N_4O$ C 70.06, H 3.67, N 20.43; найдено C 69.84, H 3.65, N 19.86.

9: Выход 1.20 г., 74%. Т пл. 204ºС. ^{1}Н ЯМР 7.5 (м, 2Н), 7.6 (м, 1Н), 7.9-8.0 (м, 2Н), 8.0-8.1 (м, 2Н), 8.3 (м, 1Н) 8.5 (м, 2Н), 8.6 (м, 2Н), 8.7 (м, 2Н). Масс-спектр (EI-MS), M/z (%): 326 (100) M+. Рассчитано для $C_{20}H_{14}N_4O$ C 73.61, H 4.32, N 17.17; найдено C 73.56, H 4.16, N 17.36.

Синтез 2':6',2'':6'',2'''-тетрапиридина 7

В 10 мл круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником помещают 978 мг (3 ммоль) 1'-оксида 2':6',2'':6'',2'''-тетрапиридина и 1.5 мл (9 ммоль) триэтилфосфита. Смесь кипятят с обратным холодильником до тех пор, пока на ТСХ не будет фиксироваться присутствие исходного оксида тетрапиридина. Смесь упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 911 мг, 98%. Т пл. 210-212ºС. 1Н ЯМР 8.8-8.6 (м, 6Н), 8.5 (м, 2Н), 8.1 (м, 2Н), 7.9 (м, 2Н), 7.4 (м, 2Н). Масс-спектр (EI-MS), M/z (%): 310 (100) M+. Рассчитано для $C_{20}H_{14}N_4$ C 77.40, H 4.55, N 18.05; найдено C 76.63, H 4.55, N 17.82.

Библиографический список

1 O. N. Chupakhin, I. A. Utepova, I. S. Kovalev, V. L. Rusinov and Z. A. Starikova // *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, No. 5, pp. 857 – 862.

2 A. M. Prokhorov, D. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, I. V. Glukhov, M. Y. Antipin, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, and O. A. Dyachenko // *Organometallics* **2006**, pp. 2972-2977.

3 J. M. Lehn, J. P. Sauvage, J. Simon, R. Ziessel, C. Piccinni-Leopardi, G. Germain, J. P. Declercq, M. Van Meerssche // *Nouv. J. Chem.* **1983**, No 7, p. 413.

4 E.C. Constable // *Tetrahedron* **1992**, 48, 10013.

5 E.C.Constable // *Prog. Inorg. Chem*. **1994**, 42, 67.

6 K. T. Potts, K, M. Keshavarz, F. S. Tham, H. D. Abrun˜a, C. R. Arana // *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 4422.

7 V. Balzani, S.Campagna, G. Denti, A. Juris, S. Serroni, M. Venturi // *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 26.

8 N. Plé, M. Turck, K. Couture, and G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1995**, Vol. 60, No. 12, pp. 3781-3786.

9 A. J. Clarke, S. McNamara and O. Meth-Cohn // *Tetrahedron Lett.* **1974**, p. 2373.

10 Y. Uchida, N. Echikawa // *Heteroat. Chem*. **1994**, Vol. 5, No. 4, 409.

11 H. Yamanaka, T. Sakamoto, Niitsuma S. // *Heterocycles*. **1990**. vol. 31. p. 923.

12 J. K. Landquist // *J. Chem. Soc.*, **1953**, pp. 2816 – 2821

13 А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, Ю. В. Курбатов *Синтезы органических препаратов пиридинового ряда,* Ташкент: Изд-во "ФАН" Узб. ССР, **1974**, стр. 32.

ИК - спектроскопическое исследование сольватокомплексов фуллерена C_{60} в смешанном растворителе: тетралин - четырёххлористый углерод

Козлов А.В., Груздев М.С., Колкер А.М.

Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН, Академическая 1, г. Иваново. Факс: (4932)336 237; тел: (4932)351 679; E-mail: avk@isc-ras.ru

Апробирована и предложена новая методика исследования кристаллосольватов фуллерена C_{60} методом ИК – спектроскопии. Показано, что фуллерен образует со смешанным растворителем сольватокомплексы, содержащие оба компонента бинарного растворителя. Получены калибровочные кривые, которые позволили определить стехиометрические составы сольватокомплексов

Введение

Исследование растворов фуллеренов имеет важное значение как с точки зрения теории, так и многограного прикладного применения. Благодаря оригинальности своей структуры и способности к функционализации в жидкой фазе растворителя, фуллерены изучаются многочисленными группами учёных по всему миру.

Общеизвестная особенность, присущая растворам фуллеренам в органических растворителях – это образование молекурярных комплексов (кристаллосольватов) с молекулами растворителей [1-2]. Именно термическая устойчивость этих образований и обусловливает многие аномальные свойства растворов фуллеренов, которые не характерны для классических растворов неэлектролитов (экстремальный ход температурной зависимости растворимости, нелинейно-оптические свойства и др.).

Одним из основных методов исследования кристаллосольватов фуллеренов остаётся дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК). Стандартной обработкой ДСК – кривых охлажления и нагрева образца фуллерена с исследуемым растворителем удаётся получить температуру, изменения энтальпии и энтропии инконгруэнтного плавления кристаллосольвата, а также его стехиометрический состав фуллерен : индивидуальный растворитель.

Наиболее изученной характеристикой, являющейся отправной точкой для большинства последующих теоретических и прикладных исследований фуллеренов, является его растворимость. К сожалению, основная масса величин растворимости получена для индивидуальных растворителей. Поэтому применение смешанных растворителей представляется весьма перспективным. Вместе с тем, применение ДСК - калориметрии для исследования сольватов фуллерена в смешанных растворителях встречает ряд трудностей. Так, например, представляется невозможным оценить стехиометрический состав получишвегося кристаллосольвата, так как с большой долей вероятности следует ожидать, что в его состав будут входить оба компонента смешананнго растворителя.

В этой связи представляется весьма интересным применение ИК - спектроскопии для исследования кристаллосольватов фуллеренов в смешанных растворителях. Экспрессивность и высокая чувствительность современной реализации инфракрасной спектроскопии делают данный метод весьма удобным для решения поставленной задачи.

В представленной работе мы впервые применили методику ИК – спектроскопии для изучения сольватокомплексов фуллерена C_{60} во всём интервале составов смешанного растворителя тетралин – четырёххлористый углерод.

Экспериментальная часть

В работе использовался фуллерен C_{60} чистоты 99.99 % (продукт ЗАО ИЛИП, г. Санкт-Петербург). Тетралин и четырёххлористый углерод (99 % SIGMA-ALDRICH) перед использованием подвергались дополнительной очистке по стандартной методике.

Спектры регестрированлись на спектрофотометре “IR-Vertex80” “Bruker” (диаметр ирисовой диафрагмы 8мм, разрешающая способность – 4см$^{-1}$). Диапазон сканирования составлял 4000 ÷ 400 см$^{-1}$. Обработка экспериментальных данных осуществлялась специальзированным программым обеспечением спектрофотометра «OPUS».

Для получения количественных данных из ИК – спектроскопии необходимо было выполнить калибровку прибора по исследуемым веществам.

Калибровка по фуллерену проводилась в таблетках KBr. Тетралин калибровался в разбавленном растворе CCl_4 с применением жидкостной кюветы (l=0.2 мм; V=0.7 мл).

При калибровке и определении концентрации вещества в образце для фуллерена использовалась полоса при 526 см$^{-1}$, а для тетралина – широкий пик в интервале 3030÷3202, ответственный за валентные колебания C-H ароматического кольца.

Так как характерная полоса поглощения четырёххлористого углерода при 795 $см^{-1}$ перекрывает некоторые полосы поглощения тетралина в данной области, расчёт проводили используя площади характерестических пиков тетралина и фуллерена. Количество CCl_4 в образце оценивали по разности масс образца кристаллосольвата и фуллерена с тетралином. Обоснованность применения различных методов исследования на ИК - спектрофотометре (жидкостная кювета для калибровки растворителя и таблетки KBr для исследования образцов кристаллосольватов) подтверждается равным порядком величин площадей растворителя как в жидкостной кювете, так и в таблетке KBr. Линейность калибровочных графиков в координатах «Площадь пика под кривой» - «Концентрация вещества» говорит о применимости закона Бугера - Ламберта – Беера.

Следует отметить, что полученные ИК - спектры индивидуальных соединений дали весьма хорошее согласие с литературными данными [3].

Приготовление образцов кристаллосольватов фуллерна в смешанном растворителе осуществлялось согласно методики [2]. Гетерогенная смесь 5 - 8 мг фуллерена и 15 - 30 мг смешанного растворителя, находящихся в герметично закрытом алюминиевом тигле объёмом около 40 мкл, помещалась в морозильную камеру и выдерживалась при температуре -18^0C течение недели.

Вскрытие тиглей с образовавшимися кристаллосольватами осуществляли непосредственно перед проведением ИК - исследования. Кристаллосольват извлекался из тигля и сразу же помещался на фильтр Шотта, присоединённый к воронке Бюхнера, где сушился от избытка растворителя. Осушенный таким образом кристаллосольват прессовался в таблетки с KBr.

В итоге было исследовано 7 образцов фуллерен – тетралин/CCl_4 с промежуточной мольной долей растворителя (тетралина) 0,1, 0,3, 0,5, 0,7 и 0,9. Результаты исследования суммированы в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Полученные спектры смешанного растворителя для различных составов показали наличие обменного взаимодействия между компонентами раствора. Это отчётливо проявляется в двух областях спектра: 2960 ÷2830 $см^{-1}$ и 820÷730 $см^{-1}$, рис.1 и 2.

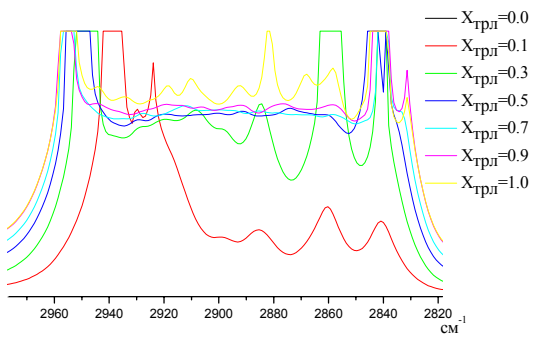


Рис. 1 Фрагмент ИК - спектра смешанного растворителя тетралин/CCl_4 в области 2960÷2830 $см^{-1}$

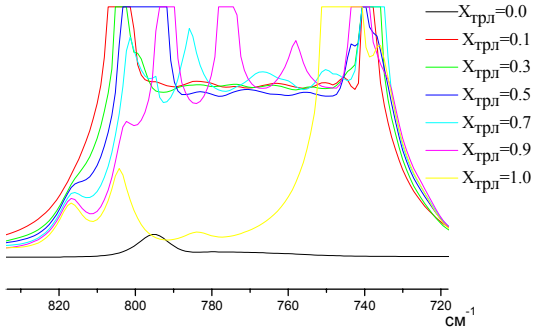


Рис. 2 Фрагмент ИК - спектра смешанного растворителя тетралин/CCl_4 в области 830÷720 $см^{-1}$

Как можно видеть из представленных областей спектра смешанного растворителя, в общем случае появление новых полос и смещение таковых по отношению к индивидуальным компонентам для каждого из составов бинарного растворителя индивидуально.

В области 2960÷2830 $см^{-1}$, ответственной за валентные колебания С-Н предельного кольца тетралина, для составов растворителя 0.1 и 0.3 небольшая полоса тетралина при 2858 $см^{-1}$ смещается к 2860 и 2859 $см^{-1}$, соответственно. Полоса при 2868 $см^{-1}$ исчезает, а при 2882 $см^{-1}$ смещается к 2885 и 2884 $см^{-1}$ для вышеобозначенных составов, соответственно. Для $X_{трл}$=0.1 появляется полоса при 2924 $см^{-1}$. Также небольшая полоса тетралина при

Табл. 1. Соотношения C_{60}:Тетралин:CCl_4 в образцах

Образец	Количество фуллерена, ммоль×10^3	Количество тетралина, ммоль×10^3	Количество CCl_4, ммоль×10^3	Соотношение		
				C_{60}, моль	$C_{10}H_{12}$, моль	CCl_4, моль
KBr:C_{60}:CCl_4	0,55	0,00	4,20	1	0	7.69
KBr:C_{60}:0.1$C_{10}H_{12}$:0.9CCl_4	0.616	1.235	3.163	1	2	2.35
KBr:C_{60}:0.3$C_{10}H_{12}$:0.7CCl_4	0.72	1.92	6,05	1	2.69	8.46
KBr:C_{60}:0.5$C_{10}H_{12}$:0.5CCl_4	0,38	1,24	5,23	1	3.30	13.93
KBr:C_{60}:0.7$C_{10}H_{12}$:0.3CCl_4	0,61	2,63	1,25	1	4.30	2.04
KBr:C_{60}:0.9$C_{10}H_{12}$:0.1CCl_4	1,76	4,50	0,58	1	2.56	0.33
KBr:C_{60}:$C_{10}H_{12}$	1,88	2,60	0,00	1	1.38	0

2831 см$^{-1}$ имеется лишь для состава смешанного растворителя 0.9 и отсутствует у других. При уменьшении концентрации тетралина наблюдается монотонное смещение полосы при 2955 см$^{-1}$ к 2939 см$^{-1}$.

Для составов растворителя $X_{трл}$=0.5-0.9 интенсивности полос в области 2940÷2850 см$^{-1}$ пренебрежимо малы.

Область спектра 830÷720 см$^{-1}$, ответственная за валентные скелетные колебания тетрилина и CCl_4, претерпевает значительные изменения. Две полосы

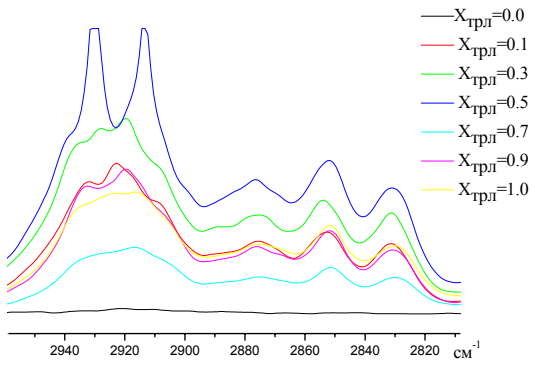


Рис. 3 ИК - спектр системы фуллерен C_{60} - тетралин/CCl_4 в области 2960÷2830 см$^{-1}$

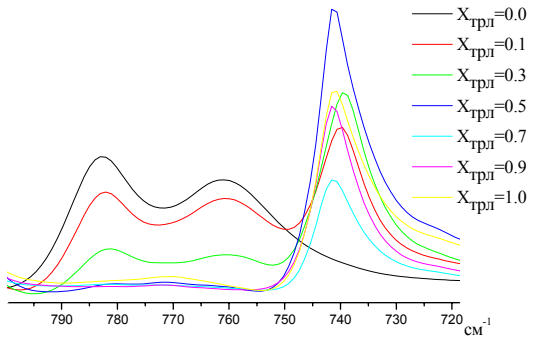


Рис. 4 Фрагмент ИК - спектра системы фуллерен C_{60} - тетралин/CCl_4 в области 800÷720 см$^{-1}$

тетралина при 817 и 804 см$^{-1}$ и полоса CCl_4 при 795 см$^{-1}$ для всех промежуточных составов растворителя (0.1-0.9) расщепляются в полосы при 804, 803, 798, 801 и 792 см$^{-1}$ соответственно. Для составов 0.7 и 0.9 проявляются отчётливые полосы при 786, 767 750 и 776, 758 см$^{-1}$, соответственно. Для остальных же состовав в области 791÷740 см$^{-1}$ новые полосы слабо выражены.

Спектры кристаллосольватов в данных областях показали весьма отличную картину от той, что проявилась в чистых растворителях, рис.3 и 4.

Отличительной чертой ИК - спектров кристаллосольватов (за исключением кристаллосольвата фуллерена с CCl_4) в области 2960÷2830 см$^{-1}$ является наличие трёх полос при 2876, 2852 и 2830 см$^{-1}$. Полоса растворителя, проявляющаяся в области 2950 см$^{-1}$ в кристаллосольватах составила следующие значения: 2923 (0.1), 2920 (0.3), 2914 (0.5), 2917 (0.7), 2920 (0.9) и 2917 (1.0). Также для всех составов, кроме 0.7 и 1.0, в данной области проявился соседняя полоса поглощения при 2932 (0.1), 2928 (0.3), 2931 (0.5) и 2933 см$^{-1}$ (0.9).

Рассматривая область спектра 800÷720 см$^{-1}$, следует отметить, что для всех образцов кристаллосольватов, за исключением системы C_{60}-CCl_4, проявляется отчётливая полоса в области 740 см$^{-1}$ (740 см$^{-1}$ (0.1 и 0.3) и 742 см$^{-1}$ (0.5-1.0)). Данная полоса для кристаллосольватов более определена в спектре по сравнению с растворителем, для которого наблюдается разброс от 738 до 755 см$^{-1}$. Для образцов кристаллосольватов, выращенных из растворов CCl_4 и $X_{трл}$=0.1 и 0.3 наблюдаются две полосы поглощения при 782 и 761 см$^{-1}$, каждая из которых отсутствует в смешанном растворителе.

Появление новых и смещение существующих полос поглощения как для растворителей, так и для кристаллосольватов, свидетельствует о существовании в системе обменных взаимодействий.

Наиболее интересна часть спектра 800÷720 см$^{-1}$, так как в ней для тетралина область 741÷736 см$^{-1}$ отвечает за арильное поглощение C=C и C-H, находящихся на стыке ароматического и предельного колец (область изменения гибридизации) [4]. Существенное изменение данной области спектра для изученных смесей мы можем предположительно связать с возникновением молекулярных образований между компонентами бинарного растворителя. По всей видимости, одна (или две) молекулы четырёххлористого углерода ориентируются атомом хлора к углеродному атому (атомам) 1,2-дизамещённого ароматического кольца, схема 1.

Также, возможно, что подобное образование входит в пустоты кристаллической решётки фуллерена, образуя с ним кристаллосольват.

Полученная нами зависимость содержания количества молекул тетралина и четырёххлористого углерода в кристаллосольвате от состава смешанного растворителя представлена на рис. 5. Ход её обусловлен спецификой взаимодействия компонентов смеси.

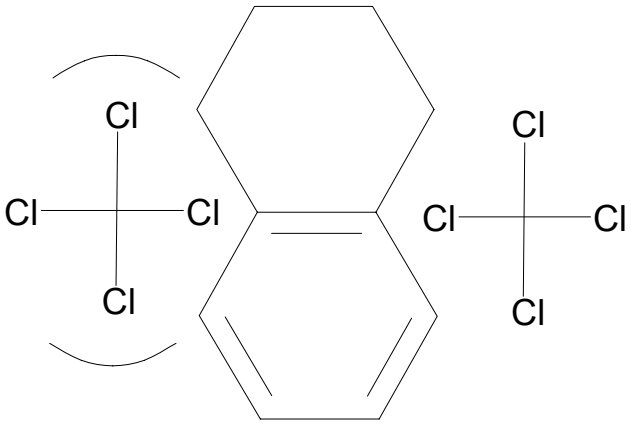


Схема 1 Возможная ориентация молекул тетралина и четырёххлористого углерода в бинарном растворителе

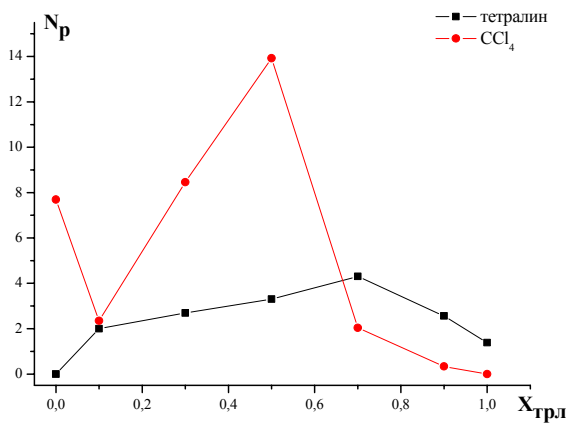


Рис. 5 Зависимость содержания количества молекул тетралина и четырёххлористого углерода (N_p) от состава смешанного растворителя

Библиографический список

1 Korobov M.V., Mirakyan A.L., Avramenko N.V., Oloffsson G., Smith A.L., Ruoff R.S. // *Journal of Physical Chemistry B*. **1999**. *V. 103*. P. 1339.

2 Kolker A.M., Islamova N.I., Avramenko N.V., Kozlov A.V. // *Journal of Molecular Liquids*. **2007**. *V. 131-132*. P. 95.

3 Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. *Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии.* Москва: Высшая Школа, **1967**. 277 с.

4 Бранд Дж., Эглигнтон Г. *Применение спектроскопии в органической химии*. Москва: Мир, **1971**. 263 с.

Методы получения 6'-функционализированных 5-арил-2,2'-бипиридинов

Копчук Д.С.,*[a] Кожевников Д.Н.[a]

[a] *Уральский государственный технический университет-УПИ имени Б.Н. Ельцина, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, тел.: (343) 375-45-01; E-mail: dkopchuk@mail.ru*

Разработан метод синтеза 6'-бромметил-5-арил-2,2'-бипиридинов с использованием методологии получения пиридинов через их 1,2,4-триазиновые аналоги, получение которых осуществлено с применением двух синтетических подходов.

Введение

2,2'-Бипиридины являются одними из наиболее часто используемых лигандов в координационной и супрамолекулярной химии[1]. В частности, полипиридины, а также их комплексы с переходными металлами применяются в качестве катализаторов, аналитических реагентов, селективных экстрагентов при переработке отработанного ядерного топлива и т.д. Они могут также быть использованы для создания люминесцентных меток для биологических анализов, в фотокаталитических процессах, в качестве фотосенсибилизаторов полупроводников в солнечных ячейках, в качестве органических светодиодов и т.д. Наличие в 6-положении 2,2'-бипиридиновой системы заместителей, содержащих дополнительный координационный центр (открытоцепные или макроциклические структуры), способствует образованию устойчивых металлокомплексов[2]. Для введения таких структур в бипиридиновую систему необходимо наличие бромметильной группы. Потенциальное использование металлокомплексов бипиридинов в качестве люминесцентных меток обуславливает выбор ароматических заместителей в положении 5. Наличие метоксигруппы позволяет произвести реакцию деметилирования и дальнейшее введение различных остатков по фенольной группе. Присутствие нитрогруппы открывает возможность синтеза аминопроизводных и последующей функционализации. Целью работы является поиск удобных методов синтеза 5-арил-2,2'-бипиридинов, несущих в положении 6' бромметильную группировку.

Результаты и обсуждение

Бромметильная группа может быть получена модификацией метильной или сложноэфирной групп (схема 1). Удобной стратегией для получения замещенных пиридинов является синтез через их 1,2,4-триазиновые аналоги[3]. Исходя из этого, для успешной реализации поставленной задачи необходимо получение 1,2,4-триазинов, имеющих необходимые заместители в положениях 3 и 6, и их превращение в 2,2'-бипиридины.

Для получения целевых 1,2,4-триазинов в рамках данной работы были использованы два синтетических подхода (схема 1). Первый из них предполагает реализацию [2+3+1] циклизации. Взаимодействие бромацетофенонов с двумя эквивалентами гидразидов карбоновых кислот позволяет получать 3,6-дизамещенные 1,2,4-триазины[4]. Ключевым реагентом в данном синтезе является гидразид 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты **1**. Исходным веществом для его получения является пиридин-2,6-дикарбоновая кислота **2** (схема 2).

Данный метод синтеза триазинов позволяет обеспечить широкое варьирование ароматических заместителей в положении 6, но при использовании гидразидов пиридинкарбоновых кислот продукты образуются, к сожалению, с небольшими выходами (15-25%). Кроме этого, выделение продукта из реакционной массы часто является затруднительным. Эти факты мотивировали нас к использованию альтернативных синтетических подходов.

В качестве второго подхода к 1,2,4-триазинам была использована [5+1] циклизация: конденсация гидразонов изонитрозоацетофенонов с рядом пиридин-2-карбальдегидов[5,6] (схема 1). Исходным соединением для этого синтеза вновь является пиридин-2,6-дикарбоновая кислота **2** (схемы 2,3). Ключевой является стадия получения 2-

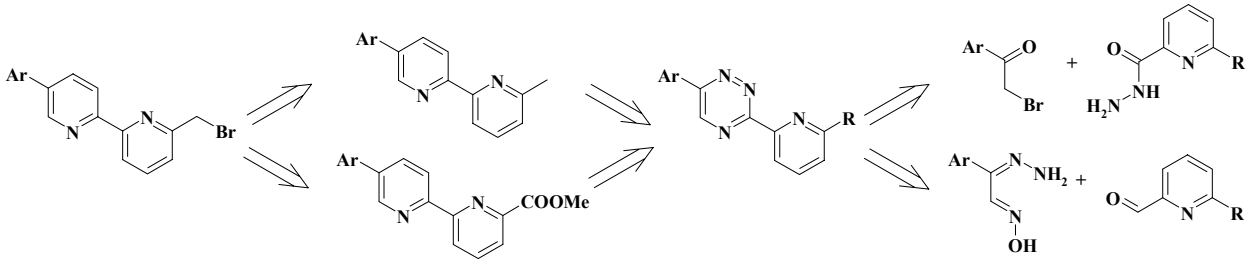


Схема 1

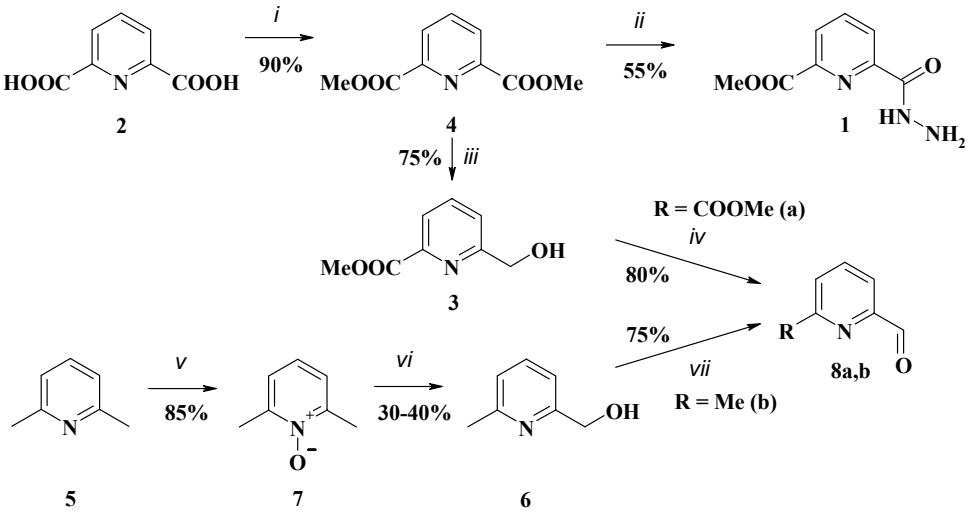


Схема 2

Реагенты и условия: (*i*) $SOCl_2$, кипячение, 15 ч, затем MeOH, кипячение, 0.5 ч; (*ii*) гидразин-гидрат, 40 °C, 15 ч; (*iii*) $NaBH_4$, 1 экв., MeOH, 1 ч, 0 °C; (*iv*) SeO_2, 1,4-диоксан, кипячение, 2 ч; (*v*) H_2O_2, AcOH, 80 °C, 18 ч; (*vi*) Ac_2O, кипячение, 0.5 ч, затем NaOH, вода, 80 °C, 1 ч, затем комн. т., 8 ч; (*vii*) H_2SeO_3, 1,4-диоксан/вода (5:1), 100 °C, 6 ч.

гидроксиметил-6-метоксикарбонилпиридина **3** (моновосстановление эфира **4**). В данном случае наблюдаются более высокий выход на стадии циклизации (40-50%), облегчается процедура выделения продукта. Таким образом, этот метод является более предпочтельным для получения 3-(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов.

Эта же методология была применена для синтеза пиридилтриазинов, несущих метильную группу в положении 6' с использованием в качестве исходного соединения 2,6-лутидина **5**[7]. Целевые триазины в данном случае образуются с выходами 50-60%, синтез является препаративно удобным.

Полученные триазины **9** были превращены в бипиридины **10**, **11** в результате реакции аза-Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями (схема 3). В качестве диенофилов в этой реакции использовались 2,5-норборнадиен и 1-морфолиноциклопентен. Для успешного проведения данного превращения необходимо использование высококипящих растворителей (например, *о*-ксилола) и длительного кипячения. Реакция с 1-морфолиноциклопентеном протекает легче.

На схеме 3 представлена дальнейшая функционализация 6-положения 2,2'-бипиридина. Так, были получены кислоты **12**,**13** и бромиды **14**. Метильная группа была превращена в бромметильную в результате реакции с *N*-бромсукцинимидом в CCl_4 с применением перекиси бензоила в качестве катализатора. При этом необходимо отметить невысокую активность метильной группы в этой реакции (выход 35%), что соответствует литературным данным для α-положения по отношению к электроноакцептору (атом азота пиридинового типа)[8]. Кроме этого, реакция осложняется образованием дибромпроизводного, вследствие чего требуется проведение дополнительной очистки продукта. Но положительным моментом при этом является сокращение количества стадий, необходимых для синтеза бромидов **14**.

Таким образом, разработаны методы получения 5-арил-2,2'-бипиридинов, имеющих различные функциональные группы (бромметильная, сложноэфирная, гидроксиметильная) в положении 6' с применением методологии синтеза пиридинов через их 1,2,4-триазиновые аналоги.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H были записаны на спектрометрах Bruker WM-250 (250.1 МГц) и Bruker AVANCE II (400 МГц). Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Элементные анализы выполнены группой элементного анализа ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург). Температуры плавления некорректированы.

Исходные соединения: 1-гидразоно-1-арил-2-оксиминоэтаны[9], 2-гидроксиметил-6-метилпиридин[7], 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбальдегид[10] были получены по описанным методикам.

Гидразид 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты (1). К раствору эфира **4** (15 г, 76.92 ммоль) в 250 мл метанола при перемешивании и подогреве до 35-40 °C прикапывают раствор гидразин-гидрата (4.49 мл, 92.3 ммоль) в 120 мл метанола в течение 15 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из 150 мл этанола. Выход 7.65 г (39.23 ммоль, 51%). **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3.95 (с, 3H, COOMe), 4.51 (уш. с., 2H, NH_2), 8.15 (м, 3H, H-3,4,5), 9.36 (уш. с., 1H, NH).

6-(4-Метоксифенил)-3-(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (9a). 2-Бром-*п*-метоксиацетофенон (12.85 г, 56.11 ммоль), моногидразид **1** (21.89 г, 112.25 ммоль) и ацетат натрия (5.06 г, 61.7 ммоль) перемешивают при 80 °C в 280 мл смеси этанол-уксусная кислота (4:1) в течение 15 ч. Отделяют реакционную массу от осад-

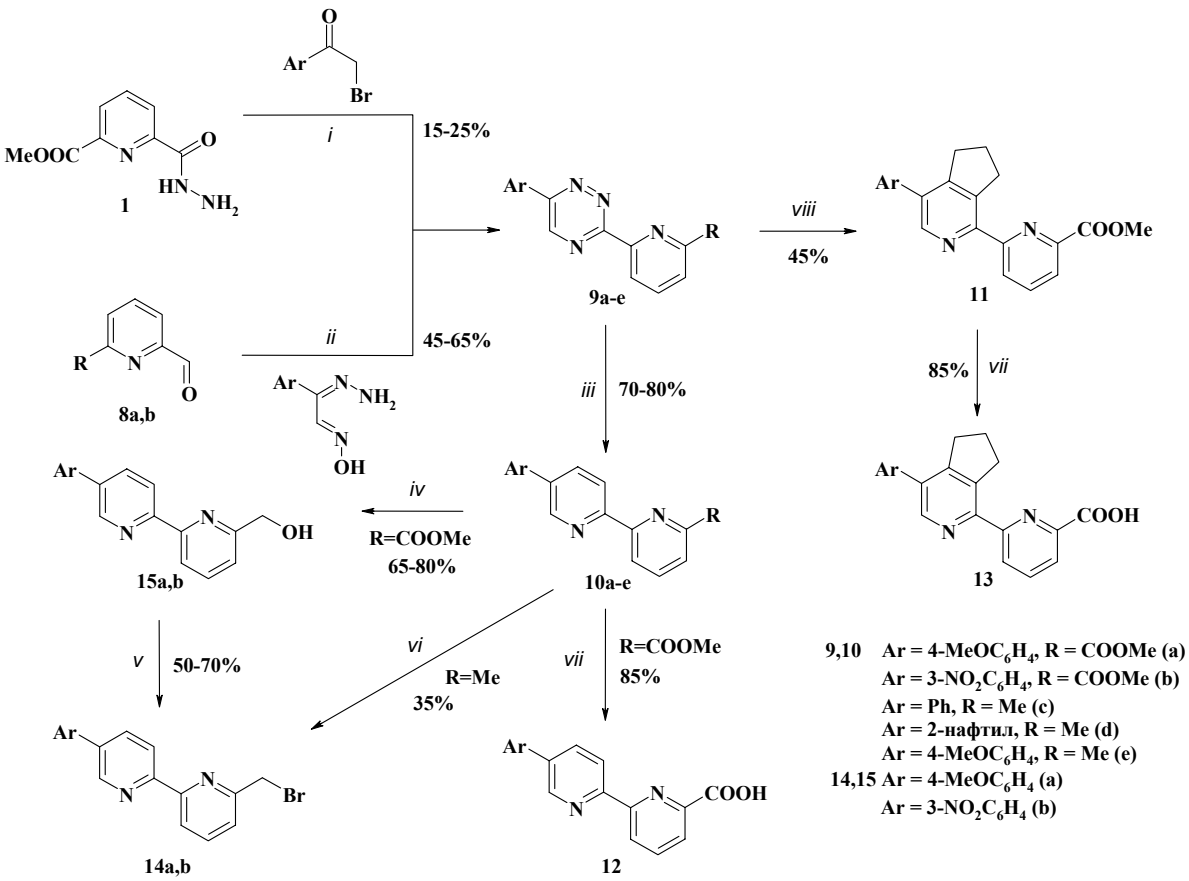


Схема 3

Реагенты и условия: (*i*) AcONa, EtOH/AcOH (4:1), кипячение, 15 ч; (*ii*) EtOH, комн. т., 8 ч, затем AcOH, кипячение, 5 мин; (*iii*) 2,5-норборнадиен, *о*-ксилол, кипячение, 8-20 ч; (*iv*) $NaBH_4$, EtOH, комн. т., 7 ч; (*v*) PBr_3, CH_2Cl_2, комн. т., 3 ч, затем кипячение, 5 ч; (*vi*) NBS, CCl_4, перекись бензоила, кипячение, 7 ч; (*vii*) NaOH, EtOH/вода (1:1), кипячение, 0.5 ч, затем комн. т., 10 ч; (*viii*) 1-морфолиноциклопентен, *о*-ксилол, кипячение, 5 ч.

ка, растворители отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют 50 мл этанола и оставляют при комнатной температуре на 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом, сушат. Выход 3.94 г (12.2 ммоль, 22%). $T_{пл.}$ = 222-224 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3.89 (с, 3H, OMe), 3.96 (с, 3H, COOMe), 7.21 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 8.29 (м, 4H, C-$H_{аром}$, H-4',5'), 8.70 (д, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-3'), 9.56 (с, 1H, H-5).

6-(*м*-Нитрофенил)-3-(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (9b). Смесь 1-гидразоно-1-(3-нитрофенил)-2-оксиминоэтана (7 г, 33.65 ммоль) и альдегида **8a** (4.72 г, 28.61 ммоль) растворяют в 150 мл этанола и выдерживают полученную смесь в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и суспендируют в 100 мл уксусной кислоты. Смесь доводят до кипения, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают этанолом, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 5.56 г (16.49 ммоль, 49%). $T_{пл.}$ = 244-246 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3.97 (с, 3H, COOMe), 7.97 (дд, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-5''), 8.30 (м, 2H, H-4',5'), 8.49 (м, 1H, H-6''), 8.76 (м, 2H, H-3',4''), 9.12 (дд, 1H, ^4J = 2.0 Гц, H-2''), 9.77 (с, 1H, H-5).

Метиловый эфир 5-(4-Метоксифенил)-2,2'-бипиридин-6'-карбоновой кислоты (10a). Триазин **9a** (1.2 г, 3.72 ммоль) суспендируют в 35 мл *о*-ксилола, добавляют 2,5-норборнадиен (1.89 мл, 18.6 ммоль) и кипятят в течение 19 ч с добавлением каждые 5 ч 2,5-норборнадиена (1.13 мл, 11.16 ммоль). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают метанолом, осадок отфильтровывают, сушат. Выход 0.83 г (2.6 ммоль, 70%). $T_{пл.}$ = 142-144 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3.84 (с, 3H, OMe), 3.96 (с, 3H, COOMe), 7.10 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.79 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 8.11 (д, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-3'), 8.17 (дд, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-4'), 8.26 (дд, 1H, ^3J = 8.0 Гц, ^4J = 2.4 Гц, H-4), 8.47 (д, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-3), 8.63 (д, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-5'), 9.02 (д, 1H, ^4J = 2.4 Гц, H-6).

Метиловый эфир 5-(*м*-нитрофенил)-2,2'-бипиридин-6'-карбоновой кислоты (10b). Триазин **9b** (5.65 г, 16.75 ммоль) суспендируют в 100 мл *о*-ксилола, добавляют 2,5-норбонадиен (6.78 мл, 67 ммоль) и кипятят полученную смесь в течение 8 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток подвергают очистке колоночной хроматографией (элюент – хлороформ-гексан (10:1), затем хлороформ). Выход 4.22 г (12.59 ммоль, 70%). $T_{пл.}$ = 187-189 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3.97 (с, 3H, COOMe), 7.85 (дд, 1H, ^3J = 8.2 Гц, H-5''), 8.15 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-3'), 8.20 (дд, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-4'), 8.32 (м, 2H, H-4'',6''), 8.46 (дд, 1H, ^3J = 8.4 Гц, ^4J = 2.4 Гц,

H-4), 8.55 (д, 1H, ^3J = 8.4 Гц, H-3), 8.63 (дд, 1H, ^4J = 2.0 Гц, H-2''), 8.67 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-5'), 9.17 (д, 1H, ^4J = 2.4 Гц, H-6).

5-(4-Метоксифенил)-2-(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)- циклопентено[c]пиридин (11). Триазин **9a** (1.6 г, 4.97 ммоль) суспендируют в 70 мл *o*-ксилола и кипятят в течение 5 ч с добавлением каждый час 1-морфолиноциклопентена (по 1.27 мл, 7.9 ммоль). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток подвергают очистке колоночной хроматографией (элюент – хлороформ-гексан, 5:1). Выход 0.81 г (2.25 ммоль, 46%). $T_{пл.}$ = 113-115 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.05 (м, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 3.03 (т, 2H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2CH_2C\underline{H}_2C3$), 3.53 (т, 2H, ^3J = 7.4 Гц, $C\underline{H}_2CH_2CH_2C3$), 3.83 (с, 3H, OMe), 3.94 (с, 3H, COOMe), 7.09 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.55 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 8.08 (д, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-3'), 8.14 (дд, ^3J = 7.8 Гц, H-4'), 8.53 (с, 1H, H-6), 8.54 (д, ^3J = 7.8 Гц, H-5').

*Общая методика синтеза кислот **12,13***

Эфир **9a**,**11** (1 ммоль) и гидроксид натрия (60 мг, 1.5 ммоль) кипятят в 90 мл смеси этанол-вода (1:1) в течение 30 мин. Далее реакционную массу оставляют на 10 ч при комнатной температуре, растворители отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 70 мл воды, доводят до кипения и производят горячее фильтрование. Фильтрат охлаждают, подкисляют соляной кислотой до кислой реакции раствора, выпавший осадок отфильтровывают, сушат.

5-(4-Метоксифенил)-2-(6-карбоксипиридин-2-ил)-циклопентено[c]пиридин (13). Выход 82%. $T_{пл.}$ = 191-193 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.11 (м, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 3.14 (т, 2H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2CH_2C\underline{H}_2C3$), 3.51 (т, 2H, ^3J = 7.4 Гц, $C\underline{H}_2CH_2CH_2C3$), 3.84 (с, 3H, OMe), 7.12 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.61 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 8.15 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-3'), 8.21 (дд, ^3J = 7.6 Гц, H-4'), 8.47 (д, ^3J = 7.6 Гц, H-5'), 8.64 (с, 1H, H-6).

5-(4-Метоксифенил)-2,2'-бипиридин-6'-карбоновая кислота (12). Выход 85%. $T_{пл.}$ = 209-211 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3.84 (с, 3H, OMe), 7.11 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.82 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 8.12 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-3'), 8.17 (дд, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-4'), 8.34 (дд, 1H, ^3J = 8.2 Гц, ^4J = 2.2 Гц, H-4), 8.64 (м, 2H, H-3,5'), 9.03 (д, 1H, ^4J = 2.2 Гц, H-6).

*Общая методика синтеза спиртов **15***

Эфир **10** (3 ммоль) суспендируют в 100 мл этанола, добавляют тетрагидроборат натрия (570 мг, 15 ммоль) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Далее добавляют еще $NaBH_4$ (230 мг, 6 ммоль) и перемешивают смесь в течение 3 ч. Затем добавляют 200 мл воды и экстрагируют продукт хлористым метиленом (3x50 мл). Экстракт сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении.

5-(4-Метоксифенил)-6'-гидроксиметил-2,2'-бипиридин (15a). Выход 80%. $T_{пл.}$ = 136-138 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3.83 (с, 3H, OMe), 4.68 (д, 2H, ^3J = 5.6 Гц, $C\underline{H}_2OH$), 5.51 (т, 1H, ^3J = 5.6 Гц, $CH_2O\underline{H}$), 7.09 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.53 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-5'), 7.77 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.95 (дд, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-4'), 8.18 (дд, 1H, ^3J = 8.4 Гц, ^4J = 2.4 Гц, H-4), 8.27 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-3'), 8.43 (д, 1H, ^3J = 8.4 Гц, H-3), 8.97 (д, 1H, ^4J = 2.4 Гц, H-6).

5-(*м*-Нитрофенил)-6'-гидроксиметил-2,2'-бипиридин (15b). Выход 66%. $T_{пл.}$ = 126-128 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 4.68 (д, 2H, ^3J = 5.2 Гц, $C\underline{H}_2OH$), 5.31 (т, 1H, ^3J = 5.2 Гц, OH), 7.54 (д, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-5'), 7.79 (дд, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-5''), 7.89 (дд, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-4'), 8.20 (дд, 1H, ^3J = 8.0 Гц, ^4J = 2.0 Гц, H-4), 8.25 (м, 2H, H-4'',6''), 8.30 (д, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-3'), 8.54 (м, 2H, H-3,2''), 9.00 (д, 1H, ^4J = 2.0 Гц, H-6).

*Общая методика синтеза бромидов **14***

Спирт **15** (5 ммоль) растворяют в 150 мл хлористого метилена, добавляют PBr_3 (0.94 мл, 10 ммоль) и перемешивают полученную смесь в течение 3 ч, а затем кипятят 5 ч. Затем реакционную массу промывают раствором карбоната натрия и экстрагируют продукт хлористым метиленом (3x100 мл). Экстракт сушат безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют при пониженном давлении.

5-(4-Метоксифенил)-6'-бромметил-2,2'-бипиридин (14a). Выход 51%. $T_{пл.}$ = 166-168 °C. **ЯМР ^{1}H** ($CDCl_3$, δ, м.д.): 3.89 (с, 3H, OMe), 4.66 (с, 2H, CH_2Br), 7.05 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.48 (д, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-5'), 7.61 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.84 (дд, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-4'), 7.99 (дд, 1H, ^3J = 8.4 Гц, ^4J = 2.4 Гц, H-4), 8.36 (д, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-3'), 8.51 (д, 1H, ^3J = 8.4 Гц, H-3), 8.90 (д, 1H, ^4J = 2.4 Гц, H-6).

5-(*м*-Нитрофенил)-6'-бромметил-2,2'-бипиридин (14b). Выход 65%. $T_{пл.}$ = 133-135 °C. **ЯМР ^{1}H** ($CDCl_3$, δ, м.д.): 4.67 (с, 2H, CH_2Br), 7.53 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-5'), 7.72 (дд, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-4'), 7.89 (дд, 1H, ^3J = 8.0 Гц, H-5''), 8.00 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-3'), 8.12 (дд, 1H, ^3J = 8.2 Гц, ^4J = 2.6 Гц, H-4), 8.31 (м, 1H, H-6''), 8.43 (м, 1H, H-4''), 8.53 (дд, 1H, ^4J = 2.0 Гц, H-5'), 8.64 (д, 1H, , ^3J = 8.2 Гц, H-3), 8.98 (д, 1H, ^4J = 2.6 Гц, H-6).

6-Метилпиридин-2-карбальдегид (8b). 2-Гидроксиметил-6-метилпиридин (20 г, 0.162 моль) растворяют в 150 мл 1,4-диоксана. К полученному раствору приливают при перемешивании раствор селенистой кислоты (10.47 г, 0.081 моль) в 30 мл воды и перемешивают при 100 °C в течение 6 ч. Затем смесь отфильтровывают от металлического селена, растворитель упаривают при пониженном давлении, продукт из остатка экстрагируют горячим гексаном (3x150 мл), гексан упаривают при пониженном давлении. Выход 14.76 г (0.121 моль, 75%). **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.61 (с, 3H, Me), 7.49 (д, 1H, ^3J = 7.5 Гц, H-5), 7.71 (д, 1H, ^3J = 7.5 Гц, H-3), 7.86 (дд, 1H, ^3J = 7.5 Гц, H-4), 9.93 (с, 1H, COH).

*Общая методика синтеза триазинов **9c-e***

1-Гидразоно-1-арил-2-оксиминоэтан (20 ммоль) и альдегид **8b** (2.18 г, 18 ммоль) растворяют в 50 мл этанола. Полученную смесь выдерживают в течение 5 ч, выпавший осадок отфильтровывают и суспендируют в 50 мл уксусной кислоты. Смесь доводят до кипения. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают этанолом. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат.

6-Фенил-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (9c). Выход 50%. $T_{пл.}$ = 175-177 °C. **ЯМР ^{1}H**

(DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.66 (с, 3H, Me), 7.40 (д, 1H, ^3J = 7.0 Гц, H-5'), 7.59 (м, 3H, Ph), 7.88 (дд, 1H, ^3J = 7.0 Гц, H-4'), 8.29 (м, 3H, Ph, H-3'), 9.43 (с, 1H, H-5). Найдено, %: C 72.31, H 4.81, N 22.70. **$C_{15}H_{12}N_4$**. Вычислено, %: C 72.56, H 4.87, N 22.57.

6-(Нафталин-2-ил)-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (9d). Выход 57%. $T_{пл.}$ = 195-197 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.66 (с, 3H, Me), 7.44 (д, 1H, ^3J = 7.5 Гц, H-5'), 7.59 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.91 (дд, 1H, ^3J = 7.5 Гц, H-4'), 7.99 (м, 1H, C-$H_{аром}$), 8.12 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 8.33 (д, ^3J = 7.5 Гц, H-3'), 8.43 (м, 1H, C-$H_{аром}$), 8.88 (м, 1H, C-$H_{аром}$), 9.64 (с, 1H, H-5). Найдено, %: C 76.52, H 4.78, N 18.77. **$C_{19}H_{14}N_4$**. Вычислено, %: C 76.49, H 4.73, N 18.78.

6-(*n*-Метоксифенил)-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазин (9e). Выход 62%. $T_{пл.}$ = 188-190 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.64 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, OMe), 7.12 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.40 (д, 1H, ^3J = 7.5 Гц, H-5'), 7.87 (м, 1H, ^3J = 7.5 Гц, H-4'), 8.25 (м, 3H, C-$H_{аром}$, H-3'), 9.39 (с, 1H, H-5). Найдено, %: C 68.67, H 5.03, N 20.29. **$C_{16}H_{14}N_4O$**. Вычислено, %: C 69.05, H 5.07, N 20.13.

*Общая методика синтеза 6'-метил-2,2'-бипиридинов **10c-e***

Триазин **9c-e** (25 ммоль) суспендируют в 100 мл *o*-ксилола, добавляют 2,5-норборнадиен (7.58 мл, 75 ммоль) и кипятят полученную смесь в течение 18 ч с добавлением через 9 ч 2,5-норборнадиена (7.58 мл, 75 ммоль). Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают метанолом. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат.

5-Фенил-6'-метил-2,2'-бипиридин (10c). Выход 73%. $T_{пл.}$ = 92-94 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.60 (с, 3H, Me), 7.23 (д, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-5'), 7.35-7.56 (м, 3H, Ph), 7.75 (м, 3H, Ph, H-4'), 8.10 (дд, 1H, ^3J = 8.3 Гц, ^4J = 2.3 Гц, H-4), 8.23 (д, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-3'), 8.49 (д, 1H, ^3J = 8.3 Гц, H-3), 8.90 (д, 1H, ^4J = 2.3 Гц, H-6). Найдено, %: C 82.55, H 5.74, N 11.37. **$C_{17}H_{14}N_2$**. Вычислено, %: C 82.90, H 5.73, N 11.37.

5-(Нафталин-2-ил)-6'-метил-2,2'-бипиридин (10d). Выход 65%. $T_{пл.}$ = 142-144 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.61 (с, 3H, Me), 7.24 (д, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-5'), 7.52 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.77 (дд, 1H, ^3J = 7.8 Гц, H-4'), 7.89 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.99 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 8.25 (м, 3H, C-$H_{аром}$, H-3,4'), 8.53 (д, 1H, ^3J = 8.5 Гц, H-3), 9.05 (д, 1H, ^4J = 1.8 Гц, H-6). Найдено, %: C 84.75, H 5.26, N 9.36. **$C_{21}H_{16}N_2$**. Вычислено, %: C 85.11, H 5.44, N 9.45.

5-(*n*-Метоксифенил)-6'-метил-2,2'-бипиридин (10e). Выход 83%. $T_{пл.}$ = 132-134 °C. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.58 (с, 3H, Me), 3.83 (с, 3H, OMe), 7.10 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.32 (д, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-5'), 7.76 (м, 2H, C-$H_{аром}$), 7.84 (дд, 1H, ^3J = 7.6 Гц, H-4'), 8.19 (м, 2H, H-3',4), 8.43 (д, 1H, ^3J = 8.3 Гц, H-3), 8.97 (д, 1H, ^4J = 1.8 Гц, H-6). Найдено, %: C 77.81, H 5.70, N 10.28. **$C_{18}H_{16}N_2O$**. Вычислено, %: C 78.24, H 5.84, N 10.14.

5-(4-Метоксифенил)-6'-бромметил-2,2'-бипиридин (14a). Бипиридин **10e** (1 г, 3.6 ммоль) растворяют в 100 мл сухого CCl_4, добавляют NBS (0.64 г, 3.6 ммоль), перекись бензоила в каталитическом количестве и кипятят полученную смесь в течение 7 ч при облучении светом (200 W). Реакционную массу профильтровывают, отгоняют растворитель при пониженном давлении, остаток подвергают разделению на хроматографической колонке (элюент – хлороформ-гексан (15:1), R_f = 0.35). Выход 0.44 г (1.23 ммоль, 34%). Хар-ки соединения см. выше.

Библиографический список

1. (a) von Zelewsky A. Stereochemistry of Coordination Compounds. Wiley: Chichester, UK, **1996**; (b) Constable E. C. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Lehn J.-M., Ed.; Pergamon: **1996**, *Vol. 9*, p. 213–252.
2. Havas F., Danel M., Galaup C., Tisnès P., Picard C. //*Tetrahedron Letters*, **2007**, *Vol. 48*, p. 999-1002.
3. Pabst G.R., Pfüller O.C., Sauer J. //*Tetrahedron*, **1999**, *Vol. 55*, p. 8045-8064.
4. Saraswathi T.V., Srinivasan V.R. //*Tetrahedron Letters*, **1971**, *Vol. 12*, p. 2315–2316.
5. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Shabunina O.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. //*Tetrahedron Letters*, **2005**, *Vol. 46*, p. 1791-1793.
6. Kozhevnikov V.N., Shabunina O.V., Kopchuk D.S., Ustinova M.M., Kőnig B., Kozhevnikov D.N. //*Tetrahedron*, **2008**, *Vol. 64*, p. 8963-8973.
7. Boekelheide V., Linn J. //*J. Am. Chem. Soc*., **1954; *Vol. 76(5),*** p. 1286-1291.
8. Orazi O., Mercere N., Correl R., Meseri J. //*Anales asoc. quim. argentina*, **1952**, *Vol. 40*, p. 91.
9. Dey B.B. //*J. Chem. Soc.*, **1914**, *Vol. 105*, p. 1039-1046.
10. Jew S., Park B., Lim D., Kim M.G., Chung I.W., Kim J.H., Hong C.I., Kim J.K., Park H.J., Lee J.H., Park H.// *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *Vol. 13,* p. 609–612.

Замещенные 3-метиленгидразоно-5-арил-3*H*-фуран-2-оны в реакции Виттига*

Рубцов А.Е.,* Быстрицкая О.А., Корягина Н.Н., Залесов В.В.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный университет», Букирева 15, Пермь. Факс: +7(342) 237 1636; тел: +7(342) 239 6401; E-mail:Alekhsandr.Rubtsov@psu.ru

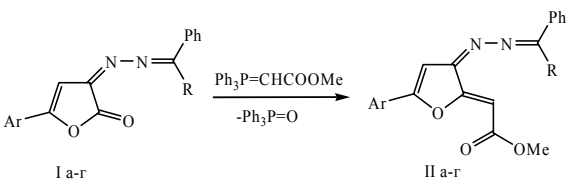
Нами было установлено, что реакция Виттига между N-замещенными 5-арил-3-гидразоно-3H-фуран-2-онами протекает с сохранением цикла, в ее необычном варианте по лактонному карбонилу с образованием метиловых эфиров 2-{5-арил-3-[2-(дифенилметилен)гидразоно]-2-фуранилиден}уксусной кислоты.

Введение

Ранее было показано, что 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионы реагируют с ацилметилентрифенилфофоранами с образованием 5-арил-2-ацилметилен-2,3-дигидро-3-фуранонов[1]. В данном примере из двух возможных направлений протекания реакции Виттига (по кетонному или лактонному карбонилу) реализуется ее необычный вариант – по лактонному карбонилу, что обусловлено особенностями распределения электронной плотности в гетероцикле[2]. Позднее было показано, что введение в положение 4 гетероцикла ароильного, метильного заместителя или галогена (хлор, бром) не меняет направления протекания реакции[3-4].

Результаты и обсуждение

Нами внесены более существенные изменения в структуру гетероцикла – синтезированы 5-арил-3-дифенилметиленгидразоно-3H-фуран-2-оны (I а,б)[5], и изучено их взаимодействие с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном в среде инертного растворителя при эквимольном соотношении реагентов. Установлено, что и в этом варианте структуры лактонный карбонил фуранового цикла сохраняет активность в реакции Виттига, и взаимодействие завершается образованием метиловых эфиров 2-{5-арил-3-[2-(дифенилметилен)гидразоно]фуран-2-илиден}уксусной кислоты (II а,б).



I а-г II а-г

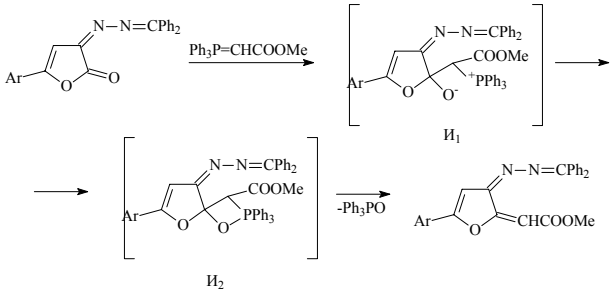
R=Ph, Ar= 4-Tol (а), 4-$MeOC_6H_4$(б); R=Bz, Ar= 4-Tol (в), 4-$MeOC_6H_4$(г)

Более того, соединения (I в,г), имеющие в структуре бензоильный заместитель, взаимодействуют с фосфораном с образованием замещенных фуранов (II в,г). Соединения (II) – кристаллические вещества красного цвета, растворимые в ацетонитриле, хлороформе, аренах, ДМСО, ДМФА, малорастворимые в спиртах, ацетонитриле, четыреххлористом углероде, нерастворимы в алканах, эфире и воде.

Несмотря на то, что, по данным ТСХ, соединения (II) являются единственными продуктами реакции помимо трифенилфосфиноксида, выходы данных соединений составляют 16-44%, что связано с трудностью отделения сопутствующего трифенилфосфиноксида в процессе дробной перекристаллизации.

В литературе отсутствуют сведения о превращениях иминофуранонов в реакциях с фосфоранами[6], а рассматриваемая реакция является новым примером весьма редкого протекания реакции Виттига по лактонному карбонилу.

Образование соединений (II), по-видимому, происходит в соответствии с классическим механизмом для реакции Виттига. На первой стадии реакции происходит образование бетаина ($И_1$), с последующим формированием оксофосфетана ($И_2$) и элиминированием трифенилфосфиноксида.



Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе ФСМ–1201 в пасте с вазелиновым маслом. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury Plus=300 (300.05 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт – ГМДС. Химическую чистоту соединений и окончание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00488а)*

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-2.

Метиловые эфиры 2-{5-арил-3-[2-(R-фенилметилен)гидразоно]-2-фуранилиден}уксусной кислоты (II а-г). 0.01 моль соответствующего 5-арил-3-[2-(R-фенилметилен)гидразоно]-3H-фуран-2-она (I а-г) и 0.01 моль метоксикарбонилметилентрифенилфосфорана кипятили в 10 мл безводного толуола 3 ч. Осадок отфильтровали и перекристаллизовали из ацетонитрила.

Метиловый эфир 2-{3-[2-(дифенилметилен)гидразоно]-5-(4-метилфенил)-2-фуранилиден}уксусной кислоты (II а). Выход 1.8 г (44%); т.пл. 129-130 °C (MeCN), красные кристаллы. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1716 (COOMe), 1668, 1612, 1585 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.35 с (3H, CCH_3), 3.73 с (3H, OCH_3), 5.9 с (1H, CH), 6.74 с (1H, CH), 7.5 м (14H, аром.). Найдено, %: C 76.84; H 5.14; N 6.51. $C_{27}H_{22}N_3O_3$. Вычислено, %: C 76.76; H 5.25; N 6.63.

Метиловый эфир 2-{3-[2-(дифенилметилен)гидразоно]-5-(4-метоксифенил)-2-фуранилиден}уксусной кислоты (II б). Выход 1.5 г (34%); т.пл. 120-121°C (MeCN), красные кристаллы. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1716 (COOMe), 1670, 1614, 1585 (C=N, C=C). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д.: 3.65 с (3H, OCH_3), 3.8 с (3H, OCH_3), 5.6 с (1H, CH), 7.06 с (1H, CH), 7.5 м (14H, аром.). Найдено, %: C 73.98; H 5.16; N 6.45. $C_{27}H_{22}N_3O_4$. Вычислено, %: C 73.96; H 5.06; N 6.39.

Метиловый эфир 2-{5-(4-метилфенил)-3-[2-(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразоно]-2-фуранилиден}уксусной кислоты (II в). Выход 1.0 г (22%), т.пл. 160-161°C (MeCN), красные кристаллы. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1731 (COOMe), 1678 (C=O), 1614, 1587 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.36 с (3H, CCH_3), 3.69 с (3H, OCH_3), 5.76 с (1H, CH), 6.85 с (1H, CH), 7.5 м (14H, Наром.). Найдено, %: C 74.47; H 5.12; N 6.41. $C_{28}H_{22}N_3O_4$. Вычислено, %: C 74.31; H 4.99; N 6.30.

Метиловый эфир 2-[5-(4-метилфенил)-3-[2-(2-оксо-1,2-дифенилетилиден)гидразоно]-2-фуранилиден]уксусной кислоты (II г). Выход 0.9 г (16%); т.пл. 162-163°C (MeCN), красные кристаллы. ИК спектр, ν, см-1: 1726 (COOMe), 1678 (C=O), 1608, 1582 (C=N, C=C). Найдено, %: C 73.11; H 4.98; N 6.01. $C_{28}H_{22}N_3O_5$. Вычислено, %: C 73.00; H 4.90; N 6.19.

Библиографический список

1 Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О. *Журнал органической химии*. **1985**, *Т.21.* С 402.

2 Залесов В.В., Катаев С.С., Пименова Е.В., Некрасов Д.Д. *Журнал органической химии*. **1998**, *Т.34.* С 112.

3 Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., Андрейчиков Ю.С. *Химия гетероциклических соединений*. **1989**, С.1034.

4 Kozminykh V.O., Igidov N.M., Kozminykh E.N., Aliev Z.G. *Pharmazie*. **1993**, *V. 45*, P. 99

5 Ungoren S. H., Sacmaci M., Akcamur Y., Arici C., Ulku D. Journal of Heterocyclic Chemistry. **2004**, V.*41,* P.151.

6 Рубцов А.Е., Залесов В.В. *Журнал органической химии*. **2003**, *Т.39.* С. 918.

7 Рубцов А.Е., Залесов В.В. *Химия гетероциклических соединений*. **2004**, С.163.

Синтез 2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден-4-оксо-тиазолидинов

Костерина М.Ф., Обыденнов К.Л., Моржерин Ю.Ю.

ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, ул. Мира 19, Екатеринбург. Факс: 343-375 4135; E-mail: mkost@mail.ustu.ru

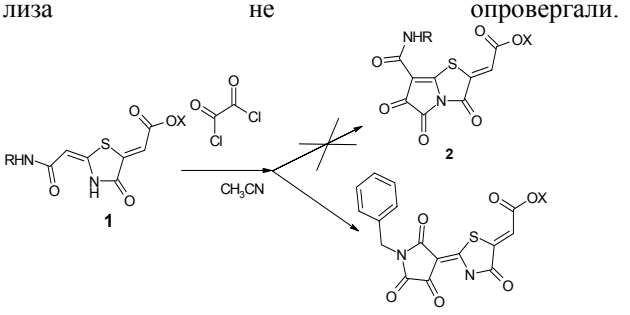
Реферат статьи (материалов доклада) должен быть написан как один абзац, суммирующий содержание и выводы статьи. Объем реферата не более 10 строк. Не исправляйте Стиль форматирования и не удаляйте разрывы разделов

Введение

Химия азот- и серусодержащих гетероциклов в течение нескольких последних десятилетий остается одной из интенсивно развивающихся областей направленного органического синтеза. Это связано как с биологической активностью этих соединений, так и различными уникальными физико-химическими свойствами. Особый интерес в этом классе веществ представляют оксотиазолидины, содержащие экзоциклические двойные C=C связи. Данные соединения являются аналогами push-pull олифенов, содержащих электронодонорные заместители на одном конце молекулы и электроноакцепторные на другом.

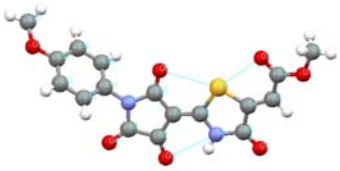
Результаты и обсуждение

Взаимодействие оксалил хлорида с тиазолидинонами[1] **1** в сухом ацетонитриле привело к получению производных 2,4,5-триоксопиролло-4-оксо-1,3-тиазолидинонам **3**. Первоначально предполагалось, что происходит присоединение по аминогруппе тиазола и последующее присоединение по экзоциклической двойной связи во 2 положении цикла. При этом в ПМР спектре полученного соединения наблюдали помимо сигналов арильной группы только сигналы CH протона в области 6.90 мд и сигнал эфирной группы, сигналы NH протонов отсутствовали. Нами была предположена структура пирроло[2,1-b]тиазолидинона[3] **2**. Строение полученного соединения данные масс пектрометрии и элементного анализа не опровергали.

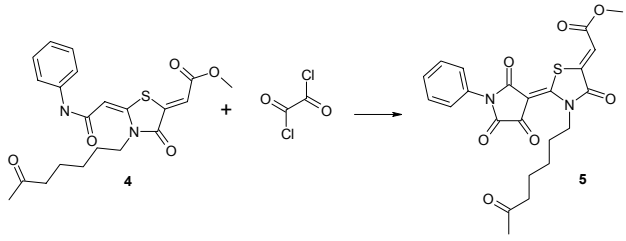


3 X=H R= 3,4-$Me_2C_6H_3$ (**а**), Ph (**б**) CH3 (**в**)
X=Me R= 4-$MeOC_6H_4$ (**г**), Bn (**д**), 4-EtOC6H4 (**е**)

Однако, когда в качестве заместителя в тиазолидиноне были морфолин, пироллидин и пиперидин присоединение и циклизация не происходили, были выделены исходные продукты. Также было замечено, что наличие в ортоположении заместителя в арильной группе сильно затрудняет реакцию. Исследовав кристалл соединения **3в** с помощью рентгеноструктурного анализа, выяснилось что происходит взаимодействие оксалил хлорида по экзоциклической метиленовой группе во 2 положении и амино группе с получением ансамбля 2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден-4-оксо-тиазолидинона **3а-е**.

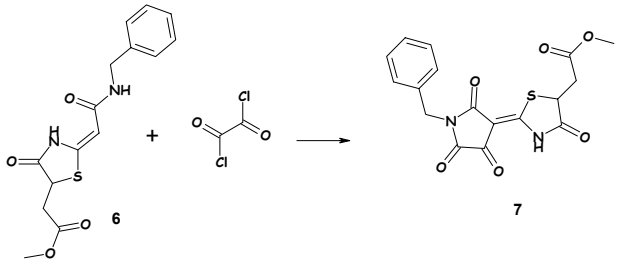


Взаимодействие производных 2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден-4-оксо-тиазолидинонов **3** с галогеналкилирующими агентами не происходит что связано с близким расположением к аминогруппе тиазольного кольца кетогруппы пиррольного кольца. Тогда провели взаимодействие оксалил хлорда в сухом ацетоноитриле с проалкилированными тиазолидинонами и выделили индивидуальное соединение. В ПМР спектре полученного соединения мы наблюдали отсутствие сигналов CH протона во 2-положении тиазолидинового кольца и NH протона. Также строение подтвердилось данными элементного анализа.



Попытки восстановления Zn в уксусной кислоте 2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден-4-оксо-тиазолидинонов **3** не привели к желаемому результату. Тогда провели ацилирование

восстановленного тиазолидинона[2] **6** и получили соединение **7**.



Используя данные УФ-спектроскопии для доказательства строения полученных продуктов реакции. Было замечено что имеется два пика поглощения и N-замещение не влияет на спектр поглощения, а наличие гидрированной связи в пятом положении приводит к гипсохромному сдвигу в одном случае и батохромному в другом .

Таблица. Спектральные характеристики соединений

Соед.	УФ- спектр в этаноле, $\lambda_{мах}$ нм, (lgε)	Соед.	УФ- спектр в этаноле, $\lambda_{мах}$ нм, (lgε)
3г	380(4.35), 261(2.94),	5	388 (4.24), 269(3.94)
3д	375(4.46), 261(3.98)	7	335(4.16), 293(4.21)
3е	387(4.37), 262(4.11)		

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках “Silufol UV-254” в системах: этилацетат: гексан (1:10), (1:5). Спектры ЯМР сняты на спектрофотометре “Bruker DRX-400” (400 МГц для ^{1}H и 100 МГц для ^{13}C) с внутренним стандартом ТМС; масс-спектры - на спектрометре “Varian MAT 311A” при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник. Спектры УФ – на спектрофотометре Perkin Elmer Lamnda 45 UV/VIS Spectrometer, концентрация образцов примерно $5\cdot10^{-5}$ моль/л.

К раствору тиазолидинона 0.1 моль в сухом ацетонитриле прикапываем оксалил хлорид 0.3 моль. Доводим раствор до кипения. После охлаждения выпадает осадок который отфильтровываем. Перекристаллизация из спирта.

[{2-[1-(3,4-Диметилфенил)-2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден]-4-оксо-тиазолидин-5-илиден} уксусной кислоты **(3а)**

7.20(1H, д, Ar), 7.08(1H, с, Ar), 7.04(1H, д, Ar), 6.59(1H, с, CH), 2.29(6H, уш.с, $2CH_3Ar$) W=62.50%, $T_{пл}$=210 ^{0}C, $[M]^+$=372(14,54%), $N_р$= 7.52%, $S_р$=8.61% $N_п$= 7.86%, $S_п$=9.04%

[4-Оксо-2-(2,4,5-триоксо-1-фенил-пирролидин-3-иоиден)-тиазолидин-5-илиден]-уксусной кислоты **(3б)**

7.62-7.35(5H, м, Ph), 6.88(1H, с, CH) W=65% $T_{пл}$=220 ^{0}C, $N_р$= 8.18%, $S_р$=9.37%, N=8.14%, S=9.31%

([2-(1-Метил-2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден)-4-оксо-тиазолидин-5-илиден] уксусной кислоты **(3в)**

6.89(1H, с+с, CH), 3.05(3H, с, CH_3), W=43% $T_{пл}$=198 ^{0}C

{2-[1-(4-Метоксифенил)-2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден]-4-оксо-тиазолидин-5-илиден} метиловый эфир уксусной кислоты (**3г**)

7.30(1H, д, Ar), 7.26(1H, д, Ar), 7.02(1H, с, Ar), 6.98(1H, с, Ar), 6.94(1H, с+с, CH), 3.87(3H,с+с, CH_3OPh), 3.82(3H, с, OCH_3), W=63.21%, $T_{пл}$=250^{0}C, $N_р$=7.21, $S_р$=8.24 $N_п$=7.22, $S_п$=8.25,

([2-(1-Бензил-2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден)-4-оксо-тиазолидин-5-илиден] метиловый эфир уксусной кислоты (**3д**)

7.32(5H, м, Ph), 6.91(1H, с+с, CH), 4.73(2H, с, CH_2), 3.85(3H, с, OCH_3), W=57%, $T_{пл}$=188^{0}C, $N_р$=7.52, $S_р$=8.60, $C_р$=54.84, $H_р$=3.22, $N_п$=7.86, $S_п$=8.83, $C_п$=54.67, $H_п$=3.25

{2-[1-(4-Этоксифенил)-2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден]-4-оксо-тиазолидин-5-илиден} метиловый эфир усусной кислоты (**3е**)

7.29-7.25(2H, д+д, Ar J=8.85 Hz), 6.99-6.96(2H, д+д, Ar, J=8.85 Hz), 6.94(1H, с+с, Ar), 4.03(3H, кв, CH_2, J=7.02 Hz), 3.88(3H,с+с, CH_3O), 1.41(3H, тр, CH_3 J=7.02 Hz), W=63.21%, $T_{пл}$=215 ^{0}C, $N_п$=7.16%, $S_п$=8.19%, $N_р$=6.97%, $S_р$=7.97%

[2-[1-(4-Етоксифенил)-2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден]-4-оксо-3-(5-оксогексил)-тиазолидин-5-илиден] метиловый эфир уксусной кислоты 3(**5**)

7.32(2H, м, Ar), 7.04(2H, м, Ar), 6.98(1H, с, Ar), 4.48(2H, уш.с, CH2), 4.04(4H, м, CH_2+CH_2), 3.85(3H, с, OCH_3), 1.99(3H, с, OCH_3), 1.66(4H, уш.с, CH_2), 1.35(3H, тр, CH_3 J=7.02 Hz) W=45.21% $T_{пл}$=192 ^{0}C $N_п$=5.45% $S_п$=6.25% $N_р$=5.60% $S_р$=6.41%

[2-(1-Бензил-2,4,5-триоксо-пирролидин-3-илиден)-4-оксо-тиазолидин-5-ил] метиловый эфир уксусной кислоты (**7**)

7.36-7.26(5H, уш.м, Ar), 4.70(2H, уш.с, CH_2Ar), 4.57(1H, уш.с., CH), 3.64(3H, с, OCH_3) 3.26(1H, дд, CH, J^1=4,48, J^2=18.01 Hz), 3.16(1H, дд, CH_2, J^1=7.63, J^2=18.31 Hz), W=42.78%, $T_{пл}$=160 ^{0}C $N_п$=7.49% $S_п$=8.51% $N_р$=7.48% $S_р$=8.56%

Библиографический список

1 V. S. Berseneva, A. V. Tkachev, Yu. Yu. Morzherin, W. Dehaen, I. Luyten, S. Toppet, V. A. Bakulev, J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1998**, 2133..

2 Yu.Yu. Morzherin, M.F. Kosterina, A.S. Bezborodov, V.S. Berseneva, I.Luyten, W. Dehaen, V.A. Bakulev. Khim. Geterocycl. Soed., **2000**, (1), 119.

3 Костерина М.Ф., Обыденнов К.Л., Моржерин Ю.Ю. // *IX Научная школа-конференция по органической химии. Москва*,**11-15 декабря 2006**, *С.210*

Синтез и биологическая активность 5-диалкиламиноацетил-4-R-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[C]хинолинов*

Крайнова Г.Ф., Глушков В.А., Майорова О.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б.

Институт технической химии УрО РАН, г. Пермь, e-mail: Gulja.perm@mail.ru

Получен ряд 5-диалкиламиноацетил-4R-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[c]хинолинов и изучена их биологическая активность.

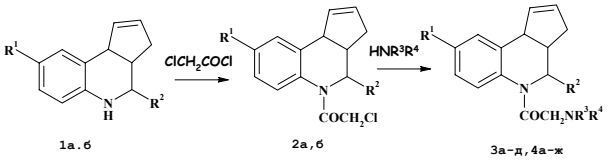
Введение

Целью нашей работы является получение и изучение свойств 5-диалкиламиноацетил-4R-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[c]хинолинов как соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

Для достижения этой цели мы использовали реакцию Поварова, которая заключается в каталитической конденсации циклопентадиена с основаниями Шиффа и позволяет вводить разнообразные заместители в кольцо хинолина. Последующие превращения образующихся аддуктов - замещенных 3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[c]хинолинов - приводят к циклическим жестко структурированным аналогам известных анестетиков типа анестезина, дикаина и тримекаина.

Реакция протекает по схеме 1:

Схема 1



1a, 2a, 3: R^1 = H, R^2 = Ph; **1б, 2б, 4**: $R^1 = R^2$ = COOEt; **3**: **а** $R^3+R^4 = (CH_2)_4$, **б** R^3+R^4 = морфолил, **в** R^3+R^4 = N-метилпиперазинил, **г** R^3 = H, R^4 = *трет*-Bu, **д** R^3 = H, R^4 = 2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$; **4**: **а** $R^3+R^4 = (CH_2)_4$, **б** $R^3+R^4 = (CH_2)_5$, **в** R^3+R^4 = морфолил, **г** R^3+R^4 = N-метилпиперазинил, **д** R^3+R^4 = N-фенилпиперазинил, **е** R^3 = H, R^4 = *изо*-Pr, **ж** R^3 = H, R^4 = *трет*-Bu.

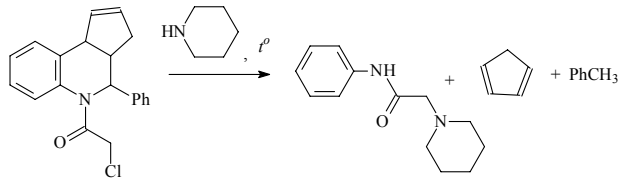
Результаты и обсуждение

В реакцию вступают как вторичные (**3а,б,в**, **4а-д**), так и первичные алифатические амины (соединения **3г,д, 4е,ж**).

Исходные тетрагидрохинолины **1а,б** синтезированы из соответствующих анилов и циклопентадиена по реакции Поварова [1,2]; они образуются в виде смеси четырех дистереомеров, у которых циклопентеновое кольцо аннелируется к хинолину по *цис*-типу.

Строение синтезированных соединений **3,4** подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^{1}H спектрами, а также масс-спектрами. Выходы соединений **3,4** составляют 40-74%. Реакция протекает достаточно гладко при кипячении хлорацетильных производных **2а,б** с амином в толуоле либо с избытком амина без растворителя, однако в ряде случаев замещенные тетрагидрохинолины претерпевают ретро-распад (схема 2). Интересно отметить, что в случае соединений **4а-ж** сложноэфирные группы остаются инертными в условиях реакции (образования соответствующих амидов не наблюдается).

Схема2



Экспериментальная часть

Элементный анализ проведен на приборе Leco CHNS-932. Хромато-масс-спектры измеряли на приборе «Agilent Technologies 5975B Network» (ЭУ, 70 эВ), подсоединенном к хроматографу «Agilent Technologies 6890N», температура испарителя 290ºC. Температуры плавления определены на приборе ПТП и не исправлены. ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ^{1}H записаны на приборе Varian Mercury Plus 300 (300 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт – ГМДС. Контроль за протеканием реакций и чистотой промежуточных и конечных продуктов синтеза проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил» в системе хлороформ-этилацетат (10:3), проявляли 10%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле с прогревом пластинок до 120ºC.

4-Фенил-5-хлорацетил-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[c]хинолин (2a)

Получали реакцией ацилирования хинолина **1а** хлорацетилхлоридом в толуоле при комнатной температуре в присутствии 15 мольных процентов 4-диметиламинопиридина в качестве катализатора.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН «Новые принципы и методы направленного синтеза веществ с заданными свойствами».

Выход 70%, т. пл. 133-135ºС (из смеси этилацетат-гексан, 1:5). По данным хромато-масс-спектрометрии, чистота соединения **2а** составляет ~97%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.05 (м, 1H, CH=CHC$\underline{H}_2$), 2.55 (м, 1H, CH=CHC$\underline{H}_2$), 3.58 (м, 1H, H^3), 4.09 (м, 1H, H^4), 4.16 (д, 1H, ClC$\underline{H}_2$, J = 14 Гц), 4.24 (д, 1H, ClC$\underline{H}_2$, J = 14 Гц), 5.71 (м, 1H, CH=), 6.12 (м, 1H, CH=), 6.16 (м, 1H, H^2), 6.83 (д, 2H, $H_{аром.}$ J = 7.2 Гц), 6.91 (д, 1H, $H_{аром.}$ J = 7.2 Гц), 7.01 (м, 2H, $H_{а-ром.}$), 7.10 (м, 3H, $H_{аром.}$), 7.26 (м, 1H, $H_{аром.}$), 7.41 (д, 1H, $H_{аром.}$ J = 7.5 Гц).

5-Хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (2б). Синтезируют аналогично из хинолина **1б**. Выход 83%, т. пл. 115-117 ºС (из смеси этилацетат-гексан, 1:5). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.09 (т, 3H, CH_3, J = 7.2 Гц), 1.38 (т, 3H, CH_3, J = 7.2 Гц), 2.65 (м, 2H, CH=CHC$\underline{H}_2$), 3.20 (м, 1H, H^3), 3.95 (м, 4H, OCH_2), 4.26 (м, 1H, H^4), 4.34 (д, 1H, ClC$\underline{H}_2$, J = 14 Гц), 4.39 (д, 1H, ClC$\underline{H}_2$, J = 14 Гц), 5.43 (м, 1H, H^2), 5.80 (м, 1H, CH=), 5.90 (м, 1H, CH=), 7.29 (д, 1H, H^8, J = 8 Гц), 7.92 (дд, 1H, H^7, J_1 = 8 Гц, J_2 = 1.8 Гц), 8.00 (д, 1H, H^5, J = 1.8 Гц).

5-Морфолиноацетил-4-фенил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин (3б). Получен кипячением соединения **2а** в избытке морфолина в течение 1 ч. После завершения реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили $MgSO_4$, растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали. Выход 74%, т. пл. 143-145ºС (из смеси этилацетат-гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.05 (м, 1H, CH=CHC$\underline{H}_2$), 2.51 (м, 4H, $2NCH_2$), 2.55 (м, 1H, CH=CHC$\underline{H}_2$), 3.22 (д, 1H, NC$\underline{H}_2$C(O), J = 14 Гц), 3.35 (д, 1H, NC$\underline{H}_2$C(O), J = 14 Гц), 3.54 (м, 1H, H^3), 4.05 (м, 1H, H^4), 5.69 (м, 1H, CH=), 6.11 (м, 1H, CH=), 6.20 (м, 1H, H^2), 6.84 (д, 2H, $H_{аром.}$ J = 7.8 Гц), 6.99-7.12 (м, 5H, $H_{аром.}$), 7.21 (т, 2H, $H_{аром.}$, J = 7.8 Гц), 7.40 (д, 1H, $H_{аром.}$ J = 7.2 Гц). Соединения **3а,в-д, 4а,в,г,е,ж** получены аналогично.

5-(N-Метилпиперазиноацетил)-4-фенил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин (3в).Растворяем 0,39 г (1,204 ммоль) 4-фенил-5-хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолина при нагревании в избыточном количестве 3 мл N-метилпиперидина. Т пл. = 85-88°. Выход 40%. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1666 (C=O), 1600 (C=C), 1580 (C=C). ЯМР ^{1}H спектр (300 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 2.05 (м, 1H, $C(3)H_{акс.}$), 2.24 (с, 3H, NCH_3), 2.38 (м, 4H, $2NCH_2$), 2.54 (м, 4H, $2NCH_2$+$C(3)H_{экв.}$), 3.21 (д, 1H, $C(O)CH_2$, J = 14 Гц), 3.34 (д, 1H, $C(O)CH_2$, J = 14 Гц), 3.52 (м, 1H, C(3a)H), 4.05 (д, 1H, C(4)H, J = 10.2 Гц), 5.67 (м, 1H, C(1)H), 6.10 (м, 1H, C(2)H), 6.20 (уш.с., 1H, C(9b)H), 6.83 (м, 2H, $H_{аром}$), 6.97-7.09 (м, 5H, $H_{аром}$), 7.19 (м, 1H, $H_{аром}$), 7.38 (м, 1H, $H_{аром}$)

5-(*трет*-Бутиламиноацетил)-4-фенил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин (3г). 0,3 г (0,926 ммоль) 4-фенил-5-хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолина смешиваем с избыточными 3 мл третбутиламина. Выход 20%. Т пл. = 70-72°. ЯМР ^{1}H спектр (300 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 1.05 (с, 9H, $C(CH_3)_3$),1.25 (уш.с., 1H, NH), 2.03 (м, 1H, $C(3)H_{акс.}$), 2.53 (м, 1H, $C(3)H_{экв.}$), 3.36 (д, 1H, $C(O)CH_2$, J = 15 Гц), 3.53 (м, 1H, C(3a)H), 3.63 (д, 1H, $C(O)CH_2$, J = 15 Гц), 4.06 (д, 1H, C(4)H, J = 10.2 Гц), 5.68 (м, 1H, C(1)H), 6.11 (м, 1H, C(2)H), 6.20 (уш.с., 1H, C(9b)H), 6.83 (д, 2H, $H_{аром}$, J = 7.5 Гц), 6.97-7.11 (м, 5H, $H_{аром}$), 7.21 (м, 1H, $H_{аром}$), 7.39 (м, 1H, $H_{аром}$).

5-(Пиперидиноацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир(4б). Получен кипячением в толуоле соединения **3б** с одним эквивалентом пиперидина в течение 12 ч. Выход 63%, т. пл. 93-95ºС (из гексана). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.07 (т, 1.5H, CH_3, J = 7 Гц), 1.09 (т, 1.5H, CH_3, J = 7 Гц), 1.38 (т, 1.5H, CH_3, J = 7 Гц), 1.39 (т, 1.5H, CH_3, J = 7 Гц), 1.35-1.58 (м, 6H, $3CH_2$), 2.41 (м, 4H, NCH_2), 2.67 (м, 2H, CH=CHC$\underline{H}_2$), 3.13 (м, 1H, H^3), 3.22 (м, 1H, NC$\underline{H}_2$C(O)), 3.33 (м, 1H, NC$\underline{H}_2$C(O)), 3.93 (м, 2H, OCH_2), 4.26 (д, 1H, H^4, J = 4.8 Гц), 4.37 (м, 2H, OCH_2), 5.31 (уш.с., 0.5H, H^2), 5.45 (уш.с., 0.5H, H^2), 5.76 (м, 1H, CH=), 5,88 (м, 1H, CH=), 7.59-8.00 (м, 3H, $H_{аром.}$). Аналогично синтезировано соединение **4д**.

5-Морфолиноацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (4в).Добавили к 0,4 г (1,021 ммоль) 5-хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновой кислоты диэтиловому эфиру избыточное количество морфолина в объеме 2 мл. Выход продукта составил 50%. Тпл.=157-159°. Найдено, %: C 65.98; H 7.35; N 6.34. $C_{24}H_{30}N_2O_6$. Вычислено, %: C 65.14; H 6.83; N 6.33. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1732 (O-C=O), 1712 (C=O), 1668 (C=O), 1276, 1196, 1116. ЯМР ^{1}H спектр (300 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.).

5-(N-фенилпиперазиноацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (4д).Растворили при нагревании 0,6 г 5-хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновой кислоты диэтилового эфира в небольшом количестве абсолютного толуола, добавляем 0,6 г N-фенилпиперазина. Выход 70%. Т пл. = 164-166°.ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1734 (O-C=O), 1706 (C=O), 1680 (C=C), 1600 (C=C), 1496 (C=C), 1314, 1278, 1232, 1184, 1144, 1108, 1028, 916. ЯМР ^{1}H спектр (300МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 1.06 (т, 3H, CH_3, J=7.2 Гц), 1.56 (м, 1H, $C(3)H_{акс}$), 2.68 (м, 5H, $N(CH_2)_2$+$C(3)H_{экв}$), 3.13(м, 4H, $N(CH_2)_2$), 3.38 (м, 1H, C(1)H), 3.93 (м, 3H, OCH_2+C(9b)H), 4.35 (к, 2H, OCH_2, J=7.5 Гц), 5.34(м, 1H, C(4)H), 5.76 (м, 1H, C(1)H), 5.87 (м, 1H, C(2)H), 6.81-6.89 (м, 3H, $H_{аром}$), 7.21-7.27(м, 2H, $H_{аром}$), 7.59 (уш.с., 1H, C(6)H), 7.88(дд, 1H, C(7)H, J_1=8.4Гц, J_2=1.5Гц), 7.97(д, 1H, C(9)H, J=1.5 Гц).

5-(*трет*-Бутиламиноацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (4ж). Растворили 0,44 г (1,123 ммоль) 5-хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,5-дикарбоновой кислоты диэтилового эфира в избыточном объёме 4 мл третбутиламина. Т пл. = 113-115°. Выход 47%. Найдено, %: C 67.55; H 7.32; N 6.43. $C_{24}H_{32}N_2O_5$. Вычислено, %: C 67.27; H 7.53; N 6.54. ЯМР ^{1}H спектр (300 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 1.05 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.07 (т, 3H, CH_3, J = 7.2 Гц), 1.39 (т, 3H, CH_3, J = 7.2 Гц), 1.91 (уш.с.,

1H, NH), 2.66 (м, 2H, C(3)H_2), 3.16 (м, 1H, C(3a)H), 3.45 (д, 1H, C(O)CH_2, J = 14.7 Гц), 3.66 (д, 1H, C(O)CH_2, J = 14.7 Гц), 3.94 (м, 3H, OCH_2+C(4)H), 4.38 (м, 2H, OCH_2), 5.49 (уш.с., 1H, C(9b)H), 5.78 (м, 1H, C(1)H), 5.88 (м, 1H, C(2)H), 7.36 (д, 1H, C(6)H, J = 8.1 Гц), 7.89 (дд, 1H, C(7)H, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.2 Гц), 7.98 (д, 1H, C(9)H, J = 1.2 Гц).

Изучена биологическая активность соединений 3б,4б,4г,4д,4ж. Соединение 4д проявляет центральные анальгетические свойства с явным дозозависимым эффектом, при этом является малотоксичным и не оказывает угнетающего действия на ЦНС.

Библиографический список

1. Поваров Л.С. *Успехи химии*, **1967**, *36*, 1533.
2. Глушков В.А., Толстиков А.Г. *Успехи химии*, **2008**, *77*, 138.

Нефте/каменноугольные пеки, полученные совместной дистилляцией каменноугольной смолы и тяжелой смолы пиролиза этиленовых производств*

Красникова О.В., Амосова И.С., Андрейков Е.И.*[a]

[a] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, город Екатеринбург. Факс: 343 374 1189; тел: 343 362 3535; E-mail: cc@ios.uran.ru*

Дистилляцией каменноугольной смолы, тяжелой смолы пиролиза этиленовых производств и их смесей получены каменноугольные, нефтяные и нефте/каменноугольные пеки. Варьирование условий дистилляции позволяет управлять свойствами пеков. Свойства нефте/каменноугольных пеков исследованы с целью замены каменноугольного пека в качестве сырья для получения углеродных материалов.

Введение

Каменноугольный пек – остаток от дистилляции каменноугольной смолы, осуществляемой в промышленном масштабе на коксохимических предприятиях[1]. Каменноугольный пек широко используется для получения углеродных композиционных материалов и применяется в производстве электродов и анодной массы при производстве алюминия[2].

Основная область применения каменноугольного пека, в качестве связующего в производстве углеродных материалов, обусловлена его уникальными свойствами превращаться при повышенных температурах с высоким выходом в углеродный остаток, прочно связывающийся с поверхностью углеродных наполнителей.

В тоже время, химическая природа каменноугольного пека, представляющего собой сложную систему высококонденсированных ароматических и гетероциклических соединений с небольшим количеством алифатических группировок, является причиной содержания в нем полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), в том числе канцерогенных, таких как 3,4-бенз(а)пирен, которые выделяются в окружающую среду в процессах термической переработки пека[3]. Это обстоятельство, а также постоянное снижение производства каменноугольной смолы, заставляет искать заменители каменноугольного пека, в качестве которых широко исследуются нефтяные пеки[4,5].

Нефтяные пеки получают из высококипящих остатков процессов переработки нефти и нефтепродуктов. Различия в химическом составе исходного каменноугольного и нефтяного сырья обусловливают отличия в характеристиках каменноугольных и нефтяных пеков.

Нефтяные пеки, по сравнению с каменноугольными, содержат меньшее количество поликонденсированных ароматических соединений, имеют более низкое соотношение C/H и значительно меньший выход коксового остатка[5]. Пониженная коксообразующая способность затрудняет их использование взамен каменноугольного пека, несмотря на лучшие экологические характеристики вследствие значительно меньшего содержания канцерогенных ПАУ.

С целью полноценной замены каменноугольных пеков в последнее время предлагается использовать нефте/каменноугольные пеки, полученные компаундированием нефтяных и каменноугольных пеков. Эти пеки по коксообразующим свойствам приближаются к каменноугольным пекам, но имеют пониженное содержание ПАУ[6,7].

Одним из видов сырья для получения нефтяных пеков являются тяжелые смолы пиролиза этиленовых производств. Эти смолы содержат значительное количество ароматических соединений[8] и могут быть подвергнуты дистилляции совместно с каменноугольной смолой с получением нефте/каменноугольного пека[9].

В тоже время, в литературе отсутствуют данные о свойствах нефте/каменноугольных пеков, полученных совместной дистилляцией.

Целью настоящей работы является исследование свойств нефте/каменноугольных пеков, полученных совместной дистилляцией каменноугольной смолы и тяжелой смолы пиролиза.

Экспериментальная часть

В работе были использованы промышленные образцы каменноугольной смолы (КС) (плотность 1.193 г/см^3) и тяжелой смолы пиролиза (ТСП) этиленовых производств (плотность 1.046 г/см^3).

Образцы каменноугольных пеков (КП), нефтяных пеков (НП) и нефте/каменноугольных пеков (НКП) были получены дистилляцией КС, ТСП и их смесей в соотношении КС:ТСП=85:15 (НКП15), 70:30 (НКП30), 60:40 (НКП40) и 50:50 (НКП50). Дистилляция была выполнена со скоростью 2 капли в секунду до 340 °C в парах и 410 °C в жидкой фазе.

Термообработка пеков с целью получения из них полукоксов была проведена в инертной атмосфере по-

* *Работа была выполнена при финансовой поддержке программ, выполняемых в содружестве с учеными СО РАН и ДВО РАН в 2007-2008 гг.*

Табл. 1. Выход фракций

Смола	Выход фракций, % масс.					
	до 180 °С	180-200 °С	200-230 °С	230-270 °С	270-340 °С	Пек ›340 °С
КС	0.4	0.6	6.8	9.5	14.9	64.0
ПС	5.9	3.7	20.3	20.8	19.0	28.0

следовательно при температурах 450 °С – 2 часа и 550 °С - 2 часа. Общее время полукоксования – 4 часа.

Для характеристики пеков и полукоксов были использованы методы анализа по ГОСТ 10200-83 “Пек электродный”, элементный анализ и ИК-Фурье-спектроскопия. ИК-спектры диффузного отражения были сняты на спектрометре с преобразованием Фурье «Perkin–Elmer Spectrum BX–II». Измерения содержания 3,4-бенз(а)пирена в исходных смолах и пеках были выполнены с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием анализатора жидкости «Флюорат-02» в качестве флуориметрического детектора.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведен выход фракций, полученных при дистилляции каменноугольной и пиролизной смол.

Характеристики полученных пеков представлены в таблице 2.

При дистилляции пиролизной смолы, по сравнению с каменноугольной смолой, суммарный выход фракций, выкипающих до 340 °С, больше, а выход пека (остатка от перегонки) ниже.

Повышение температуры дистилляции до 420°С с последующей термовыдержкой позволяет получить нефте/каменноугольные пеки с повышенной температурой размягчения.

При близких значениях температуры размягчения нефтяные пеки, по сравнению с каменноугольными, имеют более низкое отношение С/Н, более высокий выход летучих веществ, пониженное содержание α–фракции и в них практически отсутствуют вещества, нерастворимые в хинолине.

Нефте/каменноугольные пеки, полученные дистилляцией смесей смол, значительно ближе по своим характеристикам к каменноугольным пекам и имеют более высокое содержание веществ, нерастворимых в толуоле (α-фракции), чем значение этого параметра, рассчитанное по аддитивности для компаундированных пеков. Этот факт свидетельствует о химическом взаимодействии соединений, входящих в состав смол КС и ТСП, при термообработке в процессе дистилляции.

По сравнению с требованиями для марок Б и В стандартных электродных пеков по ГОСТ 10200-83, полученные нефте/каменноугольные пеки имеют более низкое значение показателя “α-фракция”, но наиболее важный показатель, “выход летучих веществ”, близок к требованиям ГОСТа.

Выход полукокса из нефте/каменноугольного пека такой же как из каменноугольного (таблица 3). Это показывает, что нефте/каменноугольные пеки, полученные совместной дистилляцией каменноугольной и пиролизной смол, по коксообразующим свойствам приближаются к

Табл. 2. Характеристика пеков

Пек	Показатели[a]					
	Тр, ºС	α, %	α_1, %	V, %	С/Н	Выход пека, %
КП	73	23.7	3.7	59.9	1.7	-
НП	76	6.9	-	64.7	1.2	32
КП	90	32.3	4.5	53.4	1.7	64
НП	104	5.0	2.1	56.8	1.3	28
НКП15	65	19.7[b] / 18.4	2.5	64.3	1.6	55
НКП30	71	20.1[b] / 17.1	1.8	63.8	1.5	50
НКП50	68	18.0[b] / 15.1	1.5	62.2	1.4	43
НКП60[c]	83	27.9	3.3	57.1	1.7	45
НКП50[c]	87	27.2	2.7	56.0	1.8	39
Марка[d]						
В	85-90	≥31	12	53-57		
Б	67-73	25-31	‹8	58-62		

[a] Тр – температура размягчения, ºС (“по кольцу и стержню”); α – вещества, нерастворимые в толуоле (% масс.); α_1 – вещества, нерастворимые в хинолине (% масс.); V – выход летучих веществ при 850 ˚С (% масс.).

[b] Числитель – экспериментальные данные, знаменатель – значения, рассчитанные, как для компаундированных пеков, по аддитивности.

[c] Дистилляция проведена до температуры в жидкой фазе 420°С с последующей изотермической выдержкой пека.

[d] Характеристики марок каменноугольного пека по ГОСТ 10200-83.

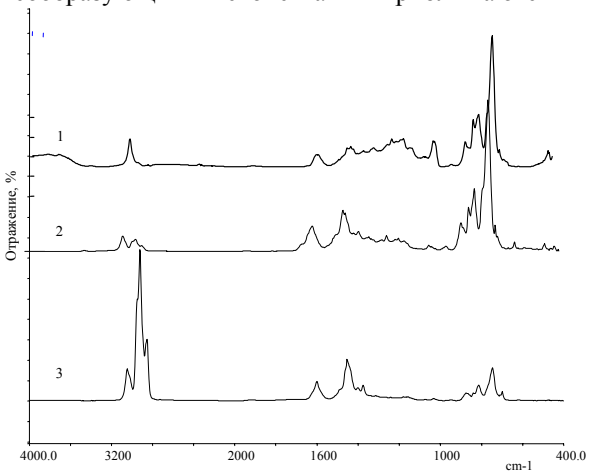


Рис. ИК-спектры пеков: КП с Тр=90 °С (1), НКП50 с Тр=87 °С (2), НП с Тр=104 °С (3).

Табл. 3. Характеристика пеков и полукоксов

Пек			Полукокс	
образец	Тр, ºС	V, %	Выход, %	V, %
КП	90	53.4	70	2.6
НП	104	56.8	48	2.6
НКП50	87	56.0	70	1.7

каменноугольным.

Изменение условий дистилляции смеси смол и введение стадии термовыдержки позволяют управлять свойствами нефте/каменноугольных пеков.

На рисунке приведены ИК-спектры каменноугольного, нефте/каменноугольного и нефтяного пеков, отражающие отличия в химическом составе пеков.

Нефтяной пек, наряду с поглощением ароматических структур в области 3010-3050 $см^{-1}$ и при 1600 $см^{-1}$, отличается сильным поглощением в области 2920-2850 и 1450-1375 $см^{-1}$, характерным для колебаний алифатических $-CH_2-$ и CH_3-группировок. Каменноугольный пек преимущественно содержит ароматические соединения, что видно по отношению полос в областях (2920-2850)/(3010-3050) и 1450/1600 $см^{-1}$.

ИК-спектр нефте/каменноугольного пека гораздо ближе к спектру каменноугольного пека. В ИК-спектре нефте/каменноугольного пека наблюдаются неаддитивное уменьшение интенсивностей колебаний алифатических $-CH_2-$ и CH_3- группировок, а также изменение интенсивности поглощения в области 900–700$см^{-1}$.

Характер и относительная интенсивность поглощения в области 900–700 $см^{-1}$, отвечающего внеплоскостным С-Н-колебаниям ароматических структур, для нефте/каменноугольного и каменноугольного пеков аналогичны. В этой области наиболее интенсивна полоса 745 $см^{-1}$, которую относят к 1,2–замещенным ароматическим кольцам (т.е. ароматическим кольцам с четырьмя соседними ароматическими водородами). Менее интенсивны полосы колебаний при 810, 840 и 880 $см^{-1}$, которые относят к ароматическим кольцам с двумя, тремя соседними водородами и к пятизамещенному бензольному кольцу соответственно.

В таблице 4 приведены данные по содержанию 3,4-бенз(а)пирена в исходных смолах и полученных пеках. В пиролизной смоле содержание 3,4-бенз(а)пирена значительно ниже, чем в каменноугольной смоле. В нефте/каменноугольном пеке также наблюдается пониженное содержание 3,4-бенз(а)пирена, по сравнению с каменноугольным пеком.

Табл. 4. Содержание 3,4-бенз(а)пирена в смолах и пеках

Наименование	3,4-бенз(а)пирен, %
КС	0.55
ПС	0.04
КП (Тр=90 °С)	1.01
НКП50 (Тр=87 °С)	0.67

Заключение

Исследование свойств нефте/каменноугольных пеков, полученных совместной дистилляцией каменноугольной смолы и тяжелой смолы пиролиза этиленовых производств, показало, что они по основным технологическим показателям приближаются к электродным каменноугольным пекам. Неаддитивность свойств полученных дистилляцией нефте/каменноугольных пеков, по сравнению с компаундированными пеками, свидетельствует о химическом взаимодействии пиролизной и каменноугольной смол при дистилляции.

Библиографический список

1. Привалов В.Е., Степаненко М.А. *Каменноугольный пек.* М.: Металлургия, **1981**. 208 с.
2. Фиалков А.С. *Углерод, межслоевые соединения и композиты на его основе.* М.: Аспект Пресс, **1997**. 718 с.
3 Аншиц А.Г., Суздорф А.Р., Куртеева Л.И. и др. // *Химия в интересах устойчивого развития.* **1998**. *№ 1*. С. 41.
4 Долматов Л.В., Кутуков И.Е., Серковская Ж.С. // *Химия и технология топлив и масел.*. **2002**. *№2.* С.52.
5 Хайрутдинов И.Р. *Пути получения пека из нефтяного сырья.* М.: ЦНИИТЭНефтехим, **1991**. 48 с.
6 McHenry ER. // *Light Metals*. **1997.** P. 543.
7 Perez M., Granda M., Garcia R.// *Light Metals*. **2001**. P. 573.
8 Беренц А.Д., Воль-Эпштейн А.Б., Мухина Т.Н., Аврех Г.Л. *Переработка жидких продуктов пиролиза*. М.: Химия, **1985**. 216 с.
9 Патент РФ №2013416. Способ получения связующего для изготовления углеродных материалов и изделий из них. / Крюков В.В., Желнин В.М., Блудян М.А., Гайсин А.Х., Ведерников С.Л., Савинов В.И. Заявлено 02.07.1992; опубл. 30.05.1994; Бюлл.. №10, **1994**, с.10.

Внутримолекулярная циклизация с образованием конденсированной системы 1,2,3-тиадиазол-оксазепин

Кропотина П.Е., Исакова И.С., Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

Уральский государственный технический университет – УПИ им. первого президента РФ Б.Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002. Тел: 343 375 4818; E-mail: kropotina@mail.ustu.ru

Исследовано нуклеофильное замещение хлора в этиловом эфире 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты на диэтаноламином. Оказалось, что это взаимодействие протекает с образованием новой гетероциклической системы 1,2,3-тиадиазол-оксазепин.

Введение

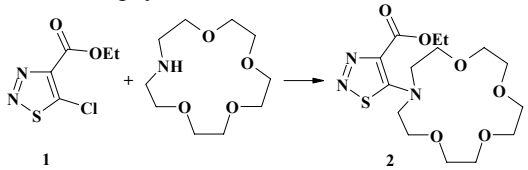
В настоящее время одной из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии является химия гетероциклических соединений. Неуклонно возрастающий интерес к гетероциклическим соединениям связан, в первую очередь, с их повышенной биологической активностью, а также с тем, что они обеспечивают создаваемым на их основе новым материалам уникальные свойства.

Химия 1,2,3-тиадиазола очень многогранна. Этот гетероцикл охотно принимает участие различных перегруппировках и трансформациях [1], образовывая другие гетероциклы, зачастую труднодоступные для получения другими способами.

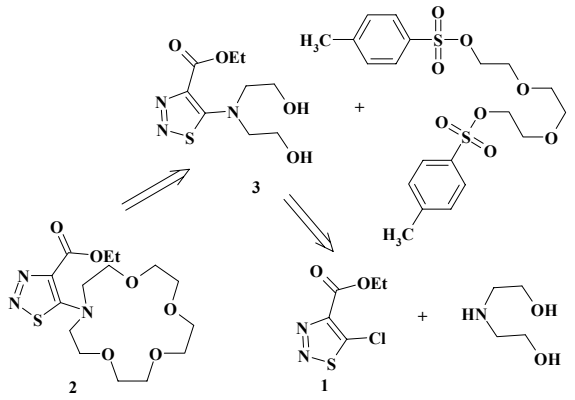
Что касается наших исследований, они были нацелены на получение лиганда на основе 1,2,3-тиадиазола, содержащего фрагмент краун-эфира. В ходе работы также была выявлена внутримолекулярная переэтерификация сложноэфирной группы 1,2,3-тиадиазола с образованием ранее неизвестной гетероциклической системы [1,2,3]тиадиазоло[5,4-e][1,4]оксазепина.

Результаты и обсуждение

Первоначально для достижения поставленной задачи – синтеза 1,2,3-тиадиазола, содержащего фрагмент краун-эфира, мы использовали реакцию нуклеофильного замещения 5-хлор-1,2,3-тиадиазола **1** с 1-аза-15-краун-5:

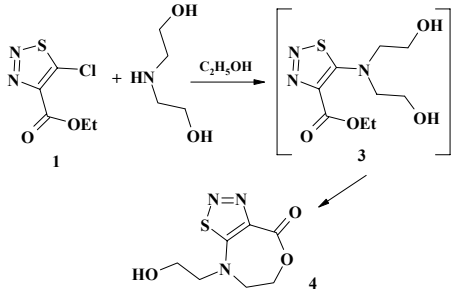


Однако поскольку выход данной реакции незначительный (15%), а исходный краун-эфир является дорогим, то мы решили пойти альтернативным путем, где первый шаг – замещение атома хлора на диэтаноламиногруппу, а затем – циклизация с триэтиленгликольдитозилатом.

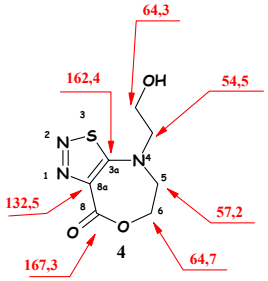


Реакция взаимодействия 5-хлор-1,2,3-тиадиазол **1** с диэтаноламином протекает в этаноле при перемешивании и охлаждении. В результате нами было выделено с выходом 70% индивидуальное соединение, в спектре ЯМР ^{1}H которого отсутствовали квартет и триплет, характерные для сложноэфирной группы, однако присутствовали три двухпротонные триплеты в области 3,46, 3,85, 4,55, двухпротонный квартет при 3,66, а такжеоднопротонный триплет при 5,05 м.д. Таким образом, мы наблюдали, что все протоны четырех метиленовых групп имеют различные химические сдвиги, что не должно наблюдаться в случае получения соединения **3**. На основании этих данных нами была предложена следующая структура полученного соединения - 4-(2-гидроксиэтил)-5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиазоло[5,4-e][1,4]оксазепин-8(4H)-он **4**.

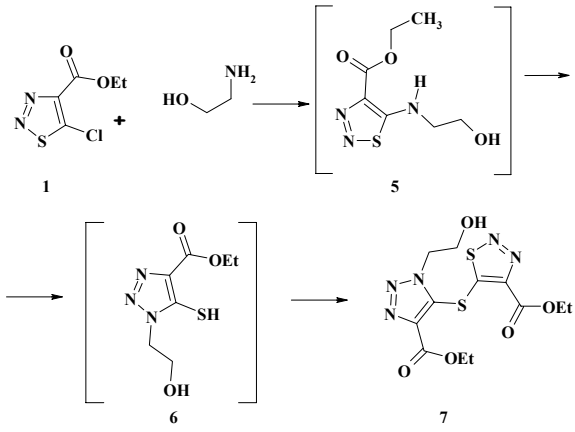
Таким образом, нами было обнаружено, что при реакции 5-хлор-1,2,3-тиадиазола с диэтаноламином нуклеофильное замещение атома хлора сопровождается внутримолекулярной переэтерификацией сложноэфирной группы с образованием ранее неизвестной гетероциклической системы [1,2,3]тиадиазоло[5,4-e][1,4]оксазепина.



Веским доказательством в пользу предложенной структуры стал спектр ЯМР ^{13}C: Так мы наблюдали сигналы углеродов цикла С(3а) при 162,4, С(8а) при 132,5, С(8) при 167,3, С(5) при 57,2, С(6) при 64,7 м.д. Также наблюдались сигналы гидроксиэтиленовой группы при 64,3 и 54,5 м.д.

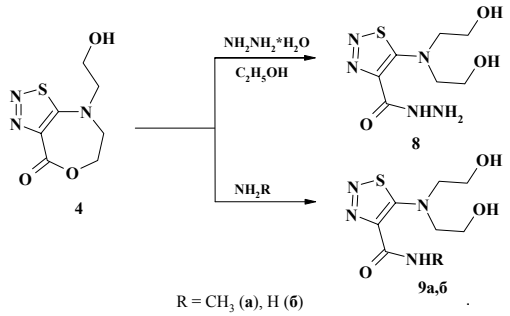


Следует отметить, что в отличие от вышеуказанной реакции, взаимодействие тиадиазола **1** с моноэтаноламином приводит к продукту нуклеофильного замещения **5**, в условиях реакции он претерпевает перегруппировку Димрота с образованием 5-меркапто-1,2,3-триазола **6**, который в условиях проведения реакции реагирует с исходным 5-хлор-1,2,3-тиадиазолом **1** с образованием сульфида **7.**



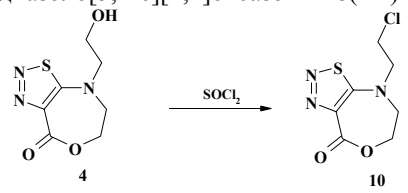
Поскольку стояла задача синтеза краун-эфира **2**, нами была предпринята попытка разрушить внутренний сложный эфир реакцией гидролиза под действием раствора щелочи NaOH. Однако в результате было выделено исходное соединение, даже после нагревания.

Нами были проведены реакции оксазепина с гидразин гидратом, метиламином и с аммиаком с образованием гидразида **8,** метиламида **9а** и амида **9б** соответственно.



Данные реакции протекают при кипячении в растворе соответствующего амина, в случае с гидразин гидратом в качестве растворителя используется этанол. В результате происходит разрушение цикла, что можно подтвердить с помощью спектра ЯМР ^{1}H.

Также нами была изучена реакция оксазепина с хлористым тионилом: показано, что в результате образуется 4-(2-хлорэтил)-5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиазоло[5,4-е][1,4]оксазепин-8(4Н)-он **10.**



Строение полученного соединения было подтверждено с помощью спектров ЯМР ^{1}H, в котором мы наблюдали характерные химические сдвиги протонов метиленовых групп. Соединение **10** в дальнейшем можно использовать как алкилирующий агент.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках “Silufol UV-254” в системах: хлороформ, хлороформ:этанол (9:1), (30:1), хлороформ:гексан (9:1) этилацетат:гексан (1:1), (1:2). Спектры ЯМР измерены на спектрофотометрах “Bruker WM-250” (250 МГц для ^{1}H) и “Bruker DRX-500” (500 МГц для ^{1}H и 125 для ^{13}C) с внутренним стандартом ТМС; масс-спектры - на спектрометре “Varian MAT 311A” и “Finnigan MAT 8200” при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник.

Этиловый эфир 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (1) 10 г (58 ммоль) аминотиадиазола **38** суспендируют в 200 мл концентрированной соляной кислоте, добавляют 10 г хлорида натрия, перемешивают при комнатной температуре, прикапывают раствор 10 г нитрита натрия в минимальном количестве воды. Перемешивают 1-1,5 часа. Отфильтровывают хлорид натрия. Фильтрат экстрагируют 3 раза бензолом, объединенные экстракты осушают с помощью сульфата натрия. Затем растворитель упаривают. Выход 9,95 (89,5 %), масло. $T_{пл} = 22^{0}C$ (лит.)

4-(2-гидроксиэтил)-5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиазоло[5,4-e][1,4]оксазепин-8(4H)-он (4) Растворяют 0,5 г этилового эфира 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты в минимальном количестве этилового спирта и добавляют при охлаждении и перемешивании 2 экв. амина. Выдерживают при охлаждении в течение дня. Осадок отфильтровывают и промывают водой (чтобы избавиться от гидрохлорида). Сушат. Выход 1,15 (70%), $T_{пл}$ =145^{0}C, ЯМР^{1}H (DMSO-D6, δ, м.д., J/Гц): 5,05 (1H, т, J=6.0, OH), 4,53 (2H, т, J=3.81, OCH_2), 3,87 (2H, т, J=3.81, NCH_2), 3.66 (2H, к, J=5.1, CH_2OH), 3.45 (2H, т, J=5.3, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; ДМСО-d_6), 167.3, 162.4, 132.5, 64.7, 64.3, 57.2, 54.5. Масс-спектр, m/z (%) 215 (100). Найдено, %: C 38.89; H 4.37; N 19.20; S 14.72. $C_7H_9N_3O_3S$. Вычислено: C 39.06; H 4.21; N 19.52; S 14.90.

Гидразид 5-диэтаноламин-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (8) 0,3 г (1,4 ммоль) оксазепина **4** растворяют в этиловом спирте, добавляют 1,2 экв. гидразин гидрата. Кипятят в течение 5 дней. После этого упаривают от этанола, добавляют воды и экстрагируют хлороформом. Затем водный слой упаривают. Выход 0,24 (70%), масло.

Метиламид 5-диэтаноламин-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9а) К 0,3 г (1,4 ммоль) оксазепина **4** добавляют избыток 40% метиламина и кипятят в течение трех дней. После этого упаривают метиламин. Выход 0,2 (65%), масло, ЯМР^{1}H (DMSO-D6, δ, м.д., J/Гц): 7.65 (1H, уш.с., NH), 5,0 (2H, уш.с., $(OH)_2$), 3,85 (4H, т, *J*=4.89, $O(CH_2)_2$), 3,69 (4H, т, *J*=5.5, $N(CH_2)_2$), 3,05 (3H, д, *J*=4.84, CH_3).

Амид 5-диэтаноламин-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9б) Получают аналогично **54а.** Выход 0,14 (60%), $T_{пл}$ =280^{0}C, ЯМР^{1}H (DMSO-D6+CCl_4, δ, м.д., J/Гц): 7,79 (2H, уш.с., NH_2), 4,81 (2H, уш.с., $(OH)_2$), 3,63 (4H, т, *J*=6.02, $O(CH_2)_2$), 3,46 (4H, т, *J*=6.03, $N(CH_2)_2$).

4-(2-хлорэтил)-5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиазоло[5,4-e][1,4]оксазепин-8(4H)-он (10) 0,3 г (1,4 ммоль) оксазепина **4** заливают избытком хлористого тионила и кипятят в течение трех дней. Затем упаривают. Выход 0,24 (70%), масло, ЯМР^{1}H (DMSO-D6+CCl_4, δ, м.д., J/Гц): 4,56 (2H, т, OCH_2), 3,93 (2H, т, NCH_2), 3,88 (2H, т, CH_2Cl), 3,77 (2H, т, NCH_2).Найдено, %: Cl 9.17. $C_7H_9N_3O_3S$. Вычислено: Cl 8.45.

Библиографический список

1 Ю. Ю. Моржерин, Т. В. Глухарева, В. А. Бакулев // *Химия гетероциклических соединений.* **2003**. *№ 6,* С.803-829

2 П. Е. Кропотина, Т. В. Глухарева, И. С. Исакова, Е. А. Алексеева, Ю. Ю. Моржерин // *Химия гетероциклических соединений.* **2008**. № 2, С. 300-301

Синтез новых лигандов на основе этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионатов и (1S, 2S)-(+)-1,2-дифенил-1,2-этандиамина

Кудякова Ю.С., Горяева М.В.,* Бургарт Я.В., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург, Факс: 343 374 5954; тел:343 362 3229; E-mail: pmv@ios.uran.ru

Этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионаты взаимодействуют с (1S, 2S)-(+)-1,2-дифенил-1,2-этандиамином, давая диэтиловые эфиры 1,2-[(1,2-дифенилэтил)бис-2-аминометилиден-3-оксо-3-фторалкилалкановых кислот].

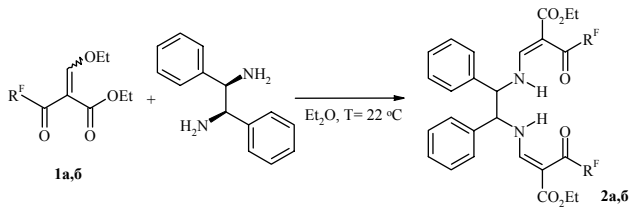
Введение

В последние годы возник большой интерес к хелатным комплексам переходных металлов в связи перспективой получения на их основе полифункциональных магнитоактивных материалов. В этом направлении особый интерес представляет синтез новых лигандов, способных связывать катионы переходных металлов. Исходными органическими молекулами, формирующими лигандную оболочку, могут быть продукты превращений этил-2-этоксиметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов с различными 1,2-диаминами. Варьируя электронные и стерические характеристики хелатных лигандов в таких системах в принципе можно управлять геометрией образующегося металохелатного узла, достигая значительных отклонений от плоской геометрии, что может приводить к проявлению парамагнетизма.

Результаты и обсуждение

Реакция эфиров **1а,б** с (1S, 2S)-(+)-1,2-дифенил-1,2-этандиамином в диэтиловом эфире при комнатной температуре приводит к образованию диэтиловых эфиров 1,2-[(1,2-дифенилэтил)бис-2-аминометилиден-3-оксо-3-фторалкилалкановых кислот] **2а,б,** в результате конденсации одной молекулы диамина с двумя молекулами эфиров **1** по этоксиметилиденовому заместителю (схема 1).

Схема 1



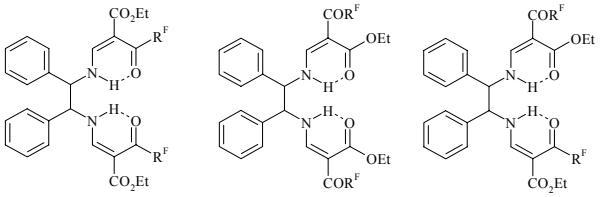
1, 2: R^F= $H(CF_2)_2$ (**а**), C_3F_7 (**б**)

Диэфиры **2а,б** охарактеризованы методами ^1H, ^{19}F ЯМР, ИК спектроскопии, элементным анализом и РСА.

ИК спектры диэфиров **2а,б**, записанные в вазелиновом масле, содержат две полосы поглощения при 1710-1688 и 1639-1638 $см^{-1}$, обусловленные колебаниями карбонильных групп сложноэфирного и фторацильного остатков, а также уширенную полосу поглощения при 3242-3239 $см^{-1}$, отвечающую колебаниям NH-группы.[1]

Для симметричных диэфиров **2а,б** из-за присутствия двух C=C связей возможно существование трех изомерных форм: *EE*-, *ZZ*- и *ZE*-изомеров (схема 2).

Схема 2



Сопоставление физико-химических характеристик соединений **2а,б** позволило нам установить, что данные продукты имеют структуру диэтиловых эфиров 1,2-[(1,2-дифенилэтил)бис-2-аминометилиден-3-оксо-3-фторалкил-алкановых кислот].

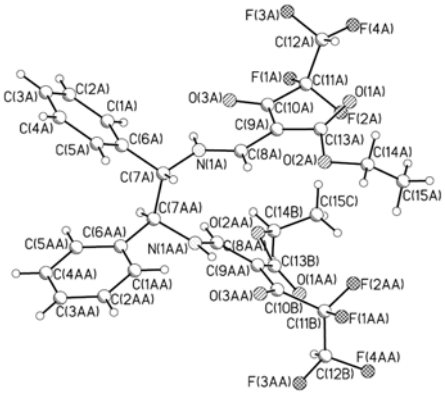


Рис. Кристаллическое строение соединения **2а**.

Кристаллическое строение соединений **2а,б** установлено с помощью РСА на примере диэфира **2а** (рис.). Найдено, что в кристалле диэфира **2а** реализуется SS-конфигурация *EE*-изомера, в которой атомы кислорода фторацильных групп связаны внутримолекулярными водородными связями с NH группами. В молекуле **2а** реализуются две внутримолекулярных водородных связи между $O^{3A}…H^{1B}$ и $O^{3AA}…H^{1BB}$ с одинаковыми параметрами: внутримолекулярное расстояние $O^{3A}…H^{1B}$ и $O^{3AA}…H^{1BB}$ составляет 1.82(6) Å, углы N^{1A}-$H^{1B}…O^{3A}$ и углы N^{1AA}-$H^{1BB}…O^{3AA}$ равны

129.22 º, углы C^{10A}-O^{3A}…H^{1B} и C^{10AA}-O^{3AA}…H^{1BB} равны 105.42°.

В отличие от твердого состояния в растворе $CDCl_3$ диэфиры **2а,б** существуют в виде смеси трех *E,E*-, *Z,Z*- и *Z,E*-изомерных форм по данным ^1H и ^{19}F ЯМР спектроскопии (схема 2). Отнесение *EE*, *EZ*, *ZE*-форм в ^1H ЯМР спектрах сделано на основании закономерностей, обнаруженных нами ранее[2] для 2-алкил(арил)аминометилиден-3-оксо-3-фторалкил-пропионатов, согласно которым протоны =*CH*- и *NH*-групп *E*-изомера наблюдаются в более слабом поле по сравнению с соответствующими протонами *Z*-изомера (таблица).

Таблица. Сдвиги NH и CH протонов *EE*, *ZZ*, *EZ* - изомеров в растворе $CDCl_3$ соединений **2а,б** по данным ЯМР спектроскопии.

изомер / №	**2a**	**2b**
EE	CH(*E*) - 8.02	CH(*E*) - 8.02
	NH(*E*) - 11.23	NH(*E*) - 11.02
ZZ	CH (*Z*) - 7.78	CH (Z) - 7.70
	NH (Z) - 10.28	NH(*Z*) - 10.28
EZ	CH (Z) - 7.78	CH (*Z*) - 7.71
	CH (E) - 7.95	CH (*E*) - 7.96
	NH(*Z*) - 10.26	NH (*Z*) - 10.33
	NH(*E*) - 11.25	NH (*E*) - 11.04

В результате проведенных исследований получен ряд новых лигандов-комплексообразователей, которые содержат в своей структуре центры, способные связывать катионы металлов.

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Perkin Elmer Spectrum One 400-4000 $см^{-1}$ вазелиновом масле и с приставкой дифракционного рассеивания (DRA). Спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker DRX-400 (^1H: 400 МГц, относительно $SiMe_4$, ^{19}F: 376 МГц, относительно C_6F_6). Элементный анализ был выполнен с помощью элементного анализатора Perkin Elmer PE 2400 серия 2 CHNS-O EA 1108.4. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах «Sorbfil» ПТСХ-АФ-В-УФ.

Исходные этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионаты **1а,б** получены по методике[2].

Взаимодействие 3-оксо-3-фторалкил-2-этоксиметилиденпропионатов с (1S, 2S)-(+)-1,2-дифенил-1,2-этандиамином (общая методика). Смесь 0.004 моль 2-этоксиметилиден-3-оксоэфира **1** и 0.002 моль (1S, 2S)-(+)-1,2-дифенил-1,2-этандиамина в 15 мл диэтилового эфира перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) получали соединения **2а,б**.

Диэтиловый эфир 1,2-[(1,2-дифенилэтил)бис-2-аминометилиден-3-оксо-4,4,5,5-тетрафторпентановой кислоты] (2а). Выход 0,99 г (74 %). т.пл 52-55 ºС Найдено, %: C 53.82, H 4.03, F 22.62, N 4.17. $C_{30}H_{28}F_8N_2O_6$ (664.55). Вычислено, %: C 54.22, H 4.25, F 22.87, N 4.22. ИК спектр (DRA), ν, $см^{-1}$: 3239 (NH), 2983 (C-H), 1710 (CO_2Et), 1639 (C=O), 1592, 1579 (C=C, NH), 1226-1096 (C-F). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 4.69-4.79 (м, 2H, 2 CH), 7.03-7.10 (м, 4H, 2 C_6H_5), 7.30-7.35 (м, 6H, 2 C_6H_5); ***EE*** (65 %): 1.27 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 4.18 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, AB-система, Δ_{AB} 0.01, J_{AB} 10.8, *J* 7.1), 6.70 (т.т, 1H, $H(CF_2)_2$, *J* 53.7, 5.7), 8.02 (д, 1H, CH, *J* 13.6), 11.23 (уш.д, 1H, NH, *J* 13.6); ***EZ*** (26 %): 1.26 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 1.34 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 4.37 (к, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1), 4.29 (к, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1), 6.26 (т.т, 1H, $H(CF_2)_2$, *J* 53.7, 5.7), 6.66 (т.т, 1H, $H(CF_2)_2$, *J* 53.7, 5.7), 7.78 (д, 1H, CH, *J* 13.6), 7.95 (д, 1H, CH, *J* 13.6), 10.26 (д, 1H, NH, *J* 13.6), 11.25 (д, 1H, NH, *J* 13.6); ***ZZ*** (9 %): 1.37 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 4.29 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 6.27 (т.т, 1H, $H(CF_2)_2$, *J* 53.7, 5.7), 7.78 (д, 1H, CH, *J* 13.6), 10.28 (д, 1H, NH, *J* 13.6). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): ***EE*** (65 %): 24.3 (д.м, 2F, CF_2H, *J* 53.7), 39.66 (м, 2F, CF_2); ***EZ*** (26 %): 22.17 (д.м, 2F, CF_2H, *J* 53.7), 24.00 (д.к, 2F, CF_2H, *J* 53.7), 41.20 (м, 2F, CF_2); ***ZZ*** (9 %): 22.16 (д.м, 2F, CF_2H, *J* 53.7), 41.21 (м, 2F, CF_2).

Диэтиловый эфир 1,2-[(1,2-дифенилэтил)бис-2-аминометилиден-3-оксо-4,4,5,5,6,6-гептафторгексановой кислоты] (2б). Выход 1,10 г (69 %). Масло светло-желтого цвета. Найдено, %: C 47.93, H 3.25, F 33.07, N 3.37. $C_{32}H_{26}F_{14}N_2O_6$ (800.55). Вычислено, %: C 48.01, H 3.27, F 33.22, N 3.50. ИК спектр (в слое), ν, $см^{-1}$: 3242 (NH), 2986 (C-H), 1706 (CO_2Et), 1688 (C=O), 1637, 1595, 1581 (C=C, NH), 1228-1119 (C-F). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 4.68-4.78 (м, 2H, 2 CH), 7.00-7.10 (м, 4H, $2C_6H_5$), 7.30-7.40 (м, 6H, $2C_6H_5$); ***EE*** (28 %): 1.26 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 4.19 (к, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1), 8.02 (д, 1H, CH, *J* 13.6), 11.02 (уш.д, 1H, NH, *J* 13.6); ***EZ*** (46 %): 1.25 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 1.31 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 4.19 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.28 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 7.71 (д, 1H, CH, *J* 13.6), 7.96 (д, 1H, CH, *J* 13.6), 10.33 (уш.д, 1H, NH, *J* 13.6), 11.04 (уш.д, 1H, NH, *J* 13.6); ***ZZ*** (26 %): 1.32 (т, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1), 4.29 (м, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 7.70 (д, 1H, CH, *J* 13.5), 10.28 (уш.д, 1H, NH, *J* 13.5). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): ***EE*** (28 %): 38.18 (м, 2F, β-CF_2), 48.33 (м, 2F, α-CF_2), 81.55 (т, 3F, CF_3, *J* 9.9); ***EZ*** (46 %): 37.49 (м, 2F, β-CF_2), 38.17 (м, 2F, β-CF_2), 48.34 (м, 2F, α-CF_2), 48.99 (м, 2F, α-CF_2), 81.54 (т, 3F, CF_3, *J* 9.6), 81.57 (т, 3F, CF_3, *J* 9.6); ***ZZ*** (26 %): 37.39 (м, 2F, β-CF_2), 48.92 (м, 2F, α-CF_2), 81.58 (т, 3F, CF_3, *J* 9.6).

Библиографический список

10. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. *Определение строения органических соединений*, Москва: Мир, Бином, Лаборатория знаний, **2006**, 438 с.
11. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Слепухин П.А., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Чупахин О.Н., *Журнал органической химии*, **2007**, Т. 43, 945.

Гетеродитопные рецепторы на основе каликсаренов*

Куляшова А.Е., Шатунова Д.В., Гейде И.В., Кропотина П.Е., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, ул. Мира 19, 620002, Екатеринбург. Тел: (343) 375 4818; E-mail: geide@mail.ustu.ru

Сконструированы гетеродитопные рецепторы на основе сульфамида каликс[4]арена, способные связывать одновременно катионы и анионы. Полученные соединения исследованы в качестве селективных экстрагентов для сульфатов и хлоридов.

Введение

Координационная химия стала в настоящее время важнейшим разделом химии. Она рассматривает проблемы относящиеся как неорганической химии, так и органической химии. Общим в этих направлениях является исследование свойств и образование координационных соединений- соединений, состав которых не обусловлен непосредственно валентностью образующих их атомов. Координационные соединения, благодаря их специфическим свойствам, традиционно используют в химическом анализе, для разделения химических элементов и получения сверхчистых металлов. На сегодняшний день, данный раздел химии находит другие сферы приложения - биохимические, материаловедческие, включая создание новых медицинских препаратов, разработку сенсоров[1].

Создание новых молекулярных рецепторов - одна из важнейших проблем органической химии.

Конструирование супрамолекул (рецепторов) включает два важнейших процесса: молекулярное узнавание и самосборка. Молекулярное узнавание – это процесс, в котором рецептор (*хозяин*) выбирает и связывает субстрат (*гость*) в структурно хорошо организованную систему за счет межмолекулярных сил. Каликсарены являются чрезвычайно полезными для реализации этой цели. Образование межмолекулярных связей обусловлено наличием в каликсарене подходящих группировок, для связывания катионов и анионов. Такая модификация может быть осуществлена по верхнему и нижнему ободам молекулы

.В зависимости от того, какие частицы комплексуют, каликсарены принято подразделять на:

а) Катионные рецепторы;

б) Анионные рецепторы;

в) Гетеродитопные рецепторы;

Стабильность комплексов, также как и селективность лигандов по отношению к анионам и катиноам, зависит как от электростатического, так и структурного факторов. Только те соединения, молекулярная полость которых соответствует радиусу иона, и содержит функциональные группы, способные к образованию водородных связей с отрицательно заряженными частицами или к образованию донорно-акцепторных связей с положительно заряженными частицами, могут быть подходящими лигандами.

Дитопные рецепторы - соединения, способные образовывать комплексы и с катионами, и с анионами, с тем лишь условием, что комплексообразование идет только по одному из ионов. Для получения дитопных рецепторов синтезируют каликсарены, модифицированные соответствующими группировками как по нижнему, так и по верхнему ободу [2].

Введение второго комплексообразующего центра в молекулу лиганда приводит к получению новых супрамолекулярных рецепторов, так называемых “гетеродитопных рецепторов” [3]..

Гетеродитопные рецепторы применяются для одновременного, синхронного или ступенчатого комплексообразования с катионами и анионами в виде ионных пар или отдельных ионов. С одной стороны, такие рецепторы показывают интересные аллостерические и кооперативные эффекты, приводящие к усилению их комплексообразующей способности и более высокой ионной селективности в органических растворителях или при транспорте через искусственные мембраны [4,5]. С другой стороны, работа гетеродитопного рецептора моделирует биохимические процессы, происходящие в живых организмах, и можно ожидать высокую эффективность гетеродитопных рецепторов для экстракции солей.

Данная работа ставила своей целью синтез новых гетеродитопных рецепторов на базе каликсаренов и исследование экстракционных свойств относительно сульфатов и хлоридов.

Результаты и обсуждение

Каликсарены являются удобными строительными блокаи в супрамолекулярной химии. Они могут (селективно) быть функционализированы как по фенольным ОН-группам (по нижнему ободу), так и

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96119р_урал_а)*

в пара-положении в фенольном кольце (по верхнему ободу).

Синтезированные нами каликсарены **2** и **3** содержат в положении по верхнему ободу сульфамидные фрагменты с NH-протонами, способными комплексовать анионы, а по нижнему ободу содержащие карбомоилметиленовую группу (для соединения **2)** и диметилкарбомоильную группу (для соединения **3)**, способные комплексовать катионы. По данным ЯМР спектра каликсарены **2** и **3** находятс в конформации конус (сигналы атомов водорода мостиковых групп CH_2 наблюдаются в виде системы *AB* при 5,06 и 3,48 м.д.). Конформация конус обуславливает предорганизованное расположение комплексообразующих групп, благоприятное для связывания ионов, как катионов, так и анионов. Таким образом , данные молекулы могут проявлять свойства гетеродитопного рецептора.

$$K_{ex} = \frac{\{соль \in Ligand_n\}_{орг.фаза}}{\{Ligand\}^n \cdot \{соль\}_{вод.фаза}} \quad (1)$$

$$D_{соль} = \frac{\{соль\}_{орг.фаза}}{\{соль\}_{вод.фаза}} \quad (2)$$

$$\{соль\}_0 = \{соль\}_{вода} + \{соль \in Ligand_n\} \quad (3)$$

$$\{Ligand\}_0 = \{Ligand\} + n\{соль \in Ligand_n\} \quad (4)$$

$$\{соль\}_{оргфаза} = \frac{D}{1+D}\{соль\}_0 \quad (5)$$

$$\{Ligand\} = \{Ligand\}_0 - \frac{D}{1+D}\{соол\}_0 \quad (6)$$

$$lg\ D_{соль} = n \cdot lg\{Ligand\} + lg\ K_{ex} \quad (7)$$

Результатом наших исследований явился ряд модифицированных каликсаренов, при помощи которых нами была изучена экстракция катионов и анионов из водной фазы и определены константы экстракции (формула 1). Для этой цели нами были определены коэффициенты экстракции (формула 2) для различных соотношений концентраций лигандов **1-3** и солей $NiSO_4$, $FeSO_4$, NaCl, $NaHSO_4$.

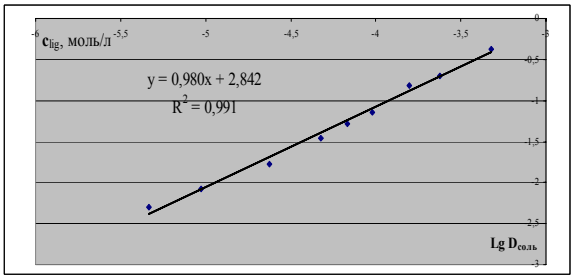


Рис.1. Зависимость логарифма коэффициента экстракции сульфата железа (II) от концентрации лиганда

Исходя из формул (3) – (6) нами были построены графики зависимости логарифма коэффициента экстракции от концентрации лиганда (формула 7). Типичная кривая представлена на рис. 1.

Нами было показано, что во всех случаях лиганды образуют комплексы с неорганическими солями состава 1:1. Некоторые найденные константы экстракции K_{ex} приведены в таблице 1, ошибка измерения не превышала 7%.

Из данных видно, что каликс[8]арен **1**, модифицированный по верхнему ободу амидными функциями, проявляет высокую селективность по отношению сульфата никеля, в то время как каликс[4]арен **2**, содержащий карбамоилметиленовые функции по нижнему ободу, обладает высокой константой экстракции сульфата железа. Лиганд **3** является хорошим экстрагентом для гидросульфата натрия.

Таким образом, нами было показано, что каликсарены структуры **2-3**, модифицированные сульфамидными группами, являются гетеродитопными рецепторами.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках “Silufol UV-254” в системах: хлороформ, хлороформ : этанол (1:1),(2:1),(5:1), этилацетат:гексан (1:2). Спектры ЯМР - на спектрофотометрах “Bruker WM-250” (250 МГц для ^1H) и “Bruker DRX-500” (500 МГц для ^1H) с внутренним стандартом ТМС.

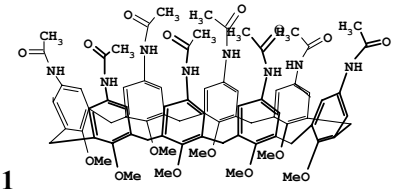
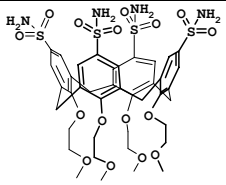
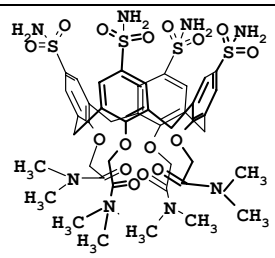
Методики получения **25,26,27,28-Тетракис(диметилкарбамоилметокси) -5,11,17,23-тетракис(хлорсульфонил)каликс[4]арена, 25,26,27,28-Тетракис(метокси-этокси) -5,11,17,23-тетракис(хлорсульфонил)каликс[4]арена** описаны ранее[6].

25,26,27,28-Тетракис(диметилкарбамоилметокси) -5,11,17,23-тетракис(сульфониламид)каликс[4]арен(2), (3)

В раствор 1,0 ммоль 25,26,27,28-Тетракис(диметилкарбамоилметокси) -5,11,17,23-тетракис(хлорсульфонил)каликс[4]арена в 40 мл хлороформа добавляли 8,2 ммоль аммиака. Реакционную массу перемешивали 4ч при комнатной температуре и промывали 1М HCl (2*25мл), затем водой (3*50 мл). Растворитель упаривали при пониженном давлении и продукт кристаллизовали из метанола.Выпавший осадок отфильтровывали, высушили**.** Выход 81%.^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ, м.д.):7.40 (8H, с, 2*4ArH), 6.03 (8H, уш с, NH), 5.32 (4H, д, 4CHAr), 4,68 (8H, с, $4OCH_2$), 3,81 (4H, д, 4CHAr)

Исходя из формул (3) – (6) нами были построены графики зависимости логарифма коэффициента экстракции от концентрации лиганда (формула 7). Типичная кривая представлена на рис. 1.

Табл.1. Константы экстракции K_{ex}

Лиганд	Константы экстракции K_{ex} для			
	$NiSO_4$	$FeSO_4$	NaCl	$NaHSO_4$
 **1**	867	17,5	12,9	78
 **2**	32,5	18,6	131	455
 **3**	28,7	798	98	125

Библиографический список

1 В.В.Скопенко, А.Ю.Цивадзе,Л.И.Савранский, А.Д.Гарновский. *Координационная химия: учеб. Пособие*. - М.: ИКЦ «Академкнига», **2007**.- 487 с.

2 Гейде И.В., Солдатов Д.В., Крамаренко О.А., Матерн А.И., Моржерин Ю.Ю. // *Журнал структурной химии.* **2005.** *№ 7*. S30-S34.

3 Гейде И.В., Климова Е.П., Куляшова А.Е., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.//*X молодежная конференция по органической химии,* Уфа, Россия. **26-30 ноября 2007**. С. 135.

4 Куляшова А.Е. , Павлова Е.П., Гейде И.В., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.//*X молодежная конференция по органической химии,* Уфа, Россия. **26-30 ноября 2007**. С. 198.

5 Куляшова А.Е. , Гейде И.В., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.//*XVIII Российская молодежная научная конференция, посвященная 90-летию со дня рождения профессора В.А.Кузнецова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»,* Екатеринбург, Россия. **22-25 апреля 2008**. С. 198.

6 Morgerin Yu. Yu, Rudkevich D., Verboom W., Reinhoudt D.N.// J.Org.Chem.1993. Vol. 58. 26. P. 7602-7605

Полимеризация стерически затрудненных 1-винил-2,5-дифенил- и 1-винил-2,3,5-трифенилпирролов

Лалова А.С.,[а] Морозова Л.В.,[б] Маркова М.В.[б]

[а] *Иркутский государственный педагогический университет, 664011 Иркутск, Нижняя Набережная, 6;*
[б] *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1. Факс: (395 2) 419 346; тел: (395 2) 425 931;E-mail: morozova@irioch.irk.ru*

Стерически затрудненные 1-винил-2,5-дифенилпиррол и 1-винил-2,3,5-трифенилпиррол, полученные по реакции Трофимова винилированием соответствующих NH-пирролов в сверхосновной среде КОН-ДМСО, полимеризуются по свободнорадикальному механизму с образованием растворимых олигомеров со свободными 2,5-ди- и-2,3,5-трифенилпиррольными фрагментами в боковой цепи с выходом 11-27%, соответственно.

Введение

Возрастающий в последние десятилетия интерес к пирролам обусловлен их большими синтетическими возможностями, огромным биологическим и техническим потенциалом[1-4]. Присутствие винильной группы в структуре производных пиррола увеличивает их синтетический потенциал, позволяет получать уникальные полимеры - электропроводящие материалы и органические металлы для процессов преобразования солнечной энергии и записи информации[5-6], сорбенты благородных металлов[7], биологически активные вещества и средства защиты растений[8], модификаторы полимеров и полимерные азокрасители[9-10].

Настоящая работа посвящена поиску возможностей синтеза полимеров стерически затрудненных 1-винил-2,5-дифенилпиррола (ВДФП) и 1-винил-2,3,5-трифенилпиррола (ВТФП) и исследованию их свойств.

Результаты и обсуждение

Использованные в работе ВДФП и ВТФП получены по реакции Трофимова винилированием соответствующих NH-пирролов в сверхосновной среде КОН-ДМСО[1].

Установлено, что ВДФП и ВТФП полимеризуются в свободно-радикальных условиях (инициатор – динитрил азобисизомасляной кислоты – ДАК) с образованием линейных олигомеров, хорошо растворимых в органических растворителях (бензол, ацетон, хлороформ).

По данным ИК- и ^{1}H ЯМР-спектроскопии синтезированные олигомеры имеют следующее строение (схема 1):



R=H (ВДФП); Ph (ВТФП).

Схема 1.

В ИК-спектрах полимеров ВДФП и ВТФП исчезают полосы поглощения винильной группы (1641, 968, 849, 577 см$^{-1}$)[1] и появляются полосы валентных колебаний CH_2- и CH-групп полимерной цепи (2964, 2927, 2864 см$^{-1}$). Полосы поглощения бензольных и пиррольных колец в ИК-спектрах сохраняются.

Как это характерно для полимеров, все сигналы в спектрах ЯМР ^{1}H уширены. В них исчезают сигналы протонов винильной группы (4.46-4.58, 4.70-4.80 и 6.67-6.81 м.д), при этом появляются широкие сигналы протонов CH- и CH_2-групп полимерной цепи в области 3.73-4.27 и 2.13-3.17 м.д. Протоны бензольных колец проявляются широким сигналом с максимумом при 7.25 м.д. для ВДФП и 7.09 м.д. для ВТФП, сигналы протонов пиррольного кольца зафиксированы при 6.05 и 6.50 м.д. для соединений ВДФП и ВТФП, соответственно.

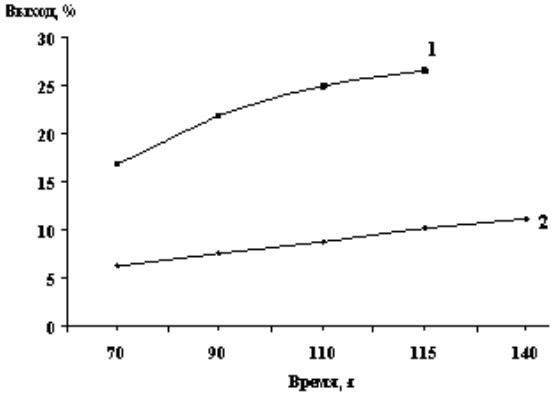
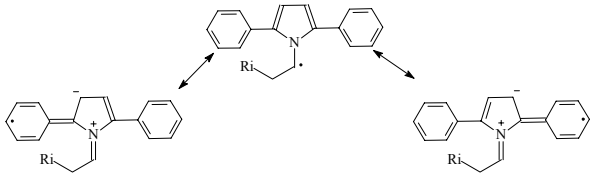


Рис. Влияние времени реакции на выход полимеров 1-винил-2,3-дифенилпиррола (1) и 1-винил-2,3,5-трифенилпиррола (2).

Исследуемые стерически затрудненные 1-винил-2,5-ди- и 2,3,5-трифенилпирролы отличаются низкой активностью в радикальной полимеризации. Так, выход поли-ВДФП при полимеризации в бензоле (1:0.5, 80°C, 160 ч) составляет только 2%. В отсутствие бензола (полимеризация в массе) выход этого полимера не превышает 6%. Использование специального приема – добавление инициатора в расплав

мономера – позволяет повысить выход до 11%. Поли-ВТФП в этих условиях получен с выходом 27% (рис.).

Низкая активность 1-винил-2,5-дифенилпиррола в радикальной полимеризации обусловлена не только стерическими факторами (объемные фенильные заместители во 2 и 5 положениях уменьшают вероятность соударения мономера с макрорадикалом), но и возможностью эффективного распределения неспаренного электрона по механизму сопряжения с участием заместителей, что ведет к стабилизации радикала (схема 2).



где Ri – инициатор

Схема 2.

Введение в пиррольное кольцо третьего фенильного заместителя приводит к снижению стабильности, следовательно, к возрастанию активности образующегося радикала. Действительно, выход поли-1-винил-2,3,5-трифенилпиррола на 16% выше выхода поли-1-винил-2,3-дифенилпиррола.

Характерное для изучаемых 1-винилфенилпирролов формирование олигомеров (молекулярная масса 1400-1500), как и в случае с другими с 1-винилпирролами, вероятно, следует отнести к процессам передачи цепи на мономер[1].

Таким образом, найдены условия радикальной полимеризации стерически затрудненных 1-винил-2,5-дифенил- и 2,3,5-трифенилпирролов и показана возможность получения олигомеров с боковыми 2,5-дифенил- и 2,3,5-трифенилпиррольными группами.

Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений в области 400-4000 $см^{-1}$ снимали в таблетках с KBr на спектрометре Bruker IFS-25. Спектры ЯМР записывали на приборе Bruker DPX 400 [400.13 (^{1}H) МГц, 100.6 МГц (^{13}C)]; растворитель – $CDCl_3$, внутренний стандарт – ГМДС.

Полимеризацию ВФДП и ВФТП проводили в атмосфере аргона, с ДАК, который дважды перекристаллизовывали из метанола. Растворители (бензол, гексан) очищали по общепринятым методикам.

Молекулярную массу поли-ВФДП определяли на гель-хроматографе фирмы Waters с проточным рефрактометрическим детектором при 25°C, элюент – ТГФ.

Молекулярную массу поли-ВФТП определяли изопиестическим методом в бензоле при 60°C, стандарт – азобензол[11].

ВФДП очищали фракционированием в вакууме ($7\cdot10^{-2}$ мм рт. ст., 142-162°C).

ВФТП очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3, гексан), т. пл. 76-78°C.

Типичная методика полимеризации: к расплаву мономера ВДФП или ВТФП при перемешивании добавили 5 вес.% ДАК и термостатировали (80°C, 70-140 ч). Полученные полимеры очищали переосаждением из бензола в гексан и сушили в вакууме до постоянной массы.

Поли-ВФДП. Из 2.54 г (10.4 ммоль) ВФДП в присутствии 0.127 г (0.77 ммоль) ДАК через 140 ч получили 0.28 г (11%) полимера ВФДП, порошок белого цвета, т. пл. 136-142 °C, молекулярная масса 1400. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, δ, м.д.): 7.26-7.11 (Ph); 6.01 (H-3, H-4); 4.27 (N-CH); 2.12 (CH_2). ИК (KBr, $см^{-1}$): 3056, 3026, 2961, 2927, 2869, 1639, 1602, 1575, 1485, 1465, 1445, 1374, 1313, 1222, 1202, 1176, 1156, 1071, 1027, 968, 915, 757, 701, 667. Найдено, %: C, 88.93; H, 5.69; N, 5.38. $C_{18}H_{15}N$. Вычислено, %: C, 83.13; H, 6.16, N 5.71.

Поли-ВФТП. Из 2.44 г (7.6 ммоль) ВФТП в присутствии 0.123 г (0.75 ммоль) ДАК через 115 ч получили 0.66 г (27%) полимера ВФДП, порошок бежевого цвета, т. пл. 244-254 °C, молекулярная масса 1500. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, δ, м.д.): 7.49-7.09 (Ph), 6.50 (H-4), 3.73 (N-CH), 3.17 (CH_2). ИК (KBr, ν, $см^{-1}$): 3054, 2964, 2926, 2867, 1601, 1501, 1485, 1466, 1447, 1406, 1389, 1298, 1277, 1115, 1072, 913, 760, 696. Найдено, %: C, 89.86; H, 5.92; N 4.20. $C_{24}H_{19}N$. Вычислено, %: C, 89.68; H, 5.96; N 4.36.

Библиографический список

1. Трофимов Б.А., Михалева А.И. *N-Винилпирролы*. Новосибирск: Наука, **1984**. 262 с.
2. Trofimov B.A., in *Advan. Heterocycl. Chem.,* Ed. A. R. Katritzky. San Diego: Acad. Press. Inc., **1990**. Vol. 51. P. 177.
3. Trofimov B.A. *Vinylpyrroles*, in The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Part 2; Pyrroles; Ed. R. A Jones. New York: Wiley, **1992**. Vol. 48. P. 131.
4. Levi M.D., Gofer Y., Aurbach D. // *Polymer for Advanced Technologies*. **2002**. Vol. 13. P. 697.
5. Маркова М.В. Дис. канд. хим. наук, Иркутский государственный университет. Иркутск. 1999. 126 с.
6. Морозова Л.В., Михалева А.И., Коростова С.Е., Филимонова И.Л. в кн. *Электроника органических материалов,* под ред. Овчинникова А.А. Москва: Наука, **1985**. С. 305.
7. Морозова Л.В., Маркова М.В., Михалева А.И., Голентовская И.П., Шаулина Л.П. // *Журнал прикладной химии.* **1990**. № 9. С. 2022.
8. Морозова Л.В., Михалева А.И., Маркова М.В., Молчанов О.Ю., Путан Т.В. // *Химия и применение пестицидов.* Труды ВНИИХим средств защиты растений. Москва. **1990**. С. 7.
9. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Vasil'tsov A.M., Zaitsev A.B., Smolyanina N.S., Senotrusova E.Yu., Afonin A.V., Ushakov I.A., Petrushenko K.B., Kazheva O.N., Dyachenko O.A., Smirnov V.V., Schmidt A.F., Markova

M.V., Morozova L.V. // *European Journal of Organical Chemistry*. **2006**. С. 4021.
10. Трофимов Б.А., Маркова М.В., Морозова Л.В., Шмидт Е.Ю., Сенотрусова Е.Ю., Мячина Г.Ф., Мячин Ю.А., Вакульская Т.И., Михалева А.И. // *Высокомолекулярные соединения*. **2007**. Т 49 Б. С. 2200.
11. Рабек Я. *Экспериментальные методы в химии полимеров*. Москва: Мир. **1983**. Т. 1. С. 384.

Однореакторный метод синтеза 3-нитро-1,5-диазабицикло[3.3.1]нонанов*

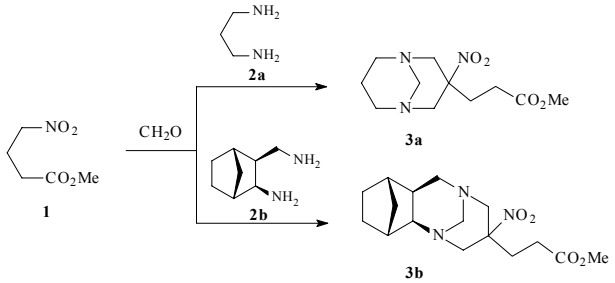
Латыпова Д.Р., * Максютова Л.З., Байбулатова Н.З., Сагитдинова Х.Ф., Докичев В.А.

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, просп. Октября, 71, г. Уфа. Факс:347 235 6066; тел: 347 235 5677; E-mail: dokichev@anrb.ru

Предложен метод синтеза производных 3-нитро-1,5-диазабицикло[3.3.1]нонана взаимодействием метилового эфира нитробутановой кислоты с формальдегидом и 1,3-диаминами

Введение

Производные пиримидина обладают антимикробной, антивирусной, противоопухолевой и другими практическими свойствами[1-3]. Известно так же, что нитрозамещённые гетероциклические соединения проявляют повышенную антибактериальную активность[4], могут выступать в качестве источников оксида азота[5] в организме человека и, следовательно, использоваться в качестве химиотерапевтических средств. В связи с этим, разработка новых подходов к синтезу 3-нитро-1,5-диазабицикло[3.3.1.]нонанов, содержащих гексагидропиримидиновый фрагмент, представляющих интерес не только для получения биологически активных соединений, но и бидетантных комплексообразователей является актуальной задачей.



Результаты и обсуждение

Известные способы получения 1,5-диазабицикло[3.3.1.]нонанов[6,7]. Эти методы являются, как правило, двух- или трёхстадийными. В данной работе представлен однореакторный метод синтеза производных 1,5- диазабицикло[3.3.1.]нонана путем конденсации метилового эфира 4-нитробутановой кислоты **1** с формальдегидом и первичными 1,3-диаминами. В качестве 1,3-диаминов использовали 1,3-диаминопропан **2a** и [(3-аминобицикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил]амин **2b**.

Взаимодействие эфира **1** с 32,3% водным раствором формальдегида и 1,3-диаминопропаном **2a** (мольное соотношение 2 : 4 : 1) при кипячении в MeOH в течение 4 ч[8] дает 3-(1-метоксикарбонил)этил-3-нитро-1,5-диазабицикло[3.3.1]нонан **3a** с выходом 14%.

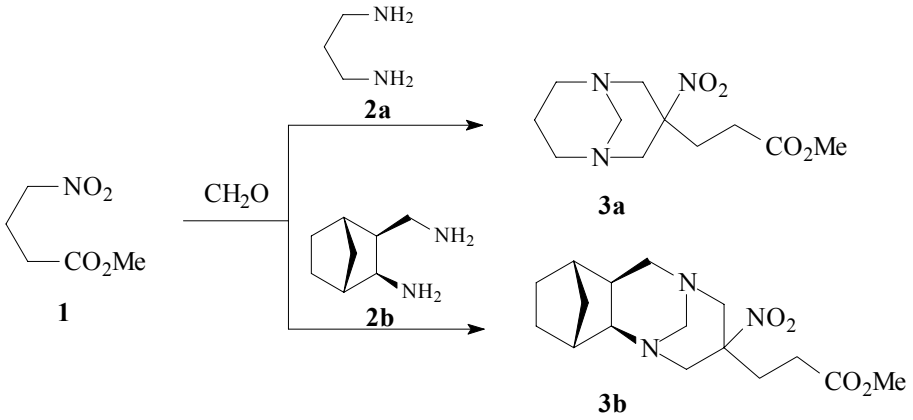
Интересно отметить, что диаминопроизводное норборнана **2b**, содержащее фиксированные в *эндо*-положении аминогуппы, вступает в конденсацию с эфиром **1** с образованием тетрациклического соединения **3b** - 3-[2-(1-метоксикарбонил)этил]-3-нитрооктагидро-2H,6H-1,5:7,10-диметано-1,5-бензодиазоцина с более высоким выходом (84%). Согласно спектрам ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединение **3b** представляет собой смесь двух изомеров в соотношении 1 : 2, отличающихся ориентацией нитро- и метоксикарбонилэтильного заместителей.

Строение всех полученных соединений подтверждено спектрами ЯМР ^{1}H и ^{13}C. Интерпретация структуры полученных соединений и отнесение сигналов атомов H и C метиленовых фрагментов выполнены с применением методики {C,H}-корреляции.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-300» (300.13 и 75.47 мГц соответственно) в $CDCl_3$, внутренний стандарт — Me_4Si. ИК-спектры получали на приборе «Specord M-80» в тонком слое или в вазелиновом масле. Элементный анализ на C, H, N проводили на CHN-анализаторе «HEKAtech GmbH Analysen-technik's Euro-EA». Масс-спектры сняты на приборе Shimadzu LCMS 2010 (химическая ионизация при атмосферном давлении). Адсорбционное хроматографирование осуществляли на колонке с силикагелем 70-230 мкм фирмы «Alfa Aesar», ТСХ-анализ проводили на хроматографических пластинках фирмы «Merck» с использованием системы $CHCl_3$: Pr^iOH (7 : 3), проявитель – пары иода. Использовали 1,3-диаминопропан **2a** фирмы «Aldrich». Синтез нитроэфира **1**[9] и диамина **2b**[10] проводили по известным методикам.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке программы №8 «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» Российской Академии наук (координатор – академик В.А. Тартаковский) и программы Президиума Российской Академии Наук «Фундаментальные науки - медицине» (координатор академик А.И. Григорьев).*



3-(1-Метоксикарбонил)этил-3-нитро-1,5-диазабицикло[3.3.1]нонан (3a). К раствору 0.5 г (3.4 ммоль) метилового эфира нитробутановой кислоты **1** в 20 мл MeOH прибавили смесь 0.6 мл (6.8 ммоль) 32.3% водного HCHO и 0.12 г (1.7 ммоль) 1,3-диаминопропана **2a** и кипятили в течение 4 ч с обратным холодильником. После отгонки MeOH при пониженном давлении остаток растворили в 20 мл $CHCl_3$, промыли водой (3×10 мл), сушили над безв. Na_2SO_4. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент $CHCl_3$: Pr^iOH = 9 : 1). Получили 0.122 г (14%) соединения **3a** в виде желтого масла. Найдено, %: C 51.42; H 7.40; N 16.25. $C_{11}H_{19}N_3O_4$. Вычислено, %: C 51.35; H 7.44; N 16.33. Масс-спектр, *m/z*: 257 [M^+]. ИК-спектр (вазелиновое масло), *v*, $см^{-1}$: 1200, 1550 (NO_2); 1740 (CO_2). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, *δ*, м.д., *J*/Гц): 1.1 (м, 2H, H-7), 2.05 (т, 2H, $^3J_{10-11}$ = 6.5, H-10), 2.22 (т, 2H, $^3J_{11-10}$ = 6.5, H-11), 3.03 (ддд, 2H, ^2J = 13.3, $^3J_{6e,8e-7a}$ = 6.1, $^4J_{6e,8e-9syn}$ = 2.3, $^4J_{6e,8e-8e,6e}$ = 1.1, H_e-6(8)), 3.30 (тдд, 2H, ^2J = 13.3, $^3J_{6a,8a-7e}$ = 13.1, $^3J_{6a,8a-7a}$ = 6.5, $^4J_{6a,8a-4a,2a}$ = 1.8, H_a-6, H_a-8), 3.37 (дд, 2H, ^2J = 15.1, $^4J_{2a,4a-6e,8e}$ = 1.8, H_a-2, H_a-4), 3.60 (с, 3H, H-13), 3.66 (дт, 1H, ^2J = 13.1, $^3J_{9syn-6e,8e}$ = 2.3, H_{syn}-9), 3.85 (дт, 1H, ^2J = 13.1, $^3J_{9anti-4e,2e}$ = 2.1, H_{anti}-9), 4.30 (дт, 2H, ^2J = 15.1, $^4J_{2e,4e-9anti}$= 2.1, $^4J_{2e,4e-4e,2e}$ = 2.1, H_e-2(4)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*, м.д.): 20.09 (C(7)), 28.04 (C(11)), 37.50 (C(10)), 50.42 (C(6), C(8)), 51.96 (OMe), 57.89 (C(2), C(4)), 69.43 (C(9)), 83.63 (C(3)), 172.00 (CO_2).

3-[2-(1-метоксикарбонил)этил]-3-нитрооктагидро-2H, 6H-1,5:7,10-диметано-1,5-бензодиазоцин (3b). Из 0.5 г (3.4 ммоль) метилового эфира нитробутановой кислоты **1**, 1.2 мл (13.6 ммоль) 32.3% водного HCHO, 0.48г (3.4 ммоль) амина **2b**, и 20 мл MeOH получили 0.918 г (84%) соединения **3b** в виде желтого масла. Найдено, мас. %:C 59.38; H 7.81;N 12.96. $C_{16}H_{25}N_3O_4$.Вычислено, мас. %: C 59.42; H 7.79; N 12.99. Масс-спектр, *m/z* (ХИ): 324 $[M+H]^+$. ИК-спектр, (вазелиновое масло), *v*, $см^{-1}$: 1205, 1336, 1531 (NO_2); 1732 (CO_2). Спектр ЯМР ^1H: ($CDCl_3$, *δ*, м.д., *J*/Гц): 1.00–1.27 (м, 6H); 1.40–1.66 (м, 4H); 1.70–1.98 (м, 6H); 2.02–2.41 (м, 9H); 2.65–2.91 (м, 4H); 3.02–3.46 (м, 10H); 3.70 (с, 3H, OMe); 3.61 (с, 3H, OMe); 3.71–3.95 (м, 4H); 4.12 (д, 1H, CH_2N, ^2J = 16.5). Спектр ЯМР ^{13}C: ($CDCl_3$, *δ*, м.д.): 26.68, 27.44 (C(9)); 28.52, 29.03 ($\underline{C}H_2CO_2$); 29.51, 30.16 (C(8)); 32.55, 33.01 (C(11)); 34.92, 35.20 ($\underline{C}H_2CH_2CO_2$); 37.20, 37.34 (C(7)); 42.42, 42.60 (C(10)); 44.72, 45.52 (C(6a)); 51.80 (OMe); 54.19, 55.18 (C(6)); 58.73, 58.94 (C(4)); 61.26, 62.04 (C(2)); 64.50, 64.82 (C(12)); 65.15, 66.66 (C(10a)); 83.24, 82.31 (CNO_2); 171.86, 172.41 (CO_2).

Библиографический список

1 Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Медицина. **1998**. *Т. 1*. 624 с.

2 Virag L., Fazekas T., Varro A., Berlin K. // *Life Sciences.* **2000**. *V. 66*. P. 253.

3 Bjore A., Bjorsne M., Halvarsson T., Hoffmann K.-J., Samuelsson B., Strandlund G. New bispidine compounds useful in the treatment of cardiac arrhythmias // *PCT International Application.* **2000**. *V. 7*. P. 87.

4 *Химия нитро- и нитрозогрупп* / Под. ред. Г. Фойера. М.: Мир. **1973**. *Т. 2*. С. 95.

5 Граник В.Г., Григорьев Н.Б. // *Известия АН, Серия химическая.* **2002**. *№11*. С. 1819.

6 Billman J.H., Dorman L.C. // *Journal of Organic Chemistry* **1962**. *V. 27*. *№7*. P. 2419.

7 Nelsen S.F., Hintz P.J. // *Journal American Chemical Society.* **1972**. *V. 94*. *№20*. P. 7114.

8 Шакиров Р.Р, Власова Л.И., Шишкин Д.В., Ярмухамедов Н.Н., Семесько Д.Г., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Юнусов М.С. // *Известия АН, Серия химическая.* **2005**. *№7*. С. 1687.

9 Colonge J., Pouchol J.M. // *Bulletin de la Société Chimique. de France.* **1962**. P. 596.

10 Яцынич Е.А., Петров Д.В., Докичев В.А., Томилов Ю.В. // *Журнал органической химии.* **2005**. *Т. 41*. *№8*. С. 1187.

$NH_2OH \cdot HCl$ как восстановитель метоксигидропероксидов

Легостаева Ю.В., Шаяхметова А.Х., Яковлева М.П., Боцман Л.П., Ишмуратов Г.Ю.

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук Российская Федерация, 450054, Уфа, проспект Октября, 71. Факс (347 2) 35 6066. e-mail: insect@mail.ru

Солянокислый гидроксиламин является эффективным восстановителем перекисных продуктов озонолиза олефинов до карбонильных соединений. Причем в зависимости от природы субстрата, растворителя и условий обработки образующиеся альдегиды по маршруту альдегид → альдоксим → нитрил → сложный эфир превращаются в индивидуальные соединения или их смеси, либо дают соответствующий ацеталь.

Введение

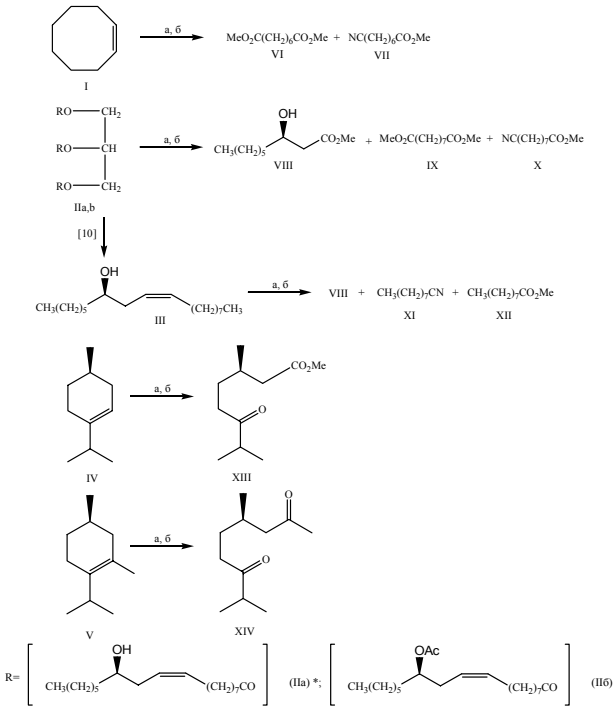
Превращение перекисных продуктов озонолиза олефинов в карбонильные соединения (альдегиды, кетоны) широко применяется в препаративном органическом синтезе. Из традиционных восстановителей наиболее часто используются диметилсульфид, трифенилфосфин, тиомочевина, бисульфит натрия, цинковая пыль, тиосульфат натрия, закисные соли металлов, иодиды щелочных металлов. Кроме того, эффективным методом является хемоселективное гидрирование на металлах платиновой группы[1,2]. Окислительное разложение продуктов озонолиза до карбоновых кислот и их производных происходит при действии кислорода и повышенной температуры или катализаторов окисления (озон, соединения металлов переменной валентности, аминокислоты и др.). В качестве окислителей также применяют суспензию окиси серебра в щелочном растворе, перманганат калия, хромовую и азотную кислоты и особенно часто перекись водорода в присутствии двуокиси селена[1-4].

Результаты и обсуждение

Солянокислый гидроксиламин использован нами для превращения ряда перекисных продуктов озонолиза олефиновых соединений. Реакции проводили в метаноле и в зависимости от природы субстратов получали альдегиды[5], альдоксим[6,7] и сложный эфир[8]. Логично было предположить, что при действии солянокислого гидроксиламина на продукты озонолиза в метаноле вначале образуются альдегиды, которые затем превращаются в альдоксимы, расщепляющиеся по Бекману в соответствующие нитрилы, нитрильная группа которых переводится в метоксикарбонильную с образованием метиловых эфиров.

Для подтверждения данного предположения нами выполнены превращения перекисных продуктов озонолиза ряда дизамещенных (I, IIa, IIб, III), тризамещенного (IV) и тетразамещенного (V) олефинов при действии солянокислого гидроксиламина (схема 1).

Схема 1



Реагенты: а) O_3/MeOH; б) $NH_2OH \cdot HCl$/MeOH.

Окисление циклооктена (I) эквимольным количеством озона при 0°C в метаноле с последующей обработкой солянокислым гидроксиламином (0°C, 0.5 ч; кипячение, 10 ч) дает смесь (1:1) диметилоктандиоата (VI) и нитрилоэфира (VII). Аналогичная обработка касторового масла (IIa) (содержание рицинолевой кислоты ~85%) и его ацетата (IIб) приводит к смесям (1.6:4.9:1 и 1:4.6:2.4) гидроксиэфира (VIII), диметилнонандиоата (IX) и его мононитрильного производного (X) соответственно. Озонолиз гомоаллильного спирта (III), полученного из касторового масла (IIa)[9], после обработки солянокислым гидроксиламином привел к смеси того же гидроксиэфира (VIII), нитрила (XI) и метилового эфира (XII) нонановой кислоты в соотношении 1:1:1.6. Обработка перекисных

продуктов озонолиза олефинов (IV) и (V) подтвердила низкую реакционную способность кетогруппы в сравнении с альдегидной функцией по отношению к солянокислому гидроксиламину. Эти циклоолефины с высокими выходами и селективностью были превращены в ранее описанные[10-11] кетоэфир (XIII) и дикетон (XIV).

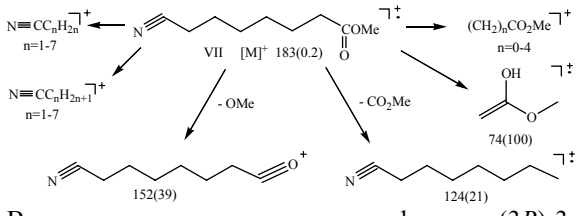
При идентификации полученных соединений использовали спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрический анализ в сочетании с хроматографическим методом разделения компонентов.

Соединение (XI) идентифицировано как нонаннитрил. Интерпретацию его масс–спектра проводили при помощи поисковой системы HPChem Station, которая использует библиотеку спектров NISTO2. Индекс сходства записанного спектра и библиотечного (002243-27-8 CAS) составлял 95%.

Главной особенностью масс-спектра соединения (XI) с углеродной цепью нормального строения [13] являются две гомологические серии ионов [*m/z* ($I_{отн.}$, %)]: 1) $[N{\equiv}CC_nH_{2n}]^+$ 40 (8), 64 (48), 68 (11), 82 (94), 96 (98), 110 (47), 124 (10); 2) $[N{\equiv}CC_nH_{2n+1}]^+$ 41 (100), 55 (42), 69 (38), 83 (58), 111 (11).

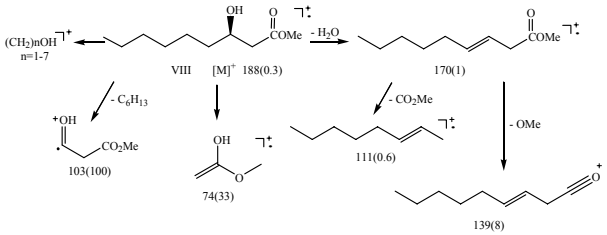
В масс-спектрах соединений (VII, X) регистрируются обе гомологические серии ионов, типичных для нитрилов: 1) $[N{\equiv}CC_nH_{2n}]^+$, 2) $[N{\equiv}CC_nH_{2n+1}]^+$ (схема 2). Кроме того, присутствуют пики ионов $[(CH_2)_nCOOMe\ ]^+$, *m/z* 59, 73, 87, 101, 115, специфичные для эфиров карбоновых кислот[12]. Хорошо известно, что основные направления распада молекулярных ионов сложных эфиров связаны с разрывами связей по обе стороны карбонильной группы[12,13]. При этом ацильные ионы $[M\text{-}OMe]^+$, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 138 (57) (VII); 152 (39) (X), как правило, более интенсивны, чем ионы $[M\text{-}COOMe]^+$ 110 (31) (VII); 124 (21) (X). Максимальная интенсивность отмечена для перегруппировочных нечетно-электронных фрагментов $[CH_2C(OH)OMe]^{+\cdot}$ - 74 (100) (схема 2). Таким образом, наличие нитрильной и сложноэфирной функций в соединениях (VII) и (X), разделенных метиленовыми группами, приводит к формированию диагностических серий ионов.

Схема 2



В спектре метилового эфира (3*R*)-3-гидроксинонановой кислоты (VIII) наблюдаются пики ионов спиртовой серии $[CH_2)_nOH]^+$, [*m/z* ($I_{отн.}$, %)]: 31 (10), 45 (7), 59 (8), 87 (8), 101 (4), 115 (2) и пики 74 (33) $[CH_2C(OH)OMe]^{+\cdot}$, типичные для метиловых эфиров жирных кислот. Положение гидроксильной группы установлено на основе известного факта[13], что разрыв связей в месте разветвления углеродной цепи всегда более благоприятен. В масс-спектре соединения (VIII) максимальная интенсивность отмечена для иона 103 (100), причем его образование возможно только в случае 3-гидроксизамещенного производного (схема 3).

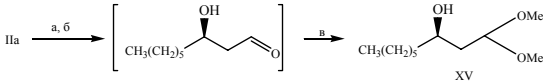
Схема 3



Наличие в молекуле соединения (VIII) гидроксильной и сложноэфирной группировок определяет направления распада $[M]^+$. Для спиртов[12] важен процесс $(M\text{-}H_2O)$ [170 (1)], для метиловых эфиров – отщепления метокси- и метоксикарбонильных групп, осуществляемый в данном случае вслед за элиминированием воды (схема 3). Как и предполагалось[12], интенсивности пиков ацильных ионов 139 (8) выше, чем углеводородных 111 (0.6).

Интересные результаты получены для продукта озонолиза касторового масла (IIa) в хлористом метилене. Установлено, что последовательная обработка продукта озонолиза касторового масла (IIa) в хлористом метилене солянокислым гидроксиламином (кипячение, 10 ч) и метанолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (кипячение, 6 ч) приводит к единственному низкомолекулярному продукту – гидроксиацеталю (XV). Это свидетельствует о том, что солянокислый гидроксиламин выполняет лишь роль восстановителя наиболее вероятно образующихся в этих условиях озонидов до предшественника соединения (XV) – (3*R*)-3-гидроксинонаналя.

Схема 4



Реагенты: а) O_3/CH_2Cl_2; б) $NH_2OH{\cdot}HCl/CH_2Cl_2$; в) MeOH/TsOH.

Таким образом, из предыдущих[5-8] и представленных в данной статье результатов следует, что солянокислый гидроксиламин является эффективным восстановителем перекисных продуктов озонолиза олефинов до карбонильных соединений. В зависимости от природы субстрата, растворителя[14] и условий обработки образующиеся альдегиды претерпевают последующие трансформации по маршруту альдегид → альдоксим → нитрил → сложный эфир, либо образуют соответствующий ацеталь.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены на спектрометре «Bruker AMX-300» [рабочие частоты 300.13 (^{1}H) и 75.47 МГц для (^{13}C)], растворители – $CDCl_3$ и ацетон-D_6, стандарт – ТМС. ИК спектры записаны на приборе «Specord M-82» в тонком слое. Хроматографический анализ проведен на хроматографе GC-9A «Shimadzu» (кварцевая капиллярная колонка длиной 25 м, неподвижная фаза - OV-101, рабочая температура 80-260°C). Масс-спектры записаны на системе хроматограф – масс-спектрометр – ЭВМ (хроматограф HP 5890 с масс-селективным детектором HP 5972A, хроматографическая колонка HP 5MS 25 м × 0.25 мм, температурный режим колонки 40°C, изотерма 5 мин, нагрев 8 град/мин до 250°C, температура инжектора 260°C, сканирование масс-спектров 1 с/спектр 28 – 300 а.е.м.). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer-241-MC». Контроль ТСХ – на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии использовали SiO_2 (70-230) марки «Lancaster» (Англия). Производительность озонатора 40 ммоль O_3 в час.

Озонолиз олефинов (I, IIа, IIб, III-V). Через раствор 10.0 ммоль олефина в 50 мл абсолютного MeOH при 0°C барботировали озоно-кислородную смесь из расчета 1 моль O_3 на 1 моль двойной связи. Реакционную смесь продували аргоном, затем при перемешивании прибавляли при 0°C за 0.5 ч 2.4 г (35.0 ммоль) $NH_2OH{\cdot}HCl$ на одну двойную связь. Реакционную смесь кипятили до исчезновения перекисей (10 ч), отгоняли MeOH, разбавляли CH_2Cl_2, промывали H_2O, органический слой сушили Na_2SO_4 и упаривали.

Озонолиз циклооктена (I). Получили 1.0 г продукта реакции, содержащего, согласно ГЖХ, диметиловый эфир октандиовой кислоты (VI) и метиловый эфир 7-цианогептановой кислоты (VII) в соотношении 1:1.

Метиловый эфир 7-цианогептановой кислоты (VII). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 169 (0.4) $[M]^+$, 138 (57), 110 (31), 109 (24), 97 (18), 96 (57), 83 (58), 82 (24), 74 (100), 69 951), 68 (13), 55 (48), 54 (19), 41 (48), 40 (7). Параметры ЯМР и ИК спектров соединений (VI) и (VII) практически идентичны описанным ранее[15].

Озонолиз касторового масла (IIа). Получили 10.1 г продукта реакции, содержащего, согласно ГЖХ, метиловый эфир (3*R*)-3-гидроксинонановой кислоты (VIII), диметиловый эфир нонандиовой кислоты (IX) и метиловый эфир 8-цианооктановой кислоты (X) в соотношении 1.6:4.9:1.

Метиловый эфир (3*R*)-3-гидроксинонановой кислоты (VIII). $[\alpha]_D^{20}$ –198.7° (*c* 0.08; CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1140 (C-O), 1740 (C=O), 3420 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-D_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.93 т (3H, CH_3, ^3J 7.0), 1.35 м (8H, $4CH_2$), 1.52 м (2H, H^4), 2.41 д.д (1H, H^{2A}, ^2J 15.1, ^3J 8.1), 2.50 д.д (1H, H^{2B}, ^2J 15.1, ^3J 4.8), 3.67 с (3H, CH_3), 3.98-4.03 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 13.32 к (C^9), 22.24 т (C^8), 25.21 т (C^5), 28.97 т (C^6), 31.56 т (C^7), 36.90 т (C^4), 41.96 т (C^2), 50.50 к (CH_3), 67.54 д (C^3), 171.89 с (C^1). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 188 (0.3) $[M]^+$, 170 (1), 139 (8), 138 (8), 111 (0.6), 115 (1), 113 (8), 103 (100), 97 (8), 96 (10), 87 (8), 74 (100), 59 (8), 45 (7), 31(10).

Метиловый эфир 8-цианооктановой кислоты (X). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1745 (C=O), 2220 (C≡N). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-D_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.35 м (6H, $3CH_2$), 1.40-1.50 м (2H, H^7), 1.55-1.65 м (2H, H^3), 2.30 т (2H, H^2, ^3J 7.2), 2.46 т (2H, H^8, ^3J 7.0), 3.61 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 16.04 т (C^8), 24.47 т (C^3), 25.08 т (C^7), 28.57 т (C^4-C^6), 34.85 т (C^2), 50.42 к (CH_3), 120.00 (C^9), 173.03 с (C^1). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 183 (0.2) $[M]^+$, 152 (39), 124 (21), 123 (20), 110 (19), 111 (7), 98 (9), 97 (32), 96 (9), 83 (32), 82 (25), 74 (100), 69 (11), 68 (7), 59 (39), 54 (8), 41 (25), 40 (8).

Озонолиз ацетата касторового масла (IIб). Получили 9.2 г продукта реакции, согласно ГЖХ, метиловый эфир (3*R*)-3-гидроксинонановой кислоты (VIII), диметиловый эфир нонандиовой кислоты (IX) и метиловый эфир 8-цианооктановой кислоты (X) в соотношении 1:4.6:2.4.

Озонолиз (7*R*)-октадец-9*Z*-ен-7-ола (III). Получили 2.6 г продукта, содержащего, согласно ГЖХ, нонаннитрил (XI), метиловый эфир нонановой кислоты (XII) и метиловый эфир (3*R*)-3-гидроксинонановой кислоты (VIII) в соотношении 1:1.6:1.

Нонаннитрил (XI). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2230 (C≡N). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-D_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.94 т (3H, H^9, ^3J 7.0), 1.3-1.5 м (10H, $5CH_2$), 1.68 к (2H, H^3, ^3J 7.0), 2.50 т (2H, H^2, ^3J 7.0). Спектр ЯМР ^{13}C: 13.39 к (C^9), 16.09 т (C^2), 22.32 т (C^8), 25.17 т, (C^3), 29.06 к (C^4-C^6), 31.46 к (C^7), 92.41 с (C^1).

Озонолиз (1*R*)-мент-3-ена (IV). Из соединения (IV), полученного согласно[10], получили после хроматографирования [SiO_2, ПЭ–метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ) (50:1), R_f 0.34] 1.30 г (65%) метилового эфира (3*R*)-3,7-диметил-6-оксооктановой кислоты (XIII), $[\alpha]_D^{23}$ +9.50 (*c* 5.27; $CHCl_3$). Параметры ИК и ЯМР спектров соединения (XIII) практически идентичны полученным ранее[16].

Озонолиз (1*R*)-3-метилмент-3-ена (V). Из соединения (V), полученного согласно[11], получили 1.59 г (86%) (4*R*)-4,8-диметил-2,7-нонандиона (XIV), $[\alpha]_D^{20}$ +8.88 (*c* 2.5; $CHCl_3$). Параметры ИК и ЯМР спектров соединения (XIV) практически идентичны описанным ранее[11].

***(3*R*)*-1,1-Диметокси-3-нонанол (XV).** Через раствор 1.0 г (1.1 ммоль) касторового масла в 10 мл CH_2Cl_2 при 0°C барботировали озоно-кислородную смесь из расчета 3 моль O_3 на 1 моль касторового масла. Реакционную смесь продували аргоном, затем разбавляли 6 мл CH_2Cl_2 и при перемешивании прибавляли при 0°C за 0.5 ч 0.8 г (11.55 ммоль) $NH_2OH{\cdot}HCl$. Реакционную смесь кипятили до исчезновения перекисей (10 ч), затем разбавляли 100 мл CH_2Cl_2, промывали H_2O, органический слой сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток (0.94 г) кипятили в течение 6 ч в 5 мл (112 ммоль) MeOH в присутствии каталитических количеств п-TsOH и упарива-

ли. Прибавляли 100 мл МТБЭ, промывали H_2O, органический слой сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 0.86 г продукта реакции, после хроматографирования которого на колонке (SiO_2, CH_2Cl_2, R_f 0.45) выделили 0.42 г (98%) (3R)-1,1-диметокси-3-нонанола (XV). Параметры ИК и ЯМР спектров соединения (XV) практически идентичны описанным ранее[17].

Библиографический список

1. Одиноков В.Н., Толстиков Г.А. // *Успехи химии*. **1981**. *Т. 50*. С. 1207.
2. Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Одиноков В.Н., Толстиков Г.А. // *Успехи химии*. **1995**. *Т. 63*. С. 580.
3. Schreiber S.L., Claus R.E., Reagen J. // *Tetrahedron Lett*. **1982**. *T. 23*. С. 3867.
4. Marshall J.A., Garofolo A.W. // *Journal of organic chemistry*. **1993**. *Vol. 56*. P. 3675.
5. Мустафин А.Г., Дьяченко Д.И., Гатауллин Р.Р., Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. **2003**. С. 937.
6. Одиноков В.Н., Толстиков Г.А., Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Садрисламов Р.М., Давлетов Р.Г., Нефедов О.М., Волчков Н.В., Заболотских В.Ф., Губайдуллин Л.Ю., Логунов Е.И. А. с. 1622366 (1990). СССР. *Б. И.* **1991**, №3.
7. Одиноков В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Куковинец О.С., Харисов Р.Я., Ложкина Е.А., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. // *Журнал органической химии*. **1998**. *Т. 34*. С. 229.
8. Гатауллин Р.Р. Автореф. дис. … докт. хим. наук. Уфа. **2004**, 48 с.
9. Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Шаяхметова А.Х., Боцман Л.П., Шитикова О.В., Толстиков Г.А. // *Химия природных соединений*. **2005**. *№6*. С. 529.
10. Appel R., Wihler H.-D. // *Chemical berishte*. **1976**. *Vol. 109*. P. 3446.
11. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Зарипова Г.В., Боцман Л.П., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. //*Химия природных соединений*. **2004**. *№6*. С. 451.
12. Лебедев А.Т. *Масс-спектрометрия в органической химии.* М.: БИНОМ, **2003**. 493 с.
13. Тереньев П.Б., Станкявичюс А.П. *Масс-спектрометрический анализ биологически активных оснований.* Вильнюс: Мокслас, **1987**. 280 с.
14. Вейганд-Хильгетаг. *Методы эксперимента в органической химии.* М.: Химия, **1968.** 944 с.
15. Klein K.R., Demmin T.R., Oxenrider B.C., Rogic M.M., Tetenbaum M.T. // *Journal of organic chemistry*. **1979**. *Vol. 44*. P. 275.
16. Одиноков В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Сафиуллин Р.Л., Комиссаров В.Д., Толстиков Г.А. // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. **1993**. С. 1301.
17. Kula J., Quang T. B., Sikora M. //*Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**. *№11. P*. 943.

Хроматографический анализ с применением органических реагентов

Летунов В.И., Федоров И.А., Никитин Д.А.

Читинский государственный университет, ул. Александро-Заводская, д. 30, г. Чита.
Факс: (3022)41-73-13; тел: (3022)41-71-22; E-mail: chemistry@chitgu.ru

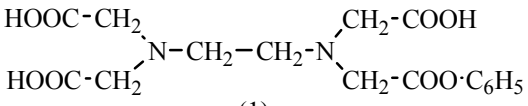
Введение

В химическом анализе развивается новое направление – элементный анализ с применением органических комплексообразователей. При таком подходе комплексообразователи образуют с анализируемыми ионами коплексные соединения, а хроматограф, разделяя их, обеспечивает качественное и количественное определение.

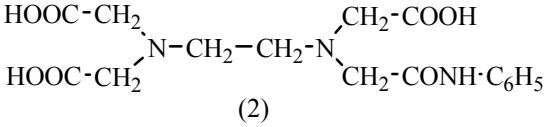
Исследование проводили с использованием жидкостного хроматографа «Shimadzu» с УФ детектором, поэтому применять можно было только комплексы, поглощающие в УФ области. Одним из наиболее эффективных комплексонов является ЭДТА, но для УФ-детектора он прозрачен. Целью настоящей работы было получение химических модификаций ЭДТА, содержащих ароматическое ядро, что сделает их поглощающими в УФ области.

Результаты и обсуждение

Цель исследования достигнута введением в молекулу ЭДТА фенильного радикала алкилированием Трилона Б в среде формамида бензилхлоридом с получением монобензилацетата этилендиаминтетрауксусной кислоты (формула 1), и взаимодействием Трилона Б с анилином в водной среде с последующим прокаливанем образующейся соль синтезировали моноацетанилид этилендиаминтетрауксусной кислоты (формула 2)



(1)



(2)

Такой состав полученных соединений подтвержден определением молекулярной массы методом криоскопии. Кроме того, используя в качестве комплексонов монобензилацетат этилендиаминтетрауксусной кислоты и моноацетанилид этилендиаминтетрауксусной кислоты, титровали растворы хлорида цинка по методике комплексонометрического титрования и нашли: 1)свойства комплексонов полученные производные Трилона Б сохранили; 2)титруя определенное количество эквивалентов хлорида цинка растворами синтезированных соединений, рассчитали их молекулярные массы, которые соответствовали приведенным формулам. Их ИК-спектры также соответствуют указанному строению.

Фотометрические исследования показали, что данные комплексоны и образуемые ими комплексы с металлами IIA группы поглощают в УФ области.

Используя аналитическую колонку 100x4 мм с Диасфер-110-C_{18} 5 мкм, 8200-9500 ТТ и защитной предколонкой 4x3 мм с C_{18} сорбентом, детектированием на волне 190 нм, нашли, что комплексоны (1) и (2) и образуемые ими комплексы с катионами металлов IIA группы обнаруживаются на хроматограммах. Однако, опробованные элюенты (смеси ацетонитрила, метанола и воды, взятых в разных соотношениях) не позволили их надежно разделить, так как времена удержания оказались слишком близкими.

Библиографический список

1 Стыскин Е.Л., Ицыксон Л.Б., Брауде Е.В. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. М.: Химия, 1986. 288с.
2 Золотов Ю.А., Дорохова Е.Н., Фадеева В.И., Алов Н.В., Барбалат Ю.А. Основы аналитической химии. М.: Высш. шк., 2002, Кн.2, 494 с.
3 Фримантл М. Химия в действии. М.: Мир, 1991, Ч.1, 528 с.

Синтез и фотохимические свойства производных 4-стирилхинолина

Ли В.М., Будыка М.Ф., Поташова Н.И., Гавришова Т.Н.

Институт проблем химической физики Российской академии наук, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, просп. Академика Семенова, 1, Факс: 496 515 5420; тел: 496 522 1265; E-mail: budyka@icp.ac.ru

Синтезированы *транс*-изомеры производных 4-стирилхинолина (СХ) с электроноакцепторными и электронодонорными заместителями в *пара*-положении стирильной группы. Эти соединения под действием света вступали в реакцию фотоизомеризации в *цис*-изомеры с последующей фотоциклизацией в производные дигидробензо-[i]фенантридина. Последние окислялись в соответствующие производные бензо[i]фенантридина, причем электроноакцепторные заместители ускоряли реакцию окисления. Электронодонорные заместителями препятствовали реакции фотоциклизации. Протонирование СХ незначительно влияло на квантовый выход фотоизомеризации, за исключением аминопроизводного, которое в протонированной форме не вступало в реакцию.

Введение

В последнее время активно исследуются принципы создания разнообразных молекулярных фотопереключателей и логических устройств[1-3], в том числе и на основе реакции фотоизомеризации диарилэтиленов (ДАЭ)[4,5] . Наличие в молекуле ДАЭ дополнительных функциональных групп, например, краун-эфирных[6], позволяет путем воздействия на эти группы контролировать фотохимические свойства ДАЭ. В стирилхинолинах роль такой функциональной группы выполняет эндоциклический атом азота, при протонировании которого меняется квантовый выход реакции *транс*-*цис*-фотоизомеризации[7]. Целью данной работы был синтез и изучение фотоизомеризации производных 4-стирилхинолина, как перспективных соединений для создания на их основе молекулярных переключателей и логических устройств.

Результаты и обсуждение

Синтез производных 4-стирилхинолина

Методика реакции конденсации лепидина (4-метилхинолина) с ароматическими альдегидами была отработана на примере 4-нитробензальдегида. Оказалось, что при проведении реакции в диметилформамиде в присутствии хлористого бензоила конечный 4-(4'-нитро-*транс*-стирил)-хинолин (**1**) легко выпадает в осадок при охлаждении реакционной смеси. Это существенно упрощало методику выделения продукта реакции, и после перекристаллизации из смеси хлороформа и этанола получали чистые образцы. Синтез остальных производных 4-стирилхинолина: 4-фтор- (**2**), 4-хлор- (**3**), 4-этокси- (**4**) проводили по методике, аналогичной разработанной для соединения **1**. Мы не рассматривали возможность прямой конденсации лепидина с 4-аминобензальдегидом в присутствии хлористого бензоила, поскольку в присутствии бензоилхлорида образуется амид, который необходимо гидролизовать до соответствующего амина. Поэтому 4-(4'-аминостирил)хинолин (**5**) получали другим методом – восстановлением нитропроизводного. В табл. 1 приведены выходы и температуры плавления полученных соединений.

Табл. 1. Производные 4-*транс*-стирил-хинолина.

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С
1	62	220-222 (лит.[8] 223-224)
2	30	103-105
3	50	124-126 (лит.[9] 128)
4	33	120-121
5	85	147-149 (лит.[10] 152-154)

Фотолиз производных 4-стирилхинолина

При облучении УФ-светом спиртовых растворов все исследуемые соединения **1** - **5** подвергались фотохимическим превращениям.

В качестве примера на рис. 1 показаны спектральные изменения, наблюдаемые при облучении раствора 4-(4-нитростирил)хинолина (**1**).

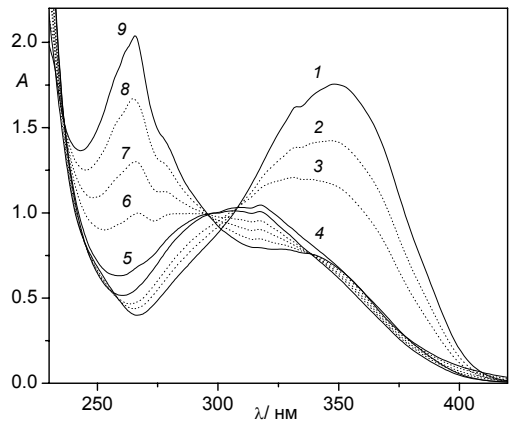


Рис. 1. Спектральные изменения при облучении раствора *транс*-4-(4-нитростирил)хинолина **1** в EtOH светом

365 нм, время облучения, с, (*1* - *9*): 0, 30, 60, 180, 600, 1800, 3100, 4810, 6910.

На первой стадии реакции, спектры (*1* - *4*), происходило уменьшение интенсивности и гипсохромный сдвиг полосы поглощения, при этом сохранялась изосбестическая точка при 308.0 нм, что свидетельствовало о селективном протекании реакции транс-цис фотоизомеризации. Вследствие обратимости реакции спектральные изменения в этом временно**м** диапазоне прекращались по достижении фотостационарного состояния, состоящего их смеси *транс*- и *цис*-изомеров (~ 200 с в указанных условиях).

Аналогичные спектральные изменения (гипсохромный сдвиг и уменьшение интенсивности полосы поглощения) наблюдались для других производных 4СХ. Из кинетики изменения оптической плотности растворов на длине волны облучения (313 или 365 нм) были рассчитаны квантовые выходы транс-цис (φ_{tc}) и цис-транс (φ_{ct}) фотоизомеризации, которые приведены в табл. 2. Там же приведены данные по спектральным свойствам исследованных соединений.

Для некоторых соединений был исследован фотолиз в протонированной форме. При добавлении соляной кислоты к растворам производных 4-стирилхинолина наблюдались батохромные сдвиги полос поглощения в видимую область, в результате растворы гидрохлоридов были окрашены в жёлто-оранжевые цвета. В протонированной форме соединения **1** - **4** также вступали в обратимую реакцию *транс*-*цис*-фотоизомеризации, причем протонирование незначительно влияло на квантовый выход реакции фотоизомеризации (см. табл. 2). Аминопроизводное **5** не вступало в реакцию фотоизомеризации в (моно)протонированной форме, поскольку в монокатионе положительный заряд перераспределяется между двумя атомами азота, вследствие чего двоесвязанность центральной этиленовой группы уменьшается. Наличие второго атома азота в молекуле 4,4'-аминостирилхинолина приводило к тому, что при дальнейшем увеличении концентрации кислоты происходило присоединение второго протона. Образовавшийся дикатион вступал в реакцию фотоизомеризации, т.к. имеет π-систему, аналогичную π-системе стирилнафталина. Измеренные квантовые выходы фотоизомеризации приведены в табл. 2.

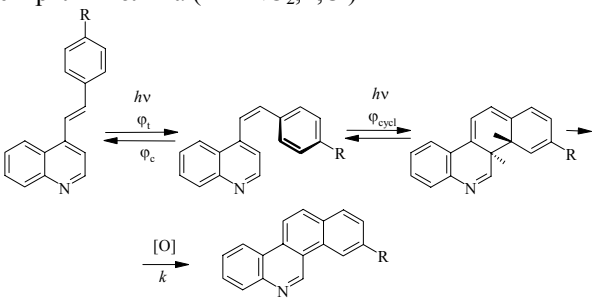
Табл. 2. Спектральные свойства производных *транс*-4-стирилхинолина и квантовые выходы транс-цис (φ_{tc}) и цис-транс (φ_{ct}) фотоизомеризации.

Соединение	λ_{max}, нм	ε_{max}, M^{-1} $см^{-1}$	ε_{313}, M^{-1} $см^{-1}$	ε_{365}, M^{-1} $см^{-1}$	φ_{tc}	φ_{ct}
1	349	23400	15300	19800	0.24	0.36
1·**HCl**	371	25800	13700	25400	0.30	0.30
2	340	21200	16700	6300	0.60	0.44
3	341	23900	21650	9850	0.30	0.28
3·**HCl**	386	32000	-	25560	0.50	0.34
5	382	17800	-	16000	0.49	0.51
5·**HCl**	516	19400	-	-	0	0
5·**2HCl**	372	18800	9940	18100	0.19	0.49

Для соединений **1**, **2** и **3** при длительном облучении (при временах, на порядок превышающих время достижения фотостационарного состояния) наблюдались дальнейшие спектральные изменения: постепенное исчезновение полосы поглощения *цис*-изомера и рост интенсивной коротковолновой полосы в области 260 - 270 нм, спектры (*5* - *9*). По аналогии с реакциями гомоароматического аналога 4-стирилхинолина - 1-стирилнафталина[11], мы предположили, что в данном случае происходит реакция фотоциклизации в производное азахризена - 3-нитробензо[i]фенантридин. Наблюдение на рис. 1 второй изосбестической точки при 295.7 нм свидетельствует, что при циклизации сохраняется фотостационарное соотношение концентраций *транс*- и *цис*-изомеров.

Строение 3-нитро-бензо[i]фенантридина было подтверждено данными масс-спектрометрии. В случае фтор- и хлорпроизводных по появлению полосы поглощения в области 400 – 500 нм удалось зафиксировать первичный продукт фотоциклизации - дигидропродукт (ДГП), который далее окислялся до производного бензо[i]фенантридина в термической (темновой) реакции. В случае нитропроизводного зафиксировать промежуточный ДГП не удалось из-за более высокой скорости его окислительной ароматизации по сравнению со фтор- и хлорпроизводными. На схеме 1 представлены реакции, наблюдаемые в изучаемой системе.

Схема 1. Фотопревращения производных 4-стирилхинолина (R = NO_2,F,Cl)



Для производных 4-стирилхинолина, содержащих, донорные заместители (**4** и **5**) фотоциклизация не наблюдалась, что свидетельствует о том, что донорные заместители препятствуют протеканию фотоциклизации.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза производных 4-стирилхинолина (1 – 4)

В круглодонную колбу на 50 мл помещали 0.5 мл (4 ммоль) лепидина (4-метилхинолина), 8 мл безводного диметилформамида и 0.5 мл (4 ммоль) хлористого бензоила. Смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, а затем добавляли 4 ммоля соответствующего альдегида и кипятили 12 часов. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали водным раствором соды (за исключением смеси, содержащей нитростирилхинолин, который выпадал в осадок при охлаждении). Выпавший осадок отфильтровывали.

Очистку полученных веществ производили либо хроматографически на силикагеле Silpearl, либо перекристаллизацией. По данной методике были синтезированы следующие соединения: 4-(4'-нитро-*транс*-стирил)хинолин (**1**), 4-(4'фтор-*транс*-стирил)хинолин (**2**), 4-(4'-хлор-*транс*-стирил)-хинолин (**3**), 4-(4'-этокси-*транс*-стирил)хинолин (**4**). Спектральные данные и физико-химические константы для описанных в литературе соединений согласуются с приведенными в литературе.

1: выход 62%, жёлтые кристаллы после перекристаллизации из смеси этанола и хлороформа (1:1), т. пл. 220-222°C. Лит. данные: т. пл. 223-224°C.

2: выход 30%, белые кристаллы после очистки на Silpearl (элюент сначала гептан, затем гептан -ацетон 1:1) и последующей перекристаллизации из гептана, т. пл. 103-105°C. Масс-спектр: Найдено: m/z 250.152 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{12}NF$. Вычислено: M = 249.095. ИК-спектр (ν, $см^{-1}$): 3050, 3035, 1590, 1510, 833, 758 (Ar), 1220 (CF), 1633 ($\nu_{C=C}$), 968 (внеплос. δ транс HC=C-H). Спектр ЯМР ^1H (200 Мгц, $CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 6.95 (2H, д, *J* = 8.5, C_6H_4); 7.20-7.90 (8H, м, хинолин, C_6H_4, CH=CH); 8.10 (1H, д, *J* = 8.5, хинолин); 8.55 (1H, д, *J* = 8.5, хинолин).

3: Выход 50%, белые кристаллы после перекристаллизации из этанола, т. пл. 124-126°C. Лит. данные: т. пл. 128°C .

4: выход 33%, жёлтые кристаллы после очистки на Silpearl (элюент CH_2Cl_2) и последующей перекристаллизации из смеси гептана и бензола 10:1, т. пл. 120-121°C. Масс-спектр: Найдено: m/z 276.190 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{17}NO$. Вычислено: M = 275.131. ИК-спектр (ν, $см^{-1}$): 2990, 1600, 1511, 1401, 834, 758 (Ar), 2930, 2870 (C_2H_5), 1260, 1050 (COC), 1630 ($\nu_{C=C}$), 970 (внеплос. δ транс HC=C-H). Спектр ЯМР ^1H (200 Мгц, $CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.45 (3H, тр, CH_3); 4.08 (2H, кв, CH_2); 6.30-8.20 (11H, м, C_6H_4, CH=CH, хинолин); 8.85 (1H, д, *J* = 8.5, хинолин).

Методика синтеза 4-(4'-аминостирил)хинолина (5)

В круглодонную колбу на 50 мл помещали раствор 276 мг (0.001 моль) 4-нитростирилхинолина (**1**) в 20 мл HCl, затем добавляли 1.89 г (0.01 моль) $SnCl_2$. Полученную реакционную смесь кипятили 2 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отделяли, сушили на воздухе. Полученный гидрохлорид аминостирилхинолина смешивали с $NaHCO_3$ в сухом виде, добавляли 5 мл воды, перемешивали и отфильтровывали выпавший осадок. Очистку полученного соединения производили методом колоночной хроматографии на Silpearl (элюент гептан – ацетон 1:1).

5: выход 85%, оранжевые кристаллы после очистки на Silpearl (элюент гептан – ацетон 1:1), т. пл. = 147-149°C. Лит. данные: т. пл. 152-154°C.

Исследование фотохимических свойств полученных соединений

Гидрохлориды стирилхинолинов получали *in situ* прибавлением раствора HCl к растворам соединений **1** – **5**.

Электронные спектры поглощения *транс*-изомеров **1** – **5** и их гидрохлоридов измерены на спектрофотометре "Specord M-40" в этаноле и представлены в табл. 2. .

В качестве источника УФ света использовали ртутную лампу ДРШ-500, спектральные линии 313 и 365 нм выделяли набором стеклянных фильтров. Фотохимические исследования проводили при комнатной температуре в воздушно-насыщенных растворах. Использовали растворы с концентрацией стирилхинолинов $(2 - 20)\times10^{-5}$ М и кварцевые кюветы с длиной оптического пути *l* = 1 см, интенсивность действующего света $(5 - 50)\times10^{-10}$ Эйнштейн $см^{-2}$ $с^{-1}$ (измерена полостным приемником ПП-1 или ферриоксалатным актинометром).

Библиографический список

1 Balzani V., Credi A., Venturi M. // *European Journal of Chemical Physics.* **2003.** V.4. P. 49.

2 de Silva A.P., McClenaghan N.D. // *Chemistry - A European Journa.l* **2004.** V.10. P. 574.

3 Gust D., Moore T.A., Moore A.L. // *Chemical Communications.* **2006.** P. 1169.

4 Sugimoto H., Kimura T., Inoue S. // *Journal of the American Chemical Society.* **1999.** V. 121. P. 2325.

5 Lewis J.D., Perutz R.N., Moore J.N. // *Chemical Communications.* **2000.** P. 1865.

6 Alfimov M.V., Fedorova O.A., Gromov S.P. // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* **2003.** V. 158. P. 183.

7 Galiazzo G., Bortolus P., Gennari G. // *Gazzetta Chimica Italiana*. **1990.** V. 120. P. 581.

8 Gusten H., Klasinc L., Stefanovic D. // *Organic Mass Spectrometry.* **1973.** V. 7. P. 1-10.

9 Fuson R.C., Alexander L.L., Ellingboe E., Hoffman A. // *Journal of the American Chemical Society.* **1936.** V. 58. P. 1979-1980.

10 Bahner C.T., Cook C., Dale J., Fain J., Hannan F., Smith P., Wilson J. // *Journal of Organic Chemistry*. **1958.** V. 23. P. 1060-1062.

11 Wismontski-Knittel T., Fischer G., Fischer E. // *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions II.* **1974.** P. 1930-1940.

Спектры ЯМР и установление структуры N-замещенных цитизинов содержащих хиральный центр в заместителе

Лобов А.Н., Шишкин Д.В., Спирихин Л.В.

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, проспект Октября 71, г.Уфа. Факс: +7(347)2356660; тел: +7(347)2356119; E-mail: spectr@anrb.ru

Исследованы спектральные характеристики ряда N-замещенных цитизинов содержащих хиральный центр в заместителе. Разработан подход к точному отнесению сигналов с использованием комбинации одно- и двумерных методик спектроскопии ЯМР.

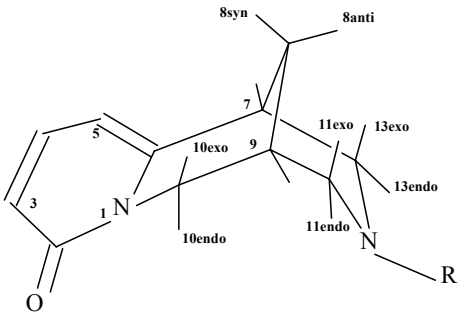
Введение

Алкалоид цитизин является одним из доступных алкалоидов хинолизидинового ряда, имеющий конформационно жесткий 3,7-диаза[3.3.1]бициклононановый скелет. Широкий спектр физиологической активности (спазмолитической, инсектицидной, холинэргической) N-замещенных цитизинов привлекает внимание исследователей. Нахождение взаимосвязи структура-активность предусматривает разработку новых подходов к однозначному установлению структуры.

Спектральные особенности цитизина и его производных хорошо изучены[1, 2, 3, 4]. Однако N-производные цитизина с хиральным центром в заместителе рассмотрены не достаточно полно. В предыдущих работах отмечалось, что введение нового ассиметрического центра с заместителем при N12 приводит к появлению пары диастереомеров[5].

Результаты и обсуждение

Кетоны **1**, **4**, полученные в результате реакции цитизина с соответствующими бромкетонами под-



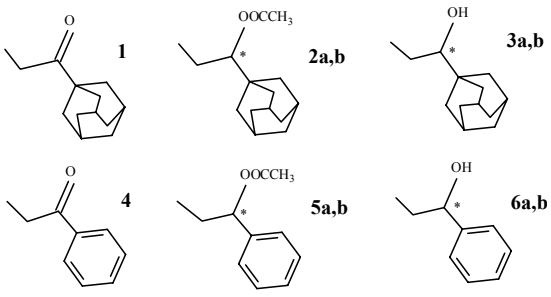
R : 

Табл. 1. Хим. сдвиги ^{13}C соединений 1-5

№	**1** in CD Cl_3	**2** in CDCl3		**3** in CD3OD		**4** in CD Cl_3	**5** in $CDCl_3$	
		2a	**2b**	**3a**	**3b**		**5a**	**5b**
2	163.35	163.63	163.39	165.57	165.60	163.04	163.55	163.42
3	116.55	116.29	116.52	116.64	116.67	116.46	116.54	116.66
4	138.31	138.99	138.42	141.36	141.26	138.18	138.81	138.53
5	104.47	105.54	104.47	107.94	107.78	104.17	104.98	104.41
6	151.05	150.83	151.52	153.55	153.76	150.60	151.03	151.46
7	35.23	35.27	35.76	36.80	37.10	35.03	35.44	35.61
8	25.35	25.85	25.97	26.55	26.60	25.09	25.76	25.70
9	27.91	28.19	27.91	29.70	29.50	27.64	28.25	28.04
10	49.75	49.97	49.51	51.68	51.63	49.56	49.99	49.62
11	59.79	61.84	59.06	62.31	60.75	59.55	61.26	60.10
13	59.86	59.19	62.02	61.23	62.94	59.91	59.93	61.17
14	62.40	56.19	57.08	59.74	59.91	65.30	63.02	63.07
15	212.35	75.53	75.56	75.73	75.81	197.91	71.72	71.92
α-C_{Ad}	45.67	35.35	35.29	37.04	37.10			
β-C_{Ad}	38.05	38.04	38.19	39.09	39.18			
γ-C_{Ad}	27.71	28.02	28.08	29.79	29.87			
δ-C_{Ad}	36.27	36.9	37.00	38.39	38.45			
OC<u>O</u>CH_3		20.57	20.48				20.85	20.87
O<u>C</u>OCH_3		170.3	170.53				169.81	169.98
i-Ph						135.18	138.90	138.92
o-Ph						128.12	126.34	126.27
m-Ph						128.03	128.39	128.33
p-Ph						133.03	127.90	127.89

вергли дальнейшему восстановлению до смеси диастереомерных аминоспиртов **3 a,b** и **6 a,b**. Методом ВЭЖХ было проведено разделение смеси диастереомеров **2 a,b** и **5 a,b**[6] (см. рис). Для установления структуры полученных соединений были зарегистрированы одно- и двумерные спектры ЯМР 1H и 13C. Используя разработанный подход, был проведен анализ спектров соединений **1-6**.

Табл. 2. Хим. сдвиги ^{1}H соединений 1-5

№	**2** in CDCl3		**3** in CD3OD	
	2a	**2b**	**3a**	**3b**
3	6.44 (дд, ^3J = 9.0, ^4J = 1.3)	6.42 (дд, ^3J=9.0, ^4J=1.2)	6.41 (дд, ^3J = 8.9, ^4J = 1.2)	6.40 (дд, ^3J = 8.9, ^4J = 1.3)
4	7.35 (дд, ^3J = 9.0, ^3J = 6.9)	7.26 (дд, ^3J=6.8, ^3J=9.0)	7.48 (дд, ^3J = 8.9, ^3J = 7.0)	7.47 (дд, ^3J = 8.9, ^3J = 7.0)
5	6.02 (дд, ^3J = 6.9, ^4J = 1.3)	5.98 (дд, ^3J=6.8, ^4J=1.2)	6.31 (дд, ^3J = 7.0, ^4J = 1.2)	6.30 (дд, ^3J = 7.0, ^4J = 1.3)
7	2.91 (м)	2.92 (м)	3.11 (м)	3.11 (м)
8	1.74 (ддт, ^2J = 12.8, $^3J_{8anti-7}$ = 3.2, $^3J_{8anti-9}$ = 3.3, $^4J_{8anti-10endo}$ = 1.1, H_{anti}) 1.84 (дтт, ^2J = 12.8 $^3J_{8syn-7}$ = 3.2, $^3J_{8syn-9}$ = 3.2, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.7, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.6, H_{syn})	1.73 (ддт, ^2J = 12.7, $^3J_{8anti-7}$ = 3.1, $^3J_{8anti-9}$ = 3.2, $^4J_{8anti-10endo}$ = 0.9, H_{anti}) 1.81 (дтт, ^2J = 12.7 $^3J_{8syn-7}$ = 3.3, $^3J_{8syn-9}$ = 3.2, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.6, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.7, H_{syn})	1.85 (ддт, ^2J = 12.2 $^3J_{8anti-7}$ = 3.2, $^3J_{8anti-9}$ = 3.1, $^4J_{8anti-10endo}$ = 1.0, H_{anti}) 1.95 (дтт, ^2J = 12.2, $^3J_{8syn-7}$ = 3.5, $^3J_{8syn-9}$ = 3.4, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.6, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.6, H_{syn})	1.87 (ддт, ^2J = 12.1 $^3J_{8anti-7}$ = 3.3, $^3J_{8anti-9}$ = 3.2, $^4J_{8anti-10endo}$ = 1.0, H_{anti}) 1.95 (дтт, ^2J = 12.1, $^3J_{8syn-7}$ = 3.4, $^3J_{8syn-9}$ = 3.3, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.6, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.6, H_{syn})
9	2.41 (м)	2.36 (м)	2.48 (м)	2.48 (м)
10	3.86 (ддд, ^2J = 15.4, $^3J_{10exo-9}$ = 7.2, $^4J_{10exo-11exo}$= 1.1, H_{exo}) 4.02 (дт, ^2J= 15.4, $^3J_{10endo-9}$ = 1.1, $^4J_{10endo-8anti}$ = 1.0, H_{endo})	3.81 (ддд, ^2J = 15.3, $^3J_{10exo-9}$ = 6.7, $^4J_{10exo-11exo}$= 0.9, H_{exo}) 4.01 (дт, ^2J=15.3, $^3J_{10endo-9}$ = 1.0, $^4J_{10endo-8anti}$ = 0.9, H_{endo})	3.88 (ддд, ^2J = 15.4, $^3J_{10exo-9}$ = 6.9, $^4J_{10exo-11exo}$= 1.1 H_{exo}) 4.08 (дт, ^2J=15.4, $^3J_{10endo-9}$ = 1.0, $^4J_{10endo-8anti}$ = 1.0, H_{endo})	3.89 (ддд, ^2J = 15.4, $^3J_{10exo-9}$ = 6.5, $^4J_{10exo-11exo}$= 1.1 H_{exo}) 4.03 (дт, ^2J=15.4, $^3J_{10endo-9}$ = 1.1, $^4J_{10endo-8anti}$ = 1.0, H_{endo})
11	2.39 (ддд, ^2J = 11.1, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, $^4J_{11exo-10exo}$= 1.1, H_{exo}) 2.89 (ддт., ^2J = 11.1, $^3J_{11endo-9}$ = 3.4, $^4J_{11end\ o-13end\ o}$= 1.6, $^4J_{11end\ o-8syn}$= 1.7, H_{endo})	2.13 (ддд, ^2J = 10.6, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, $^4J_{11exo-10exo}$ = 0.9, H_{exo}) 3.13 (ддт, ^2J = 10.6, $^3J_{13endo-7}$ = 3.2, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.7, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.6, H_{endo})	2.52 (ддд, ^2J = 10.8, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, $^4J_{11ex\ o-10ex\ o}$= 1.1, H_{exo}) 3.04 (ддт., ^2J = 10.8, $^3J_{11endo-9}$ = 3.3, $^4J_{11end\ o-13end\ o}$= 1.6, $^4J_{11end\ o-8syn}$= 1.6, H_{endo})	2.34 (ддд, ^2J = 11.0, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, $^4J_{11ex\ o-10ex\ o}$= 1.1, H_{exo}) 3.08 (ддт., ^2J = 11.0, $^3J_{11endo-9}$ = 3.3, $^4J_{11end\ o-13end\ o}$= 1.7, $^4J_{11end\ o-8syn}$= 1.6, H_{endo})
13	2.15 (дд, ^2J = 10.5, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, H_{exo}) 3.07 (ддт, ^2J = 10.5, $^3J_{13endo-7}$ = 3.4, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.6, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.6, H_{endo})	2.41 (дд, ^2J = 10.5, $^3J_{13exo-7}$ = 1.8, H_{exo}) 2.88 (ддт, ^2J = 10.5, $^3J_{13endo-7}$ = 3.4, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.7, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.7, H_{endo})	2.38 (дд, ^2J = 11.1, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, H_{exo}) 2.98 (ддт, ^2J = 11.1, $^3J_{13endo-7}$ = 3.3, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.6, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.6, H_{endo})	2.54 (дд, ^2J = 10.9, $^3J_{11exo-9}$ = 2.2, H_{exo}) 2.95 (ддт, ^2J = 10.9, $^3J_{13endo-7}$ = 3.4, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.7, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.6, H_{endo})
14	2.35 (д, 2H, $^3J_{14A(B)-15}$ = 6.1, $H_{A(B)}$)	2.25 (дд, ^2J = 13.1, $^3J_{14A-15}$ = 8.6, H_A) 2.39 (дд, ^2J = 13.1, $^3J_{14B-15}$ = 3.8, H_B)	2.27 (дд, ^2J = 12.8, $^3J_{14A-15}$ = 8.1, H-A) 2.43 (дд, ^2J = 12.8, $^3J_{14B-15}$ = 4.7, H-B)	2.20 (дд, ^2J = 12.8, $^3J_{14A-15}$ = 8.2, H-A) 2.45 (дд, ^2J = 12.8, $^3J_{14B-15}$ = 4.5, H-B)
15	4.48 (т, $^3J_{15-14A(B)}$ = 6.1)	4.56 (дд, $^3J_{15-14A}$ = 3.8, $^3J_{15-14B}$ = 8.6)	3.02 (дд, $^3J_{15-14A}$ = 8.1, $^3J_{15-14B}$ = 4.7)	3.04 (дд, $^3J_{15-14A}$ = 8.2, $^3J_{15-14B}$ = 4.5)
β-C_{Ad}	1.39 (уш.д, 3H, ^2J = 13.0, H_A) 1.44 (уш.д, 3H, ^2J = 13.0, H_B)	1.38 (уш.д, 3H, ^2J = 12.3, H_A) 1.45 (уш.д, 3H, ^2J = 12.3, H_B)	1.43 (уш.д, 3H, ^2J = 12.8, H_A) 1.50 (уш.д, 3H, ^2J = 12.8, H_B)	1.45 (уш.д, 3H, ^2J = 12.9, H_A) 1.50 (уш.д, 3H, ^2J = 12.9, H_B)
γ-C_{Ad}	1.89 (м, 3H, H-γ)	1.89 (м, 3H, H-γ)	1.88 (м, 3H, H-γ)	1.90 (м, 3H, H-γ)
δ-C_{Ad}	1.55 (уш.д, 3H, ^2J = 12.0, H_A) 1.65 (уш.д, 3H, ^2J = 12.0, H_B)	1.55 (уш.д, 3H, ^2J = 11.8, H_A) 1.65 (уш.д, 3H, ^2J = 11.8, H_B)	1.60 (уш.д, 3H, ^2J = 12.3, H_A-δ) 1.70 (уш.д, 3H, ^2J = 12.3, H_B-δ)	1.61 (уш.д, 3H, ^2J = 12.8, H_A) 1.71 (уш.д, 3H, ^2J = 12.8, H_B)

Продолжение табл. 2

№	**1** in $CDCl_3$	**4** in $CDCl_3$	**5** in CDCl3	
			5a	**5b**
3	6.42 (дд, ^3J= 9.0, ^4J = 1.2)	6.38 (дд, ^3J=9.0, ^4J=1.2)	6.45 (дд, ^3J = 9.0, ^4J = 1.4)	6.46 (дд, ^3J = 9.0, ^4J = 1.4)
4	7.26 (дд, ^3J = 9.0, ^3J= 6.8)	7.14 (дд, ^3J=6.5, ^3J=9.0)	7.29 (дд, ^3J = 9.0, ^3J = 6.8)	7.29 (дд, ^3J = 9.0, ^3J = 6.9)
5	5.97 (дд, J = 6.8, J = 1.2)	5.85 (дд, ^3J=6.5, ^4J=1.2)	5.96 (дд, ^3J = 6.8, ^4J = 1.4)	5.98 (дд, ^3J = 6.9, ^4J = 1.4)
7	2.93 (м)	2.94 (м)	2.90 (м)	2.94 (м)
8	1.78 (ддт, ^2J = 12.7, $^3J_{8anti-7}$ = 3.2, $^3J_{8anti-9}$ = 3.2, $^4J_{8anti-10endo}$ = 1.1, H_{anti}) 1.88 (дтт, ^2J = 12.7, $^3J_{8syn-7}$ = 3.5, $^3J_{8syn-9}$ = 3.5, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.6, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.8, H_{syn})	1.75 (ддт, ^2J = 12.8, $^3J_{8anti-7}$ = 3.2, $^3J_{8anti-9}$ = 3.2, $^4J_{8anti-10endo}$ = 1.0, H_{anti}) 1.87 (дтт, ^2J = 12.8, $^3J_{8syn-7}$ = 3.4, $^3J_{8syn-9}$ = 3.4, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.7, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.7, H_{syn})	1.75 (ддт, ^2J = 12.4, $^3J_{8anti-7}$ = 3.1, $^3J_{8anti-9}$ = 3.1, $^4J_{8anti-10endo}$ = 1.0, H_{anti}) 1.87 (дтт, ^2J = 12.4, $^3J_{8syn-7}$ = 3.6, $^3J_{8syn-9}$ = 3.5, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.7, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.8, H_{syn})	1.73 (дт, ^2J = 12.7, $^3J_{8anti-7}$ = 3.0, $^3J_{8anti-9}$ = 3.0, H_{anti}) 1.84 (дтт, ^2J = 12.7, $^3J_{8syn-7}$ = 3.4, $^3J_{8syn-9}$ = 3.4, $^4J_{8syn-11endo}$ = 1.7, $^4J_{8syn-13endo}$ = 1.7, H_{syn})
9	2.43 (м)	2.43 (м)	2.41 (м)	2.34 (м)
10	3.90 (ддд, ^2J = 15.4, $^3J_{10exo-9}$ = 6.7, $^4J_{10exo-11exo}$ = 1.0 H_{exo}) 4.08 (дт, ^2J=15.4, $^3J_{10endo-9}$ = 1.1, $^4J_{10endo-8anti}$ = 1.1 H_{endo})	3.82 (ддд, ^2J = 15.2, $^3J_{10exo-9}$ = 6.1, $^4J_{10exo\ 11exo-}$ = 1.2, H_{exo}-10) 3.90 (дт, ^2J = 15.2, $^3J_{10endo-9}$ = 1.0, $^4J_{8anti-10endo}$ = 1.0, H_{endo})	3.87 (ддд, ^2J = 15.4, $^3J_{10exo-9}$ = 6.7, $^4J_{10exo\ 11exo-}$ = 1.1, H_{exo}) 4.02 (дт, 1H, ^2J = 15.4, $^3J_{10endo-9}$ = 1.1, $^4J_{10endo-8anti}$ = 1.0, H_{endo})	3.79 (ддд, ^2J = 15.4, $^3J_{10exo-9}$ = 6.5, $^4J_{10exo\ 11exo-}$ = 1.0, H_{exo}) 3.81 (дт, ^2J = 15.4, $^3J_{10endo-9}$ = 1.0, $^4J_{10endo-8anti}$ = 1.1, H_{endo})
11	2.63 (ддд, ^2J = 10.8, $^3J_{11exo-9}$ = 2.0, $^4J_{11ex\ o-10ex\ o}$ = 1.0, H_{exo}) 2.88 (ддт., ^2J = 10.8, $^3J_{11endo-9}$ = 3.1, $^4J_{11end\ o-13end\ o}$ = 1.7, $^4J_{11end\ o-8syn}$ = 1.6, H_{endo})	2.61 (ддд, ^2J = 10.6, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, $^4J_{11exo-10exo}$ = 1.2, H_{exo}) 2.92 (ддт, ^2J = 10.6, $^3J_{11endo-9}$ = 3.4, $^4J_{11endo-8syn}$ = 1.7, $^4J_{11endo-13endo}$ = 1.8, H_{endo})	2.53 (ддд, ^2J = 10.7, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, $^4J_{11exo-10exo}$ = 1.1,H_{exo}) 2.91 (ддт, ^2J = 10.7, $^3J_{11endo-9}$ = 3.5, $^4J_{11endo-8syn}$ = 1.8, $^4J_{11endo-13endo}$ = 1.8, H_{endo})	2.39 (ддд, ^2J = 10.7, $^3J_{11exo-9}$ = 2.2, $^4J_{11exo-10exo}$ = 1.0, H_{exo}) 2.89 (ддт, ^2J = 10.7, $^3J_{11endo-9}$ = 3.3, $^4J_{11endo-8syn}$ = 1.7, $^4J_{11endo-13endo}$ = 1.6, H_{endo})
13	2.61 (дд, ^2J = 10.7, $^3J_{11exo-9}$ = 2.1, H_{exo}) 2.81 (ддт, ^2J = 10.7, $^3J_{13endo-7}$ = 3.6, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.7, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.8, H_{endo})	2.62 (дд, ^2J = 10.5, $^3J_{13exo-7}$ = 2.0, H_{exo}) 2.83 (ддт, ^2J = 10.5, $^3J_{13endo-7}$ = 3.5, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.8, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.7, H_{endo})	2.38 (дд, ^2J = 10.4, $^3J_{13exo-7}$ = 2.0, H_{exo}) 3.01 (ддт, ^2J = 10.4, $^3J_{13endo-7}$ = 3.6, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.8, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.8, H_{endo})	2.51 (дд, ^2J = 10.3, $^3J_{13exo-7}$ = 1.8, H_{exo}) 2.97 (ддт, ^2J = 10.3, $^3J_{13endo-7}$ = 3.4, $^4J_{13endo-11endo}$ = 1.6, $^4J_{13endo-8syn}$ = 1.7, H_{endo})
14	3.03 (д, ^2J = 14.6, H-A) 3.23 (д, ^2J = 14.6, H-B)	3.52 (д, ^2J = 14.5, H-A) 3.62 (д, ^2J = 14.5, H-B)	2.46 (дд, ^2J = 13.4, $^3J_{14A-15}$ = 4.6, H-A) 2.71 (дд, ^2J = 13.4, $^3J_{14B-15}$ = 8.8, H-B)	2.48 (дд, ^2J = 13.1, $^3J_{14A-15}$ = 6.4, H-A) 2.67 (дд, ^2J = 13.1, $^3J_{14B-15}$ = 7.2, H-B)
15	-	-	5.75 (дд, $^3J_{15-14A}$ = 4.6, $^3J_{15-14B}$ = 8.8)	5.72 (дд, $^3J_{15-14A}$ = 6.4, $^3J_{15-14B}$ = 7.2)
C_{Ad} или C_{Ph}	1.64 (уш.с, 3H, H-β), 1.92 (м, 3H, H-γ), 1.58 (уш.д, 3H, ^2J = 12.9, H_A-δ), 1.66 (уш.д, 3H, ^2J = 12.9, H_B-δ)	7.77-7.46 (м, 5H, H - Ph)	7.15-7.28 (м, 5H, H - Ph)	7.03-7.27 (м, 5H, H - Ph)

Ключевым при отнесении сигналов является наличие в спектрах HHCOSY кросс-корреляционных пиков указывающих на вицинальные взаимодействия между протонами при C11 и C9, C13 и C7, C10 и C9. Узловые протоны при C7 и C9 дают уширенные за счет КССВ сигналы, имеют ХС порядка 2.9 и 2.4 мд. соответственно и является удобной меткой при определении картины скалярных взаимодействий в двумерных спектрах. Искажение 3,7-диаза[3.3.1]бициклононанового скелета в цитизине, связанное с частично ароматическим характером пиридонового кольца, приводит к изменению диэдральных углов. Так из-за уплощения C10-N1-C6 крыла диэдральные углы H_{exo}C10-HC9 и H_{endo}C10-HC9 становятся порядка 36° и 80°, что подтверждается наблюдаемыми константами: ~6.5 Гц, ~1.0 Гц.

Одним из критериев отнесения сигналов в конформационно жестких каркасах является наличие дальних констант спин-спинового взаимодействия (КССВ). Проведение специальных процедур (подбор взвешивающей функции, deconvolution, симуляции и итерации) позволяет провести анализ тонкой структуры спектров и выявить дальние КССВ. Для всех исследуемых соединений между endo-протонами при C11 и C13 углеродных атомах, H_{exo}C11 и H_{exo}C10,

$H_{endo}C10$ и $H_{anti}C8$, $H_{endo}C11$ и $H_{syn}C8$, а также HC7 и HC9 наблюдаются КССВ порядка 1.7-1.0 Гц. Комбинация двумерных методик (HHCOSY, COSY45, и COSYLR) позволяет отличить скалярные взаимодействия 3 и 4 порядка и установить дальние взаимодействия. Точное и полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР 1H в сочетании с анализом спектров гетероядерной корреляции позволяет сделать отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C.

Установлено, что конфигурация хирального центра в заместителе при азоте влияет на величины ХС C11и C13 и их протонов относительно незамещенного цитизина (δ_{C11} = 52.9 мд, δ_{C13} = 53.9 мд)[3] или соответствующего N-метилзамещенного кетона. Причем дополнительное приращение ХС (дезэкранирование) для диастереомера с одной конфигурацией хирального центра в заместителе увеличивает значение ХС углерода C11 больше чем C13. Для диастереомера с другой конфигурацией хирального центра больше добавляется ХС углеродного атома C13. Подобным же образом изменяются ХС exo- и endo- протонов при C11 и C13. Так для диастереомера **2a**, где углеродный атом C11 имеет относительно больший ХС (δ_C = 61.84 мд.) протоны при нем испытывают слабое влияние на ХС и имеют меньшую разницу ХС (δ_{Hexo}=2.39 мд., δ_{Hendo}=2.89 мд.), чем exo- и endo- протоны (δ_{Hexo}=2.15, δ_{Hendo}=3.07) при C13 (δ_C = 59.19 мд). Для другого стереоизомера **2b** наблюдается обратная картина: ХС углерода C11 (δ_C = 59.06 мд.), ХС протонов при нем - δ_{Hexo}=2.13 мд., δ_{Hendo}=3.13 мд; ХС углерода C13 (δ_C = 62.02 мд.) соответствующие exo- и endo- протоны - δ_{Hexo}=2.41 мд., δ_{Hendo}=2.88 мд.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсных спектрометрах "Bruker" AM-300 и "Bruker" AMX-300 с рабочей частотой 300 МГц (^1H) и 75 МГц (^{13}C). Режимы съемок выбирались для получения максимального разрешения. Использовались дейтерированные растворители: $CDCl_3$, $(CD_3)_2CO$, C_6D_6, CD_3OD.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C, ^1H приведены в м.д. относительно сигнала тетраметилсилана (ТМС). Задержка между импульсными последовательностями устанавливалась для достижения полной релаксации. С целью увеличения цифрового разрешения применялось дополнение нулями и умножение Фурье-образа спектра на гауссову функцию (GB=0.2 LB= -2 Hz). Симуляция и итерация спектров проводилась с использованием программ NMRSIM[62] и DAISY[63] програмного обеспечения TOPSPIN 2.0 (demo-версия). Двумерные спектры ЯМР ^1H записаны в стандартных режимах (размер матрицы 1K на 512 эксп.) многоимпульсных последовательностей програмного обеспечения прибора (XWINNMR, Version 3.1). В спектрах COSYLR фиксированная задержка выбиралась длительностью 200 мс (d6 = 0.25*J) с целью увеличения интенсивности кросс-пиков дальних взаимодействий. В спектрах гетероядерной корреляции (CHCORR, размер матрицы 1K на 256 эксп.) рефокусирующая задержка оптимизирована под наблюдение J_{CH}=140 Гц.

Библиографический список

1 Takamatsu S., Saito K., Ohmiya S., Ruangrungsi N., Murakoshi I. // *Phytochemistry.* **1991**. *T. 30*. С. 3793.

2 Asres K., Phillipson J.D., Mascagni P. // *Phytochemistry.* **1986**. *T. 25*. С. 1449.

3 El -Shazly A., Sarg T., Ateya A., Abdel Aziz E, Witte L., Wink M. // *Pharmazie.* **1996**. *T. 10*. С. 768.

4 Lenka Munoz Ph.D. Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universitat, Bonn, 2005.

5 Хакимова Т.В, Пухлякова О.А., Шавалева Г.А., Фатыхов А.А., Васильева Е.В., Спирихин Л.В. // *Химия природных соединений.* **2001**. *Т. 4*. С. 301.

6 Шишкин Д.В., Шаймуратова А.Р., Лобов А.Н., Байбулатова Н.З., Спирихин Л.В., Юнусов М.С., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Докичев В.А. // *Химия природных соединений.* **2007**. *Т. 2*. С. 157.

[62] The NMRSIM program is manufacturated by Bruker Biospin GmbH 2006, Version 4.6.

[63] The DAISY program is manufacturated by Bruker BioSpin GmbH 2007, Version 2.0.0

Адсорбционные явления на поверхности скелетного никеля в ходе реакции жидкофазной гидрогенизации замещенных нитрохлорбензолов

Лопаткин Е.В., Лефедова О.В., Улитин М.В.

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф.Энгельса,7, Иваново.
Тел: 4932 32 73 97; E-mail: physchem@isuct.ru

Проведено исследование адсорбционных свойств поверхности скелетного никеля в ходе реакции жидкофазной гидрогенизации замещенных нитрохлор– и аминохлорбензолов. Полученные результаты свидетельствуют о том, скорость и селективность реакций гидрогенизации замещенных нитрохлорбензолов в значительной степени определяется составом растворителя – второго компонента жидкофазных каталитических систем. Изменение селективности реакций гидрогенизации замещенных нитро- и аминохлорбензолов может быть обусловлено изменением адсорбционных свойств поверхности никеля по отношению к водороду под влиянием растворителя.

Разнообразное практическое применение замещенных аминобензолов, содержащих хлор в бензольном кольце, вызывает постоянный интерес различных авторов к исследованиям механизма и кинетики реакций жидкофазной гидрогенизации галоидзамещенных нитробензолов.

Выходы целевых продуктов при гидрогенизации галоидзамещенных нитробензолов понижают процессы дегалоидирования хлораминобензолов. Оптимальными катализаторами реакции гидрогенизации нитрохлорсоединений, обеспечивающими минимальные степени дегалоидирования, являются катализаторы на основе Pt, Ru, Ir[1].

Отличительной особенностью процессов адсорбции водорода на каталитически активных поверхностях является образование различных адсорбционных состояний, или индивидуальных форм адсорбированного водорода, наличие которых и определяет физико-химические свойства катализаторов гидрогенизации на основе переходных металлов. Процесс адсорбции водорода протекает с образованием индивидуальных форм адсорбата, отличающихся типом и энергией связи с поверхностью. Водород на никеле адсорбируется в молекулярной слабосвязанной форме α, атомарной неионизированной γ и атомарной ионизированной прочносвязанной форме β, между которыми в поверхностных слоях катализатора устанавливается равновесие[2,3].

Рассмотрено влияние природы и состава растворителя на закономерности адсорбции водорода, а также установлена взаимосвязь характеристик адсорбционных состояний и скоростей реакций жидкофазной каталитической гидрогенизации. Наиболее существенное влияние на направление и параметры поверхностных равновесий форм оказывают донорная способность и кислотно-основные свойства среды.

Селективность реакций гидрогенизации определяют свойства активной поверхности катализаторов, состояние водорода и гидрируемых соединений в растворе и поверхностном слое, а также закономерности стадий гомогенных промежуточных взаимодействий.

Результаты исследований кинетики гидрогенизации замещенных нитрохлорбензолов на катализаторах различной природы позволяют сделать вывод о взаимосвязи селективности реакций и энергетических характеристик адсорбированного водорода. Наибольшей селективностью гидрогенизации по аминохлорбензолам обладают катализаторы на основе иридия. Вероятно, что в реакциях дегалоидирования наиболее активны прочносвязанные атомарные ионизированные формы адсорбированного водорода.

Очевидно, определяемые природой металла количественные соотношения поверхностных концентраций форм водорода, в частности, низкие величины адсорбции β–формы, обладающей нуклеофильными свойствами, создают оптимальные энергетические соотношения, отвечающие высокой селективности гидрогенизации замещенных нитрохлорбензолов на иридии и катализаторах на его основе. Катализаторы на основе платины и никеля, поверхностные концентрации прочносвязанных β–адсорбционных форм водорода в которых весьма значительны, характеризуются параметрами селективности в реакциях гидрогенизации замещенных нитрохлорбензолов более высокими, чем у палладия, но существенно более низкими, чем у иридия.

На наш взгляд, изменение адсорбционных свойств поверхности никеля по отношению к водороду является основной причиной резкого роста селективности реакций гидрогенизации изомеров нитрохлорбензола в кислых растворах. Адсорбционно–калориметрические исследования свидетельствуют о том, что pH водных растворов вызывает количественное перераспределение величин адсорбции индивидуальных форм водорода. В щелочных средах с pH>12 водород на поверхности скелетного никеля адсорбирован, в основном, в виде

атомарных γ– и β–форм водорода, причем величина адсорбции β–формы составляет 50÷80 % от общего содержания водорода в катализаторе. В кислых растворах адсорбционные равновесия смещаются в сторону образования молекулярных слабосвязанных индивидуальных форм водорода. В растворах с pH=5,45 поверхностная концентрация β–формы водорода не превышает 15 % от емкости плотноупакованного монослоя поверхности скелетного никеля. Величины адсорбции β–формы водорода в водных растворах и степени дегалоидирования замещенных нитрохлорбензолов в условиях реакций гидрогенизации, проведенных в водно–спиртовых средах, с ростом pH изменяются симбатно. Проведенное сопоставление подтверждает вывод о нуклеофильном характере дегалоидирования и высокой реакционной способности прочносвязанных ионизированных β–форм адсорбированного водорода в реакциях отщепления хлора. Влияние природы и состава растворителя на селективность гидрогенизации замещенных нитрохлорбензолов сводится прежде всего к изменению количественных соотношений между величинами адсорбции индивидуальных форм водорода, адсорбированных на поверхности катализатора, приводящему к снижению поверхностных концентраций реакционноспособных прочносвязанных β–форм водорода, активных в реакциях дегалоидирования замещенных аминохлорбензолов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности регулирования селективности каталитических систем на основе скелетного никеля для реакций гидрогенизации замещенных нитрохлорбензолов варьированием природы и состава растворителя. В оптимальных растворителях на скелетном никеле степень дегалоидирования может снижаться до 0,05% и имеет значения близкие к степени дегалоидирования на иридиевых катализаторах.

Библиографический список

1 Savchenko V.I., Makaryan I.A., Dorokhov V.G. // Platinum metals review. **1997**. *v. 41, №4*. P.176.
2 Савченко В.И., Боресков Г.К // Кинетика и катализ. **1968**. *Т. 9.* С. 142
3 Christmann K.R. // Hydrogen Effects in Catalysis : Fundamentals and Practical Applications. **1988.** P. 450.

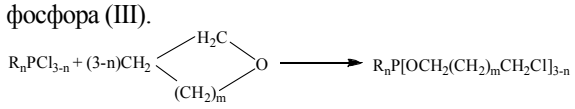
Реакции оксациклоалканов с хлоридами фосфора (III-V)

Митрасов Ю.Н., Смолина И.Н., Савинова Н.П., Кондратьева О.В., Лукичева Н.А., Фролова М.А.

Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева,г. Чебоксары город. Факс: 8352620312; тел(8352)62-03-12; E-mail: rektorat@chgpu.edu.ru

Введение

Известно, что циклические простые эфиры и ацетали способны фосфорилироваться галогенидами фосфора. Так, оксираны, оксетаны, 1,3-диоксоланы и 1,3-диоксаны реагируют с хлоридами фосфора (III) с разрывом связи С-О [1,2]. При этом в зависимости от соотношения реагентов трех- и четырехчленные гетероциклы приводят к получению как эфирохлорангидридов, так и средних эфиров кислот фосфора (III).



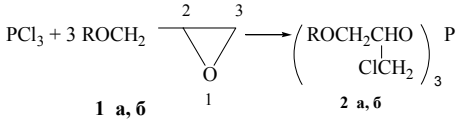
В случае 1,3-диоксоланов и диоксанов осуществляется разрыв связи у О,О-дизамещенного атома углерода.

К продуктам С-фосфорилирования приводят реакции оксоланов, 1,3-диоксоланов, γ-бутиролактонов, ди- и тетрагидропиранов с пятихлористым фосфором [3]. При этом в случае тетрагидрофурана и пиранов гетеро- цикл не разрывается.

Однако, несмотря на обилие работ в этой области многие синтетические аспекты вышеописанных реакций изучены явно недостаточно. В частности, практически отсутствуют сведения по использованию алкенилоксиранов, а также по превращению первичных продуктов реакций кислородсодержащих гетероциклов с пятихлористым фосфором под воздействием третьих реагентов. В связи с этим целью работы явилось изучение реакций алкенилоксиоксиранов с хлоридами фосфора (III-V), а также превращений аддуктов пятихлористого фосфора и оксоланов с карбонильными соединениями, а также производными неорганических кислот.

Результаты и обсуждение

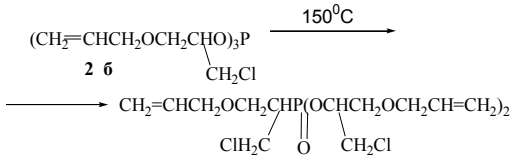
Нами найдено, что реакции винил- и аллилоксиметилоксиранов (**1а**,**б**) с трихлоридом фосфора сопровождаются разрывом цикла по связи О – C^3 и при мольном соотношении реагентов 3:1 приводят к получению три[2-аллил(или винил)окси-1-хлорметилэтил]фосфитов (**2а**,**б**).



1 а, б **2 а, б**

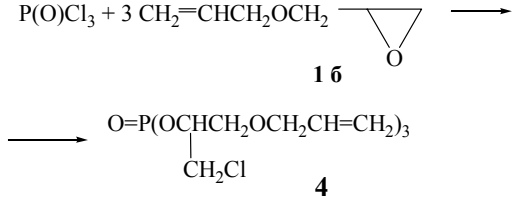
R= -CH=CH_2(а), -CH_2-CH=CH_2(б)

При нагревании фосфита (**2б**) при 150ºС происходит изомеризация по схеме внутримолекулярной реакции Арбузова:



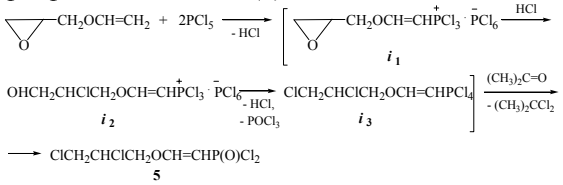
3

При действии на оксираны (**1а,б**) хлорокиси фосфора также происходит раскрытие цикла. Так. в мягких условиях (–5-0 °С) и мольном соотношении реагентов 3:1 в присутствии хлористого бензилтриэтиламмония, из аллилглицидилового эфира по данным ИК, ЯМР ^{1}Н спектроскопии, рефрактометрии, а также – элементного и функционального анализов был получен трис(2-аллилокси-1-хлорметилэтил)фосфат (**4**).



1 б **4**

При действии пентахлорида фосфора на оксираны (**1а**,**б**) наряду с гетероциклом возможно участие в реакции и двойной связи, что наиболее ярко наблюдается в случае винилглицидилового эфира (**1а**). При смешении компонентов в мольном соотношении 1:2 и температуре 0-5°С вначале, по-видимому, происходит образование кристаллического аддукта (***i*** $_1$), который вследствие взаимодействия с эпоксигруппой или, что более вероятно, с хлоргидрином (***i*** $_2$), образующимся в результате взаимодействия оксирана с хлористым водородом, выделившимся на первой стадии процесса, превращается в фосфоран (***i*** $_3$). Обработка фосфорана (***i*** $_3$) ацетоном приводит к дихлорангидриду 2-(2,3-дихлорпропилокси)винил фосфоновой кислоты (**5**).



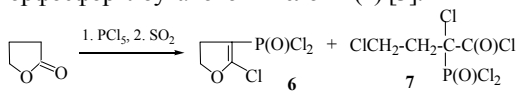
5

Строение образовавшегося дихлорангидрида (**5**) подтверждали данными ЯМР^1 Н, ^{31}Р и ИК спектров. В спектре ЯМР^1 Н наблюдается характерное для АВХ-спиновой системы расщепление сигналов: триплет с δ 7,48 м.д., $^3J_{HH} = {}^3J_{PH}$ = 13,0 Гц, соответ-

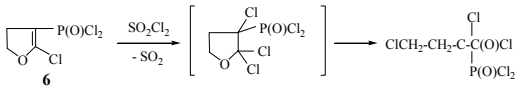
ствующий β-этиленовому протону, и дуплет дуплетов с δ 5,60 м.д., $^2J_{PH}$ 22,0 Гц, характерный для α-этиленового протона винильной группы. Протоны хлорметильной и оксиметиленовой групп имеют химические сдвиги, равные 4,35 и 3,86 м.д. соответственно. В ИК спектре имеются интенсивные полосы поглощения, характерные для колебаний C=C, P=O, C-O-C= и P-Cl связей.

В случае аллилглицидилового эфира (**1б**) при действии пятихлористого фосфора происходит лишь О-фосфорилирование, что легко объясняется пониженной активностью аллильной группы [4]. Так, при использовании избытка оксирана (**1б**) был получен фосфат (**4**).

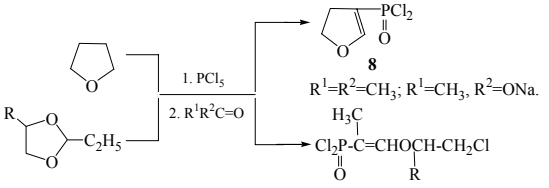
Известно, что при взаимодействии γ-бутиролактона с пятихлористым фосфором образуются дигидрофуран (**6**) и хлорангидрид 2,4-дихлор-2-дихлорфосфорилбутановой кислоты (**7**) [3].



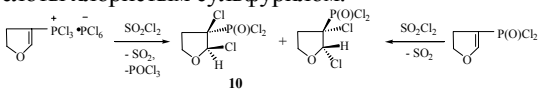
Нами показано, что при обработке промежуточного аддукта γ-бутиролактона и пятихлористого фосфора хлористым сульфурилом образуется только хлорангидрид (**7**) (δ_P 37.0 м.д.). Последний был получен также взаимодействием дихлорангидрида 5-хлор-2,3-дигидрофурил-4-фосфоновой кислоты (**6**) с хлористым сульфурилом.



Необходимый для этой реакции дихлорангидрид (**6**, δ_P 23 м.д.) был синтезирован нами при проведении реакции γ-бутиролактона с пятихлористым фосфором в среде абсолютного 1,4-диоксана и последующей обработке образующегося аддукта ацетоном при температуре 10-20°C. Оказалось, что применение карбонильных соединений дает хорошие результаты и в случае аддуктов пятихлористого фосфора с тетрагидрофураном, а также 1,3-диоксоланами.



В отличие от γ-бутиролактона аддукт пятихлористого фосфора с тетрагидрофураном при действии хлористого сульфурила приводит к циклическому дихлорфосфонату (**10**). Последний по данными ЯМР^1 H и ^{31}P спектров образуется в виде смеси диастереомеров. Соединение (**10**) было получено также при хлорировании дихлорангидрида 2,3-дигидрофурил-4-фосфоновой кислоты хлористым сульфурилом.



Установлено, что водные растворы фосфонатов (3), фосфатов (4) и фосфина оксида (8а) оказывают стимулирующее действие на всхожесть семян злаковых и овощных культур.

Экспериментальная часть

Три(2-аллилокси-1-хлорметилэтил)фосфит (2б)

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещали 2 г треххлористого фосфора, охлаждали до -10÷-15ºС и по каплям прибавляли 4.8 г эфира (**1б**). Затем перемешивали при комнатной температуре 2 часа и выдерживали реакционную смесь при давлении 10 мм рт. ст. и температуре 50-60ºС до постоянной массы. Получили 6.1 г (30%) фосфита (**2б**), $n^{20}{}_D$ 1.4958, $d^{20}{}_4$ 1.2036. MR_D 116.32, выч. 116.52. Найдено, % : Cl 22.21, P 6.43. $C_{18}H_{30}Cl_3O_6P$. Вычислено, % : Cl 22.17, P 6.45.

Три(2-аллилокси-1-хлорметилэтил)фосфонат (3)

В двугорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником, помещали 2.4 г три(2-аллилокси-1-хлорметилэтил) фосфита и в течение 1 часа выдерживали при температуре 150 ºС. Получили 2.3 г (96%) фосфоната (**3**) $n^{20}{}_D$ 1.5042, $d^{20}{}_4$ 1.2097. MR_D 117.33, выч. 117,09. Найдено, % : Cl 22.21, P 6.43. $C_{18}H_{30}Cl_3O_6P$. Вычислено, % : Cl 22.17, P 6.45.

Три(2-аллилокси-1-хлорметилэтил)фосфат (4)

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой помещали 1.7 г хлорокиси фосфора и 0.05 г триэтилбензиламмоний хлорида. Затем при -5-6ºС по каплям прибавляли 3.5 г аллилглицидилового эфира. Далее реакционную смесь нагревали до 90ºС на водяной бане в течение 1 часа. Затем добавляли дихлорметан и промывали последовательно водой, 5% раствором гидроксида натрия, вновь водой. Высушивали безводным сульфатом натрия, дихлорметан отгоняли при температуре 40ºС. Полученное соединение выдерживали при давлении 10 мм рт. ст. и температуре 100ºС до постоянной массы. Получили 4.6 г (31%) фосфата (**4**) $n^{20}{}_D$ 1.5001, $d^{20}{}_4$ 1.2257. MR_D 118.93, выч. 118.73. Найдено, % : Cl 21.56, P 6.18. $C_{18}H_{30}Cl_3O_7P$. Вычислено, % : Cl 21.49, P 6.26.

Дихлорангидрид 2-(2,3-дихлорпропокси)винилфосфоновой кислоты (5)

К суспензии 20,8 г тонкоизмельченного пятихлористого фосфора в 50 мл абсолютного бензола при интенсивном перемешивании и охлаждении до 0ºС прибавляли по каплям 5 г винилглицидилового эфира. Затем перемешивали реакционную массу при температуре 0-20ºС в течение 2 ч. При этом наблюдалось постепенно растворение образовавшегося кристаллического аддукта с последующим расслоением смеси. После добавления 2 г ацетона образуется раствор, перегонкой которого получили 6,9 г (51%) целевого продукта т. кип. 166-167ºС (1 мм рт. ст.), $n^{20}{}_D$ 1.5355, $d^{20}{}_4$ 1.5582. ИК спектр, 3070, 1620, 1600 (CH=CH), 1270 (P=O), 1220 (COC=), 565,

535 (P-Cl). Найдено, % : Cl 52.35, P 11.49. $C_5H_7Cl_4O_2P$. Вычислено, % : Cl 52.16, P 11.39.

Дихлорангидрид 5-хлор-2,3-дигидрофурил-4-фосфоновой кислоты (6)

К суспензии 150 г тонкоизмельченного пятихлористого фосфора в 100 мл 1,4-диоксана при охлаждении до 5-10ºС прибавляли по каплям 15 г γ-бутиролактона. Затем выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч и при 40ºС – 1 ч. К образовавшемуся аддукту постепенно прибавляли 20 г ацетона при температуре 10-15ºС. Окончание реакции определяли по полному растворению кристаллов. Последующей перегонкой получали 18,6 г (34%) целевого продукта т. кип. 112-114ºС (0,5 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5360. Найдено, % : Cl 47.93, P 14.05. $C_4H_4Cl_5O_2P$. Вычислено, % : Cl 48.04, P 13.99.

Хлорангидрид 2,4-дихлор-2-дихлорфосфорил-бутановой кислоты (7)

а) К суспензии 110 г тонкоизмельченного пятихлористого фосфора в 100 мл бензола при охлаждении до 5-10ºС прибавляли по каплям 15 г γ-бутиролактона. Затем выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч и при 40ºС – 1 ч. К образовавшемуся аддукту постепенно прибавляли 71 г хлористого сульфурила с такой скоростью, чтобы в реакторе температура не превышала 25ºС. Окончание реакции определяли по полному растворению кристаллов. Последующей перегонкой получали 13,8 г (27%) целевого продукта т. кип. 125-127ºС (2,5 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5452, d^{20}_4 1.6907. Спектр ЯМР^{31}Р, δ, м. д. : 37. ИК спектр (ν, см$^{-1}$) : 1770 (С=О), 1280 (Р=О), 570 (Р-Cl). Найдено, % : Cl 60.49, P 10.51. $C_4H_4Cl_5O_2P$. Вычислено, % : Cl 60.68, P 10.60.

Аналогично из аддукта тетрагидрофурана и пятихлористого фосфора при действии хлористого сульфурила получали дихлорангидрид 2,3-дигидрофурил-3-фосфоновой кислоты (**10**). Выход 69%, т. кип. 115-117ºС (2 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5410, d^{20}_4 1.6438. Найдено, % : Cl 54.84, P 11.93. $C_4H_5Cl_4O_2P$. Вычислено, % : Cl 54.99, P 12.01.

б) К раствору 20 г дихлорангидрида 2,3-дигидрофурил-5-хлор-4-фосфоновой кислоты и 20 мл хлороформа при перемешивании и температуре 20ºС по каплям прибавляли 12,2 г хлористого сульфурила, выдерживали 1 ч при температуре 20-30ºС. Перегонкой в вакууме получали 25,4 г (96%) целевого продукта, т. кип. 122-124ºС (3 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5364, d^{20}_4 1.7021. Спектр ЯМР^{31}Р, δ, м. д. : 36.4, 37.0 (смесь *R*,*S*-изомеров). Найдено, % : Cl 18.48, P 3.18. $C_4H_4Cl_5O_2P$. Вычислено, % : Cl 18.60, P 3.25.

Аналогично синтезировали дихлорангидрид 2,3-дихлортетрагидро-фурил-3-фосфоновой кислоты (**10**), выход 70%, т. кип. 112-113ºС (2 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5385, d^{20}_4 1.6421. Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м. д. : 6.30, с, 6.64, д., ^3J (РН) 9 Гц (1Н); 4.15-4.74 м, 2.31-3.63 м (4Н). ИК спектр (ν, см$^{-1}$): 1280 (Р=О), 1110, 1090 (СОС), 590, 560 (Р-Cl). Найдено, % : Cl 55.10, P 11.95. $C_4H_5Cl_4O_2P$. Вычислено, % : Cl 54.99, P 12.01.

Дихлорангидрид 2,3-дигидрофурил-4-фосфоновой кислоты (8)

а) К суспензии 175 г пятихлористого фосфора в 150 мл абсолютного бензола прибавляли при перемешивании и температуре 5-10ºС 20 г тетрагидрофурана. Реакционную смесь выдерживали 12 ч при 20ºС и 3 ч при 40ºС. Образующийся кристаллический аддукт обрабатывали при 10-15ºС С 38,6 г ацетоном. Растворение кристаллов завершилось за 30 мин. Перегонкой в вакууме получали 36,2 г (69,5%) дихлорангидрида (**8**), т. кип. 86-88ºС (0,5 мм рт. ст.), т. пл. 50-51ºС. Спектр ЯМР^{31}Р, δ, м. д. : 25. Найдено, % : Cl 38.15, P 16.47. $C_4H_5Cl_2O_2P$. Вычислено, % : Cl 37.86, P 16.58. Литературные данные [3]: т.кип. 112ºС (7 мм рт. ст.).

б) К суспензии 87 г пятихлористого фосфора в 50 мл абсолютного четыреххлористого углерода при интенсивном перемешивании и охлаждении до 2ºС приливали постепенно 10 г тетрагидрофурана. Затем выдерживали реакционную смесь при 25ºС в течение 25 ч. Образовался плотный кристаллический аддукт, к которому порциями прибавляли 12,2 г ацетата натрия. Отфильтровывали хлорид натрия и перегонкой фильтрата получали 8,1 г (31%) целевого продукта, т. кип. 98-100ºС (3 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5012, d^{20}_4 1.3444. Спектр ЯМР^{31} Р, δ, м. д. : 26. Найдено, % : Cl 37.99, P 16.46. $C_4H_5Cl_2O_2P$. Вычислено, % : Cl 37.86, P 16.58.

Дихлорангидрид 1-метил-2-(2-хлорэтокси)винилфосфоновой кислоты (9а)

К суспензии 49 г тонкоизмельченного пятихлористого фосфора в 50 мл абсолютного бензола прибавляли по каплям при интенсивном перемешивании и охлаждении до 5ºС 8 г 2-этил-1,3-диоксолана. Затем выдерживали реакционную смесь при 25ºС в течение 12 ч и при 30ºС – 24 ч. К образовавшемуся кристаллическому аддукту при 5-10ºС постепенно прибавляли 15,2 мл уксусного альдегида. После гомогенизации смеси перегонкой получали 9,6 г (52%) целевого продукта, т. кип. 133ºС (3 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5164, d^{20}_4 1.4032. Спектр ЯМР^{31}Р, δ, м. д. : 40. Найдено, % : Cl 44.65, P 12.92. $C_5H_8Cl_3O_2P$. Вычислено, % : Cl 44.70, P 13.04.

Дихлорангидрид 1-метил-2-(1-метил-2-хлорэтокси)винилфосфо-новой кислоты (9б)

а) К суспензии 74 г пятихлористого фосфора в 50 мл абсолютного бензола прибавляли при интенсивном перемешивании по каплям 14,1 г 4-метил-2-этил-1,3-диоксолана при температуре 10ºС. Затем выдерживали реакционную смесь при 35ºС в течение 1 ч и обрабатывали кристаллический аддукт при охлаждении 10,4 мл уксусным альдегидом. После гомогенизации смеси перегонкой получали 17,1 г (56%) целевого продукта, т. кип. 123-124ºС (2,5 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5116, d^{20}_4 1.3452. Спектр ЯМР^{31}Р, δ, м. д. : 39,4. Найдено, % : Cl 42.15, P 12.22. $C_6H_{10}Cl_3O_2P$. Вычислено, % : Cl 42.29, P 12.32.

б) К суспензии 52,1 г пятихлористого фосфора в 50 мл абсолютного бензола прибавляли по каплям при интенсивном перемешивании и охлаждении до 5ºС 9,7 г 4-метил-2-этил-1,3-диоксолана. Затем перемешивали реакционную смесь при 20ºС в течение

12 ч и при 30ºС – 1ч. К образовавшемуся кристаллическому аддукту прибавляли постепенно 9,5 г ацетона при температуре 5-7ºС. После гомогенизации смеси перегонкой получали 8,5 г (41%) целевого продукта, т. кип. 128-130ºС (3 мм рт. ст.), n^{20}_D 1.5119, d^{20}_4 1.3379. При охлаждении кристаллизуется, т. пл. 47.5-48.5ºС. Спектр ЯМР^{31}Р, δ, м. д. : 41.

Библиографический список

1 Гефтер Е.Л., Кабачник М.И. *Фосфорорган ические соединения, получаемые на основе циклических окисей* // Успехи химии. **1962**. Т. 31. Вып. 3. С. 285.

2 Газизов М.Б., Хайруллин Р.А. *Реакции хлоридов трехвалентного фосфора с кислородсодержащими органическими реагентами* // Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Сер. Органическая химия. **1990**. Т. 15. С. 1.

3 Фридман С.В., Малков Ю.К. *С-фосфорилиро вание нуклеофилов хлоридами пентакоорди нированного фосфора* // Реакции и методы синтеза органических соединений. М.: Химия, **1986**. Т. 26. С. 106.

4 А. с. 721447 СССР. Способы получения дихлор ангидридов 1-алкокси-3-хлор-1-препен 2-фосфоновой (тиофосфоновой)кислот. / Кормачев В.В., Митрасов Ю.Н., Кухтин В.А., Цивунин В.С. Заявлено 03.05.78; обл. 15.03.80; Бюлл. №10, **1980**.

Синтез производных п-трет-бутил-каликс[4]аренов, содержащих остатки 2-аминоалкилбензимидазолов

Лукьяненко А.П.

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины,65080, Люстдорфская дорога, 86 г. Одесса. Тел: 38(048)795-92-29; E-mail: ximlab@mail.ru

Предложен эффективный метод синтеза симметрично замещенных п-трет-бутил каликс[4]аренов, содержащих по нижнему краю макроцикла фрагменты 2-аминоалкилбензимидазолов, молекулы которых пребывают в конформации конус.

Введение

Один из интенсивно развивающихся разделов химии макроциклических комплексонов составляют каликс[n]арены, способные, подобно циклодекстринам и краун-эфирам, выполнять функции молекулы "хозяина" и селективно связывать как ионы, так и нейтральные молекулы [1]. Среди производных каликс[4]аренов большой интерес представляют аналоги с амидными и ароматическими заместителями, являющиеся хорошими комплексонами по отношению к ионам щелочных, щелочноземельных и переходных металлов.

Результаты и обсуждение

Для получения лигандов способных связывать катионы d-элементов, в частности ионы меди Cu^{2+}, цинка Zn^{2+}, железа Fe^{2+} и Fe^{3+}, кобальта Co^{2+}, никеля Ni^{2+}, интерес представляют производные каликсаренов, заместители которых содержали бы остатки имидазола и бензимидазола. Такие соединения могут быть получены по классической методике, на примере взаимодействия п-трет-бутилкаликс[4]арена с 2-хлорметилбензимидазолом, в присутствии карбоната калия как основания. Однако, этот метод оказался неэффективным для получения бензимидазолилзамещенных п-трет-бутилкаликс[4] аренов, из-за неоднозначности протекания реакции, идущей с образованием смеси продуктов в различной степени замещения и низкой степени конверсии исходного соединения. Для решения возникших трудностей нами было предложено несколько альтернативных путей синтеза амидных производных п-трет-бутилкаликс[4]арена.

Первый метод основан на модификации (метоксикарбонил)метокси-группы, находящейся по нижнему краю макроцикла, путем ее превращения в со-

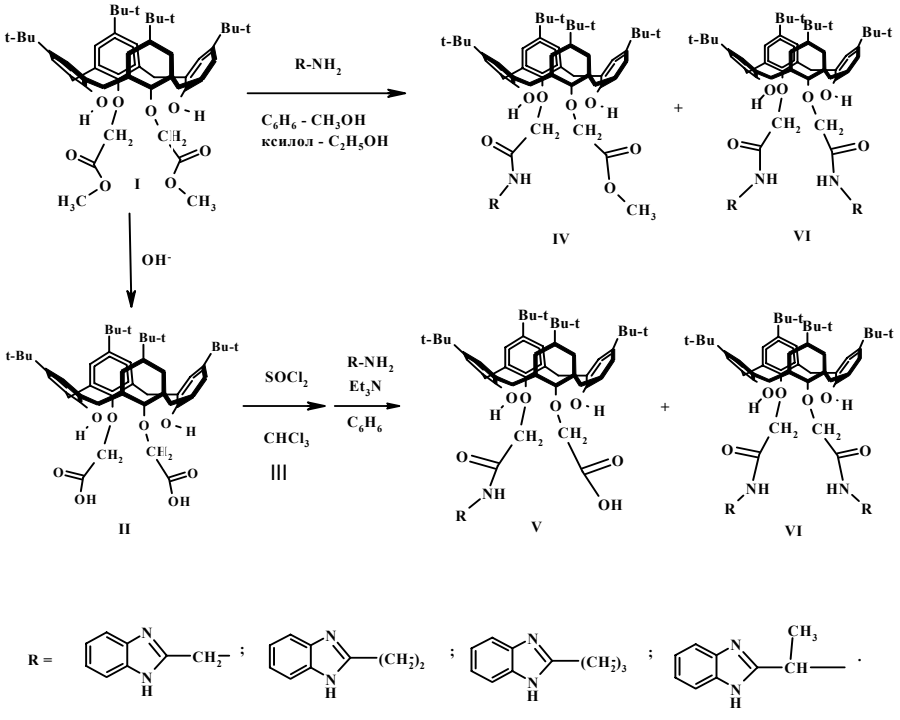


Схема 1.

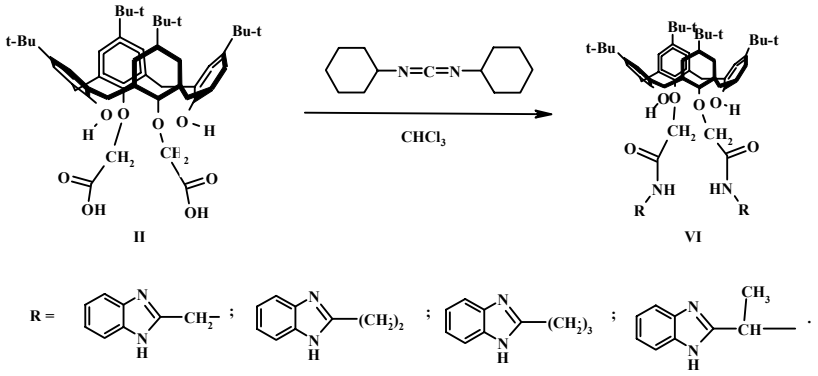


Схема 2.

ответсвующий амид, что осуществлялось взаимодействием бис[(метоксикарбонил)метокси]-п-трет-бутилкаликс[4]арена I с 2-аминоалкилзамещенными бензимидазолами, что приводило к образованию смеси моно- и дизамещенных амидных производных IV, VI в соотношении 1:1, а суммарный выход не превышал 60 %

Второй метод[1] основан на последовательном превращении бис[(метоксикарбонил)метокси]-п-трет-бутилкаликс[4]арена I в соответствующую карбоновую кислоту II, хлорангидрид III и, наконец, амид. Процесс ацилирования хлорангидридами производных каликсаренов 2-аминоалкилбензимидазолов приводит к целевым продуктам с выходами 50 – 70%. Однако, как и при реализации первого методов, нами была получена смесь продуктов, представляющих собой моно- и дизамещенные производные (схема 1).

В связи с этим, представляло интерес исследовать применимость известного в химии пептидов карбодиимидного метода[2] к синтезу п-трет-бутилкаликс[4]аренов с амидными фрагментами, содержащими остатки бензимидазолов. Нами показано, что бис(карбоксиметокси)-п-трет-бутилкаликс[4]арен гладко реагирует в присутствии N,N-дициклогексилкарбодиимида с 2-аминоалкилбензимидазолами с образованием соответсвующих бис[((2-алкилбензимидазолил)аминокарбонил)метокси]-п-трет-бутилкаликс[4]аренов (схема 2). При этом выходы целевых продуктов составляют 70 – 85%. Строение и состав полученных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии и спектроскопии ПМР. Анализ спектров ПМР полученных производных каликсарена I даёт основание считать, что их молекулы пребывают в конформации конус, т.е. описанные последовательности превращений не приводят к изменению конформации исходного соединения

В докладе также будут представлены результаты исследований свойств комплексов полученных соединений с катионами переходных металлов.

Библиографический список

1. Arnaud-Neu F., Barrett G., Fanni S., Marrs D., McGregor W., McKervey M.A., Schwing-Weill M.J., Vetrogon V., Wechsler S. // J.Chem.Soc., Perkin Trans. II. 1995. N 3. P. 453-461
2. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965. С. 508
3. Iwamoto K., Araki K., Shinkai S. // Tetrahedron. 1991. Vol.47. P. 4325-4341.
4. Gutsche C.D., Dhawan B., Levine J.A., No K.H., Bauer L.J. // Tetrahedron. 1983. Vol. 38. N 3. P. 409 - 426.

Пиролиз поливинилхлорида в высококипящих растворителях

Ляпкин А.А., Амосова И.С.*

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, город Екатеринбург. Факс: 343 374 1189; тел: 343 362 3535; E-mail: cc@ios.uran.ru

Исследован процесс пиролиза поливинилхлорида в высококипящих растворителях, битуме и каменноугольном пеке, как метод утилизации отходов ПВХ. Получены сравнительные данные по скорости удаления хлористого водорода из ПВХ при пиролизе индивидуального полимера и термообработке ПВХ в растворителях. Исследованы свойства полученных модифицированных продуктов.

Введение

Поливинилхлорид (ПВХ) – один из наиболее распространенных полимерных материалов: из него получают более 3000 видов материалов и изделий, используемых для разнообразных целей в электротехнической, легкой, пищевой промышленности, тяжелом машиностроении, судостроении, в производстве стройматериалов (поливинилхлоридные пленки и волокна), в сельском хозяйстве, медицине. Доля поливинилхлорида в общем объеме потребления полимеров составляет около 20 % *[по данным обзора Департамента маркетинговых исследований RESEARCH.TECHART "Маркетинговое исследование рынка полимерных отходов" 13 ноября 2007 г.]*.

В 2001 году в США объемы отходов полимеров составляли примерно 25 млн. тонн и только 1 млн. тонн был утилизирован[1].

Распространенные способы утилизации, такие как сжигание, захоронение и производство менее ответственных изделий находят ограниченное применение.

В литературе хорошо изучен процесс пиролиза ПВХ, как наиболее перспективный метод его утилизации. Термообработка ПВХ до температуры порядка 400 °С приводит к получению "поливинилхлоридного пека"[2], который предлагается использовать для получения углеродных волокон. С этой целью также может быть использован отработанный поливинилхлорид[3,4]. В работе[5] поливинилхлоридный пек, полученный при пиролизе ПВХ в интервале температур 360-450 °С, применяли для модифицирования мезофазных каменноугольных и нефтяных пеков. В этих работах приведены характеристики поливинилхлоридных пеков, которые зависят от температуры его получения. В целом, эти пеки характеризуются низким содержанием веществ, нерастворимых в толуоле, и веществ, нерастворимых в хинолине (2 % в работе[5]), имеют, по сравнению с каменноугольным пеком, пониженную ароматичность и содержат значительное количество метиленовых мостиков между ароматическими фрагментами.

Литературные данные по исследованию пиролиза ПВХ в высококипящих растворителях отсутствуют.

Преимущество термообработки ПВХ в битуме и каменноугольном пеке состоит в том, что температуры кипения этих высококипящих растворителей (более 380 °С) позволяют осуществлять процесс при атмосферном давлении.

Целью работы является исследование пиролиза поливинилхлорида в высококипящих растворителях и свойств полученных модифицированных продуктов. Этот процесс также представляет интерес как подход к утилизации отработанного поливинилхлорида.

Экспериментальная часть

Характеристики исходного сырья.

В работе был использован промышленный образец поливинилхлорида марки С-70, полученный свободнорадикальной полимеризацией мономера в суспензии, с размером частиц менее 0.5 мм.

В качестве высококипящих растворителей процесса были выбраны битум нефтяной марки БН 60/90 с температурой размягчения 44 °С и промышленный образец высокотемпературного каменноугольного пека марки В.

Методика эксперимента.

В стеклянный реактор (2) загружали смесь поливинилхлорида и высококипящего растворителя (4). Масса загрузки составляла до 10 грамм. Реактор по-

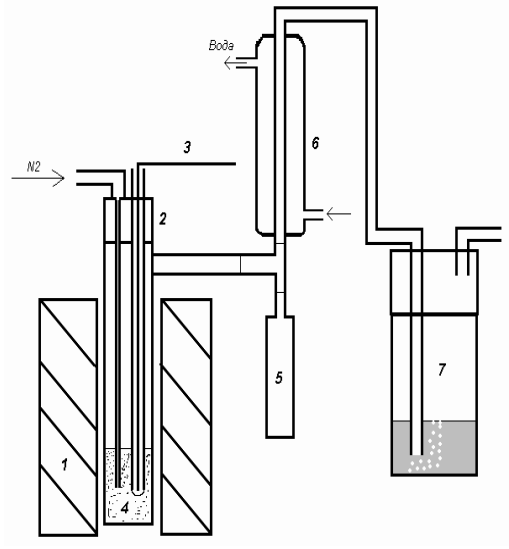


Рис. 1 Схема экспериментальной установки

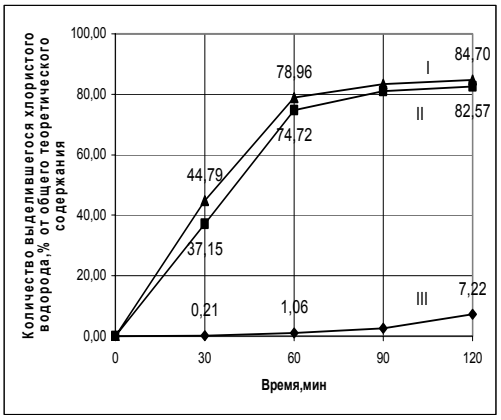


Рис. 2 График выделения HCl из ПВХ при 215 °С
I. ПВХ:пек = 1:1
II. ПВХ:битум = 1:1
III. ПВХ

мещали в печь (1), к нему присоединяли пробирку (5) для отбора дистиллятных продуктов, холодильник (6) для охлаждения дистиллятов, выделяющегося хлористого водорода, и дрексель (7) с водным раствором щелочи (0,1н NaOH) для улавливания HCl. Температуру в реакторе регулировали при помощи терморегулятора и термопары (3). В реактор подавали слабый ток азота с расходом 20мл/мин.

Схема экспериментальной установки представлена на рисунке 1.

Свойства полученных продуктов, модифицированных битумов и пеков, анализировали по ГОСТ 22245-90 “Битумы нефтяные дорожные” и по ГОСТ 10200-83 “Пек электродный”.

Результаты и обсуждение

1. Исследование процесса выделения HCl.

На рисунке 2 представлен график выделения хлористого водорода в процессе пиролиза ПВХ и терморазложения ПВХ в высококипящих растворителях при температуре 215 °С.

При проведении пиролиза ПВХ при 215 °С за 120 минут выделилось 7,2 % HCl. При совместной термообработке ПВХ в битуме и пеке при тех же условиях выделено 82,6 и 84,7 % HCl, соответственно.

Из проведенных опытов можно сделать выводы, что наличие высококипящего растворителя в процессе терморазложения ПВХ позволяет при более низких температурах увеличить скорость и полноту выделения HCl. Лучшим растворителем является каменноугольный пек, который обеспечивает более полное удаление хлористого водорода из ПВХ.

При проведении термообработки ПВХ в каменноугольном пеке при температуре 300 °С в течение 120 минут выделяется более 99 % HCl. В среде битума, при этих же условиях, количество выделившегося из ПВХ хлористого водорода составляет 95-97 %. При пиролизе индивидуального ПВХ при температуре 300 °С в течение 120 минут выделилось 89,6 % HCl. С дальнейшим увеличением времени процесса пиролиза ПВХ до 180 минут наблюдается незначительный рост выделения хлористого водорода до 89,7 %. Практически полностью (99,3 %) хлористый водород выделяется при пиролизе ПВХ при температуре 400 °С в течение 300 минут.

Полученные результаты по терморазложению индивидуального ПВХ при температуре 300 °С согласуются с данными работы[6], в которой выход HCl при термическом разложении одного поливинилхлорида в течение 3-х часов в токе инертного газа при температуре 280 °С составил 94 %.

2. Исследование продуктов терморазложения ПВХ в битуме.

Терморазложение ПВХ в битуме было проведено при температуре 300 °С в течение 3,5 часов. Смесь состояла из 95 % битума и 5 % ПВХ.

Продукты термообработки ПВХ не растворяются в битуме, а присутствуют в виде спекшихся твердых частиц, поэтому конечный продукт, модифицированный битум, получается неоднородным.

Исследованы физико-механические свойства полученного модифицированного битума согласно ГОСТ 22245-90 «Битумы нефтяные дорожные», данные приведены в таблице 1.

Битум, модифицированный небольшим количеством ПВХ, приобрел новые свойства: выросла температура размягчения и улучшилось сцепление с минеральными материалами. Согласно ГОСТ, модифицированный битум соответствует по физико-механическим показателям битуму нефтяному дорожному марки БНД 90/130.

Использование модифицированного битума представляется возможным по следующим направлениям:

1. Разбавление с более легкими фракциями нефтепродуктов и использование в виде топлива (мазута).
2. Использование в качестве дорожного вяжущего.

Модифицированный битум можно применять в дорожном строительстве при температурах наиболее холодного месяца года от -10 °С до -20 °С во II климатической зоне.

Табл. 1. Характеристика битумов

Вид битума	Тр °С,	Пенетрация, мм		Агдезия, %	
		при 25 °С	при 0 °С	Мрамор	Гранит
Исх. битум марки БН 60/90	44	92	24	50	20
Модифицированный битум	45	94	29	100	65
Стандатный битум марки БНД 90/130	≥46	90-130	≥28	не менее контрольного образца №3	

Табл. 2. Характеристика пеков

Условия процесса	ПВХ: пек	α-фракция[a] %	α_1-фракция %	V, %	T р, °C
пек исх.	-	32.3	4.5	53.4	90.3
ПВХ, 400 °C	-	5.4	2.6	62.0	186
пек, 400 °C	-	58.1	27.3	33.2	190
ПВХ+пек 400 °C	1:1	51.0	5.6	40.8	205
ПВХ+пек 400 °C	1:4	51.9	15.4	37.6	188

[a] α – вещества, нерастворимые в толуоле (% масс.);
α_1 – вещества, нерастворимые в хинолине (% масс.);
V – выход летучих веществ при 850 ˚C (% масс.);
Tр – температура размягчения, ºC (“по кольцу и стержню”).

3. Исследование продуктов термообработки ПВХ в каменноугольном пеке при 400 °C.

Пиролиз индивидуальных ПВХ и каменноугольного пека, а также термообработка ПВХ в пеке при соотношениях ПВХ:пек =1:1 и 1:4 были проведены при температуре 400 °C в течение 120 минут.

При пиролизе каменноугольного пека выделяется 28 % дистиллятных продуктов, в отличие от совместного процесса, в котором выход дистиллятов составляет 18-20 %. Выход твердого остатка, поливинилхлоридного пека, полученного при 400 °C при пиролизе индивидуального ПВХ, составляет 25 %. Выход твердого остатка, полученного при пиролизе каменноугольного пека, составляет 71 %. При совместном процессе термообработки ПВХ в пеке выход твердого остатка составляет при соотношениях ПВХ:пек =1:4 и 1:1 64 и 68 %, соответственно. Продукты термообработки ПВХ растворяются в пеке, поэтому продукт, модифицированный пек, получается однородным.

Полученные результаты показывают, что в отличие от терморазложения ПВХ в битуме, при термообработке ПВХ в пеке добавки ПВХ ускоряют реакции поликонденсации соединений, входящих в состав пека, с увеличением выхода твердого остатка и уменьшением выхода дистиллятных продуктов.

Из данных анализа пеков по ГОСТ 10200-83 “Пек электродный”, приведенных в таблице 2, также следует, что пиролиз ПВХ в каменноугольном пеке оказывает сильное воздействие на химический состав пека. Модифицированные пеки, по сравнению с пеком, полученным при термообработке каменноугольного пека, имеют пониженное содержание поликонденсированных ароматических соединений, нерастворимых в хинолине, и более высокое содержание веществ, нерастворимых в толуоле, но растворимых в хинолине (α_2-фракция: $\alpha_2 = \alpha - \alpha_1$).

Заключение

Исследован процесс термической обработки поливинилхлорида в высококипящих растворителях и свойств полученных модифицированных продуктов. Получены сравнительные данные по скорости удаления HCl из ПВХ при пиролизе индивидуального полимера и термообработке ПВХ в битуме и пеке. Лучшим растворителем, обеспечивающим быстроту и полноту выделения HCl из ПВХ, является каменноугольный пек. Показано, что добавки ПВХ оказывают химическое влияние на превращения каменноугольного пека в совместном процессе, ускоряя реакции поликонденсации соединений, входящих в состав пека. На изменение состава битума добавки ПВХ химического влияния не оказывают.

Библиографический список

1 Shah N., Huffman G.P. // *Energy & Fuels*. **2005**.V.19. P. 1580.
2 Otani S. // *Carbon*. **1965**. V.3. P. 31
3 Qiao W.M., Song Y., Song S.H. et.al. // *Carbon*. **2005**. V.43 P. 2022.
4 Qiao W.M., Song S.H., Korai Y. et.al. // *Carbon.* **2004**. V.42. P.1327.
5 Mochido I., Toshima H, Korai Y. Matsumoto // *J. Mat. Sci.* T.23. **1988**. P. 670.
6 Ma S., Lu J., Gao J. // *Energy & Fuels*. **2004**.V.16. P. 338.

Синтез ацетилциклопропана на основе ацетоуксусного эфира в условиях межфазного катализа*

Майданова А.В.,*[a] Султанова Р.М.,[a] Галкин Е.Г.,[a] Докичев В.А.,[a] Томилов Ю.В.[б]

[a]Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, просп. Октября, 71, 450054 Уфа. Факс: (347)2356006. E-mail: dokichev@anrb.ru
[b]Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук, Ленинский просп., 47, 119991 Москва. Факс: (499)1356390. E-mail: tom@ioc.ac.ru

Взаимодействием ацетоуксусного эфира с 1,2-дибром- или 1,2-дихлорэтаном в присутствии K_2CO_3 и ТЭБА с выходом до 70% синтезирован этиловый эфир 1-ацетилциклопропанкарбоновой кислоты, предшественник ацетилциклопропана. Показано, что использование K_2CO_3 как депротонирующего агента снижает возможность гидролиза ацетоуксусного эфира и, как следствие, повышает выход этилового эфира 1-ацетилциклопропанкарбоновой кислоты.

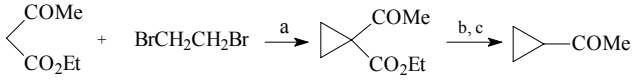
Введение

Известно, что ацетилциклопропан является ценным пятиуглеродным синтоном в органическом синтезе.[1] В настоящее время среди разнообразных методов его получения привлекательным представляется способ алкилирования соединения с подвижным атомом водорода в условиях межфазного катализа.[2,3]

Результаты и обсуждение

Нами исследовано взаимодействие ацетоуксусного эфира **1** с 1,2-дибром- и 1,2-дихлорэтаном в бензоле в присутствии KOH, NaOH, K_2CO_3 и триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБА) в условиях межфазного катализа.

Показано, что ацетоуксусный эфир **1** реагирует с 1,2-дибромэтаном в эквимольных количествах (бензол, 75°C) в присутствии твердого K_2CO_3 и триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБА), давая с выходом 70% этиловый эфир 1-ацетилциклопропанкарбоновой кислоты **2**, последующий гидролиз которого приводит к образованию ацетилциклопропана **3** с количественным выходом (схема 1).



1 **2** **3**

a: K_2CO_3, ТЭБА, бензол, 75°C; b: NaOH, H_2O, 60°C; c: HCl, H_2O, pH = 5.

Схема 1. Синтез ацетилциклопропана

Максимальный выход эфира **2** достигается при использовании в качестве катализатора ТЭБА и K_2CO_3 как депротонирующего агента при мольном соотношении ацетоуксусный эфир : 1,2-дибромэтан : K_2CO_3 : ТЭБА равном 4.4 : 4.4 : 7.2 : 1. Найденные условия получения этилового эфира 1-ацетилциклопропанкарбоновой кислоты **2** реакцией ацетоуксусного эфира с 1,2-дибромэтаном являются оптимальными, изменение соотношения депротонирующего агента и ТЭБА и условий проведения реакции приводит к снижению выхода эфира **2** вплоть до следовых количеств. Так, при использовании в качестве депротонирующего агента 50% раствора NaOH выход образующегося эфира **2** не превышает 10%. Взаимодействие 1,2-дихлорэтана с ацетоуксуным эфиром в выбранных нами условиях приводит к этиловому эфиру 1-ацетилциклопропанкарбоновой кислоты **2** с выходом 33%.

Масс-спектр (ЭУ) полученного соединения содержит пик молекулярного иона (МИ) *m/z* 156 а.е.м. (18.8%). Распределение интенсивности пиков

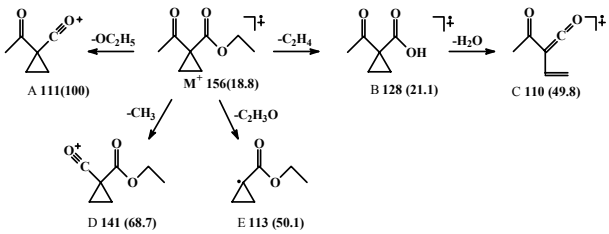


Схема 2. Последовательность распада этилового эфира 1-ацетилциклопропанкарбоновой кислоты **2**

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума Российской академии наук (программа фундаментальных исследований «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов», подпрограмма «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами»)*

МИ и изотопных ионов (M+1) и (M+2) отвечает брутто формуле $C_8H_{12}O_3$. Интерпретация процессов фрагментации МИ исходя из концепции локализации заряда и радикала[4] дает следующий результат: известно[5], что вероятность образования диагностических ионов алкиловых эфиров циклопропанкарбоновых кислот определяется природой алкильной группы спиртовой части. Поэтому только в случае этиловых эфиров могут наблюдаться интенсивные пики **A** ($[M - CO_2Et]^+$ *m/z* 111 (100)), **B** ($[M - C_2H_4]^+$ *m/z* 128 (21.1)). Образованные за счет расщепления карбоэтокси группы (схема 2).

Фрагменты **B** по структуре идентичны МИ соответствующей кислоты, поэтому в спектре регистрируются ионы **C** характерные для последних[5]: ($[B\text{-}H_2O]^+$ *m/z* 110 (49.8)). Локализация заряда на ацетильном атоме кислорода приводит к появлению осколков **D** ($[M - Me]^+$ *m/z* 141 (68.7)), **E** ($[M - C_2H_3O]^+$ *m/z* 113 (50.1)). Остальные пути распада связаны с предварительным раскрытием цикла и перегруппировкой в МИ соответствующих ациклических ненасыщенных эфиров.

Таким образом, циклоалкилирование ацетоуксусного эфира 1,2-дибромэтаном в условиях межфазного катализа, с использованием твердого K_2CO_3 и ТЭБА, является удобным методом получения этилового эфира 1-ацетилциклопропан-карбоновой кислоты, предшественника ацетилциклопропана.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-300» (300.13 и 75.47 МГц соответственно) в $CDCl_3$, внутренний стандарт – $SiMe_4$. Масс-спектры получали на масс-спектрометрах «Thermo Finnigan MAT 95 XP» (ЭУ, 70 эВ, температура ионизирующей камеры 250 °C, температура прямого ввода 50–250 °C, скорость нагрева 10 град·мин$^{-1}$).

Метиловый эфир 1-ацетилциклопропанкарбоновой кислоты 2. К перемешиваемой суспензии 10 г K_2CO_3 (72 ммоль) и бензилтриэтиламмоний хлорида ТЭБА (2.30 г, 10 ммоль) добавляли раствор 5.7 г (44 ммоль) ацетоуксусного эфира и 8.3 г (44 ммоль) 1,2-дибромэтана в 25 мл бензола и 1 г $C_{14}H_{30}$. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 8 ч при 75°C, охлаждали до комнатной текмпературы, осадок отфильтровывали, фильтрат упарили при пониженном давлении, остаток перегнали в вакууме. Получили эфир **2** (1.93 г, 70%), т.кип. 60-67°C (5 Торр). . Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1.29 (т, 3 H, Me, ^3J = 7.2); 1.42 (уш.с.4 H, $2CH_2$ циклопропанового кольца); 2.43 (с, 3 H, Me); 4.18 (кв, 2 H, CH_2, ^3J = 7.2). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 14.1 (Me); 18.7 ($\underline{C}H_2$); 28.9 (C(1)); 60.7 ($\underline{C}H_2CH_3$); 166.4 (CO_2); 201.4 (CO). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$ (%)): 156 $[M]^+$ (18.8), 141 $[M - Me]^+$ (68.7), 128 $[M - C_2H_4]^+$ (21.1), 113 $[M - C_2H_3O]^+$ (50.1), 111 $[M - CO_2Et]^+$ (100), 146 (22), 110 $[M - C_2H_4 - H_2O]^+$ (49.8), 95 (10.5), 86 (38.2), 82 (21.1), 69 (42.3), 43 (82.0).

Ацетилциклопропан 3 синтезировали по описанной методике,[6] физико-химические константы полученого ацетилциклопропана соответствовали приведенным в литературе.[7]

Библиографический список

1 Ческис Б.А., Иванова Н.М., Моисеенков А.М., Нефедов О.М. // *Успехи химии*. **1993**. *Т. 62*. С. 365.

2 Юфит С. С., Есикова И. А. // *Известия АН СССР, Серия химическая.* **1983**.С. 47.

3 Kryshtal G. V., Zhdankina G. M., Zlotin S. G. // *Mendeleev Communication*. **2002**. С. 57.

4 Лебедев А.Т. *Масс-спектрометрия в органической химии*. Москва: БИНОМ, **2003**. 493 с.

5 Заикин И.Г., Микая А.И., Вдовин В.М. *Масс-спектрометрия малых циклов (C, Si, Ge)*. Москва: Наука, **1983**. 160 с .

6 Титце Л., Айхер Т. *Препаративная органическая химия*. Москва: Мир, **1999**. 704 с.

7 Wiberg K.B., Barth D.E., Schhertler P.H. //*The Journal of Organic Chemistry*. **1973**. *V.38*. P.378.

Синтез 2-алкилсульфонил[5,1-c]триазинов и нуклеофильное замещение*

Медведева Н.Р., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.

Уральский государственный технический университет-УПИ имени Б.Н. Ельцина, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, тел.: (343) 375-45-01; E-mail: nataly-medvedeva@yandex.ru

Разработана эффективная методика синтеза 2-алкилсульфонилтриазоло[5,1-c]триазинов с последующим нуклеофильным замещением алкилсульфонильной группы

Введение

Известно, что широкий ряд представителей триазоло[5,1-c]триазинов обладает высокой противовирусной активностью. В то же время влияние природы заместителей на спектр биологической активности этих соединений однозначно не выявлен. Таким образом поиск способов синтеза азоло[5,1-c]триазинов, содержащих разнообразные функциональные группы является актуальным. Исследования в этой области также могут способствовать выявлению элементов метаболизма азолотриазинов.

Результаты и обсуждение

В представленной работе сообщается об эффективном способе синтеза 2-алкилсульфонилтриазоло[5,1-c]триазинов и нуклеофильном замещении алкилсульфонильной группы.

Окислением 2-алкилтиотриазоло[5,1-c]триазина (1) избытком перекиси водорода в трифторуксусной кислоте с выходами 50-55 % был получен соответствующий 2-алкилсульфонилтриазоло[5,1-c]триазин (2).

Исследование возможности нуклеофильного замещения полученных сульфонов S- и N-нуклеофилами показало, что основной среде алкилсульфонильная группа замещается S-нуклефилами, например такими, как цистеамин или цистеин с образованием продуктов (3). Интересной особенностью этой реакции является замещение алкилсульфонильной, а не нитро группы, в отличие от предыдущих исследований [1].

Попытки заместить сульфон N-нуклеофилом не увенчались успехом в связи с тем, что образуются аммониевые соли триазолотриазина с основанием (4), а также из-за меньшей нуклеофильности атома N по сравнению с атомом S.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H были записаны на спектрометрах Bruker WM-250 (250.1 МГц) и Bruker AVANCE II

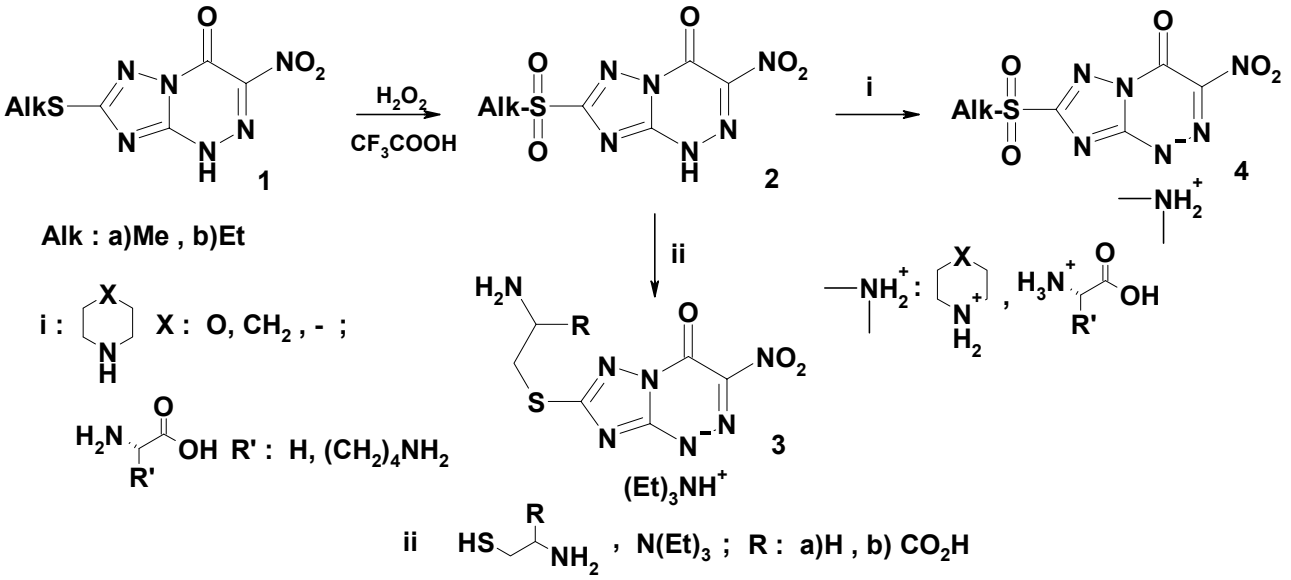


Рис. 1.Схема синтеза 2-алкилсульфонил [5,1-c] триазинов и нуклеофильное замещение

* *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 07-03-96123-Урал-а*

(400,13 МГц). Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Элементные анализы выполнены группой элементного анализа ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург).

2-алкилсульфонил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (2)

К суспензии 0,01 моля 2-алкилтио-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (1) в 14 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании прикапывают 4 мл 30 % раствора пероксида водорода так, чтоб температура не превышала 80 ^{0}C. Реакционную массу оставляют при перемешивании еще 2 часа. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этилацетата.

2-метилсульфонил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (2a)

Выход 50 %. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 3,27 (с, 3H, SO_2Me), 12,28 (уш. с., 1H, NH)

ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1139,34 и 1323,52 (-SO_2-)

Найдено, %: C – 23,36; H – 1,58; N – 32,18; $C_5H_4N_6O_5S$; Вычислено, %: C – 23,08 %; H – 1,55 % ; N – 32,30 %;

2-этилсульфонил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (2b)

Выход 55%. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 1,65 (т, 3H, CH_3), 3,14 (кв., 2H, CH_2), 12,25 (уш. с, 1H, NH).

ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1140,15 и 1323,47 (-SO_2-)

Найдено, %: C – 26,51; H – 2,00; N – 30,34; $C_6H_6N_6O_5S$; Вычислено, %: C – 26,28 %; H – 2,21 % ; N – 30,65 %;

Общая методика нуклеофильного замещения

S-нуклеофил растворяют в минимальном количестве спирта, затем приливают 1 экв триэтиламина и при перемешивании присыпают 2-алкилсульфонилтриазолотриазин (2). Реакционную массу доводят до кипения и кипятят около трех часов. Окончание реакции определяют по ТСХ (элюент-этанол).

Продукт замещения цистеамином 2-метилсульфонил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (3a)

Выход 49 %. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 1,43 (т, 9H, CH_3), 3,25 (кв., 6H, CH_2),2,98 (д*д, 2H, SCH_2), 3,10 (д*д, 2H, NCH_2), 8.13 (уш. с, 2H, NH_2)

Найдено, %: C – 40,59; H – 5,95; N – 31,53; $C_{12}H_{22}N_8O_3S$; Вычислено, %: C – 40,21 %; H – 6,19 % ; N – 31,26 %;

Продукт замещения цистеином 2-метилсульфонил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (3b)

Выход 46 %. **ЯМР ^{1}H** (D_2O, δ, м.д.): 1,29 (т, 9H, CH_3), 3,21 (кв., 6H, CH_2), 3,62 (д*д, 1H, H_a в SCH_2), 3,95 (д*д, 1H, H_b в SCH_2), 4,26 (д*д, 1H, CH)

Найдено, %: C – 34,25; H – 5,02; N – 28,09; $C_{13}H_{22}N_8O_5S$; Вычислено, %: C – 33,80 %; H – 5,51 % ; N – 27,84 %;

Продукт замещения цистеамином 2-этилсульфонил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (3a)

Выход 45 %. **ЯМР ^{1}H** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 1,46 (т, 9H, CH_3), 3,26 (кв., 6H, CH_2),2,99 (д*д, 2H, SCH_2), 3,13 (д*д, 2H, NCH_2), 8.15 (уш. с, 2H, NH_2)

Продукт замещения цистеином 2-этилсульфонил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она (3b)

Выход 47 %. **ЯМР ^{1}H** (D_2O, δ, м.д.): 1,28 (т, 9H, CH_3), 3,23 (кв., 6H, CH_2), 3,65 (д*д, 1H, H_a в SCH_2), 3,98 (д*д, 1H, H_b в SCH_2), 4,25 (д*д, 1H, CH)

Библиографический список

1. Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Петров А.Ю., Шаронов Е.А. Химия Гетероцикличе-ских Соединений. 1989. №2. С. 253

Наноструктурирование полиуретанов дендримерными комплексами

Мельникова И.А., Емелина О.Ю., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф.

Казанский Государственный Технологический Университет, 420015, ул. К. Маркса, 68, Казань.Тел: (843)2314214; E-mail:mia_28@mail.ru

Синтезированы дендримерные комплексы, отличительной особенностью которых является существование в их химической структуре пространственно-разделенных ионных пар. Эти соединения были использованы в качестве наноструктурирующих модификаторов для полиуретанов.

Введение

На основе борной кислоты синтезированы дендримерные комплексы, особенностью которых является объемность и существование в их составе пространственно разделенных ионных пар. Другая черта заключается в том, что эти соединения являются наноразмерными объектами. Данные дендримерные комплексы (рис.1) были использованы в качестве наноструктурирующих модификаторов для полиуретанов.

Экспериментальная часть

Форполимер вакуумировали в течение 0,5 часа при остаточном давлении 0,7 кПа до исчезновения пузырей. Затем в реакционную массу вводили приготовленный дендримерный комплекс и перемешивали до получения однородной массы. Далее вводили отверждающий агент –4,4'-метилен-бис-(о-хлоранилин) (МОКА) в расплавленном виде. По окончании синтеза реакционную массу заливали в предварительно нагретые до T=100˚C пресс-формы. Затем пресс-формы выдерживали в термошкафу 24 часа при T=100˚C. После выдерживания образцов полиуретанов при обычной температуре в течении 2 недель проводили испытания физико-механических свойств. Стандартные физико-механические испытания проводили по соответствующим ГОСТ.

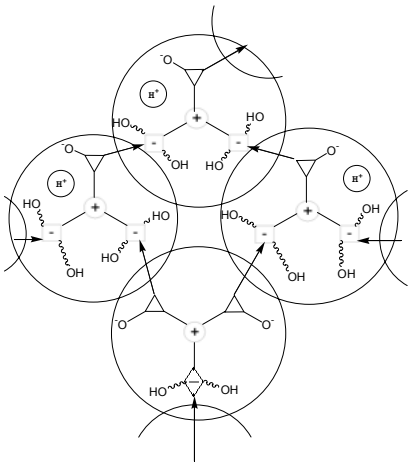


Рис. 1. Строение дендримерного комплекса

Для определения деформационно-прочностных свойств полиуретанов готовили образцы в виде двухсторонних лопаток с рабочим участком 20 мм. Испытания проводили на разрывной машине модели Тензометр-10 в соответствии с ГОСТ 270-75. Образцы маркировались порядковыми номерами, размечался рабочий участок. Проверялись нулевые установки приборов, измеряющих силу и удлинение, затем приводили в действие механизм растяжения со скоростью 50 мм/мин. В момент разрыва образца фиксировали силу и относительное удлинение в %.

Измерения удельного объемного электрического сопротивления образцов проводилось на тераометре Е6-13А с точностью до 2,5%.

Результаты и обсуждение

Согласно рис. 2 изменение физико-механических свойств полиуретанов в зависимости от концентрации дендримерного комплекса носит полиэкстремальный характер. Первая область экстремального увеличения свойств наблюдается уже при очень низком содержании нанообъекта. При этом свойства в областях минимума могут понижаться до значений, заметно меньших, чем у не подвергшихся структурированию полиуретанов.

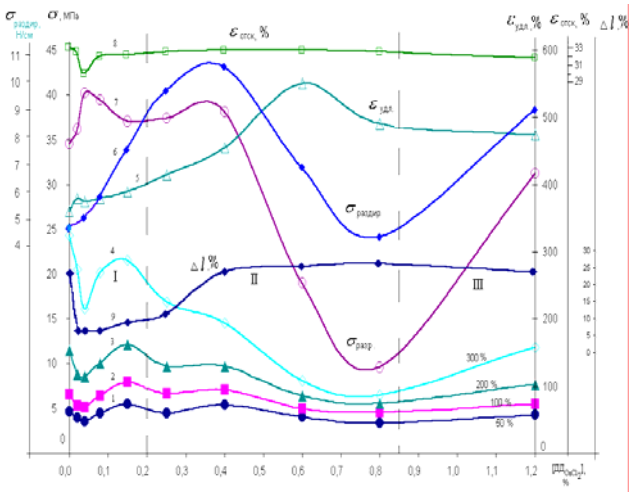


Рис. 2. Зависимость физико-механических свойств полиуретанов от содержания модификатора.

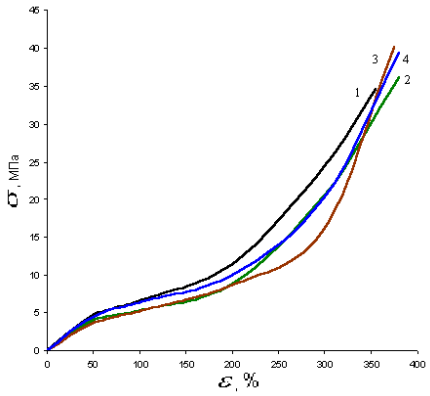


Рис. 3. Диаграмма напряжение (σ , МПа) - деформация (ε, %) для полиуретана, модифициро-ванного дендримерыми комплексами, при концентрациях модификатора: 0% (1); 0,02% (2); 0,04% (3); 0,08% (4).

Известно, что при использовании нанообъектов изменения свойств носят не монотонный, а скачкообразный характер. Известно также, что именно при использовании нанообъектов можно ожидать проявления необычных и даже необъяснимых закономерностей в ходе химических реакций.

Зависимость напряжение-деформация (рис.3) объединяет образцы полиуретанов, полученных при очень низких концентрациях дендримерного комплекса – 0,02-0,08% масс. Характерной особенностью этих образцов является то, что при больших значениях удлинения при разрыве они проявляют более высокие значения предельного напряжения при разрыве. Остаточное удлинение при этом заметно падает. Прочность на раздир в этой области концентрации относительно контрольного образца не меняется.

Таким образом, этот дендримерный комплекс оказывает значительное воздействие на процессы формирования как химической, так и флуктуационной пространственной полимерной сетки структурированных ими полиуретанов.

Использование дендримерных модификаторов приводит к падению удельного объемного электрического сопротивления полиуретанов (рис.4). В модифицированном полиуретане электросопротивление в первые минуты после приложения электрического напряжения несколько растет, а затем падает аналогично контрольному немодифицированному образцу. Поэтому можно сделать вывод, что ионы, введенные в полиуретан в составе дендримерного комплекса, поляризуются, но не смещаются в пространстве полимерной матрицы. То есть, в полимере сохраняется исходная структура дендримера, его объемность и наличие в его составе пространственно разделенных ионных пар.

Высказано предположение, что ключевым элементом, определяющим экстремальное изменение свойств полиуретанов при очень низких концентрациях модификаторов является то, что объемные наноразмерные образования содержат в своем составе пространственно разделенные ионные пары. Размеры этих соединений больше, чем размеры

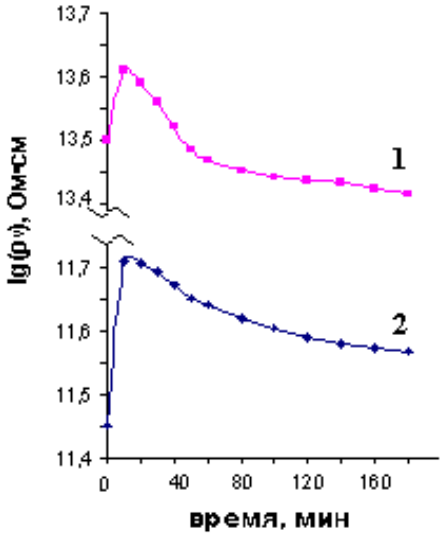


Рис. 4. Зависимость удельного объемного электрического сопротивления от времени для полиуретана, модифицированного дендримерными комплексами (ДД),при концентрациях: 0% (1); 4% (2).

индивидуальных молекул, а сами эти соединения содержат в своем составе нескомпенсированные заряды как положительные, так и отрицательные. Макромолекулы притягиваются за счет диполь-дипольных взаимодействий к соответствующему заряду. Возникающие взаимодействия в результате кооперативного эффекта приводят к ориентации и самоорганизации макромолекул относительно друг друга. Результатом этого является усиление когезионных взаимодействий и совершенствование процессов сегрегации доменов жестких блоков и микрофазовое разделение в случае блочных полимеров согласно схеме (рис.5). Наличие чередующихся об-

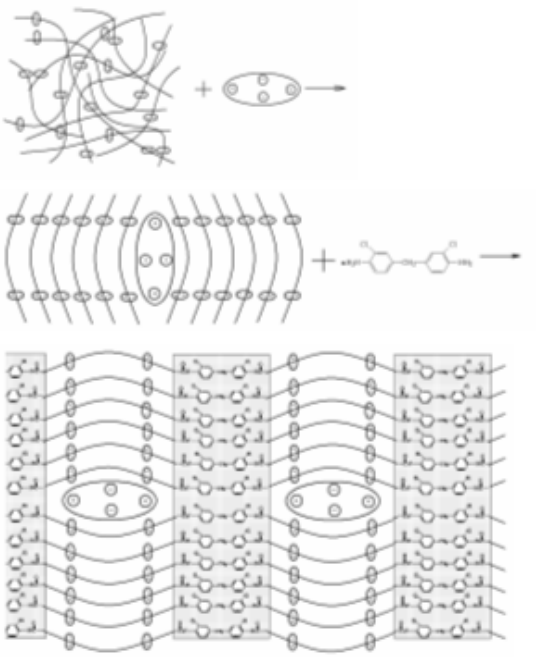


Рис. 5. Схема взаимодействия дендримерного комплекса и макромолекул полиуретана.

ластей изменения свойств обусловлены, по-видимому, иерархией супрамолекулярных структур, возникающих здесь за счет конкуренции различных типов взаимодействий.

Практическое применение полимерных материалов, структурированных наноразмерными дендримерными комплексами связано с производством конструкционных элементов для авиастроения, нефтедобывающего оборудования, валов и валиков, оборудовании текстильной, бумагоделательной, полиграфической промышленности.

Библиографический список

1. Мельникова И.А., Елизарова Е.С., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф.// Тезисы докладов Санкт-Петербургской конференции молодых ученых *“Современные проблемы науки о полимерах”* – Санкт-Петербург, Россия, **15-17 апреля 2008**. С.26
2. Мельникова И.А., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф., Гумеров А.М.// Тезисы докладов III Международной научно-практической конференции «*Инновационные технологии в проектировании и производстве изделий машиностроения – 2008*» – Казань, Россия, **17-19 сентября 2008**.
3. Мельникова И.А., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф., Гумеров А.М./ // Тезисы докладов «*12 ой международной конференции молодых ученых, студентов и аспирантов» Синтез, исследованиесвойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV Кирпичниковские чтения»* – Казань, Россия, **15-19 сентября 2008.**
4. Емелина О.Ю., Давлетбаева И.М., Шкодич В.Ф.// Тезисы докладов *«12 ой международной конференции молодых ученых, студентов и аспирантов» Синтез, исследованиесвойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV Кирпичниковские чтения»* – Казань, Россия **15-19 сентября 2008.**

Карбонизация порошковой целлюлозы, модифицированной диоксидами кремния и циркония*

Шишмаков А.Б., Микушина Ю.В., Корякова О.В., Валова М.С., Еранкин С.В., Петров Л.А., Земерова А.Н., Чечурина В.В., Тункина Е.С.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, 620041, ГСП-147, ул. Академическая / С.Ковалевской, 22/20, г. Екатеринбург. Факс: (343) 374-11-89; тел: (343) 362-35-38; E-mail: Mikushina@ios.uran.ru.

Методом ИК-спектроскопии исследованы структурные превращения порошковой целлюлозы, модифицированной диоксидами кремния и циркония при ее термической обработке. Установлено влияние состава исходного материала на формирование углеродной матрицы в процессе карбонизации.

Введение

Модифицированные оксидами металлов углеродные материалы представляю интерес в качестве новых сорбентов, носителей для катализаторов[1-6]. Одним из методов их получения является введение соединений металлова в целлюлозную матрицу с последующей термической обработкой при высоких температурах в инертной среде.

Изучение процессов, происходящих с целлюлозно-неорганическими материалами при их термической обработке может способствовать разработке разработке методов направленного синтеза углеродных композитов с заданными свойствами.

Целью настоящей работы являлось изучение физико-химических превращений, имеющих место при карбонизации порошковой целлюлозы, модифицированной диоксидами кремния и циркония.

Экспериментальная часть

Порошковую целлюлозу (ПЦ) получали гидролизом сульфатной целлюлозы Байкальского ЦБК (ТУ ОП 13-027 94 88-08-91) в 2,5н соляной кислоте при 100 °С. Гидролиз проводили в течение двух часов. Полученный продукт промывали на фильтре дистиллированной водой до нейтральной pH водной вытяжки. Сушили при 100˚С. ПЦ отжимали на вакуум-фильтре до содержания в ней влаги 60% (вес.) и прессовали в гранулы диаметром 5 мм, длиной 15 мм. Сушили при 100 ˚С до постоянного веса.

Гранулы ПЦ пропитывали тетраэтоксисиланом (ТЭС) до насыщения. Образец ПЦ-ТЭС помещали в эксикатор в атмосферу NH_3 и H_2O (10% водный раствор аммиака) и выдерживали до прохождения гидролиза ТЭС. Образец высушивали при 100^0С. Полученный композит ПЦ-SiO_2 содержит в своем составе 18% вес. SiO_2.

Образец ПЦ-ZrO_2 получали следующим образом: гранулы ПЦ пропитывали водным раствором циркония хлорокиси (IV) 8-водной (ХЧ) - 0,3 моль/л. Образец сушили при 100^0С и помещали в эксикатор в атмосферу NH_3 и H_2O (10% водный раствор аммиака) и выдерживали до прохождения гидролиза оксихлорида циркония при температуре 20^0С. Образец высушивали при 100^0С. ПЦ-ZrO_2 в своем составе содержит 18% вес. диоксида циркония.

Карбонизацию проводили в реакторе, снабженном гидрозатвором. Нагрев осуществляли со скоростью 2^0С/мин. Карбонизацию проводили при 350^0С.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре «Spectrum One» фирмы Perkin Elmer в диапазоне частот 4000-370 $см^{-1}$ в виде твердых порошков с использованием приставки диффузного отражения (DRA). Отнесение полос выполнено на основании данных[7]. Обработку и расчет интенсивностей спектров проводили с использованием специальных программ прикладного программного обеспечения спектрометра.

Результаты и обсуждение

ИК-спектр целлюлозы определяется в основном поглощением трех гидроксильных групп, находящихся в составе каждого глюкопиранозного звена. В спектре ПЦ наблюдаются следующие полосы поглощения: 3342 $см^{-1}$ – валентные колебания гидроксильных групп, в области 3000-2800 $см^{-1}$ проявляются валентные колебания метиленовых и метиновых групп целлюлозы; 1638 $см^{-1}$ - $\delta_{H\text{-}O\text{-}H}$ колебания кристаллизационной воды. Полоса 1451 $см^{-1}$ - δ(OH); 1427 $см^{-1}$ - $\delta(CH_2)$ + δ(CH); 1368 $см^{-1}$ - δ(CH), 1335 $см^{-1}$ - δ(OH) (в плоскости); 1315 $см^{-1}$ - $\delta(CH_2)$ (веерные колебания); 1281 $см^{-1}$, 1248 $см^{-1}$, 1235 $см^{-1}$ и 1201 $см^{-1}$ - δ(OH) + δ(CH) [8]. Полоса 1158 $см^{-1}$ соответствует асимметричным валентным колебаниям моста C-O-C[9], однако ряд авторов[10] относят ее к C-O валентным или O-H деформационным колебаниям C-OH группы. Полосу 1053 $см^{-1}$ приписывают валентным колебаниям C-O –

* *Работа выполнена при поддержке гранта Р-ОФИ № 07-03-97636*

связи в C^3H-OH - группе, а 1029 $см^{-1}$ соотносят с валентными колебаниями С-О – связи в первичной спиртовой группе в различных конформациях. В области 860-400 $см^{-1}$ в спектре ПЦ наблюдается широкое размытое поглощение, на фоне которого проявляется ряд нерезких полос, характеризующих различные колебания пиранозного кольца и деформационные колебания гидроксильных групп.

ИК-спектр диоксида кремния, полученного гидролизом тетраэтоксисилана в водно-аммиачной атмосфере, содержит широкую полосу поглощения при 3332 $см^{-1}$ - колебания адсорбированной воды и связанных ОН- групп, в области 2900 - 2800 $см^{-1}$ валентные колебания не гидролизовавшихся CH_2-, CH_3- групп, 1629 $см^{-1}$ – деформационное колебание связанной H_2O ($\delta_{H\text{-}O\text{-}H}$). Полосы поглощения в области между 1250 и 1000 $см^{-1}$ относятся к колебаниям связей Si-O-Si. ИК-спектр ПЦ- SiO_2 представляет собой наложение спектров индивидуальных веществ, что не позволяет сделать выводы о взаимодействии между составляющими материал.

ИК-спектр диоксида циркония (IV) содержит широкую полосу 3342 $см^{-1}$ которая относится к колебаниям адсорбированной воды и связанных ОН-групп. Слабое малоразрешенное поглощение, наблюдаемое в области 400-800 $см^{-1}$ с основным максимумом около 500 $см^{-1}$, обусловлено валентными колебаниями связей Zr–O. Полосы деформационных колебаний связанной воды с

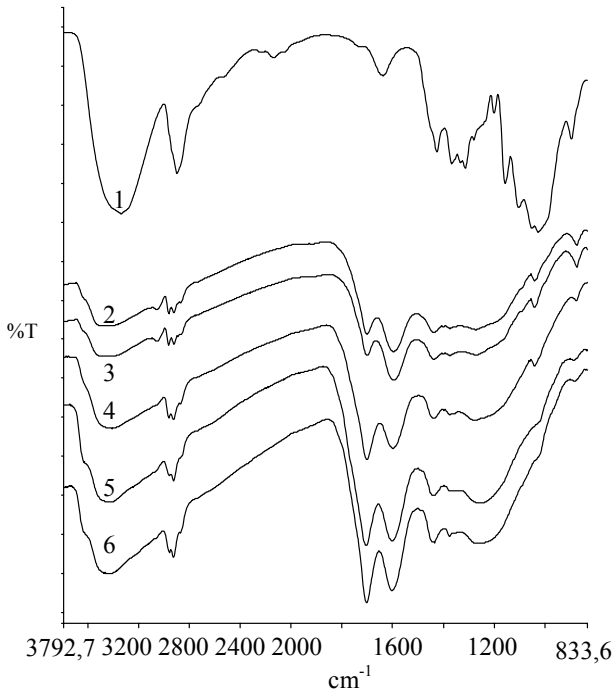


Рис. 1 ИК-спектры продуктов карбонизация ПЦ при разном времени термической обработки: 1 - ПЦ; 2 – 15 мин; 3 – 30 мин; 4 – 45 мин; 5 – 60 мин; 6 – 120 мин.

частотами 1550 $см^{-1}$ и 1379 $см^{-1}$. Совокупность

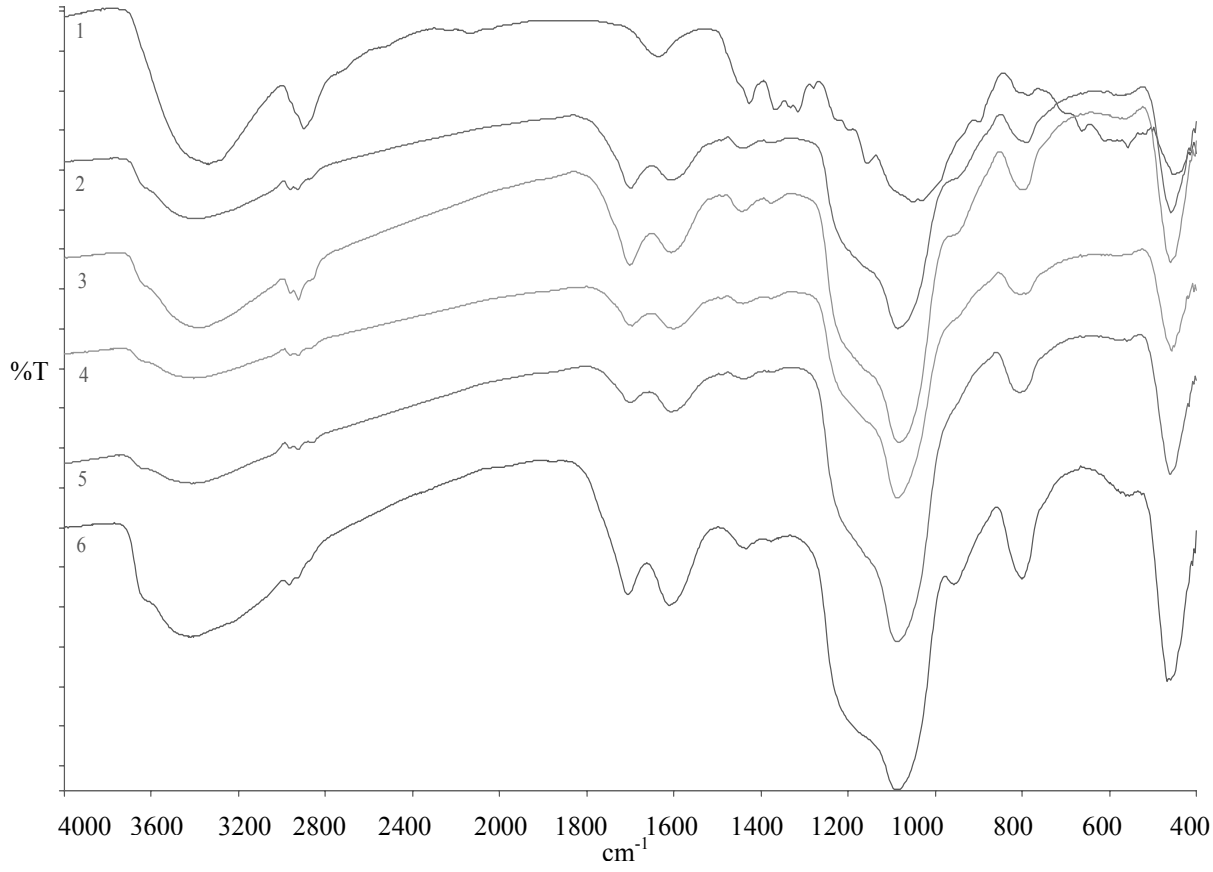


Рис. 2 ИК-спектры продуктов карбонизация композита ПЦ-SiO_2 при разном времени термической обработки: 1 - ПЦ-SiO_2; 2 – 15 мин; 3 – 30 мин; 4 – 45 мин; 5 – 60 мин; 6 – 120 мин.

указанных полос предполагает наличие на поверхности геля диоксида циркония (IV) мостиковой воды, координированной двумя атомами циркония. Взаимодействие ПЦ с гидратированным диоксидом циркония в ПЦ-ZrO_2 приводит к изменению интенсивности полос поглощения, связанных с гидроксильными группами и H_2O. Наиболее значительное увеличение интенсивности наблюдается в отношении полос 1201см$^{-1}$, 1158 см$^{-1}$, 1109 см$^{-1}$, 1053 см$^{-1}$ и 1029 см$^{-1}$. Полоса деформационных колебаний сорбированной материалом H_2O ($\delta_{H\text{-}O\text{-}H}$) увеличивает интенсивность и смещается в высокочастотную область с 1638 см$^{-1}$ до 1667 см$^{-1}$. Таким образом, изменение спектральных характеристик ПЦ указывает на участие ее гидроксильных групп в межчастичном взаимодействии с ZrO_2 посредством водородной связи.

Карбонизация гранулированной ПЦ при 350^{0}С в течение 15 минут приводит к получению углеродного материала ИК-спектр которого содержит полосу поглощения при 3637 см$^{-1}$, соответствующую валентным колебаниям связи О-Н в изолированных гидроксильных группах, широкую полосу 3423 см$^{-1}$ – колебания адсорбированной воды и связанных ОН-групп, в области 2900 - 2800 см$^{-1}$ валентные колебания метиленовых и метиновых групп, 1702 см$^{-1}$ – карбонильное поглощение карбоксильных групп углеродной матрицы возникших в результате термоокислительной деструкции пиранозных циклов ПЦ[11]. Следует отметить, что общее содержание кислородных группировок в углеродной матрице составляет 0,9 мг-экв/г материала. Присутствие в спектре интенсивной группы полос 1603 см$^{-1}$ и 1436 см$^{-1}$ указывает[12] на наличие сопряженных –С=С– связей конденсированных ароматических структур появившихся при деструкции ПЦ. При этом на полосу–С=С–групп накладывается также колебание $\delta_{H\text{-}O\text{-}H}$.

На рис.1 представлены спектры продуктов карбонизации ПЦ в зависимости от времени. Их анализ позволяет заключить: полной карбонизации ПЦ в условиях эксперимента не наблюдается – в спектрах всех образцов присутствуют достаточно интенсивные полосы поглощения групп CH_2, CH_3 (область 2900 - 2800 см$^{-1}$); на спектрах материала подвергшегося температурному воздействию в течение 15-30 минут обнаруживается интенсивное поглощение при 3057 см$^{-1}$ - валентные колебания =С-Н – групп. С увеличением времени карбонизации его интенсивность снижается и в спектре образца после 120 минут карбонизации данная полоса практически не просматривается, что можно трактовать как уменьшение количества =С-Н – групп, вследствие чего поглощение не обнаруживается из-за наложения низкочастотного крыла полосы ν_{OH}. В отношении комплексообразующей и сорбционной способности материала наибольший интерес вызывает присутствие карбоксильной группы, способной образовывать малодиссоциируемые и труднорастворимые соли с тяжелыми металлами и радионуклидами. Карбонильное поглощение данной группы проявляется при 1702 см$^{-1}$. Сопоставление спектральных данных (Рис.1) позволяет заключить

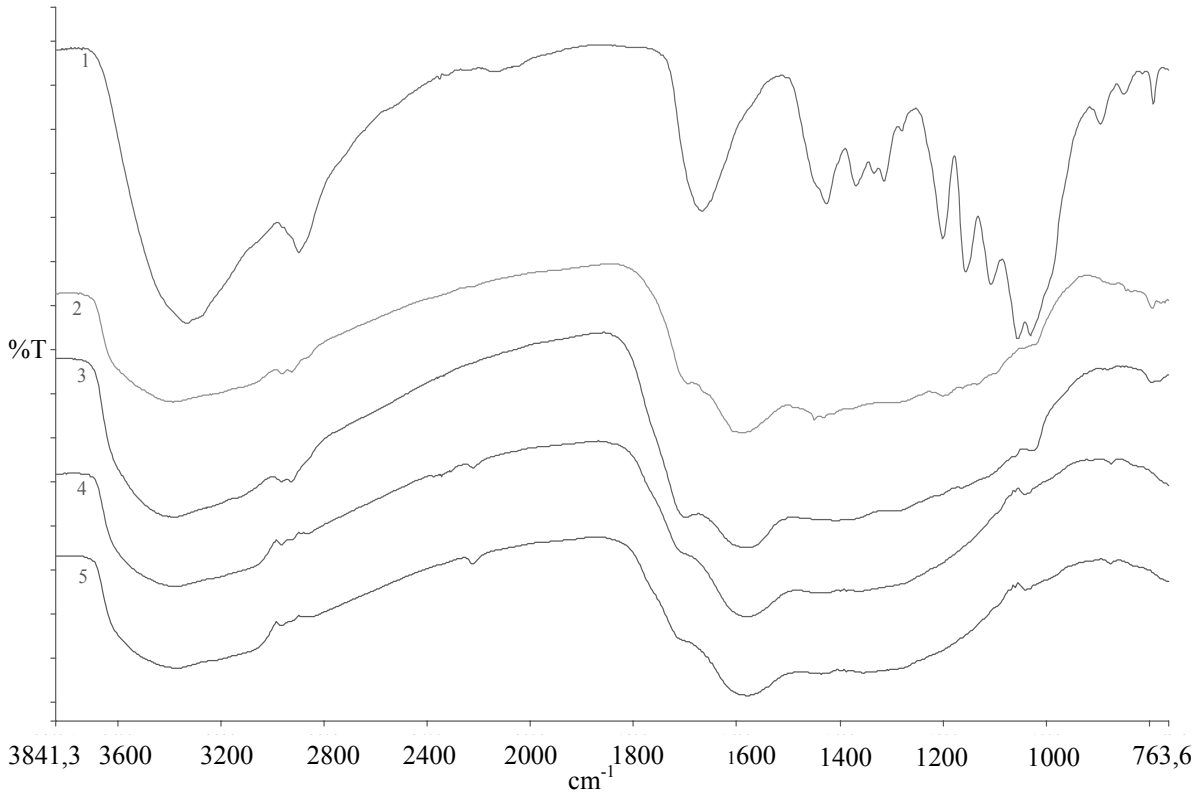


Рис. 3 ИК-спектры продуктов карбонизация композита ПЦ-ZrO_2 при разном времени термической обработки: 1 - ПЦ-ZrO_2; 2 – 15 мин; 3 – 30 мин; 4 – 60 мин; 5 – 110 мин.

следующее – с увеличением времени карбонизации интенсивность полосы поглощения означенной группы возрастает относительно полос поглощения групп CH_2, CH_3 (область 2900 - 2800 $см^{-1}$) и п. п. 1603 $см^{-1}$. При этом следует учитывать, что увеличение соотношения может быть вызвано не только ростом числа группа - COOH, но и уменьшением количества CH_2-, CH_3-, =C-H – групп. Однако в обоих случаях содержание карбоксильных групп на единицу поверхности образца с увеличением времени карбонизации растет.

ИК-спектр C-SiO_2 (время карбонизации 15 минут) практически идентичен спектру углеродного материала, имея отличия только в отсутствие п.п. валентных колебаний =C-H – групп, закрытых низкочастотным крылом полосы ν_{OH} и наличием сложной п.п. в области между 1250 и 1000 $см^{-1}$ относящейся к колебаниям связей Si-O-Si.

С увеличением времени термической обработки степень карбонизации материала увеличивается (рис.2) на что указывает уменьшение интенсивности п.п. валентных колебаний CH_2 -, CH_3 –групп и п.п. с максимумом 1604 $см^{-1}$ (=C-H) относительно интенсивности сложной полосы поглощения групп связей Si-O-Si. Следует отметить, что только на спектрах образцов обрабатываемых в течение 45 – 60 минут начинает проявляться поглощение при 3057 $см^{-1}$ - валентные колебания =C-H – групп, очевидно вследствие уменьшения количества сорбированной воды.

Увеличение времени карбонизации сопровождается уменьшением в ИК-спектрах образцов интенсивности п.п. карбоксильной группы относительно п.п. 1079$см^{-1}$, а также интенсивности данной п.п. относительно полос поглощения групп CH_2, CH_3 (область 2900 - 2800 $см^{-1}$) и 1603 $см^{-1}$.

Таким образом, содержание углеродной составляющей в композите C-SiO_2 с увеличением времени карбонизации уменьшается и на ряду с этим происходит уменьшение количества –COOH групп в ней.

На рис.3 представлены ИК-спектры образцов состава C-ZrO_2. Карбонильное поглощение карбоксильных групп проявляется в виде полосы с хорошо выраженным максимумом только для образцов карбонизированных в течение 15, 30 и 45 минут. На спектрах остальных образцов данное поглощение представлено уступом на полосе 1600 $см^{-1}$. Анализ п.п. деформационных колебаний =C-H – групп затруднен из-за наложения на нее широкой п.п. деформационных колебаний связанной ZrO_2 воды с частотой 1550 $см^{-1}$. Максимальное содержание – COOH групп на единицу поверхности в материале, по-видимому, достигается к 45 минутам карбонизации. Полная тождественность спектров образцов 60 и 120 минутной карбонизации позволяет предположить, что в основном изменения в составе образцов завершаются при температуре 350^0C в течение часа.

Выводы:

При карбонизации гранулированной порошковой целлюлозы содержание карбоксильных групп на единицу поверхности образца растет с увеличением времени обработки во всем временном интервале исследования, при этом количество =C-H групп уменьшается.

Рост времени термической обработки целлюлозно-кремнеземного композита приводит к снижению содержания углеродной составляющей в карбонизированном образце и уменьшению количества –COOH групп в ней.

В композите C-ZrO_2 количество карбоксильных групп, достигнув к 30 минутам максимума, начинает снижаться. В интервале времени термолиза 60-120 минут состав материала стабилизируется.

Библиографический список

1 Чернов Ю.Л. / Применение сорбента нового типа СУМС-1 в лечении стафилококкового сепсиса / *Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н.* Новосибирск, **1986**.

2 Тажкенова Г. К., Урмашев Б. А., Уразалин А. К., Бийсенбаев М. А., Мансуров З. А., Мансурова Р. М., Еркасов Р. Ш. // *Горение и плазмохимия: Материалы II Международного симпозиума,* г. Алматы, Казахстан. **17-19 сентября 2003**. С. 214-219.

3 Тажкенова Г. К., Рябикин Ю. А., Зашквара О. В., Мансурова Р. М., Мансуров З. А. // *Горение и плазмохимия: Материалы II Международного симпозиума,* г. Алматы, Казахстан. **17-19 сентября 2003**. С. 208-213.

4 Николаева А. Ф., Тажкенова Г. К., Жылыбаева Н. К., Бессарабова И. М., Захаров В. А., Мансурова Р. М., Мансуров З. А. // *Горение и плазмохимия: Материалы II Международного симпозиума,* г. Алматы, Казахстан. **17-19 сентября 2003**. С. 219-224.

5 Тажкенова Г. К., Мансуров З. А., Еркасов Р. Ш., Мансурова Р. М. // *Горение и плазмохимия: Материалы II Международного симпозиума,* г. Алматы, Казахстан. **17-19 сентября 2003**. С. 204-208.

6 Мельгунова Е. А., Балабина Ю. М., Шмаков А. Н., Мельгунов М. С. // *Журнал физической химии.* **2003**. *Т. 77. № 3*. С. 510.

7 Беллами Л. *Инфракрасные спектры сложных молекул.* Москва: Издательство иностранной литературы, **1963**. 590 с.

8 Mam I., Marrian H. // *Transactions of the Faraday Society*. **1956**. *V. 52*. P. 492.

8 Liang C.Y., Marchessault R.H. // *Journal of polymer science*. **1959**. *V. XXXVII*. P. 385.

10 Nelson M.L., O'Connor R.T. // *Journal of applied polymer science*. **1964**. *V. 8*. P. 1311.

11 Смотрина Т.В. // *Структура и динамика молекулярных систем.* **2003**. *Вып. X. Часть 2*. С. 219.

12 Микова Н.М., Наймушина Л.В., Чесноков Н.В., Павленко Н.И., Селютин Г.Е., Кржтон А., Кузнецов Б.Н. // *Химия растительного сырья.* **2001**. *№ 4*. С. 53.

Синтез и химические превращения 2-амино-4-[диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2)аминофосфорил]тиазола

Салькеева Л.К., Минаева Е.В., Нурмаганбетова М.Т., Султанова Л.М., Кокжалова Б.З., Татиева А.Б., Кабиева С.К.

Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, ул. Университетская, 28, г. Караганда, 100028, Республика Казахстан. Факс: 8(7212)77-03-74; тел: 8(7212)77-03-74; E-mail: LSalkeeva@mail.ru

Синтезированный ранее полифункциональный 2-амино-4-[диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2)аминофосфорил]тиазол был исследован в реакции Тодда-Атертона, а также использован как исходный амин для синтеза соответствующих азокрасителей, шиффовых оснований и сложных эфиров. Показано, что наиболее активным реакционным центром 2-амино-4-[диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2)аминофосфорил]тиазола является первичная амино-группа, так как основность эндоциклических атомов азота понижена за счет присутствующих заместителей в тиазольных кольцах, а доступ ко вторичной амино-группе затруднен стерически.

Введение

Наличие в молекулах органических соединений атомов азота и серы обуславливает их высокую физиологическую активность, как правило, приводя к снижению токсичности[1]. Производные 2-аминотиазола, обладающие самым разнообразным физиологическим действием – бронхолитическим[2], противовирусным[3], противовоспалительным[4], противоопухолевым[5] и другим, прочно вошли в арсенал эффективных лекарственных препаратов. Кроме того, соединения ряда тиазола широко применяются в технике и сельском хозяйстве[6, 7].

Результаты и обсуждение

Ранее нами было показано, что в результате многочасового нагревания ацетилфосфоната (I) с тиомочевиной в присутствии кристаллического йода и обработки реакционной смеси согласно прописи[8], был выделен 2-амино-4-[диэтиламино-(4-фенил-тиазолил-2)аминофосфорил]тиазол (II)[9, 10]. Полагаем, что реакция протекает по классическому механизму, как показано на схеме №1, включающему галогенирование енольной формы кетофосфоната (I) и нуклеофильную атаку атомом серы электрофильного центра – атома углерода, связанного с атомом галогена, с образованием ациклического интермедиата и последующей его циклизации в целевой продукт – фосфорилтиазол (II).

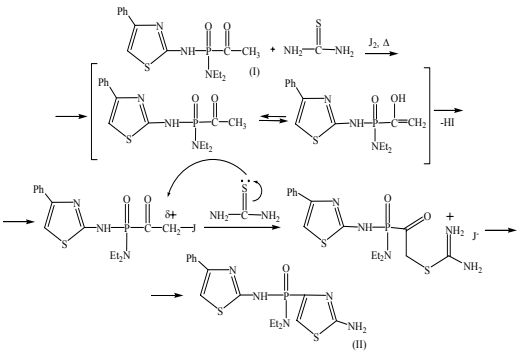


Схема 1 Синтез фосфорилтиазола (II)

Синтезированный фосфорилтиазол (II) обладает полифункциональной структурой, предполагающей одновременную атаку сразу по нескольким нуклеофильным центрам. Однако в результате целенаправленной химической модификации структуры последнего было показано, что во взаимодействие с электрофильными реагентами преимущественно вступает первичная амино-группа. Очевидно, что доступ атакующего реагента к вторичной амино-группе затруднен стерически, а основность эндоциклических атомов азота понижена за счет присутствующих заместителей в тиазольных кольцах.

Нами было осуществлено взаимодействие фосфорилтиазола (II) с диалкилфосфитами в среде четыреххлористого углерода в присутствии триэтиламина и получены соответствующие продукты реакции Тодда-Атертона (III, IV) с выходами 69 и 62% соответственно (схема №2).

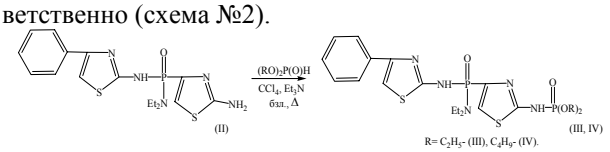


Схема 2 Синтез 2-амино-4-[диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2)аминофосфо-рил]тиазолил-диэтилфосфонатов

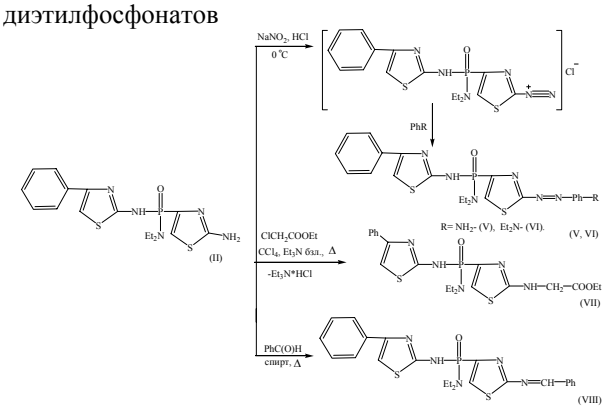


Схема 3 Химическая модификация 2-амино-4-[диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2)аминофосфо-рил]тиазола

Реакционная способность первичной аминогруппы доказана проведением стандартных реакций и получением соответствующих азокрасителей (V, VI), шиффового основания (VII) и сложного эфира (VIII), которые также могут служить ключевыми соединениями в ряде различных химических превращений[11] (схема 3).

Наличие свободной аминогруппы в структуре фосфорилтиазола (II) обуславливает возможность переамидирования и образование амидофосфита (IX), обладающего широкими синтетическими возможностями, как это было показано нами ранее в работе[12] (схема 4).

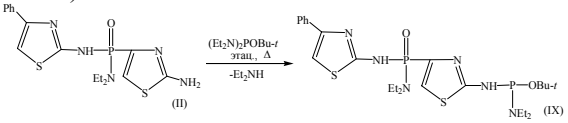


Схема 4 Синтез 4-(4'-фенилтиазолил-2-амидо-диэтил-2-амидотиазолил-диэтиламидо)-трет-бутилфосфита

С целью расширения арсенала биологически активных веществ и получения новых данных относительно механизмов реакций трет-бутиловых эфиров амидофосфористой кислоты с различными электрофильными реагентами, исследованы реакции амидофосфита (IX) с галогенангидридами карбоновых кислот и фенилтиоизоцианатом. Полагаем, что, как и в случае диэтиламидо-(4-фенилтиазолил-2-амидо)-трет-бутилфосфита[13], процесс протекает с образованием соответствующих продуктов реакции Арбузова (X-XII), как это показано на схеме №5, и вполне коррелирует с литературными данными относительно направления и механизма реакций трет-бутиловых эфиров амидофосфористой кислоты с различными электрофильными реагентами[14-18].

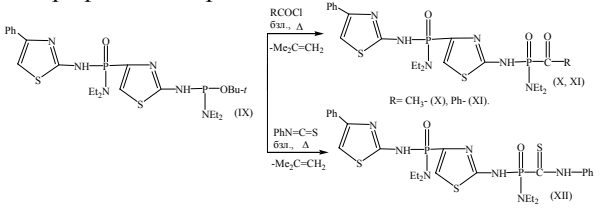


Схема 5 Химические превращения 4-(4'-фенилтиазолил-2-амидо-диэтил-2-амидотиазолил-диэтиламидо)-трет-бутилфосфита

Структура всех синтезированы в работе соединений доказана с использованием ЯМР ^{1}H и ИК-спектроскопии.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимали на спектрометре Specord IR-75 в тонком слое в области 3700-400 см$^{-1}$ и Nicolet Avatar 360ESP. Спектры ЯМР^{1}H записывали на спектрометре "Bruker DRX500" с рабочей частотой 500 МГц, внутренний стандарт – ТМС.

Синтез 2-амино-4-[диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2)аминофосфо-рил]тиазолил-диэтилфосфоната (III). К 1,38 г (0,01 моль) диэтилфосфита в 30 мл четыреххлористого углерода прибавляли 4,32 г (0,011 моль) соединения (II) и 4 мл триэтиламина в 100 мл бензола. Смесь нагревали в течение 1 часа при 70°C. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Растворитель упаривали в вакууме. К остатку прибавляли ацетон, кристаллический продукт отфильтровывали. После перекристаллизации получили 3,65 г (69%) соединения (190) с т. пл. 211°C. Найдено, %: C 45,23; H 5,25; N 13,58; P 11,69; S 12,47. $C_{20}H_{29}N_5O_4P_2S_2$. Вычислено, %: C 45,37; H 5,48; N 13,23; P 11,72; S 12,10.

Синтез 4-(4'-фенилтиазолил-2-амидо-диэтил-2-амидотиазолил-диэтиламидо)-трет-бутилфосфита (IX). К 2,48 г (0,01 моль) тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфита добавляли 4,32 г (0,011 моль) фосфорилтиазола (II) в 100 мл этилацетата. Реакционную смесь нагревали до полной отгонки выделяющегося диэтиламина, количество которого соответствует стехиометрии реакции 93%. Выделяющийся диэтиламин был идентифицирован в виде гидрохлорида диэтиламина с т. пл. 222ºC (справочные данные: т. пл. 221ºC). Свободный диэтиламин был получен нейтрализацией щелочью с т. кип. 54-55ºC, n_d^{20}=1,3894 (справочные данные: т. кип. 55,5ºC, n_d^{20}=1,3873). Полученное вещество очищали перекристаллизацией из бензола. Выход составил 4,32 г (76%). Найдено, %: C 50,09; H 6,23; N 14,16; P 10,03; S 11,82. $C_{24}H_{38}N_6O_2P_2S_2$. Вычислено, %: C 50,70; H 6,69; N 14,79; P 10,91; S 11,27.

Синтез 4-(4'-фенилтиазолил-2-амидо-диэтил-2-амидотиазолил-диэтиламидо)-метилкетофосфоната (X). Соединение (197) получали аналогично методике синтеза соединения (177) из 5,68 г (0,01 моль) фосфита (196) г и 0,78 г (0,01 моль) ацетилхлорида. Получили белое кристаллическое вещество с т. пл. 271°C. Выход составил 4,87 г (88%). Найдено, %: C 47,35; H 5,83; N 15,18; P 11,09; S 11,79. $C_{22}H_{32}N_6O_3P_2S_2$. Вычислено, %: C 47,65; H 5,78; N 15,16; P 11,19; S 11,55.

Библиографический список

1. Оаэ С. Химия органических соединений серы. М.: Химия, 1975. 512 с.
2. Дианов В.М., Зарудий Ф.С., Строкин Ю.В. Синтез и бронхолитическая активность N-замещенных производных 3-аминометилтиазолл[3,2-а]бензими-дазола // Химико-фармацевтический журнал. 1998. № 3 (32). С. 27-31.
3. Иванов Э.И., Грищук Л.В., Высоцкая В.В., Степанов Д.Е. Синтез и противомикробная активность производных бензотиазола, тиазоло- и фуразаноазепинона // Химико-фармацевтический журнал. 1993. № 7 (27). С. 37-39.
4. Чумаков В.А., Демченко А.М., Красовский А.Н., Бухтиарова Т.А., Мельниченко О.А., Гринус Ф.П., Лозинский М.О. Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность бромидов имидазо[2,1-b]тиазолия // Химико-фармацевтический журнал.1999. № 8. С. 20-21.
5. Мартиросян А.О., Гаспарян С.П., Оганесян В.Е. Синтез, антибактериальная и противоопухолевая активность полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов на основе новых аналогов сар-

комицина // Химико-фармацевтический журнал. 2006. № 2. С. 13-15.
6. Георгиев Т.Р., Даварски К., Ширев Ф. О возможности применения 2-аминотиазолов в качестве ускорителей серной вулканизации // Год. Вестник Химико-технологического Института Бургас. 1983. Т. 18. № 2. С. 55-65.
7. Mishra V.K., Bahel S.C. The synthesis of thiazole derivatives as potential fungicides // J. Indian Chem. Soc. Pharmacol.1984. Vol. 61. № 10. P. 916-918.
8. Садигова С.Э., Магеррамов А.М., Аллахвердиев М.А. Синтез и комплексообразование тиазолилсодержащих азометинов // Журнал общей химии. 2003. Т. 73. № 12. С. 2043-2046.
9. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В. Новые амидофосфиты кислот Р(III) на основе 2-амино-4-фенилтиазола // Тезисы докл. VIII молодежной научной школы-конф. – Казань, 22-26 июня 2005. С. 107.
10. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В., Кусаинов А.С. Новый подход к синтезу фосфорилированных 2-аминотиазолов // Журнал общей химии. 2007. Т. 77. № 2. С. 339-340.
11. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В., Базарбаева Г.Т., Кокжалова Б.З. 2,4-Диоксибензальдегид в синтезе фосфорилированных комплексонов // Вестник КарГУ. Серия химия. 2006. № 3(43). С. 38-40.
12. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В. Новые эфироамиды кислот Р(III) на основе 2-амино-4-фенилтиазола // Журнал общей химии. 2005. Т. 75. № 12. С. 2065-2066.
13. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В., Кокжалова Б.З. Реакции диэтиламидо-(4-фенилтиазолил-2-амидо)-трет-бутилфосфита с электрофильными реагентами // Журнал общей химии. 2006. Т. 76. № 9. С. 1456-1459.
14. *Алимов П.И., Антохина Л.А. О реакции амидоэфиров фосфористой кислоты с хлорангидридами кислот // Известия АН СССР. Сер. хим. 1966. №8. С. 1486-1488.*
15. Пудовик А.Н., Батыева Э.С., Альфонсов В.А. О реакции анилидов диалкилфосфористых кислот с хлорангидридами метилугольной кислоты // Журнал общей химии. 1972. Т. 42. № 6. С. 1235-1238.
16. Пудовик М.А., Кибардина Л.К., Батыева Э.С. О взаимодействии 2-диэтил-амино-3-фенил-1,3,2-оксазафосфолана с галоидными ацилами // Журнал общей химии. 1979. Т. 49. №8. С. 1698-1705.
17. *Гречкин Н.П., Буина Н.А., Нуретдинов И.А., Салихов С.Г. Взаимодействие амидов арилфосфористых кислот с ацилхлоридами // Известия АН СССР. Сер. хим. 1968. №9. С. 2131-2133.*
18. *Пудовик А.Н., Пудовик М.А., Иванова Л.К. О реакции 1,3,2-диазафосфоланов с галоидными ацилами // Журнал общей химии.1972. Т. 42. №9. С. 1906-1910.*

Электрокаталитическое фторалкилирование олефинов*

Михайлов Д.Ю.,*[а, б] Грязнова Т.В.,[а] Будникова Ю.Г.,[а] Синяшин О.Г.[а]

[а] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул. Арбузова, д.8, polyvoks@inbox.ru*
[b] *Казанский Государственный Университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 8*

Показано, что перфторалкилирование α-метилстирола протекает в условиях электрокатализа комплексом никеля $NiBr_2bipy$ с образованием димерных продуктов присоединения перфторалкильных радикалов по C=C двойной связи.

Введение

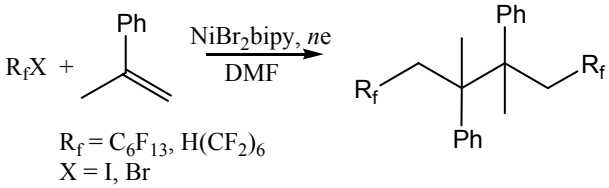
Особый интерес к перфторорганическим соединениям связан с их необычными практически важными свойствами., которые обеспечивают их высокую востребованность во многих областях медицины, материалов и агрохимии [1-3]. Однако, в природе обнаружено сравнительно мало фторорганических молекул[4]. Большую часть фторорганичеких соединений составляют синтетические продукты. Существующие методы введения перфторалкильных синтонов в различные субстраты малоселективны и имеют ряд недостатков – как правило, повышенная температура, низкие выходы и селективность. Методы кросс-сочетания фторалкилов, в частности, вообще отсутствуют. Успехи электрокаталитических реакций в последние годы позволяют надеяться, что использование электрохимических методов фторалкилирования внесет вклад в интенсивное развитие этой области.

Результаты и обсуждение

С целью поиска новых путей электрохимического перфторалкилирования олефинов были рассмотрены несколько направлений. Реакция Кольбе, анодное окисление перфоралкил(арил) карбоновых кислот в присутствии олефина не привела к желаемому результату.

Электрокаталитическое генерирование перфторалкильных радикалов в присутствии никельорганических катализаторов, второй путь перфторалкилирования, в частности, α-метилстирола, как модельного соединения, оказался наиболее эффективным при использовании в качестве катализатора комплекса $NiBr_2bipy$. Известно, что комплексы никеля являются эффективными катализаторами реакций кросс-сочетания и функционализации олефинов[5], а σ-органические комплексы никеля со связями Ni-C являются ключевыми интермедиатами этих процессов[6].

Совместное электрохимическое восстановление $NiBr_2bipy$ и перфторированных алкилгалогенидов (R_FX, X=I, Br) в присутствии α-метилстирола приводит к продукту перфторалкилирования олефина. Обнаружено, что эффективное перфторалкилирование α-метилстирола протекает в условиях каталити-



$R_f = C_6F_{13}$, $H(CF_2)_6$
X = I, Br

ческой генерации комплекса Ni(0)bipy (предшественника $NiBr_2bipy$). Синтез проводился в разделенном электролизере на Pt катоде. В ходе реакции в процессе пропускания электричества реакционная смесь приобретала темно-бордовую окраску, что может свидетельствовать о промежуточном образовании σ-органического комплекса никеля со связью $Ni\text{-}C_F$. По завершении реакции смесь промывалась водным раствором хлористого аммония и экстрагировалась бензолом. Из бензольного раствора при концентрировании были выделены конечные продукты в виде белых кристаллических порошков.

Полученные продукты присоединения охарактеризованы методами ЯМР ^1H, ^{19}F, ИК-спектроскопии, методом рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии. Анализ спектральных характеристик полученных соединений позволил приписать продуктам реакции димерное строение, что было подтверждено методом РСА. Также было замечено, что при стоянии в течение 3 суток из реакционной смеси выпадали зеленовато-синие кристаллы, которые согласно спектральным данным и циклической вольтамперометрии соответствовали исходному комплексу $NiBr_2bipy$.

На основании полученных результатов была предложена схема протекания реакции (рис.1), включающая стадии окислительного присоединения и восстановительного элиминирования.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, гранта N 07-03-00213-а, Комплексных программ ОХНМ РАН № 1 и 8, Научной школы НШ – 3774. 2008.3.*

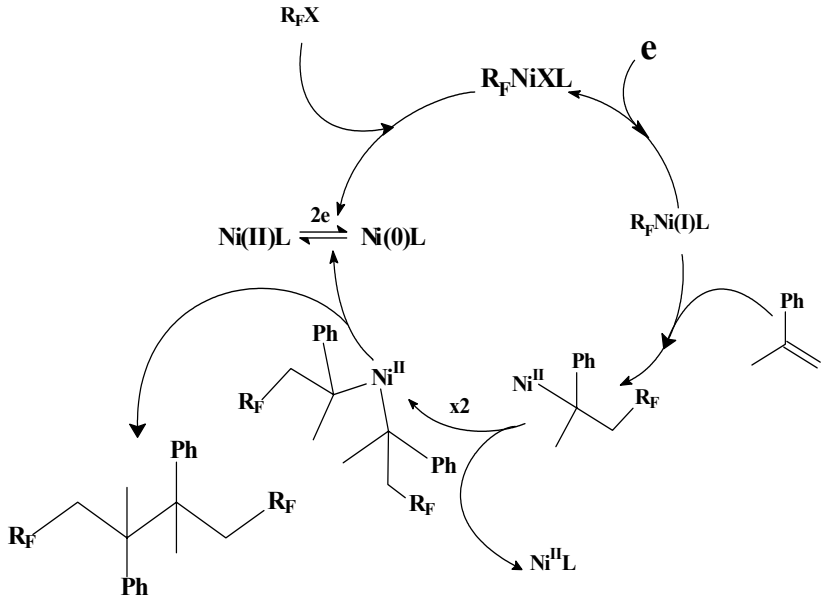


Рис.1 Схема протекания реакции

Электрохимическое восстановление комплекса $NiBr_2$bipy приводит к образованию комплекса никеля в низкой степени окислении Ni(0)bipy. При наличии в реакционной смеси перфторалкилгалогенида ($C_6F_{13}I$, $C_6F_{13}Br$, $C_6HF_{12}Br$) в результате окислительного присоединения образуется сигма-комплекс C_6F_{13}NiXbipy (X=Br, I), который затем, в ходе электролиза принимает электрон и превращается в активную форму R_fNi(I)bipy, способную присоединиться к олефину. В конечном счете, исходный комплекс никеля регенерируется через восстановительное элиминирование (рис.1). Продукты радикального распада интермедиатов – сигма комплексов со связями Ni-C_6F_{13} в присутствии ненасыщенного соединения α-метилстирола дают целевые продукты присоединения по двойной связи.

Итак, использование электрокаталитического подхода впервые позволило осуществить перфторалкилирование олефина в мягких условиях с хорошим выходом, причем удалось ввести фрагмент с длинной цепочкой фторалкильного радикала. Интересно, что впервые получен продукт не просто присоединения R_f к олефину, а димер промежуточных частиц присоединения R_f-олефин. Таким образом, реализована новая ранее неописанная схема функционализации олефинов.

Экспериментальная часть

Препаративные электролизы проводили с использованием источника постоянного тока Б5-49 в трехэлектродной ячейке объемом 100 мл. Значение потенциала рабочего электрода фиксировалось при помощи вольтметра постоянного тока В7-27 относительно электрода сравнения - Ag/0.01 M $AgNO_3$, в ацетонитриле. Рабочая поверхность платинового цилиндрического катода, используемого в качестве рабочего электрода, была равна 20.0 $см^2$. В качестве диафрагмы использовалась керамическая

пластинка с величиной пор 900 нм. В качестве анода служила платиновая сетка, а анолитом был насыщенный раствор применяемого в католите фона в соответствующем растворителе.

ЯМР ^{1}H спектры регистрировались на мультиядерных спектрометрах Avance DRX 400 (Bruker) - (400 МГц), относительно внутреннего стандарта – сигнала остаточных протонов дейтерированного растворителя.

ИК спектры записаны на спектрометре Vector-22 фирмы “Bruker” в частотном интервале 400- 3600 $см^{-1}$ в вазелиновом масле, в тонком слое или в таблетке KBr.

Масс-спектры электронной ионизации (ЕИ) получены на квадрупольном масс-спектрометре TRACE MS производства «ThermoQuest» . Напуск образца осуществлялся посредством прямого ввода с водяным охлаждением (DIP).

ДМФА сушился над поташом и CaH_2, затем подвергался перегонке над молекулярными ситами. Бензол абсолютировали перегонкой над натрием. После очистки растворители хранили в атмосфере

сухого аргона. Используемый в качестве фоновой соли Et_4NBF_4 получали смешением водного раствора Et_4NOH (30%) и HBF_4 до нейтральной реакции индикатора. Выпавший осадок (Et_4NBF_4) отфильтровывали, дважды перекристаллизовывали из этанола и сушили в вакуумном шкафу при 100°C в течение двух суток. В работе использовали фторированные алкилгалогениды фирмы ЗАО НПО “P&M Invest” и α-метилстирол фирмы “Acros organics”, который очищался фракционной перегонкой. Все синтезы проводили в атмосфере сухого аргона.

Синтез 2,3-диметил-2,3-дифенил-1,4-бисперфторалкилилбутанов (1 и 2).

В электрохимическую ячейку помещали $1.5\cdot10^{-3}$ моля ненасыщенного комплекса никельбипиридил бромида, $15\cdot10^{-3}$ моля перфторалкилгалогенида и $15\cdot10^{-3}$ моля α-метилстирола в 70 мл диметилформамида. Электролиз вели с разделением анодного и катодного пространств, при перемешивании магнитной мешалкой и постоянном токе ар-

гона. Через электролит пропускали 1000·мА·час электричества. По окончании электролиза реакционную смесь помещали в колбу на 250 мл, промывали водой и экстрагировали бензолом три раза по 100 мл. После отделения органический слой сушили над $MgSO_4$ в течение суток, затем растворитель концентрировали, выпадали белые кристаллы, которые отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, сушили в вакууме масляного насоса, получили:

4.6 г (70% от теор.) 2,3-диметил-2,3-дифенил-1,4-бисперфторгексилбутана, т.пл 160-162°С. Спектр ЯМР ^{1}H (C_6D_6, δ, м. д., J/Гц): 1.46 (д, 3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 3.3 Гц), 2.25 и 3.23 (м, 2H, CH_2), 7.07-7.19 (м, 5H, C_6H_5). Спектр ИК (табл., ν, см$^{-1}$): 1144, 1208, 1237 (C-F), 1602 (C=C аром), 3069 (HC=). Масс-спектр ЭИ*, m/z ($I_{отн}$): 437.0(100) $[1/2\ M]^+$, 418.0(5) $[1/2\ M\text{-}F]^+$, 167.0(20) $[1/2\ M\text{-}C_5F_{11}\text{-}H]^+$, 149.1(18) $[1/2\ M\text{-}C_5F_{12}]^+$, 123.0(42) $[1/2\ M\text{-}C_6H_5\text{-}C_4F_{10}\text{-}H]^+$, 118.0(36) $1/2\ M\text{-}C_6F_{13}]^+$, 103(40) $[1/2\ M\text{-}C_6F_{13}\text{-}CH_{15}]^+$, 91.0(60) $[C_7H_7]^+$, 69.0(20) $[CF_3]$. Найдено: C 41.28; H 2.45. $C_{30}H_{20}F_{26}$. Вычислено: C 41.19; H 2.29; F 56.52;

3.2 г (49.6% от теор.) 2,3-диметил-2,3-дифенил-1,4-бис(6-H-перфторгексил)бутана, т.пл 156-158°С. Спектр ЯМР ^{1}H (C_6D_6, δ, м. д., J/Гц): 1.36 (д, 3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 3.5 Гц), 2.22 и 3.15 (м, 2H, CH_2), 6.063 (тт, 1H, $^2J_{HF}$ 52.09 Гц, $^3J_{HF}$ 5.14 Гц), 7.00-7.20 (м, 5H, C_6H_5). Спектр ИК (табл., ν, см$^{-1}$): 1145, 1208, 1238 (C-F), 1600 (C=C аром), 3071 (HC=). Масс-спектр ЭИ*, m/z ($I_{отн}$): 419.0(30) $[1/2\ M]^+$, 418.0(5) $[1/2\ M\text{-}H]^+$, 167.0(15) $[1/2\ M\text{-}C_5F_{10}\text{-}H]^+$, 148.0(15) $[1/2\ M\text{-}C_5F_{12}\text{-}H]^+$, 123.0(35) $[1/2\ M\text{-}C_6H_5\text{-}C_4F_{10}\text{-}H]^+$, 118.0(15) $[1/2\ M\text{-}C_6F_{12}\text{-}H]^+$, 103(35) $[1/2\ M\text{-}C_6F_{12}\text{-}CH_3]^+$, 91.0(60) $[C_7H_7]^+$, 69.0(20) $[CF_3]$, 51(100) $[CF_2H]$. Найдено: C 42.58; H 2.51. $C_{30}H_{22}F_{24}$. Вычислено: C 42.96; H 2.62; F 54.41.

Библиографический список

1 Filler, R.; Kobayashi, Y.L.; *Organoflourine Compounds in Medicinal Chemistry and Biologiocal Applications*. ed.; Elsevier: Amsterdam, 1993.

2 Banks, R.E.; Smart. B.E.; Tatlow, J.C., *Organoflourine chemistry: Principles and Commercial Applications.* ed.: Plenium Press: New York, 1994

3 Ma, J.-A.; Cahard, D. "Asymmetric Flourination, Trifluoromethylation an Perfluoroalkylation Reactions." *Chem. Rev*. 2004, 104, 6119-6146

4 Smith, C.F.; Soloski, E.J.; Tambroski, C. "Synthesis and reactions of perfluro-n-octylmagnesium bromide." *Journal of Flourine Chemistry* 1974, 4, 35-45.

5 Jamison, T.F. *Tetrahedron* 2006, 62 (32), 7503.

6 Klein, A.; Budnikova, Y.H.;Sinyashin, O.G. "Electron transfer in organonickel complexes of α-diimines: Versatile redox catalysts for C–C or C–P coupling reactions – A review." *Journal of Organometallic Chemistry,* 2007, 692, 3156–3166.

Дизайн и синтез лигандов ГАМК$_C$-рецептора

Морозов А.С., Палюлин В.А., Зефиров Н.С.

МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Воробьевы горы 1, стр. 3. Факс: 495 939 0290 тел: 495 939 1243. e-mail: morozovas84@gmail.com

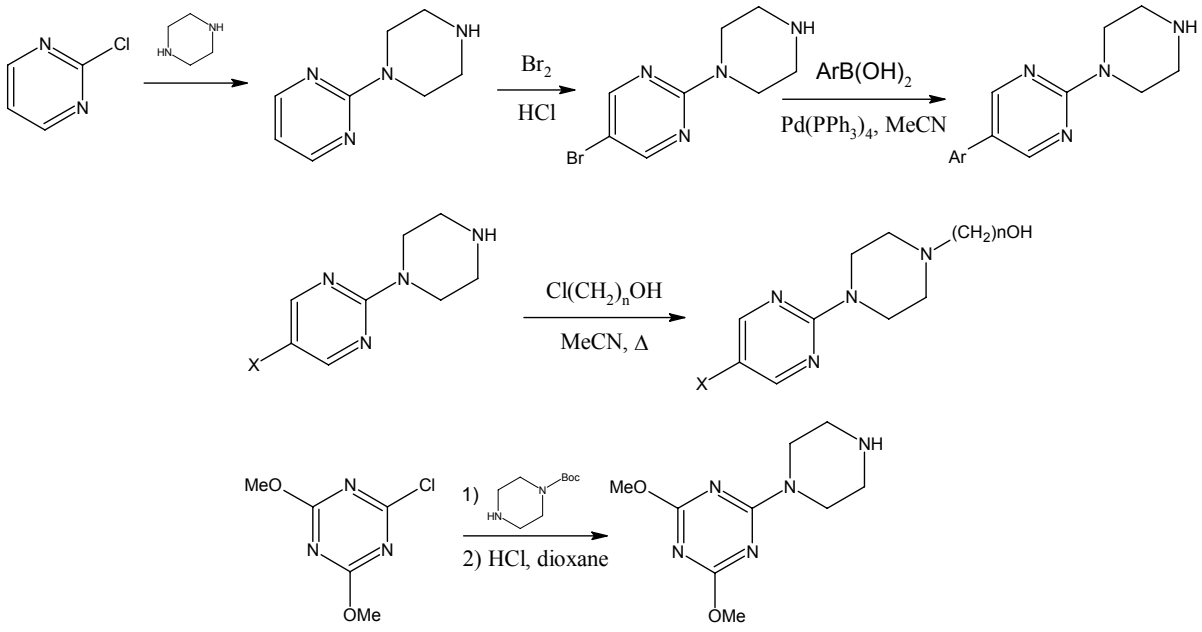
Аминомасляная кислота (ГАМК) является важнейшим ингибирующим медиатором в центральной нервной системе человека. Лиганды рецепторов ГАМК рассматриваются как потенциальные средства для лечения различных расстройств психики и центральной нервной системы, к которым относятся болезни Паркинсона и Альцгеймера, эпилепсия, расстройства сна. Антагонисты ГАМК$_C$ рецептора усиливают когнитивные способности мозга и улучшают память[1]. Главная проблема при исследовании рецепторов ГАМК, в частности, ГАМК$_C$-рецептора – отсутствие лигандов, сочетающих в себе высокую аффинность и селективность по отношению к конкретному подтипу рецепторов[2].

На основании проведенного компьютерного моделирования ГАМК$_C$-рецептора и молекулярного докинга был выбран ряд производных 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина и 2-(пиперазин-1-ил)-1,3,5-триазина, которые потенциально могут обладать высокой активностью по отношению к рецептору. Синтез ключевых соединений, 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина и 5-бром-2-(пиперазин-1-ил)пиримидина, был осуществлен по литературным методикам[3,4]. С целью получения 5-арилпроизводных пиримидина использовалась реакция Сузуки по аналогии с работой[5]. N-замещенные производные 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина были получены путем алкилирования соответствующих монозамещенных пиперазинов алкилхлоридами в ацетонитриле при кипячении в присутствии поташа в качестве основания. 4,6-диметокси-2-(пиперазин-1-ил)-1,3,5-триазин был синтезирован в две стадии из 4,6-диметокси-2-хлор-1,3,5-триазина и N-Boc-пиперазина.

Большинство синтезированных соединений переданы на испытания биологической активности. В дальнейшем планируется провести модификацию структур с целью увеличшения их селективности по отношению к ГАМК$_C$-рецептору.

Библиографический список

1. Johnston G.A.R., Burden P.M., Mewett K.N., Chebib M. International patent WO 98/58939. 1998
2. Chebib M., Johnston G.A.R. GABA-Activated Ligand Gated Ion Channels: Medicinal Chemistry and Molecular Biology. // J. Med. Chem. 2000. V. 43. P. 1427-1447.
3. Howard K.L., Stewart H.W., Conroy E.A., Denton J.J. Piperazines. II. 1-Heterocyclicpiperazines and 1-Heterocyclic-4-carbethoxypiperazines. // J. Org. Chem. 1953. V. 18. P. 1484-1488.
4. Yevich J.P., New J.S., Lobeck W.G., Dextraze P., Bernstein E., Taylor D.P., Yocca F.D., Eison M.S., Temple D.L. Synthesis and Biological Characterization of α-(4-Fluorophenyl)-4-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazinebutanol and Analogues as Potential Atypical Antipsychotic Agents. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 4516-4525
5. Gong Y., Pauls H.W. A Convenient Synthesis of Heteroaryl Benzoic Acids via Suzuki Reaction. // Synlett. 2000. P. 829-831.



Ферроценсодержащие лиганды для синтеза металлокомплексов*

Утепова И.А.,[а] Мусихина А.А.,[а] Русинов В.Л.,[а] Чупахин О.Н.,*[а] Никифорова М.Е.,[б] Сидоров А.А.,[б] Еременко И.Л.[б]

[а]*Уральский государственный технический университет-УПИ, 620002, ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: (343)374-04-58; тел: (343)375-45-01; E-mail: utepova@mail.ustu.ru*
[б]*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова, 119991, Ленинский пр-т, 31, Москва. Тел: (495)952-20-84; E-mail: sidorov@igic.ras.ru.*

На основе ферроценилсодержащих лигандов получены металлокомплексы с пивалатом никеля. Строение синтезированных соединений было определено при помощи РСА.

Введение

Среди многообразия лигандов, использующихся для получения металлокомплексов, особое место занимают гетероциклические соединения, содержащие фрагмент ферроцена, как субъединицы[1,2,3], четко откликающейся на редокс-воздействия[4,5]. Это особенно важно при конструировании молекулярных устройств. В результате взаимодействия гетероциклических лигандов с различными переходными металлами образуются ценные соединения[6,7], обладающие не только редокс-активностью, но и магнитными[8], люминесцентными[9] свойствами.

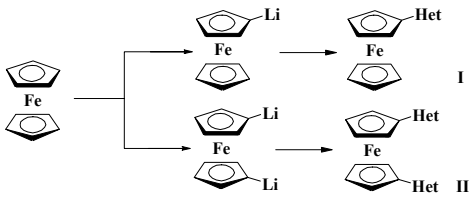


Схема 1

Результаты и обсуждение

Для получения новых гетарилферроценов нами был использован эффективный синтетический прием прямого С-С сочетания ферроценового фрагмента и различных азагетероциклов в отсутствие катализа металлами - реакция нуклеофильного замещения водорода (S_N^H). Было установлено, что моно- и дилитийпроизводные ферроцена вступают в реакцию с различными азинами, гладко образуя моно- и дизамещенные гетарилферроцены (схема 1).

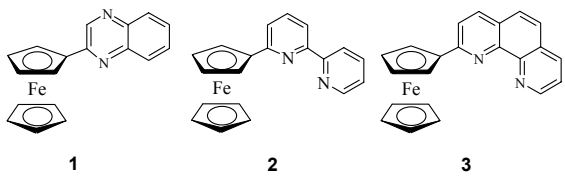


Рис. 1.

Лиганды типа **1**, **2** и **3** (рис. 1) легко образуют комплексы с переходными металлами. Более подробно такие взаимодействия изучены на примере реакций гетарилферроценов с пивалатами никеля.

Металлокомплексы гетарилферроценов интересны для исследования их магнитных свойств. Нами

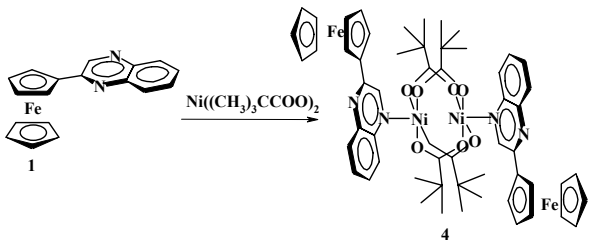


Схема 2

были проведены исследования комплексообразования полученных азинилферроценов. Установлено, что бидентатные лиганды могут образовывать различные по геометрии металлокомплексы при реакции с пивалатом никеля.

Так, хиноксалинилферроцен **1** вступает в реакцию с пивалатом никеля с образованием кластера **4** (схема 2). Комплексообразование было проведено в смеси бензол-ацетонилрил.

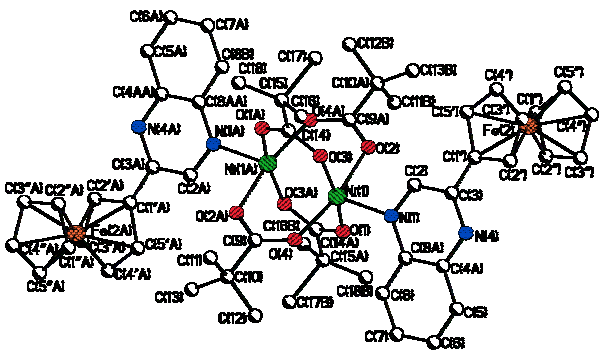


Рис. 2. Молекулярная структура комплекса $\{Ni(piv)_2(FcQN)\}_2$

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96104р_урал_а, 06-03-32764) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-3758.2008.3).*

Кристаллы для РСА получены медленным упариванием из бензола (рис. 2).

По данным РСА соединение **4** кристаллизуется в пространственной группе *C*2/*c* ромбической сингонии. Два атома никеля координируют с двумя молекулами лиганда, образуется биядерный центросимметричный кластер. Тип координации – искажённая бипирамида. Молекула расположена в частном положении в центре инверсии. Элементарная ячейка базоцентрированная. В ячейке присутствуют 4 молекулы металлокомплекса. Полости между молекулами

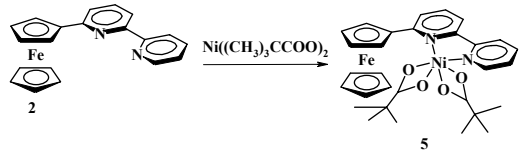


Схема 3

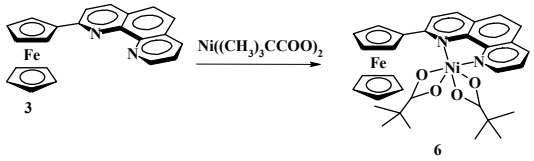


Схема 4

заняты 8 молекулами бензола. *Трет*-бутильные групп пивалатного остатка вследствии тепловых колебаний разупорядочена по двум положениям с коэффициентами заселённости 0.5.

Дипиридилферроцен **2** и фенантролинилферроцен

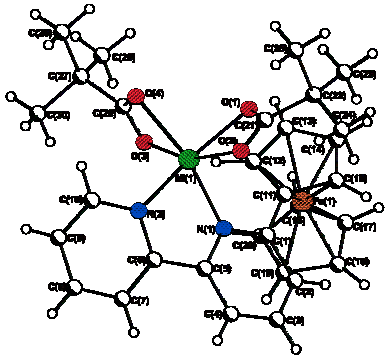


Рис. 3. Молекулярная структура комплекса $\{Ni(piv)_2(FcDip)\}_2$

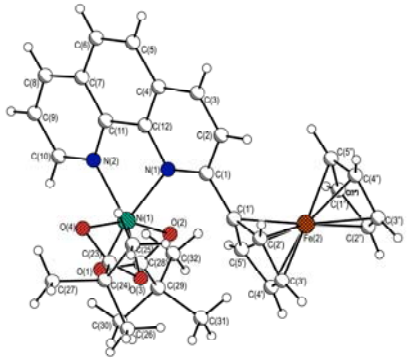


Рис. 4. Молекулярная структура комплекса $\{Ni(piv)_2(FcPhen)\}_2$

3 вступают в реакцию комплексообразования с пивалатом никеля с образованием соединений типа **5** (схема 3) и **6** (схема 4).

Дипиридилферроцен **2** и фенантролинилферроцен **3** образуют с пивалатом никеля моноядерные металлокомплексы (рис. 2).

Реакции комплексообразования также были проведены в смеси бензол-ацетонитрил, а кристаллы для РСА получены медленным упариванием раствора.

По данным РСА соединение **5** кристаллизуется в пространственной группе *P*1 триклинной сингонии. Атом металла координирует с одной молекулой лиганда. Тип координации – искажённая бипирамида. В кристалле металлокомплекса **5** находятся две кристаллографически независимые друг от друга молекулы. Между молекулами находится молекула бензола. Различие в основных длинах связей, валентных и двухгранных углах незначительно. Длины связей между атомами азота и металла N(1)-Ni(1), N(2)-Ni(1), N(1A)-Ni(1A), N(2A)-Ni(1A) равны 2.097 Å, 2.093 Å, 2.093 Å, 2.028 Å соответственно. Двухгранные углы N(2)-C(6)-C(5)-N(1), N(2A)-C(6)-C(5)-N(1) равны 16.09°, 12.70°, а N(1)-C(1)-C(11)-C(12), N(1A)-C(1A)-C(11A)-C(12A) – 29.96°, 35.78° соответственно. Одна из *трет*-бутильных групп пивалатного остатка вследствии тепловых колебаний разупорядочена по двум положениям с коэффициентами заселённости 0.4 и 0.6.

По данным РСА соединение **6** кристаллизуется в пространственной группе *P*2(1)/*n* моноклинной сингонии. Атом металла координирует с одной молекулой лиганда. Тип координации – искажённая бипирамида. Между молекулами находится молекула бензола. Различие в основных длинах связей, углах, двухгранных углах незначительно. Длины связей между атомами азота и металла Ni(1)-N(2), Ni(1)-O(2), Ni(1)-O(4), Ni(1)-O(3), Ni(1)-N(1), Ni(1)-O(1), Ni(1)-C(23), Ni(1)-C(28) и равны 2.029(3) Å, 2.051(3) Å, 2.077(3) Å, 2.107(2) Å, 2.113(3) Å, 2.233(3) Å, 2.416(4) Å, 2.498(4) Å соответственно. Валентные углы равны N(2)-Ni(1)-N(1), O(2)-Ni(1)-O(4), O(4)-Ni(1)-O(3), O(2)-Ni(1)-O(3), O(4)-Ni(1)-O(1), O(2)-Ni(1)-O(1), O(3)-Ni(1)-O(1) 80.75(11), 164.28(10), 62.18(9), 104.38(10), 110.07(10), 60.36(9), 93.20(9), а C(5')-C(1')-C(1), C(2')-C(1')-C(1)– 127.8°, 124.7° соответственно. В ячейке присутствуют 4 молекулы металлокомплекса. Полости между молекулами заняты 4 молекулами бензола.

Экспериментальная часть

Лиганды **1**, **2** и **3** были синтезированы по описанной ранее методике[10].

Ферроцен производства фирмы «Aldrich». Все остальные реагенты и растворители, использованные в работе, были отечественного производства. Рентгеноструктурные исследования производных 4,5, проведены по стандартной процедуре на дифрактометре “Xcalibur 3”, оборудованном CCD детектором (λMo, графитовый монохроматор, 295(2)K, ω-сканирование, размер шагов сканирования – 1.0o, время измерения фрейма – 50 сек.). Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS97[11] и уточнены по

программе SHELXL97[12] методом наименьших квадратов в анизотропном (изотропном для атомов H) полноматричном приближении. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели наездника.

Синтез металлокомплекса $(C_{18}H_{14}N_2Fe)_2Ni(Me_3CCOO)_2$ (4). Синтез и выделение металлокомплекса проводили при комнатной температуре с использованием сухих растворителей. К раствору 31.4 мг (0.1 ммоль) **1** в 15 мл бензола добавили раствор 26.1 мг (0.1 ммоль) пивалата никеля $(Me_3CCOO)_2Ni$ в минимальном количестве ацетонитрила. Кристалл для РСА был получен медленным упариванием раствора металлокомплекса в смеси бензол - ацетонитрил.

Синтез металлокомплекса $(C_{20}H_{16}N_2Fe)Ni(Me_3CCOO)_2$) (5). Синтез и выделение металлокомплекса проводили при комнатной температуре с использованием сухих растворителей. К раствору 31.4 мг (0.1 ммоль) **2** в 15 мл бензола добавили раствор 26.1 мг (0.1 ммоль) пивалата никеля $(Me_3CCOO)_2Ni$ в минимальном количестве ацетонитрила. Кристалл для РСА был получен при перекристаллизации металлокомплекса из бензола.

Синтез металлокомплекса $(C_{22}H_{16}N_2Fe)Ni(Me_3CCOO)_2$ (6). Синтез и выделение металлокомплекса проводили при комнатной температуре с использованием сухих растворителей. К раствору 36.4 мг (0.1 ммоль) **3** в 15 мл бензола добавили раствор 26.1 мг (0.1 ммоль) пивалата никеля $(Me_3CCOO)_2Ni$ в минимальном количестве ацетонитрила. Кристалл для РСА был получен при перекристаллизации металлокомплекса из бензола.

Библиографический список

1. N. Sadhukhan, S.K. Patra, K. Sana, and J.K. Bera // *Organometallics*. **2006**. *T. 25*. C. 2914.
2. D. Braga, M. Polito, M. Bracaccini, D. D'Addario, E. Tagliavini, Davide M. Proserpio, F. Grepioni // *Chem. Commun*. **2002**. C. 1080.
3. D. Braga, M. Polito, M. Bracaccini, D. D'Addario, E. Tagliavini, L. Sturba, F. Grepioni // *Organometallics*. **2003**. *T. 22*. C. 2142.
4. A. Togni, T. Hayashi, (Eds.). *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis – Organic Synthesis – Materials Science.* VCH, Weinheim, Germany.- 1995.
5. F. Barrière, R.U. Kirss, and W.E. Geiger. // *Organometallics*. **2005**. *T. 24*. C. 48.
6. R. Horikoshi, C. Nambu, and T. Mochida. // *Inorg. Chem.* **2003**. *T. 42(21)*. C. 6868.
7. T. Mochida, K. Okazawa, R. Horikoshi. // *Dalton Trans.* **2006**. C. 693.
8. J.S. Miller, A.J. Epstein. // *Angew. Chem. Int. Ed*. **1994** *T. 33*. C. 385.
9. K. Hutchison, J.C. Morris, T.A. Nile, J.L. Walsh, D.W. Thompson, J.D. Petersen, J.R. Schoonover // *Inorg.Chem.* **1999**. *T. 38*. C. 2516.
10. Oleg N. Chupakhin, Irina A. Utepova, Igor S. Kovalev, Vladimir L. Rusinov, and Zoya A. Starikova // *Eur. J. Org. Chem.* 2007. *T. 5*. C. 857.
11. G. M. Sheldrick. *SHELXS97 Program for the solution of crystal structure.* University of Göttingen. Germany. 1997.
12. G. M. Sheldrick. *SHELXL97 Program for the refinement of crystal structure.* University of Göttingen. Germany. 1997.

Синтез и исследование спиропиранов ряда нафтоксазинона с акцепторными заместителями в бензопирановом фрагменте молекуле*

Муханов Е.Л.,*[a] Алексеенко Ю.С.,[б] Безуглый С.О.[б] , Лукьянова М.Б.,[a] Халанский К.Н., [a] Рящин О.Н. ,[a] Лукьянов Б.С.[a]

[a] Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного Федерального университета, пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону. Факс: 863 243 4177; тел: 863 243 4177; E-mail: lab811@ipoc.rsu.ru
[b] Южный Научный центр РАН, ул. Чехова 41, Ростов-на-Дону. Факс: 863 243 4177; тел: 863 243 4177; E-mail: lab811@ipoc.rsu.ru

Были получены новые фотохромные спиропираны – аналоги спиросоединений ряда бензоксазинона с аннелированным бензоядром в гетареновой части**.** Строение полученных соединений было доказано с использованием современных физико-химических методов исследования. При изучении фотохромных свойств было показано, что наличие акцепторных групп в бензопирановой части способствует проявлению фотохромизма.

Введение

Спиропираны (**1**) – класс органических фотохромных соединений, способных при действии активирующего излучения претерпевать обратимую фотоизмеризацию, сопровождающуюся разрывом связи C_{spiro} – O и последующим раскрытием пиранового фрагмента[1] (рисунок 1).

Данная изомеризация может приводить к

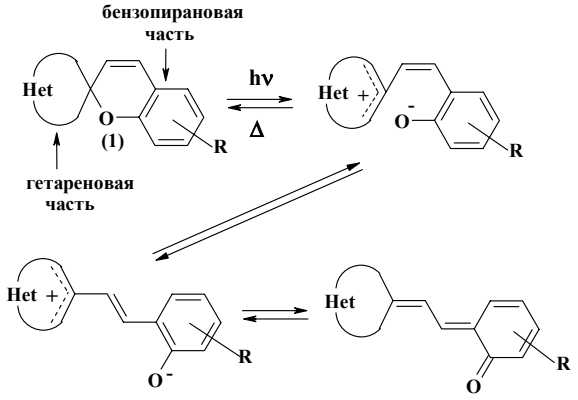


Рис.1 Схема фотоизомеризации спиропиранов

образованию смесей открытых структур, которые характеризуются электронным спектром поглощения отличным от спектра исходной циклической формы. Эффективное регулирование спектральных и фотохимических свойств соединений этого класса может осуществляться варьированием заместителей в [2H]-хроменовой части или строения гетареновой компоненты.

Ранее нами были синтезированы и изучены спиропираны ряда бензоксазинона **(2)**[2] (рисунок 2).

Наличие акцепторных заместителей в [2H]-хроменовой части молекулы должно приводить к улучшению фотохромных свойств[3], а увеличение системы бензаннелированных колец в гетареновом фрагменте должно приводить к увеличению относительной стабильности закрытой формы[4].

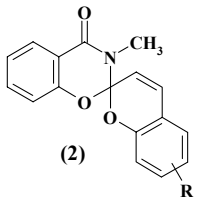


Рис.2 Общий вид молекулы спиропирана (**2**)

Задачей проведенного нами исследования было получение бензоаналогов спиропирана (**2**) - соединений **(3)**, **(4)** и **(5)**, объединяющих в одной структуре оба этих фактора и исследование их фотохромных свойств (рисунок 3). Изучение этих объектов позволит лучше представить связь строения спиросоединений с их свойствами.

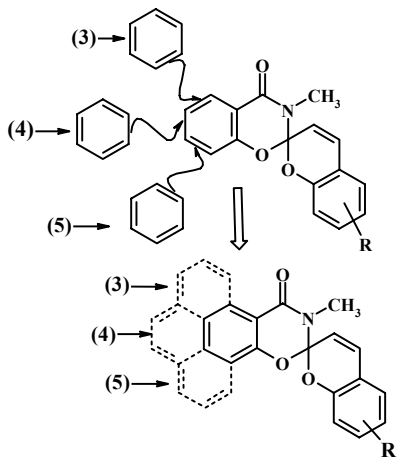
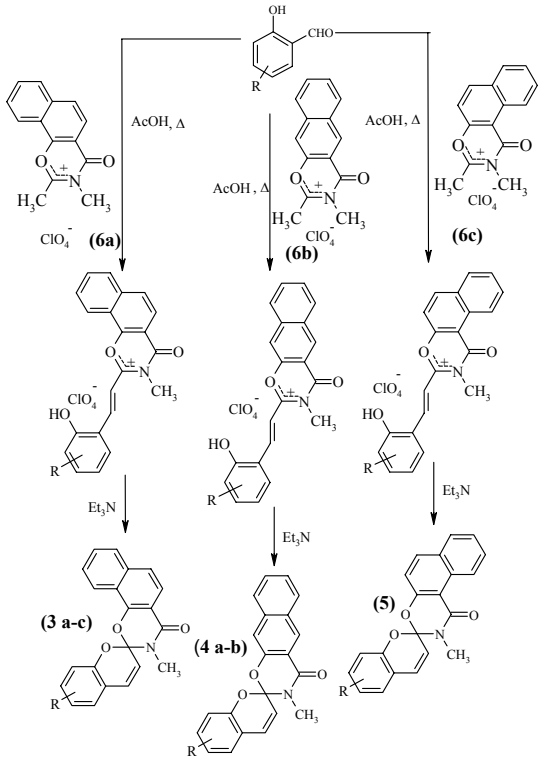


Рис.3 Структуры, выбранные в качестве объектов исследования

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект РНП.2.2.2.3.16011), CRDF (проект REC-004, Y5-C-04-07) и Гранта Президента РФ НШ-363.2008.3*

Результаты и обсуждение

3-Метил-4-оксо-спиро(2,3-дигидронафто-1,3-оксазин - 2, 2'-[2H]-хромены) **(3)**, **(4)** и **(5)** были получены по двухстадийной методике. На первом этапе кипячением соотвествующего перхлората 2,3-диметил-4-оксо-дигидронафто [1,3]оксазиния **(6a - c)** и соответствующего альдегида в кислой среде получают перхлораты 2-[β—(2-гидроксиарил) винил]-3-метил-4-оксо-дигидронафто-1,3-оксазиния с выходами 18-45%. Эти соединения представляют собой интенсивно окрашенные оранжево-красные кристаллические вещества, которые в дальнейшем



3 a R = 6'-CH_3, 8'-CHO, **b** R = 7'-OH, 8'-CHO **c** R = 8'-NO_2

4 a R = 6'-CH_3, 8'-CHO , **b** R = 8'-NO_2

5 R = 6'-CH_3, 8'-CHO

Рис. 4 Схема получения спиропиранов **(3), (4)** и **(5)**

использовались без промежуточной очистки. Эти перхлораты суспензированные в абсолютном эфире подвергались обработке триэтиламином, что приводило к отщеплению $HClO_4$ и циклизации с образованием спиропиранов **(3)**, **(4)** и **(5)** (рисунок 4).

Строение полученных соединений было подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^{1}H спектроскопии.

В ИК спектрах полученных спиропиранов присутствуют характеристические полосы поглощения в области 1660-1690 см$^{-1}$ (C=O группы оксазинонового фрагмента), 1577-1660 см $^{-1}$ (C=C пиранового фрагмента), а также полосы, характерные для $C_{спиро}$-O связи в интервале 925-990 см$^{-1}$.

В ЯМР ^{1}H спектрах полученных соединений присутствуют сигналы всех протонсодержащих групп, которые по величине химических сдвигов и значениям интегральных интенсивностей полностью соответствуют предполагаемым структурам. Сигналы протонов N-CH_3 группы представлены в виде синглетных сигналов в области 3.15-3.30 м. д., дублетные сигналы протонов, находящихся в положении 3′ бензопиранового фрагмента, характерные для всех спиропирановых структур, расположены в районе 6.00 – 6.30 м. д. Характерным для спектров ЯМР ^{1}H соединений (**4**) является синглетный сигнал протона, находящегося в положении 5 гетаренового фрагмента в районе 8.60 – 8.70 м. д.

Фотохромные свойства спиропиранов являются

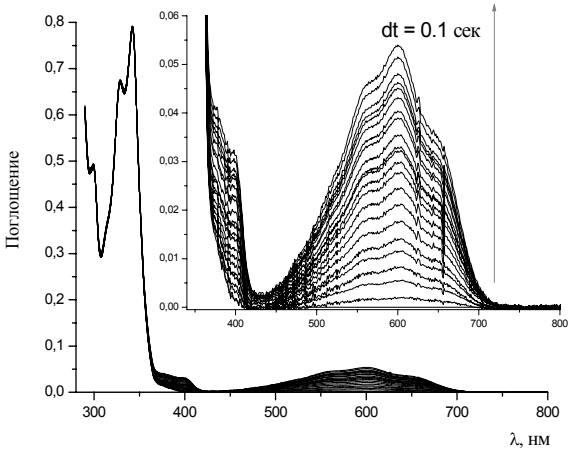


Рис.5 УФ спектр поглощения спиропирана **(3a)** в толуоле до и после облучения в стационарном режиме светом с λ_{max} = 365нм при t = 20 °C

основной причиной повышенного внимания к ним, как к объектам исследования.

При проведении фотохимического эксперимента в толуоле при комнатной температуре растворы спиропиранов **(3a)** (рисунок 5), **(4a)** и **(5)**, содержащих формильную группу в положении 8′ бензопиранового фрагмента, проявляют фотохромные свойства.

Время жизни фотоиндуцированной формы полученного спиропирана **(5)** в два раза больше, чем в случае **(3a)** и в четыре раза больше по сравнению со спиропираном **(4a)**.

Из всех исследованных в данной работе

Табл. 1. Характеристики максимумов открытой фотоиндуцированной формы

№	Максимум поглощения фотоинд. формы λ^B_{max}, нм	Время жизни фотоинд. формы τ, сек
(3a)	600	0,89
(3b)	-	-
(3c)	576 пл 615	3,1
(4a)	605	0,50
(4b)	583 пл 625	2,2
(5)	566 пл604	2.0

спиросоединений лишь спиропиран (**3b**) не проявляет фотохромных свойств (таблица 1). Это может быть связано с наличием внутримолекулярной водородной связи в бензопирановом фрагменте молекулы между гидрокси- и формильно группой и, как следствие, уменьшением электронноакцепторных свойств карбонильного кислорода.

Небольшая интенсивность максимумов поглощения (около 0,05 D) является, очевидно, следствием того, что квантовый выход процесса фотоизомеризации и время жизни открытой формы для изучаемых соединений весьма малы.

Экспериментальная часть

3-Метил-спиро(2,3-дигидро-нафто[2,1-e]-[1,3]-оксазин-4-оксо-2,2′-[2H]-хромены) (3a-c): Кипятят 3 мин в 15 мл уксусной кислоты смесь 3,25 г (0,01 М) перхлората 2,3-диметил-2,3-дигидро-нафто[2,1-*e*][1,3]оказин-4-ония **(6a)** и 0,01 М соответствующего альдегида, реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок соли отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, помещают в 50 мл абсолютного эфира и приливают 1,5 мл (0,01 М) триэтиламина. Через 6 часов эфир декантируют и упаривают, осадок спиропирана кристаллизуют из спирта.

3-Метил-спиро(2,3-дигидро-нафто[3,2-e]-[1,3]-оксазин-4-оксо-2,2′-[2H]-хромены) (4a-b): Кипятят 3 мин в 15 мл уксусной кислоты смесь 3,25 г (0,01 М) перхлората 2,3-диметил-2,3-дигидро-нафто[3,2-*e*][1,3]оксазин-4-ония **(6b)** и 0,01 М соответствующего альдегида, реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок соли отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, помещают в 50 мл абсолютного эфира и приливают 1,5 мл триэтиламина. Через 6 часов эфир декантируют и упаривают, осадок спиропирана кристаллизуют из спирта.

3,6'-Диметил-8'-формил-спиро(2,3-дигидро-нафто[1,2-e][1,3]оксазин-4-оксо-2,2′-[2H]-хромен) (5): Кипятят 3 мин в 15 мл уксусной кислоты смесь 1,64 г 2,6-диформил-п-метилфенола и 3,25 г перхлората 2,3-диметил-2,3-дигидро-нафто[1,2-*e*][1,3]оказин-4-ония **(6c)**, реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок соли отфильтровывают, помещают в 50 мл абсолютного эфира и приливают 1,5 мл триэтиламина. Через 6 часов эфир декантируют и упаривают, осадок спиропирана кристаллизуют из спирта.

Методика спектроскопических измерений

ИК спектры поглощения регистрировались на призменном двулучевом спектрометре Specord IR-75. Калибровка прибора проводилась по полистиролу. Образцы готовились в виде пасты в вазелиновом масле.

Съемка электронных спектров поглощения проводилась на спектрофотометре Agilent 8453. В качестве источника облучения применялась ртутная лампа ДРШ-250 с использованием стандартного набора фильтров.

Съемка спектров ЯМР 1H проводилась на радиоспектрометре Bruker 250 (250 МГц) в импульсном Фурье-режиме в дейтерохлороформе. Положение сигналов исследуемого вещества определялось по δ – шкале, отнесение сигналов проведено относительно остаточных сигналов протона дейтерорастворителя – дейтерохлороформа, константа спин-спинового взаимодействия J дана в герцах.

Библиографический список

1 Duerr D.H., Bouas-Laurent H. *Photochromism. Molecules and system.* Amsterdam: Elsevier, **1990**. 1068 c.

2 Алексеенко Ю.С., Лукьянов Б.С., Утенышев А.Н., Муханов Е.Л., Клецкий М.Е., Ткачев В.В., Кравченко Н.Н., Минкин В.И., Алдошин С.М. // *Химия гетероциклических соединений.* **2006**. *№6*. С. 919.

3 Алдошин С.М., Буланов А.О., Коган В.А., Лукьянов Б.С., Минкин В.И., Ткачев В.В. // *Доклады Академии Наук.* **2003**. *390*. С. 51.

4 Aldoshin S. M. Organic Photochromic and Thermochromic compounds J. C. Carno, R. J. Gugliemetti (Ed.). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, **1999**. *T. 2*. 297 c.

NBO–анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллах 1,3,2,4-бензодитиадиазинов

Шманина Е.А.,[*а] Никулов Д.К.,[*б] Барташевич Е.В.[*б]

[а]*Челябинский государственный университет, Бр.Кашириных, 129*
[б]*Южно-Уральский государственный университет, Ленина 76 ,Челябинск; E-mail: barev@susu.ac.ru*

По результатам NBO-анализа проведена классификация межмолекулярных донорно-акцепторных орбитальных взаимодействий в кристаллах 1,3,2,4-бензодитиадиазинов. В «слоевых димерах», в отличие от «стопочных», энергия стабилизации за счет донорно-акцепторных взаимодействий скомпенсирована. В «слоевых димерах» взаимодействие типа «неподеленная пара донорной орбитали – антисвязь акцепторной» преобладает для атома азота, а в «стопочных» - для атома серы.

Введение

Бензодитиадиазины – малоизученный класс соединений, не встречающихся в природе. Внимание к ним обусловлено нетривиальными особенностями их электронной структуры, богатством структурных типов, высокой и разнообразной реакционной способностью. В частности, они легко превращаются в долгоживущие 1,2,3-бензодитиазолильные π-радикалы (радикалы Херца) – перспективные структурные блоки для синтеза и дизайна молекулярных проводников и магнетиков [1].

Современные методы анализа, одним из которых является анализ натуральных связевых орбиталей (NBO), позволяют провести теоретическое исследование межмолекулярных взаимодействий 1,3,2,4 – бензодитиадиазинов и их производных. Натуральными (естественными) связевыми орбиталями являются ограниченные многоцентровые орбитали, которые описывают взаимодействия электронных пар, подобных льюисовским в оптимально компактной форме. Более точно, NBO - набор ортонормалей, ограниченный «максимальной заселенностью» орбиталей, дающий наиболее точное представление льюисовских орбиталей, описывая полную N-электронную плотность. Понятие «антисвязь» строится из тех же самых незаполненных гибридных валентностей, которые дают начало соединению естественных связевых орбиталей, и представляет неиспользованную способность валентной оболочки составляющих атомов. «Антисвязи» являются самым важным нельюисовским «акцептором». Они участвуют в стабилизации резонанса, межмолекулярных Н-связях и других формах надмолекулярного донорно-акцепторного взаимодействия. Энергия стабилизации донорно-акцепторных взаимодействий может быть представлена как возмущение второго порядка [2].

Экспериментальная часть

Исследованы характерные черты межмолекулярных взаимодействий в кристаллах галогензамещенных бензодитиадиазинов посредством NBO-анализа. В работе использованы данные РСА замещенных 1,3,2,4– бензодитиадиазинов [1].

Межмолекулярные взаимодействия в кристаллах бензодитиадиазинов изучались на парах соседних молекул для которых характерно наличие сокращенных контактов. В работе исследовались молекулы, которые пространственно расположены в кристалле либо в одном слое («слоевые димеры»), либо в одной стопке («стопочные димеры»).

Расчеты электронных характеристик выполнены в приближении DFT/B3LYP/6-31G(d,p).

Результаты и обсуждение

По результатам NBO-анализа проведена классификация межмолекулярных донорно-акцепторных орбитальных взаимодействий.

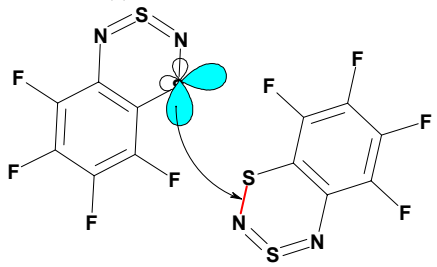


Рис. 1. Схематическое изображение взаимодействия неподеленной пары донорной орбитали с «антисвязью» (LP→BD*) для «слоевого димера»

Вычислены энергии стабилизации ΔE_{i-j^*} донорно-акцепторных взаимодействий орбиталей соседних молекул. Построено распределение, показывающее, что разброс значений разностей орбитальных энергий в паре у «стопочных димеров» более высок (до 7 ккал/моль), тогда как у «слоевых» эта величина достигает только 2,5 ккал/моль.

Проведен анализ взаимодействий, в которых донорами являются неподеленные пары. Отмечено, что как для «слоевых», так и для «стопочных димеров» преобладает взаимодействие неподеленной пары донорной орбитали с «антисвязью» (LP→BD*).

При рассмотрении взаимодействий между молекулами бромзамещенных в пятом, шестом, восьмом положениях бензольного кольца, выяснено, что для 8-бром-замещенного наиболее характерны взаимодействия связевых донорных орбиталей и зоны Ридберга акцепторной орбитали, для 6-бром-замещенного – неподеленных пар атомов-доноров с «антисвязями» (BD*) акцептора, для 5-бром-1,3,2,4-бензодитиадиазина характерны оба вида взаимодействий практически в равной степени.

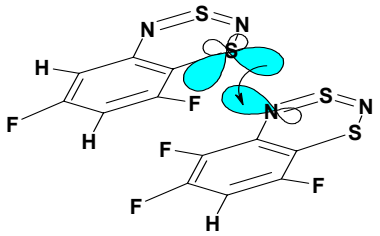


Рис. 2. Схематическое изображение взаимодействия неподеленной пары донорной орбитали с неподеленной парой акцептора (LP→ LP) для «стопочного димера»

Замечено различие между «димерами» различных фторзамещенных 1,3,2,4 – бензодитиадиазинов. В «слоевых димерах» отсутствуют орбитальные взаимодействия неподеленных пар и связевых орбиталей с неподеленными парами (LP→LP, BD→LP), «антисвязей» донорных и акцепторных естественных орбиталей (BD*→BD*), а также перенесение электронной плотности с «антисвязи» в зону Ридберга (BD*→RY*). Взаимодействие натуральной связевой орбитали (BD) и «антисвязи» (BD*) возможно только для перфторированного бензодитиадиазина, для которого не характерен наиболее часто встречающийся тип взаимодействия (BD→RY*). Для «стопочных димеров» присутствуют все выделенные типы взаимодействий.

Таким образом, по данным NBO-анализа можно сделать следующие выводы, характеризующие специфику межмолекулярных взаимодействий бензодитиадиазинов в кристаллах.

В «слоевых димерах», в отличие от «стопочных», энергия стабилизации за счет донорно-акцепторных взаимодействий орбиталей обеих молекул скомпенсирована.

В «слоевых димерах» взаимодействие типа «неподеленная пара донорной орбитали – антисвязь акцептора» (LP→BD*) преобладает для атома азота, а в «стопочных» - для атома серы.

Для атомов фтора и брома наиболее характерно перенесение электронной плотности с неподеленной пары на «антисвязь» X–N или X–S (LP→BD*).

Библиографический список

1 Bagryanskaya I.Yu.,. Gatilov Yu.V,. Makarov A.Yu, Maksimov A.M., Miller A.O.,. Shakirov M.M,. Zibarev A.V // Heteroatom Chem. **1999**. *Vol. 10*. P. 134–124.

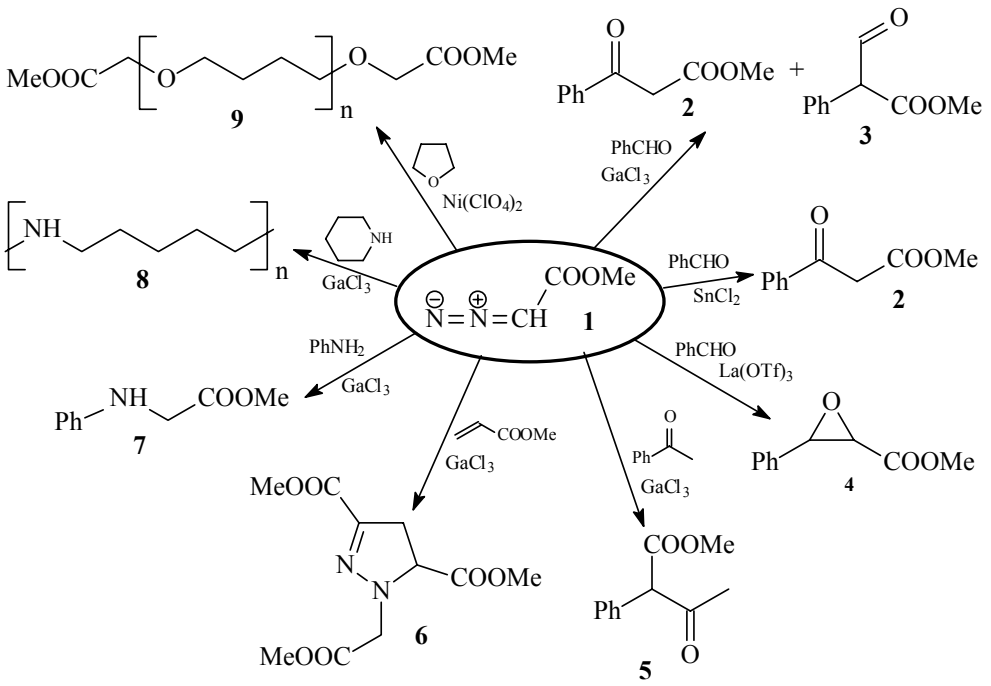
2 Weinhold F.,. Landis C. R. // *Chemistry Education: research and practice in Europe*. **2001.** *Vol 4*. . P. 91-104.

Реакции диазоэфиров, катализируемые кислотами Льюиса

Новиков Р.А.,* Томилов Ю.В., Шулишов Е.В.

ИОХ им.Зелинского РАН, Ленинский пр-т, 47, Москва. Факс: (499) 135 6390; тел: (499) 135 6390; E-mail: tom@ioc.ac.ru

Катализ кислотами Льюиса позволяет проводить большой набор реакций с участием диазосоединений и синтезировать органические соединения различных классов, в том числе труднодоступные с помощью альтернативных методов синтеза. Наибольшую активность в модельных реакциях метилдиазоацетата с различными субстратами показал $GaCl_3$. Так, он ускоряет реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к связям C=C, идущую и без катализаторов, на несколько порядков, а также позволяет проводить новые реакции, не протекающие без катализа кислотами Льюиса.



Введение

В литературе практически не известны реакции диазоэфиров (да, и вообще диазосоединений) с органическими субстратами, катализируемые кислотами Льюиса. Так, описана реакция метилдиазоацетата (МДА) с альдегидами, приводящая к продуктам формального внедрения карбена в C(O)–H или C–C(O) связи. В качестве кислот Льюиса использовались $SnCl_2$ или BF_3•L (наилучшие). Однако, реакция протекает длительное время (1–3 дня), и вследствие этого выходы не очень высоки.

Нами изучен модельный ряд различных субстратов: альдегиды, кетоны, алкены, амины, простые эфиры, доноро-акцепторные циклопропаны – в реакциях с метилдиазоацетатом, показаны возможные направления протекания этих реакций, а также возможности их использования в органическом синтезе для получения различных классов соединений.

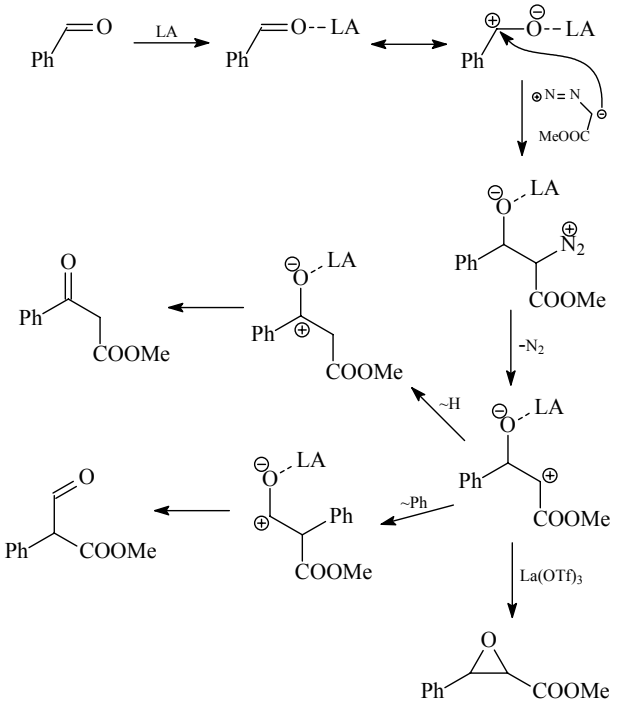
Результаты и обсуждение

Диазоэфиры весьма устойчивы по отношению к кислотам Льюиса. Так, метилдиазоацетат **1** быстро разлагается $TiCl_4$ и $SnCl_4$, давая дихлорацетат и монохлорацетат соответственно. На большинстве других кислотах Льюиса ($SnCl_2$, $GaCl_3$, $Yb(OTf)_3$ и др.) диазоэфир **1** стабилен, однако, в течение длительного времени неселективно разлагается. Таким образом, сокращение времени реакции увеличивает выход за счет снижения протекания побочных процессов.

Наиболее активной кислотой Льюиса в реакциях со многими субстратами является $GaCl_3$, который позволяет сократить время реакции до нескольких минут (в 100 – 10000 раз (!) по сравнению с другими кислотами Льюиса или без них) и повысить выход до количественного или вообще сделать реакцию возможной. Обычно требуется 1–20% кислоты Льюиса в зависимости от реакции.

$GaCl_3$ ускоряет реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к олефинам >1000 раз по сравнению с проведением реакции без катализатора. По-видимому, трихлорид галлия координируется по атомам кислорода сложноэфирных групп в диазоэфире и субстрате (в данном случае – метилакрилат) и поляризует связи C=C и диазогруппу, тем самым делая их более активными.

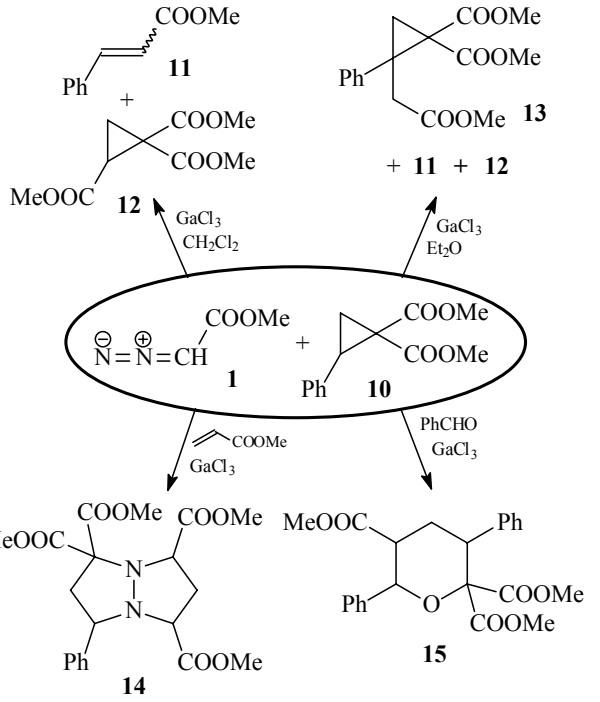
В реакции с бензальдегидом $GaCl_3$ также координируется по атому кислороду и сильно поляризует связь C=O, делая возможным нуклеофильную атаку карбонильной группы атомом углерода при диазогруппе. Получившийся интермедиат теряет молекулу азота и после миграции атома водорода или фенила превращается в конечный продукт – **2** и **3**. При использовании более слабой кислоты Льюиса – $La(OTf)_3$ – миграция не протекает и интермедиат после потери азота замыкается в оксиран **4**.



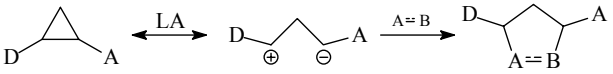
Аналогично протекает реакция с кетонами, но из-за более низкой активности кетонов по сравнению с альдегидами, реакция идет только на $GaCl_3$ (не на других кислотах Льюиса).

Метилдиазоацетат способен давать при катализе кислотами Льюиса ($GaCl_3$) продукт внедрения в N–H-связь. Классический вариант этой реакции предполагает внедрение карбена на родиевых катализаторах. При катализе кислотой Льюиса образование карбена не возможно, и реакция протекает по другому механизму. Вследствие этого, наблюдается ускорение реакции, а также изменение селективности процесса. Возможно, в эту реакцию удастся ввести субстраты, в которые внедрение карбена не происходит из-за пониженной активности NH-связи.

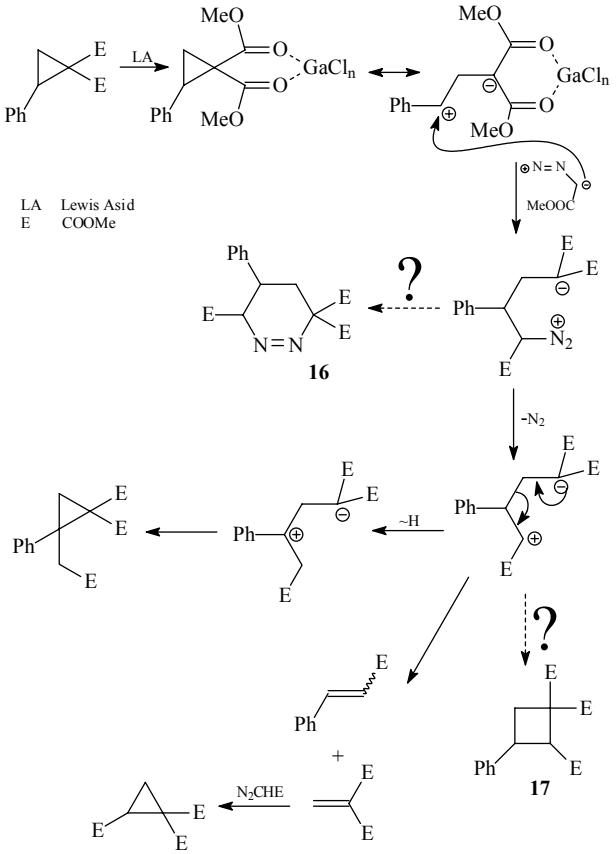
Весьма интересным результатом является олигомеризация тетрагидрофурана при взаимодействии с кислотой Льюиса (катализатор) и диазоэфиром (инициатор). Так, при использовании $Ni(ClO_4)_2$ образуется твердый полимер тетрагидрофурана **9** с n>20. Для его образования необходимы каталитические количества диазоацетата и перхлората никеля. При использовании молекулярных сит MS 3Å варьированием концентрации метилдиазоацетата **1** удается селективно получать олигомеры с n=3–18 с небольшим разбросом n. В последнем случае в реакционную смесь приходится добавлять необходимое количество воды.



Нами изучена реакция метилдиазоацетата с донорно-акцепторными циклопропанами. В качестве модельного циклопропана использовался 2-фенил-1,1-циклопропилдикарбоксилат **10**. Как известно, донорно-акцепторные циклопропаны раскрываются под действием кислот Льюиса с образованием цвиттер-иона, который способен вступать в реакции циклоприсоединения.



В качестве кислоты Льюиса использовали $GaCl_3$ ($SnCl_4$ реагирует аналогично, но в 1000–2000 раз медленнее, и требуются его эквимолярные количества, а также достаточно большой избыток метилдиазоацетата). Единственные продукты реакции (в CH_2Cl_2) – цис- и транс-коричные кислоты **11** и циклопропантрикарбоксилат **12**. При проведении реакции в эфире кроме **11**, **12** образуется соединение **13**. Можно предложить следующий механизм этой реакции (см. схему). В перспективе варьированием кислот Льюиса и условий проведения реакции будут сделаны попытки получить соединения **16** и **17**.



При проведение реакции в присутствии избытка метилакрилата в качестве основных продуктов образуются два изомера диазобициклооктана **14**. Вначале происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение диазоацетата к метилакрилату под действием $GaCl_3$, образующийся 1-пиразолин вступает в катализируемое все тем же $GaCl_3$ [2,3]-циклоприсоединение с образованием конечного продукта. Общее время реакции не превышает 5 минут.

Взаимодействие циклопропана **10**, метилдиазоацетата и бензальдегида в присутствии трихлорида галлия приводит к двум изомерам тетрагидропирана **15**. В этом случае циклопропан **10** перехватывает один из интермедиатов взаимодействия бензальдегида с диазоэфиром (см. выше). Механизм до конца не ясен.

В перспективе нами будет отдельно и более глубоко изучена каждая описанная выше реакция (плюс обнаруженные новые) на примере ряда субстратов. Также в эти реакции планируется вовлечь другие типы диазосоединений: диазокетоны, диазомалонат, различные диазоэфиры, алифатические диазосоединения. Некоторые из этих реакций могут приводить к потенциальным биалогически активным соединениям.

Экспериментальная часть

Общая методика проведения реакций диазоэфиров с различными субстратами, катализируемые $GaCl_3$:

В безводном перегнанном над P_2O_5 хлористом метилене растворяют метилдиазоацетат (1–2 eq) и субстрат (1–2 eq). При перемешивании в атмосфере аргона при комнатной температуре по каплям прибавляют раствор $GaCl_3$ в хлористом метилене (1–20 mol.%) и реакционную смесь перемешивают 5–30 минут. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ, ГЖХ или ЯМР (соединения галлия не мешают съемке ЯМР-спектров). Очень важно проводить реакцию в инертной атмосфере при полном отсутствии влаги, которая будет дезактивировать катализатор и стимулировать побочные процессы. Реакционную смесь пропускают через небольшой слой силикагеля для сорбции соединений галлия или же при необходимости сразу хроматографируют (SiO_2, элюент: бензол–этилацетат — (1–50) : (1–2)).

В зависимости от используемых субстратов и кислот Льюиса методика может несколько меняться. Также возможно изменение условий проведения реакции для изменения направления или селективности процесса.

Структура продуктов реакций подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C (плюс методики COSY, DEPT, CH-corr), масс-спектрами, элементным анализом.

Методы синтеза функционализированных 6-индолилпиридинов и циклометаллированных Pt(II) комплексов на их основе

Новиков Ю.Е.,* Кожевников Д.Н.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, д. 22/20, E-mail: yunovik84@mail.ru

Предложен и осуществлен метод синтеза платинового комплекса 2-(4'-хлорфенилтиометил)-6-(1-метилиндолил)-5-толил-пиридина, включающий конструирование гетероциклических структкур на основе 1,2,4-триазин-4-оксида, введение функциональных производных в 1,2,4-триазиновое ядро путем реакции S_N^H и трансформации 1,2,4-триазинового ядра в пиридиновое в результате реакции Дильса-Альдера.

Введение

Замещенные пиридины представляют значительный интерес как лиганды для координационной и аналитической химии, комплексы которых обладают ценными фото-физическими[1,2] или магнитными свойствами,[3,4] находят применение в качестве хемосенсоров[5] или катализаторов.[6]

В последние годы заметен рост интереса к органическим и металлокомплексным люминесцирующим веществам, что объясняется широким спектром их применения: от люминесцентных меток для биоанализов до материалов для оптоэлектроники.

Однако возрастающая потребность в металлокомплексных соединениях с уникальными оптическими и другими свойствами требует синтеза новых функционализированных лигандов пиридинового ряда представляющих один из наиболее интересных классов комплексообразователей. При этом решение подобных задач связано как с применением уже известных подходов, а такжес поиском новых синтетических приемов.

Целью настоящей работы является синтез новых функционализированных 6-индолилпиридинов, а также изучение комплексообразующих и люминесцентных свойств новых лигандов и полученных на их основе платиновых комплексов.

Результаты и обсуждение

Для получения целевых комплексов нами был предпринят многостадийный синтез, в котором 1,2,4-триазин-4-оксид является базовым соединением при конструировании лигандов(схема 1).

Для введения фрагментов индола в триазиновый цикл было предложено использовать метод нуклеофильного замещения водорода, т.к. известно[7], что наличие N-оксидной группы в триазиновом ядре делает ядро восприимчивыми как к нуклеофильной, так и к электрофильной атаке. Это значительно расширяет синтетические возможности модификации азотистых гетероциклов и позволяет получать вещества с интересными в практическом отношении свойствами, чем объясняется все возрастающий интерес исследователей к таким соединениям.

Реакции S_N^H представляют собой двустадийный процесс, включающий присоединение 1-метилиндола к электрофильному 1,2,4-триазин-4-оксиду и последующую ароматизацию промежуточных σ^H-аддуктов, которая не может протекать самостоятельно с отщеплением гидрид-аниона из-за нестабильности последнего.

Для дополнительной активации триазинового цикла реакцию проводили в присутствии хлористого бензоила в тетрагидрофуране. В ходе работы было установлено, что не требуется промежуточного выделение σ-аддукта из реакционной массы.

Использование N-оксидов триазинов, с этой точки зрения, выглядит крайне привлекательно, т.к. наличие N-оксидной группы в субстрате делает возможным ароматизацию σ^H-аддуктов путем отщепления водорода вместе с N-кислородсодержащим фрагментом в виде молекулы воды, спирта или карбоновой кислоты.

Строение новых замещенного триазинов **2** установлено на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии, которые однозначно свидетельствует, что индолы образуют новую связь с 1,2,4-триазиновым циклом через атом С-3.

Следующей стадией в ходе синтеза конечного лиганда является введение фрагментов, содержащих атом серы, в данном случае использовали 4-хлортиофенол. Нам удалось получить 1,2,4-триазин, содержащий в α-положении боковой цепи арилтиольную группу. Это стало возможно, благодаря замещению подвижного атома хлора на остатки арилтиолов в индолилтриазине **2.** Тиофенол в этаноле в присутствии триэтиламина вступает в реакцию с 5-индолил-3-хлорметил-6-толил-1,2,4-триазином **2** с образованием 3-(4-хлорфенилтиометил)-5-индолил-6-толил-1,2,4-триазина **3**.

В данной работе для получения целевых соединений было предложено использовать реакцию Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями соответствующих 1,2,4-триазинов. В этом случае в пиридиновом кольце остаются все заместители, присутствовавшие в 1,2,4-триазине, а также появляется

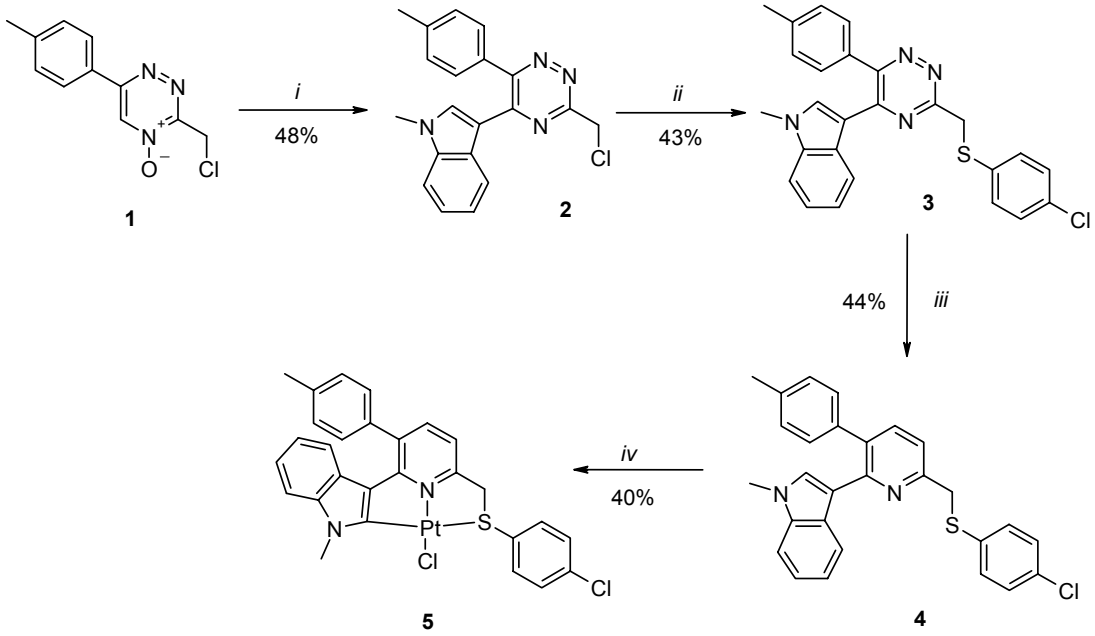


Схема 1

Реагенты и условия: (*i*) ТГФ, PhCOCl, перемешивание при t=60ºC , 30 мин, затем 12ч комн.т; (*ii*) NEt_3, MeOH, комн. т., 30 мин; (*iii*) 2,5-норборнадиен, *о*-ксилол, кипячение, 8-20 дней; (*iv*) AcOH, K_2PtCl_4, кипячение,12 ч;

возможность введения дополнительных заместителей в составе диенофила.

В качестве диенофила в этом случае был выбран 2,5-норборнадиен. Отсутствие электронодонорных группировок в молекуле норборнадиена приводит к значительному снижению скорости реакции Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями. Так, для превращения 3-(4'-хлорфенилтиометил)-5-(1-метилиндолил)-6-толил-1,2,4-триазин **3** в целевой 2-(4'-хлорфенилтиометил)-6-(1-метилиндолил)-5-толил-пиридин **4** необходимо многочасовое кипячение реагентов в *о*-ксилоле (2,5-норборнадиен берется в избытке).

При этом ароматизация интермедиата, образующегося после экструзии молекулы азота осуществляется самопроизвольно путем элиминирования молекулы циклопентадиена в результате реакции ретродиенового синтеза[8].

Полученный пиридин **4** очищали колоночной хроматографией (силикагель, хлороформ), выход продукта составил 44 %..

Следующим шагом было исследование возможности образования новым лигандом циклометаллированных Pt(II) комплексов. Стоит отметить, что в литературе нет данных о подобных реакциях 2-(индолил-3)пиридинов, хотя комплексы 2-(индолил-2)пиридинов были описаны ранее. Нагревание лиганда **4** с $K_2[PtCl_4]$ в уксусной кислоте привело к образованию циклометаллированного комплекса **5**, строение которого было изучено методом ЯМР спектроскопии.

Подводя итог проделанной работе можно отметить, что предложен и осуществлен синтетический подход к функционализированному 6-индолилпиридину как новому лиганду для металлокомплексов, включающий конструирование гетероциклических структкур на основе 1,2,4-триазин-4-оксида, введение функциональных производных в 1,2,4-триазиновое ядро путем реакции S_N^H и трансформации 1,2,4-триазинового ядра в пиридиновое в результате реакции Дильса-Альдера.

Установлено, что новый функционализированный 6-индолилпиридин образует комплекс с атомами переходных металлов(в данном случае с платиной), строение которых зависит от природы лиганда

Предложенный метод синтеза является препаративно удобным и имеет ряд достоинств:

- метод основан на доступных реагентах (1,2,4-триазин-4-оксид, 1-метилиндол) и простых процедурах классической гетероциклической химии;
- открывает возможность к легкому варьированию ароматических заместителей как 6 положении 1,2,4-триазина, так и тиофенольном фрагменте;
- относительно легкость масштабирования.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H были записаны на спектрометрах Bruker WM-250 (250.1 МГц) и Bruker AVANCE II (400 МГц). Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Элементные анализы выполнены группой элементного анализа ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург). Температуры плавления некорректированы.

Исходные соединения: 3-хлорметил-6-толил-1,2,4-триазин-4-оксид[9], были получены по описанным методикам.

3-хлорметил-5-(1-метилиндолил)-6-толил-1,2,4-триазин-4-оксид (2). К суспензии соответствующего

1,2,4-триазин-4-оксида **1** (2.265 г, 10 ммоль) и 1-метилиндола (1.28 мл, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при перемешивании и подогреве до 60 °С добавляют хлористый бензоил (1.25 мл) и выдерживают 12 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.691 г (10 ммоль, 43%) $T_{пл.}$ = 228 °С. **ЯМР ^{1}Н** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.424 (с, 3Н, Me), 3.49 (с, 3Н, N-Me),4.99 (с, 2Н, CH_2), 6.91 (с, 1Н, Ind Н-2'), 7.34 (м, 2Н, Н-2,4,), 7.381 (т, 1Н, ^3J = 7.1 Гц, ^4J = 2.4 Гц, Ind Н-6'), 7.43 (т, 1Н, ^3J = 7.1 Гц, ^4J = 2.4 Гц, Ind Н-5'),7.51 (д, 1Н,^3J = 7.1 Гц, ^4J = 2.4 Гц, Ind Н-7'), 8.09 (м, 2Н, Н-1,5,), 8.49 (дд, 1Н,^3J = 7.1 Гц, ^4J = 2.4 Гц, Ind Н-4').

3-(4'-хлорфенилтиометил)-5-(1-метилиндолил)-6-толил-1,2,4-триазин (3). 3-хлорметил-5-(1-метилиндолил)-6-толил-1,2,4-триазин-4-оксид **2** (1.691 г, 4.85 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) в присутствии триэтиламина (1.012 мл) при перемешивании и нагревании до 80 °С , затем добавляют тиофенол (0.737 г, 5.09 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.455 г (4.85 ммоль, 43%). $T_{пл.}$ = 256 °С. **ЯМР ^{1}Н** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.43 (с, 3Н, Me), 3.64 (с, 3Н, N-Me), 4.65 (с, 2Н, CH_2), 6.85 (с, 1Н, Ind Н-2'), 7.34 (м, 2Н, Н-2,4,), 7.16 (т, 1Н, ^3J = 6.8 Гц, ^4J = 1.2 Гц, Ind Н-6'), 7.28 (т, 1Н, ^3J = 6.8 Гц, ^4J = 1.2 Гц, Ind Н-5'),7.48-7.55 (м, 4Н,Ph;1Н, Ind Н-7'), 7.34-7.38(м, 4Н,Ph;1Н), 8.31 (дд, 1Н,^3J = 6.8 Гц, ^4J = 1.2 Гц, Ind Н-4').

2-(4'-хлорфенилтиометил)-6-(1-метилиндолил)-5-толилпиридин (4). Триазин **3** (0.455 г, 1 ммоль) растворяют в 50 мл *о*-ксилола, добавляют 2,5-норборнадиен (0.506 мл, 4.98 ммоль) и кипятят в течение 7 сут с добавлением каждые 6 ч 2,5-норборнадиена (0.3 мл). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток подвергают очистке колоночной хроматографией (элюент – хлористый метилен). Выход 0.206 г (1 ммоль, 44%). $T_{пл.}$ = 272 °С. **ЯМР ^{1}Н** (DMSO-d_6, δ, м.д.):2.36 (с, 3Н, Me), 3.61 (с, 3Н, N-Me), 4.37 (с, 2Н, CH_2), 6.52 (с, 1Н, Ind Н-2'), 7.54 (д, 1Н, Pyr Н-4,), 7.1-7.13 (м, 3Н, Ind Н-5',6',7'), 7.21-7.25 (м, 4Н,Ph;1Н, Pyr Н-), 7.34-7.37(м, 2Н,Ph), 7.17(м, 2Н,Ph), 8.07 (дд, 1Н, Ind Н-4').

[2-(4'-хлорфенилтиометил)-6-(1-метилиндолил)-5-толилпиридино]хлорплатина (5). К раствору пиридина **4** (0.206 г, 0.44 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляют водный раствор K_2PtCl_4 (0.183 г, 0.44 ммоль). Полученную смесь кипятят 12 ч. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, сушат. Выход 0.120 г (0.44 ммоль, 40%). $T_{пл.}$ = 249 °С. **ЯМР ^{1}Н** (DMSO-d_6, δ, м.д.): 2.44 (с, 3Н, Me), 4.2 (с, 3Н, N-Me),4.43 (уш.с., 1Н, CH_2), 4.85 (уш.с., 1Н, CH_2), 6.91 (с, 1Н, Ind Н-2'), 7.34 (м, 2Н, Н-2,4,), 7.381 (т, 1Н, ^3J = 8.0 Гц, ^4J = 3.1 Гц, Ind Н-6'), 6.53 (т, 1Н, ^3J = 8.0 Гц, ^4J = 3.1 Гц, Ind Н-5'),7.51 (д, 1Н,^3J = 8.0 Гц, ^4J = 3.1 Гц, Ind Н-7'), 7.28 (м, 8Н), 5.2 (дд, 1Н,^3J = 8.0 Гц, ^4J = 3.1 Гц, Ind Н-4'), 6.79 (д, 1Н, ^3J = 7.7 Гц, Pyr Н-3),7.48(д, 1Н, ^3J = 7.7 Гц, Pyr Н-4,).

Библиографический список

11. Kalyanasundaram, K., *Photosensitization and Photocatalysis Using Inorganic and Organic Compounds*, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel Eds., Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, **1993**, 247.
12. E. C. Constable, A. M. W. Cargill Thompson, D. A. Tocher, and M. A. M. Daniels. // *New J. Chem*. **1992**, *16*, 855.
13. G. Zoppellaro, A. Ivanova, V. Enkelmann, A. Geies, and M. Baumgarten. // *Polyhedron*, **2003**, 22, 2099.
14. R. Ziessel, G. Ulrich, R. C. Lawson, and L. Echegoyen. //*J. Mater. Chem.*, **1999, 9**, 1435.
15. Keefe, M. H.; Benkstein, K. D.; Hupp, J. T. // *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 205, 201.
16. G. Chelucci, and R. P. Thummel. //*Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3129.
17. В. Л. Русинов, Д. Н. Кожевников, И. С. Ковалев, О. Н. Чупахин, Г. Г. Александров. // *ЖОрХ,* **2000**, *36*, 1081–1090.
18. J.A. Joule and K. Mills. // *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science Limited; Oxford, **2000**, Chapter 5.15.
19. Д. Н. Кожевников, Н. Н. Катаева, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин. //*Изв. АН. Серия Хим.* **2004** (6), 1243-1248.

Структурная ревизия в реакциях 3-замещенных хромонов с гидроксиламином

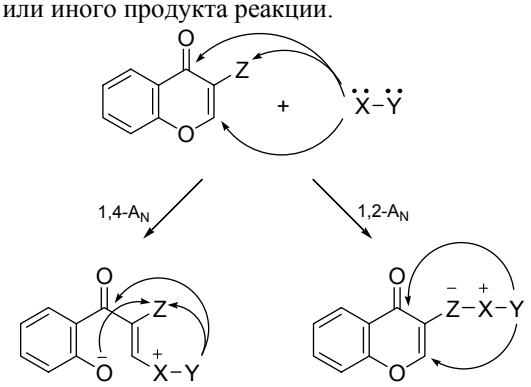
Сосновских В.Я.,*[а] Мошкин В.С.,[а] Кодесс М.И.[б]

[а] *Уральский государственный университет им. А.М. Горького, пр. Ленина 51, Екатеринбург. Факс: 343 261 5978; тел: 343 261 6824; E-mail: vyacheslav.sosnovskikh@usu.ru*
[б] *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской 20, Екатеринбург. Тел: 343 341 5755; E-mail: nmr@ios.uran.ru*

Повторно исследовано взаимодействие 3-замещенных хромонов с гидроксиламином в основной среде, доказаны структуры продуктов и предложен вероятный маршрут реакции в случае 3-формилхромона. Синтезированы 2-аминохромон-3-карбоксамид, 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-он и 3-(диаминометилен)хроман-2,4-дион.

Введение

Прочитав заголовок статьи, на первый взгляд может показаться странным, о каких структурных ревизиях может идти речь в ряду таких простых соединений, как 3-замещенные хромоны, тем более в эпоху ЯМР спектроскопии. И тем не менее, благодаря тому что 3-формил- и 3-цианохромоны являются геминально активированными алкенами с тремя электрофильными центрами (C-2, C-4 и 3-Z) и хорошей уходящей группой, роль которой выполняет фенолят-анион, не всегда удается правильно установить место первоначальной нуклеофильной атаки и направление последующей рециклизации, что и ведет порой к ошибочным выводам о строении того или иного продукта реакции.



Практика показывает, что из трех возможных направлений нуклеофильной атаки реализуются обычно два: это 1,4-присоединение по атому C-2 или 1,2-присоединение по электрофильному углеродному атому заместителя Z в положении 3. В случае динуклеофила X-Y и 1,4-атаки, которая чаще всего сопровождается раскрытием пиронового цикла, в процессе рециклизации фенолят-анион конкурирует за группу Z со вторым нуклеофильным центром Y, у которого, к тому же, есть возможность выбора между двумя электрофильными атомами. При 1,2-атаке способность к последующим внутримолекулярным циклизациям по атомам C-2 и C-4 сохраняется за счет группы Y, что в конечном итоге и обеспечивает многообразие и трудную предсказуемость процесса в целом.

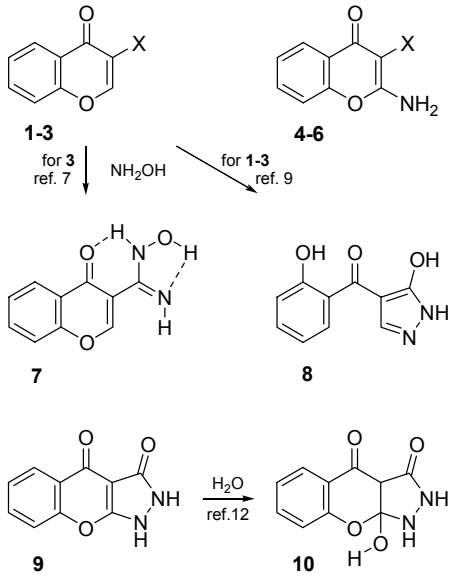
Результаты и обсуждение

Химия 3-замещенных хромонов получила интенсивное развитие с середины 70-х годов прошлого века сразу после того, как был предложен простой и удобный метод синтеза 3-формилхромона по Вильсмайеру-Хааку из 2-гидроксиацетофенона, ДМФА и $POCl_3$.[1] Обработка 3-формилхромонов **1** гидроксиламином через стадию образования хромон-3-оксимов **2** ведет к получению 3-цианохромонов **3** с хорошими выходами.[2,3] Недавно было показано, что хромоны **3** могут быть синтезированы и напрямую из 2-гидроксиацетофенонов и гидроксиламина в условиях реакции Вильсмайера-Хаака.[4]

Уже первые работы по изучению реакционной способности 3-цианохромона **3** вскрыли его важнейшее свойство – способность реагировать с молекулой воды в основных условиях по атому C-2 с последующим раскрытием пиронового кольца и присоединением фенольного гидроксила по CN группе, что ведет к образованию 2-амино-3-формилхромона **4**, который, в свою очередь, может быть превращен в 2-амино-3-формилхромон-3-оксим **5** и 2-амино-3-цианохромон **6** (схема 2).[3,5] Таким образом, при определенных условиях 3-цианохромон **3** может выполнять роль химического эквивалента 2-амино-3-формилхромона **4**.

В ходе изучения химических свойств 3-полифторацилхромонов[6] мы заинтересовались реакцией оксимирования 3-замещенных хромонов. Эта, на первый взгляд простая реакция, уже неоднократно была предметом исследований разных авторов. Так, при взаимодействии гидроксиламина с 3-цианохромоном **3** Гош с сотр.[7] получили 1:1 аддукт состава $C_{10}H_8N_2O_3$, которому было приписано строение **7**. Авторы полагали, что реакция протекает как присоединение молекулы гидроксиламина по циано группе хромона **3**, а стабильность продукта объясняли двумя ВМВС. При этом структура 2-аминохромон-3-оксима **5** в качестве возможной не рассматривалась, так как этот оксим был получен ранее из 2-амино-3-формилхромона **4**[3] и отличался по своим спектральным характеристикам от соединения **7.**

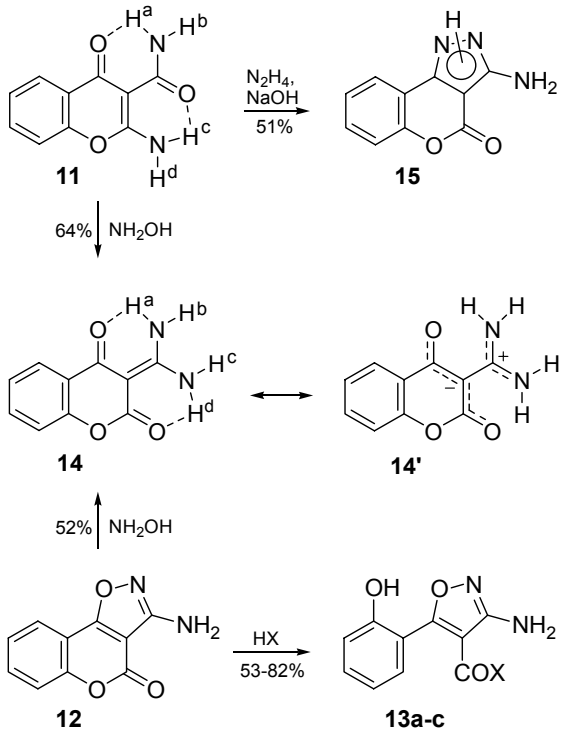
Продукт того же состава был выделен Басинским и Жермановской[8,9] при изучении оксимирования хромонов **1–3** в различных условиях. На основании весьма сомнительного механизма эти авторы предложили для полученного ими соединения (который, судя по спектральным данным, был идентичен продукту Гоша **7**) пиразолоновую структуру **8** (схема 2). Удивительно, но в подтверждение своих доводов они привели экспериментальные данные, свидетельствующие скорее против, чем за предложенное ими строение. Например, получение в зависимости от условий из **8** салициловой кислоты, 4-гидроксикумарина или 2-аминохромона,[9] проще было бы объяснить исходя не из пиразолоновой, а хромоновой или кумариновой структуры.



X = CHO (**1**,**4**), CH=NOH (**2**,**5**), CN (**3**,**6**)

В той же работе[9] было осуществлено очень важное, но так и не понятое авторами превращение. При действии на хромон **2** гидрохлоридом гидроксиламина (2 экв.) в присутствии NaOH (4 экв.) в водном этаноле ими было получено вещество состава $C_{10}H_6N_2O_3$, которое легко присоединяло воду с образованием соединения $C_{10}H_8N_2O_4$. Этим продуктам были приписаны структуры **9** и **10** соответственно, а в качестве интермедиатов реакции указывались хромоны **3**, **5** и **6**.[9]

Мы провели повторное исследование реакций хромонов **1–3** с гидроксиламином в условиях, описанных в работах,[7,9] и подтвердили идентичность соединений Гоша **7** и Басинского **8,** а на основании данных ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии с привлечением 2D HSQC и HMBC экспериментов установили, что этот продукт имеет в действительности строение 2-амино-3-карбамоилхромона **11**. В спектре ^{1}H ЯМР этого соединения наблюдаются четыре NH протона при δ_H = 7.44 (H^b), 9.11 (H^d), 9.66 (H^a) and 10.50 (H^c). Патентный поиск показал, что аминоамид **11** был впервые получен еще до работ[7–9] кислотным гидролизом 2-амино-3-цианохромона **6**, который, в свою очередь, был синтезирован из 2-ацетоксибензоилхлорида и малононитрила в присутствии NaOH.[10] Несмотря на то, что еще в 1987 году в японском патенте[11] отмечалась идентичность продуктов гидролиза 2-амино-3-цианохромона **6** и оксимирования 3-цианохромона **3**, структуры **7** и **8** до сих пор приводятся в химической литературе в качестве правильных (см., например, обзор Гоша за 2005 год[12]).



X = OH (**a**), MeO (**b**), NH_2 (**c**)

Мы повторили также реакцию хромона **2** с гидроксиламином в условиях, описанных Басинским и Жермановской,[9] и получили продукт, которому они приписали строение **9**. Это же соединение было получено нами и при оксимировании хромона **4** (выходы 40–45% из **2** и **4**). Однако, оказалось, что как **2**, так и **4**, дают с гидроксиламином не **9**, а 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-он **12**, который был превращен в кислоту **13a** при кипячении с 10% раствором гидроксида натрия (схема 3). Строение **12** было подтверждено данными ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N ЯМР и ИК спектроскопии. Кроме того, все сигналы в ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектрах этого соединения были отнесены на основании данных 2D ^{1}H-^{13}C HSQC и HMBC экспериментов. Таким образом, соединения **9** и **10** являются в действительности кумарино[3,4-*d*]изоксазолом **12** и его кислотой **13a**.

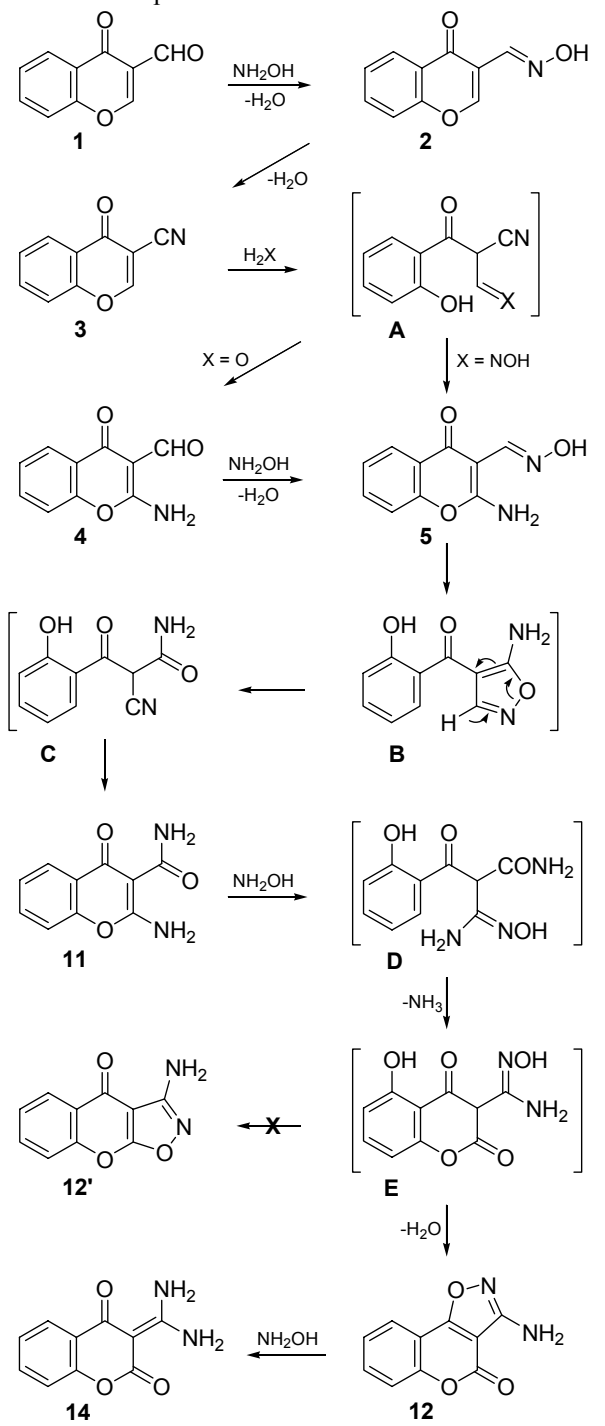
Далее было установлено, что кумариновое кольцо в соединении **12** может легко раскрываться не только под действием воды, но также метанола и аммиака, что представляет собой новый путь синтеза полифункциональных изоксазолов, таких как **13a–c**. Как уже отмечалось, кислоте **13a** ранее было приписано неправильное строение **10**,[9] которое противоречило спектральным свойствам этого соединения. Например, в спектре ^{1}H ЯМР **13a** в ДМСО-d_6 все сигналы протонов ароматического кольца смещены в сторону сильного поля по сравнению с теми же сигналами кумарина **12**, из чего следует, что под действием воды происходит раскрытие пиронового цикла. Амино группа и

фенольный гидроксил в изоксазоле **13a** проявляются в виде двух синглетов при δ 5.90 (2H) и 10.03 (1H) м.д., а широкий сигнал в области δ 11.6–13.6 м.д. принадлежит протону CO_2H группы. ИК спектры также имели диагностическое значение в данном ряду изоксазолов (ν_{CO} = 1683–1712 $см^{-1}$).

При обработке кумарино[3,4-*d*]изоксазола **12** гидроксиламином в основной среде мы наблюдали трансформацию его в продукт состава $C_{10}H_8N_2O_3$, которому на основании ^1H, ^{13}C и ^{15}N ЯМР спектроскопии, включая 2D ^1H-^{13}C, ^1H-^{15}N HSQC и HMBC спектры, было приписано строение 3-(диаминометилен)хроман-2,4-диона **14** (выход 52%). Таким образом, оказалось, что связь O–N в **12** восстанавливается под действием гидроксиламина, давая ранее неизвестный продукт **14**. Хотя точный механизм этой необычной реакции пока не ясен, движущей силой расщепления связи O–N является, по-видимому, образование высокоделокализованной системы с двумя ВМВС. Следует отметить, что данные ^{13}C и ^{15}N ЯМР спектров соединения **14** показывают значительную поляризацию двойной C=C связи [δ_C = 86.3 (C3) и 164.0 м.д. (C3′)] и эквивалентность обоих атомов азота (δ_N = 94.2 м.д.). Это указывает на существенный вклад структуры **14'** с разделенными зарядами, в которой имеется одинарная связь C(3)–C(3′), но нет свободного вращения группировки $(NH_2)_2C^+$ из-за двух сильных ВМВС (схема 3). Кроме сигналов, ожидаемых для ароматических протонов, в спектре ^1H ЯМР **14** присутствуют два синглета (2H) при δ 9.82 (H^a, H^d) и 7.69 (H^b, H^c) м.д. Простой и эффективный синтез соединений **12–14** представляет несомненный интерес, так как этот класс гетероциклических соединений оставался до сих пор недоступным и малоизученным.

Интересно, когда аминоамид **11** был обработан гидроксиламином в аналогичных условиях, хроман-2,4-дион **14** был получен с выходом 64%. Очевидно, что эта беспрецедентная изомеризация включает сначала образование кумарино[3,4-*d*]изоксазола **12** с последующим расщеплением изоксазольного цикла. Подтверждением этому может служить реакция **11** с гидразином в присутствии NaOH, которая дала 3-аминохромено[4,3-*c*]пиразол-4-он **15** с выходом 55% (схема 3). Ранее это соединение было получено из 4-хлор-3-цианокумарина и гидразина.[13] Отметим, что в спектре ^1H ЯМР соединения **15** присутствуют два набора сигналов. Обычно аннулярная прототропия в NH азолах является быстрым процессом в шкале времени ЯМР спектроскопии,[14] однако мы наблюдали два уширенных синглета (NH_2) при низких частотах и два синглета (NH) при более высоких частотах, указывающих, что кумарино[4,3-*c*]пиразол **15** существует в ДМСО-d_6 в виде 77:23 смеси 1*H*- и 2*H*-таутомеров соответственно. Структурное отнесение было сделано на основании синглетов NH_2 группы при δ 6.60 (1*H*-таутомер) и 5.62 м.д. (2*H*-таутомер), первый из которых был очень близок к сигналу NH_2 группы в изоксазоле **12**.

Возможный путь многостадийной реакции 3-формилхромона **1** с гидроксиламином в щелочной среде показан на схеме 4. Он включает в себя несколько последовательных нуклеофильных 1,4- или 1,2-атак молекул гидроксиламина или воды по активированному C-2 атому или по заместителю в положении 3 хромоновой системы.



Вероятнее всего, что превращение хромона **5** в **11** происходит через промежуточный 5-аминоизоксазол **B**, образованию которого способствуют основные условия реакции. Последующее депротонирование **B** с одновременным раскрытием изоксазольного цикла дает интермедиат **C**, который затем циклизуется с участием фенольного гидроксила и циано группы в аминоамид **11**. В этом контексте важным является тот факт, что при обработке оксима **5** щелочью без гидроксиламина была выделена смесь примерно равных количеств хромона **11** и салициловой

кислоты. Альтернативный механизм, включающий первоначальную дегидратацию **5** в **6** с последующим присоединением молекулы воды и образованием **11**, был отвергнут, так как **6** не реагирует с водой в основных условиях. Кроме того, все попытки обнаружить **6** среди продуктов реакции методом ^{1}H ЯМР спектроскопии оказались неудачными, хотя он может быть легко получен из **4** и **5** в кислых средах.[2,3]

Мы полагаем, что гидроксиламин в щелочной среде сначала превращает хромоны **1–5** в ключевой интермедиат **11**, который затем подвергается рециклизации в **12** и восстановлению в **14**. Эти продукты могут образовываться как в результате первоначального 1,2-, так и 1,4-присоединения гидроксиламина к аминоамиду **11** благодаря химической эквивалентности 3-$CONH_2$ группы и C-2 атома (интермедиат **D**). Однако более логичным представляется атака гидроксиламином по положению 2 хромоновой системы, а не по 3-$CONH_2$ группе. Такое поведение **11** схоже (за исключением стадии восстановления) с поведением уже изученных ранее этил 2-алкил- и 2-фенилхромон-3-карбоксилатов, которые при обработке гидрохлоридом гидроксиламина в кипящей уксусной кислоте дают 3-алкил- и 3-фенил-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-оны;[15] конденсация хромон- и 2-метилхромон-3-карбоновых кислот с фенилгидразином ведет к 1-фенилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-онам.[16]

Следует отметить, что альтернативная циклизация интермедиата **E**, включающая амидоксимный гидроксил и лактонный карбонил с образованием 3-амино-4*H*-хромено[3,2-*d*]изоксазол-4-она **12'**, не имеет места. Структура 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-она **12** не вызывает сомнений, так как в ИК спектре этого соединения имеется интенсивная полоса поглощения при 1757 $см^{-1}$, типичная для карбонильной группы в кумаринах[15] (полоса хромонового карбонила обычно наблюдается в области 1660 $см^{-1}$).

В подтверждение предложенного нами маршрута реакции взаимодействие хромонов **1**, **3** и **5** с гидроксиламином было изучено в условиях, использованных для синтеза изоксазола **12** из **2** и **4** и хроман-2,4-диона **14** из **11** и **12**. При этом из **1** и **5** были получены смеси соединений **11**, **12** и **14** различного состава (**11:12:14** = 8:30:62 из **1** и 33:17:50 из **5**) с хорошим общим выходом (50–60%), в то время как **3** дал только смесь примерно равных количеств соединений **12** и **14** (соотношение продуктов устанавливалось путем интегрирования сигналов в ^{1}H ЯМР спектрах). Таким образом, взаимодействие хромона **1** с гидроксиламином представляет собой последовательный процесс, в котором соединения **11** и **12** являются выделяемыми интермедиатами, а хроман-2,4-дион **14** – конечным продуктом. В связи с тем, что кумарины, конденсированные по положениям 3 и 4 с гетероциклической системой, служат в качестве ключевых субстратов для получения различных лекарственных средств,[17] можно ожидать, что описанная реакция найдет широкое синтетическое применение.

Таким образом, 3-формилхромон является очень активным соединением, взаимодействие которого с гидроксиламином приводит к целому ряду интересных продуктов. Так как строение некоторых из них вызывало сомнение, мы повторно исследовали эту реакцию и нашли, что в зависимоти от строения исходного 3-замещенного хромона и условий проведения реакции, могут быть получены 2-аминохромон-3-карбоксамид, 3-амино-4*H*-хромено-[3,4-*d*]изоксазол-4-он и 3-(диаминометилен)хроман-2,4-дион. Эти продукты представляют определенный интерес в качестве полезных прекурсоров в синтезе различных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

Библиографический список

1 (a) Harnisch H. // *Liebigs Ann. Chem.* **1972**. *V. 765*. P. 8. (b) Nohara A., Umetani T., Sanno Y. // *Tetrahedron Lett.* **1973**. P. 1995. (c) Nohara A., Umetani T., Sanno Y. // *Tetrahedron.* **1974**. *V. 30*. P. 3553.

2 (a) Nohara A. // *Tetrahedron Lett.* **1974**. P. 1187. (b) Klutchko S., Cohen M. P., Shavel J., von Strandtmann M. // *J. Heterocycl. Chem.* **1974**. *V. 11*. P. 183.

3 Petersen U., Heitzer H. // *Liebigs Ann. Chem.* **1976**. P. 1659.

4 Reddy G. J., Latha D., Thirupathaiah C., Rao K. S. // *Tetrahedron Lett.* **2004**. *V. 45*. P. 847.

5 Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K., Sugihara H., Maki Y., Sanno Y. // *J. Med. Chem.* **1985**. *V. 28*. P. 559.

6 Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess, M. I. // *Tetrahedron.* **2008**. *V. 64*. P. 7877.

7 Ghosh C. K., SinhaRoy D. K., Mukhopadhyay K. K. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1979**. P. 1964.

8 Jerzmanowska Z., Basiński W., Zielińska L. // *Polish J. Chem.* **1980**. *V. 54*. P. 383.

9 Basiński W., Jerzmanowska Z. // *Polish J. Chem.* **1983**. *V. 57*. P. 471.

10 (a) U.S. Patent 3,932,466, 1976; *Chem. Abstr.* **1976**. *V. 84*. 135471j. (b) U.S. Patent 4,024,160, 1977; *Chem. Abstr.* **1977**. *V. 87*. 84821a. (c) Bevan P. S., Ellis G. P., Hudson H. V., Romney-Alexander T. M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1986**. P. 1643.

11 Japan Patent 228001, 1987; *Chem. Abstr.* **1988**. *V. 108*. 186576u.

12 Ghosh C. K., Karak S. K. // *J. Heterocycl. Chem.* **2005**. *V. 42*. P. 1035.

13 (a) Checchi S., Pecori Vettori L., Vincieri F. // *Gazz. Chim. Ital.* **1968**. *V. 98*. P. 1488. (b) Kaljaj V., Trkovnik M., Stefanovic-Kaljaj L. // *J. Serb. Chem. Soc.* **1987**. *V. 52*. P. 183–185; *Chem. Abstr.* **1988**. *V. 108*. 150410w.

14 Elguero J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky A. R., Rees C. W., Scriven E. F. V., Eds.; Oxford: Pergamon, **1996**. *V. 3.* P 18.

15 Chantegrel B., Nadi A. I., Gelin S. // *J. Org. Chem.* **1984**. *V. 49*. P. 4419.

16 Chantegrel B., Nadi A. I., Gelin S. // *Tetrahedron Lett.* **1983**. *V. 24*. P. 381.

17 Darbarwar M., Sundaramurthy V. // *Synthesis.* **1982**. P. 337.

Фотосенсибилизированное уранил-ионом катион-радикальное цепное окисление триптофана*

Осина И.О.,* Остахов С.С., Казаков В.П.

Институт органической химии Уфимский научный центр РАН, Пр. Октября, 71, Уфа. Факс: +7(347)2356066; тел: +7(347)2356111; E-mail: chemlum@anrb.ru

Исследовано фотоокисление триптофана (**Trp**) в комплексах с уранил-ионом при их селективном возбуждении и определены квантовые выходы (**φ**) окисления аминокислоты. Установлено, что фотосенсибилизированное уранил-ионом окисление Trp протекает по цепной реакции катион-радикалов $Trp^{\bullet+}$ с O_2, а не по общепринятому механизму взаимодействия катион-радикала субстрата с супероксид-ионом.

Введение

Фотоокислению триптофана (**Trp**) уделяли много внимания[1], поскольку, наряду с другими ароматическими аминокислотами - тирозином и фенилаланином, а также цистином он является основным хромофором, определяющим фотохимические реакции белков. Общепринятым, на сегодняшний день, является механизм ион-радикального фотоокисления Trp при взаимодействии его катион-радикала ($Trp^{\bullet+}$) с супероксид-ионом кислорода ($O_2^{\bullet-}$)[2]. Основные стадии фотоокисления Trp: образование при фотолизе катион-радикала $Trp^{\bullet+}$ и гидратированного электрона ($\mathbf{e_{aq}}$) с последующим его переносом на кислород и образованием супероксид-иона $O_2^{\bullet-}$. При взаимодействии $O_2^{\bullet-}$ с $Trp^{\bullet+}$ через промежуточный диоксетан (**D**) образуется N-формилкинуренин (**FK**).

Ранее нами были изучены[3-5] процессы фотоиндуцированного переноса электрона (**ФПЭ**) и фотоокисления Trp в комплексах с уранил-ионом при их селективном фотовозбуждении. В электронно-возбужденном состоянии UO_2^{2+} и Trp, становясь сильным окислителем и восстановителем, соответственно, могут инициировать внутрикомплексный ФПЭ[3]. Однако, несмотря на идентичность продуктов первичных фотохимических реакций, способ возбуждения - Trp или UO_2^{2+} - кардинальным образом влияет на перенос заряда[3] и скорость фотоокисления Trp, которая, как отмечалось в[5], растет при избирательном возбуждении уранила. Последнее обстоятельство позволяет предположить возможность фотосенсибилизированного уранил-ионом окисления триптофана, протекающего по катион-радикальному цепному механизму[6].

Настоящая работа посвящена выяснению механизмов фотоокисления Trp в комплексах с UO_2^{2+} при их селективном возбуждении.

Экспериментальная часть

Квантовый выход (**φ**) фотоокисления Trp определяли по методике[7]. Аэрированные, термостатированные (298 К) растворы (0.01 моль/л $HClO_4$) Trp облучали в кварцевой кювете ксеноновой лампой ДКСШ-1000 (осветитель ЛОС-2) через светофильтры УФС-5 ($\Delta\lambda_{возб.}$ = 240 – 400 нм) и СЗС-17 ($\lambda_{возб.}$ > 320 нм). Количество поглощенного света определяли ферриоксалатным дозиметром[7]. Концентрацию прореагировавшего Trp контролировали спектрофотометрически на спектрофотометре Specord M-40. D-Триптофан марки ч.д.а. перекристаллизовывали из бидистиллированной воды и сушили под вакуумом. $UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ марки ч.д.а. использовали без предварительной очистки. Концентрация Trp и UO_2^{2+} - 10^{-4} моль/л.

Результаты и обсуждение

Определение квантового выхода фотоокисления Trp позволяет установить, какой механизм - взаимодействие $Trp^{\bullet+}$ с супероксид-ионом $O_2^{\bullet-}$ ($\varphi \leq 1$), или цепная реакция катион-радикалов с кислородом $^3O_2$ ($\varphi > 1$), реализуется при селективном возбуждении донора – Trp и акцептора - UO_2^{2+} электрона. Квантовый выход фотоокисления свободного Trp (первичный фотохимический акт $Trp^* \rightarrow Trp^{\bullet+} + e_{aq}$ ($\Delta\lambda_{возб.}$ = 240 - 400 нм)) определенный нами при конверсии субстрата от 5 до 20 мол. % равен 1.0. По данным [1] φ = 0.97 и 1.14 при c(Trp) = 10^{-3} и 10^{-2} моль/л, соответственно.

В присутствии уранил-иона φ фотоокисления Trp при возбуждении светом $\Delta\lambda_{возб.}$ = 240 - 400 нм увеличивается до 1.5 ($\varphi > 1$). Строго соблюсти условие селективности возбуждении Trp в комплексе $UO_2^{2+}\cdots$Trp не удается (рис. 1) поскольку уранил частично (38 %) поглощает свет и рост квантового выхода, вероятно, связан с совместным протеканием первичных реакций ФПЭ (реакции 1, 2 - электронно-возбужденное состояние).

* *Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ № 08-03-00147-а и 08-03-99008-р_офи, контракта № 02.513.12.0050 (НШ-2206.2008.3), ОХНМ РАН (№ 1-ОХ) и "Фонда содействия отечественной науке*

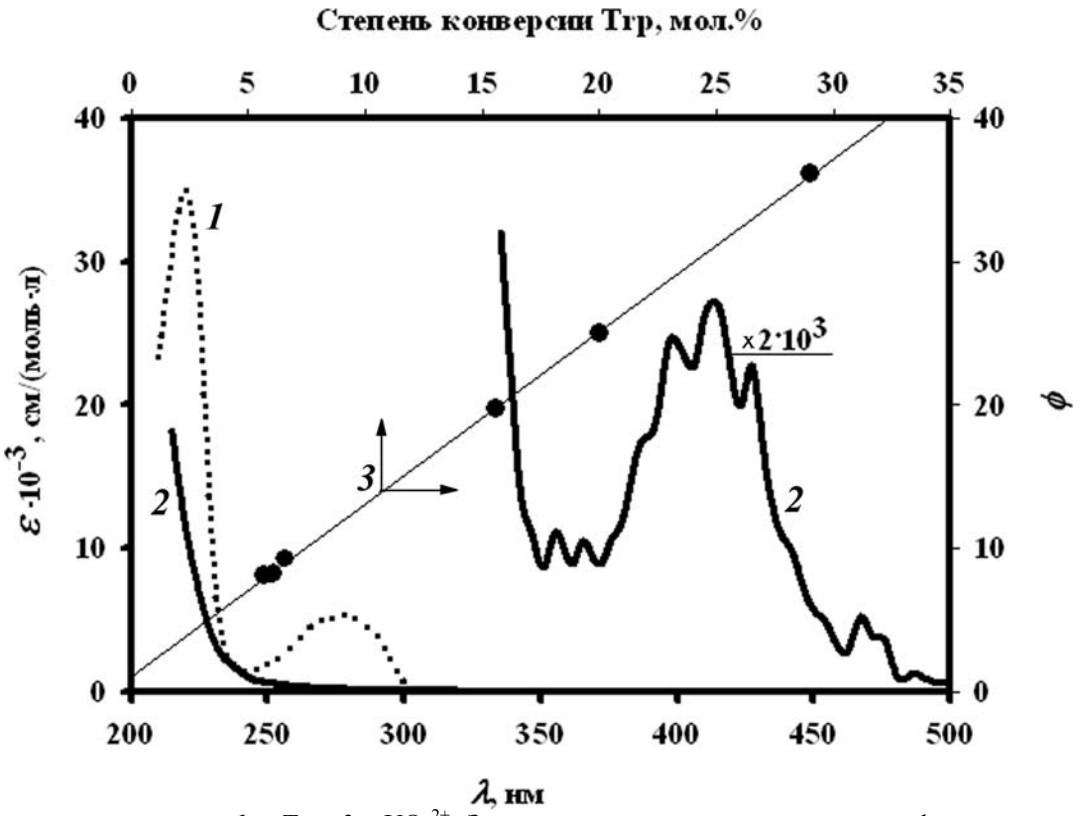


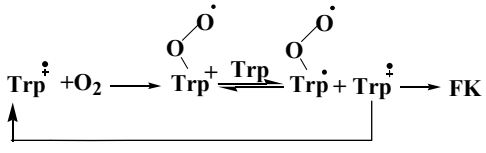
Рис. 1 Спектры поглощения: *1* – Trp; *2* - UO_2^{2+}. Зависимость φ от степени конверсии фотоокисления Trp – *3* (c(Trp) = 10^{-4} моль/л, c(UO_2^{2+}) = 10^{-4} моль/л , l = 1 см, 0.01M $HClO_4$, 298 K).

$Trp^{*}\cdots UO_2^{2+} \rightarrow UO_2^{+}\cdots Trp^{\bullet+} \leftrightarrow UO_2^{+} + Trp^{\bullet+}$ $\varphi = 1.5$ (1)

$^{*}UO_2^{2+}\cdots Trp \rightarrow UO_2^{+}\cdots Trp^{\bullet+}$ $\varphi = 25.0$ (2)

Напротив, избирательность фотовозбуждения уранил-иона выполнима, так как Trp не поглощает свет при $\lambda_{возб.} > 320$ нм (рис. 1). Квантовый выход сенсибилизированного уранилом ($\lambda_{возб.} > 320$ нм) фотоокисления Trp $\varphi = 25 > 1$, что указывает на протекание цепных процессов.

В основе фотосенсибилизированного уранил-ионом катион-радикального цепного окисления Trp, также как в реакции (1), лежит первичный процесс ФПЭ. Однако после образования ион-радикальной пары $UO_2^{+}\cdots Trp^{\bullet+}$ вторичные фотохимические реакции протекают по иному механизму (реакция 3).



(3)

Катион-радикал Trp $^{\bullet+}$ присоединяет кислород, образуя катион-пероксирадикал $TrpO_2^{\bullet+}$. Перокси-бирадикал $TrpO_2$ возникает в реакции $TrpO_2^{\bullet+}$ с Trp и при этом образуется новый катион-радикал Trp $^{\bullet+}$ (продолжение цепи). Перокси-бирадикал $TrpO_2$ циклизуется в диоксетан D, распад которого приводит к образованию FK.

Различие в механизмах фотоокисления Trp, по-видимому, обусловлено спецификой формирования координационной сферы комплексов $UO_2^{2+}\cdots Trp$ при селективном возбуждении иона металла и лиганда, наследуемой ион-радикальной парой $UO_2^{+}\cdots Trp^{\bullet+}$.

Известно[8], уранил-ион образует комплексы с аминокислотами и возбуждение UO_2^{2+} сопровождается резким (на порядки) ростом устойчивости его комплексов[9] вследствие увеличения вклада 5f-орбиталей в донорно-акцепторные взаимодействия. Ранее[10, 11] нами было показано, что фотолиз растворов UO_2^{2+} в $(CH_3)_2CO$ и CH_3CN содержащих адамантилиденадамантан приводит, подобно Trp, к образованию катион-радикалов алкена с последующим их окислением до адамантилиденадамантан-1,2-диоксетана, который распадается до адамантанона. Однако в отличие от Trp, алкен не образует комплексов с UO_2^{2+}. Квантовый выход его фотосенсибилизированного окисления $\varphi = 0.55 < 1$[12], что исключает возможность цепных процессов и диоксетан образуется по реакции взаимодействия катион-радикала субстрата с супероксид-ионом.

Основываясь на этих результатах можно предположить, что при селективном внутрикомплексном $Trp\cdots UO_2^{2+}$ фотовозбуждении аминокислоты (реакция (1)) окисление протекает в диссоциированной сольвато-разделенной ион-радикальной паре UO_2^{+} + Trp $^{\bullet+}$ и ураноил-ион восстанавливается до UO_2^{2+} в результате переноса электрона на кислород с образованием $O_2^{\bullet-}$, который реагируя с Trp $^{\bullet+}$ приводит к FK.

Напротив, фотосенсибилизированное уранил-ионом (реакция (2)) катион-радикальное цепное окисление Trp осуществляется внутрикомплексно и FK, а также продукт его гидролиза – кинуренин, остаются в координационной сфере UO_2^{2+}, что следует из сдвигов в их спектрах возбуждения и ФЛ[5].

В то же время оба механизма фотоокисления Trp в присутствии уранил-иона не исключают друг друга. При совместном фотовозбуждении Trp и UO_2^{2+} ($\lambda_{возб.} > 220$ нм) $\varphi = 2.7$ (на порядок ниже φ ($^*UO_2^{2+}$), но в 2 раза превышает φ (*Trp)), что отражает конкуренцию двух окислительных процессов.

Вышеприведенные значения φ фотоокисления Trp получены при 20 мол. % конверсии аминокислоты. Однако если при избирательном возбуждении Trp квантовый выход фотоокисления не зависит от концентрации образовавшегося продукта, то при возбуждении уранила φ линейно растет от 8 до 36 при изменении степени конверсии Trp от 6 до 30 мол. % (рис. 1). Обрыв цепи в реакции фотосенсибилизированного уранилом окисления Trp определяется рекомбинацией катион-радикала Trp$^{\bullet+}$ с ураноил-ионом. Этому процессу препятствует реакция (4) диспропорционирования ураноил-ионов[13].

$$UO_2^+ + UO_2^+ \rightarrow UO_2 + UO_2^{2+} \quad (4)$$

$$UO_2^+ + FK \rightarrow UO_2^{2+} + FK^{\bullet-} \quad (5)$$

$$UO_2^+ + D \rightarrow UO_2^{2+} + D^{\bullet-} \quad (6)$$

$$^*UO_2^{2+} + D \rightarrow UO_2^+ + D^{\bullet+} \quad (7)$$

$$UO_2^+ + FK^{\bullet+} \rightarrow UO_2^{2+} + FK \quad (8)$$

В то же время, ввиду низкого потенциала пары UO_2^{2+}/ UO_2^+ ($E^0 = 0.06$ В)[14] реакции переноса электрона от UO_2^+ на FK (реакция (5)) и диоксетан D (реакция (6)) должны быть достаточно экзотермичными. С одной стороны, если скорость рекомбинации пары Trp$^{\bullet+}$ - FK$^{\bullet-}$ ниже, чем Trp$^{\bullet+}$ - UO_2^+ (реакции обрыва цепи), то образование FK в процессе фотолиза будет способствовать увеличению длины цепи. С другой, учитывая быстрое разложение аниона D$^{\bullet-}$ [15], можно предположить катализ распада диоксетана D ураноил-ионом в результате обратимого электронного обмена, протекающего по механизму химически инициированной электронно-обменной люминесценции[16].

Усилению катализа разложения диоксетана D также будет способствовать, по аналогии с хелатами Eu^{3+} [17], образование комплексов $UO_2^{2+}\cdots$ D, приводящее к ослаблению O-O - связи напряженного четырехчленного перекисного цикла. Кроме того, как ранее предполагалось в[11], нельзя исключать возможность фотокатализированного уранилом разложения диоксетана D, протекающего через промежуточную стадию (реакция (7)) с последующим распадом катион-радикала D$^{\bullet+}$ до FK$^{\bullet+}$ и обратным переносом электрона (реакция (8)).

Последняя реакция (8), снижая вероятность рекомбинации ураноил-иона с катион-радикалом Trp$^{\bullet+}$ (обрыв цепи), также будет благоприятствовать увеличению φ фотосенсибилизированного уранилом окисления Trp (продолжение цепи).

Таким образом, фотосенсибилизированное уранил-ионом окисление триптофана протекает по цепной реакции (3) катион-радикалов Trp$^{\bullet+}$ с $^3O_2$, а не при взаимодействии катион-радикала субстрата с супероксид-ионом $O_2^{\bullet-}$.

Библиографический список

1 Сапежинский И.И. *Биополимеры: кинетика радиационных и фотохимических превращений*. М.: Наука, **1988.** 214 с.

2 Eriksen J., Foot C.S., Parker T.L. // *Journal of the American Chemical Society*. **1977**. *V. 99*. P. 6455.

3 Казаков В.П., Остахов С.С., Осина И.О., Алябьев А.С., Гайнетдинова С.Г., Ахмадеева Г.Х. // *Радиохимия*. **2006.** *Т. 48*. С. 399.

4 Казаков В.П., Остахов С.С., Осина И.О., Алябьев А.С., Гайнетдинова С.Г., Ахмадеева Г.Х. // *Радиохимия*. **2006.** *Т.48*. С. 403.

5 Казаков В.П., Остахов С.С., Осина И.О., Алябьев А.С., Кавсарова И.Ф., Ахмадеева Г.Х. // *Радиохимия*. **2006.** *Т. 48*. С. 406.

6 Barton D.H.R., Haynes R.K., Lecterc G., Magnus P.D., Menzies I.D. *// Journal of the American Chemical Society* Perkin Transactions I. **1975.** *V. 20.* P. 2055.

7 Паркер С. *Фотолюминесценция растворов.* М.: Мир. **1979**. С. 198.

8 Батяев И.М., Фогилева Р.С. // *Журнал неорганической химии.* **1976**. *Т.21*. С. 1199.

9 Остахов С.С., Казаков В.П., Афоничев Д.Д., Рыкова В.В. // *Радиохимия*. **1995**. *Т.37*. С. 503.

10 Шарипов Г.Л., Казаков В.П., Толстиков Г.А. *Химия и хемилюминесценция 1,2-диоксетанов*. М.: Наука. **1990**. 287 с.

11 Волошин А.И., Шарипов Г.Л., Казаков В.П., Толстиков Г.А. // *Известия Академии Наук СССР. Сер.хим.* **1987**. С. 2837.

12 Казаков В.П., Остахов С.С., Алябьев А.С., Осина И.О. *// Химия высоких энергий.* **2006**. *Т.40.* № 4. С. 291.

13 Казаков В.П. *Хемилюминесценция уранила, лантаноидов и d-элементов*. М.: Наука. **1980**. 176 с.

14 Kern D.M., Orleman E.F. // *Journal of the American Chemical Society*. **1949**. *V. 71*. P. 2102.

15 Koo J.Y., Schuster G.D. *// Journal of the American Chemical Society*. **1977**. *V. 99*. P. 6107.

16 Остахов С.С., Шарипов Г.Л., Волошин А.И., Казаков В.П., Толстиков Г.А. // *Доклады Академии Наук СССР*. **1986**. *Т. 287* С. 1165.

17 Казаков В.П., Волошин А.И., Остахов С.С. // *Кинетика и катализ*. **1999**. *Т.40*. С. 201

.

Разработка методов синтеза ингибиторов коррозии медесодержащих поверхностей на основе дисульфидов*

Остроухова О.И., Безматерных М.А., Мокрушин В.С., Марков В.Ф., Азев Ю.А.

ГОУ ВПО "Уральский государственный технический университет - УПИ имени первого Президента России Б. Н. .Ельцина", Екатеринбург; E-mail:Olesya_1986@mail.ru

В настоящее время актуальной является проблема разработки оптимальных методов синтеза ингибиторов коррозии медесодержащих поверхностей на основе дисульфидов. Решение этой проблемы имеет большое прикладное значение, так как поможет продлить срок службы установок, содержащих медные поверхности.

Введение

Известно, что дисульфиды обладают способностью адсорбироваться на медесодержащих поверхностях. Этот факт позволяет разрабатывать методы синтеза антикоррозионных покрытий на основе алкил- и арилалкилдисульфидов.

Результаты и обсуждение

В литературе было найдено, что полифторированные дисульфиды способны образовывать на медесодержащих поверхностях защитные антикоррозионные пленки.

Ранее на кафедре получен полифторированный продукт по схеме 1, обеспечивающий при определенных условиях адсорбцию на медной поверхности.

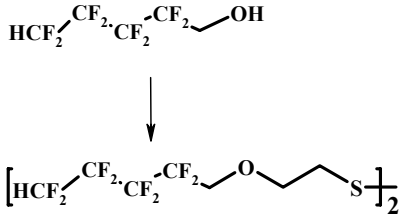
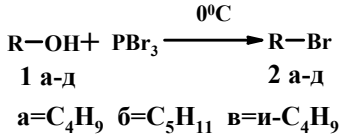


Схема 1. Получение полифторированного дисульфида

Нами проведены исследования по синтезу дисульфидов и их полупродуктов, не содержащих в своей структуре атомы фтора, так как получение фторированных соединений сопряжено с рядом технологических трудностей и достаточно дорого. В качестве исходных соединений были выбраны различные спирты **1**, являющиеся многотонажными продуктами органического синтеза, имеющие короткоцепочечную, длинноцепочечную и разветвленную, а также ароматическую структуру, из которых были получены бромпроизводные **2** (схема 2).



R а=C_4H_9 б=C_5H_{11} в=и-C_4H_9 г=C_8H_{17} д=$C_{11}H_{23}$

Схема 2. Получение бромпроизводных

Одним из методов получения дисульфидов является реакция бромпроизводных **2** с тиосульфатом натрия через соли Бунте по схеме 3.

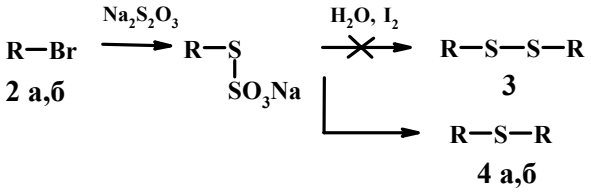


Схема 3. Получение дисульфидов через соли Бунте

При анализе полученных продуктов найдено, что дисульфиды в этой реакции не образуются, а реакция приводит к образованию только диалкилсульфидов **4.** Хотя в литературе сообщается, что при использовании в данной реакции длинноцепочечных молекул происходит преимущественно образование дисульфидов.

В продолжение поиска метода синтеза дисульфидов, нами был рассмотрен синтез диалкилдисульфидов через этилксантогенат калия.

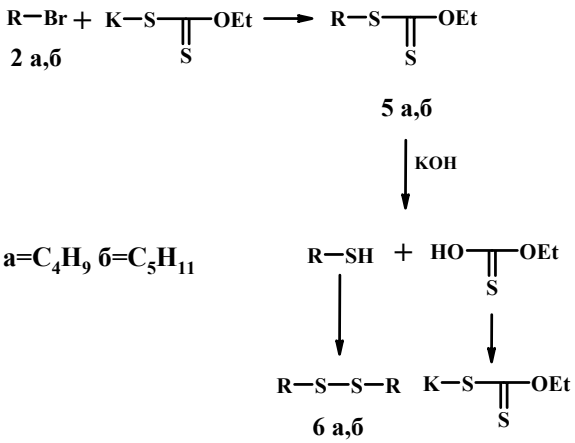


Схема 4. Получение дисульфидов через ксантогенаты

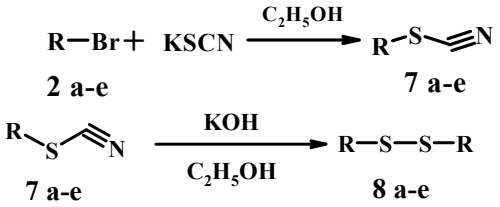
К сожалению, выделить в чистом виде продукты **5** и **6** не удалось, т.к. исходные вещества обладают большой летучестью и неприятным

* *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 08-03-99063*

запахом и работа с ними сопряжена с большими трудностями. Хотя метод является перспективным, но требует дополнительной проработки всех технологических операций.

Еще одним методом получения дисульфилдов является реакция бромпроизводных с Na_2S_2, но в качестве продуктов этой реакции получается трудно разделяемая смесь сульфидов и полисульфидов.

Следующим методом является метод получения дисульфидов **8** через тиоцианаты **7.** Данная реакция протекает по радикальному механизму.



R а=C_4H_9 б=C_5H_{11} в=и-C_4H_9 г=C_8H_{17} д=$C_{11}H_{23}$ е=$CH_2C_6H_5$

Схема 3. Получение дисульфидов из тиоционатов

Данный метод является наиболее приемлемым для получения алифатических и алкилароматических дисульфидов.

Строение полученных соединений **2-8** было подтверждено данными ^{1}H ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

Следующим шагом нашей работы было нанесение полученных дисульфидов и тиоционатов на медесодержащие пластинки.

Для того, чтобы количественно можно было судить о наличии защитного покрытия необходимо было определить угол смачивания на образовавшейся поверхности

На данной фотографии показана капля на необработанной поверхности сплава МНЖ (рис.1).

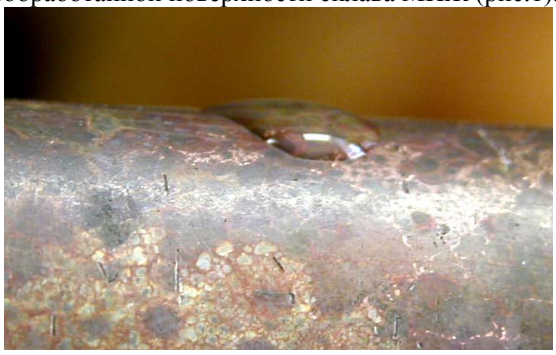


Рис 1. Капля воды на необработанной поверхности сплава МНЖ.

Видно, что поверхность на рис. 1 обладает небольшим углом смачивания (£=69°).

После нанесения дипентилового дисульфида на поверхности наблюдалось наличие защитного слоя, а угол смачивания составлял уже £=96° (рис.2).



Рис 2. Капля воды на обработанной дисульфидом поверхности сплава МНЖ.

Заключение

В ходе работы были разработаны способы получения дисульфидов и тиоционатных производных. Показано, что новые дисульфиды и их полупродукты дают защитные антикоррозионные покрытия на медесодержащих поверхностях с высокими значениями угла смачивания.

Библиографический список

1 Бродов Ю.М., Савельев Р.З. Конденсационные установки паровых турбин. М.: Энергоиздат, 1994, 287 с.

Синтез некоторых конденсированных производных на основе 2-амино(бензо)тиазолов

Павленко А.А.

Воронежский государственный технический университет,394026 г. Воронеж, Московский пр., 14. Факс: 84732521939; тел: 84732521939; E-mail: nastcat@mail.ru

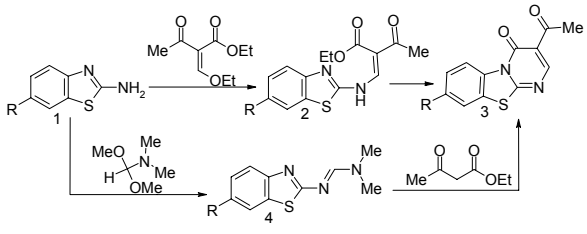
Рассматривается синтез и компьютерное прогнозирование биологической активности с применением программы PASS новых пиримидиновых систем на основе 2-аминобензотиазолов.

Введение

Особый интерес представляют конденсированные гетероциклические системы, содержащие несколько различных азот- и серосодержащих циклов, так как обладают физиологической активностью широкого спектра. В частности большое внимание уделяется соединениям с конденсированными (бензо)тиазольным и пиримидиновым циклами, которые могут являться лигандами бензодиазепиновых рецепторов и проявлять противосудорожную, спазмалитическую, седативную активности[1]. Стратегия получения конденсированных гетероциклических систем заключается в использовании полифункциональных соединений. В данном разделе будет рассмотрено взаимодействие 2-аминобензотиазолов с бис-электрофильными реагентами, содержащими в своей структуре либо несколько функциональных групп, либо кратную связь и функциональную группу.

Результаты и обсуждение

В результате реакции 6-R-2-аминобензотиазолов **1** с этоксиметиленацетоуксусным эфиром при кипячении в этаноле были получены соединения **2**, циклизация которых при кипячении в минимальном количестве диметилацетамида в течение 5-6 часов привела к образованию 3-ацетил-8-R-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов **3** (схема 1, метод А).



1-3: R=H(а); R=Me(б); R=MeO(в); 4: R=H

Схема 1. Синтез3-ацетил-8-R-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов

Был осуществлен встречный синтез 3-ацетил-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она. Взаимодействием 2-аминобензотиазола с N,N-диметилформамиддиметил ацеталем[2] был получен 1,3-бензотиазол-2-илиминометил(диметил)амин **4**. Нагревание **4** в ацетоуксусном эфире при 145-150° в течение 8 часов приводило к образованию соответствующего пиримидинона (Схема 1, метод В).

Выходы пиримидинонов в обоих случаях составили 25-30 %. Однако метод А является более предпочтительным, так как при использовании метода В взаимодействие **4** с ацетоуксусным эфиром протекает через образование промежуточного продукта структуры **2**, что было показано методом ТСХ (схема 2).

Структура полученных соединений подтверждена методом ЯМР ^{1}H спектроскопии. В спектрах отсутствуют сигналы сложноэфирной и имино групп, на-

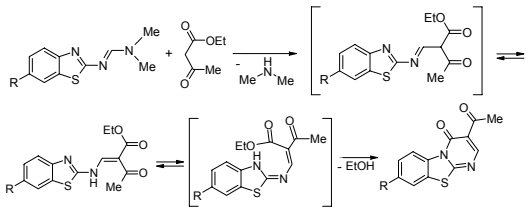
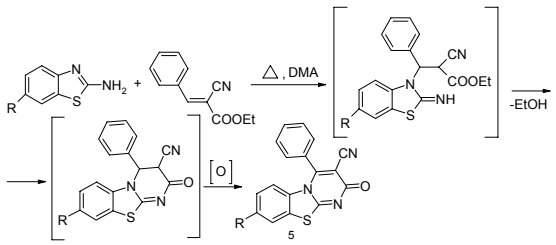


Схема 2

блюдается синглет при 2,30-2.35 м.д., соответствующий трем протонам ацетильной группы, синглет при 6,30-6.40 м.д.-CH= группы пиримидинового цикла, сигналы соответствующего числа ароматических протонов в области 7,50-8,90 м.д. Следует отметить, что характерно для образования конденсированной циклической системы в данном случае, меняется положение пика протона -CH= группы: 8.80 м.д. для линейного производного, 6.30 м.д. для циклического, сигналы ароматических протонов смещаются в область более слабого поля (табл. 3).

Также была опробована реакция циклизации 2-амино-6-R-бензотиазолов с бензилиденцианоуксусным эфиром (схема 3). Только при кипячении в диметилацетамиде удалось провести циклизацию, причем только для 6-метокси- и 6-этокси-2-аминобензотиазола, в результате которой были получены 8-R-2-оксо-4-фенил-2H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил цианиды **5**.

Исходя из литературных данных мы предполагаем, что реакция протекает через стадию присоединения молекулы аминобензотиазола по эндо атому азота к двойной связи бензилиденцианоуксусного эфира по типу реакции Михаэля[3]. Образовавшиеся продук-



5: R= MeO(а); R= EtO(б)

Схема 3. Синтез 8-R-2-оксо-4-фенил-2H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил цианидов

ты присоединения циклизуются за счет сложноэфирной группы (об этом свидетельствует отсутствие соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H полученных продуктов) с образованием 8-R-2-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил-цианидов, окисление которых из-за проведения реакции в жестких условиях приводит к образованию продуктов **5**. Структура 8-R-2-оксо-4-фенил-2H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил цианидов была подтверждена методом ЯМР ^{1}H-спектроскопии. В спектрах присутствуют следующие сигналы: синглет при 3,85 м.д. (OCH_3) для **5а**, триплет 1.40(3H, $OCH_2\underline{CH_3}$) и квартет 4.05(2H, $O\underline{CH_2}CH_3$) для **5б** и набор сигналов восьми ароматических протонов в области 7,25-8,85 м.д. (сигнал протона –CH= пиримидинового цикла наблюдается в виде синглета при 7.80 м.д.).

В целях поиска возможностей практического использования полученных соединений, осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАМН. Наиболее вероятные виды активности среди испытуемых соединений представлены в табл. 1.

Анализ данных показывает, что полученные соединения могут являться терапевтическими средствами при нефритах (antinephritic), иммуномодуляторами, проявлять противоартритные свойства, оказывать влияние на сосудистую проводимость. Таким образом, можно сделать вывод, что полученные пиримидиноны являются перспективными соединениями для дальнейшего испытания на конкретные виды биологической активности.

Табл. 1. Наиболее вероятные виды активности среди испытуемых соединений

Соединение	Наиболее вероятная активность	Вероятность
3 а	Scytalone dehydratase inhibitor; Membrane integrity agonist	0.798; 0.822
3 б	Membrane integrity agonist; Antinephritic	0.832; 0.721
5 а	Immunomodulator; Antiarthritic	0.693; 0.688
5 б	Antinephritic; Vasodilator, cerebral	0.667; 0.640

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck UV-254, в качестве элюента использовали индивидуальные растворители или их смеси в различных соотношениях, проявители – УФ излучение, пары иода. Спектры ЯМР ^{1}H снимали на приборе Bruker WM-250 MHz (ИОХ, Москва) в DMSO-d6 относительно ТМС.

Этил – 2 – ацетил -3 - (6 – R - 1,3 – бензотиазол – 2 - иламино) – 2 - пропеноаты 2 а-в

0,02 моль 6-R-аминобензотиазола и 0,024 моль этоксиметиленцианоуксусного или этоксиметиленацетоуксусного эфира соответственно кипятили в растворе этилового спирта в течение 15-16 часов. Выпавшие осадки отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выходы составили 50-60%.

6 – R - 1,3 – бензотиазол – 2 - илиминометил(диметил)амины (амидины) 4 а-в.

0,02 Моль соответствующего 2-амино-6-R-бензотиазола и 0,024 моль N,N-диметилформамид диметил ацеталя кипятили в растворе дихлорметана в течение 5-6 час. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход составил 50-60%.

3 – ацетил – 8 – R - 4H - бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2 - а]пиримидин-4 - оны 3 а-в.

А) 0.0015 моль соответствующего этил-2-ацетил-3-(6-R-1,3-бензотиазол-2-иламино)-2-пропеноата нагревали в минимальном количестве диметилацетамида в течение 5-6 часов. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход составил 25-30%. Б) 0.0015 моль 1,3-бензотиазол-2-иламинометил(диметил)амина нагревали в ацетоуксусном эфире при 145-150ºС в течение 10-12 часов. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

8 – R – 2 – оксо – 4 – фенил - 2H - бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2 - а]пиримидин – 3 - ил цианиды 5 а, б

0,01 моль соответствующего 6-R-2-аминобензотиазола и 0,011 моль бензилиденцианоуксусного эфира нагревали в диметилформамиде в течение 15 часов. Осадок отфильтровывали и промывали горячим спиртом. Выход составил 45-50%.

Характеристики полученных соединений представлены в табл. 2.

Табл. 2. Характеристики соединений **2**, **3** и **5**

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т пл., ^{0}C	Найдено, %, Вычислено, %		
				C	H	N
2 а	$C_{14}H_{14}N_2O_3S$	58	110	57.88 / 57.92	4.69 / 4.86	9.55 / 9.65
2 б	$C_{15}H_{16}N_2O_3S$	57	147	59.07 / 59.19	5.18 / 5.30	9.03 / 9.20
2 в	$C_{15}H_{16}N_2O_4S$	63	146	56.18 / 56.24	4.88 / 5.03	8.65 / 8.74
3 а	$C_{12}H_8N_2O_2S$	26	184	244.27	58.93 / 59.01	3.18 / 3.30
3 б	$C_{13}H_{10}N_2O_2S$	30	189	258.30	60.31 / 60.45	4.01 / 3.90
3 в	$C_{13}H_{10}N_2O_3S$	27	175	274.30	56.79 / 56.92	3.53 / 3.67
5 а	$C_{18}H_{11}N_3O_2S$	48	273	333.37	64.71 / 64.85	3.25 / 3.33
5 б	$C_{19}H_{13}N_3O_2S$	45	253	347.40	65.53 / 65.69	3.59 / 3.77

Табл. 3. ЯМР ^{1}H-спектры 3-ацетил-8-R-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов **3 а-в**

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д.
3 а	2.30(3H, с, ацетил); 6.30(1H, с, Het); 7.55-8.90(4H, м, аром.)
3 б	2.35(3H, с, ацетил); 2.40(3H, с, CH_3); 6.35(1H, с, Het); 7.50-8.80(3H, с и дв.д, аром.)
3 в	2.30(3H, с, ацетил); 3.80(3H, с, OCH_3); 6.30(1H, с, Het); 7.50-8.85(3H, с и дв.д, аром.)

Библиографический список

1 Trapani G., Carotti A., Franco M., Latrofa A., Genchi G., Liso G. // *Eur.J.Med.Chem.* **1993**. *T. 28*. С. 13.

2 Sakamoto M., Miyszawa K., Tomimatsu Y. // *Chem. And Pharm.Bull.* **1977.** *T. 25*. С. 3360.

3 Habata A.A., Fikry R.M., Moustafa H.Y. // *J.Indian.Chem.Soc.* **1997**. *T. 74*. С. 818.

Взаимодействие *орто*-диалкиламинобензальдегидов с бензоилацетонитрилом

Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

Уральский государственный технический университет-УПИ, ул. Мира 19, 620002, Екатеринбург. тел: 343 375 4818; E-mail: gluhareva@ mail.ustu.ru

При взаимодействии *орто*-диалкиламинобензальдегидов с бензоилацетонитрилом образуются винилпроизводные диалкиланилинов, циклизация которых протекает стереоселективно по механизму "*трет-амино эффекта*". При кипячении полученных конденсированных хинолинов с гидразином происходит отщепление бензоильной группы.

Введение

Одной из актуальных фундаментальных научных проблем в органической химии является направленный синтез органических соединений. Особое внимание химиков-синтетиков привлекают реакции создания С-С связей. Превращение *о*-диалкиламиновиниларенов, известное как «*трет-амино-эффект»,* представляет собой оригинальный и эффективный метод создания новой С-С связи и приводит к пяти- и шестичленным азотсодержащим гетероциклическим структурам. В некоторых случаях можно управлять регио-, энантио- и диастереоселективностью процесса.

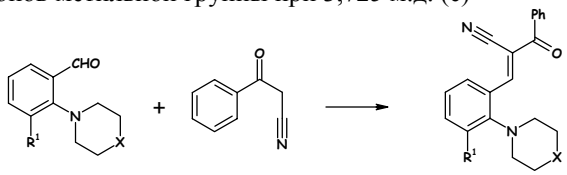
Реакции, протекающие по механизму *"трет-амино эффекта"* являются удобным и оригинальным методом получения конденсированных частично гидрированных гетероциклов.

Ранее нами было показано, что при взаимодействии *о*-диалкиламинобензальдегидов с циклическими СН активными соединениями (производными 1,3-циклогександиона 1,3-диоксан-4,6-диона, барбитуровой кислоты) в толуоле протекает тандем реакций конденсации Кневенагеля и циклизации по механизму "трет-амино эффекта" с образованием конденсированных спиросочлененных хинолинов[1-6]. Целью настоящей работы является изучение особенностей реакций *орто*-диалкиламинобензальдегидов с бензоилацетонитрилом, протекающих по механизму "*трет-амино эффекта*", выявление влияния различных факторов на протекание и селективность реакции.

Результаты и обсуждение

При кипячении в толуоле либо спирте активного метиленового соединения бензоилацетонитрила **1** с различными *орто*-диалкиламинобензальдегидами **2, 3** были выделены винилпроизводные **4,5** с выходом 67-88%.

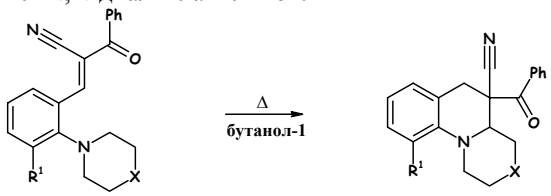
В спектрах ЯМР ^{1}Н соединений **4, 5** наблюдали вместо сигнала формильного протона (при 10-11 м.д.) синглет в области 8-9 м.д., который мы приписали протону винильной группы. Так, например, в спектре соединения **4** наблюдали сигналы протонов бензольных колец при 6,31-7,77м.д., синглет винильного протона при 7,85 м.д. Сигналы восьми метиленовых протонов пиперазиногруппы наблюдали при 2,98-3,07 (8Н, мультиплет, 4CH_2), сигнал протонов метильной группы при 3,725 м.д. (с)



2,3 **1** **4,5**

X=NC$_6$H$_4$OCH$_3$, R^1=H, (2,4)
X=O, R^1=F (3, 5)

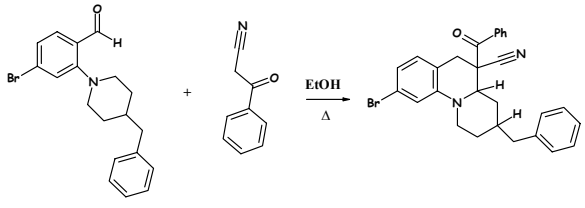
Следующим шагом нашего исследования стало изучения циклизации синтезированных ранее орто-винил-N,N-диалкиланилинов.



4, 5 **6, 7**

X=NC$_6$H$_4$OCH$_3$, R^1=H, (4,6)
X=O, R^1=F (5, 7)

При кипячении в 1-бутаноле либо этаноле *орто*-винил-N,N-диалкиланилинов **4, 5** были выделены с выходом 62-89% индивидуальные соединения **6, 7**, структура которых была подтверждена с помощью ЯМР, ИК-спектроскопии, а также данных элементного анализа.



8 **1** **9**

Так, например, в спектре ЯМР ^{1}Н соединения **7**, в отличие от исходного анилина **5,** не был отмечен синглет винильного протона (8,424 м.д.). Сигналы протонов диалкиламиногруппы значительно изменились: 3,22-4,03 (9Н, м., 3CH_2, NCH_2, NCH). Также наблюдались сигналы, соответствующие протонам

ароматического кольца в виде трехпротонного мультиплета при 6,87-7,02 м.д. (3H, м., ArH), протоны бензоильного заместителя наблюдались при 8,08-8,1 (2H, д.д.д.., ArH), 7,72-7,76 (1H, д.д., ArH) и 7,59-7,63 (2H, д.д., ArH).

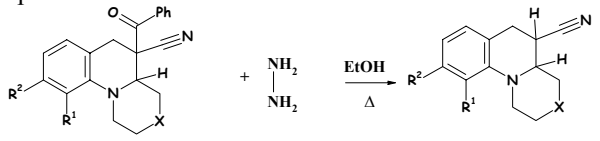
Следует отметить, что при кипячении в спирте *орто*-диалкиламинобензальдегида **8** с бензоилацетонитрилом **1** был получен с выходом 48% продукт циклизации **9**, минуя винилпроизводное. Повидимому здесь происходит увеличение скорости реакции циклизации вследствии влияния +мезомерного эффекта заместителя брома и стерического влияния безильного заместителя в циклической аминогруппе. В результате винилпроизводное циклизуется в момент получения.

Нами был обнаружен интересный факт, что при взаимодействии конденсированных хинолинов **8** и **9** в этаноле с гидразином происходит отщепление бензоильной группы, что подтверждается данными ИК и ЯМР спектроскопии. Соответсвующие спиросочлененые гетероциклы нами не были зафиксированы даже при помощи ТСХ.

Изучение стереоселективности "трет-амино эффекта"

В результате взаимодействия 2-морфолин-3-фторбензальдегида **3** с бензоилацетонитрилом **1** образуется смесь изомеров относительно двойной связи.

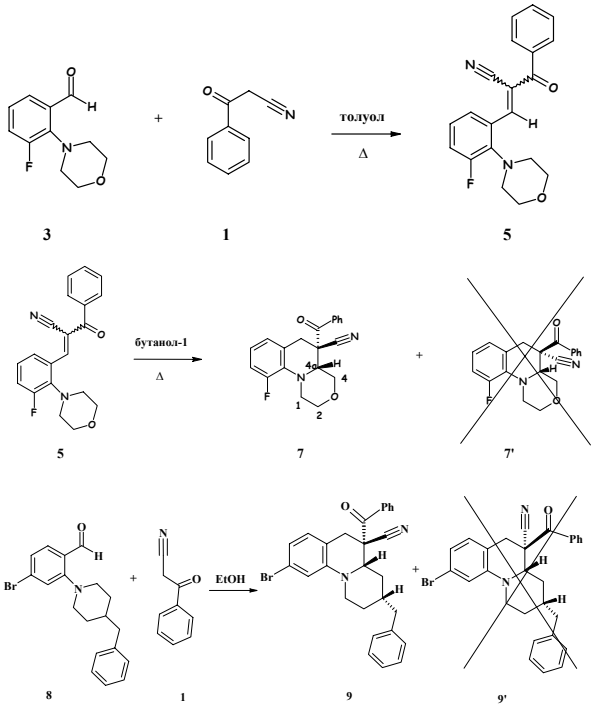
Дальнейшую циклизацию **5** проводили в кипящем бутаноле. Хотя в этом случае возможно образование двух изомеров, однако установлено, что образуется один. Что было доказано с помощью спектров ПМР.



7,9 **10,11**

X=O, R^1=F, R^2=H (7,10)
X=$CHCH_2Ph$, R^1=H, R^2=Br(9,11)

При взаимодействии полученного конденсированного хинолина **7** с гидразином происходит отщепление бензоильной группы, что доказано с помощью спектров ЯМР ^{1}H. При этом также возможно образование двух изомеров. Нами показано, что происходит образование одного стереоизомера, его строение доказывается по щеплению, в первую очередь, аксиальных протонов. Экваториальный протон метиленовой группы в положении 4 дает дублет дублетов при 3,91 м.д. с КССВ 12,0 и 2,1 Гц, аксиальный протон также дает дублет дублетов в области 3,55 м.д.с КССВ 10,5 и 12,0 Гц. Это возможно только при аксиальном положении протона в положении 4а, который наблюдается при 4,05 м.д. в виде дублет дублета с КССВ с 10,5 и 2,1 Гц. Положение кетогруппы было определено по щеплению карбонильного атома углерода в спектрах ЯМР ^{13}C. Так этот сигнал наблюдался при 172 м.д. в виде триплета с КССВ 5 Гц, что возможно только при его аксиальном положении (щепление на двух аксиальных протонах в положениях 4а и 6).



3 **1** **5**

5 **7** **7'**

8 **1** **9** **9'**

Аналогичная ситуация наблюдалась при взаимодействии бензальдегида **8** с бензоилацетонитрилом **1**. В этом случае мы получили, минуя винилпроизводное, продукт циклизации **9** с тремя асимметрическими центрами, нами также был выделен один изомер, который при взаимодействии с гидразином теряет бензоильную группу и образует один стереоизомер, у которого нитрильная группы находится в экваториальном положении, а атомы водорода при асимметрических центрах - в аксиальном.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C получены на спектрометре «Bruker WP-250» (250 МГц для ^{1}H) и на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц для ^{1}H и 100 МГц для ^{13}C) в ДМСО-D_6 и $CDCl_3$, внутренний стандарт - ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках с KBr. Масс-спектры зарегистрированы на приборе MAT11 (ЭУ, 70 эВ). Контроль за ходом реакций и чистой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках DC-Plastikfolen Kieselgel 60 F 254 в системах хлористый метилен-гексан 15:1. Температуры плавления не корректированы.

Общая методика получение 2-винил-N,N-диалкиланилинов

К раствору 0,60 г (3,4 ммоль) *2*-диалкиламинобензальдегида **2, 3** в 20 мл толуола либо этанола добавляют 0,22 г (3,4 ммоль) активного метиленового соединения **1** и кипятят в течение 3 часов. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуре. Растворитель упаривают под вакуумом, остаток растирают с этанолом.

2-Бензоил-3-{2-[4-(4-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-фенил}-акрилонитрил (4). Выход 0,153 г (88%). Т. пл. 159^o С. Спектр ЯМР^{1}H

(ДМСО-d_6), δ, м. д.: 7.85 (1H, с, CH), 6,31-7,77 (7H, м., ArH), 3,725 (3H, с.,CH_3), 3,06-3,07 (4H, уш.д., $2CH_2$), 2,987-2,997 (4H, уш.д., $2CH_2$).

2-Бензоил-3-(3-фтор-2-морфолин-4-ил-фенил)-акрилонитрил (5). Выход 0,138 г (67%). Т. пл. 114° С. Спектр ЯМР^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 8,42 (1H, с, CH), 7,42-8,05 (8H, м., ArH), 3,43 (4H, с.,$2CH_2$), 2,99 (4H, с., $2CH_2$).

Общая методика получение конденсированных хинолинов

Кипятят 0,24 г (1,07 ммоль) 2-винил-N,N-диалкиланилина **4**, **5**, **8** в 20 мл 1-бутанола в течение 5 часов. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают при комнатной температуре и отгоняют 1-бутанол, остаток растирают с этанолом.

5-Бензоил-3-(4-метоксибензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-a]хинолин-5-карбонитрил (6). Выход 0,06 г (62%). Т. пл. 90° С. Спектр ЯМР^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 8,12-8,15 (2H, д.д., ArH), 7,69-7,73 (1H, д.д., ArH), 7,57-7,61 (2H, т., ArH), 7,14-7,18 (1H, т., ArH), 7,01-7,07(2H, д.д., ArH), 6,74-6,89 (5H, м., ArH), 4,06-4,09 (1H, д.,CH), 3,86-3,89 (2H, д.д., CH), 3,71 (3H, с., OCH_3), 3,56-3,65 (3H, д.д., $CHCH_2$), 3,40-3,44 (1H, д.,CH), 3,02-3,05 (1H, д.,CH), 2,87-2,93 (1H, д.д.,CH), 2,72-2,77 (1H, д.д.,CH).

10-Бензоил-5-фтор-1,3,4,9,10,10a-гексагидро-2-окса-4a-аза-фенантрен-10-карбонитрил (7). Выход 0,199 г (89%). Т. пл. 151° С. Спектр ЯМР^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 8,08-8,10 (2H, д.д., ArH), 7,72-7,76 (1H, д.д., ArH), 6,87-7,02 (2H, д.д., ArH), 7,002-7,02 (2H, д., ArH), 6,87-6,9(1H, д.д., ArH), 3,22-4,03 (9H, м., $3CH_2$, NCH_2, NCH).

5-Бензоил-3-бензил-9-бром-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2a]хинолин-5-карбонитрил (9). Выход 0,164 г (48%). Т. пл. 137° С. Спектр ЯМР^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 6,85-7,95 (13H, м., ArH), 3,98-4,03 (1H, д.,CH_2), 3,72-3,76 (1H, д.,CH_2), 3,37-3,49 (4H, д.д., $2CH_2$), 2,60-2,72 (2H, д.д.д., CH_2), 1,79-1,84 (1H, д.,CH_2), 1,56-1,61 (1H, д.,CH_2), 1,17-1,26 (2H, т., CH_2).

Общая методика взаимодействия конденсированных хинолинов с гидразином

К раствору 0,505 ммоль конденсированных хинолинов **7, 9** в 20 мл этанола добавляют 0,505 ммоль гидразина и кипятят в течение 5 часов. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают при комнатной температуре, отфильтровывают.

5-Фтор-1,3,4,9,10,10a-гексагидро-2-окса-4a-аза-фенантрен-10-карбонитрил (10). Выход 0,05 г (28%). Т. пл. 121° С. Спектр ЯМР^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 6,73-6,95 (3H, м., ArH), 4,0-4,07 (1H, м., CH), 3,86-3,96 (2H, д.д.д., CH_2), 3,68-3,83 (3H, м., $CHCH_2$), 3,42-3,55 (2H, м., CH_2), 2.9-3.01 (2H, д.д.д., CH_2).

3-Бензил-9-бром-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2a]хинолин-5-карбонитрил (11). Выход 0,056 г (51%). Т. пл. 130-132° С. Спектр ЯМР^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 7,16-7,29 (5H, м., ArH), 6,75-6,98 (3H, м., ArH), 3,90-3,97 (1H, д.д., CH), 3,31 (1H, м., CH), 3,01-3,10 (2H, м., CH_2), 2,83-2,96 (1H, м., CH_2), 2,58-2,71 (3H, д.д.д., $CHCH_2$), 1,705-1,83 (3H, м., $CHCH_2$), 1,20-1,35 (2H, м., CH_2).

Библиографический список

1. Е. В. Дьяченко, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин. *Химия гетероциклических соединений*. **2003**. № 11, с.1737-1738.
2. Е.В. Дьяченко, Т.В. Глухарева, Е.Ф. Николаенко, А.В. Ткачев, Ю.Ю. Моржерин. *Известия АН, серия химическая,* **2004,** № 6, С. 1191-1198.
3. O.S. Eltsov, E.V. D'yachenko, T.V. Glukhareva, Yu.Yu. Morzherin. *Mendeleev Communication*. **2005,** Vol.15, N 3, P. 119-120
4. Elisaveta V. D'yachenko, Tatiana V. Glukhareva, Lyudmila V. Dyudya, Oleg V. Eltsov and Yury Yu. Morzherin. *Molecules*. **2005**, vol.10, N 9, p.1101-1108
5. Деева Е.В., Глухарева Т.В., Зыбина Н.А., Моржерин Ю.Ю. Известия АН, серия химическая. **2005**, № 6, 1492-1494
6. Elisaveta V. Deeva, Tatiana V. Glukhareva, Alexey V. Tkachev, Yury Yu. Morzherin. *Mendeleev Communication*. **2006**, Vol.16, № 2, Pages 82-83.

Неожиданное взаимодействие дибензилдисульфида с гидразином

Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Левковская Г.Г.

Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского Сибирское отделение Российской академии наук, 664033 ул. Фаворского 1, Иркутск. Факс: 3952 419346; тел: 3952 424911; E-mail: i_roz@irioch.irk.ru

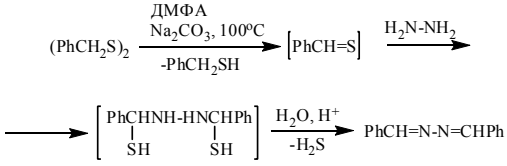
Введение

Известно, что взаимодействие гидразина с дихалькогенидами в водной щелочной среде приводит к восстановительному расщеплению дихалькогенидов с образованием тиолов [1] и др халькогенолов [2], при этом гидразин окисляется до азота.

Результаты и обсуждение

Нами обнаружено, что взаимодействие дибензилдисульфида с избытком гидрохлорида гидразина в ДМФА в присутствии карбонатов натрия или калия при нагревании до 100°С неожиданно приводит к образованию бензальазина. Процесс сопровождается выделением сероводорода.

Можно предположить, что в условиях реакции дибензилдисульфид подвергается 1,2-элиминированию с образованием бензилтиола и тиобензальдегида. Последний конденсируется с гидразином, давая конечный бензальазин, который, по-видимому, частично существует в реакционной смеси в виде тиоаминаля или полуаминаля, однако выделяется в индивидуальном виде при обработке синтеза с выходом 38%, что свидетельствует о



хорошем выходе промежуточного тиоальдегида.

Примеры генерирования тиокарбонильных соединений из дисульфидов известны, например, термолиз в вакууме диметилдисульфида [3] или разложение в щелочных водных растворах дисульфидов, содержащих подвижный водород в α-положении [4,5]. Однако сведения об образовании гидразонов при реакции дисульфидов с гидразином или его замещенными производными в литературе отсутствуют.

Образование бензальазина доказано сопоставлением спектральных данных и температуры плавления выделенного продукта соответствующим характеристикам заведомого образца и подтверждается элементным анализом.

В настоящее время продолжаются исследования реакции для установления пути образования бензальазина, а также определения сферы синтетического использования и возможных ограничений в ряду других дисульфидов и замещенных производных гидразина.

Экспериментальная часть

Бензальазин.

Перемешивали 2.46 г (0.01 моль) дибензилдисульфида, 3.15 г (0.03 моль) гидрохлорида гидразина, 3.18 г (0.03 моль) карбоната натрия и 5 мл ДМФА в течение 20 ч при 100°С. Далее реакционную массу выливали в 30 мл воды, отфильтровывали от избытка дибензилдисульфида, фильтрат подкисляли раствором соляной кислоты до pH 5-6 и выдерживали в течение суток. Выпавший в осадок бензальазин отделяли, промывали 5%-ным раствором соляной кислоты, далее водой и сушили. Выход 0.79 г (38%), т.пл. 91-93°С. ЯМР ^{1}H, ДМСО d_6, δ, м.д.: 7.62, 7.99 м (5H, C_6H_5), 8.82 с (2H, CH=N). ЯМР ^{13}C, ДМСО d_6, δ, м.д.: 128.31, 128.86, 121.30, 133.76 (C_6H_5), 161.37 (C=N). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1625 (C=N), 2950 (CH). Найдено, %: C 81.03; H 5.73; N 13.62. $C_{14}H_{12}N_2$. Вычислено, %: C 80.74; H 5.81; N 13.45.

ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектры получены на приборе Bruker DPX-400 (400.6, 100.61 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры получены на спектрометре Bruker IFS-25 в таблетках KBr.

Библиографический список

1 Дерягина Э.Н., Руссавская Н.В., Паперная Л.К., Леванова Е.П., Сухомазова Э.Н., Корчевин Н.А..// *Известия РАН. Сер. хим.* **2005**. *№ 11*. С. 2395.

2 Подкуйко П.А., Корчевин Н.А., Станкевич В.К., Дерягина Э.Н., Воронков М.Г. // *Мелаллорганическая химия*. **1991.** *4*. С. 1119.

3 Под ред. Беленького Л.И. *Химия органических соединений серы. Общие вопросы.* Москва: Химия, **1988**.

4 Darely J.P., Elia V.J. // *J. Org. Chem.* **1971.** *36*. С. 1394.

5 Под ред. Беленького Л.И. *Получение и свойства органических соединений серы*. Москва: Химия , **1998**.

Синтетические трансформации 2-гидроксиамидинохиноксалина

Постников Л.С.

АО НПЦ «Фитохимия», ул. Ботаническая, 12, Караганда, Казахстан. Тел. 7212-433157; E-mail: alarih-13@yandex.ru

Изучено поведение 2-гидроксиамидинохиноксалина в реакциях присоединения и замещения.

Введение

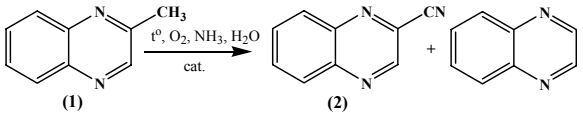
Среди различных классов азотсодержащих гетероциклических соединений большое внимание уделяется хиноксалиновым производным, обладающим широким спектром биологической активности[1].

В качестве объекта исследования наш интерес привлекли амидоксимы, которые обладают противомалярийной, противотромбной, противотуберкулезной и многими другими видами активностей[2]. Кроме того, за счет наличия гидроксиминной и аминной групп при одном и том же атоме углерода, они могут использоваться в синтезе самых разнообразных органических соединений.

Результаты и обсуждение

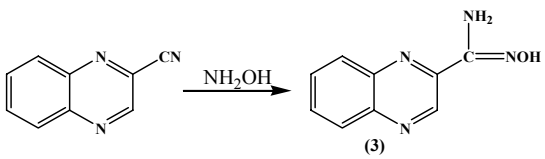
Наиболее простым и эффективным способом получения амидоксимов является реакция между нитрилом и гидроксиламином. Ранее из 2-метилхиноксалина (1) с помощью реакции окислительного аммонолиза нами был разработан одностадийный способ получения 2-хиноксалинкарбонитрила (2) с выходом 50%[3]. Реакция протекает по следующей схеме:

В качестве побочного продукта в незначительном



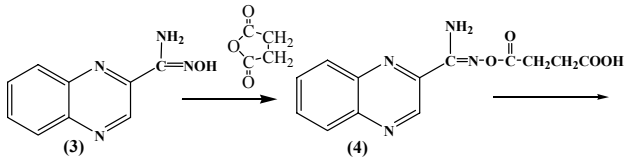
количестве (3-5%) при оптимальных условиях проведения реакции образуется хиноксалин, который может быть легко удален промыванием полученной смеси водой. Он образуется в результате быстрого гидролиза части нитрила до кислоты, которая из-за высокой температуры процесса легко декарбоксилируется.

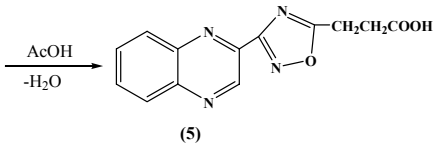
Амидоксим (3) был получен реакцией нитрила с 20%-ным избытком гидроксиламина в водно-спиртовом растворе.



Известно, что гидроксигруппа в ароматических амидоксимах хорошо реагирует с хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот с образованием соответствующих ацилированных производных[4]. Нами осуществлено взаимодействие полученного амидоксима с ангидридом янтарной кислоты в абсолютном толуоле в присутствии пиридина, что привело к образованию ацилированного производного (4), кипячение раствора которого в течение 2 часов в ледяной уксусной кислоте способствовало внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующего замещенного 1,2,4-оксадиазолилхиноксалина (5):

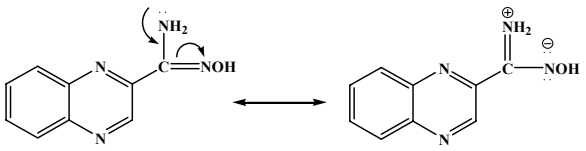
Аминогруппа в молекуле амидоксима трудно вступает в классические для нее реакции, вследствие





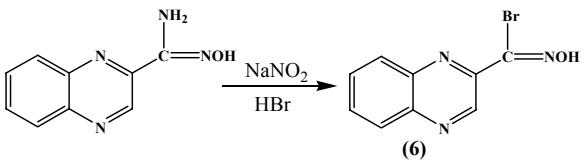
нахождения ее в следующем равновесии:

Однако она может быть легко замещена на галоид, действием нитрита натрия в разбавленном



растворе галогенводорода[5]. Так, нитрозирование амидоксима в разбавленной HBr приводит к образованию 2-хиноксалингидроксимоилбромида (6).

Полученное бромпроизводное легко и быстро реагирует с первичными и вторичными аминами с



отщеплением HBr. И кроме того, при этом сохраняется оксимный фрагмент, который не только несет фармакофорные свойства, но и может быть полезным для дальнейшей трансформации молекулы.

Экспериментальная часть

2-Гидроксиамидинохиноксалин (3). К 10 мл водного раствора, содержащего 0,417 г (6 ммоля) солянокислого гидроксиламина и 0,6 г (6 ммоля) гидрокарбоната калия, по окончании выделения пузырьков CO_2 последовательно прибавили раствор 0,775 г (5 ммолей) 2-хиноксалинкарбонитрила в 50 мл этанола. Через 5 минут выпал желтоватый осадок, реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 минут, охлаждали, растворитель упаривали в вакууме досуха, осадок промывали водой и высушивали. После очистки кристаллизацией из этанола получили 0,85 г (90%) амидоксима. Т. пл. – 223-225 ^{0}C, ИК-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3511 (OH), 3397 (NH_2,), 1645, 1546, 1493, (C=C, C=N, сопр.).

2-Амидинохиноксалиновый эфир янтарной кислоты (4). К раствору, содержащему 0,564 г (3 ммоля) амидоксима **(2)** в 20 мл абсолютного толуола и 10 мл пиридина, при температуре 5-10^{0}C и интенсивном перемешивании по каплям прибавляли раствор 0,330 г (3,1 ммоля) янтарного ангидрида в 10 мл смеси абсолютного толуола и пиридина (1:1). Далее реакционную смесь перемешивали 1 час при той же температуре и оставили на 12 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, осадок многократно промывали водой и очищали кристаллизацией из этанола. Получили 0,743 г (86%). Т. пл. - 173-175ºC, ИК-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3453, 3323 (NH_2), 2700-2500 (COOH), 1758 (C=O кисл.), 1715 (C=O эфир.), 1640, 1566 (C=C, C=N, сопр.).

2-(1`,2`,4`-Оксадиазол-3`-ил-5`-этилкарбокси)-хиноксалин (5). Раствор 0,432 г (1,5 ммоля) 2-амидинохиноксалинового эфира янтарной кислоты в 20 мл ледяной уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем уксусную кислоту упарили досуха в вакууме, промыли на фильтре водой до нейтральной реакции. После очистки кристаллизацией из этанола получили 0,283 г (70%) оксадиазолхиноксалина. Т. пл. – 125-127ºC. ИК-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 2500-2700 (COOH), 1697 (CO кисл.), 1646, 1587 (C=C, C=N, сопр.), 1258 (CON).

2-Хиноксалингидроксимоилбромид (6). 0,376 г (2 ммоля) амидоксима (3) при сильном перемешивании растворяли в 70 мл 10% HBr. Полученный раствор охлаждали до -5^{0}C и по каплям приливали водный раствор 0,172 г (2,5 ммоля) нитрита натрия. Перемешивали 30 минут, после чего отфильтровывали выпавшие белые кристаллы, которые затем промывали водой до нейтральной реакции. Получили 0,393 г (78%). Т.пл. – 190^{0}C. ИК-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3124 (OH), 1650 (C=N) 599 (C-Br).

Библиографический список

1 Brown D.J. *Quinoxalines. Supplement II. Chemistry of Heterocyclic Compounds*. N.-Y.: Wiley & Sons, **2004**. 520 p.

2 Durust N., Durust Y., Meric I. //*Turkey Journal of Chemistry*. **2002**. 26. С. 833-838

3 Постников Л.С., Коровина И.В., Кагарлицкий А.Д., Кричевский Л.А. // *Журнал прикладной химии.* **2008**. Т. 81. С. 332-334.

4 Чеснюк А.А., Михайличенко С.Н., Конюшкин Л.Д., Фирганг С.И., Заплишный В.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая.* **2005**. №.8. С. 1845-1850.

5 Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., Лысенко О.В., Кустов Л.М., Заварзин И.В. // *Известия Академии наук. Серия химическая.* **1994**. С. 444-446.

Термодинамика адсорбции энантиомеров напроксена на химически модифицированной целлюлозе в условиях ВЭЖХ*

Решетова Е.Н., Аснин Л.Д.

Институт технической химии УрО РАН, ул.Академика Королева,3, г. Пермь. Факс: 342-237-8262; тел: 342-237-8253; E-mail: lenire@yandex.ru

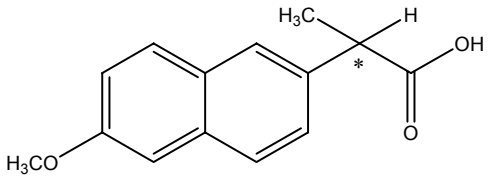
Изучено влияние состава элюента и температуры на разделение и удерживание энантиомеров напроксена. Измерены термодинамические характеристики адсорбции. Установлено, что с увеличением объёма пробы степень разделения резко уменьшается. Даны рекомендации по оптимальной организации препаративного разделения в лабораторных условиях. Разделение осуществлялось на полисахаридной хиральной неподвижной фазе Chiralcel OJ-H, в качестве подвижной фазы использовались смеси гексана с этанолом и добавками трифторуксусной кислоты.

Введение

Профены (производные 2-арилпропионовой кислоты) широко используются в медицинской практике в качестве противовоспалительных, жаропонижающих и болеутоляющих средств. Являясь хиральными соединениями, они могут существовать в виде *S*- или *R*-изомеров. Поскольку оптические антиподы оказывают разное фармакологическое действие[1,2], актуальной становится задача получения чистых оптических изомеров, которая может быть решена путем прямого хроматографического разделения смесей энантиомеров на хиральных неподвижных фазах (ХНФ). Разработка эффективных методик энантиоразделения требует знания закономерностей хроматографического поведения энантиомеров. В этой связи предпринято исследование термодинамики энантиоселективной адсорбции профенов на хиральном адсорбенте Chiralcel OJ-H.

Экспериментальная часть

Неподвижная фаза Chiralcel OJ-H представляет собой иммобилизованную на силикагеле трис(4-метилбензоил)-целлюлозу. Выбор хирального адсорбента обусловлен тем, что ХНФ на основе замещённых полисахаридов не уступают другим хиральным фазам по селективности при разделении профенов, но обладают высокой загрузочной ёмкостью и характеризуются быстрой кинетикой массопереноса[3,4], что делает их привлекательными для препаративных целей.



I

В качестве подвижных фаз использовали смеси гексана с 10 и 20% этанола с добавкой 0.1% трифторуксусной кислоты. Тестовым адсорбатом служил один из широко используемых представителей класса профенов – напроксен (**I**)

Результаты и обсуждение

Термодинамические характеристики адсорбции определяли по уравнению Вант-Гоффа, которое для величины коэффициента удерживания k' записывается следующим образом

$$\ln\left(\frac{k'}{\beta}\right) = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}, \qquad (1)$$

где β - отношение объёмов неподвижной и подвижной фаз в колонке, ΔH^0 и ΔS^0 – стандартные энтальпия и энтропия адсорбции соответственно.

В описываемых экспериментах величина β составляла 0.43.

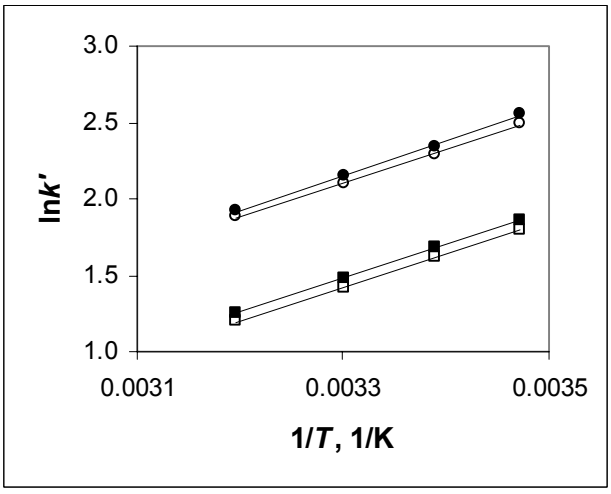


Рисунок. Температурные зависимости lnk' для подвижных фаз, содержащих 10% этанола (кружки) и 20% этанола (квадраты). Закрашенные символы относятся к *R*-изомерам, незакрашенные – к *S*-изомерам

* *Работа выполнена при поддержке гранта президента РФ для молодых учёных МК-3723.2008.3 и совместного гранта РФФИ-АФГИР № 07-03-91106-АФГИР-а.*

Таблица. Термодинамические характеристики адсорбции энантиомеров напроксена

Энантиомер	ΔH^0, кДж/моль	$T\Delta S^0$, кДж/моль	ΔG^0, кДж/моль
10% C_2H_5OH			
S	-6.1	-3.5	-2.6
R	-6.3	-3.5	-2.8
R – *S*	-0.2	0	0.2
20% C_2H_5OH			
S	-17.9	-16.3	-1.6
R	-18.4	-16.6	-1.8
R – *S*	-0.5	-0.3	-0.2

Примечания. T = 300 K – среднеарифметическая температура исследованного температурного интервала. В строке *R* – *S* приведены значения разности соответствующих термодинамических характеристик.

Зависимости логарифма k' от обратной температуры для исследованных систем показаны на рисунке, значения ΔH^0 и ΔS^0 и стандартной энергии Гиббса адсорбции ΔG^0 приведены в таблице.

Как следует из приведённых данных, время выхода напроксена значительно уменьшается с увеличением доли спирта в подвижной фазе, в то время как теплота адсорбции возрастает в 3 раза. Указанное обстоятельство связано с влиянием энтропийного фактора, изменение которого происходит не пропорционально изменению энтальпии. Для элюента с 10% этанола энтропийный терм составляет 55-57% от теплоты адсорбции, а для элюента, содержащего 20% этанола, энтропийный вклад компенсирует 90% адсорбционного изменения энтальпии. Таким образом, даже, несмотря на увеличение энергии адсорбционной связи, удерживание напроксена слабее в элюенте с большим содержанием спирта, что свидетельствует о важности процессов сольватации.

Энтропийные эффекты практически не сказываются на энантиоразделении при меньшем содержании полярного модификатора. Энантиоселективность в этом случае полностью объясняется различием в энергиях связи энантиомеров с хиральным селектором. Однако при повышении доли спирта в растворителе энтропийный фактор начинает играть заметную отрицательную роль в энантиоразделении, на 60% компенсируя вклад разности энтальпий адсорбции в разделение энантиомеров.

Библиографический список

1. F. Jamali, R. Mehvar, F. M. Pasutto // J. Pharm. Sci. 1989, v. 78, p. 695.
2. P. A. Todd, S. P. Clissold // Drugs. 1990, v. 40, p. 91.
3. F. Charton, M. Bailly, G. Guiochon // J. Chromatogr. A. 1994. v. 687. p. 13.
4. Y. Okamoto, M. Kawlashima. K Aburatani. K. Hatada. T. Nishiyama, M. Mazda. // Chem. Lett., 1986, 1237.

Синтез 1-(адамантан-1-ил)- и 1-(адамантан-1-илметил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера*

Рожкова Ю.С., Шкляев Ю.В.

ИТХ УрО РАН, 614013 ул. Академика Королева, 3, Пермь. Факс: 342 237 8262; тел: 342 237 8287; E-mail: rjs@mail.ru

Показана принципиальная возможность синтеза производных 3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера, в первом положении которых, содержатся адамантильный и адамантилметильный фрагменты. Необходимым условием формирования цикла в данном случае является наличие электронодонорных групп (OAlk) в ароматической составляющей исходных карбинолов.

На сегодняшний момент широко развивается химия производных адамантана. Это связано с созданием супрамолекулярных полимерных материалов с адамантановыми фрагментами, биологически активных соединений содержащих адамантановый каркас и адамантансодержащих лигандов в металлокомплексах. Полимеры, которые содержат адамантановые фрагменты, обладают, например, более высокой светостойкостью, гидролитической и термоокислительной устойчивостью по сравнению с другими материалами.

Особенности биологического действия производных адамантана связаны с объемным и липофильным ядром. Липофильность адамантанового ядра обеспечивает его взаимодействие, как с биологическими мембранами, так и с гидрофобными участками белковых молекул, входящих в состав рецепторов. Введение в молекулу биологически активных соединений адамантанового ядра дает возможность изменять их фармакологическое действие, например, противовирусное, противоопухолевое, нейротропное и другие[1].

Необходимо отметить, что из производных адамантана биологической активностью, прежде всего, обладают азотсодержащие соединения. Разнообразные производные аминоадамантанов обладают широким спектром биологической активности.

Существуют работы посвященные синтезу разнообразных ациклических производных аминоадамантанов. Кроме того, был синтезирован целый ряд спироадамантанов, в состав которых входят как карбоциклы, так и разнообразные гетероциклы[2-5]. Ведутся работы по синтезу 1,2-аннелированных производных адамантанов[6].

Представляло интерес разработать метод синтеза соединений, в состав которых входит как изохинолиновое ядро, так и адамантильный фрагмент. Одним из основных подходов к синтезу производных изохинолинов является реакция Риттера, которая предполагает взаимодействие диалкилбензилкарбинолов, карбинолов ряда 2-метил-1-фенилпропан-1-ола или соответствующих стиролов с нитрилами в среде концентрированной серной кислоты. В ходе реакции образуется нитирилиевый катион, внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию производных 3,4-дигидроизохинолинов[7].

Целью данного исследования является изучение возможности направленного синтеза производных 3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера, содержащих в первом положении адамантильный и адамантилметильный фрагменты.

Нами установлено, что взаимодействие 3,3-диметилбензилкарбинола с адамантанкарбонитрилом и адамантанацетонитрилом приводит к образованию ациклических продуктов – N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантан-1-илкарбоксамида **1** и N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантан-1-илацетамида **2** (схема 1).

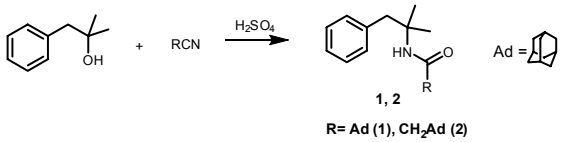


Схема 1

Реакция Риттера с участием 1-(3,4-диметоксифенил)-2-метилпропан-1-ола с соответствующими нитрилами приводит к образованию производных 3,4-дигидроизохинолинов **3, 4,** содержащих в первом положении изохинолинового ядра адамантильный и адамантантилметильный фрагменты (схема 2).

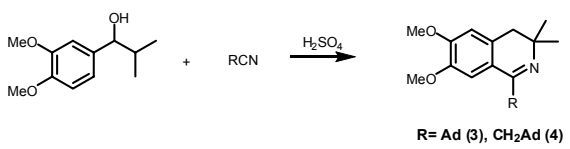


Схема 2

* *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-2198.2008.3*

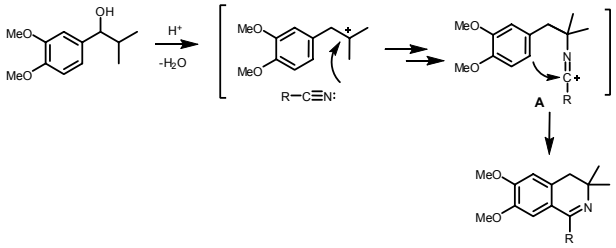


Схема 3 Механизм реакции Риттера

Введение дополнительных электронодонорных заместителей в ароматическую часть карбинола способствует внутримолекулярной циклизации карбоиммониевого катиона **A**, и как следствие, формированию изохинолинового цикла (схема 3).

Состав и структура соединений **1-4** подтверждены данными элементного анализа и ЯМР ^{1}H-, масс- и ИК-спектроскопии.

Соединения **1-4** являются структурными аналогами таких известных противовирусных препаратов, как амантадин и ремантадин.

Таким образом, нами была показана принципиальная возможность синтеза производных 3,4-дигидроизохинолинов по реакции Риттера, в первом положении которых, содержатся адамантильный и адамантилметильный фрагменты. Необходимым условием формирования цикла в данном случае является наличие электронодонорных групп (OAlk) в ароматической составляющей исходных карбинолов.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на приборе ПТП и не исправлены. ИК-спектры сняты на спектрофотометре “UR-20” в вазелиновом масле. ЯМР ^{1}H спектры соединений зарегистрированы на приборе «Varian Mercury Plus» (300 МГц, внутренний стандарт ГМДС). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent 5975/6890 GS/MS в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30м x 0.25 мм, фаза 0.25 мкм), температура в испарителе - 240 ^{0}C. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS-932 LECO.

Общая методика получения соединений **1-4**. Смесь карбинола (0.005 моль) и нитрила (0.005 моль) в 2-х мл дихлорметана прибавляли по каплям при энергичном перемешивании и охлаждении водяной баней (температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10-15 ^{0}C) к 10 мл H_2SO_4 (конц). Перемешивание продолжали 20 мин при комнатной температуре. Смесь выливали в воду, нейтрализовали карбонатом натрия до достижения pH 8-9. Выделившуюся массу экстрагировали $CHCl_2$ (3x20 мл), сушили над $MgSO_4$, растворитель отгоняли. Затем кристаллизацией или с помощью хроматографии получали из остатка соединения **1-4**.

N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантан-1-карбоксамид (1). После отгонки растворителя остаток хроматографировали (силикагель 0.06-0.2 мм, элюент - гексан-этилацетат, 40:1). Основную фракцию кристаллизовали из гексана. Получали 0.46 г соединения **1**, выход 30 %, т.пл. 88-91 ^{0}C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1535 (C=C), 1640 (C=O), 3340 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.30 (с, 6H, 3-CH_3, 3-CH_3`), 1.60-2.08 (м, 15H, адамантан), 3.03 (с, 2H, 4-CH_2), 5.68 (уш.с, 1H, NH), 7.08-7.29 (м, 5H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 313 [M^++2] (1), 220 (38), 202 (1), 180 (3), 161 (2), 135 (100), 117 (3), 91 (6), 67 (1). Найдено, %: C 80.88, H 9.33, N 4.46. $C_{21}H_{29}NO$. Вычислено, %: C 80.91, H 9.38, N 4.50.

N-[2-метил-1-фенилметилпропан-2-ил]адамантил-1-илацетамид (2). После отгонки растворителя остаток хроматографировали (силикагель 0.06-0.2 мм, элюент - гексан-этилацетат, 30:1). Получали 0.24 г соединения **1**, выход 15 %, т.пл. 100-103 ^{0}C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1530 (C=C), 1635 (C=O), 3335 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.32 (с, 6H, 3-CH_3, 3-CH_3`), 1.56-2.01 (м, 15H, адамантан), 2.11 (с, 2H, $C\underline{H}_2$Ad) 2.93 (с, 2H, 4-CH_2), 5.55 (уш.с, 1H, NH), 7.00-7.31 (м, 5H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 325 [M^++1] (1), 234 (22), 215 (1), 194 (5), 180 (3), 175 (1), 155 (1), 135 (17), 115 (3), 91 (20), 58 (100). Найдено, %: C 81.18, H 9.64, N 4.33. $C_{23}H_{31}NO_2$. Вычислено, %: C 81.18, H 9.60, N 4.30.

1-(адамантан-1-ил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (3). Получали 0.56 г, выход 32 %, т.пл. 112-114 ^{0}C (этиловый спирт). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1511, 1565, 1604. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.19 (с, 6H, 3-CH_3, 3-CH_3`), 1.45-1.71 (м, 13H, адамантан), 1.85 (уш.с., 2H, адамантан), 2.72 (с, 2H, 4-CH_2), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.59 (с, 1H, $H_{ар}$), 7.01 (с, 1H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 353 [M^+] (45), 338 [M^+-OMe] (100), 322 (15), 296 (12), 272 (2), 246 (2), 212 [M^+- Ad] (3), 178 (3), 135 (4), 79 (2). Найдено, %: C 78.18, H 8.81, N 3.95. $C_{23}H_{31}NO_2$. Вычислено, %: C 78.15, H 8.84, N 3.96.

1-(адамантан-1-илметил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (4). Получали 0.28 г соединения, выход 25 %, т.пл. 118-120 ^{0}C (этилацетат). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1516, 1568, 1608. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.17 (с, 6H, гем-CH_3), 1.44-1.68 (м, 13H, адамантан), 1.88 (уш.с., 2H, адамантан), 2.50 (с, 2H, -$C\underline{H}_2$Ad), 2.57 (с, 2H, 4-CH_2), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 3.91 (с, 3H, OCH_3), 6.62 (с, 1H, $H_{ар}$), 7.03 (с, 1H, $H_{ар}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 367 [M^+] (40), 352 [M^+-OMe] (100), 336 (72), 324 (11), 310 (11), 272 (2), 232 [M^+- Ad] (8), 218 [M^+- CH_2Ad] (16), 204 (6), 187 (3), 135 (4), 79 (6), 55 (2). Найдено, %: C 78.45, H 9.11, N 3.77. $C_{24}H_{33}NO_2$. Вычислено, %: C 78.43, H 9.05, N 3.83.

Библиографический список

1 Багрий Е.И., Нехаева Л.А. // *XI Международная техническая конференция “Достижения в области химии углеводородов ряда адамантана. Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений”*, Волгоград, Россия. **Июнь 2008**. С. 14.

2 Lundahl K., Schut J., Schlatmann J. L. M. A., Paerels G. B., Peters A. //*Journal of Medicinal Chemistry*. **1972**. *V. 15*. P. 129-132.

3 Van Hes R., Smit A., Kralt T., Peters A. // *Journal of Medicinal Chemistry*, **1972**, *Vol. 15*, P. 132-136.

4 Kolocouris N, Kolocouris A., Foscolos G.B., Fytas G., Neyts J., Padalko E., Balzarini J., Snoeck R., Andrei G., De Clercq E. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1996**, *V. 39*, P. 3307-3318.

8 Kolocouris N., Foscolos G.B., Kolocouris A., Marakos P., Pouli N., Fytas G., Ikeda S., De Clercq E. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1994**, *V. 37*, P. 2896-2902.

9 Zoidis G., Tsotinis A., Kolocouris N., Kelly J.M., Prathalingam S.R., Naesens L., De Clercq E. // Organic & Biomolecular Chemistry. **2008**, P. 3177–3185.

10 Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // Химимя гетероциклических соединений. **1989**. С. 1239.

Синтез аннелированных пиридо[2,3-d]пиримидинонов на основе 6-аминопиримидинонов

Романов П.С., Романова Е.В., Крысин М.Ю., Шихалиев Х.С.

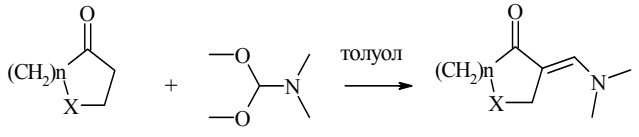
Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1, 394006, Воронеж. Факс: (4732) 556 890; тел: (8-4732)-20-84-33; E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Предложен новый метод синтеза конденсированных пиридо[2,3-d]пиримидинонов на основе присоединения 6-аминопиримидинонов к N,N-диметиламинометленовым производным циклических кетонов, изучено строение полученных соединений методом ЯМР ^{1}H.

Нами ранее показана[1-3] возможность построения инденопиридопиримидинов и пиримидохинолинов на основе 6-аминопиримидинов и арилиденовых производных циклических дикетонов.

В данной работе нами исследована возможность построения пиридопиримидиновой системы на основе циклоконденсации 6-аминопиримидин-4-онов с N,N-диметиламинометиленовыми производными циклических кетонов.

Исходные енаминоны 6-9 были нами получены при взаимодействии диметилацеталя N,N-диметилформамида с циклопентаноном, циклогексаноном, N-замещёнными пиперидонами-4 [4] и использовались далее без дополнительной очистки



1, 2, 3, 4 — 5 — 6, 7, 8, 9

n=1,2 X=CH_2, NCH_3, NCH_2Ph

Схема 1

(Схема № 1).

Из литературы известно, что при взаимодействии подобных енаминонов с гуанидинами получаются замещенные пиримидины. Мы распространили данную реакцию на взаимодействие циклических енаминонов 6-9 с C,N-динуклеофилами 10-11. Синтез осуществляли при кипячении реагентов в уксусной кислоте (Схема № 2).

Мы предполагаем, что сначала происходит переаминирование с отщеплением молекулы диметиламина, которая связывается растворителем. Образующиеся при этом интермедиаты A выделить не удалось. На второй стадии происходит внутримолекулярная циклоконденсация с образованием аннелированных пиридопиримидинов 12-19. Выходы составили 20-35 %.

Строение всех полученных соединений доказано методами ЯМР ^{1}H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

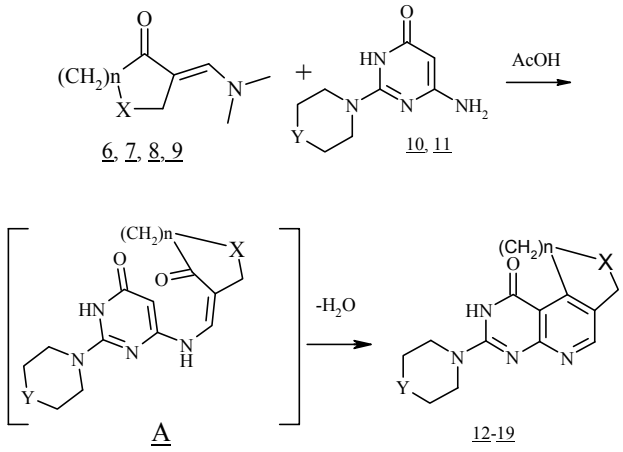
Контроль индивидуальности реагентов, полученных соединений, а также за ходом протекания реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах Merk UV – 254. Элюенты – индивидуальные растворители (этилацетат, хлороформ) и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм – в парах йода и УФ-свете. Спектры ПМР сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-D_6 с внутренним стандартом ТМС.

Общая методика синтеза исходных реагентов (6-9)

Эквимольные количества (0,15 моль) кетона (1-4) и диметилацеталя N,N-диметилформамида кипятили в толуоле в течение 4 дней. После упаривания растворителя получили продукт в виде маслянистой жидкости темно-красного цвета. Для дальнейших циклизаций продукт применяли без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза целевых гетероциклов (15-18)

Эквимольные количества (0,005 моль) енаминона (6-9) и 6-аминопиримидинона-4 кипятили 3 часа в уксусной кислоте. Выпавший после добавления



6, 7, 8, 9 — 10, 11 — A — 12-19

n=1,2 X=CH_2, NCH_3, NCH_2Ph Y=CH_2, O

Схема 2

ацетонитрила осадок отфильтровывали. Очистку проводили методом колоночной храматографии, сорбент - окись алюминия, элюент – хлороформ.

Библиографический список

1 Романов П.С., Петров В.В., Крысин М.Ю., Шихалиев Х.С. *Вестник Воронежского Государственного Университета. Серия Химия, Биология, Фармация*. 2007. С. 49.

2 Романов П.С., Петров В.В., Крысин М.Ю.,Шихалиев Х.С. *Вестник Воронежского Государственного Университета. Серия Химия, Биология, Фармация*. 2007. С. 51.

3 Романов П.С., Петров В.В., Шихалиев Х.С., Крысин М.Ю. *Межвузовский сборник научных трудов. Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии,* Саратов, декабрь 2007. С. 141.

4 Schuda P.F., Ebner C.B., Morgan T.M. *Tetraedron letters*., 1986. *Vol. 23*. P. 2567.

Синтез конденсированных соединений пиридина с узловым атомом азота

Рызванович Г.А., Бегунов Р.С., Яковлева Ю.С.

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, 150000, ул. Советская, 14, Ярославль; тел: (4852) 44 29 28; E-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

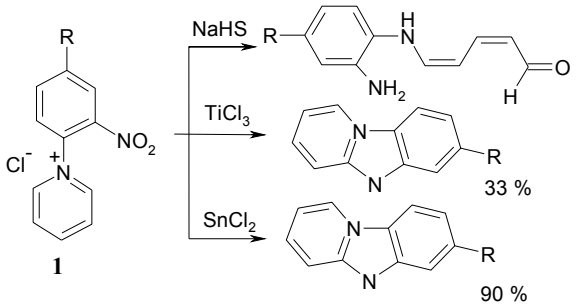
Конденсированные циклические системы пиридина обладают фармакологической активностью. Широкий ряд замещенных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридинов и пиридо[3′,2′:4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридинов получены удобным способом синтеза, основанном на восстановительной циклизации N-(2,4-динитроарил(гетарил))пиридиния. Показаны факторы, определяющие получение различных конечных продуктов. Установлен механизм восстановительной циклизации солей пиридиния.

Введение

В последнее время пристальное внимание ученых привлекают конденсированные гетероциклические соединения пиридина с узловым атомом азота, что объясняется обнаружением у данной группы веществ широкого спектра фармакологических свойств: антебактериальных[1], антиканцерогенных[2], анальгетических и др. Помимо этого производные таких конденсированных систем как бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридина и пиридо[3′,2′:4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридина, являясь биоизостерными аналогами азотистых оснований, применяются в генетических исследованиях[3]. Так же активно используются флуоресцентные свойства вышеназванных соединений[4] – они входят в состав светочувствительных пигментов. Таким образом, в связи с разнообразием областей применения конденсированных соединений пиридина с узловым атомом азота требуется разработка высокоэффективной методики их синтеза. Хотя в литературе представлено более десятка методов их синтеза, при этом применение того или иного способа определяется структурой требуемого продукта. Следует также отметить, что синтез широкого ряда разнообразных конденсированных производных пиридина, содержащих узловой атомом азота, одним из описанных способов невозможен. В виду этого создание универсальной методологии получения вышеназванных соединений актуально для современной органической химии. Для достижения этой цели необходимо детальное исследование закономерностей химических процессов, лежащих в основе способа получения конденсированных азотсодержащих гетероциклов.

Результаты и обсуждение

Предлагаемый нами способ синтеза конденсированных соединений пиридина, содержащих узловой атом азота основан на внутримолекулярной циклизации солей пиридиния, полученных конденсацией *о*-галогеннитропроизводных ароматических и гетероароматических соединений с пиридином. Процесс восстановительной циклизации хлорида N-(2-нитрофенил)пиридиния (**1**) не нашел широкого применения для синтеза конденсированных производных пиридина с узловым атомом азота из-за отсутствия, на наш взгляд, региоспецифического циклизующего агента[5]. Поэтому для повышения селективности



1 R=CF_3, NO_2, NH_2, CN

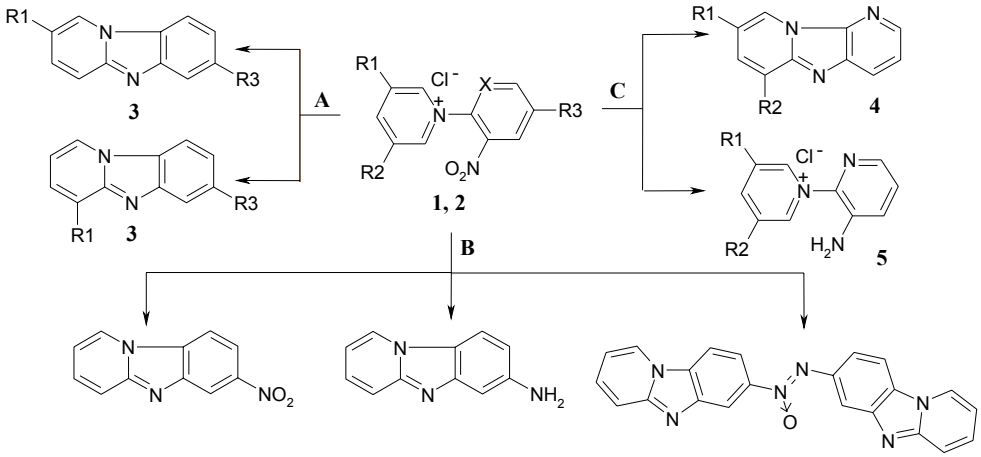
Схема 1 Подбор восстанавливающего агента

методики синтеза замещенных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридинов был осуществлен поиск удобного циклизующего агента. В качестве таковых использовались: гидросульфид натрия, хлорид титана (III), хлорид олова (II) (схема 1).

Анализ реакционной массы показал, что применение NaHS приводит к раскрытию пиридинового цикла, протекающего в основной среде. Использование хлорида титана (III) дает целевой продукт с выходом 33 %, при этом реакция сопровождается побочными процессами. Из трех восстанавливающих агентов наилучшие результаты отмечены при применении хлорида олова (II) в соляной кислоте, что позволило получить целевые продукты с количественным выходом.

В дальнейшем было проведено исследование действия на процесс восстановительной циклизации таких факторов как структура восстанавливаемого субстрата (**A**), соотношение субстрат: восстанавливающий агент (**B**) и содержание соляной кислоты в $SnCl_2$ (**C**) (схема 2).

При изучении ориентирующего влияния заместителей в положении 3 пиридинового кольца, солей N-(2-NO_2-4-CN-фенил)-3-R-пиридиния (**1**), установлено, что CH_3-группа дает смесь изомеров, хотя преобладает продукт циклизации по *α*-углеродному атому в *о*-положении к заместителю. Атом хлора в качестве заместителя в положении 3 пиридинового кольца из-



1 X=CH_2, R_1=R_2=H, R_3= NO_2; R_1=CH_3, R_2=H, R_3=CN; R_1=Cl, R_2=H, R_3=CN; 2 X=N, R_1=R_2=H; R_1=R_2=CH_3; R_1=H, R_2=CH_3; 3 R_1=CH_3, R_3=CN; R_1=Cl, R_3=CN; 4, 5 R_1=R_2=H; R_1=R_2=CH_3; R_1=H, R_2=CH_3

Схема 2 Факторы, влияющие на процесс восстановительной циклизации солей пиридиния

меняет соотношение изомерных продуктов циклизации, приводя к увеличению доли продукта циклизации в *пара*-положение.

Исследование процесса восстановления субстрата с двумя реакционными центрами - хлорида N-(2,4-динитрофенил)пиридиния, показало, что при варьировании условий реакции можно получить разнообразные продукты (**B**). При осуществлении реакции как в гомофазе, так и в гетерофазных условиях при внесении восстанавливающего агента в количестве необходимом для конверсии одной нитрогруппы восстанавливается *орто*-нитрогруппа и образуется 8-нитробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. Восстановление также и *п*-нитрогруппы наблюдалось при увеличении вносимого $SnCl_2$ в два раза. В результате был получен 8-аминобензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин.

Однако, проведение циклизации в гетерофазных условиях при наличии восстанавливающего агента в количестве, необходимом для 100 %-ной конверсии обеих нитрогрупп, приводит к накоплению в реакционной массе продуктов неполного восстановления *п*-нитрогруппы (нитрозо- и гидроксиламинопроизводных) и конденсации последних в 1,2-дибензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ил-диазен оксид.

При распространении метода восстановительного аминирования для синтеза пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридиновой системы выявлено, что на процесс циклизации влияет содержание соляной кислоты в восстанавливающем агенте(**C**). Так, концентрация HCl в 2-3 % позволяет получать только циклизованные продукты **4**. Увеличение же содержания HCl более 12 % приводит к образованию, кроме целевых продуктов **4**, нециклизованных аминосоединений **5**.

Влияние вышеописанных факторов (схема 2) может быть раскрыто исходя из предполагаемого механизма реакции, который должен учитывать все имеющиеся факты (практические данные). Поэтому с целью установления возможного механизма реакции восстановительной циклизации хлорида N-(2,4-динитрофенил)пиридиния была проведена серия опытов, позволяющая установить стадию восстановления *орто*-нитрогруппы, на которой происходит циклизация солей пиридиния. Так, дозированным внесением восстанавливающего агента контролировалось количество электронов, идущих на восстановление. Анализ же продуктов реакции, благодаря наличию в соли N-(2,4-динитрофенил)пиридиния двух нитрогрупп с различной реакционной способностью, позволил установить стадию восстановления *орто*-нитрогруппы, на которой реализуется циклизация.

На основе полученных данных было сделано заключение о механизме процесса восстановительной циклизации N-(2,4-динитроарил)пиридиния (схема 3).

Таким образом циклизация солей N-(2-NO_2-4-R-арил)пиридиния в реакции восстановительного аминирования происходит на стадии восстановления *о*-NO_2-группы до гидроксиламина, при этом атакующей нуклеофильной частицей является HOHN-группа. На основании механизма реакции восстановительной циклизации было дано объяснение зависимости образования пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридина от содержания HCl.

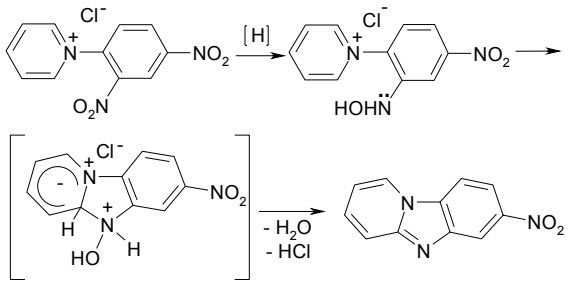


Схема 3 Механизм реакции

При повышение концентрации электрофильных частиц – протонов водорода – происходит протонирование по некватернизированному атому азота соли N-(3-нитропирид-2-ил)пиридиния (схема 4). Таким образом, формируется молекула с более выраженным электрондифицитным характером. Это способствует

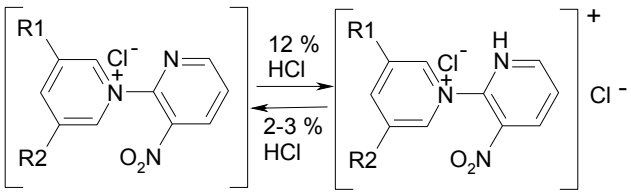


Схема 4 Влияние концентрации HCl

увеличению скорости восстановления нитрогруппы до амино- и образованию аминосоединения **5**.

Экспериментальная часть

Соединения **1**, **2** получены, как описано в литературе[6].

8-(Трифторметил)бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. В 3-х горлую колбу при интенсивном перемешивании одновременно вносили раствор 5 г (0.016 моль) хлорида N-(2-нитро-4-трифторметилфенил)пиридиния в 20 мл этилового спирта и раствор 11.13 г (0.048 моль) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 20 мл 3 %-ной соляной кислоты. Через 10 минут реакционная смесь подщелачивается 25 %-ным водным раствором аммиака до pH = 7-8 и экстрагируется несколькими порциями хлороформа (Σ = 200 мл). После отгонки хлороформа получается 3.7 г (98 % от теории) 8-(трифторметил)бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридина. Т. пл. 233-235 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6) δ, мд: 9.15 д (1H, H^4, *J* 7.5 Гц), 8.53 дд (1H, H^7, *J* 8 Гц, *J* 2 Гц), 8.16 д (1H, H^9, *J* 1.5 Гц), 7.75 д (1H, H^1, *J* 9 Гц), 7.68 д (1H, H^6, *J* 8 Гц), 7.66 т (1H, H^2, *J* 8 Гц), 7.09 т (1H, H^3, *J* 7 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 236 (100) $[M]^+$, 217 (20), 186 (12), 118 (5), 69 (5). Найдено, %: C 60.7; H 3.3; N 12.0. $C_{12}H_7N_2F_3$ Вычислено, %: C 61.0; H 3.0; N 11.9.

8-Цианобензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. Выход 3.54 г (96 %). Т.пл. 242-244 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6) δ, мд: 9.15 д (1H, H^4, *J* 6.5 Гц), 8.51 дд (1H, H^7, *J* 8.5 Гц, *J* 2 Гц), 8.35 д (1H, H^9, *J* 1.5 Гц), 7.75 д (1H, H^6, *J* 8.5 Гц), 7.74 д (1H, H^1, *J* 9.5 Гц), 7.67 т (1H, H^2, *J* 7 Гц), 7.10 т (1H, H^3, *J* 6.5 Гц); MS, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 193 (100) $[M]^+$, 167 (4), 165 (4), 154 (4), 139 (4). Найдено, %: C 74.7; H 3.6; N 22.0. $C_{12}H_7N_3$. Вычислено, %: C 74.6; H 3.6; N 21.8.

8-Нитробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. Выход 3.44 г (91 %). Т.пл. 290-292 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6) δ, мд: 9.13 д (1H, H^4, *J* 7 Гц), 8.64 д (1H, H^9, *J* 1.5 Гц), 8.50 д (1H, H^6, *J* 8,5 Гц), 8.20 дд (1H, H^7, *J* 8.5 Гц, *J* 2 Гц), 7.78 д (1H, H^1, *J* 9 Гц), 7.67 т (1H, H^2, *J* 7.5 Гц), 7,11 т (1H, H^3, *J* 7 Гц). MS, *m/z* ($I_{отн.}$, %):213 (100) $[M]^+$, 183 (4), 167 (91), 155 (14), 140 (28), 78 (12). Найдено, %: C 61.6; H 3.1; N 20.0. $C_{11}H_7N_3O_2$ Вычислено, %: C 62.0; H 3.3; N 19.7.

8-Аминобензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. К раствору 24 г (0.107 моль) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 20 мл 3 %-ной соляной кислоты вносится при перемешивании раствор 5 г (0.0178 моль) N-(2,4-динитрофенил)пиридиния хлористого в 20 мл этилового спирта. Через 10 минут реакционная смесь подщелачивается 25 %-ным водным раствором аммиака до pH = 7-8 и экстрагируется несколькими порциями хлороформа (Σ = 200 мл). После отгонки хлороформа получается 3.16 г (97 % от теории) 8-аминобензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридина. Т. пл. 180-182 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6) δ, мд: 8.82 д (1H, H^4, *J* 7 Гц), 7.9 д (1H, H^6, *J* 9.5 Гц), 7.47 д (1H, H^1, *J* 10 Гц), 7.38 т (1H, H^2, *J* 7.5 Гц), 6.85 т (1H, H^3, *J* 7 Гц), 6.82 д (1H, H^9, *J* 1.5 Гц), 6.7 дд (1H, H^7, *J* 10 Гц, *J* 2 Гц), 5.1 с (2H, NH_2). MS, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 183 (100) $[M]^+$, 166 (4), 155 (15), 78 (12). Найдено, %: C 71.9; H 4.5; N 23.3. $C_{11}H_9N_3$. Вычислено, %: C 72.1; H 4.9; N 23.0.

1,2-Дипиридо[1,2-*a*][1,3]бензимидазол-7-ил-диазен оксид. К эмульсии 5 г (0.0178 моль) хлорида N-(2,4-динитрофенил)пиридиния в 10 мл этилового спирта приливали раствор 24 г (0.107 моль) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 20 мл 3 %-ной соляной кислоты. Через 10 минут реакционная смесь подщелачивается 25 %-ным водным раствором аммиака до pH = 7-8 и экстрагируется несколькими порциями хлороформа (Σ = 200 мл). Отгоняем хлороформ, получается 2.32 г (69 % от теории) 1,2-дипиридо[1,2-*a*][1,3]бензимидазол-7-ил-диазен оксида. Т. пл.> 300 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6, 500 МГц) δ, мд (*J*, Гц): 9.13 (1H, д, *J*=6.8, H-1), 9.05 (1H, д, *J*=6.8, H-1'), 8.88 (1H, д, *J*=1.5, H-6), 8.73 (1H, д, *J*=1.5, H-6'), 8.49 (1H, дд, *J*=8.8, *J*=1.5, H-8), 8.42 (1H, дд, *J*=8.8, *J*=1.5, H-8'), 8.36 (1H, д, *J*=8.8, H-9), 8.05 (1H, д, *J*=8.8, H-9'), 7.75 (1H, д, *J*=9.3, H-4), 7.70 (1H, д, *J*=9.5, H-4'), 7.65 (1H, т, *J*=8, H-3), 7.56 (1H, т, *J*=8.3, H-3'), 7.08 (1H, т, *J*=7.5, H-2), 7.04 (1H, т, *J*=7.8, H-2'). MS, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 378 (30) $[M]^+$, 197 (5), 181 (87), 167 (100), 155 (38), 78 (39), 44 (57). Найдено, %: C 70.6; H 3.6; N 22.7. $C_{22}H_{14}N_6O$. Вычислено, %: C 69.84; H 3.7; N 22.2.

Пиридо[3′,2′:4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. К 0.01 моль хлорида N-(3-нитро-2-пиридил)пиридиния в 20 мл этилового спирта вносится при перемешивании раствор 0.03 моль $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 15 мл 2 %-ной соляной кислоты. Через 10 минут реакционная смесь подщелачивается 25 %-ным водным раствором аммиака до pH = 7-8 и экстрагируется несколькими порциями хлороформа (Σ = 150 мл). Продукты реакции выделяются отгонкой хлороформа.Выход 90 %, т. пл. 120-122 °C (лит.: т. пл. 130 °C [5]). Спектр ^{1}H ЯМР *δ*: 8.95 д (1H, H^9, *J* 8.5 Гц) 8.51 д (1H, H^2, *J* 7.0 Гц), 8.24 д (1H, H^4, *J* 10.0 Гц), 7.65-7.75 м (2H, H^6 и H^7), 7.59 м (1H, H^3), 7.08 т (1H, H^8, *J* 9.5 Гц). MS, *m/z*: 169 (100) $[M]^+$, 142 (7), 78 (28), 51 (12). Найдено, %: C 70.8; H 4.1; N 25.0. $C_{10}H_7N_3$. Вычислено, %: C 71.0; H 4.2; N 24.8.

6-Метилпиридо[3′,2′:4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. Выход 85 %, т. пл. 111-113 °C (лит.: т. пл. 117 °C [5]). Спектр ^{1}H ЯМР *δ*: 8.59 дд (1H, H^9, *J* 8.0, *J* 1.5 Гц), 8.42 д (1H, H^2, *J* 7.0 Гц), 8.20 д (1H, H^4, *J* 10.0 Гц), 7.30-7.45 м (2H, H^3 и H^7), 6.83 т (1H, H^8, *J* 9.5 Гц), 2.61 с (3H, CH_3). MS, *m/z*: 183 (100) $[M]^+$, 169 (8), 157 (26), 78 (31), 51 (10). Найдено, %: C 71.7; H 5.1; N 23.3. $C_{11}H_9N_3$. Вычислено, %: C 72.1; H 4.9; N 23.0.

6,8-Диметилпиридо[3′,2′:4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин. Выход 79 %, т. пл. 95-97 °C. Спектр ^{1}H ЯМР *δ*: 8.61 д (1H, H^9, *J* 1.5 Гц), 8.46 дд (1H, H^2, *J* 8.0 Гц, *J* 1.0 Гц), 8.24 дд (1H, H^4, *J* 10.0 Гц, *J* 1.5 Гц), 7.64 д (1H, H^7, *J* 1.0 Гц), 7.55 м (1H, H^3), 2.59 с (3H, 6-CH_3), 2.39 с (3H, 8-CH_3). MS, *m/z*: 197 (100) $[M]^+$, 182 (30), 169 (7)155 (5), 77 (16), 51 (12), 39 (20). Найдено, %: C 72.9; H 5.3; N 21.2. $C_{12}H_{11}N_3$. Вычислено, %: C 73.1; H 5.6; N 21.3.

Хлорид N-(3-амино-2-пиридил)пиридиния. К 0.01 моль хлорида N-(3-нитро-2-пиридил)пиридиния в 20 мл этилового спирта вносится при перемешивании раствор

0.03 моль $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 15 мл 12 %-ной соляной кислоты. Через 10 минут реакционная смесь подщелачивается 25 %-ным водным раствором аммиака до pH = 7-8 и экстрагируется несколькими порциями хлороформа (Σ = 200 мл). Продукты реакции выделяются отгонкой хлороформа. Разделение веществ (**8 а**) и (**9 а**) производится кипячением в гексане, в котором соединение (**9 а**) нерастворимо.Выход 37 %, т. пл. 182-185 °С. Спектр ^{1}H ЯМР δ: 9.31 д (2H, $H^{2,6}$, *J* 8.0 Гц), 8.81 т (1H, H^4, *J* 9.0 Гц), 8.35 т (2H, $H^{3,5}$, *J* 8.5 Гц), 7.86 дд (1H, $H^{6'}$ *J* 7.5 Гц, *J* 1.5 Гц) 7.44-7.50 м (2H, $H^{4',5'}$), 6.05 с (2H, NH_2). MS, *m/z*: 172 (28) $[M]^+$, 169 (100), 142 (11), 119 (19), 78 (65), 64 (18), 51 (38), 39 (41), 36 (42). Найдено, %: C 60.21; H 6.24; Cl 15,39; N 18.01. $C_{10}H_{10}ClN_3$. Вычислено, %: C 57.83; H 4.82; Cl 17,11; N 20.24.

Хлорид N-(3-амино-2-пиридил)-3-метилпиридиния. Выход 84 %, т. пл. 161-164 °С. Спектр ^{1}H ЯМР δ: 9.19 д (1H, H^2, *J* 1.5 Гц), 9.09 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц), 8.65 дд (1H, H^4, *J* 8.5 Гц, *J* 2.0 Гц), 8.23 м (1H, H^5), 7.85 дд (1H, $H^{6'}$, *J* 8.0 Гц, *J* 1.5 Гц), 7.44-7.50 м (2H, $H^{4',5'}$), 6.05 с (2H, NH_2), 2.55 с (3H, CH_3). MS, *m/z*: 186 (42) $[M]^+$, 183 (100), 170 (28), 120 (23), 92 (25), 78 (13), 65 (19), 39 (29). Найдено, %: C 69.91; H 5.33; Cl 16,27; N 18.79. $C_{11}H_{12}ClN_3$. Вычислено, %: C 60.00; H 5.42; Cl 16,03; N 18.96.

Хлорид N-(3-амино-2-пиридил)-3,5-диметилпиридиния. Выход 88 %, т. пл. 204-206 °С. Спектр ^{1}H ЯМР δ: 9.05 с (2H, $H^{2,6}$), 8.50 с (1H, H^4), 7.85 д (1H, $H^{6'}$, *J* 6.5 Гц), 7.44-7.50 м (2H, $H^{4',5'}$), 6.05 с (2H, NH_2), 2.51 с (6H, CH_3). MS, *m/z*: 200 (50) $[M]^+$, 198 (100), 184 (34), 120 (39), 108 (17), 77 (10), 36 (26). Найдено, %: C 60.21; H 6.24; Cl 15,39; N 18.01. $C_{12}H_{14}ClN_3$. Вычислено, %: C 61.15; H 5.95; Cl 15,07; N 17.83.

Библиографический список

1 Inamoto Y., Sakane K., Iwamoto T., Hashimoto S. // *J. Antibiot*. **1992**. *45. p. 513*.

2 Badawey E.A.M., Kappe T.// Eur. J. Med. Chem. **1999**. *34. № 7-8. P. 663.*

3 Pastor J., Siro J., Garcia-Navio J. L., Vaquero J.J., Rodrigo M.M., Ballesteros M., Alvarez-Builla J. // *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*. **1995**. *T. 5. № 24. P. 3043*.

4 Rangnekar D.W., Rajadhyaksha D.D. // *Dyes Pigments*. **1986**. *T. 7. P. 365*.

5 Osterheld K., Prajsnar B., Hauser H.J. // *Chem. Ztg*. **1979**. *T. 103. P. 190.*

6 Gilchrist T.L., *Heterocyclic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, **1992**.

Новый подход к получению трициклических систем, содержащих бензоксасазепиноновый или бензтиазепиноновый фрагменты на основе *о*-нитрохлорпроизводных бензола и пиридина*

Сапегин А.В.,* Сахаров В.Н., Каландадзе Л.С., Христолюбова Т.А., Вихров И.А., Смирнов А.В.

Институт проблем хемогеномики Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108. Факс: 7 485 230 5522; тел: 4852 73 15 29; E-mail: sapegin_yar@mail.ru

Предложен новый синтетический подход к получению трициклических систем, содержащих в своем составе бензоксазепиновый или бензтиазепиновый фрагменты на основе *о*-нитрохлорпроизводных бензола и пиридина с использованием реакции денитроциклизации, позволяющий с хорошими выходами получать широкое разнообразие потенциально биологически активных соединений.

Введение

В настоящее время появляется всё больше сообщений о фармакологических свойствах и применении в лечебной практике гетероциклических систем, содержащих в своём составе бензоксазепиноновые и бензтиозепиноновые фрагменты[1-4]. Это вызывает интерес к поиску новых синтетических направлений для получения новых соединений на основе данных гетероциклических систем и их биоизостерных аналогов.

Нами освоен новый подход к получению широкого круга производных дибензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11(10*H*)-она, пиридо[2,3-*b*][1,4]бензтиазепин-10(11*H*)-она, дибензо[*b*,*f*][1,4]-оксазепин-11(10*H*)-она и пиридо[2,3-*b*][1,4]бензоксазепин-10(11*H*)-она (Схемы 1,2). Предлагаемый поход имеет две отличительные особенности. Во-первых, он основан на использовании в качестве исходных субстратов *о*-нитрохлорпроизводных бензола и пиридина **1** и в качестве исходных реагентов - тиосалициловой кислоты **2** (Схема 1) либо амидных производных салициловой кислоты **9** (Схема 2). Во-вторых, формирование целевых трициклических систем **8** и **14** реализуется по маршрутам, включающим первоначально перегруппировку Смайлса с образованием промежуточных *спиро*–σ-комплексов **6** или **12** и последующую реакцию денитроциклизации[5] замещённых N-(2'-окси-) или N-(2'-тиокси)-фенил-2-нитробензамидов **7** и **13**. При этом нами установлено, что формирования трициклических систем общих формул **5** и **11** в выбранных условиях не происходит.

Результаты и обсуждение

1. Синтез систем дибензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11(10*H*)-она и пиридо[2,3-*b*][1,4]бензтиаазепин-10(11*H*)-она

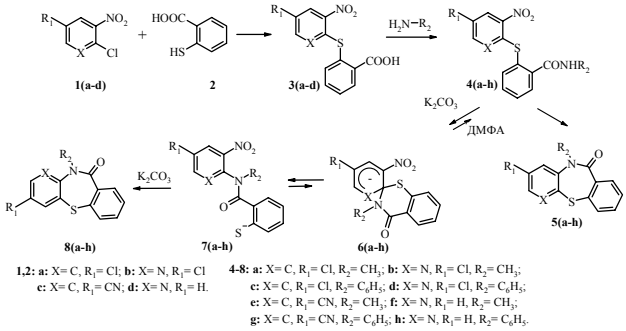


Схема 1

Установлено, что тиосалициловая кислота легко вступает в реакцию ароматического нуклеофильного замещения с *о*-хлорнитропроизводными бензола и пиридина **1(a-d)** с образованием кислот **3(a-d)** (Схема 1). Реакция проводится в кипящем изопропаноле в присутствии двухмольного избытка основания – триэтиламина.

Из кислот **3(a-d)** и первичных аминов, с использованием методики активации карбоксильной группы с помощью *N,N*-карбонилдиимидазола (KDI), в диоксане при комнатной температуре были получены амиды **4(a-h)**. Их нагревание в среде ДМФА в присутствии основания приводит к протеканию реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы, с образованием бензтиазепиноновой системы **8(a-h)**.

В качестве депротонирующих агентов сначала нами применялись сильные основания, такие как гидрид натрия, амид натрия и третбутилат калия в среде осушенного ДМФА. С использованием данных оснований реакция денитроциклизации проходила уже при температуре 20-30 °С, однако наблюдались низкие выходы (20-40 %) целевых продуктов. Очевидно, это связано с протеканием побочной реакции. В последующих экспериментах в качестве депрото-

* *Исследование выполнено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 "Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга" (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).*

нирующего агента использовался карбонат калия, который брался в двукратном (мольном) избытке по отношению к амидам. Применение K_2CO_3 привело к протеканию реакции денитроциклизации при температуре не ниже 75 °C но при этом выход целевых продутов составлял 75-90 %. Положительной стороной в использовании карбоната калия является его большая доступность и безопасность по сравнению с

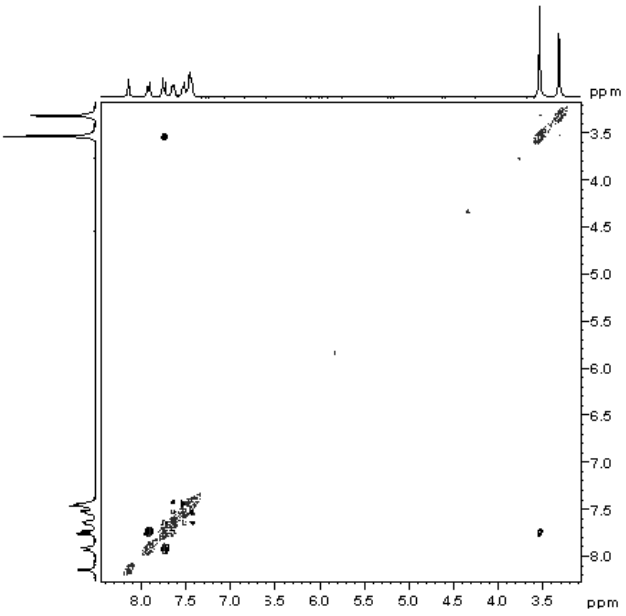


Рис. 1

вышеупомянутыми депротонирующими агентами, более высокий выход целевых продуктов, а также отсутствие необходимости в применении осушенного ДМФА[6].

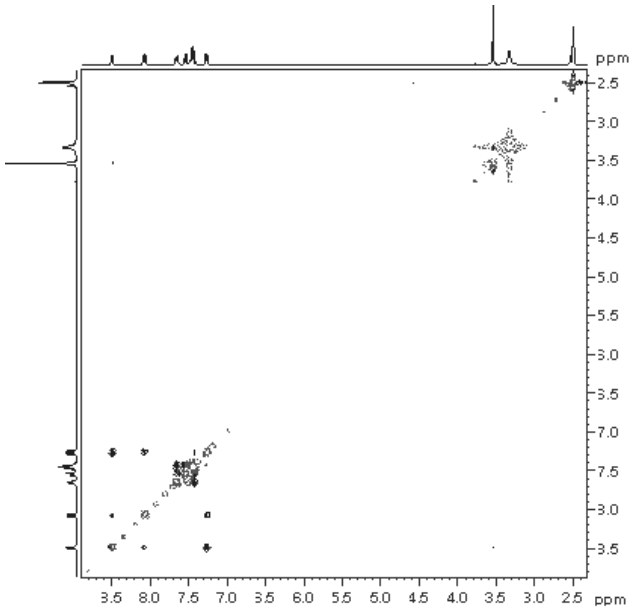


Рис. 2

Основываясь на данных спектроскопии ЯМР ^{1}H и масс спектрометрии сначала мы предполагали, что в результате синтеза были получены бензтиазепиновые системы **5(a-h)**. Однако более детальное исследование структуры полученных трициклических систем методом двумерной спектроскопии ^{1}H-^{1}H NOESY показало, что единственными продуктами циклизации являются их изомерные аналоги **8(a-h)**.

Образование последних объясняется, по-видимому, протеканием перегруппировки Смайлса[7] через стадию образования интермедиатов **6(a-h)** и **7(a-h)**, предшествующей замещению нитрогруппы[8].

На рисунке 1 представлен характерный ^{1}H-^{1}H NOESY спектр дибензтиазепинона **8e**, полученного на основе 3-нитро-4-хлорбензонитрила, в котором наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие протона группы NCH_3 (3,5 м.д.) с одним ароматическим протоном (протон при ^{4}C, 7,75 м.д.). Сигнал этого протона представляет собой дублет с константой J=8,2 Гц, характеризующий его *орто*-взаимодействие с еще одним протоном (протон при ^{3}C, 7,9 м.д.), что так же наблюдается в спектре NOESY в виде кросс-пика.

На рисунке 2 представлен ^{1}H-^{1}H NOESY спектр соединения **8f,** полученного на основе 2-хлор-3-нитропиридина. В нем не наблюдается кросс-пика, в области, характеризующей взаимодействие протона группы NCH_3 (3.57 м.д.) с ароматическим протоном пиридиневого кольца (8.00 м.д. ^{4}C), что подтверждает получение в ходе синтеза структуры **8f**, а не изомерного аналога **5f**, образование которого следовало ожидать при протекании реакции без перегруппировки Смайлса.

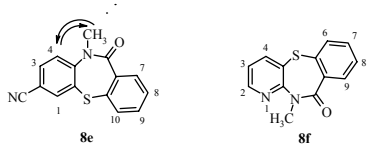


Рис. 3

На рис. 3 представлены структуры соединений **8e** и **8f**, соответствующие данным двумерной спектроскопии ^{1}H-^{1}H NOESY.

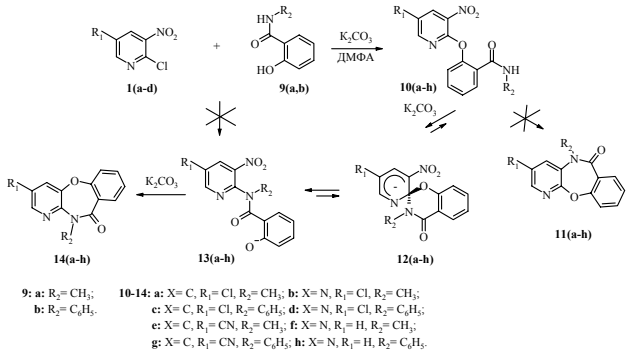


Схема 2

2. Синтез систем дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она и пиридо[2,3-*b*][1,4]бензоксазепин-10(11*H*)-она

В виду сложности протекания реакции между *о*-хлорнитропроизводными бензола и пиридина с салициловой кислотой, для синтеза дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оновых и пиридо-[2,3-*b*][1,4]бензоксазепин-10(11*H*)-оновых систем нами был предложен синтетический подход, заключающийся в использовании в качестве реагентов *N*-

алкил- и *N*-арилзамещенных салициламидов **9(a,b)** (Схема 2).

Реакция проводилась в среде ДМФА в присутствии основания. Так же, как и в результате синтеза бензтиазепиноновых систем **8**, наилучшие результаты были достигнуты при использовании в качестве депротонирующего агента карбоната калия[9].

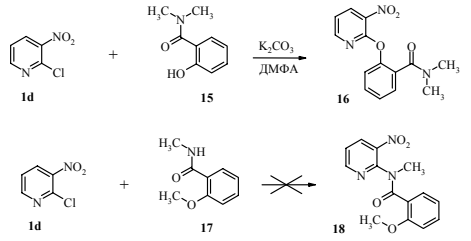


Схема 3

Гипотетически первой стадией взаимодействия соединений **1(a-d)** и **9(a,b)** может являться либо замещение атома хлора атомом кислорода фенольной группы с образованием промежуточных соединений **10(a-h)**, либо замещение атома хлора амидным реакционным центром с образованием промежуточных соединений **13(a-h)**, (Схема 2)[10].

С использованием метода ЯМР ^{1}H спектроскопии установлено, что в случае взаимодействия **1c** и **9a** уже через 30 с начала реакции не наблюдался сигнал фенольного протона (13.7 м.д.) и протона амидной группы (8.5 м.д.) соединения **9a**.

Одновременно с этим регистрировался сигнал протона амидной группы соединения **10e** в области 9.5-10.0 м.д., который далее в ходе реакции убывал до исчезновения. Очевидно, это означает, что в данном случае продуктом первоначального взаимодействия **1c** и **9a** является не амид **13e**, а дифенилоксид **10e**, амидный реакционный центр которого далее может быть вовлечён в реакцию денитроциклизации с образованием продукта **11e** или **14e**.

В случае использования в качестве субстрата **1d** путь протекания реакции определялся на основании данных модельных экспериментов (Схема 3). Взаимодействие **1d** с 2-гидрокси-*N*,*N*-диметилбензамидом **15** в ДМФА в присутствии карбоната калия приводило к получению *N*,*N*-диметил-2-(3-нитропиридин-2-илокси)бензамида **16** с хорошим выходом. С другой стороны, нами не зарегистрировано взаимодействие **1d** с 2-метокси-*N*-метилбензамидом **17** даже при 110 °C. Данные модельных экспериментов говорят о том, что взаимодействие *o*-хлорнитропиридина **1d** с **9(a,b)** протекает по тому же пути, как и в случае с *o*-хлорнитробензолом **1c**. Очевидно, что амидная группа в салициламидах **9(a,b)** не может выступать в качестве нуклеофильного реакционного центра на первой стадии изучаемого процесса.

Таким образом, соединения **10(a-h)** являются промежуточными продуктами на пути формирования целевых трициклических систем.

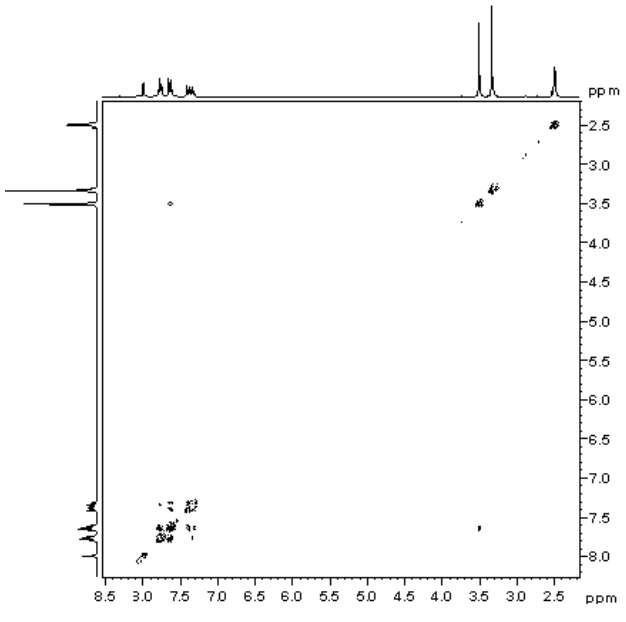


Рис. 4

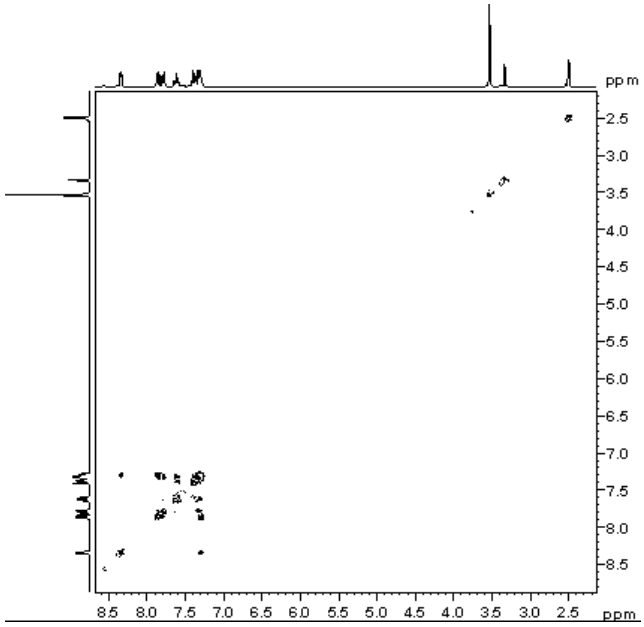


Рис. 5

На рисунке 4 представлен ^{1}H-^{1}H NOESY спектр конечного продукта, полученного на основе 3- нитро-4-хлорбензонитрила и *N*-метилсалициламида. В нём наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие протонов группы NCH_3 (3.5 м.д.) с одним ароматическим протоном (протон при ^{4}C, 7.68 м.д.). Сигнал этого протона представляет собой дублет с константой J= 8.8 Гц, характеризующий его *орто*-взаимодействие с еще одним протоном (протон при ^{3}C, 7.76 м.д.), что так же наблюдается в спектре NOESY в виде кросс-пика.

На рисунке 5 представлен ^{1}H-^{1}H NOESY спектр конечного продукта, полученного на основе 2-хлор-3-нитропиридина и *N*-метилсалициламида. В нем не наблюдается кросс-пика, в области, характеризующей взаимодействие протонов группы NCH_3 (3.56 м.д.) с ароматическим протоном пиридиневого кольца (7.25 м.д. ^{4}C).

Двумерные корреляционные спектры ^{1}H-^{1}H NOESY уточняют строение продуктов денитроциклизации. Они не соответствуют структурам **11(a-h)**, образование которых может произойти в результате прямой денитроциклизации **10(a-h)**. Представленным

спектральным данным полностью соответствуют структуры **14(a-h)**, образование которых может быть объяснено тем, что реакции внутримолекулярного ароматического замещения нитрогруппы предшествует перегруппировка Смайлса[12], протекающая через стадию образования интермедиатов **12(a-h)** и **13(a-h)** (схема 2).

На рис. 6 представлены структуры соединений **14e** и **14f**, соответствующие данным двумерной спектроскопии ^{1}H-^{1}H NOESY.

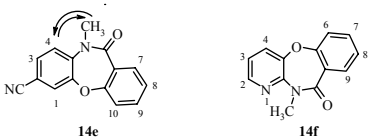


Рис. 6

Соединения, синтезируемые на основе представленного подхода, отличаются широкими возможностями структурной модификации за счёт ожидаемых дальнейших превращений электроноакцепторных заместителей в субстратах (о-галогеннитробензолах и пиридинах) и варьирования заместителей в реагентах (амидах салициловых и тиосалициловых кислот).

Экспериментальная часть

Синтез кислот 3(a-d). Смесь 0,1 моль о-нитрохлорпроизводного **1(a-d)**, 0,1 моль тиосалициловой кислоты **2**, 0,2 моль триэтиламина и 150 мл изопропилового спирта перемешивали при 80 °С в течение 3 ч, затем реакционную массу охлаждали, нейтрализовали соляной кислотой. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Выход 67-85 %.

Синтез амидов 4(a-h). Смесь 0,1 моль кислоты 1(a-d) и 0,1 моль KDI перемешивали при 50 °С в течение часа, затем к реакционной массе прибавляли 0,1 моль амина. Смесь выдерживали 4 ч при 50 °С и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали (или масло экстрагировали хлороформом и флеш-хроматографировали). Затем растворитель отгоняли под вакуумом. Выход 54-82 %.

Синтез пиридо[2,3-*b*][1,4]бензтиазепин-10(11*H*)-онов, дибензо[*b*,*f*][1,4]-оксазепин-11(10*H*)-онов 8(a-h). К 100 мл ДМФА прибавляли 0,1 моль **4(a-h)** и 0,2 моль карбоната калия. Смесь перемешивали 5 ч при 75-80 °С, охлаждали и выливали в воду. Осадок фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси спирта и ДМФА. Выход 80-90 %.

Синтез дибензо[*b*,*f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов и пиридо[2,3-*b*][1,4]бензоксазепин-10(11*H*)-онов 14(a-h). Смесь 0,10 моль **1(a-d)**, 0,10 моль **9(a,b)**, 34,5 г (0,25 моль) безводного карбоната калия в 150 мл ДМФА перемешивали в течение 4 ч при 75-80 °С. Далее реакционную массу охлаждали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 65-80 %.

Библиографический список

1. Zaharevitz D. W., Gussio R., Wiegand A., Jalluri R., Pattabiraman N., Kellogg G. E., Pallansch L. A., Yang S. S. and Buckheit R. W. // *Med. Chem. Res.* **1999**. Vol. 9. P. 551.
2. Smits R. A., Lim H. D., Stegink B., Bakker R. A., Esch I. J. and Leurs R. // *J. Med. Chem*.. **2006**. Vol. 49. P. 4512.
3. Palanki M., Erdman P. E., Goldman M. E., Suto C. and Suto M. J. // *Medicinal Chemistry Research*. **2000**. Vol. 10. P. 19.
4. Junker L. M. and Clardy J. // *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**. Vol. 51. P. 3582.
5. Radl S. // *Adr. Heterocyclic Chem.* **2002**. Vol. 83. P. 189.
6. Smirnov A.V., Kalandadze L.S., Sakharov V.N. and Dorogov M.V. // *Mend. Comm.* **2006**. Vol. 13. P. 262.
7. Smiles S. and Evansan W. J. // *J. Chem. Soc.* **1935**. Vol. 1, P. 181.
8. Каландадзе Л.С., Смирнов А.В., Дорогов М.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. Технология*. **2007**. Т. 50. Вып. 1. С. 78.
9. Сапегин А.В., Сахаров В.Н., Христолюбова Т.А., Смирнов А.В., Дорогов М.В., Иващенко А.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. Технология*. **2008**. Т. 51. Вып. 10. С. 62.
10. Sapegin A.V., Sakharov V.N., Kalandadze L.S., Smirnov A.V., Christolubova T.A., Plachtinsky V.V. and Ivachtchenko A.V. // *Mend. Comm.* **2008**. Vol. 5. P. 281.

Реакции ацилирования и тиокарбамоилирования 3-Амино-2-(4-арилазо)-3-морфолин-4-ил-акрилонитрилов

Сапожникова С.Г., Бельская Н.П., Бакулев В.А.

ГОУ ВПО УГТУ-УПИ им. Б.Н. Ельцина, ул. Мира 19, г. Екатеринбург. Факс: +7 343 274 5483; тел (343) 375-48-88; E-mail: belska@htf.ustu.ru

Изучены реакции 3-amino-2-(4-арилазо)-3-морфолин-4-ил-аакрилонитрилов с хлорангидридами и ангидридами кислот. Показано, что ацилирование в значительной степени определяется структурой используемого ацилирующего агента. Тиокарбамоилирование 3-амино-2-(4-арилазо)-3-морфолин-4-ил-акрилонитрилов приводит к образованию 5-арилгидразоно-6-имино-4-морфолин-4-ил-1-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пиримидин-1-тионов, которые легко окисляются в 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло-[4,5-d]пиримидины.

Введение

Амидины – азааналоги карбоновых кислот, являются структурными фрагментами большого ряда соединений, представляющих интерес как биологически активные вещества.[1-5] Интересные химические и биологические свойства этих соединений привлекают внимание химиков-синтетиков. Следует отметить, что наиболее важным синтетическим применением амидинов является синтез различных азотсодержащих гетероциклов, в свою очередь имеющих важное применение как комплексообразующие вещества и потенциальные биологически активные соединения.

Наибольший интерес представляют амидины, содержащие дополнительные нуклеофильные центры, что позволяет не только определить их конкурентную реакционную способность, но и синтезировать новые гетероциклические производные с участием разных комбинаций реакционных центров в зависимости от строения исходных соединений и используемых электрофильных реагентов.[6-16] Такими амидино-роизводными являются арилгидразоноацетамидины, синтез и химические свойства которых в литературе практически не представлены.

Недавно нами было показано, что арилгидразоноацетамидины являются удобными исходными реагентами для синтеза 5-амино-2-арил-2*H*-[1,2,3]триазолкарбонитрилов, которые покпроявивших высокую фунгицидную активность.[17]

Результаты и обсуждение

Важной особенностью реакционной способности амидиновой группы является взаимодействие с различными электрофильными агентами, поскольку в молекулах соединений **1** присутствуют три нуклеофильных центра, способных каждый в разной степени (поскольку заместители отличаются по электронным эффектам) взаимодействовать с различными электрофильными агентами.

Реакции ацилирования 3-амино-2-(4-арилазо)-3-морфолин-4-ил-акрилонитрилов

Амидины достаточно легко реагируют с хлорангидридами или ангидридами кислот.[1]

Ацилирование арилгидразоноацетамидина **4** ангидридами и хлорангидридами кислот проводили в разных растворителях (диоксане, пиридине), в присутствии разных оснований (этилат натрия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат натрия) или проводили реакцию без основания. Реакция с 4-фторбензоилхлорангидридом приводит к трудноразделимой смеси веществ. Ацилирование ди-*трет*-бутилдикарбонатом происходит очень медленно и добавление сильных оснований, также как и увеличение температуры реакции не приводит к увеличению скорости реакции.

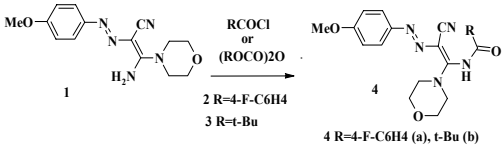


Схема 1

Использование в реакции ацилирования хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты **6** в диоксане с диизопропилэтиламином и избытка трифторуксусного ангидрида **5** при выдерживании в течение 2 суток при комнатной температуре привело к образованию продуктов, которым на основании спектральных данных и данных элементного анализа была предложена структура моноацилпроизводных **7a-b**.

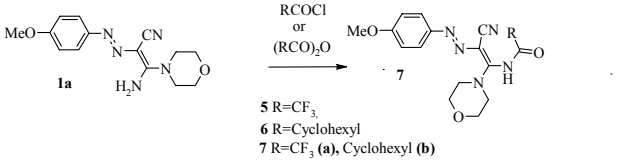


Схема 2

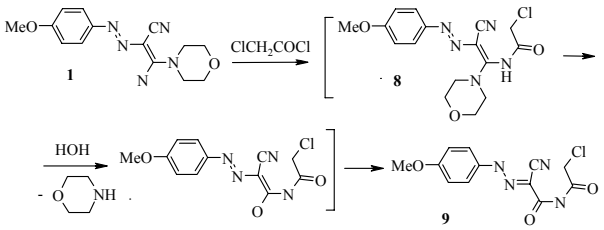


Схема 3

Следует отметить, что в спектрах ^{1}H ЯМР полученных соединений **7** присутствует двойной набор сигналов протонсодержащих групп, что может быть следствием наличия двух геометрических

изомеров в соотношении 6: 4. В отличие от спектров исходного гидразона **1a** в спектре моноацилпроизводных **7a-b** отсутствует сигнал NH_2-группы, но присутствует сигнал NH-группы в области 8.7 мд, а также для соединения **7в** - сигналы циклогексильного заместителя. Кроме того, в ИК спектрах исчезают полосы поглощения связей NH_2-группы и появляется новая полоса поглощения в области 1700 см $^{-1}$, характерная для C=O связи карбонильной группы.

Интересные результаты были получены при ацилировании гидразона **1a** хлорангидридом хлоруксусной кислоты в диоксане в присутствии карбоната натрия. Выделенный продукт по спектральным данным, а также данным элементного анализа соответствовал 2-хлорацетиламиду **9**, что может быть следствием гидролиза первоначально образующегося 2-хлор-N-[(2-метоксифенилазо-2-циано)-1-морфолин-4-ил-винил] ацетамида **8,** поскольку в ходе выделения была использована вода.

Реакция 3-Амино1-2-(4-арилазо)-3-морфолин-4-ил-аакрилонитрилов с фенил-изотиоцианатом

Как ароматические, так и алифатические амидины реагируют с фенилизоцинатом с образованием соответствующих производных фенилмочевины. При использовании изотиоцианатов в реакции с амидинами были получены производные тиомочевины.[1]

Взаимодействие 3-амино-2-(4-арилазо)-3-морфолин-4-ил-акрилонитрилов с фенилизотиоцианатом проводили в этиловом спирте в присутствии этилата натрия. Реакция обычно заканчивалась в течение 2 часов.

Спектры ^{1}H ЯМР и масс-спектры подтверждают присоединение одной молекулы фенилизотиоцианата Существенным моментом является отсутствие в ИК спектрах полосы поглощения CN-связи. Это может свидетельствовать о том, что в условиях реакции происходит циклизация, которая приводит к образованию 5-арилгидразоно-6-имино-4-морфолин-4-ил-1-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пиримидин-1-тионов **11 a-b**.

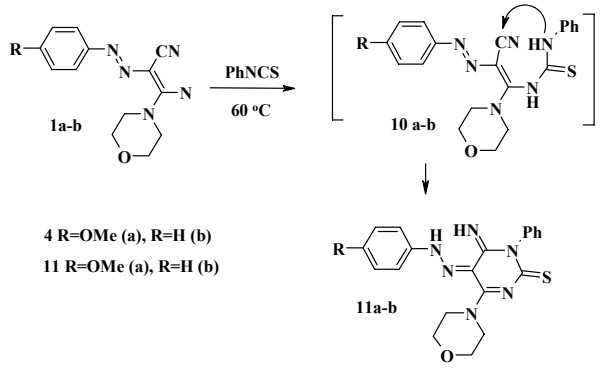


Схема 4

Для подтверждения структуры полученных соединений мы провели реакцию окисления полученных продуктов в условиях, описанных ранее для окислительного дегидрирования арилгидразонопроизводных **1**.[17]

Выделенные с выходом 86 и 50% кристаллические продукты по своим спектральным данным соответствовали продукту дегидрирования, поскольку в спектрах ^{1}H ЯМР отсутствуют сигналы NH-протонов, а сигналы всех протонсодержащих групп сместились существенно в область более слабого поля.

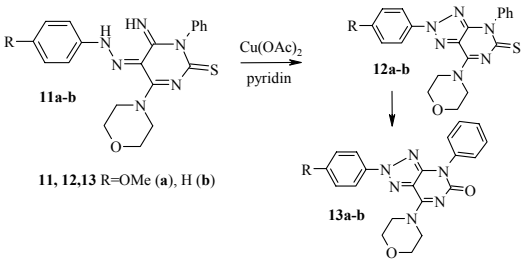


Схема 5

Однако молекулярная масса, в соответствии с данными масс-спектра, уменьшилась на 18 единиц. В ИК спектрах появилась полоса поглощения в области 1660 см$^{-1}$. Поскольку выделение продукта проводилось выливанием реакционной массы в лед и подкислением соляной кислотой, то можно предположить, что произошел гидролиз тио-группы. Таким образом, все это подтверждает, что реакция дегидрирования ацетатом меди привела к образованию 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло-[4,5-d]пиримидиновой бициклической системы.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системах хлороформ; хлороформ: ацетон :гексан (1:1:2); этилацетат :гексан (1:2). Спектры ^{1}H ЯМР получены на спектрофотометрах «Bruker WM–250» (250.13 MHz) и «Bruker DRX–400» (400 MHz для ^{1}H 100 MHz для ^{13}C), внутренний стандарт ТМС; масс–спектры зарегистрированы на спектрометре «Varian MAT 311A», ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в источник. Температуры плавления не скорректированы. Разделение и очистку веществ проводили с помощью жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 0.035-0.070 мм, 60Å (Acros Organics).

N-{2-Циано-2-[(4-метоксифенил)-гидразоно]-1-морфолин-4-ил-этил}-2,2,2-трифтор-ацетамид (7a)

Выход: 75,3 %. $T_{пл}$ = 149-151°C. Найдено, (%): C, 45.82, H, 2.84, N, 17.79. $C_{12}H_9N_4O_3F$. Вычислено, (%): C, 45.87, H, 2.89, N, 17.83. ИК-спектр, ν, (см$^{-1}$) : 3440 (NH), 2920, 2860 (CH), 2190 (CN), 1680, 1700 (CO). Масс-спектр, *m/z* (I , %): 314 (M^+ ; 2.29). Спектр ЯМР ^{1}H NMR (250 МГц, ДМСО-d6), δ, м.д., *J*/Гц : 8,74 (уш.с, 1H, NH); 7.73 и 7.40 (д и д, 1H, Ar, *J*=8.5 Гц); 7.50 (д, 1H, Ar, *J*=8.6 Гц); 7.08 и 6.84 (д и д, 1H, Ar, *J*=9.4 Гц); 6.89 (д, 1H, Ar, *J*=8.9 Гц); 4.16 (т, 1H, CH, *J*=4.4 Гц); 3.88 и 3.78 (с и с, 3H, OCH_3); 3.86-3.62 (м, 5H, CH).

Амид-[2-Циано-2-(4-метоксифенилазо)-1-морфолин-4-ил-винил] циклогексанкарбоновой кислоты (7b)

Выход: 54 %. $T_{пл}$ = 186-188 °C. Найдено, (%): C, 63.41, H, 6.79, N, 17.60. $C_{21}H_{27}N_5O_3$ Вычислено, (%): C, 63.46, H, 6.85, N, 17.62. Спектр ЯМР ^{1}H NMR (250 МГц, ДМСО-d6), δ, м.д., *J*/Гц : 10.24 (с, 1H, NH); 7.66-7.32 (м, 2H, Ar); 7.10-6.64 (м, 2H, Ar); 3.99-3.65 (м, 8H, CH); 3.80-3.33 (м, 1H, CH); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 2.07-0.88 (м, 10H, CH).

N-(2-Хлор-ацетил)-2-циано-2-[(4-метоксифенил)-гидразон]-ацетамида *(9)*

Выход: 37 %. $T_{пл}$ = 199-201°C. Найдено, (%): C, 48.88, H, 3.69, N, 18.95. $C_{12}H_{11}N_4O_3Cl$. Вычислено, (%): C, 48.91, H, 3.76, N, 19.01. ИК-спектр, ν, ($см^{-1}$) : 3440 (NH), 2980, 2930 (CH), 2220 (CN), 1690 (CO). Масс-спектр, *m/z* (I , %): 294 (M^+ ; 24.43). Спектр ЯМР ^{1}H NMR (250 МГц, ДМСО-d6), δ, м.д., *J*/Гц : 12.14 (уш.с, 1H, NH); 10.72 (с, 1H, NH); 7.66 и 6.90 (AA'XX', 4H, Ar, *J*=8 Гц); 4.66 (с, 2H, CH); 3.78 (с, 3H, OCH_3).

6-имино-4-морфолин-4-ил-1-фенил-5-(фенил-гидразоно)-5,6-дигидро-1H-пиримидин-2-тион (11b)

Выход: 64 %. $T_{пл}$ = 121-123°C. Найдено, (%): C, 61.18, H, 5.09, N, 21.40. $C_{20}H_{20}N_6OS$. Вычислено, (%): C, 61.21, H, 5.14, N, 21.41. ИК-спектр, ν, ($см^{-1}$) : 3440 (NH), 3050, 2910, 2850, (CH), 2340 (CN), 1530 (CO). Масс-спектр, *m/z* (I , %): 392 (M^+ ; 4.44). Спектр ЯМР ^{1}H NMR (250 МГц, ДМСО-d6), δ, м.д., *J*/Гц : 11.35 (уш.с, 1H, NH); 7.72-7.05 (м, 10H, Ar); 6.79 (уш.с, 1H, NH); 4.23-3.98 (м, 4H, CH); 3.93-3.63 (м, 4H, CH).

2-(4-Метокси-фенил)-7-Морфолин-4-ил-4-фенил-2,4-дигидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (13a)

Выход: 48 %. $T_{пл}$ = 255-257 °C. Найдено, (%): C, 62.30, H, 4.92, N, 20.75. $C_{21}H_{20}N_6O_3$. Вычислено, (%):C, 62.37, H, 4.98, N, 20.78. ИК-спектр, ν, ($см^{-1}$) : 3410 (NH), 3010, 2970, 2940, 2860, 2840 (CH), 2340 (CN), 1680 (CO). Масс-спектр, *m/z* (I , %): 404(M^+ ; 100,00). Спектр ЯМР ^{1}H NMR (400 МГц, ДМСО-d6), δ, м.д., *J*/Гц : 7.87 и 7.02 (AA'XX', 4H, Ar, *J*=8.5 Гц); 7.59-7.31 (м, 5H, Ar); 4.57-4.37 (м, 2H, CH); 4.09-3.96 (м, 2H, CH); 3.89-3.69 (м, 4H, CH); 3.82 (с, 3H, OCH_3).

7-Морфолин-4-ил-2,4-дифенил-2,4-дигидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (13b)

Выход: 86.14 %. $T_{пл}$ = 299-301°C. Найдено, (%):C, 64.09, H, 4.78, N, 22.39. $C_{20}H_{18}N_6O_2$. Вычислено, (%):C, 64.16, H, 4.85, N, 22.45. ИК-спектр, ν, ($см^{-1}$) : 3440 (NH), 3050, 2960, 2920, 2850, (CH), 2330 (CN), 1590 (CO).Масс-спектр, *m/z* (I , %): 374(M^+ ; 40,32).Спектр ЯМР ^{1}H NMR (400 МГц, ДМСО-d6), δ, м.д., *J*/Гц : 7.97 (д, 2H, Ar, *J*=7.5 Гц); 7.59-7.51 (м, 4H, Ar); 7.51-7.43 (м, 4H, Ar); 4.56-4.46 (м, 2H, CH); 4.04-3.97 (м, 2H, CH); 3.88-3.81 (м, 2H, CH); 3.81-3.74 (м, 2H, CH).

Библиографический список

1 .Arginine mimetics / Peterlin-Ma[illegible]ič L., Kikelj D. // Tetrahedron.-2001.-57-C.7073-7105.

2. From Imidazoles to Pyrimidines: New Inhibitors of Cytokine Release / Laufer S. A., Wagner G. K. // J.Med. Chem.-2002.-45.-C.2733-2740.

3. Farmaco.-1997.-52.-№1.-C.11-24.

4. Therapeutic Potential and Strategies for Inhibiting Tumor Necrosis Factor-α / Newton R. C. // J.Med.Chem.-1999.-42.-C.2295-2314.

5. The Chemistry of the Amidines / Shriner R. L. And Neumann F. W. // Chem. Rev. 1944, P. 353-425

6. Soh, C. H.; Chui, W. K. and Lam. Y. *J. Comb. Chem*. **2006**, *8*, 464.

7. Sakai, N.; Aoki, Y.; Sasada, T. and Konakahara, T. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 4705.

8. Baindur, N.; Chadha N. and Player M. R. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 653.

9. Hammond, M.C. and Bartlett, P.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3104.

10. Yoburn, J. C. and Baskaran, S. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3801.

11. Martin, S. W.; Romine, J. L.; Chen, L.; Mattson, G.; Antal-Zimanyi, I. A. and Poindexter, G. S. *J. Comb. Chem*. **2004**, *6*, 35. 12. Tinker, A. C.; Beaton, H.G.; Boughton-Smith, N.; Cook, T. R.; Cooper, S. L.; Fraser-Rae, L.; Hallam, K.; Hamley, P.; McInally, T.; Nicholls, D. J.; Pimm, D. A. and Wallace. A. V. *J. Med. Chem*. **2003**, *46*, 913.

13. Cesar, J. *J. Comb. Chem*. **2005**, 7, 517.

14. Li, B.; Chiu, K.-F. C.; Hank, R. F.; Murry, J.; Roth, J. and Tobiassen, H. *Org. Proc. Res. Dev.,* **2002**, *6*, 682.

15. Callahan, J. F.; Burgess, J. L.; Fornvald, J. A.; Gaster, L. M.; Harling, J. D.; Harrington, F. P.; Heer, J.; Kwon, C.; Lehr, R.; Mathur, A.; Olson, B. A.; Weinstock, J. and Laping, N. J. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 999.

16. Styskala, J.; Slouka, J.; Svecova, V. *Arkivoc* **2006**, (i) 68.

17. Fan Zhijin, Zhang Haike, Mi Na, Belskaya Nataliya Pavlovna, Bakulev Vasiliy Alekseevich. Triazole compounds, its preparation and application. Chinese Patent, Application No. 200810053717.7 (2008-07-02).

Региоселективная циклизация 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизинов

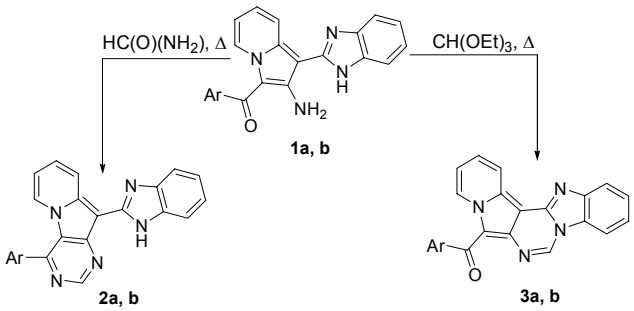
Хорошилов Г.Е., Сараева Т.А.

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 91011, Украина Тел. 8 (0642) 538394. E-mail: sara-chem@mail.ru

Циклизация 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизинов путем введения различных метиновых компонент протекает региоселективно, что доказано данными спектральных методов анализа.

Введение

Ранее нами была осуществлена циклизация 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизинов с использованием уксусного ангидрида[1]. Продолжая исследования в данной области нами были введены другие метиновые компоненты для изучения возможности региоселективного протекания реакции циклизации.



1-3a Ar = Ph, **1-3b** Ar = 4-$CH_3OC_6H_4$

Схема 1

Результаты и обсуждение

В ходе изучения химических свойств 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизинов **(1a, b)** мы обнаружили, что при взаимодействии последних с формамидом образуются соответствующие триконденсированные системы – пиримидо[4,5-b]индолизины **(2a, b)**. Замыкание пиримидинового цикла в этом случае протекает по амино- и карбонильной группам индолизина.

Однако, при использовании этилортоформиата либо муравьиной кислоты в присутствии уксусного ангидрида[1] в качестве метиновой компоненты замыкание пиримидинового цикла ощуществляется по аминогруппе индолизина и иминогруппе бензимидазола с образованием пятиконденсированных систем – индолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-a]бензимидазолов **(3a, b)** (Схема 1).

Экспериментальная часть

10-(1*H*-Бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-арилпиримидо[4,5-*b*]индолизины 2a, b (общая методика).

Суспензию соответствующего индолизина **1 (a, b)** (2.5 ммоль) в формамиде (15 мл) кипятят в течение 1 часа. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой (1 мл) и формамидом (5 мл). Кристаллизуют из этанола.

10-(1*H*-Бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-фенилпиримидо[4,5-*b*]индолизин (2a).

Выход 68 %, т. пл. 224 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3488 (NH).

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 12.31 с (1H, NH), 9.23 с (1 H, H-2), 9.13 д (1H, *J* = 9.2 Гц, H-9), 8.21 д (1H, *J* = 6.9 Гц, H-6), 7.77-7.58 м (8H, $H_{аром}$), 7.16-7.12 м (2H, $H_{аром}$), 6.82 т (1H, *J* = 6.9 Гц, H-7). Найдено, %: C 76.51; H 4.09; N 19.43. $C_{23}H_{15}N_5$. Вычислено, %: C 76.44; H 4.18; N 19.38.

10-(1*H*-Бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-(4-метоксифенил)пиримидо[4,5-*b*]индолизин (2b).

Выход 83 %, т. пл. 258-260 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3446 (NH).

Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 12.32 с (1H, NH), 9.26 с (1H, H-2), 9.04 д (1H, *J* = 10.0 Гц, H-9), 8.36 д (1H, *J* = 8.0 Гц, H-6), 7.97-7.52 м (5H, $H_{аром}$), 7.20-7.14 м (2H, $H_{аром}$), 7.03 т (1H, *J* = 8.0 Гц, H-7), 3.90 с (3H, OCH_3). Найдено, %: C 73.70; H 4.31; N 17.95. $C_{24}H_{17}N_5O$. Вычислено, %: C 73.64; H 4.38; N 17.89.

1-ароилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол 3a, b (общая методика).

Соответствующий индолизин **1 (a, b)** (1 ммоль) кипятят 4 часа в 8 мл этилортоформиата. Реакционную смесь охлаждают при комнатной температуре и отгоняют этиловый спирт. На следующий день осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Кристаллизуют из уксусной кислоты.

1-бензоилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол (3a).

Выход 91 %, т. пл. 285 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1672 (CO). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 9.92 д (1H, *J* = 6.9 Гц, H-13), 9.60 с (1H, H-3), 8.62 д (1H, *J* = 8.4 Гц, H-10), 8.26 д (1H, *J* = 8.0 Гц, H-5), 7.73-7.87 м (5H, $H_{аром}$), 7.40-7.54 м (3H, $H_{аром}$), 7.04 д (2H, *J* = 8.7 Гц, H-3'$_{аром}$, H-5'$_{аром}$). Найдено, %: C 76.29; H 3.81; N 15.51. $C_{23}H_{14}N_4O$. Вычислено, %: C 76.23; H 3.89; N 15.46. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 362 $[M]^+$ (100).

1-(4-Метоксибензоил)индолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол (3b).

Выход 94 %, т. пл. 284 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1668 (CO). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 9.90 д (1H, *J* = 7.1 Гц,

H-13), 9.59 с (1H, H-3), 8.58 д (1H, J = 8.3 Гц, H-10), 8.25 д (1H, J = 8.1 Гц, H-5), 7.78-7.89 м (4H, $H_{аром}$), 7.41-7.52 м (3H, $H_{аром}$), 7.06 д (2H, J = 8.8 Гц, H-3'$_{аром}$, H-5'$_{аром}$), 3.89 с (3H, CH_3O). Найдено, %: C 73.51; H 4.20; N 14.23. $C_{24}H_{16}N_4O_2$. Вычислено, %: C 73.44; H 4.11; N 14.29. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 392 $[M]^+$ (100).

Библиографический список

1 Хорошилов Г.Е., Сараева Т.А., Кузнецов К.Ю. // *Химия гетероциклических соединений.*. **2008**. *№ 7*. С. 1109.

Термопрограммируемая десорбция монооксида углерода на кобальтсодержащих катализаторах

Селезнев А.С.,*[а] Еранкин С.В., Петров Л.А.,[а] Кононенко В.И.,[б] Чупова И.А.[б]

[а] *Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620219, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20, Екатеринбург. Факс: (343)374-11-89; тел: (343)362-35-38;*
E-mail: sas@ios.uran.ru
[б] *Институт химии твердого тела УрО РАН, 620041, ул. Первомайская, 91, Екатеринбург.*
Факс: (343) 374-44-95; тел: (343) 374-59-23; E-mail: kononenko@ihim.uran.ru

С целью поиска потенциально активных каталитических систем превращений монооксида углерода на основе сплавов ультрадисперсного алюминия с редкоземельными металлами (Ce, Sm, Ga) были приготовлены кобальтсодержащие катализаторы. Методом термопрограммируемой десорбции изучена адсорбция монооксида углерода на поверхности кобальтсодержащих катализаторов и показана перспективность их дальнейшего изучения в качестве катализаторов синтеза Фишера-Тропша

Введение

На сегодняшний день большое внимание уделяется исследованию катализаторов синтеза жидких углеводородов, содержащих в своем составе в качестве активного компонента кобальт[1]. Несмотря на то, что кобальтовые катализаторы широко используются в промышленности, до сих пор в литературе мало освещена связь физико-химических свойств катализаторов (текстура, способность к восстановлению, кислотные свойства и особенности адсорбции CO и H_2) с каталитическим поведением их в синтезе Фишера-Тропша (СФТ). Авторы ряда работ[2-6] пытались повысить активность и селективность катализаторов путем введения промоторов. Значительно меньше изучено модифицирование носителя катализаторов. В качестве модификаторов для катализаторов СФТ применяют металлы платиновой группы[7], щелочные[8] и редкоземельные металлы (РЗМ)[9]. В то же время исследования[10-14] системы Co/Al_2O_3 показали наличие сильного взаимодействия металл-носитель. Недавно[15] было установлено, что на электронное строение металлического компонента заметно влияют взаимодействия следующих типов: металл - поверхностные гидроксильные группы, металл - основные центры и металл - льюисовские центры.

В данной работе исследована адсорбция монооксида углерода методом термопрограммируемой десорбции (ТПД) с целью изучить введение в качестве промоторов редкоземельных металлов (Ce, Sm, Ga) в порошки сплавов ультрадисперсного алюминия, используемого в качестве носителя для приготовления кобальтсодержащих катализаторов.

Результаты и обсуждение

Ранее авторы[13,14,16] выдвинули двухцентровую модель Co-катализатора СФТ. Согласно этим представлениям, центрами первого типа являются кристаллиты металлического кобальта. На них CO адсорбируется диссоциативно и затем гидрируется в метан. Центрам первого типа отвечает пик с Tmax в области 250-350°C, на этих же центрах происходит реакция диспропорционирования CO, приводящая к зауглероживанию катализатора. Центрам второго типа отвечает пик - Tmax < 250°C, данные центры представляют собой границу между металлическим кобальтом и оксидной фазой на поверхности катализатора. Они ответственны за рост углеводородной цепи. Присутствие таких центров на поверхности кобальтовых катализаторов является необходимым условием синтеза жидких углеводородов из смеси CO и H_2. Обнаружить типы адсорбции CO на поверхности возможно по спектру ТПД CO. По соотношению площадей пиков можно судить о доле каждого из типов центров и, соответственно, предсказывать каталитическое действие контакта[17].

Из данных табл. 1 видно, что введение в состав

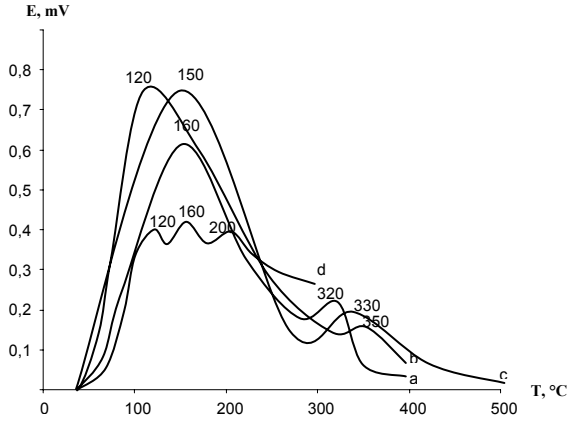


Рис. 1. Спектры ТПД: a – 10%Co/Al-УДП,
b - 10%Co/Al-УДП + 0.1%Ce,
c - 10%Co/Al-УДП + 0.1%Sm,
d - 10%Co/Al-УДП + 0.1%(Ce + Ga)

носителя в качестве промотирующей добавки церия приводит к смещению Tmax первого десорбционного пика в низкотемпературную область, а второго – в высокотемпературную

область. С добавлением галлия к церию кривая ТПД делится на три пика с различными максимумами по температуре. Это свидетельствует о том, что на поверхности катализатора имеются три различных каталитических центра (рис. 1). Кроме того, с добавкой галлия почти в 4 раза уменьшилась доля центров слабой адсорбции CO, что предполагает снижению каталитической активности данного образца в синтезе жидких углеводородов по сравнению с Ce - промотированным катализатором.

Катализатор с промотирующей добавкой самария судя по спектру ТПД обладает большей долей слабосвязанных центров адсорбции CO, отсюда можно сделать вывод, что он до обладает теми же свойствами что и катализатор промотированный церием.

Таблица 1. Спектры ТПД катализаторов

10%Co/Al-УДП

Промотор (0.1 масс. %)	Tmax пика, °C (относительная площадь, %)		
	Пик I	Пик II	Пик III
----	160 (81.9)	320 (14.2)	–
Ce	120 (85.8)	350 (14.2)	–
Sm	150 (78,8)	330 (21,2)	–
(Ce + Ga)	120 (20.5)	160 (35.7)	200 (43.8)

Таким образом, присутствие редкоземельных металлов (Ce, Sm, Ga) в составе носителя на основе сплава ультрадисперсного алюминия приводит к увеличению слабосвязанных центров адсорбции CO на поверхности кобальтсодержащих катализаторов. Показано, что среди трех исследованных редкоземельных добавок, две - церий и самарий, являются наиболее эффективными промоторами.

Экспериментальная часть

Ультрадисперсные порошки алюминия со сплавами РЗМ и кобальтовые катализаторы на их основе были получены по методике работы[18].

Исследования катализаторов методом ТПД проводили на установке **BI-SORBchemo2** (разработка Института катализа СО РАН им. Г.К. Борескова) газохроматографического типа с U-образным кварцевым реактором, в качестве детектора использовали катарометр. Нагрев реактора осуществляли с помощью электронного программатора температуры. Сигнал от катарометра через АЦП поступал на компьютер и обрабатывался с помощью программы «Хемосорб». Одновременно через второй канал АЦП регистрировали показания от термопары, измеряющей температуру в реакторе.

Навеску катализатора помещали в реактор и восстанавливали в течение одного часа при температуре 400°C и объемной скорости H_2 3000 $ч^{-1}$. Затем водород заменяли на гелий и отдували образец в течение одного часа гелием при температуре 400°C. После этого реактор охлаждали до комнатной температуры и вводили в ток газа-носителя импульсы монооксида углерода, пока не прекращалось поглощения CO образцом.

После насыщения катализатора температуру реактора поднимали от комнатной до 500°C со скоростью 15-30°C/мин и регистрировали спектр ТПД, Площадь десорбционных пиков рассчитывали после разделения экспериментальной кривой ТПД на отдельные пики с помощью программы «Microcal Origin».

Библиографический список

1 Крылов О.В., Киселев В.Ф. *Адсорбция и катализ на переходных металлах и их оксидах.* Москва: Химия, **1981**, 288 с.
2 Iglesia E., Soled S.L., Fiato R.A., and Via G.H. // *Journal of Catalysis.* **1993**. *V. 143*. P. 345.
3 Iglesia E., Soled S.L., and R.A. Fiato. // *Journal of Catalysis*. **1992**. *V. 137*. P. 212.
4 Hillmen A.M., Schanke D., and Holmen A. // *Catalysis Letters*. **1996**, *V. 38*. P. 143.
5 Holmen A., Schanke D., Vada S., Blekkan E.A., Hillmen A.M., and Hoff A. // *Catalysis Letters*. **1995**, *V. 156.* P 85.
6 Oukasi R., Singleton A.H., and Goodwin J.G. // *Applied Catalysis. A: General*. **1999**, *V. 186*. P. 129.
7 Tsubaki N., Sun Sh., Fujimoto K. // *Journal of Catalysis.* **2001**. *V. 199*. P. 236.
8 Raje F.P., O' Brein P.J., Davis B. H. // *Journal of Catalysis*. **1998**. *V. 180*. P. 36.
9 United States Patent 4.657.885 Cerium Promoted Fischer-Tropsch Catalysts. / Fiato R.A., Soled S.L. **1987**.
10 Lapidus A., Krylova A., Kazanskii V., Borovkov V., Zaitsev A., Rathousky J., Zulkal A., and Jancalkova M. // *Applied Catalysis. A: General*. **1991**, *V 73*. P. 65.
11 Lapidus A., Krylova A., Rathousky J., Zulkal A., and Jancalkova M. // *Applied Catalysis. A: General*. **1992**, *V 80*. P. 1.
12 Rathousky J., Zulkal A., Lapidus A., and Krylova A. // *Applied Catalysis. A: General*. **1991**, *V.79*. P. 167.
13 Zowtaik J.M., Bartholomew C. // *Journal of Catalysis.* **1983**, *V. 83*. P. 107.
14 Reuel R.C., Bartholomew C. // *Journal of Catalysis.* **1984**, *V 85*. P. 63.
15 Михайлов М.Н., Жидомиров Г. М., Крылова А. Ю. // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. **2005**. С. 2194
16 Лапидус А.Л. // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. **1991**. С. 2681.
17 Dry M.E. // *Applied Catalysis. A: General.* **1996**, *V. 138.* P. 319.
18 Kononenko V.I., Chupova I.A., Shevchenko V.G., Chupahin O.N., Petrov L.A., Seleznev A.S. // The Proceedings for the 36th ISTC Japan Workshop on Catalysis in Russia/CIS, Tokyo, Japan. **December 5. 2005**. P. 58.

Превращения 2-арилазо-1-винилпирролов в кислых средах: синтез 2-метилхинолинов

Сенотрусова Е.Ю.

Иркутскаий институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск. Факс: 3952 419-346; тел: 3952 425 931; E-mail: hloya117@mail.ru

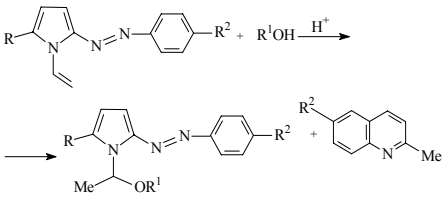
Найдено, что 2-арилазо-1-винилпирролы **1-5** реагируют с эквимольным количеством трифторуксусной кислотой (ТФУК) в бензоле (кипячение, 2-5 ч), селективно образуя 2-метилхинолины **9-11** с выходами до 56%. Установлено, что образование 2-метилхинолинов происходит с участием 2-арилазо- и 1-винильной групп.

Введение

В настоящее время возрастает роль арилазопиррольных красителей как исходных веществ в дизайне материалов для передовых технологий. Соединения этого класса используются для синтеза полисопряженных полимеров с узкой запрещенной зоной [1,2], обладающих полупроводниковыми свойствами [3, 4, 5]. Способная к *E-Z*-изомеризации азогруппа между пиррольной и арильной частями молекулы придает им свойства молекулярных переключателей, что может быть использовано в дизайне новых материалов для записи и хранения информации [6]. Пушпульный характер молекул арилазопирролов (донорный пиррольный фрагмент и акцепторная арилазогруппа, находящиеся в одной цепи сопряжения) обеспечивает проявление ими нелинейно-оптических (НЛО) свойств, что используется в создании новых оптических хромофоров и регистрирующих сред [7].Теоретические исследования (DFT) [8] подтверждают, что энергия возбуждения систем, содержащих пиррольное и ароматическое кольца, разделенные -N=N-связью, значительно ниже, чем у непосредственно связанных π-систем. Это дает дополнительные возможности для поиска материалов с улучшенными электронными и оптическими свойствами.

Результаты и обсуждение

Недавно мы разработали простой и эффективный способ введения арилазогруппы во второе положение пиррольного кольца 1-винилпирролов [9], легко получаемых из кетоксимов и ацетилена [10, 11]. Ставшие теперь доступными 2-арилазо-1-винилпирролы открывают новые возможности их дальнейшей функционализации, а, следовательно, и новые горизонты их практического использования.



R = H, Me, Ph; R^1 = H, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu; R^2 = H, EtO

Схема 1

Нами была изучена реакция электрофильного присоединения спиртов к 2-арилазо-1-винилпирролам (катализ CF_3COOH) и установлено, что, наряду с ожидаемыми аддуктами в качестве побочного продукта, неожиданно образуется 2-метилхинолин (**схема 1**) [12]. Специальными экспериментами было показано, что для формирование молекулы последнего необходимо наличие в пиррольном кольце как арилазозаместителя, так и 1-винильной группы.

Известно, что 2-метилхинолины – синтетические интермедиаты многих медицинских препаратов, включая антибактериальные, антималярийные и антираковые, а также препараты, предотвращающие свертывание крови [13]. 8-Гидрокси-2-метилхинолин

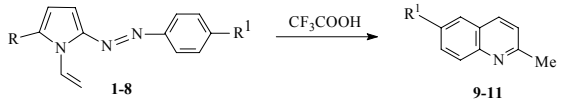


Схема 2

используют в синтезе метилового эфира лаведамицина [14, 15] - представителя антираковых алкалоидов [16]. Конденсация 2-метилхинолина с ароматическими альдегидами приводит к образованию стирилхинолинов, некоторые из которых являются ингибиторами ВИЧ-интегразы [17].

В настоящей работе детально изучена реакция 2-арилазо-1-винилпирролов с кислотами, расширены области ее применения, найдены условия селективного синтеза 2-метилхинолинов.

Мы нашли, что 2-арилазо-1-винилпирролы **1-5** реагируют с эквимольным количеством трифторуксусной кислотой (ТФУК) в бензоле (кипячение, 2-5 ч), селективно образуя 2-метилхинолины **9-11** (**схема 2**) с выходами до 56%.

Образование 2-метилхинолинов **9-11** (**схема 3**) включает, по-видимому, протонирование азогруппы, образование циклического катиона **А** с участием 1-винильного заместителя, перенос винильной группы на "анилиновый" атом азота, прототропное превращение катиона **Б** в иминиевый катион **В**, его присоединение к 1-винильной группе второй молекулы 1-винил-2-фенилазопиррола и, наконец, замыкание образовавшегося катиона **Г** в тетрагидрохинолиновый катион **Д**. Ароматизация последнего с отщеплением

Таблица 1. Реакция 2-арилазопирролов 1-8 с трифторуксусной кислотой (1 ммоль азопиррола 1-8, 1 ммоль CF_3COOH, бензол, 80 °C, 5 ч)

Азопиррол	R	R^1	Конверсия 1-8, %	Выход 2-метилхинолинов, %
1	H	H	100	**9**, 32
2	H	Br	100	**10**, 44
3	H	OEt	100	**11**, 54
4	H	NO_2	72	не образуется
5	H	2,5-диCl	76	не образуется
6	Me	H	92	**9**, 44
7	Me	Br	97	**10**, 56
8	Ph	H	45	**9**, 21

2-фенилазопиррола и протонированного 2-имино-2*H*-пиррола приводит к 2-метилхинолинам.

Методом ЯМР ^1H, ^{13}C и ^{15}N установлено, что местом первоначального протонирования действительно является атом азота N-3 (**схема 3**).

Характер влияния строения 2-арилазо-1-винилпирролов на выход 2-метилхинолинов также хорошо соответствует предлагаемой схеме 3 (табл.). Так, донорные заместители в арилазогруппе (R = Br, OEt) в азопирролах **2**, **3** в большей степени способствуют протеканию изучаемой реакции – выходы хинолинов **10** и **11** составляют 44 и 54%, соответственно, по сравнению с азопирролом **1** (R = H) (выход хинолина **9** – 32%). В том же направлении действует эффект Me-группы в положении 5 пиррольного кольца, выход хинолина **9** увеличивается от 32 до 44% (ср. азопирролы **1** и **6**, **табл. 1**), а также от 44 до 56% для хинолина **10** (ср. азопирролы **2** и **7**, **табл.** 1). Фенильный заместитель в азопирроле **8** (**табл 1**.) в соответствии с его электроноакцепторным эффектом в значительной степени снижает его реакционную способность. Это подтверждается тем фактом, что за 5 ч конверсия азопиррола **8** не превышает 45%, а выход 2-метилхинолина **9** составляет лишь 21%.

Следует отметить, что увеличение продолжительности реакции до 7-10 ч для азопирролов **4-8** приводит к их полной конверсии, при этом препаративные выходы 2-метилхинолинов **9-10** падают, а в случае пирролов **4** и **5** хинолин вообще не образуется. Вероятно, этот результат является следствием углубления побочных процессов полимеризации.

Таким образом, изучена реакция 2-арилазо-1-винилпирролов с трифторуксусной кислотой, приводящая к образованию 2-метилхинолинов, формирование которых происходит с участием 2-арилазо- и 1-винильной групп.

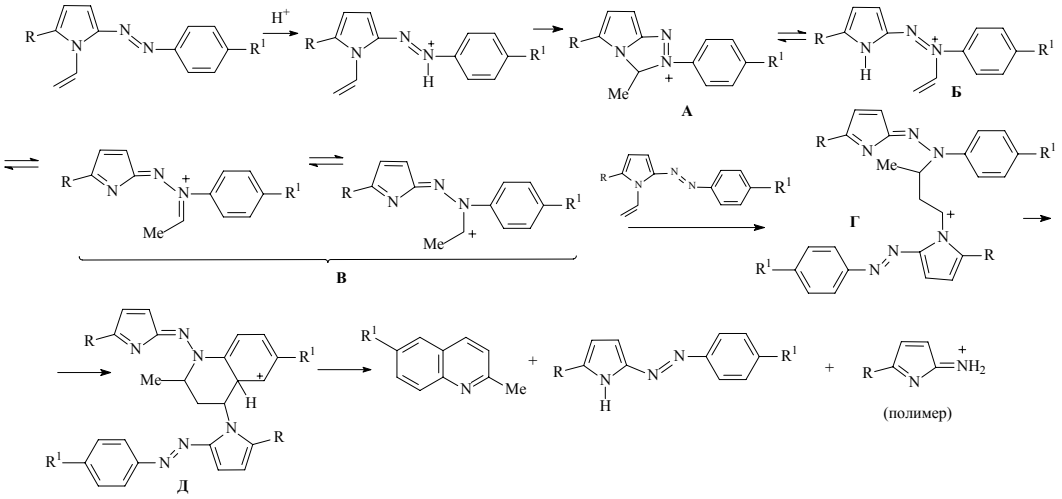


Схема 3

Библиографический список

1. Nero J.D., Laks D. Synthetic Met. – 1999. - V. 101., № 1-3, - P. 440-441.
2. Zhu Z., Wang Y., Lu Y. Macromolecules. 2003. V. 36,№ 24. P. 9585-9593
3. Langley P. J., Davis F. J., Mitchell G. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. - 1997. – P. 2229-2239.
4. Audebert P., Sadki, S., Miomandre F., Hapiot P., Chane-Ching K. New J. Chem. – 2003. - V. 27. – P. 798-804.
5. Audebert P., Kamada K., Matsunaga K., Ohta K. Chem. Phys. Lett. – 2003. – V. 367, № 1 – P. 62-71.
6. Ludwig R., Fresenius J. Anal. Chem. – 2000. - V. 367. – P. 103-128.
7. *. Facchetti A., Abbotto A., Beverina L., van der Boom M.E., Dutta P., Evmenenko G., Marks T.J., Pagani G.A. Chem. Mater. – 2002. – V.14. – P. 4996-5005.

8. Wang Y., Ma J., Jiang Y. J. Phys. Chem. A. – 2005. – V. 109. – P. 7197-7206.
9. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Vasil'tsov A.M., Zaitsev A.B., Smolyanina N.S., Senotrusova E.Yu., Afonin A.V., Ushakov I.A., Petrushenko K.B., Kazheva O.N., Dyachenko O.A., Smirnov V.V., Schmidt A.F., Markova M.V., Morozova L.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4021
10. Трофимов Б.А., Михалева А.И. N-Винилпирролы. Новосибирск: Наука, **1984**, 262с.
11. Trofimov B.A. In The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Part 2, Vinylpyrroles, Ed. R.A. Jones, N.-Y.: Wiley, **1992**, 48, 131.
12. Шмидт Е.Ю., Сенотрусова Е.Ю., Ушаков И.А., Процук Н.И., Михалева А.И., Трофимов Б.А. ЖОрХ. 2007, 43, № 10, 1502-1508
13. Liou S.S.; Zhao Y.L.; Chang Y.L.; Teng C.M.; Tzeng C.C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1777
14. Behforouz, M.; Gu, Z.; Cai, W.; Horn, M. A.; Ahmadian, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7089.
15. Behforouz, M.; Merriman, R. L. U.S. Patent 5,646,150, July 8, **1994**.
16. Bringmann, G.; Reichert, Y.; Kane, V. V. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3539.
17. Normand-Bayle, M.; Benard, C.; Zouhiri, F.; Mouscadet, J.-F,; Leh, H.; Thomas, C.-M.; Mbemba, G.; Desmaele, D.; d'Angelo, J. *Bioorg. Med. Chem.. Lett.* **2005**, 15, 4019

1-Винилпиррол-2-карбонитрилы*

Иванов А.В.,[а] Скитальцева Е.В. *[б]

[а] *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1. Факс: (395 2) 419 346; тел: (395 2) 425 931; E-mail: ivanov@irioch.irk.ru.*
[б] *Иркутский государственный университет, 664003 Иркутск, ул. Карла Маркса, 1*

1-Винилпиррол-2-карбонитрилы синтезированы дегидратацией 1-винилпиррол-2-карбальдегидоксимов реакцией с уксусным ангидридом (90-100 °С, 5 ч, выход 83-92%). На примере 1-винил-2-фенилпиррола реализован однореакторный синтез 1-винилпиррол-2-карбонитрилов непосредственно из 1-винилпирролов последовательной их обработкой комплексом ДМФА/$(COCl)_2$, системой $NH_2OH{\cdot}HCl/NaOAc$ и уксусным ангидридом (выход 58%).

Введение

Пирролкарбонитрилы широко используются в направленном органическом синтезе.[1] Они являются прекурсорами различных гетероциклических ансамблей,[2] обладающих высокой и специфической биологической активностью, что делает их перспективными для применения в медицине [3,4,5]. Отдельные представители пирролкарбонитрилов обладают высокой инсектицидной активностью и нашли широкое применение в сельском хозяйстве.[6] На основе пиррол-2-карбонитрила синтезирован бис(2-пирролил)-1,2,4,5-тетразин – мономер для получения органических проводников с узкой запрещенной зоной, флуоресцентных материалов, сенсоров и нелинейнооптических материалов.[7]

Несмотря на интенсивное развитие химии пирролкарбонитрилов их N-винильные производные до последнего времени оставались неизвестными. Между тем, введение винильного заместителя в пиррольное кольцо пиррол-2-карбонитрилов принципиально повышает их синтетический потенциал и открывает новые возможности для получения полимеров пиррольного ряда – органических проводников и оптоэлектронных материалов.

Результаты и обсуждение

Известная методика дегидратации пиррол-2-карбальдегидоксима и его 1-метильного производного кипячением в уксусном ангидриде (137 °С, 20 мин)[8] в случае оксимов 1-винилпиррол-2-карбальдегидов оказалась малоэффективной: выходы 1-винилпиррол-2-пирролкарбонитрила и 1-винил-5-фенилпиррол-2-пирролкарбонитрила составили 39 и 37%, соответственно. Причина этого – известная чувствительность двойной связи N-винилпирролов к кислотным реагентам.

Выходы 1-винилпиррол-2-карбонитрилов, получаемых дегидратацией под действием уксусного ангидрида, удалось существенно повысить

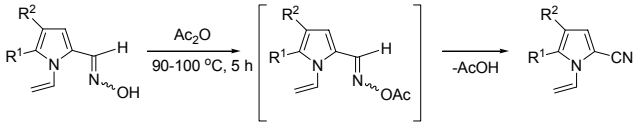


Схема 1

практически до количественного (83-92%) при снижении температуры реакции (90-100 °С, 5 ч) (Схема 1).

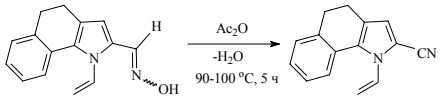


Схема 2

В этих условиях 1-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индол-2-карбонитрил получен с выходом 89% (Схема 2).

Обращает на себя устойчивость синтезированных 1-винилпиррол-2-карбонитрилов при длительном нагревании (90-100 °С, 5 ч) в присутствии уксусной кислоты, которая вызывает, как известно, легкую олигомеризацию других N-винилпирролов (20-25 °С, 2 ч).[9] Это свидетельствует о резком снижении электронной плотности как в пиррольном кольце, так и на двойной связи винильной группы под действием электроотрицательной нитрильной группы.

Препаративно привлекательным является однореакторный мультикомпонентный синтез, включающий последовательную обработку пирролов комплексом ДМФА/$(COCl)_2$ и гидрохлоридом

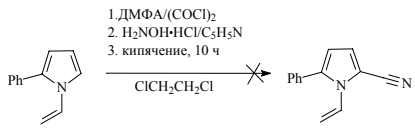


Схема 3

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Президентом РФ ведущих научных школ (грант НШ-263.2008.3), Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ-ГФЕН № 06-03-39003) и Президиума РАН (проект № 8.20).*

гидроксиламина в присутствии пиридина.[10] Однако применительно к 1-винилпирролам этот метод оказался неэффективным (полное осмоление) (Схема 3).

Однако однореакторный синтез 1-винилпиррол-2-

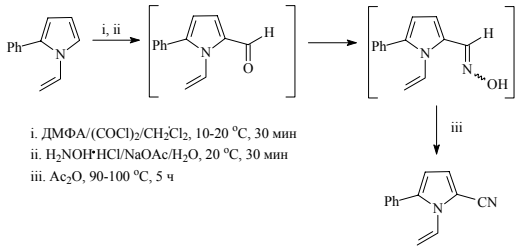


Схема 4

карбонитрилов из 1-винилпирролов оказался возможным при замене пиридина на ацетат натрия с добавлением уксусного ангидрида. В случае 1-винил-2-фенилпиррола выход нитрила составил 58%, что на 8% выше, чем с предварительным выделением промежуточного 1-винил-5-фенилпиррол-2-карбальдегида (Схема 4).

Строение синтезированных пирролкарбонитрилов соответствует данным ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N и данным элементного анализа. В ИК спектрах синтезированных соединений наблюдаются интенсивные полосы валентных колебаний нитрильной (ν, C≡N, 2200-2215 $см^{-1}$) и винильной (ν, C=C, 1637-1646 $см^{-1}$) групп. Сигналы ядер углерода нитрильных групп в спектрах ЯМР ^{13}C находятся в области 112-114 м.д., а атомов азота -111 – -110 м.д. В УФ-спектрах синтезированных нитрилов наблюдаются полосы поглощения 280-315 нм, log ε = 4.02-4.07. Все исследованные 1-винилпиррол-2-карбонитрилы флуоресцируют (λ_{max} эмиссии 352-378 нм, Стоксов сдвиг 60-72 нм) при облучении светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения.

Так образом, разработан эффективный метод синтеза ранее неизвестных 1-винилпиррол-2-карбонитрилов – новой группы функционализированных пирролов – дегидратацией оксимов нагреванием с уксусным ангидридом. На примере 1-винил-2-фенилпиррола реализован однореакторный синтез 1-винилпиррол-2-карбонитрилов непосредственно из 1-винилпирролов путем их последовательной обработки комплексом ДМФА/$(COCl)_2$, системой NH_2OH HCl/NaOAc и уксусным ангидридом. Полученные 1-винилпиррол-2-карбонитрилы интенсивно флуоресцируют в области 352-378 нм и являются перспективными строительными блоками для синтеза новых соединений пиррольного ряда и дизайна материалов для оптоэлектронных устройств.

Библиографический список

1 (a) Dang Q., Gomez-Galeno J.E. // *The Journal of Organic Chemistry*. **2002**. *V. 67*. P. 8703; (б) Hodous B.L., Fu G.C. // *Journal of the American Chemical Society*. **2002**. *V. 124*. P. 10006; (в) Soloducho J., Doskocz J., Cabaj J., Roszak S. // *Tetrahedron*. **2003**. *V. 59*. P. 4761; (г) Fu G.C. // *Accounts of Chemical Research*. **2004**. *V. 37*. P. 542.

2 (a) Yu M., Pantos G.D., Sessler J.L., Pagenkopf B.L. // *Organic Letters*. **2004**. *V. 6*. P. 1057; (б) Touré B.B., Lane B.S., Sames D. // *Organic Letters*. **2006**. *V. 8*. P. 1979.

3 (a) Bovy P.R., Reitz D.B., Collins J.T., Chamberlain T.S., Olins G.M., Corpus V.M., McMahon E.G., Palomo M.A., Koepke J.P., Smits G.J., McGraw D.E., Gaw J.F. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1993**. *V. 36*. P. 101; (б) Campiani G., Cappelli A., Nacci V., Anzini M., Vomero S., Hamon M., Cagnotto A., Fracasso C., Uboldi C., Caccia S., Consolo S. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1997**. *V. 40*. P. 3670; (в) Sawada Y., Kayakiri H., Abe Y., Imai K., Mizutani T., Inamura N., Asano M., Aramori I., Hatori C., Katayama A., Oku T., Tanaka H. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **2004**. *V. 47*. P. 1617.

4 Ивонин С.П., Лапандин А.В., Штамбург В.Г. // *Химия Гетероциклических Соединений*. **2005**. С. 1805.

5 Loader C. E., Anderson H. J. // *Canadian Journal of Chemistry*. **1981**. *V. 59*. P. 2673.

6 Hughes T.V., Cava M. P. // *The Journal of Organic Chemistry*. **1999**. *V. 64*. P. 313.

7 Dohi T., Morimoto K., Takenaga N., Goto A., Maruyama A., Kiyono Y., Tohma H., Kita Y. // *Journal of Organic Chemistry*. **2007**. *V. 72*. P. 109.

8 Anderson H.J. // *Canadian Journal of Chemistry*. **1959**. *V. 37*, P. 2053.

9 Морозова Л.В., Михалева А.И., Маркова М.В., Собенина Л.Н., Трофимов Б.А. *Известия АН. Серия химическая*. **1996**. P. 423.

10 Barnett G.H., Anderson H.J., Loader C.E. // *Canadian Journal of Chemistry*. **1980**. *V. 58*. P. 409.

Конкурентное нитрование бензола и толуола в бинарной среде CCl_4:Ac_2O = 0.9:0.1 в политермических условиях

Смелова Т.В., Вирзум Л.В., Крылов Е.Н.

Ивановский государственный университет, г. Иваново, ул. Ермака, 39 E-mail: tanya.smelova@mail.ru

Исследована реакционная способность пары бензол-толуол в политермических условиях. Позиционная селективность (*орто-/пара-* соотношение) изменяется с течением времени не значительно, в то время как субстратная (K_t/K_b) колеблется в пределах 11.3 ÷ 63.1при температурах 32 и 35 °С. При этих температурах наблюдаются экстремальные изломы на графике в координатах уравнения Аррениуса, что может свидетельствовать об изменении сольватной оболочки реагентов, и как следствие активационных параметров бензола и толуола. По соотношению субстратной и позиционной селективностей можно предположить о вероятной реализации механизма одноэлектронного переноса - *SET*

Введение

Растворители как средства управления реакциями представляют несомненный интерес в связи с большими возможностями вследствие универсальности метода. Использование бинарных растворителей позволяет управлять специфической и неспецифической сольватацией, что в свою очередь влияет на субстратную и позиционную селективность процессов. Реакции электрофильного замещения в алкилбензолах представляют интерес как в теоретическом плане, так и с практической стороны иследствие применимости продуктов замещения и возможностей углубления знаний о механизмах указанных реакций. Для реакции нитрования, являющейся типичным представителем реакций S_E2-Ar, недостаточно систематических исследований в бинарных растворителях.

Результаты и обсуждение

Задача данного исследования - определение субстратной и позиционной селективности реакции конкурентного нитрования бензола и толуола в политермических условиях для бинарной среды CCl_4(S1) : Ac_2O(S2) = 0.9:0.1 (моль\моль). Мольное соотношение реагентов во всех сериях выдерживалось по соотношению: PhH : MePh : HNO_3 : S1 : S2 = 1.07 : 1.00 : 1.44 : 24.16 : 4.06.

Обращает на себя внимание тот факт, что значительное изменение субстратной селективности во времени наблюдается для температуры 35 и более

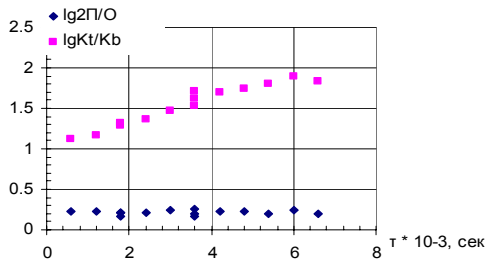
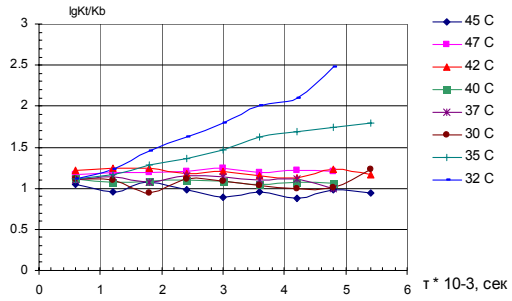


Рис.1 Изменение субстратной и позиционной селективностей во времени при 35 ^{0}C

заметно при 32 °С (рис.2) именно при этих температурах наблюдаются изломы на графике в координатах уравнения Аррениуса (рис. 3).

Экспериментально наблюдаются достаточно заметные и выходящие за рамки вероятных ошибок изменения субстратной селективности реакции. Использование величин субстратной селективности,



X

Рис.2 Субстратная селективность при нитровании толуола и бензола в бинарной среде CCl_4:Ac_2O = 0.9:0.1 при разных температурах.

определенных экстраполяцией на момент времени τ=0, показывает, что отклонения от линейности наблюдаются в малом масштабе. Тем не менее наблюдается группа точек при температурах 30, 32, 42^0 и 45°С, которые отклоняются от общей выборки.

График в координатах уравнения Аррениуса обнаруживает экстремальную зависимость относительной константы скорости (lgKt/Kb) от обратной температуры (1000/T) с максимумом около 30-35^{0}С, что согласуется с представлением об изменении структурирования растворителей в этой области температур и преобладании сольватационных эффектов в ориентации электрофила над электронными, поскольку величина lg2П/О увеличивается при увеличении размера алкильного заместителя[1].

Экстремальный характер зависимостей в координатах уравнения Аррениуса может быть обнаружен только при использовании корреляционного анализа зависимостей субстратной селективности от времени и экстраполяции этих величин на нулевой момент

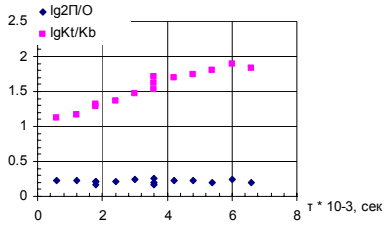
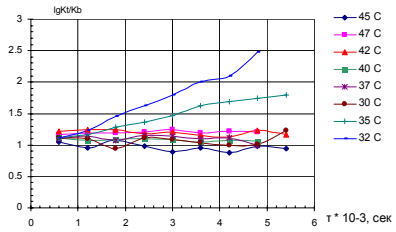


Рис.1 Изменение субстратной и позиционной селективностей во времени при 35 ^{0}C



X

Рис.2 Субстратная селективность при нитровании толуола и бензола в бинарной среде CCl_4:Ac_2O = 0.9:0.1 при разных температурах.

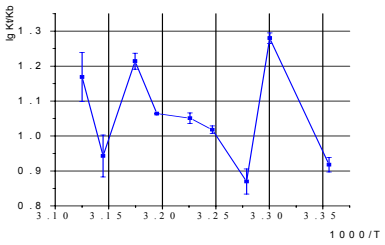


Рис.3 Изменение субстратной селективности реакции нитрования толуола и бензола в координатах уравнения Аррениуса при экстраполяции на начальный момент реакции.

времени. При этом можно обнаружить отклонения от нормальной зависимости по Аррениусу при температурах 30, 32^0, 42^0, 45^{0}C.

Отрицательный тренд зависимости на графике в координатах уравнения Аррениуса означает, что в данных условиях энергия активации реакции нитрования бензола меньше, чем энергия активации реакции нитрования толуола. Наблюдаемое явление противоречит представлению о донорном эффекте метильной группы[2] и указывает на определяющую роль стерических эффектов заместителя (Me) при нитровании, что согласуется с данными из литературы и соответствует сольватационному контролю селективности, поскольку наблюдаемые эффекты вызваны изменением свойств бинарной среды.

Экспериментальная часть

В реактор, состоящий из двух колен и снабженным обратным холодильником (емкостью 15 мл) помещают:

1) 2 мл. растворителя (уксусного ангидрида, четыреххлористого углерода) – по 1мл в каждое колено.

2) 0.1 мл углеводорода – в одно колено, например, толуол (6.7*10^{-2} г, 7.72*10^{-4} моль), бензола (6.06*10^{-2} г,7.7*10^{-4} моль).

3) 0.1 мл. безводной азотной кислоты(1,02^{-2} г, 1,62*10^{-4} моль).

В ходе эксперимента использовали бинарные смеси растворителей в различных соотношениях. В качестве нитрующего реагента применялась 77.8% азотная кислота.

Заранее приготавливают серию (6-10 штук) центрифужных пробирок (емкостью 10мл), в которые помещают 1 мл четыреххлористого углерода для экстракции нитропродуктов и 5 мл 15% раствора щелочи, для экстракции растворителя и нейтрализации кислоты. Смесь термостатируют при необходимой температуре (25^{0}C, 30^{0}C, 32^{0}C, 35^{0}C, 37^{0}C, 40^{0}C, 42^{0}C, 45^{0}C, 47^{0}C) 10-15 минут. Затем содержимое реактора перемешивают, фиксируют время и выдерживают в термостате.

Каждую пробу для анализа отбирают отдельной пипеткой (объемом 1 мл.) и вливают в подготовленные пробирки. Контроль за реакцией среды осуществляли универсальным индикатором, до нейтральной или слабо щелочной.

Использован хроматограф ЛХМ - 80М6. Газноситель: водород, 30 мл/мин. Детектор - ионизационно - пламенный. Колонка длиной 1 метр, диаметром 3 мм. Неподвижная жидкая фаза - полиметилсилоксан ХЕ - 60, 5% на хезасорбе (d = 0.2 - 0.35 мм). Скорость движения диаграмной ленты 2400 мм/час. Температура в испарителе 130^0 C , в термостате - детектора 120^0 C, в термостате колонок для: нитро - толуолов - 130^0 C. Пробы 0.1 - 0.8 мкл. чувствительность ИМТ-05 от 50·10^{-10} А до 200·10^{-10} А.

Библиографический список

1 Крылов Е.Н. *Дисс….докт. хим. наук.* Иваново. **2003**. 383 с

2 Крылов Е.Н., Хромова И.Н. *Журнал органической химии.* **1985**. *Т. 21*. Вып. 11. С. 2382 - 2390.

Восстановление 2,4-динитропроизводных анилина и фенола в электрокаталитической системе

Соболева Е.А., Кулакова Е.В., Иванова Н.М., Кирилюс И.В.

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан», г. Караганда

В работе представлены результаты исследований по восстановлению 2,4-динитропроизводных анилина и фенола в электрокаталитической системе на медном катоде, активированном скелетными катализаторами Ni, Cu, Fe, Co, Zn и электролитическим порошком меди. Изучено влияние природы органических растворителей и катализаторов на процессы гидрирования данных динитросоединений с образованием, соответственно, триаминобензола и диаминофенола с высокими выходами.

Введение

Восстановление динитроароматических соединений проводят, главным образом, химическими [1-6] и каталитическими методами[7-10]. Особый интерес вызывает селективное восстановление одной из нитрогрупп с получением нитроаминов, имеющих важное практическое применение как и ароматические ди- и полиамины.

При химическом восстановлении чаще всего применяемые сульфидные реагенты и хлорид олова предпочтительно восстанавливают менее заслоненную нитрогруппу. Исключение составляют динитрофенолы, их эфиры и динитроанилины, в которых в первую очередь при действии сульфидов восстанавливается *о*-нитрогруппа[1]. Хлорид олова в этих же соединениях восстанавливает *п*-NO_2-группу. Селективно проходит восстановление динитроароматических соединений формиатом аммония, катализируемое палладием[2]. Динитрофенол восстанавливается до диаминофенола в химической системе HCOOH (или $HCOONH_2$) + CH_3OH в присутствии Ni Ренея[3], 5% Pt/C и 10% Pd/C с высокими выходами (~90-92%)[4,5]. Более современный метод получения нитроанилинов основан на восстановлении ароматических динитросоединений при атмосферном давлении системой CO/H_2O в присутствии селенового катализатора[6].

Исследования по жидкофазному каталитическому восстановлению ароматических динитросоединений выполнены в различных растворителях и на разных типах катализаторов[7-10]. Показано, что восстановление 2,4-динитроанилина в 1,2,4-триаминобензол в присутствии 2% Pd/C и Ni-Cr катализаторов в спиртовых растворителях протекает в две стадии через промежуточное образование 4-нитро-*о*-фенилендиамина[7,8]. Восстановление 2,4-динитрофенола на Ni Ренея в изопропаноле (293 K, 0,98 МПа), на 4% Pd/Al_2O_3, 4% $Pt-Pd/Al_2O_3$, 5% Pd/C и в водно-этанольных смесях на Ni-Ti катализаторах также осуществляется ступенчато с различной селективностью[9,10]. В первую очередь, по мнению авторов, восстановлению подвергается *о*-нитрогруппа. Последовательность восстановления нитрогрупп объясняется тем, что промежуточные продукты – 4-нитро-*о*-фенилендиамин в случае 2,4-динитроанилина, или 2-амино-4-нитрофенол в случае 2,4-динитрофенола – адсорбируются значительно слабее, чем исходные динитросоединения, что связано с изменением природы заместителя в молекуле гидрируемого соединения. Появление электронодонорных аминогрупп приводит к увеличению электронной плотности и, следовательно, к снижению адсорбционной способности NO_2-группы. При этом соотношение скоростей гидрирования на I и II стадиях в значительной мере зависит от типа катализатора.

В данной работе изучена возможность селективного восстановления одной или двух нитрогрупп в процессах электрокаталитического гидрирования 2,4-динитроанилина (2,4-ДНА) и 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ).

Экспериментальная часть

Гидрирование 2,4-ДНА и 2,4-ДНФ проводили в электрокаталитической ячейке, разделенной на анодную и катодную части (каждая объемом 60 мл) мембранной диафрагмой (марки МА-40). Необходимая температура в ячейке поддерживалась с помощью ультратермостата. В качестве анода использовали платиновую сетку, катода – медную пластину с видимой поверхностью 0,05 $дм^2$, плотно прилегающую ко дну электролизера и служащую подложкой для наносимого катализатора.

Эксперименты проводили при силе тока 2 А в различных растворителях при температуре 40°С и перемешивании 400 об/мин. Так как исследуемые ароматические динитросоединения плохо растворимы в водных растворах щелочей, в католит добавляли органические растворители: предельные спирты (метанол, этанол, *н*-пропанол, *изо*-пропанол, бутанол) и диоксан. Для активации катода были использованы скелетные катализаторы никель, медь, железо, кобальт, олово, цинк и электролитический порошок меди. Католитом служила щелочная среда 40 мл 2%-ного раствора NaOH + 20 мл органического растворителя, анолитом – 50 мл 20%-ного раствора NaOH. Исходные концентрации 2,4-ДНА и 2,4-ДНФ, равные 0,037 моль/л, рассчитаны по закону Фарадея на поглощение 300 мл водорода (для полного восстановления нитро- в аминогруппы). Процессы восстановления проводили до прекращения поглощения водорода, контролируемого отношением объёмов выделившихся газов O_2 и H_2.

Результаты и обсуждение

Результаты электрокаталитического гидрирования 2,4-ДНА и 2,4-ДНФ в присутствии различных растворителей приведены в таблице 1, в которой обозначены: W – скорость гидрирования (мл H_2/мин); α – степень превращения вещества (%), рассчитанная по отношению поглощенного объёма водорода к тео-

ретически рассчитанному на полное восстановление двух нитрогрупп; η – коэффициент использования водорода (%).

Из данных таблицы 1 следует, что использование органических растворителей приводит к увеличению и скорости процессов, и степени конверсии веществ. Для 2,4-ДНА все изученные растворители, кроме бутанола и метанола, показали приблизительно одинаковую эффективность. Наиболее эффективным органическим растворителем для 2,4-ДНА, в присутствии которого гидрирование проходит с высокой скоростью, и поглощение водорода достигает максимальной величины (93,8%) является *изо*-пропанол.

Восстановление 2,4-ДНФ проходит более интенсивно при использовании этанола, однако не с полным поглощением водорода. Практически 100%-ное поглощение H_2 наблюдалось при использовании диоксана, поэтому он и был выбран как наиболее эффективный растворитель при проведении экспериментов по изучению влияния природы катализаторов на электрокаталитическое восстановление 2,4-ДНФ.

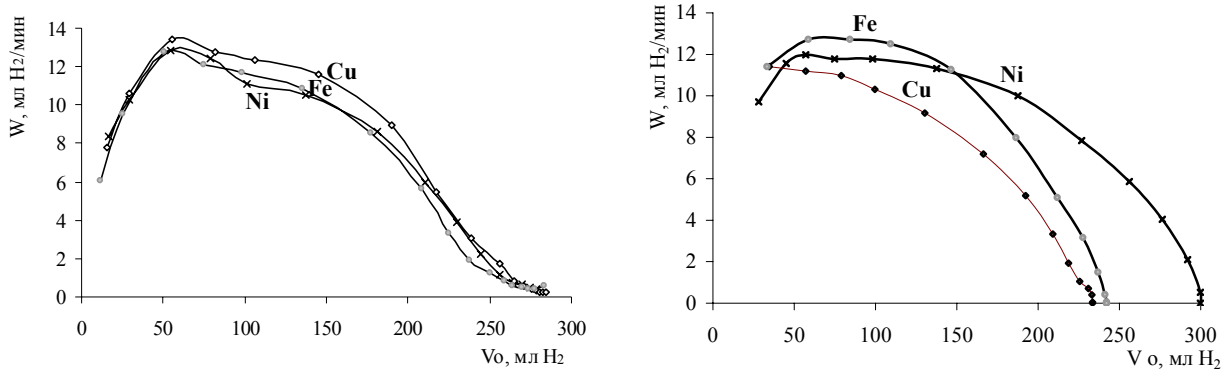
Полученные результаты по гидрированию исследуемых динитросоединений на различных катализаторах в присутствии выбранных органических растворителей приведены в таблице 2. Согласно данным таблицы 2, при гидрировании 2,4-ДНА наибольшую активность проявили медные катализаторы – и скорость процесса, и поглощение H_2 на этих катализаторах выше, чем на других. Хотя и на остальных катализаторах отличие этих величин незначительное. ТСХ анализы катализата после гидрирования и экстракции, выполненные в системе бензол : хлороформ : этанол (2:2:1), показали присутствие одного продукта – 1,2,4-

Таблица № 1. Влияние растворителя на электрокаталитическое восстановление 2,4-ДНА и 2,4-ДНФ (I = 2A, m_{Ni} = 0,5 г, t =40 °C, $V_{р\text{-}ля}$:V_{NaOH}=20:40 мл)

Растворитель	2,4-ДНА			2,4-ДНФ		
	W, мл H_2/мин (α=50%)	α,%	η, %	W, мл H_2/мин (α=50%)	α,%	η, %
Метанол	6,7	86,8	62,5	10,6	99,1	71,8
Этанол	11,4	82,9	77,3	12,6	90,0	90,0
н -Пропанол	11,9	93,0	81,0	9,6	68,7	70,4
изо -Пропанол	11,8	93,8	82,2	11,0	69,9	78,2
н-Бутанол	1,6	53,0	12,6	5,4	64,4	51,3
Диоксан	11,5	92,3	70,1	11,6	99,8	78,7
Без растворителя	1,5	80,0	11,1	–	–	–

Таблица № 2. Электрокаталитическое восстановление 2,4-ДНА и 2,4-ДНФ на различных катализаторах (t=30 °C, сила тока 2 А, m_{Kt}= 0,5 г)

Катализатор	2,4-ДНА			2,4-ДНФ		
	W, мл H_2/мин (α=50%)	α,%	η, %	W, мл H_2/мин (α=50%)	α,%	η, %
Ni скел.	11,1	93,5	77,0	11,5	100,0	77,7
Cu э/х	11,7	95,7	84,5	11,1	97,4	81,3
Cu скел.	11,7	95,4	76,1	10,5	77,8	79,3
Fe скел.	10,8	95,2	70,2	12,2	80,7	82,9
Co скел.	11,2	93,6	74,1	10,81	78,0	77,2
Sn скел.	10,7	94,1	67,2	–	–	–



а) **б)**

Рис. № 1 Кинетические кривые гидрирования 2,4-ДНА(**а**) и 2,4-ДНФ (**б**) на Ni, Fe и Cu скелетных катализаторах

триаминобензола.

Гидрирование 2,4-ДНФ при поглощении половины теоретически рассчитанного количества водорода идет с большей скоростью на $Fe_{скел.}$, однако полная конверсия достигается при использовании Ni катализатора (рисунок 1). Степень превращения 2,4-ДНФ на медном порошке также достаточно высокая, на остальных катализаторах – заметно меньше.

На кинетических кривых гидрирования 2,4-ДНФ (рисунок 1,б) отсутствуют области перегибов в области половинного поглощения водорода, появление которых в каталитических системах свидетельствовало о ступенчатом механизме гидрирования[10,11]. Однако на кривых гидрирования 2,4-ДНА небольшие изгибы присутствуют в области поглощения 90-100 мл H_2, для объяснения которых требуются дополнительные эксперименты.

Таким образом, в результате выполненных исследований установлены наиболее активные катализаторы и эффективные органические растворители для электрокаталитического восстановления динитроанилина и динитрофенола. Показано, что в отличие от известных жидкофазных каталитических процессов их восстановления, в электрокаталитической системе обе нитрогруппы в этих веществах гидрируются одновременно благодаря активному атомарному водороду, генерируемому в системе, и с высокими выходами образуются триаминобензол и диаминофенол.

Библиографический список

1 Амирханова А.К. // *Международная научно-практическая конференция «Состояние и перспективные направления развития углехимии».* Караганда, Казахстан. 28-29 октября 2004. С.152.

2 Porter H.K. // *Organic Reactions.* 1973. *V.20.* P.455.

3 Terpko M.O. Heck R.F. // *Journal of Organic Chemistry.* 1980. *V.45*. P.4992.

4 Gowda C.D., Prakasha Gowda A.S., Ramesha Baba A., Gowda S. // *Synthetic Communications.* 2000. *V.30*, №16. P.2889.

5 Gowda D.C., Mahesh D. // *Synthetic Communications.* 2000. *V.30,* №20. C.3639.

6 Gowda C.D., Gowda S. // *Indian Journal of Chemistry. B.* 2000. *V.39,* №9. P.709.

7 Liu Xiao-zhi, Lu Shi-wei. // *Chemistry Letters.* 2003. *V.32,* №12. P.1142.

8 Ковальчук И.Н., Аванесова Х.М., Овчинников П.Н., Петрова Т.Ю. *Технология синтеза органических соединений.* Ленинград: Химия, 1983. С.15.

9 Аванесова Х.М., Ковальчук И.Н., Петрова Т.Ю., Дульцева З.А., Щербакова С.С. *Технология синтеза органических соединений.* Ленинград: Химия, 1983. С.21.

10 Бижанов Ф.Б., Масенова А.Т. *Труды Института органического катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского.* Алма-Ата: Наука, 1989. С.133.

11 Сокольский Д.В., Бижанов Ф.Б., Попов Н.И., Дмитриева Ю.П. // *Изв. АН СССР. Кинетика и катализ.* 1972. *Т.13.* Вып.3. С.795.

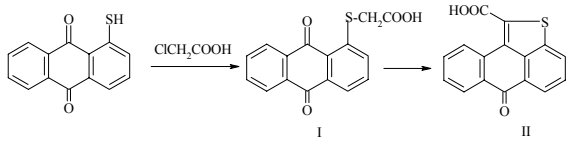
Новые данные о реакциях хиноидных и ароматических соединений с S-нуклеофилами

Солдатова А.С.,* Сакилиди В.Т., Красмик Н.А.

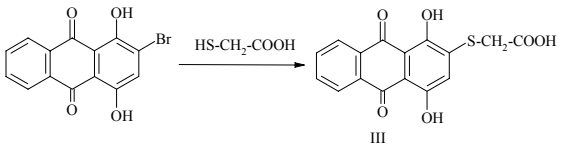
Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, 660060 г. Красноярск ул. А. Лебедевой, 89, Красноярск. Факс: 391 222 2892; тел: 391 223 5233; E-mail: soldatova16@mail.ru

Приводятся данные о получении 2-карбоксиметилтио-1-4-дигидроксиантрахинона из хинизарина без предварительного бромирования.

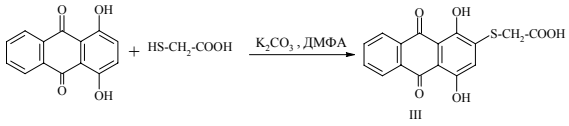
Тиогликолевая кислота является ценным реагентом для функционализации веществ, содержащих группы, склонные к нуклеофильному замещению. Производные тиогликолевой кислоты имеют важное синтетическое и прикладное значение[1]: (1-2)



(1)



(2)



(3)

На основе продукта III синтезируются красители для полимеров.

Нами разработан следующий способ функционализации одного из производных антрахинона – хинизарина[2]: (3)

Эта реакция вызывает особый интерес , поскольку она позволяет получить продукт III без предварительного бромирования хинизарина.

Экспериментальная часть

Спектр ЯМР ^{1}H записан на спектрометре Bruker DRX 500, растворитель $CDCl_3$ или ДМСО-d_6, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученного продукта осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol, элюент – толуол – ацетон, 3:1. Электронный спектр записан на приборе Evolution 300 в этаноле, толщина слоя 1 см.

2-Карбоксиметилтио-1-4-дигидроксиантрахинон. К раствору 0,24 г (0,001 моль) хинизарина в 20 мл ДМФА, содержащего 0,14 г (0,001 моль) поташа, постепенно добавляли 0,7 мл (0,01 моль) тиогликолевой кислоты. Синтез проводили при постоянном перемешивании в течение 3,5 часов при температуре 20-25°С. По окончании реакции реакционную смесь выливали в 200 мл воды, подкисленной 0,1 н соляной кислотой. Осадок красного цвета отфильтровывали. Выход: 0,22 г (66,7 %). Т. пл. 234 — 235 °С. УФ-спектр: λ_{max} (нм) 305, 497. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 4,08 с (2H, CH_2), 7,19 с (1H, $H_{ароматич.}$), 7,97 м (4H, $H_{ароматич.}$), 12,92 с (H, OH), 13,4 уш. с (2H, OH, COOH). Найдено, %: C 57.95, 58.63; H 3.08, 3.10; S 9.35, 9.43. $C_{16}H_{10}O_6S$. Вычислено,%: C 58.18; H 3.03; S 9.7.

Библиографический список

1 Горелик М.В. *Химия антрахинонов.* Москва: Химия, **1983**.

2 Патент JP 48063076 Quinazirin dyes for poliyester fibers / Yamada, Eiji; Nishikuri, Masao; Nobuoka; Oida, Yoji. Application: JP 1971 — 98879 19711206; 19730903 Showa, 5 pp. (Japanese)

Получение диглюкозида секоизоларицирезинола и его агликона из семян льна масличного

Стасевич О.В., Михаленок С.Г.

Белорусский государственный технологический университет, 220050, ул Свердлова 13а, Минск. Факс:+375 (17) 227-62-17; тел: +375 (17) 227-63-54; E-mail: ostas83@mail.ru

Был выделен диглюкозид секоизоларицирезинола (СДГ) с чистотой 95% из семян льна масличного и получен его агликон. Эти субстанции могут являться основой для создания лекарственных препаратов и применяться для получения модифицированных производных СДГ. Структуры полученных соединений были подтверждены на основании данных ИК-, масс и ЯМР-спектроскопии

.

Введение

Получение природных соединений, обладающих биологической активностью, из растительного сырья является перспективным направлением в современной химии. Лигнаны являются природными мощными антиоксидантами. Богатым источником лигнанов является льняное семя. Диглюкозид секоизоларицирезинола (СДГ) или (+)-[2*R*,2′*R*]-бис[(4-гидрокси-3-метоксифенил)-метил]-1,4-бутандиил-бис(β-глюкопиранозид) обнаруживается в семенах льна в наибольшем количестве по сравнению с другими минорными

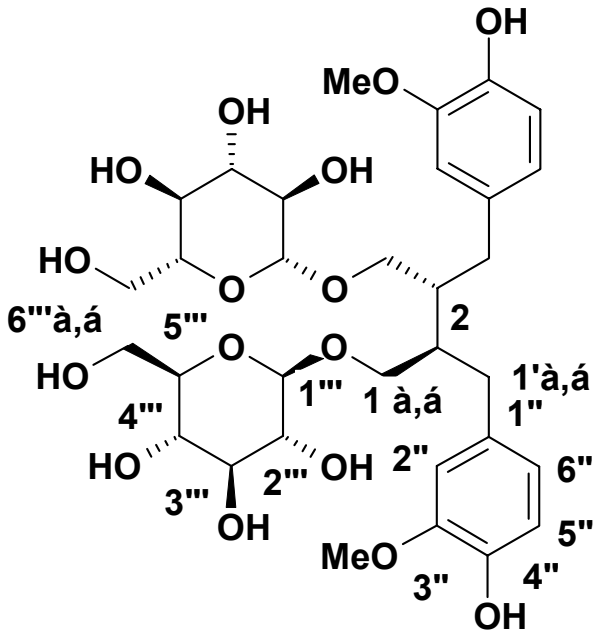


Рис.1 Структура секоизоларицирезинола диглюкозида

лигнанами [1].

Целью исследования является получение СДГ из семян льна масличного и последовательное превращение в его агликон (секоизоларицирезинол). Эти субстанции могут являться основой для создания лекарственных препаратов и применяться для получения модифицированных производных СДГ.

Результаты и обсуждение

Общая схема выделения СДГ из семян льна масличного включает в себя следующие стадии: измельчение семян, их просеивание, обезжиривание, экстракция и гидролиз обезжиренной массы, нейтрализация и концентрирование полученного экстракта и разделение его с помощью препаративной хроматографии[1-3].

Наиболее важными стадиями являются гидролиз и экстракция, так как именно они определяют выход экстрактивных веществ, в которые входит СДГ. Проведение стадии гидролиза необходимо и обязательно, т. к. секоизоларицирезинола диглюкозид находится в связанном олигомерном состоянии вместе с гидроксиметилглутаровой кислотой в льняном семени. Самым эффективным способом проведения стадии гидролиза является щелочной[1-3].

Применение системы диоксан-этанол[1] и метанол-вода[4] позволяет получить в экстракте удовлетворительное содержание СДГ, но из-за высокой токсичности диоксана, метанола и ацетона эти методы не достаточно безопасны для реализации. Поэтому при выборе экстрагента предпочли наиболее экологически безопасный растворитель водный этанол. Для более эффективного проведения процесса экстракции применяли энергию микроволнового излучения.

Наиболее часто для хроматографического разделения СДГ-содержащего экстракта используются различные виды силикагеля[1-4]. Несмотря на то, что чистота и выход СДГ при использовании этих сорбентов удовлетворительные, существует проблема безопасности применения летучих токсичных растворителей, таких как метанол и хлороформ. Поэтому при очистке лигнансодержащего экстракта использовались сорбенты, с которых СДГ элюировался водно-спиртовыми растворами.

При разделении лигнансодержащего экстракта использовался ионообменный сорбент Diaion HP-20, с которого СДГ элюировался водно-этанольными растворами. Окончательную очистку СДГ-обогащенной фракции осуществляли на обращенно-фазном силикагеле C_{18}, что также дало возможность осуществить разделение при помощи водного этанола в качестве подвижной фазы. Таким образом, был получен препарат СДГ с чистотой 95%. При проведении кислотного гидролиза выделенного лигнана был получен секоизоларицирезинол с чистотой 90%.

Экспериментальная часть

Получение лигнансодержащего экстракта. В качестве материала для исследования использовали семена льна масличного сорта Gold Flax. Льняное семя массой 120 г измельчали в электрической кофемолке и обезжиривали гексаном в течение 4 часов в аппарате Сокслета. К полученной обезжиренной массе (100 г) добавляли 2 000 мл 50% водного этанола и 80 мл 4 М водного раствора NaOH, суспензию подвергали обработке микроволновым излучением мощностью 150 Вт в течение 2 мин шестикратно с перерывом в 1 мин. Экстракт отделяли от экстрагируемой массы центрифугированием. Полученный супернатант подкисляли до pH=3-4 6 М раствором HCl и упаривали при пониженном давлении и температуре не превышающей 45°С.

Хроматографическое разделение экстракта. Перед внесением в колонку пробу центрифугировали. Растворители перед элюированием дегазировали. Суспензию сорбентов перед внесением в колонку дегазировали при пониженном давлении без нагревания. Абсорбция при 280 нм полученных фракций осуществлялась на спектрофотометре СФ 26.

Разделение лигнансодержащего экстракта на ионообменном сорбенте Diaion HP-20. Экстракт – 15 г растворяли в 125 мл воды и вносили на колонку с ионообменником Diaion HP-20 (46×2,5 см). После промывания 300 мл воды элюирование проводили ступенчатым градиентом водного этанола (10%, 15%, 20%, 40%) при скорости протока 5 мл/мин.

Диглюкозид секоизоларицирезинола элюированный 40% этанолом, собирали, концентрировали и подвергали рехроматографии. Повторное разделение осуществляли на колонке 40×1,15 см, заполненной тем же ионообменным сорбентом с использованием аналогичного ступенчатого градиента.

При промывании колонки 20% этанолом элюировались наиболее чистые фракции, содержащие СДГ, которые собирали, концентрировали и подвергали дальнейшей очистке на обращенно-фазном силикагеле C_{18}.

Очистка на обращенно-фазном силикагеле C_{18}. В качестве элюирующей системы при окончательной очистке на обращенно-фазном силикагеле C_{18} (колонка 45×2 см) использовали также возрастающий ступенчатый градиент водного этанола (10% – 50 мл, 25% – 75 мл, 50% – 25 мл). Масса вносимого образца, растворенного в 4 мл воды, составляла 0,8 г. СДГ-содержащие фракции с чистотой 95% элюировались 25% этанолом.

Получение агликона СДГ. Синтез агликона осуществляли путем кислотного гидролиза диглюкозида секоизоларицирезинола в присутствии 1 М соляной кислоты в течение 3 ч при 100°С. Секоизоларицирезинол образовывался в виде коричнево-красного осадка, который не растворялся в воде.

После каждого этапа разделения качественный и количественный контроль осуществлялся с помощью методов тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. ТСХ-контроль проводили на пластинах Kiselgel 60 F254 (Merck, США) в системе растворителей: вода - изопропиловый спирт - водный аммиак (1:8:1); детектирование осуществляли с помощью трансиллюминатора с максимумом излучения в области 254 нм.

Анализ полученных СДГ и его агликона осуществляли методом ВЭЖХ при помощи хромато-масс-спектрометра «Waters Micromass ZQ 2000» (Waters, США) с использованием колонки BDS HYPERSIL C_{18} 250×4,6 мм. Детекцию осуществляли диодно-матричным детектором при длине волны 280 нм и масс-детектором с электроспрей ионизацией. Элюирование проводили в линейном градиенте при использовании системы состоящей из ацетонитрила (раствор А) и воды с 0,1%-м содержанием муравьиной кислоты (раствор Б) (А : Б: 0-5 мин – 30 : 70, 20-30 мин – 70 : 30 и 50-65 мин – 100 :0) со скоростью протока 0,7 мл/мин[5].

Для количественного определения СДГ и его агликона использовали калибровочный график, построенный по стандартным растворам коммерческого препарата СДГ и секоизоларицирезинола (Fluka, Германия).

Спектры ЯМР выделенного СДГ и его агликона были получены на приборе Bruker Avance. ИК-спектры снимали на спектрометре Nexus фирмы «Thermo Nicolet».

Секоизоларицирезинола диглюкозид.

(+)-Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$, %): $[M–2Glu+H_2O+H]^+$ 345,77 (100); $[M–2Glu+2H_2O+H]^+$ 363,79 (92,9); $[M–2Glu+H]^+$ 327,77 (80,6); $[M+H_2O+H]^+$ 704,83 (40,6); $[M–Glu+H_2O+H]^+$ 525,81 (32,3); $[M+H]^+$ 687,84 (23,2); $[M+Na]^+$ 709,78 (22,9).

(-)-Масс-спектр (ESI), m/z ($I_{отн}$, %): $[M+2Na–H]^-$ 731,77 (100); $[M+2H_2O–H]^-$ 721,85 (24,5); $[M–H]^-$ 685,82 (9,8).

ИК-спектр (KBr, ν, $см^{-1}$): 3400 (OH), 2923, 2880, 2846 (CH_3-O-Ar), 1604, 1517, 1452, 1430,

1370 (C_{Ar}-O), 1274, 1155, 1125, 1075 (C-O-C), 1029, 885 (Ar), 817 (Ar), 798, 635, 563.

ЯМР ^{1}H (400 МГц, D_2O, δ, м.д., J/Гц): 1.99 (2H, м, H-2); 2.40 (2H, дд, J=13.7, 11.2 Гц, H-1′а); 2.81 (2H, дд, J=13.7, 11.2 Гц, H-1′б); 3.25-3.53 (8H, м, H-2‴, H-3‴, H-4‴, H-5‴); 3.55 (2H, дд, J=10.2, 9.3 Гц, H-1а); 3.65 (6H, с, OCH_3); 3.72 (2H, дд, J=11.8, 2.1 Гц, H-6‴а); 3.76 (2H, дд, J=11.8, 4.2 Гц, H-6‴б); 4.08 (2H, дд, J=10.2, 2.5 Гц, H-1б); 4.35 (2H, д, J=7.8 Гц, H-1‴); 6.49 (2H, с, H-2″); 6.61 (2H, д, J=7.8 Гц, H-6″); 6.78 (2H, д, J=7.8 Гц, H-5″).

Секоизоларицирезинол.

ИК-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3350 (OH), 2939, 2911, 2847 (CH_3-O-Ar), 1605, 1518, 1464, 1433, 1378 (C_{Ar}-O), 1267, 1155, 1120, 1069 (C-O-C), 1038, 879 (Ar), 822 (Ar), 801, 623, 564.

ЯМР ^{1}H (400.130 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 2.17 (2H, м, H-2); 2.51 (2H, дд, J=13.7, 7.9 Гц, H-1′а); 2.57 (2H, дд, J=13.7, 6.4 Гц, H-1′б); 3.53 (2H, дд, J=8.6, 5.4 Гц, H-1а); 3.80 (6H, с, OCH_3); 3.92 (2H, дд, J=8.6, 6.5 Гц, H-1б); 5.73 (2H, уш. с, Ar-O**H**); 6.49 (2H, д, J=1.8 Гц, H-2″); 6.57 (2H, дд, J=7.9, 1.8 Гц, H-6″); 6.68 (2H, д, J=7.9, H-5″).

ЯМР ^{13}C (100.613 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 39.1 (C-1′); 46.4 (C-2); 55.8 (OCH_3); 73.2 (C-1); 111.1 (C-2″); 114.2 (C-5″); 121.3 (C-6″); 132.6 (C-1″); 143.9 (C-4″); 146.5 (C-3″).

ЯМР спектры согласуются с описанными в литературных данных [6,7].

Библиографический список

1. Johnsson P., Kamal-Eldin A., Lundgren L.N., Aman P. // *Journal of Agricultural Food Chemistry.* **2000.** *Vol. 48.* P. 5216.
2. Frank J., Eliasson C., Leroy-Nivard D., Budek A., Lundh T. Vessby B., Aman P., Kamal-Eldin A. // *British Journal of Nutrition.* **2004**. *Vol. 92.* P. 169.
3. Qiu S.X., Lu Z.Z., Luyengi L., Lee S.K, Pezzuto J.M., Farnsworth N.R, Thompson L.U, Fong H.S // *Pharmaceutical Biology*. **1999**. *Vol. 37.* P. 1.
4. Coran S.A., Giannellini V., Bambagiotti-Alberti M. // *Journal of Chromatography A.* **2004.** *Vol. 1045.* P. 217.
5. Eliasson C., Kamal-Eldin A., Andersson R., Aman P. // *Journal of Chromatography A.* **2003.** *Vol. 1012.* P. 151.
6. Fritsche J., Angoelal R., Dachtler M. // *Journal of Chromatography A.* **2002.** *Vol. 972*. P. 195.
7. Veselova M.V., Fedoreev S.A., Vasilevskaya N.A., Denisenko V.A., Gerasimenko A.V. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007. *Vol. 41.* P. 88.

N,N-Дизамещенные бигуаниды в реакциях гетероциклизации

Столповская Н.В., Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Либерман М.М.

Воронежский государственный университет, 394000, г. Воронеж, Университетская пл., д.1.
Факс: 8(4732)556890; тел: 8(4732)208533; E-mail: GusNV@yandex.ru

На основе реакций гетероциклизации N,N-дизамещенных бигуанидов, атом азота которых входит в насыщенный гетероцикл (морфолин, пиперидин, арилпиперазины), был получен ряд новых гетероциклических систем.

Введение

Как показано нами ранее, N-арилбигуаниды являются удобными исходными веществами для синтеза библиотек гетероциклических соединений, содержащих триазиновый или пиримидиновый циклы[1-3]. В последнем случае гетероциклизация осуществляется с помощью β-дикарбонильных соединений: дикетонов и кетоэфиров[3-5]. Среди продуктов реакции обнаружены вещества с антималярийной, противопаразитарной и другими видами биологической активности[5-8]. В настоящей работе расширен круг исследуемых бигуанидов, в него вкючены N,N-дизамещенные бигуаниды, атом азота которых входит в насыщенный гетероцикл (морфолин, пиперидин, арилпиперазины).

Результаты и обсуждение

N,N-Дизамещенные бигуаниды **1 а-г** были получены при взаимодействии гидрохлоридов соответствующих вторичных аминов с дициандиамидом. Реакция протекает при кипячении эквимолярных количеств исходных реагентов в бутаноле-1 (схема 1).

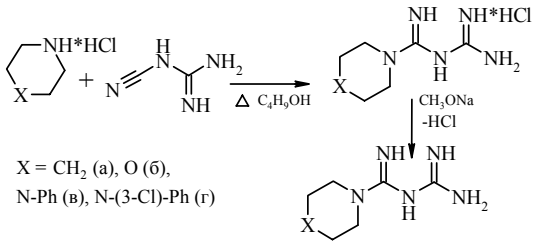


Схема 1. Синтез N,N-дизамещенных бигуа-нидов **1 а-г**

В предыдущих работах нами подробно исследованы реакции гетероциклизации арилбигуанидов с β-кетоэфирами – производными ацетоуксусного эфира, замещенными во 2-м и/или 4-м положениях[3-9]. Найдено, что взаимодействие N,N-дизамещенных бигуанидов. **1 а-г** с ацетоуксусным эфиром протекает в метаноле уже при комнатной температуре и приводит к N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-R-карбоксимидамидам **2а-г** (схема 2). Структура гетероциклического фрагмента в форме 6-гидроксипиримидина (**2'**) может быть исключена благодаря наличию в спектре ЯМР ^{1}H синглета олефинового протона C^5 – пиримидинового кольца в области δ 5.5-6.2 м.д. Выбор между *о*-хиноидной (А) и *п*-хиноидной (Б) структурами на основе спектров ЯМР ^{1}H затруднителен, однако, как показано в подробном исследовании амид-амидной N^3-H ↔ N^1-H таутомерии пиримидин-4-онов[10,11], предпочтительной является структура (А).

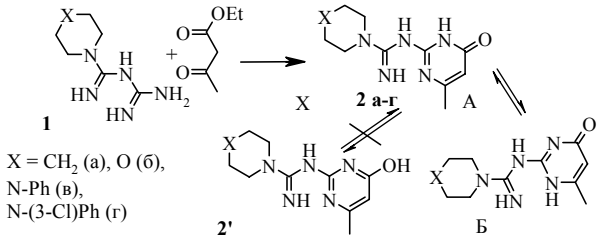


Схема 2. Синтез N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-R-карбоксимидамидов **2а-г**

В целях дальнейшей функционализации были изучены реакции N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-R-карбоксимидамидов **2а-г** с карбонильными соединениями. Так, при длительном (10-12 ч) кипячении соединений **2 а-г** с арилальдегидами в диметилформамиде удалось замкнуть еще один, аннелированный к пиримидиновому триазиновый цикл с образованием новой гетероциклической системы – 4-арил-8-метил-2-R-1,4-дигидро-6*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,3,5] триазин-6-она **3-4 а-г** (схема 3). Доказательство структуры соединений **3-4 а-г** основано на анализе спектров двумерной ЯМР ^{1}H спектроскопии. Подобное протекание реакции может служить дополнительным подтверждением существования соединений **2** в виде оксопиримидинов с *о*-хиноидной структурой.

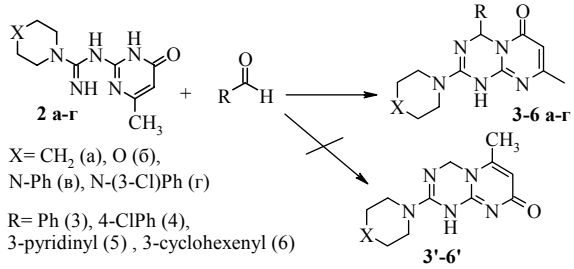


Схема 3. Синтез 4-арил-8-метил-2-R-1,4-дигидро-6*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,3,5] триазин-6-онов **3-6 а-г**.

Были исследованы взаимодействия N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-R-карбоксимидамидов **2а-г** с гетероциклическими и алифатическими альдегидами, на примере никотинового альдегида и 3-циклогексенового альдегида. В результате были синтезированы гетероциклические системы **5 а-г** и **6 а-г**, соответственно (схема 3). Установлено, что в случае

алифатических альдегидов время реакции сокращается до 3-4 часов.

Таким образом на основе N,N-дизамещенных бигуанидов **1 а-г** был получен ряд новых гетероциклических систем.

Экспериментальная часть

1-Пиперидинилбигуанид (1 а), 1-морфолинилбигуанид (1 б), 1-N-фенилпиперазинилбигуанид (1 в), 1-N-(3-хлорфенил)пиперазинилбигуанид.

Гидрохлориды соединений **1** получены взаимодействием гидрохлоридов соответствующих вторичных аминов с дициандиамидом кипячением в бутаноле по методике[12]. Свободные основания получены добавлением эквимольного количества метилата натрия к растворам гидрохлоридов соединений **1** в метаноле.

N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримиди-нил)-1-пиперидинкарбоксимидамид (2 а), N-(4-ме-тил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинил)-4-морфолинкарбоксимидамид (2 б), N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинил)-4-фенил-1-пиперазинкар-боксимидамид (2 в), N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигид-ро-2-пиримидинил)-4-(3-хлорфенил)-1-пиперазин-карбоксимидамид (2 г)

К раствору 0.01 моль соответствующего бигуанида в 20 мл безводного метанола добавляли 0.012 моль ацетоуксусного эфира и оставляли при комнатной температуре на 20-40 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из диоксана или диметилформамида.

8-метил-2-(1-пипериденил)-4-фенил-1,4-ди-гидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (3 а), (8-метил-2-(4-морфолинил)-4-фенил-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (3 б), 8-ме-тил-4-фенил-2-(4-фенил-1-пиперазинил)-1,4-дигид-ро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (3 в), 2-[4-(3-хлорфенил)-1-пиперазинил]-8-метил-4-фенил-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (3 г) и 4-(4-хлорфенил)-8-метил-2-(1-пипериденил)- 1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (4 а), 4-(4-хлорфенил)-8-метил-2-(4-морфолинил)- 1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (4 б), 4-(4-хлорфенил)-8-метил-2-(4-фенил-1-пипе-разинил)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5-] триазин-6-он (4 в), 4-(4-хлорфенил)-2-[4-(3-хлор-фенил)-1-пиперазинил]-8-метил-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (4 г)

Смесь 0.01 моль соответствующего N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-R-карбоксимидамида **2а-г** с 0.012 моль арилальдегида кипятили в диметилформамиде в течение 10-12 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт - диметилформамид.

8-метил-2-(1-пипериденил)-4-(3-пиридинил)--1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (5 а), (8-метил-2-(4-морфолинил)-4-(3-пиридинил)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (5 б), 8-мети)-2-(4-фенил-1-пиперазинил)-(3-пиридинил)-1,4-ди-гидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (5 в), 2-[4-(3-хлорфенил)-1-пиперазинил]-8-метил--(3-пиридинил)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо [1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (5 г)

Смесь 0.01 моль соответствующего N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-R-карбоксимидамида **2а-г** с 0.012 моль никотинового альдегида кипятили в диметилформамиде в течение 10-12 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт - диметилформамид.

4-(3-циклогексен-1-ил)-8-метил-2-(1-пиперидинил)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (6 а), 4-(3-циклогексен-1-ил)- (8-метил-2-(4-морфолинил)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (6 б), 4-(3-циклогексен-1-ил)-8-метил)-2-(4-фенил-1-пиперазинил)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-он (6 в), 2-[4-(3-хлорфенил)-1-пиперазинил]-4-(3-циклогексен-1-ил)-8-метил-1,4-дигидро-6Н-пиримидо [1,2-а][1,3,5] триазин-6-он (6 г)

Смесь 0.01 моль соответствующего N-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-R-карбоксимидамида **2а-г** с 0.012 моль 3-циклогексенового альдегида кипятили в диметилформамиде в течение 3-4 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт - диметилформамид

Библиографический список

1 Крыльский Д.В., Либерман М.М., Шихалиев Х.С. // *Известия вузов. Химия и хим.технология*. **2003**. *Т.46.* Вып.5. С.108-111.

2 Крыльский Д.В., Либерман М.М., Шихалиев Х.С. // *Известия вузов. Химия и хим.технология*. **2003**. *Т.46.* Вып.6. С.15-18.

3 Крыльский Д.В., Либерман М.М., Шихалиев Х.С. // *Журнал общей химии*. **2005**. *Т.75.* Вып.2. С.331-339.

4 K. Burmistrov // Sci.pharm. **1994** *V.62* № 2.P. 172.

5 M. Angelo // J. Med. Chem. **1983**. *V. 26*, №. 9. P. 1258 – 1267

6 F. H. S. Curd, F. L. Rose // J. Chem. Soc. **1946**. P. 362 – 366.

7 J. M. Gulland, P. E. Macey // J. Chem. Soc. **1949**. P. 1257 – 1259.

8 Крыльский Д.В., Либерман М.М., Шихалиев Х.С. // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. IV Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов, **2003**. – С. 84.

9 Г.М. Хейфец // *Журнал органической химии*. **2000.** *Т. 36*, Вып. 9. С. 1411-1424.

10 М.Х. Мамарахмонов [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* **2003.** - № 10. - С. 1517-1524.

11 H. King, I.M. Tonkin // J. Am. Chem. Soc. **1946** *V. 68.* P. 1063–1069

Разработка метода получения 2-метил-5-(3-метил[1,2,4]триазол[4,3-б]пиридазин-6-ил)бензол-1,3-диамина

Стомпелев И.Е.

Ярославский государственный технический университет г.Ярославль Московский проспект д.88 тел.8(4852) 48-00-75; E-mail: kolobovav@ystu.ru

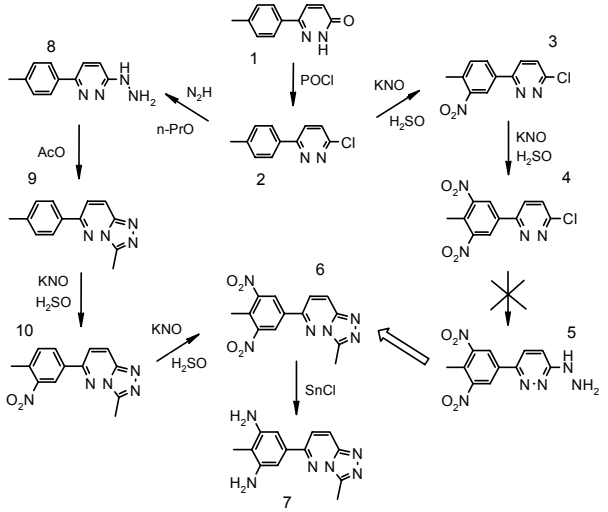
Введение

В последнее время в области химии полимерных материалов возрос интерес к новым полимерам, обладающим рядом ценных свойств: высокая прочность, износостойкость, сверхпроводимость, устойчивость к агрессивным средам, высоким температурам и т. п. Создание таких соединений предполагает наличие широкого круга оригинальных мономеров. Данная работа посвящена разработке метода получения одного из таких мономеров - 2-метил-5-(3-метил[1,2,4]триазол[4,3-б]пиридазин-6-ил)бензол-1,3-диамина (**7**).

Результаты и обсуждение

Для получения целевого продукта мы исследовали два пути синтеза (схема 1).

Схема 1



Исходным соединением для синтеза целевого продукта был избран 6-(*n*-толил)пиридазин-3(2H)-он (**1**). Выбор *n* - замещенного фенилпиридазинона обусловлен тем, что при нитровании 6-фенилпиридазин-3-она происходит образование смеси мононитроизомеров. Первый путь получения 2-метил-5-(3-метил[1,2,4]триазол[4,3-б]пиридазин-6-ил)бензол-1,3-диамина включает в себя следущие стадии: замещение гидроксильной группы на хлор, последовательное введение двух нитрогрупп, замещение хлора на гидразиногруппу, образование цикла и восстановление нитрогруп. Для синтез 3-хлор-6-(4-метилфенил)-пиридазина (**2**) мы использовали такие реагенты как: хлорокись фосфора и пентахлорилд фосфора. При использовании PCl_5 продукт реакции был загрязнен примесями и требовал дополнительной очистки. В связи с этим нами была выбрана хлорокись фосфора, которая дает возможность получить чистый продукт с хорошим выходом. Реакция проводили при нагреванием 6-(4-метилфенил)-2H-пиридазин-3-она с 5-6 кратным избытком хлорокиси фосфора с небольшой добавкой ДМФА. Выход продукта составил 76%. Реакцию получения **(4)** проводили в две стадии, так как прямое динитровании **(2)** получался грязный продукт, кристаллизация которого не позволяла добиться приемлемого выхода. Для мононитрования 3-хлор-6-(4-метилфенил)-пиридазина мы использовали систему нитрат калия - серная кислота. Введение второй нитрогруппы в молекулу 3-хлор-6-(4-метил-3-нитрофенил)пиридазина **(3)** проводили аналогично предыдущему синтезу. Отличие заключалось в более высокой температуре реакции: 150˚C. Это объясняется меньшей реакционной способностью **5** в реакциях S_EAr из-за дезактивирующего влияния нитрогруппы. Следующая стадия предполагала провести замещение хлора на гидразиногруппу, но сделать это нам не удалось. Вероятно, это связано с протеканием побочной реакции: замещения одной или обеих нитрогрупп на гидразиногруппу. Второй путь синтеза состоит из тех же стадий, но с другой последовательностью: введение атома хлора, замещение его на гидразиногруппу, образование цикла триазолопиридазина, нитрование и восстановление. Реакция замещения гидроксильной группы на хлор и нитрования проводили аналогично реакциям в первом пути синтеза. Замещение хлора на гидразин проводилось нами в пропиловом спирте. Выбор растворителя обусловлен тем, что, по сравнению с другими спиртами, смешивающимися с применяемым раствором гидразингидрата в воде, он обладает более высокой температурой кипения и лучше растворяет субстрат. В результате кипячения **(7)** в пропиловом спирте в течение 4 часов был получен продукт замещения **(8)**. Получение динитропроизводного осуществляли аналогично первому пути. При восстановлении **(6)** в водном растворе ДМФА гидразингидратом на катализаторе никель Ренея нам не удалось выделить продукт реакции. В связи с этим была опробована методика восстановления двухлористым оловом в кислой среде. При восстановлении динитропроизводное переходило в раствор, который далее охлаждали и подщелачивали гидроксидом натрия до слабощелочной реакции. Таким образом был разработан метод получения целевого продукта.

Полученное вещество было передано на испытание в институт высокмолекуллярных соединений.

Экспериментальная часть

Получение 3-хлор-6-(4-метилфенил)пиридазина

Смесь, состоящую из 20 г соответствующего арилпиридазинона, 90 мл $POCl_3$ и 0,5 мл ДМФА, выдерживали при температуре кипения 5 ч. После отгонки 45 мл $POCl_3$ реакционную смесь охлаждали и выливали на лед. Выход 93%

^{1}H NMR δ, J (Гц): 2.36(3H, с); 7.26(2H, д, J=10.0); 7.88(1H, д, J=10.0); 8.05(2H, д, J=10); 8.25 (1H, д, J=10.0).

Получение 3-хлор-6-(4-метил-3,5 динитрофенил)пиридазина

К 0,009 моль нитрохлорпиридазина в 20 мл серной кислоты прибавляли нитрующую смесь, состоящую из 0,009 моль нитрата калия и 20 мл серной кислоты. Далее реакционную смесь при перемешивании нагревали до 150°С в течение 2 часов. Полученный раствор охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 80%.

Получение 3-гидразино-6-(4-метилфенил)пиридазина

Смесь 0,077 моль 3-хлор-6-(4-метилфенил)пиридазина, 135 мл пропилового спирта и 135 мл 64% гидразингидрата кипятили 5 часов с обратным холодильником. Выпавший при охлаждении кристаллический продукт отфильтровывали, сушили. Выход 87%.

^{1}H NMR δ, J (Гц): 2.35(3H, с); 4.45(1H, с); 7.04(1H, д, J=10.0); 7.25(2H, д, J=10); 7.74(1H, д, J=10.0); 7.85(2H, д, J=10).

Получение 3-метил-6-(4-метилфенил)[1,2,4]триазол[4,3-б] пиридазина

Кипятили 0,067 моль 3-гидразино-6-(4-метилфенил)пиридазина в 70 мл (1,18 моль) ледяной уксусной кислоты в течение 3 часов. Затем раствор охлаждали, выливали в 200 мл холодной воды. Выпавший продукт отфильтровывали, сушили. Выход 82%.

Получение 3-метил-6-(4-метил-3-нитрофенил)[1,2,4]триазол [4,3-б]пиридазина

Постепенно прибавляли раствор 0,055 моль нитрата калия в 125 мл серной кислоты к хорошо перемешиваемому раствору 0,055 моль пиридазина в серной кислоте в течение 0,5 часа при 20-25°С. Затем реакционную смесь выдерживали еще 1 час при этой температуре. Полученный раствор выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 74%.

Получение 3-метил-6-(4-метил-3,5-динитрофенил)[1,2,4] триазол[4,3-б]пиридазина

К 0,041 моль нитропиридазина в 110 мл серной кислоты прибавляли нитрующую смесь, состоящую из 0,041 моль нитрата калия и 110 мл серной кислоты. Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 150°С в течение 2 часов. Полученный раствор выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 66%. ^{1}H NMR δ, J (Гц):8.87(2H, с); 8.42(1H, д, J=9); 8.06(1H, д, J=9.5); 2.82(3H, с); 2.58(3H, с).

Получение 2-метил-5-(3-метил[1,2,4]триазол[4,3-б]пиридазин-6-ил)бензол-1,3-диамина

В колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 1 г (0,0032 моль) динитропиридазина, 5,21 г (0,0230 моль) двухлористого олова в 8,5 мл воды и 10,5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревали при перемешивании до 60-70°С и поддерживали эту температуру в течение 2,5 часов. Содержимое колбы охлаждали водой, добавляли водный раствор КОН до щелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 63%

^{1}H NMR δ, J (Гц):1.93(3H, с); 2.76(3H, с); 4.56(4H, уш.с); 6.68(2H, с); 7.57(1H, д, J=10); 8.17(1H, д, J=9).

Библиографический список

1 Grundman, Chem. Ber., 1955 T.35 С.81.

2 Ивановский И.О., Химия гетероциклический соединений: Учебное пособие для университетов.-М.: Высшая школа, 1978, - 559 с., ил.

3 Горелик М.В., Эфрос Л.С., Основы химии и технологии ароматических соединений. – М.: Химия, 1992 – 640 с.

4 Вульфсон Н.С., Препаративная органическая химия. – М.: Химия, 1959. – 887 с.

Новые карбазолсодержащие халконы и пиримидины на их основе: синтез и электрохимическое исследование*

Сюткин Р.В.,[а] Абашев Г.Г.,[а,б] Шкляева Е.В.[б]

[а] *Институт технической химии УрО РАН, г. Пермь*
[б] *Естественнонаучный институт Пермского университета, г. Пермь, ул. Генкеля,4, gabashev@psu.ru*

В результате работы был синтезирован ряд новых не описанных в литературе карбазол-содержащих халконов, на основе которых синтезированы 4,6-дизамещенные 2-аминопиримидины, включающие в свой состав наряду с фрагментом N-алкилкарбазола другие заместители ароматического характера. Описаны их спектральные характеристики и электрохимическое поведение.

Введение

Синтез и изучение новых проводящих органических полимерных соединений – активно развивающееся и вызывающее большой интерес направление исследований в органической химии. Среди сопряжённых полимеров важное место занимают полимеры на основе карбазола благодаря их уникальным свойствам, таким как высокая термическая и химическая стабильность, высокий квантовый выход люминесценции, способность давать голубое свечение [1-3]. Возможность введения в N-положение карбазольного кольца различных заместителей как с ароматических, так и алифатических с функциональными группами и без позволяет в широких пределах менять свойства полученного полимера [4]. В этой связи определенный интерес представляют новые халконы содержащие в своем составе наряду с карбазольными и другие ароматические фрагменты.

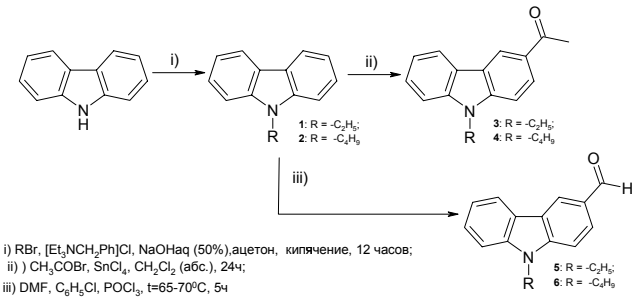


Схема 1. Синтез исходных карбонильных соединений

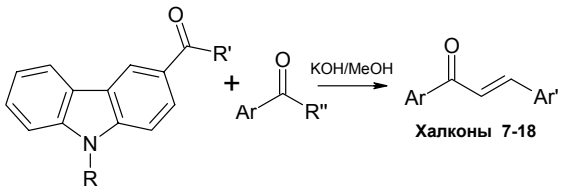
Обсуждение результатов

Исходные карбонильные соединения для синтеза халконов были получены из синтезированных в условиях реакции межфазного катализа алкил карбазолов **1-2**, синтез которых описан в [5]. Полученные соединения ацилировали при комнатной температуре бромистым ацетилом в среде абсолютного хлористого метилена в присутствии $SnCl_4$ с образованием 3-ацетил-N-алкилкарбзолов **3-4** [6] и формилировали в условиях реакции Вильсмейера-Хаака [7, 8] (Схема 1).

Другими компонентами в синтезе халконов служили ацетилферроцен, полученный по методике, описанной в работе [9], и 2-ацетилтиофен, синтезированный действием уксусного ангидрида на тиофен в присутствии H_3PO_4 [10]. Синтез халконов проводили несколькими методами, наиболее удачным из которых оказалось перемешивание эквивалентных количеств соответствующих карбонильных соединений в среде метанола в присутствии КОН при комнатной температуре в течение 24 часов [11] (Схема 2), только при получении ферроценового производного потребовалось нагревание в течение 3 часов [12].

Некоторые из полученных халконов служили далее исходными веществами в синтезе 4,6-дизамещен-ных пиримидинов **19-23** (Схема 3) [13]

Полученные соединения исследовали методом циклической вольтамперометрии. На основе нулевого (первого) цикла подобрали условия роста полимерной пленки. Полученные циклические вольтамперограммы демонстрировали присутствие



7: Ar= N-Et-Cz, Ar'= 2-Th; **8:** Ar= N-Et-Cz, Ar'= N-Et-Cz; **9:** Ar= N-EtCz, Ar'= p-Br-Ph; **10:** Ar= N-Et-Cz, Ar'= MeO-Ph; **11:** Ar= Fc, Ar'= N-Et-Cz; **12:** Ar= 2-Th, Ar'= N-Et-Cz; **13:** Ar= N-Bu-Cz, Ar= N-Bu-Cz; **14:** Ar= N-Bu-Cz, Ar'= 2-Th; **15:** Ar= 2-Th, Ar'= N-Bu-Cz; **16:** Ar= N-Bu-Cz, Ar'= N-Et-Cz; **17:** Ar= N-Et-Cz, Ar'= N-Bu-Cz; **18**: Ar = N-Et-Cz, Ar' =

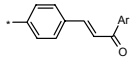
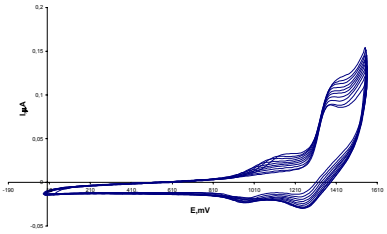
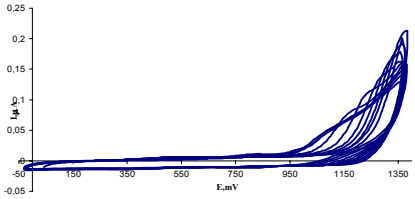
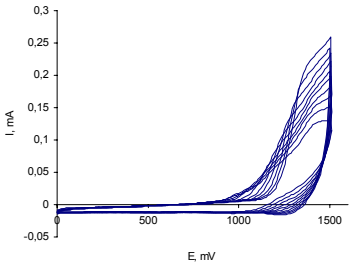
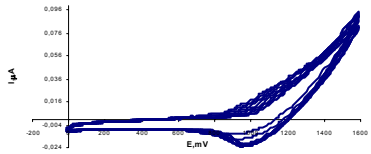


Схема 2. Получение халконов **7-18**

двух пиков окисления, хотя и не всегда четких. Первый пик относится к образованию катион-радикала, а второй, лежащий в области более

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Образования и гранта РФФИ № 07-03-96023-урал*

Таблица 1 Примеры цикловольтамперограмм некоторых халконов и пиримидинов

	
7 р-ль - CH_3CN; E_a^1=1385.40; E_a^2=1739.50; E_c^1=1892.90; E_c^2=1247.60; E_c^3=961.15	**8** р-ль - CH_3CN; E_a^1=814.45; E_a^2=1047.10; E_c^1=1011.90; E_c^2=785.68
	
18 р-ль - CH_3CN-CH_2Cl_2 – 1:1; E_a^1=1063.70; E_a^2=1316.50; E_c^1=1181.00; E_c^2=863.78	**19** р-ль - CH_3CN-CH_2Cl_2 – 1:1; E_a^1=1386.80; E_c^1=1699.20; E_c^2=1056.40; E_c^3=847.14

высоких напряжений, относится к образованию дикатиона. При обратном ходе появляется два пика восстановления. С увеличением числа циклов наблюдался слабый сдвиг цикловольтамперометрических кривых, свидетельствующий о слабом окислительном сшивании мономеров. Полученные полимерные пленки были окрашены в сине-зеленые цвета. Примеры цикловольтамперограмм для некоторых соединений представлены в таблице 1.

Из представленных цикловольтамперограмм видно, что в случае, когда одновременно свободны способные к полимеризации положения гетероциклических фрагментов (3С,3'С – карбазола и 2С - тиофена) полученных халконов и пиримидинов протекает полимеризация. Показано, что наиболее легко она протекает в случае бисхалкона **18**, содержащего два карбазольных фрагмента и 1,4-фениленовый фрагмент; в этом случае образуется яркая фиолетовая плёнка, а потенциал образования катион-радикала

(E_a^1) имеет самое низкое значение (1063 мВ). Также хорошо протекает полимеризация в случае халкона **7**, содержащего тиофеновый и карбазольный фрагменты, плёнка в этом случае имеет ярко зелёный цвет.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР получены на приборе Mercury plus300, внутренний стандарт ГМДС. Ход реакций, а также чистоту полученных веществ анализировали методом ТСХ (Silufol, Kavalier). Разделение смесей, очистку целевых продуктов проводили на колонке, заполненной силикагелем (Lancaster, Silica gel 60, 0.060-0.2mm).

Общая методика ацилирования: К раствору N-алкилкарбазола (0.03 моль) в абсолютном CH_2Cl_2 (60 мл) приливали $SnCl_4$ (0.06 моль) и

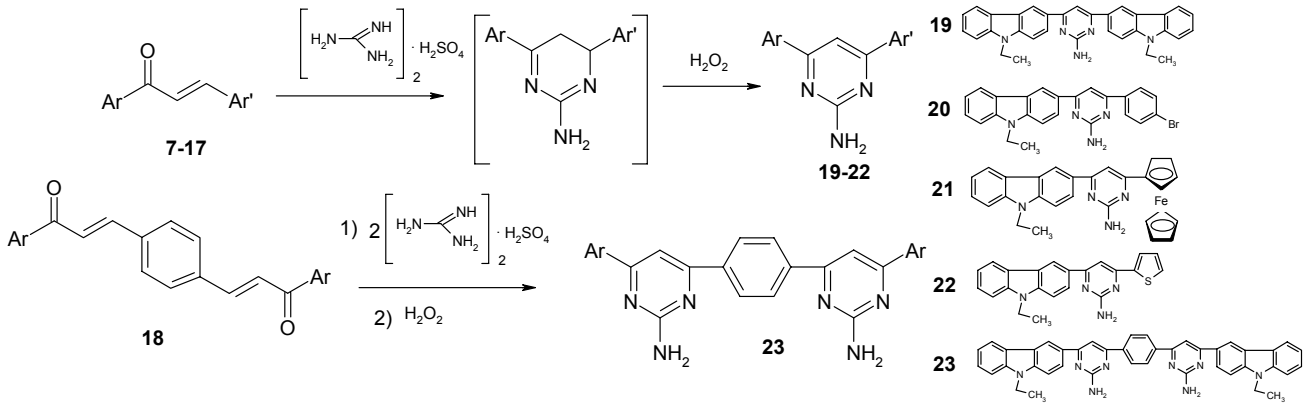


Схема 3. Синтез дизамещенных пиримидинов 19-23

перемешивали реакционную смесь в течение 10

минут, затем при постоянном перемешивании прикапывали CH_3COBr (0.03 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток и выливали в смесь льда и соляной кислоты. Продукт экстрагировали хлористым метиленом, органические слои объединяли, промывали водой до pH=7, растворитель упаривали. Твердый остаток делили на колонке (элюент – хлористый метилен-гексан = 1:1).

3: Выход: 80%, $t_{пл}$ = 108-110^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1,39 (tr, 3H, CH3, J=7,2); 4,32 (q, 2H, CH2, J=7,2); 7,45 (m, 5H, Ar), 8,10 (tr, 2H, Ar, J=7,2), 8,7 (s, 1H, Ar).

4: Выход: 75%, $t_{пл}$=39-40^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 0,93 (tr, 3H, CH3, J=7,2); 1,37 (m, 2H, CH2, J=7,2), 1,84 (m, 2H, CH2, J=7,2), 2,7 (s, 3H, CH3); 4,29 (tr, 2H, CH2, J=6,9); 7,40 (m, 5H, Ar), 8,12 (tr, 2H, Ar, J=6,9), 8,72 (s, 1H, Ar).

Общая методика формилирования: К раствору соответствующего N-алкилкарбазола (0,02 моль) и ДМФА (0,026 моль) в хлорбензоле (40 мл) при перемешивании прикапывали $POCl_3$ (0.04 моль). Реакционную массу перемешивали при температуре 65-70^0C в течение 5 часов. Затем охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь выливали в 200 мл воды и экстрагировали продукт CH_2Cl_2. Органические слои объединяли, промывали водой и раствором Na-HCO_3. Растворитель упаривали, вязкий остаток промывали гексаном.

5: Выход: 73%, $t_{пл}$=86-88^oC;ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.42 (тр, 2H, CH_3, *J* =7.2), 4.31 (кв, 3H, CH_2, *J* =7.2), 7.29 (тр, 1H, карбазол-C7, *J* = 8.1), 7.40 и 7.43 (д, 1H, карбазол-C8, *J* = 8.1), 7.5 (тр, 1H, карбазол-C6, *J* = 8.1), 7.95 и 7.98 (дд, 1H, карбазол-C1, *J* = 8.4), 8.10 и 8.11 (д, 1H, карбазол-C2, *J* = 8.4), 8.55 (с, 1H, карбазол-C4), 10.05 (с, 1H, CHO).

6: Выход: 55%, вязкое вещество; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 0,92 (tr, 2H, CH_3, *J* =7.2), 1,38 (m, 2H, CH_2, *J* =7.8), 1,84 (m, 2H, CH_2, *J* =7.2), 4.25 (q, 3H, CH_2, *J* =7.2), 7.16-7,5 (m, Ar), 7.96 (dd, Ar, *J* = 7,2), 8,1 (s, Ar), 8.55 (s, Ar), 10.05 (s, 1H, CHO).

Общая методика получения халконов: Суспензию кетона (0.002 моль) и альдегида (0.002 моль) в абсолютном метаноле (40 мл) нагревали до полного растворения компонентов реакции, затем охлаждали до комнатной температуры и при перемешивании добавляли раствор KOH (3г) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч (случае ацетилферроцена кипятили 3 ч), выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и очищали колоночной хроматографией (элюент – хлористый метилен).

7: Выход: 45%, Вязкое вещество; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.43 (тр, 3H, CH_3), 4.32-4.39 (кв, 2H, CH_2), 7.07 (тр, 2H, Th-, карбазол), 7.30 (тр, 1H, карбазол), 7.34-7.42 (м, 4H, Th-, карбазол), 7.49 (тр, 1H, карбазол), 7.51 и 7.56 (д, 1H, CH=), 7.97 и 8.02 (д, 1H, COCH=, *J* = 15.9), 8.16 и 8.19 (д, 2H, карбазол).

8: Выход: 55%, $t_{пл}$=240^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.43-1.47 (м: 2тр, 6H, $2CH_3$), 4.35-4.44 (кв, 4H, $2CH_2$), 7.28 (тр, 2H, карбазол-C7,C7´, *J* = 7.5), 7.33 и 7.38 (д, 2H, 2CH=, *J* = 15,0), 7.42-7.52 (м, 4H, карбазол), 7.79 и 7.84 (д, 2H, 2COCH=, *J* = 15.0), 8.10-8.30 (м, 4H, карбазол), 8.43 (с, 1H, карбазол-C4), 8.89(с, 1H, карбазол-C4´-рядом C=O).

9: Выход: 57%, $t_{пл}$=123-125^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.47 (тр, 3H, CH_3, *J* =7.2), 4.38-4.45 (кв, 2H, CH_2, *J* =7.2), 7.01 и 7.06 (с, H, CH=, *J* = 15.9), 7.45-7.56 (м, 7H, фенил+ карбазол), 7.63 и 7.68 (с, 1H, CO<u>CH</u>=, *J* = 15.9), 7.77 и 7.79 (д, 1H , карбазол), 8.12-8.24 (м: 2 д, 2H, карбазол), 8.83 и 8.833(д, 1H , карбазол).

11: Выход: 36%, $t_{пл}$=179^oC;ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.46 (тр, 3H, CH_3, *J* =7.2), 4.23 (с, 5H, незам.C_5H_5-Fc), 4.36-4.43 (кв, 2H, CH_2, *J* =7.2), 4.58 (с, 2H, зам.C_5H_4-Fc), 4.97 (с, 2H, зам.C_5H_4-Fc) 7.16 и 7.21 (д, 1H, C=, *J* = 15.9), 7.27 (тр, 1H, карбазол), 7.41 и 7.44 (д, 1H, карбазол), 7.50 (тр, 1H, карбазол), 7.77 и 7.80 (д, 1H, карбазол), 8.00 и 8.05 (д, 1H, COCH=, *J* =15.9), 8.15 и 8.17 (д, 1H, карбазол), 8.36 (с, 1H, карбазол).

12: Выход: 45%, $t_{пл}$=145^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.44 (тр, 3H, CH_3, *J* =7.2), 4.33-4.40 (кв, 2H, CH_2, *J* =7.2), 7.17-7.30 (м, 3H, CH=, Th-, карбазол), 7.39-7.43 (м, 4H, Th-, карбазол), 7.64 и 7.66 (дд, 1H, карбазол), 7.76 и 7.79 (дд, 1H, карбазол), 7.90 и 7.91 (дд, 1H, карбазол), 8.05-8.11 (м, 1H, COCH=), 8.36 (с, 1H, карбазол).

13: Выход: 72%, $t_{пл}$=210^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.48 (тр, 6H, $2CH_3$, *J* =6.9), 4.44 (кв, 4H, $2CH_2$, *J* =6.9), 7.27-7.34 (м, 4H, карбазол), 7.45-7.53 (м, 6H, карбазол), 7.78 (с, 4H, фенил), 7.85 и 7.88 (д, 2H, карбазол), 8.20-8.27 (м, 4H, карбазол), 8.87 (с, 2H, карбазол).

14: Выход: 74%, $t_{пл}$=108-110^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 0.94 (tr, 3H, CH_3, *J* =7.5), 1.41 (m, 2H, CH_2, *J* =7.8), 1.87 (m, 2H, CH_2, *J* =7.2),4.33 (tr, 2H, CH_2, *J* =7.2), 7.09 (q, Ar), 7.24 (s, Ar), 7.29 (tr, Ar), 7.36-7.79 (m, Ar), 7,54 (d, 1H, ThCH=, J=15,6), 8.01 (d, 1H, COCH=, J=15,6), 8.02 (d, Ar), 8,8 (s, Ar).

15: Выход: 67%, $t_{пл}$=80-83^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 0.95 (tr, 3H, CH_3, *J* =7.2), 1.40 (m, 2H, CH_2, *J* =7.5), 1.88 (m, 2H, CH_2, *J* =7.2), 4.32 (tr, 2H, CH_2, J =7.0), 7,2 (q, Ar), 7.24 (s, Ar), 7.27 (tr, Ar), 7.5 (m, Ar), 7,5 (d, 1H, ThCH=, J=15,6), 7,8 (d, Ar), 8.1 (d, 1H, COCH=, J=15,6), 8.15 (d, Ar), 8,4 (s, Ar).

18: Выход: 62%, $t_{пл}$=223-225^oC; ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 0,95 (m, 6H, $2CH_3$), 1,4 (q, 4H, $2CH_2$), 1,9 (q, 4H, $2CH_2$), 4.32 (m, 4H, $2CH_2$), 7.24 (s, Ar), 7.33 (d, *J* = 7,8), 7.4-7.5 (м, Ar), 7.79 и 7.83 (m, Ar), 7,99(d, 1H, 2COCH=, *J* = 15.9), 8.10-8.29 (m, Ar), 8.39 (s, 1H, CH=, J=16,5), 8.89(s, 1H, Ar).

Общая методика получения 2-аминодиарилпиримидинов: Смесь соотвтествующего халкона (0.00037 моль), этанола (20 мл), серно-кислого гуанидина (0.00026 моль) и 50% KOH_{aq} (0.3 мл), кипятили в течение 1 часа. Затем к кипящей реакционной смеси по каплям, в течение 30 минут добавляли H_2O_2. Реакционную смесь выливали в холодную воду, выпавший осадок отфильтровывали

и очищали хроматографией на колонке (элюент – ацетон-гексан = 1:2).

19: ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.45 (тр, 6H, $2CH_3$), 4.45 (кв, 4H, $2CH_2$),5.23 (с, 2H, NH_2).

20: ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц):1.39 (тр, 3H, CH_3), 4.19-4.22 (кв, 2H, CH_2), 5.05 (шс, 2H, NH_2), 7.25 (шс, 1H, пиримидин), 7.68-7.71 (м, 10H, карбазол+фенил)

21: ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.46 (тр, 3H, CH_3), 4.39 (кв, 2H, CH_2), 4.96 (с, 3H, Fc+NH_2), 7.16-7.53 (м, 8H, карбазол).

22: ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 1.38 (тр, 3H, CH_3), 4.41 (кв, 2H, CH_2), 5.13 (с, 2H, NH_2), 7.18-7.32 (м, 2H, тиофен, пиридин), 7.37-7.52 (м, 3H, тиофен, карбазол), 7.83 и 7.84 (д, 1H, карбазол), 8.11-8.21 (м, 2H, карбазол).

23: ПМР ($CDCl_3$, δ, м.д., J, Гц): 5.15-5.22 (м, 4H, $2NH_2$).

Электрохимические исследования

Циклические вольтамперограммы снимали на потенциостате-гальваностате «IPC-compact» (изготовитель – ООО «ВольтаПром») с электрохимическим датчиком «Модуль ЕМ-04» в стандартной трехэлектродной ячейке с стеклоуглеродным рабочим электродом, платиновым вспомогательным электродом (ЭРЛ-02) и хлорсеребрянным электродом сравнения (ЭВЛ-1М4), при комнатной температуре. Растворы соединений ($1x10^{-3}$M) готовились в абсолютном ацетонитриле или его смеси с абсолютным хлористым метиленом (1:1), содержащим тетрабутиламмонийхлорид в качестве фонового электролита (0,1M); скорость сканирования составляла 100 mV/s.

Библиографический список

1. Zhang Z., Fujiki M., Tang H., Motonaga M., Torimitsu K. // *Macromolecules.* **2002.** V.35. 1988.
2. Huang J., Niu Y., Yang W., Mo Y., Yuan M., Cao Y. // *Macromolecules.* **2002.** *V.35.* P.6080.
3. Liu B., Lai W. Yu, Y., Huang W. // Chemistry of Materials. 2001. V. 13. P. 1984–1991.
4. Zotti G., Schiavon G., Zecchinm S., Morin J.-F., and Leclerc M. // *Macromolecules*, 2002, *V. 35*, P. 2122.
5. Abashev G. G., Shklyaeva E. V., Syutkin R. V., et al //*Solid State Science* (in press)
6. Решетова М. Д., Борисова Н. Е. // Вестник Московского университета, сер.2, Химия. **1999**. *Т. 40*.С. 43.
7. Maryuama S., Tao X.-T., Hokari H., Noh T., Zhang Y., Wada T., Sasabe H., Suzuki H., Watanabe T., Miatac S. // *Journal of Materials Chemistry*. **1999**. *V. 9*. P. 893.
8. Bai G., Li J., Li D., Dong Ch., Han X., Lin P. // *Dyes and Pigments*. **2007**. *V. 75*. P. 93.
9. Wang R., Hong X., Shan Z. // *Tetrahedron Letters*. **2008**. *V. 49*. P. 636.
10. *Laboratory preparation of thiophene compounds. Appendix.* P.502
11. Титце Л., Айхер Г. // *Препаративная органическая химия.* М. Мир. **2004**. С. 208.
12. Nagarajan R., Perumal P.T. // Synthesis. 2004. *V. 8*. P. 1269.
13. Varga L., Nagy T., Kövesdi I., Benet-Buchholz J., Dormán G., Ürge L., Darvias F. // *Tetrahedron*, **2003**. P. 655.

Реакция Фишера арилгидразонов из 18-метокси-7-оксоабиета-8,11,13-триена*

Тарантин А.В., Скрипченко Г.С., Глушков В.А., Толстиков А.Г.

Институт Технической Химии УрО РАН, улица Ак. Королёва, 3, г. Пермь. Факс: 8-(342)-2378266; тел: 8-(342)-2378262; E-mail: avatar64@yandex.ru

По реакции Фишера синтезированы производные дегидроабиетинола, содержащие индольный фрагмент в алифатической части. Выделен и описан промежуточный гидразон.

Введение

Среди производных класса индола и их синтетических аналогов встречаются соединения с разнообразной биологической активностью. Многие из них используются в качестве лекарственных средств. Среди них присутствуют соединения с гипотензивной (резерпин), противоопухолевой (винбластин, винкристин), противовоспалительной, анальгетической (индометацин), анксиолитической, антидепрессантной (гарман, гармолан), психотропной и другими видами активности. Таким образом, представители класса индола представляют большой интерес с точки зрения получения и исследования их биологической активности.

В связи с этим актуальным является синтез новых производных индола и исследование их биологической активности.

Особый интерес представляют структуры на основе природных соединений, имеющие в своём составе индольный фрагмент. Возможность

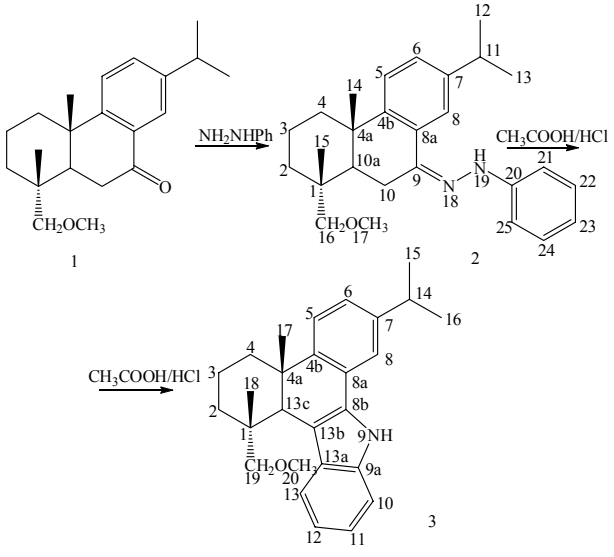


Рис.1.

получения таких структур показана на примере холестан-2-она [1], холестан-3-она [2, 3], циклопентенонпимаровой кислоты [4], дегидроабиетиновой кислоты [5, 6] и других природных полициклических терпеноидов.

Результаты и обсуждение

Из 18-метокси-7-оксоабиета-8,11,13-триена (1) получен соответствующий арилгидразон (2), который в условиях реакции Фишера превращался в индол (3) (рис. 1).

Фенилгидразон был выделен и охарактеризован, но оказался неусточивым к окислению на воздухе, поэтому в дальнейшем промежуточные арилгидразоны не выделялись. Попытка введения в реакцию Фишера 4-нитрофенилгидразонов не привела к образованию индола. Известно, что арилгидразоны с электроноакцепторными заместителями в кольце дают очень маленькие выходы в реакции индолизации.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на приборе Varian Mercury + 300 (300 МГц) в $CDCl_3$ и DMSO, внутренний стандарт – ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах “Silufol”, элюировали системой гексан : этилацетат 10:1, проявляли раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле с прогревом до 100-150° С. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (Silicagel 60 с размером частиц 0,06 – 0,2 мм фирмы Merck), элюировали смесью растворителей гексан : этилацетат 10:1.

1-((1R,4aS)- 2,3,4,4a,9,13c-гексагидро-1,4a-диметил-7-изопропил-1-метоксиметилфенантрено-9(1H)-илиден)-2-фенилгидразин (2). К раствору 0,5г (1,59 ммоль) 18-метокси-7-оксоабиета-8,11,13-триена в этаноле добавляли 0,154 мл (1,59 ммоль) фенилгидразина, 2 капли концентрированной соляной кислоты. Кипятили в течение 5 минут. Оставляли при комнатной температуре на 12 часов. Выпавшие жёлтые кристаллы отфильтровывали и сушили. $T_{пл.}$=134-136°С. ЯМР ^{1}H: 1,01 д, *J*=14,4 Гц, 6H (H_3C(12), H_3C(13)); 1,21 с, 3H (H_3C(15)); 1,23 с, 3H (H_3C(14)); 1,32-2.63 м, 9H (H_2C(2), H_2C(3), H_2C(4), H_2C(10), HC(10a)); 2,83-2,92 м, 1H (HC(11)); 2,89 д, *J*=9,3 Гц,

* *Работа выполнена при финансовой поддержке президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов»*

1H (HC(16)); 3,16 д, *J*=9,3 Гц, 1H (HC(16)); 3,22 с, 3H (H_3C(17)); 6,81 т, *J*=7 Гц, 1H (HC(23)); 7,04-7,27 м, 6H (HC(5), HC(6), HC(21), HC(22), HC(24), HC(25)); 7,33 ушс, 1H (HN(19)); 7,89 с, 1H (HC(8).

(1R,4aS)- 2,3,4,4a,9,13c-гексагидро-1,4a-диметил-7-изопропил-1-метоксиметил-1H-дибензо[a,c]карбазол (3). Раствор исходного фенилгидразона в 3 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 5 часов. Реакционную смесь выливали в холодную воду, доводили pH среды до 7 добавлением гидрокарбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и хроматографировали. $T_{пл.}$=183-184°C. ЯМР ^{1}H: 0,95 с, 3H (H3C(18)); 1,24 д, *J*=6,9 Гц, 3H (H3C(15)); 1,25 д, *J*=6,9 Гц, 3H (H3C(16)); 1,42 с, 3H (H3C(17)); 1,16-2,30 м, 6H (H2C(2), H2C(3), H2C(4)); 2,83-2,92 м, 1H (HC(14)); 2,92 с, 1H (HC(13c)); 3,25 д, *J*=8,7 Гц, 1H (HC(19)); 3,26 с, 3H (H3C(20)); 3,95 д, *J*=9,3 Гц, 1H (HC(19)); 7,03-7,22 м, 5H (HC(8), HC(10), HC(11), HC(12), HC(13)); 7,37 д, *J*=7,8 Гц, 1H (HC(6)); 7,67 д, *J*=8,1 Гц, 1H (HC(5)); 8,38 ушс, 1H (HN(9)).

Библиографический список

1 Pausacker K.H., Schubert C.I. // *Journal of Chemical Society*. **1950**. P. 621.

2 Mooradian // *Tetrahedron Letters*. **1967.** C. 407

3 Ban Y., Oishi T., Kishio Y., Iijima I.// *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. **1967.** *T. 15*. P. 531

4 Третьякова Е.В., Флехтер О.Б., Галин Ф.З., Толстиков Г.А., Спирихин Л.В. // *Химия природных соединений*. **2002**. *Т. 3*. С. 206.

5 Ирисметов М.П., Толстиков Г.А., Горяев М.Н. // *Синтечиские продукты из канифоли и скипидара.* Горький, СССР. **1970**. С. 244

6 Fonseca T., Gigante B., Marques M.M., Gilchrist T.L., De Clercq E. // *Journal of Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2004.** *T. 12*. P. 103.

Полимеры на основе аддукта дивинилового эфира диэтиленгликоля с диэтиленгликолем как лиганды суперосновных комплексов с KOH и CsOH

Татаринова И.В., *[a] Морозова Л.В.[a], Маркова М.В.[a]

[a] *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1. Факс: (395 2) 419 346; тел: (395 2) 425 931; E-mail:morozova@irioch.irk.ru*

Новый дивиниловый эфир с полиэфирно-диацетальным спейсером – диацеталь дивинилового эфира диэтиленгликоля (ДДЭД) синтезирован с количественным выходом электрофильным присоединением дивинилового эфира диэтиленгликоля к диэтиленгликолю в присутствии CF_3COOH (0.5%, 20°C, 6 ч). Установлено, что ДДЭД легко полимеризуется в катионных условиях ($BF_3{\cdot}OEt_2$ или комплекс $LiBF_4{\cdot}MeO(CH_2)_2OMe$), формируя краунподобные макромолекулы со сшитыми полиэфир-полиацетальными макроциклами. При обработке синтезированных пористых полимеров 3.5%-ным раствором KOH (CsOH) в метаноле (20°C, 20 ч) получены твердые суперосновные комплексы с KOH (CsOH). Синтезированные комплексы являются активными гетерогенными катализаторами этинилирования ацетона и ацетилен-алленовой изомеризации.

Введение

Интерес к простым виниловым эфирам поддерживается их большим синтетическим потенциалом и структурным разнообразием, что позволяет получать на их основе новые уникальные полимеры, материалы с заданными свойствами и лекарственные препараты[1-4]. С другой стороны, все возрастающее внимание к этим мономерам – производным ацетилена - обусловлено сохраняющейся в мировой практике ориентацией на ацетилен как универсальный исходный продукт многоцелевого назначения[5, 6].

Цель настоящей работы – изучение полимеризации перспективного для практики и потенциально доступного диацеталя дивинилового эфира диэтиленгликоля (ДДЭД) – ближайшего производного дивинилового эфира диэтиленгликоля (ДЭД), направленный синтез новых трехмерных макросетчатых полимеров для получения на их основе твердых полимерных сверхоснований – принципиально новых катализаторов основно-каталитических реакций.

Результаты и обсуждение

ДДЭД - ранее неизвестный дивиниловый эфир с полиэфирно-диацетальным спейсером синтезирован с количественным выходом электрофильным присоединением двух молекул ДЭД к молекуле диэтиленгликоля (ДЭГ) в присутствии 0.5% CF_3COOH (20°C, 6 ч) (схема 1).

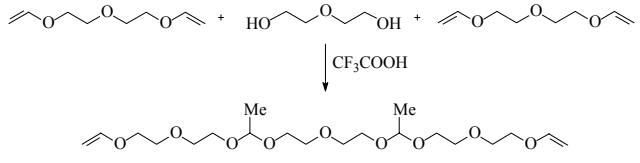


Схема 1.

ИК-спектр ДДЭД фиксирует появление полосы ацетальной группы (1040 $см^{-1}$), тогда как поглощение OH-группы (3200-3600 $см^{-1}$) отсутствует. Кроме того, в ИК-спектре присутствуют типичные полосы винилоксигруппы при 820, 950, 1205, 1340, 1620, 1635, 3080, 3100 $см^{-1}$ [2, 7].

В спектрах ^1H ЯМР имеется характерный дублет метильной группы (1.28, 1.29 м.д.) и квартет метинового протона (4.48-5.52 м.д.), характерные для ацетального фрагмента, а также сигналы протонов винильных групп (6.48-6.50; 4.00-4.20 м.д.). Интегральная интенсивность (по отношению к винилоксигруппе) соответствует структуре ДДЭД.

Установлено, что ДДЭД легко полимеризуется в катионных условиях, а при радикальном инициировании [динитрил азобисизомасляной кислоты (ДАК)] образует только линейные олигомеры (схема 2, табл.).

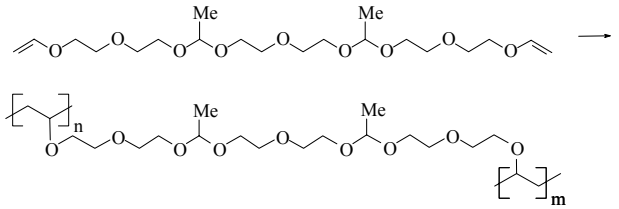


Схема 2.

Таблица.
Полимеризация диацеталя дивинилового эфира диэтиленгликоля

Катализатор	Количество катализатора, вес.%	T, °C	Время, ч	Выход полимера, %
ДАК	2.00	80	26.0	30
$BF_3{\cdot}OEt_2$[a]	0.10	25	0.1	85
$LiBF_4$	0.25	60	8.0	95
$LiBF_4$	0.15	80	8.0	85
$LiBF_4$	0.25	80	1.0	100

[a] Полимеризация в толуоле (1:1)

Под действием $BF_3 \cdot OEt_2$ или разработанной нами новой латентной каталитической системы $LiBF_4$ – диметоксиэтан[8] образуются сшитые твердые полимеры ДДЭД, способные к образованию комплексов при взаимодействии со щелочами.

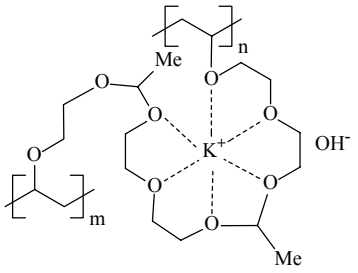


Схема 2.

Полимерные основания получены взаимодействием полимеров с растворами KOH или CsOH. При таком взаимодействии образуются супероснования,[3, 6 ,9 ,10] в которых катион щелочного металла отделен от аниона за счет формирования комплексов с полиэфирными фрагментами, подобно тому, как это происходит при комплексообразовании катионов щелочных металлов с краун-эфирами [3].

Синтезированные на базе гомополимера ДДЭД основания проявляют каталитическую активность в синтезе 2-метил-3-бутин-2-ола из ацетона и ацетилена (выход - до 70%, автоклав, 20°C, 3 ч). Полимерные основания могут быть использованы в нескольких реакционных циклах (в отличие от KOH) и способны к регенерации.

Указанные полимерные супероснования катализируют также изомеризацию метилпропаргилового эфира в алленилметиловый эфир, выход которого достигает 96%.

Таким образом, разработаны общие подходы к синтезу нерастворимых пористых полимеров с регулируемым строением полиэфирных цепей – перспективных матриц для дизайна твердых полимерных сверхоснований.

Экспериментальная часть

В работе использовали осушенные поташом и дважды фракционированные ДВДЭГ (Т кип. 85°C/ 14 мм рт.ст., n_D^{20} 1.4430) и ДЭД (Т кип. 130°C/ 8 мм рт.ст., n_D^{20} 1.4475), константы соответствовали литературным данным[3]. Контроль чистоты – по ГЖХ., ИК и ЯМР ^{1}H-спектрам. Растворители (диметоксиэтан, толуол, метанол) очищали по общепринятым методикам.

Синтез диацеталя дивинилового эфира диэтиленгликоля: к смеси 15 г (94.82 ммоль) ДВДЭГ и 5.03 г (47.45 ммоль) ДЭГ при перемешивании прибавляли по каплям 0.10 г (0.5 %) CF_3COOH. Через 10 мин после добавления всей CF_3COOH происходит саморазогрев реакционной смеси до 40°C. Перемешивание продолжали еще 2 ч, добавляли 0.12 г поташа для нейтрализации CF_3COOH. Получили 20.13 г ДДЭД, бесцветного прозрачного вязкого продукта. Строение мономера доказано ИК- и ^{1}H ЯМР-спектрами.

Полимеризация ДДЭД: к раствору 6.0 г ДДЭД в 6 мл толуола при перемешивании в атмосфере аргона добавляли 0.05 г 30%-го раствора $LiBF_4$ в диметоксиэтане и термостатировали (80°C, 1 ч). Полученный прозрачный бесцветный твердый продукт измельчали до порошкообразного состояния, промывали диэтиловым эфиром, высушивали в вакууме (1 мм рт. ст.) до постоянного веса. Получено 6.0 г полимера. Выход – количественный.

Типичная методика синтеза комплексов полимера ДДЭД с KOH: к 6 г (14.22 ммоль) поли-ДДЭД добавляли раствор 0.80 г (14.20 ммоль) KOH в 30 мл метанола, суспензию перемешивали при комнатной температуре 20 ч, при этом полимер изменял окраску, становясь сначала желтым, затем кремовым и далее светло-коричневым. Растворитель удаляли в вакууме, при комнатной температуре. Полученный светло-коричневый порошкообразный продукт вакуумировали (1 мм рт. ст., комн. температура, эксикатор) до постоянного веса. Получено 6.80 г продукта. Выход – количественный, содержание K в полимерном комплексе - 8.2%.

Изомеризацию проводили, нагревая при перемешивании смесь 0.25 г метилпропаргилового эфира, 2.0 мл ДМСО и 0.113 г полимерного комплекса (T= 55-60°C, 5 ч). Контроль - ГЖХ.

Синтез 2-метил-3-бутин-2-ола: в стальной вращающийся автоклав емкостью 0.25 л. загружали 50 мл ацетона, 1 мл толуола, 2 г полимерного комплекса (содержание K 8.2%) и подавали ацетилен (15 атм.). Реакцию проводили при 50°C, 2 ч. Анализ реакционной смеси вели по ГЖХ.

Библиографический список

1. Шостаковский М.Ф. *Простые виниловые эфиры*. М.: Изд-во АН СССР. **1952**. 280 с.
2. Трофимов Б.А. *Гетероатомные производные ацетилена. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты.* М.: Наука, **1981**.
3. Трофимов Б.А. *Поливиниловые эфиры. Химическая энциклопедия.* М.: Советская энциклопедия. **1995**. Т. 3. С. 617.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* Владивосток: Новая волна, **2006**.
5. Tedeschi R.J. *Encyclopedia of physical science and technology*. Acad. Press. Inc. **1987**. V. 1. P. 45.
6. Трофимов Б.А., Гусарова Н.К.. *Успехи химии.* **2007**. Т. 76. № 6. С. 550.
7. Смит А. *Прикладная ИК-спектроскопия.* М.: Мир, **1982**.
8. Трофимов Б.А., Морозова Л.В., Татаринова И.В., Хилько М.Я., Иванова Н.И., Михалева А.И., Skotheim T. // *Высокомолекулярные соединения*. Б. **2002**. Т. 44. №11. С. 2048
9. Трофимов Б.А. // *Успехи химии*. **1981**. Т. 50. № 2. С. 248.
10. Trofimov B.A. In: *Modern Problems of Organic Chemistry*, issue 14, **2004**, St.-Peterburg, VVM, P.121.

Взаимодействие замещенных фуранов с α-хлоракрилонитрилом

Терещенко Д.С.[а], Сосонюк С.Е.[б], Проскурнина М.В.[б], Зефирова О.Н.[б], Зефиров Н.С.[аб]

[а] *Институт физиологически активных веществ РАН, Московская область, 142432 г. Черноголовка. Тел: 495 939 12 43; E-mail: tereschenko_den@mail.ru*
[б] *Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Воробьевы горы 1, стр. 3. Факс: 495 939 02 90; тел:495 939 16 20; E-mail: zefirov@org.chem.msu.ru*

Синтез циклитолов и карбоциклических аналогов сахаров, играющих важную роль во множестве биологических процессов, весьма актуален; известно несколько принципиальных подходов к синтезу этих объектов.[1] Нами предлагается схема, ключевой стадия которой является образование аддуктов донорных фуранов с функционально-замещенными енами в реакции Дильса-Альдера; предполагается, что строение полученных аддуктов позволит осуществить дальнейшие трансформации в целевые полигидроксициклогексаны.

В данной работе для осуществления этой стратегии впервые получены аддукты Дильса-Альдера с α-хлоракрилонитрилом для 2-бензоилоксифурана, 2-триметилсилилоксифурана, 2-метоксифурана и 2,5-дибромфурана. В случае незамещенного фурана и 2,5-дибромфурана реакцию проводили в присутствии иодида цинка в качестве катализатора. Показано, что случаях несимметричных фуранов реакция протекает строго региоспецифично с образованием замещенных 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-енов **2a,b**.

Как видно из таблицы 1, в продуктах реакций, проводимых без катализатора, преобладают изомеры с *экзо*-ориентацией нитрильной группы **2a**, тогда как использование иодида цинка приводит к преобладанию *эндо*-изомеров **2b**. Ранее[2] сообщалось о синтезе аддукта Дильса-Альдера незамещенного фурана с α-хлоракрилонитрилом в виде эквимолярной смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров. Однако, нами показано, что в продуктах реакции преобладает *эндо*-изомер **2b**. Наибольшая селективность реакции наблюдается в случае использования 2-бензоилоксифурана (содержание **2a** – 95%). Строение продукта было подтверждено рентгеноструктурным анализом (РСтА).

Библиографический список.

1. O. Arjona at al. // Chem. Rev., 2007**,** Vol. 107, No. 5, pp 1919-2036
2. F. Brion // Tetrahedron Lett., 1982, Vol. 23, No. 50, pp 5299-5302

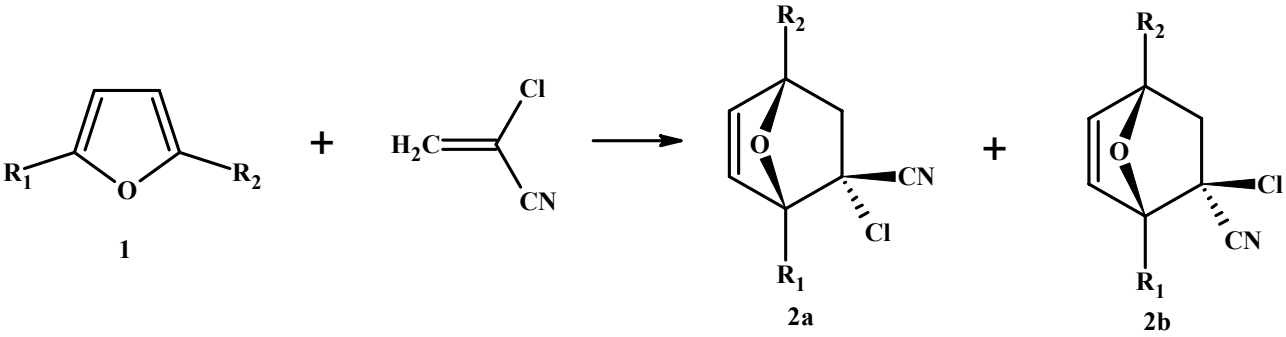


Таблица 1. Условия проведения реакций.

	Условия	Выход, %	Соотношение 2a/2b
$R_1 = R_2 = H$	ZnI_2, 40°C, 50 ч	30	35/65 (50/50[2])
R_1 = BzO, R_2 = H	40°C, 48 ч	70	95/5
R_1 = TMSO, R_2 = H	25°C, 72 ч	68	63/37
R_1 = MeO, R_2 = H	25°C, 168 ч	70	73/27
R_1 = Br, R_2 = Br	ZnI_2, 40°C, 35 ч	46	13/87

Асимметрическое окисление оксо- и дитиоланов ментона

Тимшина А.В.*[а], Рубцова С.А.[а], Фролова Л.Л.[а], Алексеев И.Н.[а], Кодесс М.И.[б], Слепухин П.А.[б], Кучин А.В. [а]

[а]*Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук 167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48; e-mail:* timshina-av@chemi.komisc.ru
[б]*Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620041, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22; e-mail: nmr@ios.uran.ru*

Проведено асимметрическое окисление оксо- и дитиоланов ментона *m*-ClPBA, системой Шарплесса. Получены новые энантиомероно обогащенные сульфенил- и сульфонилпроизводные.

Введение

В настоящее время широкое развитие получают исследования, посвященные модификации серосодержащих биологически активных соединений в направлении получения сульфоксидных аналогов [1]. Синтезированные или выделенные из природного сырья сульфоксиды обладают ценными практическими свойствами, например, способностью выступать в роли антиоксидантов и антидепрессантов, сульфенильные производные являются эффективными препаратами при лечении язвенной болезни [2]. Окисление тиоланов с образованием сульфоксидной и сульфоновой групп позволяет ожидать проявления соединений высокой физиологической активности при сохранении низкой токсичности. Известно, что важной группой объектов, которые можно эффективно окислять до хиральных сульфоксидов, являются оксо- и дитиоланы [3-6].

Результаты и обсуждение

В данной работе приведены данные асимметрического окисления, как оптически активного оксотиолана ментона, так и рацемического дитиолана ментона с целью получения новых хиральных сульфенил-сульфонильных производных (схема 1,2).

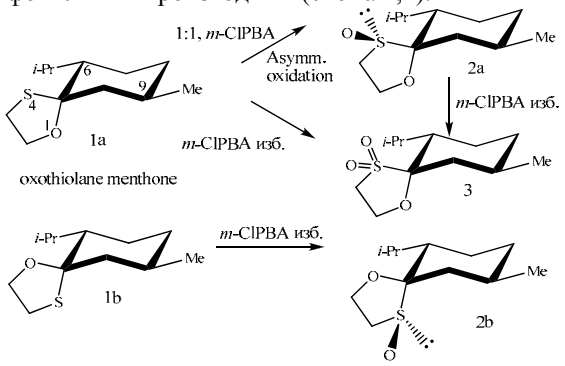


Схема 1. Окисление стереоизомеров оксотиолана ментона (1)

Одним из наиболее удобных методов получения тиоланов состоит во взаимодействии кетона и 1,2-этандитиола (2-меркаптоэтанола) в присутствии эфирата трехфтористого бора [7]. При взаимодействии (*1R,4S*)-ментона с 2-меркаптоэтанолом образуется оксотиолан ментона **1**.

Согласно данным хромато-масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии, соединение **1**, является смесью двух стереоизомеров **1a** и **1b** в соотношении 1.5:1.

Для синтеза сульфенил- и сульфонилпроизводных оксотиолана ментона использовали *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (*m*-ClPBA, схема 1).

В результате окисления *m*-ClPBA стереоизомеров оксотиолана ментона **1a** и **1b** при мольном соотношении субстрат-окислитель 1:1 образуются моносульфоксиды **2a** и **2b**, один из них представляет жидкость (**2b**), а другой – кристаллическое вещество (**2a**) (схема 1). Методом РСА установили структуру моносульфоксида **1a** и определили его конфигурацию как (*4R,5R,6S,9R*) (рис. 1). Из данных РСА молекулы моносульфоксида **1a** выяснили, что использованный для окисления стереоизомер оксотиолана ментона **1a** имеет (*5R,6S,9R*)-конфигурацию и, соответственно, выделенный стереоизомер **1b** должен иметь (*5S,6S,9R*)-конфигурацию.

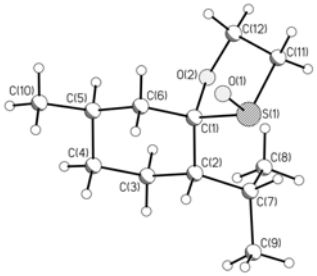


Рис. 1. Общий вид молекулы (4*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1-оксо-4-тиа-спиро[4.5]-декан-4-сульфоксида **(1a)** по данным РСА

При окислении обоих стереоизомеров (–)-оксотиолана ментона **1a** и **1b** избытком окислителя *m*-ClPBA (соотношение субстрат–окислитель 1:3) образование сульфоновой группы (соединение **3**) наблюдается только у одного стереоизомера **1a**, пространственно менее затрудненного, в котором изопропильная группа и атом серы спироцикла находятся по разные стороны от плоскости циклогексанового кольца (схема 1).

При окислении рацемического дитиолана ментона **4** использовали модифицированную систему

Шарплесса (Кагана-Модены). Результаты данного исследования приведены в таблице 1.

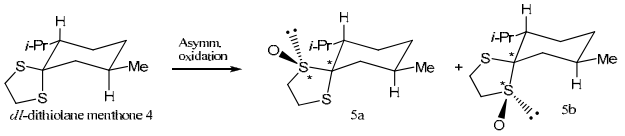


Схема 2. Окисление рацемического дитиолана ментона (4)

При проведении реакции в условиях Кагана-Модены получили моносульфоксид дитиолана ментона **5** в виде двух стереоизомеров **5a** и **5b** (схема 2). Методом ЯМР спектроскопии установили, что стереоизомеры **5a** и **5b** в ходе реакции окисления *t*-BuOOH (*трет*-бутил гидропероксид) образуются в соотношении **5a:5b** 72:28, при использовании CHP (кумилгидропероксид) соотношение **5a:5b** 80:20. Замена *t*-BuOOH на CHP в этих условиях дает увеличение стереоселективности, что связано со строением окислителя (CHP более объемистый окислитель по сравнению с *t*-BuOOH). Это сказывается на снижении скорости реакции, тем самым, приводя к увеличению диастереомерного избытка продукта (табл.).

Таблица. Окисление *dl*-дитиолана ментона модифицированным реагентом Шарплесса

№	***dl*-дитиолан ментона(1a) –окислительный реагент**	**соотношение 5a:5b**	**Конверсия, %**	**выход, %**	**$[\alpha]_D$**
1	1a:(+)DET: *t*-BuOOH: Ti(*i*RrO)$_4$: H_2O 1:2:1:1:1	2.6:1 (72:28, *de* 44%)	75	12-15[a]	+6.7 (c 1.8, EtOH)
				37-40[b]	–23.8 (c 3.8, EtOH)
2	1a:(+)DET: CHP: Ti(*i*RrO)$_4$: H_2O 1:2:1:1:1	4:1 (80:20, *de* 66%)	85	20[a]	+7.9 (c 0.9, EtOH)
				55-60[b]	–18.0 (c 2.4, EtOH)

a – препаративный выход **5a**; b – препаративный выход **5b**

Колоночной хроматографией были выделены в индивидуальном виде **5a** и **5b**. Структуру одного из диастереомеров **5a** моносульфоксида дитиолана ментона установили с помощью РСА (рис. 2).

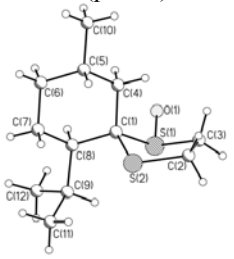


Рис. 2. Общий вид молекулы 6-изопропил-9-метил-1,4-дитиаспиро[4,5]декан-1-монооксида (**5a**), полученной при окислении *dl*-дитиолана ментона по данным РСА

Экспериментальная часть

Синтез оксотиолана ментона (5*R*,6*S*,9*R*)- и (5*S*,6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1-оксо-4-тиаспиро[4.5]-декан (*1a,1b*)

К 1 г (6.48 ммоль) *l*-ментона, растворенному в 50 мл диэтилового эфира, добавили 0.45 мл (6.48 ммоль) 1,2-меркаптоэтанола и 0.82 мл (6.48 ммоль) эфирата трехфтористого бора, и смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь экстрагировали эфиром (3x15 мл), органические вытяжки промывали раствором $NaHCO_3$ (25-30 мл), H_2O (30 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл), сушили безводным Na_2SO_4 в течение суток, избыток растворителя удалили при пониженном давлении. Реакционную смесь разделили на колонке (элюент – гептан:эфир, 50:1). Маслообразное вещество (***1a***). Выход 48%. $[\alpha]_D$ –72.4 (c 1.1; EtOH). Маслообразное вещество (**1*b***). Выход 45%. $[\alpha]_D$ +5.2 (c 1.1; EtOH).

Окисление тиоланов *мета*-хлорпероксибензойной кислотой

К 1 моль тиолана, растворенному в 30 мл сухом дихлорметане, довели температуру до –10°C, затем добавили по каплям раствор *m*-ClPBA, растворенного в дихлорметане, при мольном соотношении субстрат–окислитель (от 1:1 до 1:4). После 1-24 ч перемешивания в реакционную смесь пропустили сухой газ NH_3, полученный при нагревании водного раствора NH_4OH, через газоотводную трубку (осушитель $CaCl_2$). При взаимодействии NH_3 с *m*-ClPBA получили аммониевую соль *м*-хлорпероксибензойной кислоты в виде творожистого осадка, который отфильтровали, избыток растворителя удалили при пониженном давлении. Реакционную смесь разделили методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – диэтиловый эфир–гептан, 25:1).

Асимметрическое окисление модифицированной системой Шарплесса (системой Кагана-Модены)

0.84 г тетраизопропоксида титана (3 ммоль) быстро добавили к раствору 1.24 г (R,R)-диэтилтартрата (6 ммоль) в 10 мл дихлорметана при 16°C. Через 2,5 мин медленно по каплям с интервалом в 15 сек добавили 54 мкл (микролитра) воды при энергичном перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 16°C, с последующим понижением температуры до -22°C. После охлождения в реакционную смесь быстро добавили 3 ммоль тиолана и 6 ммоль предварительно охлажденного (-22°C) *t*-BuOOH (CHP), с последующим охлаждением смеси до -22°C без перемешивания. После 16 часов в реакционную смесь вылили раствор, содержащий 3 г гептагидрата сульфата железа (10.8 ммоль) и 1 г лимонной кислоты (4.8 ммоль) в 30 мл воды, 15 мл диоксана и 25 мл CH_2Cl_2, затем всю смесь перемешали в течение 15 мин. После чего оделили органический слой, а водный слой проэкстрагировали CH_2Cl_2 (3x20 мл). Объединенные органические фазы энергично перемешивали с 50 мл 2M водного раствора NaOH в

течение 1 ч. Водный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (3х20 мл). Объединенный органический раствор промыли насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над $MgSO_4$ в течение суток, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь разделили методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – диэтиловый эфир–гептан, 50:1).

Библиографический список

1. А.Г. Толстиков, Г.А. Толстиков, И.Б. Ившина, В.В. Гришко, О.В. Толстикова, В.А. Глушков, Т.Б. Хлебникова, Н.Ф. Салахутдинов, К.П. Волчо. Современные проблемы асимметрического синтеза. Екатеинбург: УрО РАН, **2003**. – 207 с.

.

2. U. Minoru. // Chem. Farm. Bull., 1989. – V.37. – P. 210.
3. Aggarwal V.K., Gultekin Z., Grainger R.S., Adams H., Spargo P.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1998**, P. 2771.
4. Bortolini O., Di Furia F., Licini G., Modena G., Rossi M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, P. 6257.
5. Massa A., Mazza V., Scettri A. *Tetrahedron Asymmetry*. **2005**, *16*, P. 2271.
6. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, М.И. Кодесс, Е.Г. Маточкина, П А. Слепухин, А.В. Кучин, *Журнал Органической Химии*. **2008**. №7. С. 1043-1048.
7. Eliel Ernest L., Della Ernest W., Rogic Milorad. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, P. 855

Получение пятичленных серосодержащих конденсированных гетероциклов*

Ткачёв Р.П., Дяченко В.Д., Ткачёва В.П., Битюкова О.С., Дяченко А.Д.

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко,ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 91011, УкраинаТел. 8 (0642) 538394. E-mail: sokrimfa@gmail.com

Конденсация производных меркаптопиридина в различных условиях приводит к образованию замещенных тиенопиридинов, которые обладают потенциальной биологической активностью и являются перспективным материалом для органиков-синтетиков.

Результаты и обсуждение

Обычно конденсированные тиенопиридины получают в несколько стадий с необходимым выделением и очищением промежуточных продуктов. Однореакторным синтезом из 3-амино-3-тиоксопропаннитрила (**1**), олефина (**2**), α-йодацетамида и эвимолярного количества этилата натрия без выделения промежуточных продуктов – соответствующих алкилсульфанилпиридинов, нами был получен продукт реакции Торпа-Циглера тиено[2,3-b]пиридин (**3**). Практическое значение данного метода очевидно – избежание выделения и очищения промежуточных продуктов значительно увеличивает выходы конденсированных систем. Таким образом, метод позволяет провести однореакторную многостадийную циклоконденсацию трёх ациклических молекул в единую конденсированную структуру (**3**) в мягких условиях (схема 1).

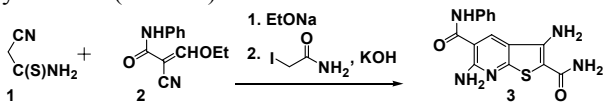


Схема 1

Изотиазолопиридины (5a, b) были получены нами двумя способами – при добавлении к меркаптопиридинам (4a, b) раствора азотистой кислоты, или раствора брома в ДМФА. В данных условиях происходит окисление амидной и меркаптогрупп с образованием конденсированных систем (5a, b) (схема 2).

Ar = 3-MeC_6H_4; 3-$MeOC_6H_4$

Схема 2

Известно, что производные никотинамида, в том числе и их меркаптозамещенные аналоги, обладают широким спектром биологической активности 1, 2. Тиенопиридины обладают противовоспалительным, антидепрессантным, антибактериальным и противомикробным, антивирусным и противоопухолевыми видами активности 3. В продолжение исследований в направлении синтеза соединений данного класса нами изучены соединения (1, 2, 4, 6) в реакциях с различными реагентами, в результате чего получены потенциально биологически активные тиенопиридины (3, 7) и изотиазолопиридины (5a, b).

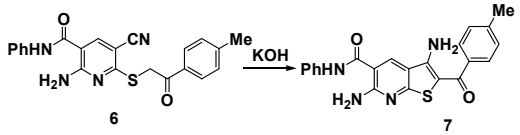


Схема 3

Полученный нами ранее [4] аминопиридин (**6**) при обработке щелочью замыкается в конденсированную систему -тиенопиридин (**7**) (схема 3).

Экспериментальная часть

N^5-Фенил-3,6-диамино-2-карбамоилтиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид (3).

В 20 мл абсолютного этанола растворяют 0.23 г (10 ммоль) натрия, добавляют 1.0 г (10 ммоль) 3-амино-3-тиоксопропаннитрила (**1**) и перемешивают до образования раствора. Затем к реакционной смеси добавляют 2.16 г (10 ммоль) этоксиалкена (**2**) и 10 мл ДМФА, перемешивают 15 мин, добавляют 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 0.93 г (10 ммоль) йодацетамида. Смесь перемешивают 5 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном.

Выход 59 %, т. пл. 282-288°С (из EtOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3396, 3360, 3294 [ν(NH_2)], 1696 [ν(C=O)]. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 10.51 с (1H, CONHAr), 8.96 с (1H, C^4H), 7.39 ш. с (2H, NH_2),7.14 с (2H, NH_2), 7.11 д. д (1H, J 7.2 Гц, $H_{аром}$), 7.36 д. д (2H, J 7.8 Гц, $H_{аром}$), 7.79 д (2H, J 7.8 Гц, $H_{аром}$), 6.89 с (2H, NH_2). Найдено, %: C 55.13; H 3.98; N 21.25; S 9.64. $C_{15}H_{13}N_5O_2S$. Вычислено, %: C 55.03; H 4.00; N 21.39, S 9.79.

6-Амино-3-оксо-N-(м-толил)-2,3-дигидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5a).

В 20 мл ДМФА растворяют 10 ммоль пиридин-3,5-дикарбоксамида (**4**) и при перемешивании добавляют 10 ммоль брома. Смесь перемешивают 2 часа. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 55 %, т. пл. 260°С

* *Работа выполнена при поддержке гранта Президента Украины GP/F26/0039*

(из AcOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3338 [ν(NH_2)], 1647 [ν(C=O)]. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 10.36 с (1H, CON-HAr), 8.49 с (1H, C^4H), 7.82 ш. с (2H, NH_2), 7.54 с (1H, $H_{аром}$), 7.48 д (1H, J 8.0 Гц, $H_{аром}$), 7.22 д. д (1H, J 8.0 Гц, $H_{аром}$), 6.93 д (1H, J 7.5 Гц, $H_{аром}$), 2.29 с (3H, CH_3Ar). Найдено, %: C 55.86; H 4.00; N 18.43; S 10.53. $C_{14}H_{12}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 55.99; H 4.03; N 18.65; S 10.68. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 301 [M^+–1] (100), 157 (20).

6-Амино-N-(*м*-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5b).

К суспензии 0.64 ммоль тиола (**4**) в 5 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании медленно добавляют по каплям раствор 0.07 г (0.96 ммоль) $NaNO_2$ в 1.0 мл конц. H_2SO_4, потом доводят pH реакционной смеси до 7, добавляя к ней насыщенный водный раствор AcONa. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой, этанолом и гексаном. Выход 64 %, т. пл. 253-257°C (из EtOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3356 [ν(NH_2)], 1647 [ν(C=O)]. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 10.39 с (1H, CONHAr), 8.49 с (1H, C^4H), 7.82 ш. с (2H, NH_2), 7.37 с (1H, $H_{аром}$), 7.31 д (1H, J 7.5 Гц, $H_{аром}$), 7.24 д. д (1H, J 8.0 Гц, $H_{аром}$), 6.70 д (1H, J 7.5 Гц, $H_{аром}$), 3.79 с (3H, OCH_3). Найдено, %: C 53.04; H 3.71; N 17.65; S 10.02. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$. Вычислено, %: C 53.16; H 3.82; N 17.71, S 10.14. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 315 [M^+–1] (100).

3,6-Диамино-2-(4-метилбензоил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксанилид (7). К раствору 2.0 г (5 ммоль) соединения (**6**) в 8 мл ДМФА прибавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН. Смесь перемешивают 1 ч, а затем разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом и гексаном. Выход 87 %, т. пл. 260-262°C (из AcOH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3295, 3414 [ν(NH_2)], 1720 [ν(C=O)], 1700 [ν(CONH)], 1633 [δ(NH_2)]. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 10.33 ш.с (1H, CONH), 8.79 с (1H, CH), 8.28 ш. с (2H, 6-NH_2), 7.73 д и 7.65 д (4H, $H_{аром.}$), 7.11-7.42 м (7H, $H_{аром.}$ и 3-NH_2), 2.89 с (3H, CH_3). Найдено, %: C 65.42; H 4.33; N 14.13; S 7.82. $C_{22}H_{18}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 65.65; H 4.51; N 13.92; S 7.97.

Библиографический список

1. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // *Журнал органической химии*. **2003**. *Т.39*. С. 807.
2. Швайка Ол. *Основи синтезу лікарських речовин*. Донецьк: Східний видавничий дім, **2002**. С. 104, 125.
3. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*. Москва: Наука, **2006**. с. 6.
4. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // *Журнал органической химии*. **2002**. *Т.38*. С. 768.

Промотируемое тетраизопропоксидом титана присоединение металлорганических реагентов к нитрилам как метод синтеза первичных *трет*-алкиламинов

Томашенко О.А.,*[а] Соколов В.В.,[а] Томашевский А.А.,[а] де Майере А.[б]

[а] *Химический ф-т, СПбГУ, Университетский пр. 26, 198504, СПб. E-mail: tomashenko.oles@gmail.com*
[б] *Institut fur Organische und Biomolekulare Chemie, Georg-August-Universitat, Tammannstrasse 2, D-37077, Gottingen, Germany. Факс: +49(551)399475; E-mail: ameijer1@gwdg.de*

Реактивы Гриньяра способны дважды присоединяться к нитрилам в присутствии тетраизопропоксида титана с образованием первичных *трет*-алкиламинов с удовлетворительным выходом. Выявлены условия и структурные особенности реагентов, необходимые для успешного протекания реакции. Показана возможность применения двух различных металлорганических реагентов, в том числе с использованием литийорганических соединений на второй стадии. Продемонстрирована возможность использования тетраметилен(бисмагнийбромида) для получения 1-замещенных циклопентиламинов.

Введение

Получение первичных *трет*-алкиламинов не является простой задачей. Одним из наиболее общих и широко используемых методов их синтеза является реакция Риттера, позволяющая получать амины в две стадии, исходя из нитрилов и третичных спиртов или алкенов, способных генерировать в кислой среде устойчивые карбениевые ионы[1]. Существенным недостатками этого метода, наряду с невысоким суммарным выходом, являются жесткие условия деацилирования на последней стадии. Сходный путь синтеза первичных *трет*-алкиламинов – восстановление *трет*-алкилазидов, получаемых, как правило, из соответствующих галогенидов[2] или спиртов[3], – также не отличается удобством.

Присоединение металлорганических реагентов к кетиминам не считается общим путем синтеза *трет*-алкиламинов[4], однако в редких случаях специально замещенных кетиминов удается получение первичных аминов после деблокирования[5]. Присоединение литий- и магнийорганических реагентов к *N*-металлированным кетиминам, как правило, не идет, что делает невозможным прямое получение первичных *трет*-алкиламинов из нитрилов и избытка соответствующего металлорганического реагента. Исключением являются, с одной стороны, некоторые нитрилы с акцепторными группами в α-положении[6], а с другой – аллилмагнийбромид[7], для которого вторая стадия протекает, по-видимому, согласованно. В случае α-алкоксинитрилов соотношение амин/кетон может достигать 3/1[8], а в присутствии Ti(O-*i*Pr)$_4$ основным продуктом становится амин.[9]

Единственными известными металл-органическими реагентами, способными дважды присоединяться к разнообразным нитрилам, являются соединения формального вида RCeCl$_2$, получаемые *in situ* из соответствующих литийорганических реагентов и CeCl$_3$[10]. Этот метод, однако, является весьма дорогим.

Третичные циклопропиламины получаются по реакции Кулинковича – де Майере при взаимодействии третичных амидов с реактивами Гриньяра в присутствии Ti(O*i*-Pr)$_4$[11]. Попытки получения аналогичным образом первичных циклопропиламинов из нитрилов и реактивов Гриньяра не приводили к успеху, пока Шимониаком не было обнаружено, что добавление в финале BF$_3$·Et$_2$O форсирует их образование[12]. Однако практическое использование этой методики показало, что по крайней мере в случае этилмагнийбромида, независимо от структуры нитрила, в качестве побочных продуктов образуются соответствующие α,α-диэтилалкиламины (3–5 mol.%)[13]. Можно предположить, что их образование связано с тем, что Ti(O*i*-Pr)$_4$ способен не только генерировать титанациклопропановые интермедиаты, но и выступать в роли кислоты Льюиса, повышая электрофильность атома углерода иминной группы.[9] Поэтому естественный интерес представляла проблема дифференцирования обоих этих типов реакционной способности в пользу направления, ведущего к первичных *трет*-алкиламинам.

Результаты и обсуждение

Поскольку реакция циклопропанирования возможна только при наличии β-атомов водорода в молекуле реактива Гриньяра, наиболее перспективными для получения первичных *трет*-алкиламинов выглядели реактивы Гриньяра, лишенные этой структурной особенности. В качестве

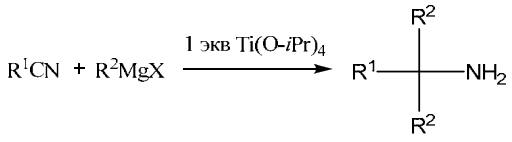


Схема 1. Присоединение двух эквивалентов реактивов Гриньяра R^{2}MgX к нитрилам R^{1}CN

Табл. 1. Первичные *трет*-алкиламины $R^1R^2_2NH_2$, полученные из нирилов R^1CN и реактивов Гриньяра R^2MgX.

R^1	R^2MgX	Амин (выход, %)
Et (**1а**)	PhMgBr (**2а**)	**3а** (77)
Me (**1б**)	PhMgBr (**2а**)	**3б** (57)
$MeOCH_2CH_2$ (**1в**)	PhMgBr (**2а**)	**3в** (40)
i-Pr (**1г**)	PhMgBr (**2а**)	**3г** (55)
Ph (**1д**)	PhMgBr (**2а**)	**3д** (55)
c-Pr (**1е**)	PhMgBr (**2а**)	**3е** (64)
3-Pyr (**1ж**)	PhMgBr (**2а**)	**3ж** (17)
Et (**1а**)	*p*-MeC_6H_4MgBr (**2б**)	**3з** (65)
Ph (**1д**)	*m*-$CF_3C_6H_4MgBr$ (**2в**)	**3и** (25)
Me (**1б**)	BnMgCl (**2г**)	**3к** (40)
Et (**1а**)	BnMgCl (**2г**)	**3л** (72)
Pr (**1з**)	BnMgCl (**2г**)	**3м** (67)
i-Pr (**1г**)	BnMgCl (**2г**)	**3н** (28)
$MeOCH_2CH_2$ (**1в**)	BnMgCl (**2г**)	**3о** (35)
Ph (**1д**)	BnMgCl (**2г**)	**3п** (64)
Ph (**1д**)	MeMgCl (**2д**)	**3р** (44)
i-Pr (**1г**)	MeMgCl (**2д**)	**3с** (27)
Ph (**1д**)	EtMgBr (**2е**)	**3т** (60)

тестовой была выбрана система пропионитрил **(1а)** – фенилмагнийбромид **(2а)** – Ti(O*i*-Pr)$_4$. В методике[12] к раствору нитрила в эфире сначала добавляют Ti(O*i*-Pr)$_4$, после этого два эквивалента реактива Гриньяра. Для решения поставленной задачи такой порядок прибавления выглядел заведомо сомнительным, гораздо логичнее представлялась первоначальная генерация магниевого производного имина, и только после этого активация полученного интермедиата при помощи Ti(O*i*-Pr)$_4$. Вопрос о молярном соотношении нитрила, реактива Гриньяра и Ti(O*i*-Pr)$_4$, представлялся одной из главных проблем. Оказалось, что при использовании 0.1 эквивалента Ti(O*i*-Pr)$_4$ и 2 эквивалентов реактива Гриньяра в эфире ожидаемый 1,1-дифенилпропиламин **(3а)** не образуется вовсе, а при эквимолярном количестве Ti(O*i*-Pr)$_4$ получается с низким выходом (11%). Выход удалось повысить до 60%, только увеличив количество реактива Гриньяра до трех эквивалентов. Варьирование условий реакции показало, что наибольший выход (77%) достигается при комнатной температуре: при пониженной температуре (0 ^oC) и при кипячении выходы уменьшаются (48% и 60% соответственно). Время присоединения второго эквивалента реактива Гриньяра к магниевому производному имина невелико. За 10 мин выход реакции составил 57%, за 1 ч – 77%, после 24 ч те же 77%. Попытка использовать в качестве растворителя ТГФ показала, что выход в этом случае падает (25%),

Табл. 2. Кросс-сочетание нитрилов R^1CN с разными металлорганическими реагентами.

R^1	R^2MgX	R^3M	Амин (выход, %)
Et (**1а**)	MeMgCl (**2д**)	PhMgBr (**2а**)	**3у** (30)
Pr (**1з**)	PhMgBr (**2а**)	2-FurylLi (**2ж**)	**3ф** (25)
Pr (**1з**)	PhMgBr (**2а**)	2-PyCH_2Li (**2з**)	**3х** (55)
i-Pr (**1г**)	PhMgBr (**2а**)	2-ThienylLi (**2и**)	**3ц** (30)

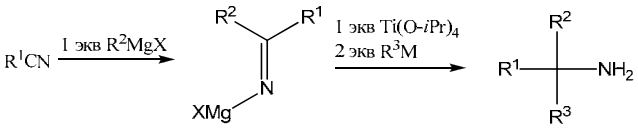


Схема 2. Присоединение двух различных металлорганических реагентов R^2MgX и R^3M к нитрилу R^1CN.

а продукт труднее очищается. Таким образом, была показана принципиальная возможность получения в изучаемой реакции целевых *трет*-алкиламинов и до некоторой степени оптимизирована методика их получения.

Для установления границ применимости реакции были исследованы нитрилы и реактивы Гриньяра различного строения (схема 1, табл.1). Алифатические и ароматические нитрилы, не содержащие подвижных атомов водорода, дают с фенилмагнийбромидом **(2а)** и замещенными аналогами **2б** и **2в** соответствующие первичные *трет*-алкиламины **3а-3и** с выходами 17–77%. Довольно неожиданно и в полную противоположность данным[7], в случае бензилмагнийхлорида **(2г)** выходы первичных *трет*-алкиламинов **3к-3п** вполне приемлемы и достигают в некоторых случаях 60–70%. Метилмагнийхлорид **(2д)** дал при взаимодействии с бензонитрилом **(1д)** и изобутиронитрилом **(1г)** соответствующие амины **3с** и **3т** с умеренными выходами.

Представлялось также интересным расширить область применения данной реакции, последовательно присоединяя к нитрилу два различных реактива Гриньяра, что позволило бы получать амины, содержащие три разных заместителя. Это удалось реализовать, исходя из пропионитрила **(1а)**, метилмагнийхлорида **(2д)** и фенилмагнийбромида **(2а)** (схема 2, табл.2). Одна из причин невысокого выхода 1-метил-1-фенилпропиламина (**3с**) заключается в образовании побочного продукта – 1,1-дифенилпропиламина (**3а**). Еще более широкие перспективы открываются в случае использования на второй стадии подобного кросс-сочетания литийорганических реагентов, характеризующихся весьма широким спектром возможных структур. Таким образом удалось получить соответствующие *трет*-алкиламины **3ф-3ц** (табл.2).

Использование в данной реакции тетраметилен(бисмагнийбромида) позволяет получать 1-замещенные циклопентиламины (схема 3, табл. 3). К сожалению, синтезировать аналогичным образом 1-замещенные циклогексиламины не представляется возможным: в случае пентаметилен(бисмагнийбромида) реакция протекает

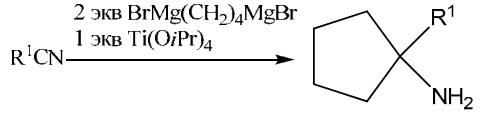


Схема 3. Присоединение тетраметилен(бисмагнийбромида) к нитрилам R^1CN.

грязнее и фиксируемый в спектрах H^1 продукт не удается выделить в чистом виде.

Вопрос о механизме данной реакции остается открытым. Если роль $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ сводится лишь к увеличению электрофильности атома углерода иминной группы, то $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ можно было бы заменить другой кислотой Льюиса. Однако при попытке использования в таком качестве $Al(Oi\text{-}Pr)_3$, $BF_3{\cdot}Et_2O$ и $SnCl_4$ первичные *трет*-алкиламины не образуются вовсе, что подчеркивает уникальность $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ как сореагента в этой реакции, возможности которой пока еще далеко не исчерпаны.

Табл. 3. Циклопентиламины, полученные из нитрилов R^1CN и тетраметилен(бисмагнийбромида).

R^1	Амин (выход, %)
Et (**1а**)	**4а** (31)
i-Pr (**1г**)	**4б** (71)
Ph (**1д**)	**4в** (40)
o-MeC_6H_4 (**1и**)	**4г** (20)
p-MeC_6H_4 (**1к**)	**4д** (43)
p-$MeOC_6H_4$ (**1л**)	**4е** (76)
p-$EtOC_6H_4$ (**1м**)	**4ж** (80)
3,4-$DiMeOC_6H_4$ (**1н**)	**4з** (56)

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза первичных *трет*-алкиламинов 3а-3т.[14, 15] К раствору нитрила (10 ммоль) в эфире (30–50 мл) добавляли при интенсивном перемешивании при комнатной температуре в течение 15 мин реактив Гриньяра (30 ммоль, 1–2 М раствор в эфире) и перемешивали еще 30 мин. После этого добавляли $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (10 ммоль, 2,84 г) (раствор обычно окрашивался в темно-бурый цвет). Реакционную смесь оставляли на ночь и разлагали 10%-ным раствором NaOH (40 мл). Суспензию отфильтровывали от осадка неорганических соединений, осадок промывали дихлорметаном. Органический слой отделяли, водный экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы упаривали в вакууме при 40 °С, остаток растворяли в небольшом количестве эфира и экстрагировали 5%-ным раствором HCl. Объединенные кислотные фазы подщелачивали и трижды экстрагировали метиленом. Объединенную органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха в вакууме. Полученные амины, представляющие собой медленно кристаллизующиеся масла, переводили в соответствующие гидрохлориды, подкисляя растворы аминов в дихлорметане насыщенным раствором HCl в эфире или несколькими каплями концентрированной соляной кислоты и упаривая досуха. Полученные гидрохлориды дополнительно очищали, если это было необходимо, пропуская через слой силикагеля и/или перекристаллизовая из смеси ИПС – эфир.

Общая методика синтеза 1-замещенных циклопентиламинов 4а-3з. К двухфазному раствору тетраметилен(бисмагнийбромида) в эфире (полученному по стандартной методике из 1,4-дибромбутана (20 ммоль, 4.32 г) и Mg (44 ммоль, 1.06 г)) добавляли при интенсивном перемешивании при комнатной температуре в течение 5 мин раствор нитрила в эфире и перемешивали еще 30 мин. После этого добавляли $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (10 ммоль, 2,84 г) (раствор обычно окрашивался в темно-бурый цвет). Реакционную смесь оставляли на ночь и обрабатывали по вышеописанной для синтеза *трет*-алкиламинов методике. Гидрохлорид амина очищали перекристаллизацией из смеси ИПС – эфир и/или хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ – метанол).

Библиографический список

1 (а) Ritter J. J., Kalish J. // *J. Am. Chem. Soc.* **1948**. *T. 70*. С. 4045. (б) Ritter J. J., Kalish J. // *J. Am .Chem. Soc.* **1948.** *T. 70*. С. 4048.

2 Koziara A., Osowska-Parewicka K., Zawadzki C., Zwierzak A. // *Synthesis*. **1987**. С. 487.

3 Koziara A., Zwierzak A. // *Tetrahedron Lett.* **1987.** *T. 28*. С. 6513.

4 Уэйкфилд Б. *Методы синтеза с использованием литийорганических соединений.* М.: Мир, **1991**. С. 61.

5 (а) Davis F. A., Mancinelli P.A. // *J. Org. Chem.* **1977**. *T. 42*. С. 398. (б) Hirao A., Hattori I., Yamaguchi K., Nakahama C. // *Synthesis*. **1982.** С. 461.

6 (а) Chastrette, Axiotis G. P. // *Synthesis.* **1980.** С. 889. (б) Amouroux R., Axiotis G. P. // *Synthesis.* **1981**. С. 270.

7 (а) Henze H. R., Allen B. B., Leslie W. B. // *J. Am. Chem. Soc.* **1943.** *T. 65*. С. 87. (б) Henze H. R., Allen B. B. *// J. Am. Chem. Soc.* **1939.** *T.61*. С. 1790.

8 Chastrette, Axiotis G. P., Gauthier. // *Tetrahedron Lett.* **1977.** *T. 18*. С. 23.

9 Charette A.B., Gagnon A., Janes M., Mellon Chr. // *Tetrahedron Lett.* **1998.** *T. 39*. С. 5147.

10 Ciganek E. // *J. Org. Chem*. **1992.** *T. 57*. С. 4521.

11 Chaplinski V., de Meijere A. // *Angew. Chem.* **1996**. *T. 108.* С. 491.

12 Bertus Ph., Szymoniak J. // *J. Org. Chem.* **2002.** *T. 67.* С. 3965.

13 Массалов Н. В., Соколов В. В. // *Неопубликованные данные*

14 Tomashenko O., Sokolov V., Tomashevskiy A. de Meijere, // *Syn. Lett.* **2007.** С. 652

15 Томашенко О.А., Соколов В.В, Томашевский А.А., Потехин А.А,, де Майере А. // *Ж. Органич. Химии.* **2007.** *Т. 43*. С. 1431.

Фторсодержащие хиназолины, аннелированные по пиримидиновому циклу*

Трашахова Т.В., Лаева А.А., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н.

ГОУ ВПО Уральский государственный технический университет им. первого президента РФ Б.Н. Ельцина

Фторсодержащие хиназолины, аннелированные по граням [*a*], [*b*] и [*c*] синтезированы несколькими методами: циклоконденсацией тетрафторбензоилхлорида с аминоазолами и аминоазинами; взаимодействием 1-этилтио-1Н-хиназолин-4-онов с бифункциональными нуклеофилами; модификацией 2- и 4-гидразинозамещенных хиназолинов.

Введение

Фторсодержащие хиназолины и их производные представляют собой перспективные объекты для медицинской химии, так как многие из соединений этого ряда обладают биологической активностью (антифунгицидной, антиконвульсантной и др.) и являются антагонистами ряда рецепторов[1], в частности фторсодержащие пиримидо[*b*]-аннелированные хиназолиноны, обладающие противоопухолевой активностью[2].

Результаты и обсуждение

Нами была предпринята попытка получения оксазино[*i,j*]-аннелированного хиназолина (II) – азааналога офлоксацина - циклоконденсацией 6,7,8-трифторхиназолин-4-она (I) с 2-бромэтанолом (схема 1). Исходный 2-этилтио-6,7,8-трифтор-1Н-хиназолин-4-он был синтезирован нами недавно циклоконденсацией тетрафторбензоилхлорида с S-этилизотиомочевиной[3].

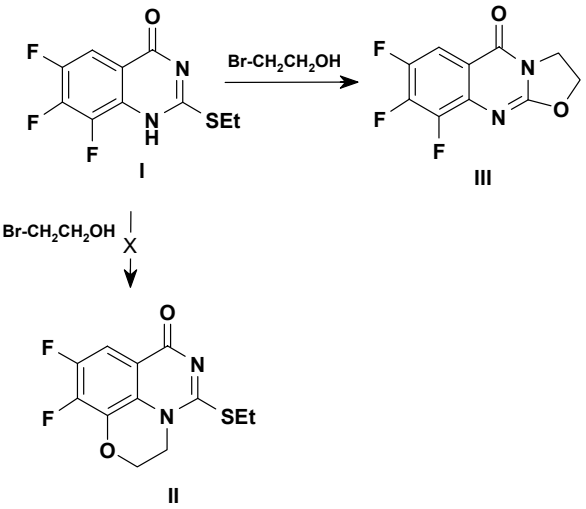


Схема 1

Однако, в результате реакции образовался исключительно оксазоло[2,3-*b*]хиназолинон (III), строение которого подтверждено методом РСА.

Триазоло[*a*]- и триазоло[*c*]-аннелированные хиназолины (V, VII) являются фторсодержащими аналогами противовоспалительных, антитоксоплазматических, антигипертензивных и антигистаминных агентов. Их синтез был осуществлен нами внутримолекулярной циклизацией гидразонов (IV, VI) в этаноле в присутствии $FeCl_3$ и в уксусной кислоте в присутствии брома, соответственно (схема 2).

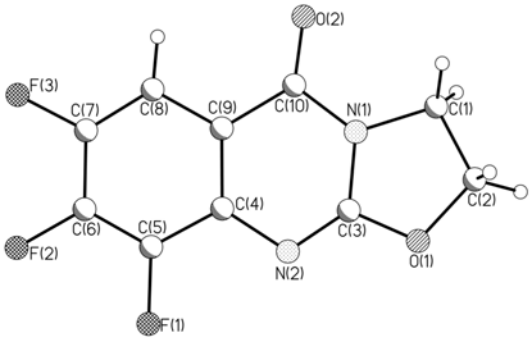


Рис. 1. РСА оксазоло[2,3-*b*]хиназолинона (III)

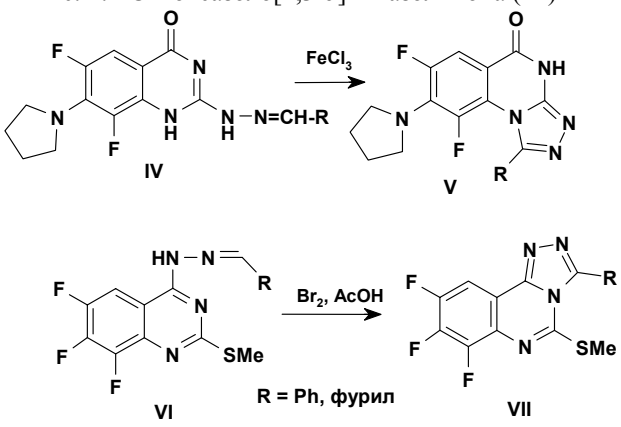
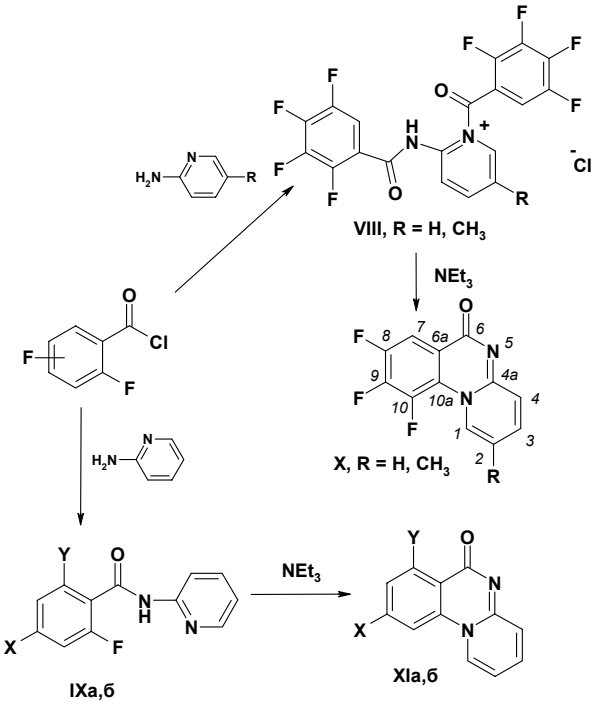


Схема 2

Другим эффективным подходом к синтезу фторсодержащих аннелированных хиназолинонов является циклоконденсация фторсодержащих бензоилхлоридов с аминоазолами и аминоазинами[4-6]. Реакция тетрафторбензоилхлорида с 2-аминопиридинами ведет к образованию диароильных производных (VIII), в то время как при взаимодействии 2-

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32791), гранта Ведущих Научных школ НШ-9178.2006.3, программы BRHE (грант CRDF BP2M05).*

аминопиридина с хлорангидридами 2,4- и 2,6-дифторбензойных кислот ацилированию подвергается только экзоциклическая аминогруппа, что ведет к амидам (IXa,б) (схема 3)**.** В обоих случаях нагревание амидов (VIII) и (IXa,б) в толуоле в присутствии триэтиламина завершает формирование трициклической системы пиридохиназолинонов (X) и (XIa,б). Наличие в спектрах ЯМР соединений (X) спин-спиновых взаимодействий F(10)-H(1), F(10)-H(2) доказывает их ангулярное строение; структура соединения (X**,** R = CH_3) дополнительно подтверждена двумерными гетероядерными экспериментами HetCOR и HMBC.



IX, XI: Y = F, X = H (а), Y = H, X = F (б).

Схема 3

3-Аминопиразол ацилируется тетрафторбензоилхлоридом по циклическому атому азота, нагревание интермедиата (XII) в присутствии DBU ведет к образованию трициклического хиназолинона линеарного строения (XIII) (схема 4). Ацилирование 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминотиазола происходит исключительно по экзоциклической аминогруппе. Циклизация соответствующих N-ароильных интермедиатов в азоло[*a*]-аннелированные хиназолиноны (XIV, XV) происходит при нагревании в высококипящем дифениловом эфире, либо в ацетонитриле в присутствии основания.

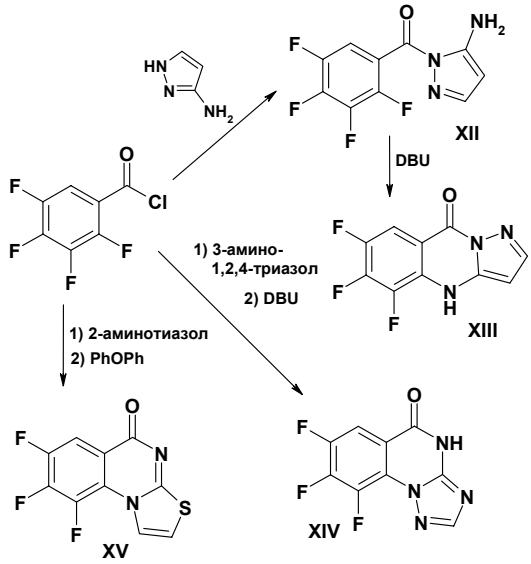


Схема 4

Исследованы реакции нуклеофильного замещения атома фтора бензокольца в аннелированных хиназолинонах (X, XIX, XV). В результате замещения атома F(9) хиназолинона (X) на остаток 4-этоксикарбонилпиперазина образуется производное, проявляющее высокую туберкулостатическую активность в отношении Micobacterium tuberculosis $H_{37}R_V$ (МИК 0.3 мкг/мл)[7].

Библиографический список

1 Hynes J.B., Tomazic A., Kumar A., Kumar V., Freisheim J.H. // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* **1991**. *Vol. 28*. P. 1981-1986.

2 Deetz M. J., Malerich J. P., Beatty A. M., Smith B. D.// *Tetrahedron Letters*. **2001**, *Vol. 42*, P. 1851.

3 Layeva A.A., Nosova E.V., Lipunova G.N., Trashakhova T.V., Charushin V.N. // *Journal of Fluorine Chemistry.* **2007**. *Vol. 128(7).* P. 748.

4 Липунова Г.Н., Носова Э.В., Лаева А.А., Кодесс М.И., Чарушин В.Н.// *Журнал органической химии*. **2005**. *Т. 41(7).* С. 1092.

5 Носова Э.В., Липунова Г.Н., Лаева А.А., Чарушин В.Н.// *Журнал органической химии*. **2005**. *Т. 41(11).* С. 1705.

6 Носова Э.В., Липунова Г.Н., Кодесс М.И., Васильева П.В., Чарушин В.Н. // *Известия АН, серия химическая*. **2004**. *№ 10*. С. 2216.

7 Носова Э.В., Липунова Г.Н., Кравченко М.А., Лаева А.А., Чарушин В.Н. // *Химико-фармацевтический журнал.* **2008**. *Т. 42(4)*, С. 14.

Галогенциклизация 2-алкенилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинонов

Тюрина Т.В., Ким Д.Г.

Южно-уральский государственный университет, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина,76; тел: (351)774-31-41; E-mail: chemitash@mail.ru

Синтезированы 2-аллил-, 2-металлил- и 2-прапаргилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидиноны. Изучено взаимодействие 2-алкенилтио-6-трифторметил-4(3*H*)пиримидинонов с галогенами и установлено, что происходит галогенциклизация с участием атома азота N^1 и с образованием галогенидов 3-галогенметил-7-оксо-2,8-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиниевых систем.

Введение

Производные 6-метил-2-тиоурацила широко используется как лекарственные препараты для лечения неврологических заболеваний, а также в качестве транквилизаторов и подобных им средств, успокаивающих нервную систему. Они являются ингибиторами обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 и проявляют сильные ингибирующие свойства[1]. Производные 5-фторурацила и 5-(трифторметил)урацила образуют наиболее важный класс противораковых и противовирусных лекарственных средств[2].

Большинство производных тиазолопиримидина обладает физиологической активностью. Среди них найдены эффективные противоопухолевые, иммуномодулирующие и противовоспалительные препараты[3]. Одним из методов синтеза тазоло[3,2-*a*]пиримидиниевых систем является циклизация S-алкенилпроизводных 2-тиоурацилов различными реагентами. Реакции галогенциклизации 2-алкенилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинонов не изучены.

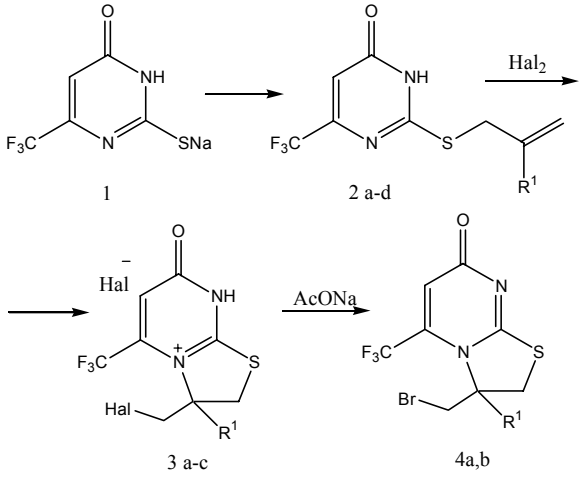
Таким образом, синтез и исследование новых представителей этого ряда веществ является актуальной задачей.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе нами впервые взаимодействием натриевой соли 6-трифторметил-2-тиоурацила (1) с бромистым аллилом, хлористым металлилом, 2,3-дибром-1-пропеном и бромистым пропаргилом синтезированы 2-аллилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон (2a), 2-металлилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пирими-динон (2b), 2-(2-бромаллилтио)-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон (2c) и 2-пропаргилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон (2d) соответст-венно. Исходное соединение 1 получено взаимодействием этил-4,4,4-трифторацетоацетата с тиомочевинной в присутствии этилата натрия[4].

В спектрах ПМР полученных 2-алкенилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пирмидинонов (2a-d) имеются сигналы протонов группы SCH_2, образующие синглеты либо узкие дублеты, в области 3.90-4.30 м.д.. Сигналы протона 5-Н пиримидинового кольца синтезированных соединений образует синглет в области 6.10-6.70 м.д. Сигналы протонов метильной группы пиримидинового кольца образуют синглет в области 2.20-2.30 м.д. (таблица 1).

При взаимодействии соединений 2a и 2b с бромом в хлороформе и уксусной кислоте происходит бромциклизация с участием атома азота N-1 с образованием бромидов 3-бромметил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*,8*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (3a) и 3-бромметил-3-метил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*,8*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (3b). В спектре ПМР соединения 3a имеются сигналы протонов групп SCH_2 при 3.80 м.д. и CH_2Br при 3.98 м.д. В спектре соединения 3b сигналы протонов групп SCH_2 и CH_2Br образуют два дублета при 3.62 и 3.67 м.д. и при 3.82 и 3.98 м.д. соответственно.



2 a R^1=H, 2 b R^1=CH_3, 2 c R^1=Br; 3 a,c R^1=H, a Hal=Br, b Hal=I; 3b R^1=CH_3, Hal=Br; 4a R^1=H, b R^1=CH_3

Схема 1. Галогенциклизация 2-аллилтио- 2-металлитио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинонов

Известно, что в тиазоло[3,2-*a*]пиримидинонах колебания карбонильной группы для *орто*-хиноидных структур лежат в области 1665-1700 $см^{-1}$, а для *пара*-хиноидных – в области 1630-1660 $см^{-1}$.

Для доказательства структур бромидов 3a и 3b нами осуществлено их дегидробромирование ацета-

Табл. 1. ЯМР ^{1}H и ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, м.д	ν (C=O), см$^{-1}$
2a	3.98 (2H, д, SCH_2), 5.20 (1H, д, =CH), 5.39 (1H, с, =CH) , 5.91 (1H, м, =CH), 6.56 (1H, с, H-5).	1670
2b	1.84 (3H, с, CH_3), 3.91 (2H, с, SCH_2), 4.94 (1H, с, =CH), 5.09 (1H, с, =CH) ,6.57 (1H, с, H-5), 12.86 (1H, м, NH).	1673
2c	4.26 (2H, с, SCH_2), 5.59 (1H, с, =CH), 6.01 (1H, с, =CH), 6.59 (1H, с, H-5).	1673
2d	3.21 (1H, с, CH), 3.99 (2H, с, SCH_2), 6.68 (1H, с, 5-H).	1680
3a	3.80 (2H, м, SCH_2), 3.98 (2H, м, CH_2Br), 5.0 (1H, м, 3H), 6.54 (1H, с, 5-H).	1720
3b	1.81 (3H, с, CH_3), 3.62 и 3.67 (2H, два д, SCH_2),3.82 и 3.98 (2H, два д, CH_2Br), 6.56 (1H, с, 5-H).	1707
5b	4.31 (2H, с, CH_2Br), 6.66 (1H, с, 5-H), 6.68 (1H, с, 2-H).	1708

том натрия (схема 1). Полоса поглощения карбонильной группы в ИК-спектре соединений 3a и 3b находится в области 1710 см$^{-1}$. Отщепление бромоводорода приводит к образованию 3-бромметил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинона (4a) и 3-бромметил-3-метил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинона (4b), в ИК-спектрах которых полоса поглощения карбонильной группы находится при 1650 см$^{-1}$, что подтверждает образовании *napa*-хиноидных структур.

По-видимому, взаимодействие соединения 2d с бромом происходит через образования интермедиата бромида 3-бромметилено-5-метил-6-трифторметил-7-оксо-2H,8H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (5a), который претерпевает изомеризацию двойной экзоциклической связи с образованием бромида 3-бромметил-5-трифторметил-7-оксо-2H,8H-тиазоло-[3,2-*a*]пиримидиния (5b) (схема 2).

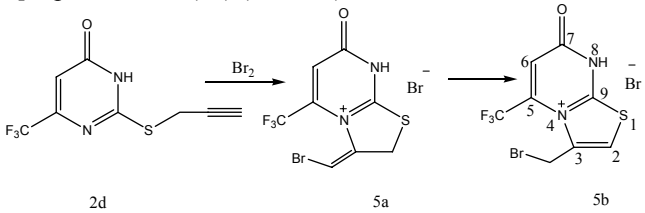


Схема 2. Бромциклизация 2-пропаргилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинона

Об этом свидетельствует спектр ЯМР ^{1}H, в котором имеются синглеты при 4.31 и 6.68 м.д., относящиеся к сигналам протонов CH_2Br и 2-H соответственно. В случае образования соединения 4a сигналы протонов SCH_2 групп должны образовывать AB-квартет.

Реакции соединений 2a-c с иодом протекает сложнее по сравнению с реакцией бромирования. Продукт иодциклизации, 3-иодметил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*,-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (3c,) был получен лишь при взаимодействии гидробромида соединения 2a с иодом в хлороформе.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на ГХ/МС-ЭВМ фирмы HEWLETT PACKARD, газовый хроматограф РЗ-5890, серия II, масс-селективный детектор MSD-5972, капиллярная колонка HP-5Ms 30м, 0,25 мл.

ИК-спектры сняты на приборе Thermo Nicolet IR 200.

Спектры ЯМР ^{1}H растворов веществ в ДМСО-d_6 и $CDCl_3$ получены на спектрометре Bruker (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

2-Аллилтио- (2a), 2-металлилтио- (2b) и 2-пропаргилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон (2d). К раствору 0,001 моль соединения 1a в 5 мл. ДМФА добавляли 0,001 моль бромистого аллила, хлористого металлила и бромистого пропаргила соответственно. Смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли 20 мл воды. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из гексана.

2-Аллилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон Выход 0,145 г. (62%). Т.пл.56^{0}C. R_f=0,5.

2-Металлилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон**.** Выход 0,120 г. (48%). Т.пл.85^{0}C. R_f=0,56.

2-Пропаргилтио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон. Выход 0,140 г. (57%). Т.пл.150^{0}C. R_f=0,65.

2-(2-Бромаллил)тио-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинон (2d). К раствору 1 ммоль соединения 1 в 5 мл. эквимольного водного раствора гидроксида калия добавляли 1 ммоль 2,3-дибром-1-пропена. Смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. Образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0,220 г. (70%). Т.пл.68^{0}C. R_f=0,48.

Бромид 3-бромметил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*,8*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (3a). К раствору 0,23 ммоль соединения 2a в 3 мл хлороформа добавляли раствор по каплям 3 ммоль брома в 3 мл хлороформа. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили. Выход 0,05г (68,5%). Т.пл.205^{0}C. R_f=0,14.

Бромид 3-бромметил-3-метил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*,8*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (3b). К раствору 0,6 ммоль соединения 2b в 3 мл хлороформа по каплям добавляли раствор 0,6 ммоль брома в 3 мл хлороформа. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили. Выход 0,180г (73%). Т.пл.95^{0}C.

Иодид 3-иодметил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*,8*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (3c). К раствору 0,13 ммоль гидробромида соединения 2a в 3 мл хлороформа добавляли раствор 0,6 ммоль иода в 3 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли на трое суток при комнатной температуре. Отфильтро-

вывали образовавшиеся черные кристаллы. Выход 0,045г (42%). Т.пл.170^{0}С.

3-Бромметил- (4a) и 3-бромметил-3-метил-5-трифторметил-7-оксо-2*H*,3*H*,7*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинон (4b). К раствору 0,2 ммоль соединений 3a, 3b в 3 мл. ДМСО при перемешивании добавляли 2 мл 20% водного раствора ацетата натрия и оставляли на 2 ч. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и сушили. Соединение 6a. Выход: 0,067г (98%). Т.пл.140^{0}С. R_f=0,11, ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 1654 (C=O). Соединение 6b. Выход 0,120г (98%). Т.пл.100^{0}С. R_f=0,46, ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 1656 (C=O).

Бромид 3-бромметил-5-трифторметил-7-оксо-2H,8H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (5b). К раствору 0,0002 моль соединения 2e в 3мл уксусной кислоты по каплям добавляли раствор 0,3 ммоль брома в 3 мл уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, обрабатывали ацетоном и сушили. Выход 0,041г (52%). Тпл=180^{0}С.

Библиографический список

1 Рахимов А.И., Титова Е.С. // *Журнал органической химии.* 2007. *Т. 43*. С. 92-98.

2 Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И., Станинец В.И. // *Химия гетероциклических соединений.* 2004. *№ 5*. С. 776-773.

3 Романов Н.Н., Федотов К.В. // *Изд. АН Украинской ССР.* 1989. *Вып. 21*. С. 1-16.

4 Miller W. H., Alice M. // *Contribution from the Chemotherapy Division.* 1948. *Feb*. С. 500-502.

5 Ким Д.Г., Шмыгарев В.И. // *Химия гетероциклических соединений.* 1995. *№ 2*. С. 211-213.

Коньюгаты тиакаликс[4]аренов и клатрохелатов – новый класс координационных соединений*

Тюфтин А.А., [а] **Муравьев А.А.,** [а] **Коробко С.В.,** [б] **Волошин Я.З.,** [в] **Gruner M.,** [г] **Habicher W.,** [г] **Соловьева С.Е.,** [а] **Антипин И.С.,** [а] **Коновалов А.И.** [а]

[а]*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, Россия, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8. e-mail: antyuftin@iopc.knc.ru, svsol@iopc.knc.ru*
[б]*Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Украина, Киев, пр. Палладина 32/34.*
[в]*Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия*
[г]*Technical Univercity, Bergstr. 66c D-01062 Dresden, Germany*

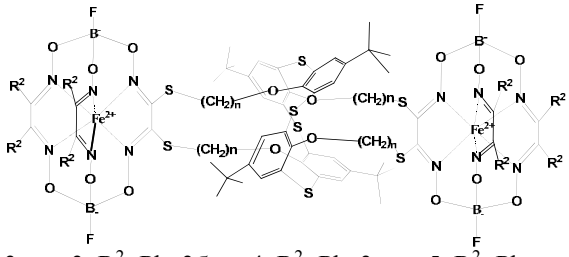
Впервые получены представители нового класса координационных соединений – коньюгаты тиакаликс[4]аренов и клатрохелатов, строение которых было изучено комплексом методов ЯМР: COSY, HSQC, HMBC, NOESY и ROESY. Полученные соединения являются перспективными объектами для использования в качестве наносенсоров, лигандов для комплексообразования с катионами тяжелых металлов, строительных блоков для молекулярных ансамблей и молекулярных машин.

Введение

В настоящее время широко развивается химия каликсаренов. Они находят широкое применение в нанотехнологиях[1], например, для создания нанослоев-наносенсоров для разнообразных устройств.

Тиакаликсарены (ТСА) с мостиковыми атомами серы между ароматическими кольцами являются новыми соединениями в супрамолекулярной химии[2]. Введение тиольных фрагментов в платформу ТСА, позволяет использовать полученные соединения в различных отраслях нанотехнологии и открывают возможность создания наносенсоров, лигандов для комплексообразования с катионами тяжелых металлов, строительных блоков для молекулярных ансамблей и молекулярных машин. Ранее нами были получены тетрамеркаптопроизводные тиакаликс[4]аренов **1** с различной длиной алкильной цепи[3].

Клатрохелаты – комплексные соединения с инкапсулированным внутри макробициклической полости лиганда ионом металла, обладающие уникальными химическими и фотохимическими свойствами[4].



3а. n=3, R^2=Ph; 3б. n=4, R^2=Ph, 3в. n=5, R^2=Ph

Рис. 1 Коньюгат каликсарен-клатрохелат 1:2

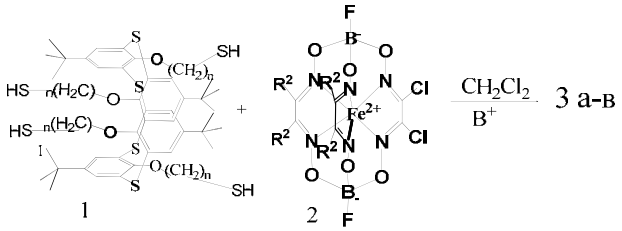
Синтез коньюгатов тиакаликсаренов и клатрохелатов является перспективной задачей, как с точки зрения супрамолекулярной химии, так и для получения соединений, потенциально обладающих чрезвычайно интересными свойствами.

Известно, что реакционноспособные галогенсодержащие клатрохелаты легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с тио-, амино-, гидроксигруппами[5]. Для получения коньюгатов (Рис. 1) нами была выбрана реакция галогенсодержащих клатрохелатов с тиакаликсаренами, содерщащими тиоалкильные группы.

Результаты и обсуждение

Реакцией нуклеофильного замещения атомов хлора в дихлоридном трисдиоксимате Fe (II) **2** в дихлорметилене и ДМФА при нагревании в течение 24 часов впервые были получены коньюгаты ТСА **3** (а-в) и клатрохелатов (Схема 1), имеющие в своем составе два фрагмента клатрохелата.

Схема 1



Соединения **3** (а-в) имеют различную длину алкильной цепи. Установлена зависимость образования продуктов макроциклизации в зависимости от длины спейсера. Наибольшие выходы (от 35-58 %) получены для соединений **3** а, б (Схема 1). Молекулярные массы полученных продуктов устанавливали методом MALDI TOF масс-спектрометрии при использовании различных матриц (например, для соединения 3б: найдено: 2443

* *Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (N 08-03-00399, 08-03-90904 моб_ст_снг)*

$[M+Na]^+$, выч. 2421,68. Для 3в: найдено 2476 $[M]^+$ выч. 2477,79 г/моль). Также все соединения были охарактеризованы методами ЯМР, ИК, УФ – спектроскопией и элементным анализом. Строение полученных соединений было изучено при помощи 2D ЯМР экспериментов в растворе. Соотнесение сигналов атомов углерода и протонов было проведено при помощи методов ЯМР HSQC и HMBC. Пространственная структура соединений была установлена методами NOESY и ROESY. На Рис.2 представлена схематическая структура соединения **3** n=5 с нумерацией атомов углерода.

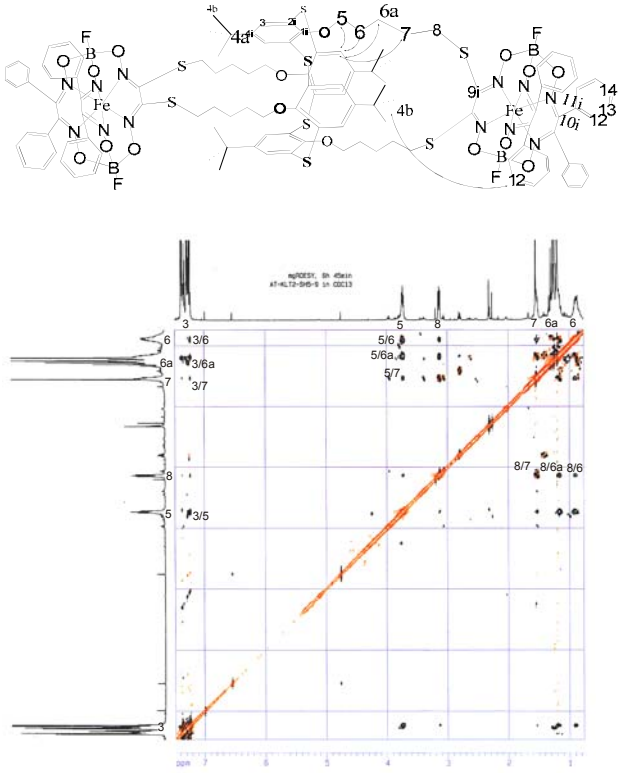


Рис. 2 Схематичная структура соединения **3**в, нумерация атомов углерода и его 2D ROESY спектр. 500 МГц, 298 K, $CDCl_3$

В спектре ЯМР ROESY (Рис. 2,3) имеется кросс-пик между протонами H-12, протонами фенильных фрагментов клатрохелатов и *трет*-бутильных групп тиакаликсареновой платформы. Наличие в ^1H спектре ЯМР двух триплетов в области 3.8 (CH_2-5) и 3.3 (CH_2-8) мд, соответственно, говорит о симметричном строении соединений **3** n=3-5, что дополнительно было подтверждено экспериментами ЯМР NOESY и ROESY.

Экспериментальная часть

Растворители и реагенты перед применением очищали известными методами[6, 7]. Синтез п-третБутилтиакаликс[4]арена был осуществлен по ранее описанной методике[8].

ЯМР эксперименты были выполнены на приборах Bruker DRX-500 MHz. ИК спектры были получены на Фурье-спектрометре Nicloet FT-IR 205. Молекулярные масс-спектры были получены на масс-спектрометре Maldi TOF Dynamo Finnigan в виде растворов веществ в хлороформе в интервале концентраций 10^{-3} – 10 $^{-5}$ моль/л (матрица (E)-2-циано-3-(4-гидроксифенил)акриловая кислота). Чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинах “Silufol UV 254”, с использованием ультрафиолетовой лампы VL-6.LC (6W –254 nm tube). Спектры поглощения УФ-излучения записаны на УФ-спектрометре Perkin Elmer Lambda 25 UV/VIS Spektrophotometer (C=5 *10^{-5} моль/л).

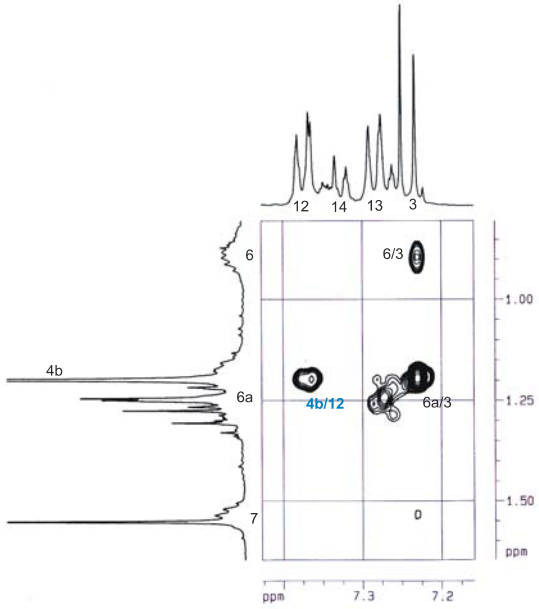


Рис. 3 Увеличенный фрагмент спектра 2D ROESY соединения **3в** n=5. Кросс-пик протонов 4b/12.

Библиографический список

1 Jack Harrowfield. Calixarenes in the Nanoworld / Jaques Vicens / Springer, 2007. - P.396.

2 Lhotak *P.* Chemistry of Thiacalixarenes // Eur. J. Org. Chem. – 2004. No. 8. - P. 1675-1692.

3 Тюфтин А.А., Муравьев А.А., Полянцев Ф.М., Латыпов Ш.К., Лысенко К.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. / Ученые записки КГУ, Сер. Естественные науки, 2008, Т. 150, Книга 3. В печати

4. Voloshin Y. Z. Clathrochelates: synthesis, structure and properties / Y. Z. Voloshin, N. A. Kostromina and R. Krämer // Elsevier - 2002. - P. 419.

5 Y. Z. Voloshin, O. A. Varzatskii, A. V. Palchik, N. G. Strizhakova, I. I. Vorontsov, M. Yu. Antipin, D. I. Kochubey and B. N. Novgorodov / New J. Chem., 2003, 27, P. 1148–1155.

6 Гордон А. Спутник химика / А.Гордон, Р. Форд // Изд.Мир, М.: 1976.

7 Оганикум «Практикум по органической химии».// Изд. Мир. М.: 1979.

8 Nobuhiko Iki, Synthesis of *p-tert*-Butylthiacalix[4]arene and its Inclusion Property / Iki Nobuhiko, Kabuto Chizuko, // Tetrahedron, 2000. - Vol. 56. - P.1437-1443.

Бензотиазол-2-ацетонитрил и 2-бензимидазолацетонитрил в трехкомпонентном и линеарном синтезах

Харитонова А.В., Шкляев Ю.В.

ИТХ УрО РАН, ул. Академика Королева, 3, Пермь. Факс: 342 237 8262; тел: 342 237 8287; E-mail: khariton@mail.psu.ru

При проведении трехкомпонентного синтеза и реакции Риттера с 2-бензимидазолацетонитрилом происходит спонтанное окисление производных 3,4-дигидроизохинолина кислородом воздуха, в силу чего требуется перевод продуктов в гидрохлорид. С бензотиазол-2-ацетонитрилом окисление продуктов реакции в условиях эксперимента не происходит.

Введение

Производные бензотиазола и бензимидазола являются представителями одного из интересных классов гетероциклических соединений. Многие из них обладают фармакологической активностью, находят применение в промышленности (ускорители вулканизации, красители, антиоксиданты, фотохромные соединения), кроме того, данные вещества широко встречаются в биологических объектах (пигменты, ферментативные комплексы) [1]. Соединения изохинолинового ряда также привлекают внимание исследователей своей биологической активностью. Поэтому для нас представляло интерес введение производных бензотиазола и бензимидазола в реакцию Риттера и трехкомпонентный синтез.

Результаты и обсуждение

Известно, что взаимодействие активированного арена, α-разветвленного альдегида и некоторых нитрилов в среде конц. серной кислоты приводит к получению 1-замещенных-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов [2]. Однако применение в этой реакции бензотиазол-2-ацетонитрила и 2-бензимидазолацетонитрила не было изучено.

Первоначально была использована линеарная схема синтеза (Схема 1).

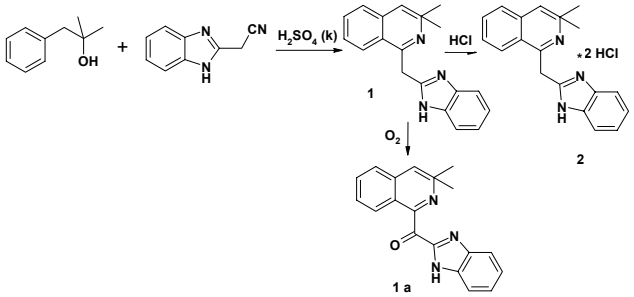


Схема 1

Как оказалось, соединение **1** подвергается спонтанному окислению в атмосфере кислорода в соединение **1a**, в силу чего потребовался перевод продукта **1** в гидрохлорид **2**, учитывая устойчивость последних к окислению. Ранее было показано [3], что спонтанному автоокислению подвергаются соединения, проявляющие таутомерные свойства. По данным ПМР спектроскопии соединение **2** находится в иминной форме, можно предполагать возможность существования имин-енаминной таутомерии у соединения **1**. Перевод основания в гидрохлорид блокирует свободную электронную пару азота, что препятствует таутомеризации и в отсутствии енаминного таутомера окисления метиленовой группы не происходит.

Соединение **3** находится в енаминной форме (Схема 2), о чем свидетельствует четкий сигнал NH при 9,96 м.д. с интенсивностью в один протон и сигнал протона от α-углеродного атома при 5,88 м.д. Эксперименты показали, что, несмотря на ена-

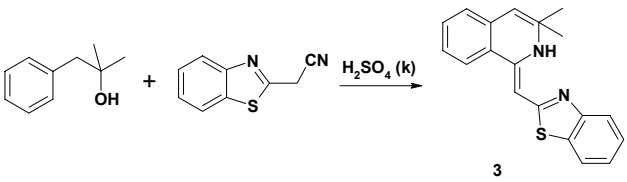


Схема 2

минную форму соединения **3**, его окисление в условиях эксперимента не происходит. Продолжительный контакт соединения **3** с атмосферой также не привел к его окислению. Поэтому перевод продукта 3 в гидрохлорид для консервации не потребовался.

В случае трехкомпонентного синтеза с исполь-

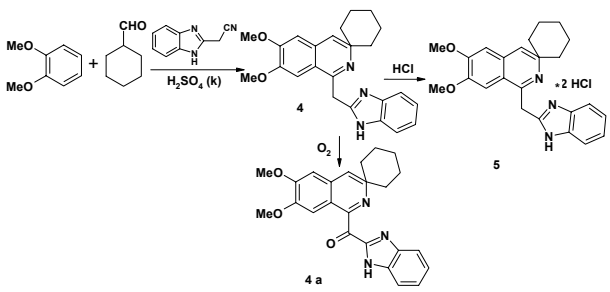
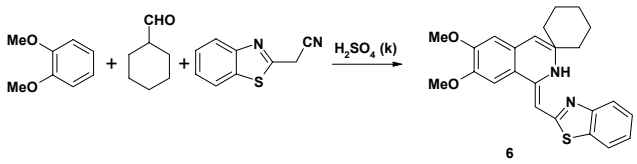


Схема 3

зованием циклогексилкарбальдегида (Схема 3), со-



6

Схема 4

единение **4** подвергается автоокислению, этому препятствует перевод последнего в гидрохлорид **5**.

О наличии енаминной формы **6** (Схема 4) свидетельствует сигнал NH при 10,43 м.д. с интенсивностью в один протон и сигнал протона от α-углеродного атома при 5,8 м.д. интенсивностью также в один протон.

Библиографический список

1 Р. Эльерфилд. *Гетероциклические соединения.* Москва: иностранной литературы, **1961**. *Т. 5*. 225 с.

2 Шкляев Ю. В., Нифонтов Ю. В. // Известия академии наук. Серия химическая. **2002.** *№. 5*. С. 780-784.

3 Florani L., Boga C., Vecchio E., Padovani M. // ARKIVOC **2003.** *XV*. P. 75-91.

Кинетика реакции образования 1,2,4-оксадиазолов

Циулин П.А., Соснина В.В., Красовская Г.Г., Данилова А.С., Кофанов Е.Р.

Ярославский государственный технический университет, г. Ярославль, Московский пр-т, д. 88. тел: (4852) 480077; E-mail: kofanover@ystu.ru

Исследованы кинетические закономерности реакции образования 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и хлорангидридов. Определены константы скорости, параметры активации. Изучено влияние заместитетелей на протекание реакции циклизации.

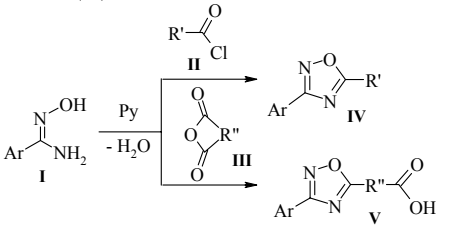
Введение

Ранее было установлено, что получение 1,2,4-оксадиазолов взамодействием N-гидроксибензамидинов (N-ГБА) и хлорангидридов карбоновых кислот включает две стадии: образования О-бензоилбензамидоксима и его последующей циклизации (лимитирующая стадия) [1,2].

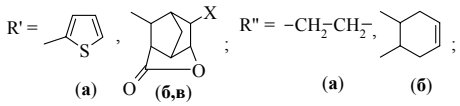
В настоящей работе проведены синтезы 3,5-диарил-1,2,4-оксадиазолов (ОД) и исследованы кинетические закономерности реакции циклизации О-бензоилбензамидоксимов.

Результаты и обсуждение

Взаимодействием *N*-гидроксибензамидинов (**I**) с галогенангидридами карбоновых (**II**) или ангидридами 1,2-дикарбоновых кислот (**III**) синтезированы 3-Ar-5-R'- (**IV**) или 3-Ar-5-R"-карбокси-1,2,4-оксадиазолы (**V**) соответственно.



Ar = –C_6H_4–R; R = *n*-OMe (**а**), *n*-Me (**б**), H (**в**), *n*-Br (**г**), *м*-NO_2 (**д**), *n*-NO_2 (**е**);



X = H (**б**), Br (**в**)

Схема 1

Нами были использованы хлорангидриды карбоновых кислот ряда тиофена (**IIа**) и 5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.$0^{3,7}$]нонана (**IIб,в**), которые при взаимодействии с N-гидроксибензамидинами (**I**) давали продукты (**IV**). Оксадиазолы (**V**) , имеющие карбоксильную группу, получены при действии на N-гидроксибензамидины янтарного ангидрида (**IIIа**) и ангидрида 4-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (**IIIб**). Реакцию проводили в кипящем пиридине при соотношении N-гидроксибензамидин : ангидрид = 1:3 моль, время реакции 1,5-2 ч.

Из полученных нами данных с определенными допущениями можно предположить, что вышеуказанная реакция протекает по следующему механизму (схема 2):

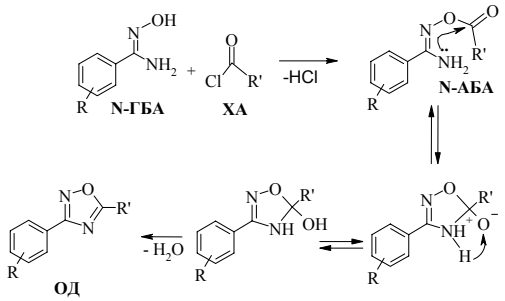


Схема 2.

Лимитирующей стадией процесса является циклизация N-АБА.

Кинетические исследования проводили в различных растворителях: пиридине, уксусной кислоте и толуоле при температуре реакционной смеси 95 - 110 ^{O}C.

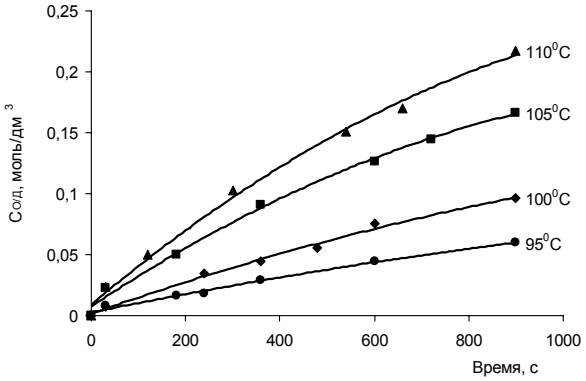


Рис. 1 Накопление 3,5-дифенил-1,2,4,оксадиазола. $C_{N\text{-ГБА}}$=0,49моль/л, $C_{N\text{-ГБА}}$:$C_{ХА}$=1:1 (моль), растворитель - пиридин.

Табл. 1. Параметры активации реакции образования ОД ($C_{N\text{-ГБА}}$=0,49моль/л, $C_{N\text{-ГБА}}$:$C_{ХА}$=1:1 (моль), растворитель - пиридин).

Т, К	$\Delta H^{\neq}$, Дж/моль	$A\cdot10^{-13}$, $с^{-1}$	$\Delta S^{\neq}$, Дж/моль*К
368	115783.12	1.04	-5.71
373	115741.57	1.15	-5.01
378	115700.02	1.20	-4.71
383	115658.47	1.02	-6.19

Определена E_a=118841,2 кДж/моль.

Нами было исследовано влияние заместителей в *n*-положении бензольного кольца *N*-гидроксибензамидинов на скорость протекания реакции (100^0C) и определены константы скорости реакции:

Табл.2. Константы скорости взаимодействия замещенных N-ГБА и хлористого бензоила (БХ) ($C_{N\text{-ГБА}}$=0,49моль/л, $C_{N\text{-ГБА}}$:$C_{ХА}$=1:1 (моль), растворитель - пиридин)

R	k, c^{-1}
$-NO_2$	0,000170
$-Br$	0,000221
$-H$	0,000244
$-CH_3$	0,000319
$-CH_3O$	0,000419

Установлено, что соблюдается корреляция lg$k$ и σ^+-констант заместителей (r^2=0,98) при величине ρ= -0,2584, что подтверждает предложенный нами механизм реакции (схема 2).

Экспериментальная часть

Кинетические исследования проводились по следующей методике. В термостатируемый реактор, снабженный мешалкой, обратным водяным холодильником и термостатируемой капельной воронкой помещали навески исходного *N*-ГБА и дифенила (использовали в качестве внутреннего стандарта) и заливали (15-$V_к$) мл растворителя ($V_к$ – объем, помещаемый в капельную воронку). В капельную воронку заливали растворитель и БХ. Реактор и капельную воронку термостатировали 10 минут при температуре реакции, после чего быстро прибавляли раствор БХ в реактор.

При помощи пипетки в процессе реакции отбирались пробы, которые смешивались с 15 – 20 объемами ацетонитрила. Для анализа реакционной смеси при помощи жидкостной хроматографии при исследовании кинетики строились калибровочные графики. Для этого анализировались смеси 3,5-дифенил 1,2,4-оксадиазола и дифенила (внутренний стандарт) с различным содержанием компонентов.

Анализ проводился на хроматографе Perkin Elmer “Series LS-200”, колонка С-18 длиной 15 см, подвижная фаза ацетонитрил, детектор УФ 254 нм.

Чистоту синтезированных соединений в виде растворов с концентрацией 10^{-3} моль/л определяли на жидкостном хроматографе – Perkin Elmer “Series LS-200”, колонка С-18 длиной 15 см, подвижная фаза ацетонитрил : вода = 80 : 60, детектор УФ 210 нм.

ИК спектры записывали на приборе Spektrum RX-1 (Perkin Elmer) в виде суспензии образцов в вазелиновом масле.

Методика получения бензамидинов

В колбу приливали 130 мл этанола и добавляли 10 г нитрила *n*–толуиловой кислоты. В кипящую смесь добавляли раствор гидрохлорида гидроксиламина, обработанного эквивалентным количеством карбоната натрия. Кипятили при температуре 80 ^{o}C в течение 4 ч. После отгонки спирта, образовавшийся белый осадок отфильтровали и сушили. Выход 8,77 г (68,1%) *N*-гидрокси-*n*-метил-бензамидина с температурой плавления 141 – 143^0C.

Аналогично проводили синтезы *N*-гидрокси-*n*-нитро-, *м*-метокси-, *м*-нитро- бензамидинов. Выходы составили 55 – 75%.

Методика получения 1,2,4 – оксадиазолов

В колбе с обратным холодильником растворяли 1,5 г *N*-гидрокси-*n*-метил бензамидина в 10 мл пиридина при нагревании. Затем добавляли 2,4 г хлорангидрида кислоты (**IIб**), содержащей лактоновый цикл. Смесь кипятили в течение полутора часов. К готовому раствору прилили около 500 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход составил 1,8 г (60,0%) с температурой плавления 175 – 177^0C.

Аналогично проводили синтезы всех остальных 1,2,4-оксадиазолов. Выходы составили 60 –83%.

Библиографический список

1. Циулин П.А. и др. // *Изв.Вузов. Химия и хим. технология.* **2008**. *Т.51. Вып. 4.* С. 20-21.
2. Ooi N.S., Wilson D.A. // *J.Chem. Soc.* **1980**. *№12.* P. 1792-1980.

Синтез и строение комплексов 3,6-дизамещенных *симм*-тетразинов с солями кобальта(II), меди(II) и никеля(II)*

Черданцева Е.В.[а], Нестерова А.В.[а], Азаров Д.А.[а], Матерн А.И.[а], Ишметова Р.И.[б], Слепухин П.А.[б], Русинов Г.Л.[б]

[а] *ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет -УПИ»,620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, к-3,E-mail: dev@mail.ustu.ru*
[бb] *Институт органического синтеза УрО РАН (ИОС УрО РАН),620002, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22*

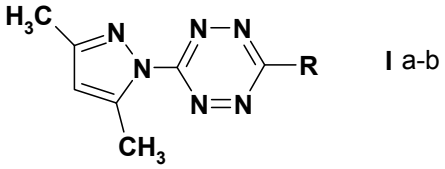
Взаимодействием 3,6-дизамещенных *симм*-тетразинов (L) с $CuCl_2$, $CoCl_2$ и $NiCl_2$ при нагревании в CH_3CN синтезированы биядерные комплексы $M_2L_2Cl_4$. Соединения охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-спектроскопии и РСА.

Введение

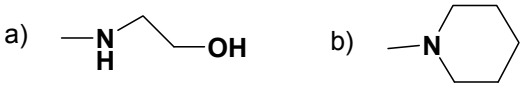
В настоящее время успехи координационной химии во многом связаны с созданием новых типов лигандных систем. Одними из перспективных лигандов являются производные *симм*-тетразина [1-3]. Использование 3,6-дизамещенных *симм*-тетразинов в качестве лигандов при получении комплексов с металлами обусловлено прежде всего π-акцепторной природой тетразинового кольца, наличием в структуре координационных узлов и плоской геометрией молекулы, позволяющих эффективно связывать центры металлов.

Результаты и обсуждение

В качестве объектов исследования нами выбраны 3-(3,5-диметилпиразолил-1)-6-(2-гидроксиэтиламино)-*симм*-тетразин **1a** и 3-(3,5-диметилпиразолил-1)-6-пиперидино-*симм*-тетразин **1b.**



I a-b



При взаимодействии данных *симм*-тетразинов с солями $CuCl_2$, $CoCl_2$ и $NiCl_2$ при нагревании в ацетонитриле были синтезированы комплексы **2(Ia+Cu^{2+})** и **3a(Ib+Co^{2+})**, **3b(Ib+Ni^{2+})** с выходом 70-80 % в виде кристаллов, пригодных для РСА.

Во всех исследованных нами случаях образуются биядерные комплексы с мостиковыми атомами хлора, в которых тетразиновые лиганды образуют координационные связи с участием атомов азота пиразола и тетразина. При этом в реакции **Ia** с $CuCl_2$ образуется комплекс **2**, в котором оба атома меди являются пентакоординироваными, два атома хлора являются мостиковыми, а этаноламиновый фрагмент лиганда в комплексообразовании не участвует (рис. 1).

В реакции тетразинового лиганда **Ib** с $CoCl_2$ и $NiCl_2$ были получены биядерные комплексы **3a,b** с неэквивалентным окружением атомов металла. Общая стереометрия биядерных комплексов Ni и Co близка (рис. 2, 3). В частности, атом металла, связанный с тетразиновыми лигандами оказывается гексакоординированым (тип координации – искажённый октаэдр), а с атомами хлора – тетракоординировнным (тип координации – искажённый тетраэдр). Расстояние Co-Co в комплексе **3a** (3.328 Å) и Ni-Ni в комплексе **3b** (3.317 Å) почти неразличимы (в пределах ошибки эксперимента), однако в последнем случае можно предполагать образование связи металл-металл. Близость геометрии комплексов определяет близость их молекулярных упаковок, что выражается в равенстве сингонии и пространственной группы симметрии кристаллов комплексов, а также близости параметров элементарной ячейки (табл. 1).

Экспериментальная часть

Реагенты **I a-b**, необходимые для синтеза ком-

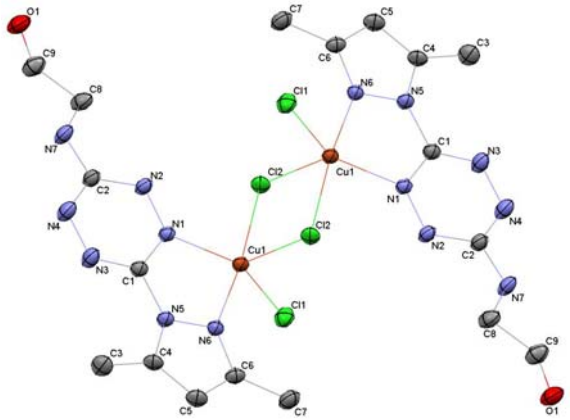


Рис. 1. Структура комплекса **2** по данным РСА.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 05-03-32094-а, 07-03-96112- р_урал_а.*

Табл.1. Основные параметры экспериментов РСА.

Комплекс	**2**	**3a**	**3b**
Размеры кристалла, мм	0.24 x 0.13 x 0.06	0.17 x 0.11 x 0.03	0.24 x 0.15 x 0.06
Температура, К	295(2)		
Сингония	моноклинная	орторомбическая	орторомбическая
Брутто-формула	$C_{18}H_{26}Cl_4Cu_2N_{14}O_2$	$C_{24}H_{34}Cl_4Co_2N_{14}$	$C_{24}H_{34}Cl_4N_{14}Ni_2$
Пространственная группа	$P2_1/c$	$P2_12_12$	$P2_12_12$
Параметры элементарной яче			
a	9.9102(13)	11.3924(11)	11.3957(10)
b	14.518(2)	15.7769(15)	15.605(2)
c	10.0251(10)	9.0804(4)	9.0686(6)
α	90	90	90
β	90.440(9)	90	90
γ	90	90	90
d, г•см$^{-3}$	1.703	1.584	1.602
μ, мм$^{-1}$	1.891	1.385	1.541
Volume Å^3, Z	1442.3(3), 2	1632.1(2), 2	1612.6(3), 2
Число независимых рефлексов	3488 (R_{int}= 0.0675)	3621 (R_{int}= 0.0244)	3187(R_{int}= 0.0261)
Полнота	97.6% (Θ= 26.00°)	99.2% (Θ= 28.28°)	97.5% (Θ= 26.34°)
Добротность, S	1.000	0.999	1.006
Окончательные R-индексы [I>2σ(I)]	R_1= 0.0523, wR_2= 0.1277	R_1= 0.0333, wR_2= 0.0678	R_1= 0.0338, wR_2= 0.0637
Δ остаточной электронной плотности, e•Å^{-3}	0.589 и -0.666	0.395 и -0.345	0.629 и -0.445

плексов получали, как описано в [4].

Комплексы тетразинов **I a-b** с солями меди(II), кобальта(II) и никеля(II) получены по общей методике. К раствору 0.1 ммоль соединения **Ia-b** в 10 мл ацетонитрила добавили раствор 0.1 ммоль соответствующей соли металла в 10 мл ацетонитрила. Реакционную смесь нагревают в течение 1 часа при температуре 70 °С с обратным холодильником при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Треть объема растворителя отгоняют под вакуумом на водяной бане. Оставшийся раствор медленно испаряют при комнатной температуре. Выпавшие осадки вишневого или зеленого цвета отфильтровывают.

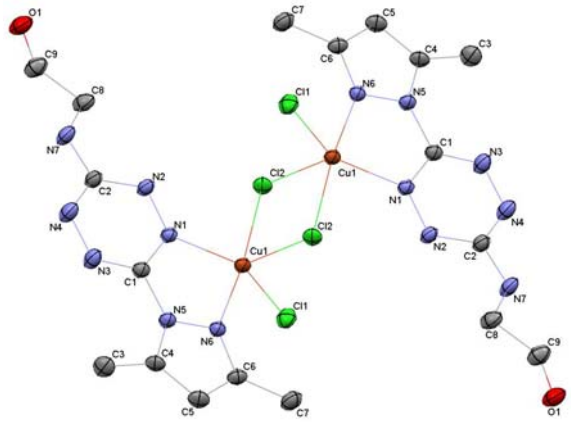


Рис. № 1. Структура комплекса по данным РСА.

ИК спектры для твердых образцов записывали на ИК-Фурье спектрометре Spectrum One фирмы «Perkin Elmer» в виде эмульсии в вазелиновом масле.

Элементный анализ проводили на автомати-

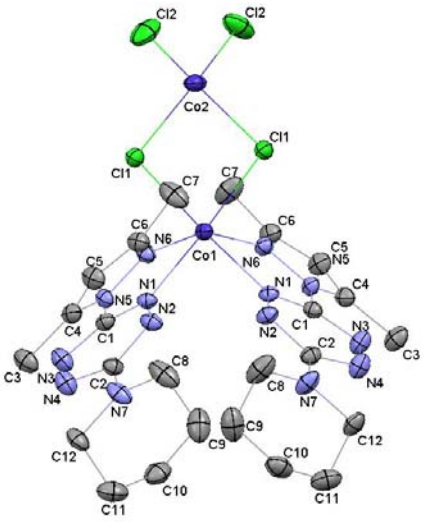


Рис. 2. Структура комплекса **3a** по данным РСА.

ческом анализаторе «CHN» модель EA 1108 («Carlo

Табл. 2. Избранные длины связей и значения валентных углов комплексов по данным РСА.

Комплекс **2**			
Связь	Длина, Å	Угол	Град.
Cu(1)-N(6)	1.998(3)	Cu(1)-Cl(2)-Cu(1)#1	90.61(3)
Cl(2)-Cu(1)#1	2.6109(10)	Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)#1	109.65(4)
Cu(1)-Cl(2)	2.2538(9)	N(6)-Cu(1)-N(1)	79.01(11)
Cu(1)-N(1)	2.047(3)	N(1)-Cu(1)-Cl(1)	148.13(8)
Cu(1)-Cl(1)	2.2442(9)	N(6)-Cu(1)-Cl(2)	171.54(8)
Комплекс **3a**			
Связь	Длина, Å	Угол	Град.
Co(1)-N(6)	2.119(2)	N(1)#1-Co(1)-Cl(1)	177.06(7)
Co(1)-N(1)	2.152(2)	N(1)-Co(1)-Cl(1)	88.99(6)
Co(2)-Cl(1)	2.3232(8)	Cl(1)-Co(2)-Cl(1)#1	94.05(4)
Co(1)-Cl(1)	2.4357(8)	N(6)#1-Co(1)-N(6)	157.32(13)
Co(2)-Cl(2)	2.2225(11)	Co(2)-Cl(1)-Co(1)	88.72(3)
Комплекс **3b**			
Связь	Длина, Å	Угол	Град.
Ni1 N1	2.078(3)	N1 Ni1 N(1)#1	92.53(15)
Ni(2) Cl(1)	2.3013(10)	N2 N1 C1	120.8(3)
Ni(2) Cl(2)	2.1984(13)	Cl2 Ni2 Cl1	110.83(5)
Ni(1) Cl(1)	2.4064(9)	N6 Ni1 Cl1	91.54(8)
Ni(1) N(6)	2.101(3)	Ni2 Cl1 Ni1	89.58(4)

Преобразования симметрии: #1 -x+2,-y+2,z

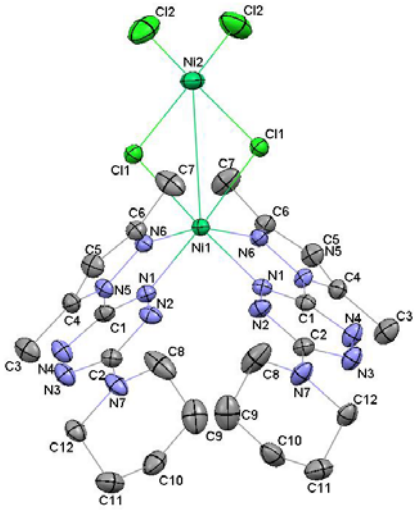


Рис. 3. Структура комплекса **3b** по данным РСА.

Erba Instrumtnt», Италия) и модель PE 2400, серия II(«Perkin Emer», США) по методике количественного химического анализа «Определение массовой доли углерода, водорода и азота в органических соединениях на автоматическом анализаторе элементного состава фирмы Карло Эрба, модель EA 1108 (Италия) за № 88-16358-2100 (ГОСТ-Р8.563)».

Структурные эксперименты проведены на автоматическом рентгеновском дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD-детектором (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Для анализа взяты обломки кристаллов призматической формы. Поправка на поглощение введена аналитически по модели многогранного кристалла. Решение и уточнение структур проводилось с использованием пакета программ SHELX[5] полноматричным МНК по F^2 в анизотропном для неводородных атомов приближении. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в изотропном приближении. Основные параметры структурных экспериментов приведены в табл. 1, избранные длины связей и валентных углов – в табл. 2.

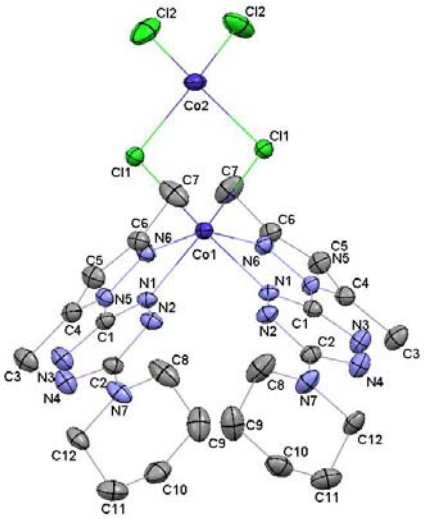


Рис. 2. Структура комплекса по данным РСА.

Библиографический список

1. *Kaim W.*//Coordination Chemistry Reviews.- **2002**.- 23.- P. 127 - 139.
2. *Malkov A.E., Fomina L.G., Sidorov A.A. et al*// J. Mol. Struct.- **2003**.- 656.- P. 207 - 224.
3. *Kiskin M.A., Sidorov A.A., Fomina I.G. et al*// Inorg. Chem. Comm.– **2005**.– 8, № 6.– P. 524 – 528
4. *Латош Н.И., Русинов Г.Л., Ганебных И.Н. и др.*//Журн. органич. химии.- **1999**.- **35**, Вып.9.- С. 1392-1400.
5. Sheldrick G.M. SHELXL-97, SHELXS-97. University of Gottingen, **1997**.

Фоточувствительные материалы на основе азотсодержащих гетероциклов

Чигорина Е.А.[а], Дзараева Л.Б.[а], Сабанов В.Х.,[б] Чигорина Т.М.[а]

[а]*Северо-Осетинский государственный университет, Ватутина, 46, Владикавказ; E-mail: tchigorina@mail.ru*
[б]*Инновационно-технологический центр материаловедения, Николаева, 4, Владикавказ; E-mail: itcm@mail.ru*

Настоящая работа посвящена синтезу, исследованию новых полигетероциклических полимеров и созданию на их основе полимерных композиций в качестве однослойных, фоточувствительных материалов. Получены и изучены поли- и олигомеры, содержащие обратимо окисляющиеся остатки азотистых гетероциклов, т.е. макромолекулы, способные к легким и обратимым (по отношению к элементарному звену) превращениям, не связанным с последующим переносом протона. Используя синтетический опыт, накопленный в химии перимидинов и пирилиевых солей, разработаны новые композиции на основе полистирола, модифицированного производными перимидина для получения фотополупроводниковых материалов.

Введение

Синтез фотопроводящих материалов – актуальное и практически важное направление в современной химии полимеров.

Химия органических полупроводников интенсивно развивается в связи с их разносторонним и широким применением в системах фототермопластической и электрофотографической записи информации, голографии, катализе, фотогальванических ячейках, антикоррозионных средств в новых энергоемких источниках тока.

Несомненный интерес представляют исследование фотохимических свободнорадикальных реакций органических соединений и разработка фотографических слоев на основе комплексов с переносом заряда (КПЗ).

Настоящая работа посвящена синтезу, исследованию новых полигетероциклических полимеров и созданию на их основе полимерных композиций в качестве однослойных, фоточувствительных материалов.

Результаты и обсуждение

Получены и изучены поли- и олигомеры, содержащие обратимо окисляющиеся остатки азотистых гетероциклов, т.е. макромолекулы, способные к легким и обратимым (по отношению к элементарному звену) превращениям, не связанным с последующим переносом протона.

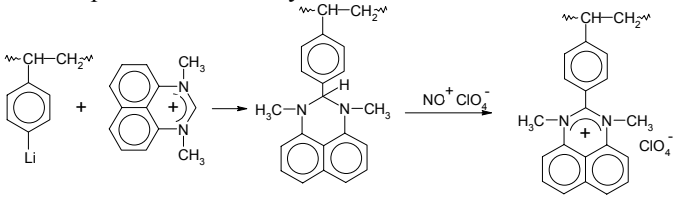
Такие замечательные свойства перимидина, как ярко выраженный донорный характер, большая склонность к образованию КПЗ, послужили основанием предполагать, что полимеры на основе перимидина покажут положительные результаты при испытании на фотопроводимость, что и было подтверждено при электрофизических исследованиях композиций, полученных на основе олиговинилперимидинов (таблица).

Используя синтетический опыт, накопленный в химии перимидинов и пирилиевых солей, разработаны новые композиции на основе полистирола, модифицированного производными перимидина для получения фотополупроводниковых материалов.

Таблица Электрофотографические свойства олиговинилперимидинов

№	Полимер (20%)	Толщина слоя, мкм	U_0,(В)	$\rho_m \cdot 10^{14}$ Ом·см	$S_{0,5}$ ($м^2$/Дж)			
					405 нм	459 нм	540 нм	621 нм
1	поли-2-винил-N-фенилпери-мидин	1,08	328,0	1,10	2,2	1,01	0,5	0,05
2	поли-2-винил-2,3-дигидропе-римидин	1,0	414,0	0,54	0,1	0,07	-	-
3	поли-2-винил-N-п-толилпе-римидин	1,12	216,0	0,41	0,62	0,4	-	-

Исходя из литийполистирола и йодистого N,N-диметилперимидиния, получен 2- перимидиний-полистирол по ниже следующей схеме:



где U_0 –предельный потенциал зарядки;

ρ_m – темновое сопротивление;

$S_{0,5}$ – фоточувствительность, рассчитанная по полуспаду потенциала на свету.

На последней стадии в качестве дегидрирующего агента был использован вместо традиционного тритилперхлората, перхлорат нитрозония. По-видимому, в реакциях такого типа перхлорат нитрозония окажется более удобным реагентом, т.к. он не загрязняет реакционную смесь продуктами восстановления. Широкому применению дегидрирующих средств такого типа до сих пор препятствовало сложившееся предубеждение, что реакция дегидроароматизации протекает в одностадийный перенос гидрид-иона. Ясно, однако, что в нашем случае основная стадия реакции состоит в одноэлектронном окислении субстрата, приводящем к его катион-радикалу и окиси азота. Соответствующий полирадикал, образующийся при восстановлении поликатиона, оказался нестабильным и не исследовался. Свободные перимидильные радикалы пока не известны.

Предварительные электрофизические испытания перимидинийполистирола указывают на возможность его применения в качестве фоточувствительного материала в видимой области света (540-650 нм), без дополнительного введения электроноакцепторных добавок.

Таким образом, можно заключить, что нами разработаны новые органические фоточувствительные материалы на основе олиговинилперимидинов и полистирола, модифицированного производными перимидина, обладающие фоточувствительностью в области 405-650 нм. Использование этих материалов в качестве носителей информации, не требует дополнительного введения электроноакцепторных добавок.

Экспериментальная часть

Методика приготовления и нанесения регистрирующих слоев фототермопластических носителей информации (ФТПН) состояла в следующем: на аналитических весах взвешивали расчетное количество полимера (20%) и растворяли в смеси толуола с ацетоном (1:1). Приготовленные растворы, выдерживались в течение суток, и затем методом кюветного полива равномерно наносили на полиэтилентерефталатную подложку с проводящим слоем Cu_2Se (который, благодаря высокой прозрачности, обеспечивает возможность считывания информации на “просвет”). Разбавлением приготовленных растворов были подобраны рабочие толщины регистрирующих слоев (0,3-1,12 мкм). Толщина слоев определялась на микроинтерферометре МИИ-4. Затем приготовленные светочувствительные композиции на гибкой ленточной основе высушивались в течение суток, и определяли электрофотографические параметры и спектральную чувствительность ФТПН в условиях, приближающихся к режиму записи информации. Для этого использовалась установка, обеспечивающая бесконтактный метод определения удельного сопротивления материала. При исследовании материала использовались два режима: темновой и световой. В световом режиме на ФТПН воздействовали светом, интенсивностью

$E=3{,}4\cdot10^{-6}$(Вт/см^2) со спектром длин волн в пределах от 0,4 до 0,65 нм, т.е. видимой частью спектра.

Сущность кинетики разряда полупроводниковых слоев состоит в том, что по кривым разряда фотопроводящего слоя в темноте и на свету можно судить обо всех изменениях, происходящих в полупроводниках, и в первую очередь о времени разрядки слоя.

При изучении электрохимических свойств макрополикатионов пирилийполистирола было обнаружено, что величина предельного тока при восстановлении полимера на капающем ртутном электроде в ацетонитриле (фоновый электролит - 0,1 M $LiClO_4$) прямо пропорциональна содержанию катионов в полимере. Иными словами, при рабочих концентрациях 10^{-3}-10^{-4} моль/л вязкость раствора практически не меняется, и величина предельного тока мало зависит от диффузионной подвижности макромолекул. Это позволило предложить удобный инструментальный способ определения числа редокс-групп, входящих в состав полимера - полярографический.

Библиографический список

1. Горбунов А.И., Чигорина Т.М и др. Синтез и электрохимические свойства 1-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)алкил(арил)кетонов и радикалов на их основе. // ЖОрХ.-т.33.-Вып.10.-1999.-с.1490-1496
2. Сабанов В.Х., Давыдова О.А., Климов Е.С. Фотополимеризация акрилатов в присутствии перимидинов с электроноакцепторными заместителями.// Химия и химическая технология.-Т. 48.-вып. 4.-2005.- с. 98-101
3. Давыдова О.А., Сабанов В.Х., Климов Е.С. Ионрадикальное инициирование полимеризации акрилатов системой бензофенон-перимидин // Известия вузов. Химия и химическая технология. - 2005. - Т.48. - Вып. 5. – С. 3-6.
4. Давыдова О.А., Сабанов В.Х., Филоненко В.И., Климов Е.С. Фотоотверждение акрилатов, инициированное кетоперими-динами.//Химия и химическая технология.- Т. 47.- Вып. 10.-2004.- с.151
5. E.S.Klimov, O.A.Davidova, V.I.Filonenko. New Methods of prognostication optimum conditions obteining of optoelectronic Materials on the basis of acrylates and epoxy/ Abstr. 12 International Congress on Catalysis.- Granada.-Spain.-2000.-P-002.
6. Climov E.S., Semjonov V.V., Complex Ferric Compounds as way of Rendering Harmle of Sludges / New Approaches in Coordination and Organo Metallic Chemystry. Look from 21-th Century.- Nizny Novgorod.- 2002.- p.19.

Синтез N- и S-содержащих производных на основе бетулина*

Шелепенькина Л.Н.,* Толмачёва И.А., Толстиков А.Г.

ИТХ УрО РАН, 614013, Пермь, ул. Ак. Королёва 3. Факс: 342 237 8262; тел: 342 237 8266; E-mail: lu-shel@rambler.ru

На основе бетулина получены новые серо- и азотсодержащие лупановые и олеананновые производные тритерпеноиды. В результате проведенных фармакологических исследований среди полученных соединений выявлены соединения с противовоспалительной и иммунотропной активностью.

Введение

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о перспективности тритерпеноидов ряда лупана и олеанана, в частности их азотсодержащих производных, для разработки новых высокоэффективных лекарственных препаратов.

С целью получения новых соединений с выраженной биологической активностью нами осуществлен синтез серо- и азотсодержащих тритерпеноидов на основе бетулина.

Результаты и обсуждение

На основе бетулина был синтезирован ряд новых серосодержащих производных лупанового типа **IIIa-e** и **IVa-e** (схема 1). В качестве базового соединения использовали 30-бром-3β,28-диацетоксилуп-20(29)-ена **II**, полученный бромированием диацетата бетулина N-бромсукцинимидом в четыреххлористом углероде при катализе перекисью бензоила. Тиилирование соединения **II** натриевыми солями меркаптанов в среде безводного диметилсульфоксида привело к образованию 30-тиозамещенных луп-20(29)-ен-3β,28-диолов **IIIa-e**, которые окисляли раствором 30 % H_2O_2 в соответствующие сульфоксиды **IVa-e**[1].

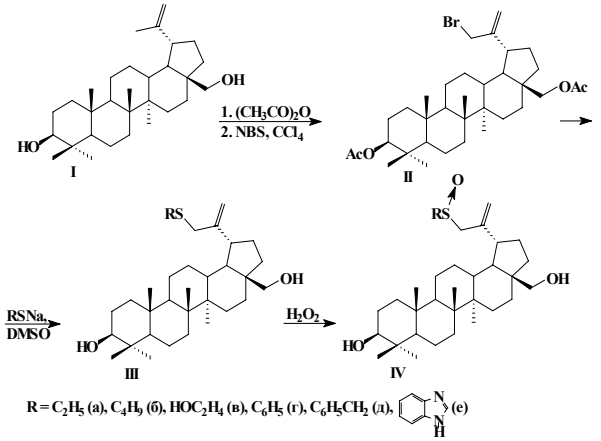


Схема 1

На основе метилового эфира бетулоновой кислоты **V** и аллобетулона **VI** осуществлен синтез лупановых и олеананновых азотсодержащих

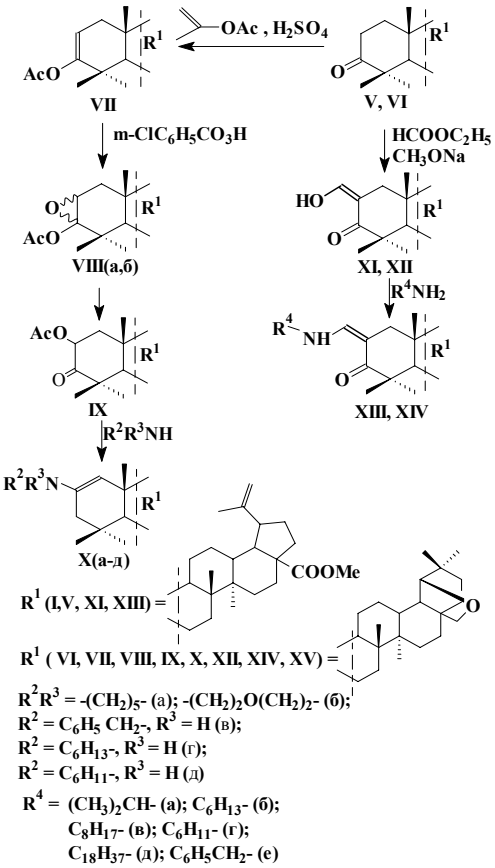


Схема 2

производных, содержащие фрагмент енамина (схема 2).

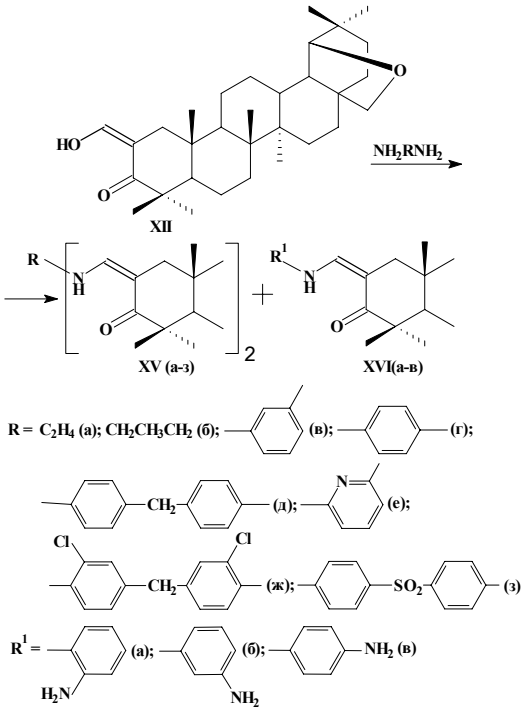
При взаимодействии 3-ацетокси-19β,28-эпоксиолеан-2-ена **VII** с м-хлорнадбензойной кислотой получен 3-ацетокси-(2,3),(19β,28)-диэпоксиолеанан **VIIIа,б** в виде смеси двух диастереомеров. Установлено, что реакция эпоксида **VIIIа,б** с аминами при нагревании компонентов в среде органических растворителей характеризуется высокой степенью

* *Работа выпонена при финансовой поддержке гранта Целевой программы междисциплинарных проектов, выполняемых в содружестве учёными УрО и СО РАН*

стереоселективности и независимо от используемых амина и растворителя в качестве конечного продукта регистрируется направленное образование 2β-ацетокси-19β,28-эпоксиолеан-3-она **IX.** В случае, когда амин используется одновременно в качестве реагента и растворителя, при нагревании реакция с эпоксидом **VIIIа,б** приводит к образованию енаминов **Xа-д**. Возможность протекания данного процесса также через стадию образования продукта перегруппировки **IX** подтверждается синтезом енамина **Xб** исходя из 2β-ацетоксикетона **IX**.

Конденсацией метилбетулоната **V** или аллобетулона **VI** с этилформиатом получены метиловый эфир 2-гидроксиметилен-3-оксолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты **XI** и 2-гидроксиметилен-19β,28-эпоксиолеан-3-он **XII**. В результате взаимодейсвия соединний **XI** или **XII** с аминами в присутствии N,N′-дициклогексикарбодиимида синтезированы олеананоновый и лупановый β-енаминокетоны **XIIIа-е**, **XIVа-е**. Выходы β-карбонильных енаминов **XIIIа-е**, **XIVа-е** после колоночной хроматографии составили 50-60%[3,4].

В результате реакции енолкетона **XII** с алифатическими и ароматическими диаминами, в смеси этанол - бензол (5:3), в присутствии



каталитических количеств ледяной уксусной кислоты[5] образуются продукты двойной конденсации **XVа-з** с выходами 23-37 % (схема 3).

Из реакции енолкетона **XII** с *м-* и *п-* фенилендиамином, наряду с продуктами двойной конденсации **XVв (**выход 33%) и **XVг** (выход 23%) выделены также и продукты моноконденсации **XVIб** и **XVIв** с выходами 13% и 3% соответственно. В случае с *о-*фенилендиамином реакция проходила с образованием только продукта моноконденсации **XVIа** с 78% выходом. Строение соединений **XVа-з** и **XVIа-в** подтверждено данными методов ИК и ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии.

Исследованы фармакологические свойства соединений **IIIа-е**, **IVа-е**, **XI**, **XII**, **XIIIа-е**, **XIVа-е**.

Среди серосодержащих лупановых тритерпеноидов **IIIа-е**, **IVа-е**, 30-тио- и 30-сульфинилбензимидазольные производные бетулина **IIIе**, **IVе** проявили выраженную противовоспалительную активность[1]. В сравнительном эксперименте активность сульфида **IIIе** почти в два раза превышает активность соответствующего сульфоксида **IVе** и по значению близка к противовоспалительной активности диклофенака натрия.

Среди лупановых и олеананоновых β-енаминкетонов выявлены соединения **XIIIв** и **XII**, которые перспективны в плане дальнейшего изучения как иммуносупрессоры гумарального и клеточного иммунитета, не обладающие общетоксическим действием на организм. Также отобраны соединение **XIIIа** – как вещество проявляющее лимфотоксические свойства и соединение **XIVа** – как вещество избирательно угнетающее клеточный иммунитет[3,4].

Однако в целом для группы лупановых β-енаминкетонов характерно менее выраженное влияние на показатели иммунной системы по сравнению с группой ранее исследованных β-енаминкетонов, имеющих в структуре олеананоновый фрагмент.

Библиографический список

1 Толмачёва И.А., Шелепенькина Л.Н., Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Гришко В.В., Толстиков А.Г. // *Химия природных соединений.* **2005**. *№ 6*. С. 578.

2 Толмачёва И.А., Шелепенькина Л.Н., Шашков А.С., Гришко В.В., Глушков В.А., Толстиков А.Г. // *Химия природных соединений.* **2007**. *Т. 43. № 2*. С. 153.

3 Толмачёва И.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Игошева Е.В., Шелепенькина Л.Н., Гришко В.В., Толстиков А.Г. // *Биоорганическая химия.* **2008**. *Т. 34. № 4*. С. 540.

4 Толмачёва И.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Шелепенькина Л.Н., Гришко В.В., Толстиков А.Г. // *Биоорганическая химия.* **2008**. *Т. 34. № 1*. С. 136.

5 Коровин А.В., Ткачёв А.В. // *Известия АН, сер. хим.* **2001**. *№ 2*. С. 292.

Синтез [5-^{15}n]-1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов*

***Шестакова Т.С.,[а] Деев С.Л.[аб], Уломский Е.Н.,[а] Русинов В.Л.,[а] Чупахин О.Н.[аб]**

[а] *Уральский государственный технический университет, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, факс: (343) 374-04-58, E-mail: rusinov@mail.ustu.ru*
[б] *Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН 620219, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской 20, факс: (343) 374-11-89, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru*

Синтезированы производные 1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]триазины содержащие изотоп ^{15}N в азиновом цикле, среди которых меченый аналог противовирусного препарата «триазавирин» (натриевая соль [5-^{15}N]-2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она)

Введение

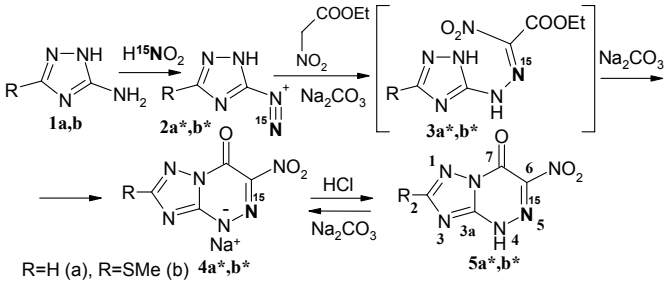
Синтез гетероциклических соединений с повышенным содержанием стабильных изотопов отдельных атомов представляет интерес для структурных исследований и изучения трансформаций.[1-4] Кроме того, биологически активные соединения, содержащие в структуре повышенную концентрацию стабильных изотопов, могут эффективно использоваться на начальных этапах разработки лекарственных препаратов[5-8]. Основным преимуществом таких моделей, перед соединениями, содержащими радиоактивные изотопы, является возможность использовать их в экспериментах на волонтерах и пациентах при исследовании особенностей метаболизма.[5,8]

Целью нашего исследования является синтез производных 1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинов меченных изотопом ^{15}N и изучение их спектральных характеристик. Помимо перечисленного выше интерес к синтезу данного класса соединений обусловлен тем, что в этом ряду найдены соединения с высокой противовирусной активностью, в том числе в отношении гриппа птиц (штамм H5N1).[9-11]

Результаты и обсуждение

Основным методом построения 1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и других родственных систем на основе имидазолов и пиразолов основан на диазотировании аминоазола и дальнейшем сочетании с различными СН-активными соединениями. Использование при диазотировании 2-аминоимидазола меченой азотистой кислоты и последующие сочетание с кислотой Мельдрума позволило довольно просто ввести изотоп ^{15}N в азиновый фрагмент имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазолотриазинона.[1] Нами установлено, что этот метод введения изотопа ^{15}N носит общий характер.

Так, обработка 2-R-5-амино-1,2,4-триазолов **1a,b** $K^{15}NO_2$ (изотопный избыток ^{15}N 86%) в кислой среде привела к диазоазолам **2a*,b***, которые вступали в реакцию с нитроуксусным эфиром. В результате были синтезированы натриевые соли **4a*,b*** с выходом 40-50% (Схема 1). Недостатком применения $K^{15}NO_2$ в реакции диазотирования гетериламинов **1a,b** является возможность образования смеси калиевых и натриевых солей 6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-онов. Для получения заведомо чистых натриевых солей соединения **4a*,b*** были переведены обработкой соляной кислотой в NH-



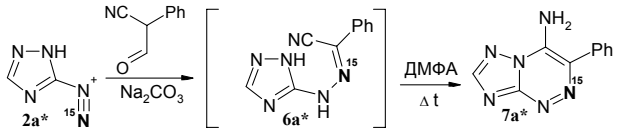
1a,b 2a*,b* 3a*,b* 4a*,b* 5a*,b*

Схема 1

гетероциклы **5a*,b***, которые затем под действием раствора Na_2CO_3 были превращены в соли **4a*,b***. Соединение **4b*** является изотопномеченым производным противовирусного препарата «триазавирин».

С участием [^{15}N]-диазо-1,2,4-триазола **2a*** был получен 5-[^{15}N]-7-амино-6-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **(7a*)**. Использование в этой реакции α-формил-α-фенилацетонитрила обусловлено тем, что цианистый бензил в реакцию азосочетания не вступал. Для усиления СН-активности в молекулу фенилацетонитрила была введена формильная группа в качестве электронакцепторного заместителя[12], что позволило осуществить синтез соединения **7a*** (Схема 2).

Наличие изотопа ^{15}N в структурах **4a*,b***, **5a*,b***



2a* 6a* 7a*

Схема 2

* *Работа проводилась в рамках выполнения государственного контракта № 02.512.11.2237, Совета по грантам президента РФ (программа государственной поддержки ведущих научных школ грант НШ-3758.2008.3), а так же при поддержке программой BRHE (грант CRDF BP2M05).*

и **7a*** однозначно подтверждено данными масс-спектрометрии и спектрами ЯМР ^{15}N, в которых регистрировался только один сигнал атома азота.

В спектрах ЯМР ^{13}C нитропроизводных **4a*,b***, **5a*,b*** присутствие изотопа ^{15}N проявляется виде констант ССВ ^{13}C-^{15}N у сигналов атомов С(3а), С(6) и С(7). В случае соединения **7a*** взаимодействие с изотопом ^{15}N фиксировалось только по двум сигналам атомов углерода гетероциклического фрагмента С(6) и С(7), а также у резонансных сигналов фенильного заместителя С-*ипсо* (д, $^{2}J_{CN}$=8.0 Гц) и С-*орто* (д, $^{3}J_{CN}$=1.2 Гц).

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **4a*,b***, **5a*,b*** и **7a*** проведено на основании значений химических сдвигов, анализа взаимодействия с изотопом ^{15}N, а так же с учетом тонкой структуры резонансных сигналов атомов углерода в спектрах немеченых аналогов **(4a, 5a, 7a),** записанных без подавления КССВ ^{13}C-^{1}H.

Таким образом, нами разработан простой метод введения изотопа ^{15}N в азиновый фрагмент 1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N записаны на приборах «Bruker DRX-400» в растворе DMSO-d_6, рабочие частоты 400, 100 и 40.5 МГц, соответственно. Химические сдвиги ^{1}H и ^{13}C приведены в шкале δ от внутреннего стандарта ТМС, ^{15}N — от внешнего жидкого аммиака.

Значения основных ионов для соединений **4a*,b*, 4a,b, 5a*,b*, 5a,b, 7a*** и **7a,** получены на хромато-масс-спектрометре LCMC Shimadzu PQ-2010, колонка Supelco LC-18 (4.6 × 250 мм), температура колонки 60 °C, подвижная фаза метанол (100 %), способ ионизации APCI-отрицательная химическая ионизация в режиме селективного ионного мониторинга (SIM).

Натриевая соль 5-[^{15}N]-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-она 4a*. К раствору 0.3 г (3.57 ммоль) 5-амино-1,2,4-триазина **1a** в 3 мл воды добавляли 1 мл 70 % азотной кислоты и охлаждали до 0 °C. Затем небольшими порциями прибавляли раствор 0.43 г (5 ммоль) K^{15}NO$_2$ в 2 мл воды, реакционную массу выдерживали 0.5 ч при 0 °C и прибавляли к охлажденной до 0 °C суспензии 0.47 г (3.57 ммоль) нитроуксусного эфира в 7 мл 17% водного раствора Na_2CO_3. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 5 ч, осадок отфильтровывали, сушили и обрабатывали 1 мл 5 N HCl. Полученную суспензию фильтровали, осадок сушили и суспендировали в 2 мл 17% Na_2CO_3. Реакционную массу выдерживали 0.5 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывали и кристаллизовали из 50% водной уксусной кислоты. Получали 0.29 г (35 %) натриевой соли **4a*;** mp > 300 °C; MS (APCI, m/z (rel. %)) 182.0 (100%) [M-Na]$^-$; ^{1}H-NMR : 8.39 (с, 1H, H(2)); ^{15}N-NMR: 400.1 (с, N(5)); ^{13}C-NMR: 144.14 (д, C(7), $^{2}J_{CN}$ 0.9 Гц), 144.24 (уш. д, C(6), $^{1}J_{CN} \approx 2$ Гц), 154.71 (с, C(2)), 159.68 (д, C(3a), $^{2}J_{CN}$=2.1 Гц).

Натриевая соль 6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-она 4a получена по описанному ранее методу[13]. MS (APCI, m/z (rel. %)) 181.0 (100%) [M-Na]$^-$; ^{13}C-NMR: 144.22 (с, C(7)), 144.27 (ушю с, C(6)), 154.76 (д, C(2), $^{1}J_{CH}$=207.1 Гц), 159.70 (д, C(3a), $^{3}J_{CH}$=9.2 Гц).

Натриевая соль [5-^{15}N]-2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-она 4b*. К раствору 0.46 г (3.57 ммоль) 2-метилтио-5-амино-1,2,4-триазина **1b** в 3 мл воды добавляли 1 мл 35% соляной кислоты и охлаждали до 0 °C. Затем небольшими порциями прибавляли раствор 0.43 г (5 ммоль) K^{15}NO$_2$ в 2 мл воды, реакционную массу выдерживали 0.5 ч при 0 °C и прибавляли к охлажденной до 0 °C суспензии 0.47 г (3.57 ммоль) нитроуксусного эфира в 7 мл 17% водного раствора Na_2CO_3. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 5 ч, осадок отфильтровывали, сушили и обрабатывали 1 мл 5 N HCl. Полученную суспензию фильтровали, осадок сушили и суспендировали в 2 мл 17 % Na_2CO_3. Реакционную массу выдерживали 0.5 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывали и кристаллизовали из 50 % водной уксусной кислоты. Получали 0.40 г (40 %) натриевой соли **4b***; mp > 300 °C; MS (APCI, m/z (rel. %)) 227.95 (100%) [M-Na]$^-$, 229.00 (9.1%) [M+1-Na]$^-$, 230.00 (5.28%) [M+2-Na]$^-$; ^{1}H-NMR: 2.64 (с, 3H, SMe); ^{15}N-NMR: (с, N(5)); ^{13}C-NMR: 13.40 (с, SMe), 143.04 (д, C(7), $^{2}J_{CN}$=1.2 Гц)**,** 144.56 (уш. д, C(6), $^{1}J_{CN} \approx 2$ Гц), 160.16 (д, C(3a), $^{2}J_{CN}$=2.1 Гц), 165.95 (с, C(2)).

[5-^{15}N]-6-Нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-оны 5a*,b*. К 0.5 ммолям натриевой соли 6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-она **4a*,b*** добавляли 1 мл 5 N соляной кислоты. Полученную суспензию отфильтровывали, осадок сушили. Получали соединения **5a*,b***.

5a* (R=H) : 0.05 г (60 %) mp > 300 °C; MS (APCI, m/z (rel. %)) 182.00 (100%) [M-H]$^-$; ^{1}H-NMR: 8.57 (с, 1H, H(2)), 9.18 (уш. с, 1H, NH); ^{15}N-NMR: 352.6 (с, N(5)); ^{13}C-NMR: 143.17 (уш с, C(6), $^{1}J_{CN} \approx 4$ Гц), 143.62 (д, C(7), $^{2}J_{CN}$=0.9 Гц), 153.72 (с, C(2)), 153.82 (д, C(3a) $^{2}J_{CN}$=2.1 Гц).

5b* (R=SMe) : 0.13 г (70 %) mp > 300 °C; MS (APCI, m/z (rel. %)) 228.00 (100%) [M-H]$^-$, 229.00 (8.28%) [M+1-H]$^-$, 229.95 (5.91%) [M+2-H]$^-$; ^{1}H-NMR: 2.65 (с, 3H, SMe), 9.8 (уш. с, 1H, NH); ^{15}N-NMR: 350.8 (с, N(5)); ^{13}C-NMR: 13.52 (с, SMe), 142.54 (с, C(7), $^{2}J_{CN}$=0.9 Гц), 143.15 (уш. д, C(6), $^{1}J_{CN}$=5.2 Гц), 154.94 (д, C(3a), $^{2}J_{CN}$=2.4 Гц), 166.63 (с, C(2)).

6-Нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-он 5a был получен в по описанному ранее методу [13]. MS (APCI, m/z (rel. %)) 181.00 (100%) [M-H]$^-$; ^{13}C-NMR: 143.34 (уш. с, C(6)), 143.71 (с, C(7)), 154.61 (д, C(3a), $^{3}J_{CH}$=8.9 Гц), 153.86 (д, C(2)$^{1}J_{CH}$=211.4 Гц).

[5-^{15}N]-7-Амино-6-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин 7*. К раствору 0.3 г (3.57 ммоль) 5-амино-1,2,4-триазина **1a** в 3 мл воды добавляли 1 мл 70 % азотной кислоты и охлаждали до 0 °C. Затем небольшими порциями прибавляли раствор 0.24 г (3.57) нитрита натрия в 2 мл воды, реакционную массу выдерживали 0.5 ч при 0 °C и прибавляли к охлажденной до 0 °C суспензии 0.51 г (3.57 ммоль) α-фенил-α-формилацетанитрила в растворе 5 мл 17% водного раствора Na_2CO_3. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 5 ч, осадок

отфильтровывали, сушили и растворяли в 4 мл ДМФА. Полученный раствор кипятили 3 ч, затем охлаждали. Осадок соединения **7*** отфильтровывали, получали 0.45 г (60 %); mp 285 ^{o}C; MS (APCI, m/z (rel. %)) 212 (100%) $[M-H]^-$; ^{1}H-NMR: 7.49 – 7.58 (м, 3H, H*m*, H*p*); 7.73 (д, 2H, H*o*); 8.66 (уш. с, 2H, NH_2); 8.71 (с, 1H, H(2)); ^{15}N-NMR: 410.6 (с, N(5)); ^{13}C-NMR: 128.70 (с, C*m*+C*p*), 129.04 (д, C*o*, $^3J_{CN}$=1.2 Гц), 133.74 (д, C*i*, $^2J_{CN}$=8.0 Гц), 133.22 (уш. д, C(6) $^1J_{CN}$=5.2 Гц), 155.47 (д, C(3a), $^2J_{CN}$=1.8 Гц), 156.21 (с, C(2)).

7-Амино-6-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин 7 получен по описанному ранее методу[12]. MS (APCI, m/z (rel. %)) 211.00 (100%) $[M-H]^-$; ^{13}C-MNR: 128.69 (C*m*+C*p*), 129.03, (C*o*), 133.27 (уш. с, C(6)), 133.73 (C*i*), 139.64 (с, (7)), 155.44 (д, C(3a), $^3J_{CH}$=8.0 Гц), 156.20 (д, C(2), $^1J_{CH}$=207.7 Гц).

Библиографический список

1. J. Farrás, E. Fos, R. Ramos, J. Vilarrasa // The Journal of Organic Chemestry, **1988**, V. 53, P. 887-891.
2. D.A. de Bie, B. Geurtsen, H.C. van der Plas // The Journal of Organic Chemistry, **1986**, V. 51, P. 71-73.
3. H.C. van der Plas, S. Baloniak, H. Jongejan // Journal of Heterocyclic Chemistry, **1983**, V. 20, P. 415-417.
4. O.N. Chupakhin, V.L. Rusinov, T.L. Pilicheva, A.A. Tumashov // Synthesis, **1990**, P. 713-717.
5. T.R. Browne // The Journal of Clinical Pharmacology, **1998**, 38, P. 213-222.
6. T.R. Browne, G.K. Szabo, A. Ajame, D. Wagner // The Journal of Clinical Pharmacology, **1993**, 33, P. 246-252.
7. A.V. Langenhove // The Journal of Clinical Pharmacology, **1986**, 26, P. 383-389.
8. T.R. Browne, G.K. Szabo, A. Ajame, D.G. Browne // The Journal of Clinical Pharmacology, **1998**, 38, P. 309-314.
9. В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский, О.Н. Чупахин, Зубаиров М.М., Капустин А.Б., Митин Н.И., Жировецкий М.И., Виноград И.А. // *Химико-фармацевтический журнал* **1990**, № 9, С. 41.
10. *Патент РФ* 2294936.
11. E.G. Deeva, V.L. Rusinov, International Conference *«Preparedness to the Influenza Pandemic – an International Outlook»* Saint-Petersburg, Russia, March 15-17, **2007**, P. 35-36.
12. Е.Н. Уломский, С.Л. Деев, Т.С. Шестакова, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин // Известия Академии наук. Серия химическая, **2002**, № 9, P. 1594-1600.
13. Русинов В.Л.; Петров А.Ю.; Постовский И.Я.. // Химия гетероциклических соединений,. **1980**, № 9, С. 1283-1285.

Гидролиз ангидридов замещенных фталевых кислот

Шетнев А.А.,[а] Плахтинский В.В.,[б] Колобов А.В.[в]

[а] *ЯГТУ, 150023, Московский пр., 88., Ярославль, тел: (4852)44-00-75; E-mail: shetnevaa@ystu.ru*
[б] *ЯГТУ, 150023, Московский пр., 88., Ярославль; факс (4852) 44-12-79, тел: (4852)44-05-29; E-mail: plakhtinskiyvv@ystu.ru*
[в] *ЯГТУ, 150023, Московский пр., 88., Ярославль; факс (4852) 44-12-79, тел: (4852)44-00-77; E-mail: kolobovav@ystu.ru*

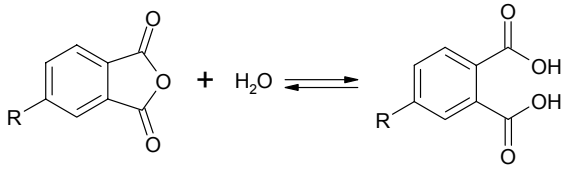
Исследованы кинетические закономерности протекания реакции гидролиза замещенных фталевых ангидридов. На основе полученных экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов сделан вывод о зарядовом контроле реакции

Введение

Реакция гидролиза широко распространена в органической химии. Помимо целевого использования, она очень часто является побочной в процессах *O*-, *N*-ацилирования. В этой связи объектами нашего внимания стало поведение ангидридов циклоалифатических и ароматических дикарбоновых кислот в условиях реакции гидролиза.

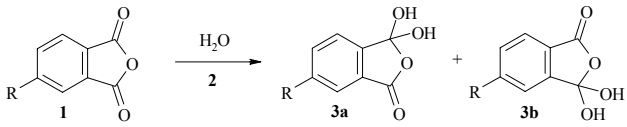
Результаты и обсуждение

В настоящей работе исследованы кинетические закономерности реакции гидролиза замещенных фталевых ангидридов в водно-диоксановой среде:



R : H, Me, t-Bu, Br, NO_2

Выбор субстратов был обусловлен возможностью изменения активности ангидрида за счет использования заместителей R различной природы. Для определения начальных скоростей нами был выбран потенциометрический метод[1]. Представленные в таблице скорости гидролиза получены путем дифференцирования кинетических кривых накопления фталевых кислот в начальной точке.

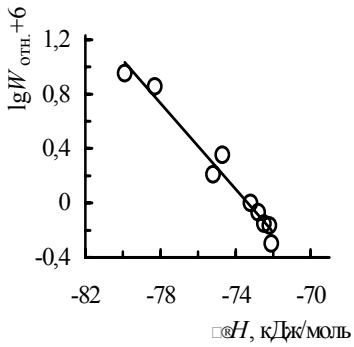


Ввиду неэквивалентности карбонильных атомов углерода C^2 и C^5 ангидридного цикла в монозамещенном фталевом ангидриде при протекании медленной стадии с разными скоростями параллельно образуются два геминальных диола 3a и 3b. Для расчета начальных скоростей образования изомеров a и b мы разделили полученные экспериментально начальные скорости пропорционально константам Гаммета, исходя из допущения, что в изомерах a и b заместитель R находится соответственно в *мета*- и *пара*- положениях по отношению к месту атаки молекулы воды.

Табл. 1. Начальные скорости гидролиза замещенных фталевых ангидридов

№ оп.	R	$W \cdot 10^6$, моль$^{-1}$	R*	$\lg W_{отн.}+6$
1	*t*-Bu	2,66	4-*t*-Bu	-0.298
			3-*t*-Bu	-0.152
2	Me	4,37	4-Me	-0.166
			3-Me	-0.0682
3	H	7,5	H	0
4	Br	27.5	4-Br	0.21
			3-Br	0.355
5	NO_2	480	4-NO_2	0.857
			3-NO_2	0.953

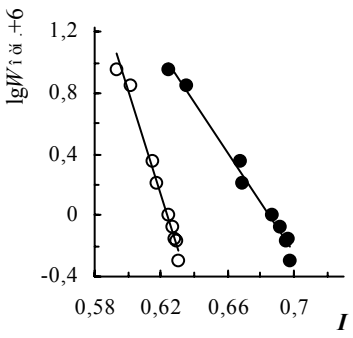
Сравнение начальных скоростей, представленных в таблице, показывает, что введение электроноакцепторных заместителей в ядро фталевого ангидрида уменьшает электронную плотность на карбонильных атоме ангидридного цикла. Это облегчает нуклеофильную атаку со стороны неподеленной пары электронов кислорода молекулы воды в 4-нитро- и 4-бром-фталевых ангидридах по сравнению с незамещенным фталевым ангидридом. Введение электронодонорных заместителей, напротив, снижает реакционную способность ангидридного цикла.



$\lg W_{отн.} = (-17.6 \pm 0.8) - (0.158 \pm 0.011)\ \Delta\Delta H$
r 0.984, s 0.0849 (s% 6.8), N 9

Наблюдаемую закономерность подтверждают квантово-химические расчеты, выполненные полуэмпирическим методом AM1. Относительные начальные скорости гидролиза $W_{отн.}$ коррелируются с рассчитанными энергиями локализации, представляющими собой разницу между энергией образования геминального диола и энергией исходной системы.

Также получены корреляции с индексами реакционной способности, в качестве которых были выбран зарядовый член в уравнении Клопмана[2] для связей C-O и C=O ангидридного цикла.



(○) $\lg W_{отн.} = (15.3\pm1.1) - (34.1\pm1.79)\ I_{C\text{-}O}$
r 0.990, s 0.0666 (s% 5.3), N 9

(●) $\lg W_{отн.} = (5.20\pm0.51) - (16.3\pm0.76)\ I_{C=O}$
r 0.992, s 0.0590 (s% 4.7), N 9

Полученные корреляции подтверждают вывод о том, что лимитирующей стадией реакции гидролиза в начальный момент времени является образование геминального диола, причем эта стадия является зарядово-котролируемой.

Библиографический список

1 Садовников А.И. Амидообразование: влияние строения реагентов, свойств среды и температуры. Дисс…д-ра хим. наук. Иваново. 2007. 310 с

2 Реакционная способность и пути реакции. / Под ред. Г. Клопмана // Пер. с англ.; под ред. Н.С. Зефирова. М.: Мир, 1977. 384 с.

Синтез N-(12)-(3-гидроксиалкил)цитизинов и их антиаритмическая активность*

Шишкин Д.В., Байбулатова Н.З., Хисамутдинова Р.Ю., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.А.

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, просп. Октября, 71, г. Уфа. Факс: 347 235 6066; тел: 347 235 5677; E-mail: dokichev@anrb.ru

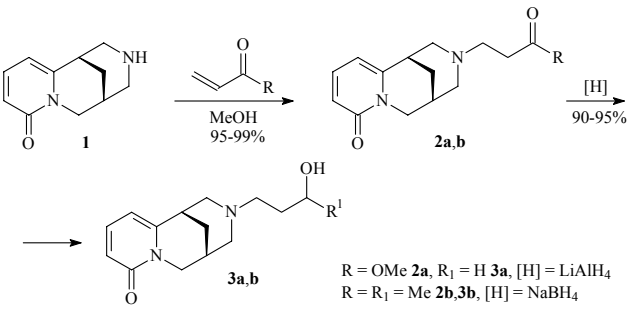
Синтезированы N-(3-гидроксипропил)- и N-(3-гидроксибутил)цитизины в результате взаимодействия цитизина с метилакрилатом и метилвинилкетоном с последующим восстановлением продуктов реакции гидридами металлов. Проведен первичный скрининг полученных соединений на антиаритмическую активность.

Введение

Высокая физиологическая активность алкалоида цитизина (спазмолитическая[1], инсектицидная[2], холинэргическая[3], анальгетическая[4]) привлекает внимание исследователей для синтеза на его основе новых биологически активных соединений, а также для использования его в каталитических реакциях в качестве оптическиактивного лиганда[5]. Ранее нами были получены гидрохлориды *N*-(2-гидроксиэтил)-[6,7], N-(2-гидроксипропил)-, N-(2-гидрокси-2-(1-адамантил)этил)-, N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)цитизина, проявившие высокую антиаритмическую активность на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях аритмии[8].

Результаты и обсуждение

В данной работе с целью синтеза новых производных цитизина и изучения зависимости строение – антиаритмическая активность в ряду *N*-(3-гидроксиалкил)цитизина получены *N*-(3-гидроксипропил)- и *N*-(3-гидроксибутил)цитизины.



Так, взаимодействие цитизина **1** с метилакрилатом или метилвинилкетоном по реакции Михаэля (MeOH, 20°, 48 час) приводит к образованию метилового эфира 3-цитинизилпропионовой кислоты **2a** или *N*-(3-оксобутил)цитизина **3b** с выходами 95 и 98% соответственно. При восстановлении эфира **2a** $LiAlH_4$ при 25°C в течение 2 ч образуется *N*-(3-гидроксипропил)цитизин **3a** с выходом 90%. Восстановление кетона **2b** $NaBH_4$ в *i*-PrOH при 20 °C в течение 2 ч даёт с 95% выходом *N*-(3-гидроксибутил)цитизин **3b** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1.5 : 1.

Следует отметить, что при восстановлении кетона **2b** наблюдается преимущественное образование одного из диастереомеров в отличие от N-(2-оксопропил)цитизина[8], восстановление которого даёт аминоспирт с равнозначным соотношеним диастереомернов (1 : 1). По-видимому, восстановление кетона **2b** идёт через образование циклического шестицентрового переходного состояния в результате координации $NaBH_4$ с группой C=O и атомом N(12) молекулы цитизина.

Структура синтезированных соединений установлена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием гомо- и гетероядерных двумерных спектров ЯМР HH-COSY, CH-CORR.

Антиаритмическую активность изучали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением хлорида кальция. В результате проведенных исследований установлено, что для гидрохлорида аминоспирта **3a** острая суточная токсичность ($ЛД_{50}$) составляет для мышей 230 (193÷270) мг/кг, что позволяет отнести его к классу соединений "малотоксичные".

Внутривенное введение вещества в дозе 0,35 мг/кг (ED_{50}) предотвращало летальный исход 50% животных при внутривенном введение хлорида кальция на фоне серьезных нарушений ритма сердца; антиаритмический индекс составил (LD_{50}/ ED_{50}) 657 мг/кг.

Экспериментальная часть

* *Работа выполнена при финансовой поддержке программы №8 «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» Российской Академии наук (координатор – академик В.А. Тартаковский) и программы Президиума Российской Академии Наук «Фундаментальные науки - медицине» (координатор академик А.И. Григорьев).*

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-300» (300.13 и 75.47 мГц соответственно) в $CDCl_3$, внутренний стандарт — Me_4Si. ИК-спектры получали на приборе «Specord M-80» в тонком слое или в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на приборе Shimadzu LCMS 2010 (химическая ионизация при атмосферном давлении). Адсорбционное хроматографирование осуществляли на колонке с силикагелем 70-230 мкм фирмы «Alfa Aesar», ТСХ-анализ проводили на хроматографических пластинках фирмы «Merck», проявитель – пары иода.

Метиловый эфир 3-(12-цитизинил)пропионовой кислоты 2a. К 1.00 г (5.26 ммоль) цитизина в 20 мл MeOH прикапали 0.54 г (6.31 ммоль) метилового эфира акриловой кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25ºC) в течение 48 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток перекристаллизовали из C_6H_6 (2 мл). Получили 1.35 г (95%) продукта в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 89-90 ºC (C_6H_6). $[\alpha]_D^{20}$ - 207.0±0.5° (*c* 0.39; $CHCl_3$). R_f 0.75 (CH_3Cl - MeOH, 9 : 1). Найдено (%): C 65.25; H 7.41; N 10.31. $C_{15}H_{20}N_2O_3$. Вычислено (%): C 65.20; H 7.30; N 10.14. Масс-спектр: *m/z* 276 $[M]^+$. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1732, 1651, 1568, 1546, 798. Спектр ^{1}H (C_6D_6, δ, м.д., *J*/Гц): 0.99 (1H, ддт, ^2J = 12.6, $^3J_{8anti\text{-}7}$ = 3.1, $^3J_{8anti\text{-}9}$ = 3.1, $^4J_{8anti\text{-}10endo}$ = 1.1, H_{anti}C-8), 1.10 (1H, дтт, ^2J = 12.6, $^3J_{8syn\text{-}7}$ = 3.2, $^3J_{8syn\text{-}9}$ = 3.2, $^4J_{8syn\text{-}11endo}$ = 1.7, $^4J_{8syn\text{-}13endo}$ = 1.6, H_{syn}C-8), 1.55 (1H, м, H-9), 1.64 (1H, ддд, ^2J = 10.4, $^3J_{11exo\text{-}9}$ = 2.2, $^4J_{11exo\text{-}10exo}$ = 1.3, H_{exo}C-11), 1.75 (1H, дд, ^2J = 10.5, $^3J_{13exo\text{-}7}$ = 2.1, H_{exo}C-13), 1.95 (2H, т, $^3J_{15\text{-}14}$ = 6.8, H_2C-15), 2.15 (1H, м, HC-7), 2.23 (2H, т, $^3J_{14\text{-}15}$ = 6.8, H_2C-14), 2.39 (1H, ддт, ^2J = 10.4, $^3J_{11endo\text{-}9}$ = 3.4, $^4J_{11endo\text{-}8syn}$ = 1.7, $^4J_{11endo\text{-}13endo}$ = 1.6, H_{endo}C-11), 2.44 (1H, ддт, ^2J = 10.5, $^3J_{13endo\text{-}7}$ = 3.6, $^4J_{13endo\text{-}11endo}$ = 1.6, $^4J_{13endo\text{-}8syn}$ = 1.6, H_{endo}C-13), 3.37 (3H, с, OMe), 3.67 (1H, ддд, ^2J = 15.5, $^3J_{10exo\text{-}9}$ = 6.9, $^4J_{10exo\text{-}11exo}$ = 1.3, H_{exo}C-10), 3.97 (1H, дт, ^2J = 15.5, $^3J_{10endo\text{-}9}$ = 1.0, $^4J_{10endo\text{-}8anti}$ = 1.1, H_{endo}C-10), 5.38 (1H, дд, $^3J_{5\text{-}4}$ = 6.8, $^4J_{5\text{-}3}$ = 1.4, HC-5), 6.50 (1H, дд, $^3J_{3\text{-}4}$ = 9.1, $^4J_{3\text{-}5}$ = 1.4, HC-3), 6.82 (1H, дд, $^3J_{4\text{-}3}$ = 9.1, $^3J_{4\text{-}5}$ = 6.8, HC-4). Спектр ^{13}C (C_6D_6, δ, м.д.): 25.70 (C-8), 28.07 (C-9), 32.35 (C-15), 35.58 (C-7), 49.80 (C-10), 51.13 (OMe), 53.30 (C-14), 59.48 (C-11), 60.48 (C-13), 103.09 (C-5), 116.84 (C-3), 138.10 (C-4), 151.58 (C-6), 162.99 (C-2), 171.98 (C-16).

N-(3-оксобутил)цитизин 2b. К раствору 1.0 г (5.26 ммоль) цитизина в 50 мл MeOH добавили 0.44 г (6.31 ммоль) метилвинилкетона. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 20ºC без доступа света. По окончании реакционную массу упарили, остаток сушили при 1 мм рт. ст. Получили 1.36 г (98%) вещества в виде белых кристаллов, т.пл 112-113ºC. $[\alpha]_D^{20}$ - 172.0±1° (*c* 0.24; $CHCl_3$). Найдено (%): C 69.80; H 7.84; N 10.29. $C_{15}H_{20}N_2O_2$. Вычислено (%): C 69.20; H 7.74; N 10.76. Масс-спектр: *m/z* 261 $[MH]^+$. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 1141, 1377, 1460, 1544, 1649, 1705. Спектр ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.76 (1H, ддт, ^2J = 12.7, $^3J_{8anti\text{-}7}$ = 3.1, $^3J_{8anti\text{-}9}$ = 3.1, $^4J_{8anti\text{-}10endo}$ = 1.2, H_{anti}C-8), 1.87 (1H, дтт, ^2J = 12.7, $^3J_{8syn\text{-}7}$ = 3.3, $^3J_{8syn\text{-}9}$ = 3.4, $^4J_{8syn\text{-}11endo}$ = 1.8, $^4J_{8syn\text{-}13endo}$ = 1.7, H_{syn}C-8), 2.25 (2H, т, $^3J_{14\text{-}15}$ = 6.8, HC-14), 2.31 (1H, ддд, ^2J = 10.2, $^3J_{11exo\text{-}9}$ = 2.1, $^4J_{11exo\text{-}10exo}$ = 1.2, H_{exo}C-11), 2.38 (1H, дд, ^2J = 10.3, $^3J_{13exo\text{-}7}$ = 2.0, H_{exo}C-13), 2.42 (1H, м, HC-9), 2.57 (2H, т, $^3J_{15\text{-}14}$ = 6.8, HC-15), 2.88 (1H, ддт, ^2J = 10.3, $^3J_{13endo\text{-}7}$ = 3.6, $^4J_{13endo\text{-}11endo}$ = 1.7, $^4J_{13endo\text{-}8syn}$ = 1.7, H_{endo}C-13), 2.93 (1H, м, HC-7), 2.99 (1H, ддт, ^2J = 10.2, $^3J_{11endo\text{-}9}$ = 3.5, $^4J_{11endo\text{-}8syn}$ = 1.8, $^4J_{11endo\text{-}13endo}$ = 1.7, H_{endo}C-11), 3.52 (3H, с, OMe), 3.87 (1H, ддд, ^2J = 15.4, $^3J_{10exo\text{-}9}$ = 6.6, $^4J_{10exo\text{-}11exo}$ = 1.2, H_{exo}C-10), 3.98 (1H, дт, ^2J = 15.4, $^3J_{10endo\text{-}9}$ = 1.1, $^4J_{10endo\text{-}8anti}$ = 1.2, H_{endo}C-10), 5.95 (1H, дд, $^3J_{5\text{-}4}$ = 6.9, $^4J_{5\text{-}3}$ = 1.4, HC-5), 6.41 (1H, дд, $^3J_{3\text{-}4}$ = 9.0, $^4J_{3\text{-}5}$ = 1.4, HC-3), 7.25 (1H, дд, $^3J_{4\text{-}3}$ = 9.0, $^3J_{4\text{-}5}$ = 6.9, HC-4). Спектр ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 25.73 (C-8), 27.90 (C-9), 32.26 (C-15), 35.40 (C-7), 49.83 (C-10), 51.43 (OMe), 53.03 (C-14), 59.62 (C-11), 60.25 (C-13), 104.44 (C-5), 116.37 (C-3), 138.61 (C-4), 151.35 (C-6), 163.39 (C-2), 172.53 (C-16).

N-(3-гидроксипропил)цитизин 3a. К 11 мл эфирного раствора $LiAlH_4$ (c = 1.085 моль/л) прилили 10 мл сухого CH_2Cl_2 и медленно прикапали при постоянном перемешивании в токе аргона 1.30 г (4.71 ммоль) метилового эфира цитизинилпропановой кислоты **2a** в 13 мл Et_2O+CH_2Cl_2 (8 : 5) с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 30ºC. Реакционную смесь перемешивали при 25ºC в течение 2 ч, по окончании медленно прикапали 10 мл 15%-ного водного раствора NaOH и перемешивали 15 мин. Добавили 30 мл H_2O, растворители отогнали при пониженном давлении, остаток экстрагировали $CHCl_3$ (3x40 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, после удаления растворителя остаток хроматографировали на SiO_2 (CH_3Cl - MeOH, 9 : 1). Получили 1.1 г (90%) продукта в виде желтого масла. $[\alpha]_D^{20}$ -119±1° (*c* 0.08; $CHCl_3$). R_f 0.50 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1). Масс-спектр: *m/z* 248 $[M]^+$. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 802, 1060, 1141, 1354, 1263, 1537, 1643, 2939, 3057-3550 (OH). Спектр ^{1}H (C_6D_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1.04 (ддт, 1H, ^2J = 12.6, $^3J_{8anti\text{-}7}$ = 3.1, $^3J_{8anti\text{-}9}$ = 3.0, $^4J_{8anti\text{-}10endo}$ = 1.1, H_{anti}-8), 1.15 (дтт, 1H, ^2J = 12.6, $^3J_{8syn\text{-}7}$ = 3.2, $^3J_{8syn\text{-}9}$ = 3.1, $^4J_{8syn\text{-}11endo}$ = 1.7, $^4J_{8syn\text{-}13endo}$ = 1.6, H_{syn}-8), 1.35 (п, 2H, $^3J_{15\text{-}14}$ = 6.1, H-15), 1.61 (м, 1H, H-9), 1.64 (ддд, 1H, ^2J = 9.0, $^3J_{11exo\text{-}9}$ = 2.4, $^4J_{11exo\text{-}10exo}$ = 1.3, H_{exo}-11), 1.68 (дд, 1H, ^2J = 10.6, $^3J_{13exo\text{-}7}$ = 2.2, H_{exo}-13), 2.04 (дтт, 1H, ^2J = 12.2, $^3J_{14A\text{-}15}$ = 6.1, H_A-14), 2.14 (дтт, 1H, ^2J = 12.2, $^3J_{14B\text{-}15}$ = 6.1, H_B-14), 2.21 (м, 1H, H-7), 2.54 (ддт, 1H, ^2J = 9.0, $^3J_{11endo\text{-}9}$ = 3.4, $^4J_{11endo\text{-}8syn}$ = 1.7, $^4J_{11endo\text{-}13endo}$ = 1.7, H_{endo}-11), 2.58 (ддт, 1H, ^2J = 10.6, $^3J_{13endo\text{-}7}$ = 3.6, $^4J_{13endo\text{-}11endo}$ = 1.7, $^4J_{13endo\text{-}8syn}$ = 1.7, H_{endo}-13), 3.42 (т, 2H, $^3J_{14\text{-}15}$ = 5.9, H-16), 3.67 (ддд, 1H, ^2J = 15.5, $^3J_{10exo\text{-}9}$ = 6.7, $^4J_{10exo\text{-}11exo}$ = 1.3, H_{exo}-10), 4.09 (дт, 1H, ^2J = 15.5, $^3J_{10endo\text{-}9}$ = 1.1, $^4J_{10endo\text{-}8anti}$ = 1.1, H_{endo}-10), 5.44 (дд, 1H, $^3J_{5\text{-}4}$ = 6.8, $^4J_{5\text{-}3}$ = 1.4, H-5), 6.53(дд, 1H, $^3J_{3\text{-}4}$ = 9.1, $^4J_{3\text{-}5}$ = 1.4, H-3), 6.84 (дд, 1H, $^3J_{4\text{-}3}$ = 9.1, $^3J_{4\text{-}5}$ = 6.8, H-4). Спектр ^{13}C (C_6D_6, δ, м.д.): 25.87 (C-8), 28.14 (C-9), 29.65 (C-15), 35.58 (C-7), 50.11 (C-10), 55.82 (C-14), 60.27 (C-11), 60.88 (C-16), 60.69 (C-13), 104.27 (C-5), 116.60 (C-3), 138.71 (C-4), 151.78 (C-6), 163.48 (C-2).

N-(3-гидроксибутил)цитизин 3b. К раствору 1.2 г (4.61 ммоль) N-(бутил-3оксо)цитизина в 60 мл *i*-PrOH добавили 0.22 г (5.79 ммоль) $NaBH_4$ и перемешивали в течение 2 ч при температуре 20ºC. Затем добавили 1 мл H_2O и перемешивали еще 10

мин. Далее реакционную массу упарили, к остатку прилили 30 мл H_2O и экстрагировали $CHCl_3$ (3x30 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4, растворитель удалили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2 (CH_3Cl - MeOH, 9 : 1). Получили 1.15 г (95%) продукта в виде желтого масла. $[\alpha]_D^{20}$ -111±1° (*c* 0.18; $CHCl_3$). R_f 0.49 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1). Найдено (%): C 68.80; H 8.84; N 10.29. $C_{15}H_{22}N_2O_2$. Вычислено (%): C 68.67; H 8.45; N 10.68. Масс-спектр: *m/z* 263 $[M+H]^+$. ИК-спектр, ν/см$^{-1}$: 802, 1143, 1373, 1546, 1645, 2804, 2929, 3050-3600. Спектр ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 0.95, 097 (оба по 3H, д, ^2J = 8.2, H_3C-17), 1.38 (4H, м, $2H_2C$-15), 1.73 (2H, д, ^2J = 12.9, $2H_{anti}$C-8), 1.84 (2H, дд, ^2J = 12.9, ^3J = 1.5, $2H_{syn}$C-8), 2.11 (2H, д, ^2J = 11.0, $2H_{exo}$C-13), 2.25-2.50 (10H, м, 2HC-9, $2H_2C$-14, $2H_{exo}$C-11, 2OH), 2.87-2.98 (2H, м, 2HC-7), 3.05-3.17 (4H, м, $2H_{endo}$C-11, $2H_{endo}$C-13), 3.57-3.70 (2H, м, 2HC-16), 3.76-3.81 (1H, м, H_{endo}C-10), 3.81-3.86 (1H, м, H_{endo}C-10), 4.03 (2H, д, ^2J = 15.5, $2H_{exo}$C-10), 5.91-5.98 (2H, м, 2HC-5), 6.38 (2H, дд, $^3J_{3\text{-}4}$ = 9.1, $^4J_{3\text{-}5}$ = 1.3, 2HC-3), 7.20-7.30 (2H, м, 2HC-4).

Методы фармакологического исследования

Острую токсичность гидрохлорида аминоспирта **3а** изучали на 30 беспородных мышах при условии разового внутривенного введения нескольких доз. В течение 14 дней вели наблюдение, фиксируя их общее состояние и поведение. LD_{50} расчитывали с помощью метода пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону[9].

Антиаритмическую активность изучали на 30 беспородных наркотизированных уретаном (1г/ кг) крысах массой 140-160 г на модели нарушения ритма, вызванного внутривенным введением хлорида кальция – 250 мг/кг в виде 10% раствора. Регистрировали нарушения ритма во втором стандартном отведении. Исследуемое вещество вводили в хвостовую вену профилактически за 1-2 мин до введения аритмогена. За критерий антиаритмического эффекта принимали процент предотвращения исследуемым соединением гибели животных. Эффект исследуемого соединения определяли количественно, вычисляя $ЕД_{50}$ методом пробит-анализа[10].

Библиографический список

1 Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. *Новые биоактивные производные алкалоидов*. Алматы: Гылым, **1992**. 206 с.

2 Blackhall K.J., Hendry D., Pryce R.J., Roberts S.M. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Translations*. 1995. *V. 21*. P. 2767.

3 Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Москва: Медицина. **1998**. *T.1*. 127 с.

4 Seale T.W., Nael R., Satendra S, Basmadjian G. // *NeuroReport,* **1998**. P. 201.

5 Sultanova R.M., Khanova M.D., Dvornikova I.A., Kuchin A.V., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V., Nefedov O.M. *Book of Abstracts VII Conference on the Chemistry of Carbenes and Related Intermediates*, Kazan, Russia. **23-26 june 2003**. P. 40.

6 Патент №2228179. РФ. Гидрохлорид N-(*бета*-гидроксиэтил)цитизина, проявляющий антиаритмическую активность / Ярмухамедов Н.Н., Карачурина Л.Т., Хисамутдинова Р.Ю., Зарудий Ф.С., Байбулатова Н.З., Джахангиров Ф.Н., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Юнусов М.С., Нефёдов О.М. Заявлено 22.07.2002; опубл. 10.05.2004.

7 Хисамутдинова Р.Ю., Ярмухамедов Н.Н., Габдрахманова С.Ф., Карачурина Л.Т., Сапожникова Г.А., Байбулатова Н.З., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С. // *Химико-фармацевтический журнал*. **2004**. *Т. 38*. С. 27.

8 Шишкин Д.В., Шаймуратова А.Р., Лобов А.Н., Байбулатова Н.З., Спирихин Л.В., Юнусов М.С., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Докичев В.А. // *Химия природных соединений*. **2007**. С. 157.

9 Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармокологического эффекта*. Ленинград: Медгиз. **1963**. 152 с.

10 *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучениюновых фармокологических веществ*. Москва: Ремедиум. **2000**. 209 с.

Синтез n-адамантилпроизводных 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов*

***Юрпалова И.В.,[а] Шестакова Т.С.,[а] Деев С.Л.[а], Русинов В.Л.,[а] Чупахин О.Н.[аб]**

[а] *Уральский государственный технический университет, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, факс: (343) 374-04-58, E-mail: rusinov@mail.ustu.ru*
[б] *Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН 620219, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской 20, факс: (343) 374-11-89, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru*

Разработан метод прямого введения адамантильного заместителя в 2-R-6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидины в основных условиях с использование 1-бромадамантана.

Введение

Ведение адамантильного заместителя зачастую изменяет биологические свойства соединений, в том числе создает благоприятные условия для их транспорта через биологические мембраны и проявления гипогликемической, противоопухолевой, анальгетической, жаропонижающей, противоаритмической, противомалярийной, антибактериальной, противовирусной активности[1]. Поэтому разработка способов включения адамантильного фрагмента в различные гетероциклические структуры является одним из эффективных приемов модификации с целью усиления биологической активности или изменения ее спектра.

Результаты и обсуждение

В данной работе представлен метод для прямого введения адамантильного заместителя в 6-фенил-2-R-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидины **1a,b** в основе которого лежит взаимодействие с 1-бромадамантаном в основных условиях.

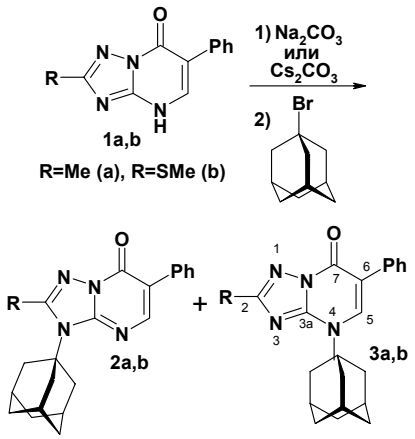


Схема 1

Нами установлено, что при обработке 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов **1a,b** карбонатом натрия или карбонатом цезия и последующая обработка бромадамантаном приводит к образованию смеси соединений **2a,b** и **3a,b** (Схема 1). Эта реакция протекает в сульфолане при температуре 160°C. При этом в присутствии карбоната цезия наблюдалось увеличение выхода целевых продуктов **2a,b** и **3a,b** по сравнению с использованием в качестве основания Na_2CO_3.

В спектрах ЯМР ^{1}H целевых продуктов **2a,b** и **3a,b** фиксировались сигналы гетероциклического фрагмента и адамантильного заместителя.

Строение соединения **3a** установлено на основании данных двумерных корреляционных ЯМР экспериментов (HMBC, HSQC, NOESY). Так, наличие кросс-пика в спектре 2D NOESY между сигналом H(5) и протонами адамантильного фрагмента подтверждает протекание реакции алкилирования по пиримидиновому атому азота N(4).

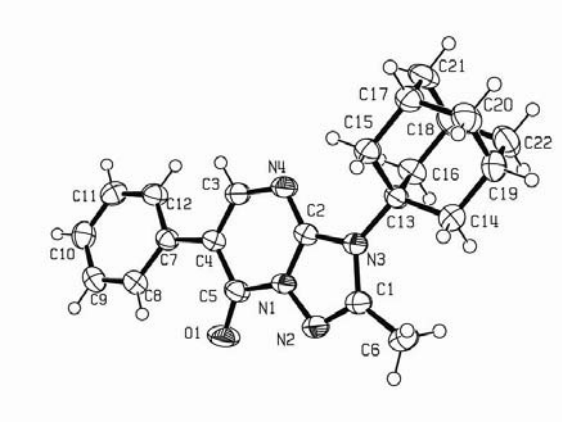


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **2a**.

Присутствие взаимодействия сигналов метильной группы и протонов адамантильного заместителя в спектре 2D NOESY соединения **2a** подверждает, что оно является продуктом алкилирования по 1,2,4-

* *Работа проводилась в рамках выполнения государственного контракта № 02.512.11.2237, Совета по грантам президента РФ (программа государственной поддержки ведущих научных школ грант НШ-3758.2008.3), а так же при поддержке программой BRHE (грант CRDF BP2M05)*

триазольному циклу. Окончательно положение N-алкильного фрагмента в структуре **2a** установлено на сновании данных РСА (рис. 1).

Строение соединений **2b** и **3b** установлено на сновании сравнения химических сдвигов в спектре ЯМР ^{1}H адамантилпроизводных **2a** и **3a**, соответственно.

Экспериментальная часть

Спектры ^{1}H ЯМР и двумерные корреляционные ЯМР эксперименты записаны на спектрометре «Bruker DRX-400» в растворе DMSO-d_6, внутренний стандарт ТМС.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3a проводили на автоматическом дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD-детектором (ω/2θ-сканирование, Mo-K_α излучение, графитовый монохроматор) по стандартной процедуре.

Кристаллы моноклинные a= 10.6006(15) Å, b= 10.3220(14) Å, c= 16.721(3)Å, α=90°, β= 105.515(14)°, γ=90°, Z=4, μ=0.086 мм$^{-1}$, $d_{выч}$ = 1.358 г·см$^{-3}$, пространственная группа P2(1)/n.

Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК по программам SHELXS-97[2] и SHELXL-97[3] в анизотропном (изотропном для атомов H) приближении. Число уточняемых параметров 256, количество независимых отражений 3567 (отражений 1654 с R[I>2sigma(I)] = 0.0417), GooF= 1.020.

N-Адамантил-6-фенил-2-R-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-оны (2a,b и 3a,b).

Метод А. Суспензию 4.71 ммоля 6-фенил-2-R-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-она **(1a,b)** в 5 мл 17 % раствора Na_2CO_3 перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч, осадок отфильтровывали, сушили и растворяли в 10 мл сульфолана. К полученному раствору добавляли 0.89 г (4.17 ммоль) 1-бромадамантана и реакционную массу нагревали при 160°C 20 мин. К охлажденной реакционной массе добавляли 200 мл воды, обрабатывали этилацетатом (3×50 мл), органический слой отделяли и упаривали. Из остатка методом колоночной хроматографии выделяли соединений **2a,b** и **3a,b**.

Метод Б. Суспензию 4.71 ммоля 6-фенил-2-R-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-она **(1a,b)** в 5 мл 30 % раствора Cs_2CO_3 перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч, осадок отфильтровывали, сушили и растворяли в 10 мл сульфолана. К полученному раствору добавляли 0.89 г (4.17 ммоль) 1-бромадамантана и реакционную массу нагревали при 160°C 20 мин. К охлажденной реакционной массе добавляли 200 мл воды, обрабатывали этилацетатом (3×50 мл), органический слой отделяли и упаривали. Из остатка методом колоночной хроматографии выделяли соединений **2a,b** и **3a,b**.

2a : Выход (3 % (А), 6 % (Б)); Тпл. = 241 °C; ^{1}H ЯМР : ^{1}H ЯМР : 1.74 (м. 6H, Ad), 2.20 (м, 3H, Ad), 2.60 (м. 6H, Ad), 2.74 (с, 3H, Me), 7.30 (м, 1H, Ph), 7.40 (м, 2H, Ph), 7.70 (м, 2H, Ph), 8.25 (с, 1H, H(5)).

2b : Выход (5 % (А), 10 % (Б)); Тпл. = 233 °C; ^{1}H ЯМР : ^{1}H ЯМР : 1.73 (м. 6H, Ad), 2.28 (м, 3H, Ad), 2.43 (с, 3H, Me), 2.55 (м. 6H+DMSO-d_6, Ad), 7.35 (м, 1H, Ph), 7.43 (м, 2H, Ph), 7.69 (м, 2H, Ph), 8.04 (с, 1H, H(5)).

3a : Выход (4 % (А), 8 % (Б)); Тпл. = 230 °C; ^{1}H ЯМР : 1.72 (м. 6H, Ad), 2.22 (м, 3H, Ad), 2.64 (м. 6H, Ad), 2.72 (с, 3H, SMe), 7.30 (м, 1H, Ph), 7.40 (м, 2H, Ph), 7.70 (м, 2H, Ph), 8.20 (с, 1H, H(5)).

3b : Выход (5 % (А), 6 % (Б)); Тпл. = 228 °C; ^{1}H ЯМР : 1.73 (м. 6H, Ad), 2.24 (м, 3H, Ad), 2.55 (м. 6H+DMSO-d_6, Ad), 2.64 (с, 3H, SMe),7.36 (м, 1H, Ph), 7.44 (м, 2H, Ph), 7.69 (м, 2H, Ph), 8.02 (с, 1H, H(5)).

Библиографический список

1 Ковалев И. Е. // Химико-фармацевстический журнал. **1977**. Т. 11. № 3. С. 19-27.

2 G.M. Sheldrick, SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures, Göttingen, University (Germany), **1997**.

3 Sheldrick, SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures, Göttingen, University (Germany), **1997**

Каталитическое влияние гидроксиалкильных ПАВ на гидролиз сложных эфиров

Яцкевич Е.А. [а], **Миргородская А.Б.** [б], **Фаляхов И.Ф.** [а], **Коновалов А.И.** [б]

[а] *Казанский государственный технологический университет, 420015, Казань, ул. К.Маркса, 68.*
[б] *Институт оргснической и физической химии им.А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул.акад.Арбузова, 8. Тел: 8(843)2732293; E-mail: mirgorod@iopc.knc.ru*

Ускорения, наблюдаемые при щелочном гидролизе п-нитрофениловых эфиров карбоновых кислот в растворах ПАВ, содержащих гидроксиалкильный фрагмент в головной группе, общей формулы $(C_nH_{2n+1})N^+[(CH_2)_mOH]_p(CH_3)_{3-p}Br^-$ (n=12-16; m=2,3; p=1,2), могут достигать трех порядков. Каталитический эффект определяется величиной поверхностного потенциала мицелл, а также возможностью активирования субстрата за счет образования водородных связей с гидроксиалкильными заместителями.

Введение

Мицеллярные растворы катионных ПАВ с успехом используются в качестве среды для проведения одной из важнейших реакций органической химии и биохимии – реакции гидролитического расщепления сложных эфиров. Каталитический эффект, наблюдаемый при использовании ПАВ, связан, прежде всего, с концентрированием реагентов в зоне химического взаимодействия, которой, как правило, является слой Штерна ионных мицелл, и в значительной степени определяется зарядом мицеллярной поверхности и природой реагентов[1-3]. В мицеллярных растворах ПАВ, содержащих гидроксиалкильный фрагмент в головной группе, наряду с гидрофобными и электростатическими взаимодействиями реализуются специфические взаимодействия (образование водородных связей). Это может создавать дополнительные возможности для связывания реагентов мицеллярной поверхностью, что должно отражаться в их реакционном поведении.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе исследованы агрегационные свойства и каталитическая активность в гидролитических процессах ряда четвертичных аммонийных ПАВ, содержащих гидроксиалкильный фрагмент в головной группе. Общая формула используемых ПАВ может быть представлена следующим образом:

$$(C_nH_{2n+1})N^+[(CH_2)_mOH]_p(CH_3)_{3-p}Br^-$$

(n=12-16; m=2,3; p=1,2)

Значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) исследуемых ПАВ были определены нами кондуктометрическим методом как точки пересечения линейных участков на концентрационных зависимостях удельной электропроводности. Долю свободных противоионов (α) определяли с помощью бром-селективного электрода. Сравнительный анализ данных, полученных для гидроксиалкильных ПАВ и их триметиламмониевых аналогов (табл.1) позволяет сделать заключение, что значения ККМ, а также степень связывания противоионов, мало зависят от строения головной группы, а определяются длиной гидрофобного радикала.

Табл. 1. Значения ККМ и доля несвязанных противоионов (при концентрации ПАВ 0.01М.)

ПАВ	ККМ , М	α
$C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_2(CH_2CH_2OH)\ Br^-$	0.00075	0,28
$C_{14}H_{29}N^+(CH_3)_2(CH_2CH_2OH)\ Br^-$	0.0050	0,5
$C_{12}H_{25}N^+(CH_3)_2(CH_2CH_2OH)\ Br^-$	0.013	1,0
$C_{16}H_{33}N^+(CH_3)(CH_2CH_2OH)_2\ Br^-$	0.00065	0,28
$C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_2(C_3H_7OH)\ Br^-$	0.00075	0,28
$C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_2\ Br^-$	0.0008	0,19
$C_{14}H_{29}N^+(CH_3)_3\ Br^-$	0.0041	0.28
$C_{12}H_{25}N^+(CH_3)_3\ Br^-$	0.015	>0.9

Ранее с помощью спектрального зонда в водных мицеллярных растворах нами был оценен поверхностный потенциал ряда бромидов цетилтриалкиламмония, содержащих гидрокси-алкильный фрагмент в головной группе[3], значения которого лежали в пределах 130-145 мВ. Для цетилтриметиламмония бромистого (ЦТАБ) в тех же условиях поверхностный потенциал составляет 133 мВ. Близость полученных результатов позволяет предполагать, что мицеллярная структура и распределение зарядов на поверхности мицеллы исследованных ПАВ мало зависят от строения головной группы.

Мицеллярный каталитический эффект гидроксиалкильных ПАВ исследован нами на примере реакции щелочного гидролиза эфиров карбоновых кислот. Были получены кинетические данные для субстратов, отличающихся своим гидрофильно-липофильным балансом: п-нитро-фенилацетата и п-нитрофениллаурата. Уравнение реакции приведено на схеме 1.

Известно, что ПАВ, содержащие гидроксиалкильный радикал в головной группе в сильно-щелочных растворах (при pH>12) могут выступать как цвиттер-ионные соединения[4,5] и в некоторых случаях способны выступать в качестве нуклеофилов. Тем самым они вносят

дополнительный вклад в наблюдаемую скорость расщепления эфиров. Однако в условиях проведения эксперимента при pH 9-10 исследованные соединения являются типичными катионными ПАВ.

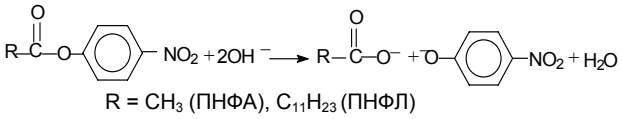


Схема 1

Кинетические данные показали, что зависимость наблюдаемой константы скорости (k_{obs}) гидролиза эфиров от концентрации ПАВ имеет характерный вид для мицеллярно катализируемых процессов с довольно резким подъемом и выходом на плато для обоих исследуемых субстратов, однако для лаурата диапазон изменения констант скорости существенно больше. Примеры некоторых кинетических зависимостей приведены на рис.1,2. 2.

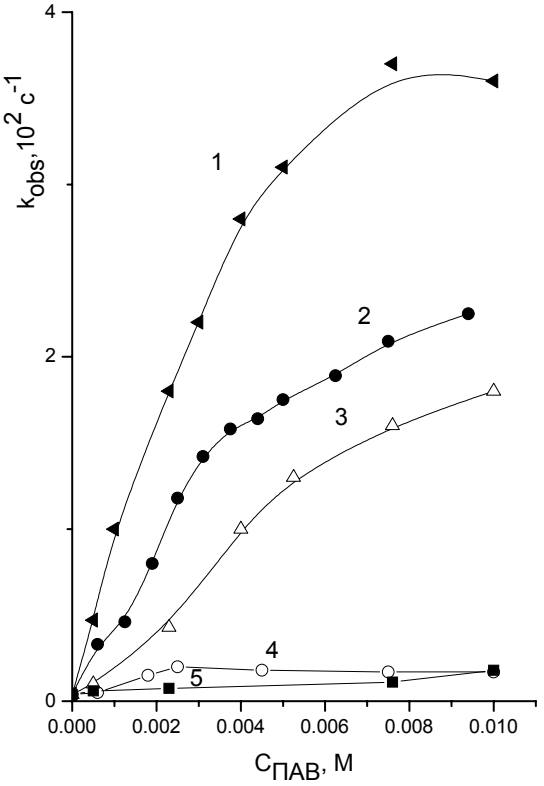


Рис.1. Зависимость наблюдаемой константы скорости щелочного гидролиза п-нитрофенилацетата от концентрации ПАВ (pH 9.2, 25°C, k_0 $5\cdot10^{-4}$ c^{-1})
1 - $C_{16}H_{33}N^+(CH_3)(CH_2CH_2OH)_2Br^-$;
2 - $C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_2(CH_2CH_2OH)Br^-$; 3 - ЦТАБ;
4- $C_{14}H_{29}N^+(CH_3)_2(CH_2CH_2OH)$ Br^-
5 -$C_{12}H_{25}N^+(CH_3)_2(CH_2CH_2OH)$ Br^-

Каталитический эффект, который можно охарактеризовать соотношением k_{max}/k_0 (k_0 - наблюдаемая константа скорости щелочного гидролиза при заданном pH в отсутствие ПАВ) во всех изученных системах выше для более гидрофобного субстрата: для лаурата ускорение гидролиза может достигать 1500 раз, а для ацетата 300 раз. Наибольшие значения констант скорости наблюдаются для систем на основе ПАВ, содержащих два гидроксиалкильных радикала. Это соединение характеризуется наиболее высоким положительным поверхностным потенциалом[4], следовательно и более высокой способностью к концентрированию гидроксидиона у поверхности мицеллы, где солюбилизирован субстрат. Однако это не объясняет того факта, что ускорение гидролиза для обоих субстратов в растворах на основе исследованных ПАВ, содержащих гидроксильный фрагмент, значительно выше, чем у их аналога - ЦТАБ. Причем, если для п-нитрофениллаурата константы скорости гидролиза в растворах гидроксиалкильных ПАВ превосходят константы, полученные в растворе ЦТАБ в 1.5-6 раз, то для п-нитрофенилацетата превышение составляет 7.5-35 раз. Вероятно, менее гидрофобный субстрат локализуется вблизи головных групп ПАВ, при этом за счет межмолекулярной водородной связи образуется комплекс, в котором карбонильный центр приобретает дополнительный положительный заряд, что облегчает атаку гидроксидионом (см.схему 2). Подобный тип активации субстрата, приводящий к ускорениям щелочного гидролиза эфиров кислот фосфора более чем на два порядка, наблюдался для бетаиновых форм гидроксиэтильных ПАВ[6].

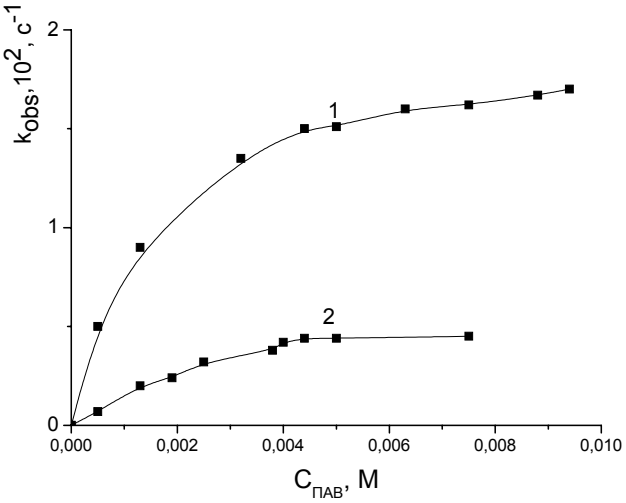


Рис.2. Зависимость наблюдаемой константы скорости щелочного гидролиза п-нитрофениллаурата от концентрации ПАВ (pH 10.0; 25°C, k_0 $4\cdot10^{-5}$ c^{-1}) 1- $C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_2(CH_2CH_2OH)Br^-$; 2 - ЦТАБ

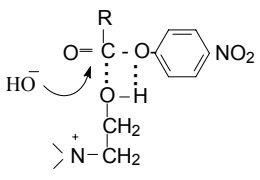


Схема 2

Склонный к локализации в ядре мицеллы п-нитрофениллаурат удален от гидроксильной группы головного фрагмента, что затрудняет образование водородных связей и активацию карбонильного центра. Для этого субстрата наблюдаемый каталитический эффект определяется главным образом концентрированием анионного нуклеофила у положительно заряженной поверхности мицелл, то есть величиной поверхностного потенциала.

Таким образом влияние головной группы гидроксиалкильных ПАВ на каталитические свойства системы в процессах гидролиза сложных эфиров с одной стороны состоит в изменении электронной плотности у четвертичного атома азота и, следовательно, поверхностного потенциала, что влечет изменение градиента концентраций ионного реагента в мицеллярной системе. С другой стороны возможна реализация специфических взаимодействий за счет образования водородных связей гидроксиалкильного заместителя с субстратами, приводящая к увеличению их реакционной способности. Соотношение вкладов этих двух процессов зависит от гидрофобности субстрата.

Экспериментальная часть

Для исследований применяли коммерческие препараты ЦТАБ, содержащие около 99 % основного вещества. Катионные ПАВ с гидроксиалкильным фрагментом получены кватернизацией соответствующих аминоспиртов цетилбромидом по методике, приведенной в работах [7,8].

Данные по удельной электропроводности растворов ПАВ, приготовленных на основе бидистиллированной воды, получали на приборе CDM-2d (Дания). Концентрацию ионов брома в растворах исследуемых ПАВ находили с помощью бром-селективного электрода на иономере И-160МИ. Долю несвязанных противоионов (α) определяли из соотношения $\alpha = C_{Br^-}/C_{ПАВ}$.

Кинетику реакций изучали спектрофотометрическим методом на приборе Specord UV-VIS в термостатируемых кюветах. За протеканием процесса следили по изменению оптической плотности растворов при длине волны 400 нм (образование п-нитрофенолят-аниона). Начальная концентрация субстрата составляла $2\text{-}8\cdot10^{-5}$моль/л, степень превращения - более 90%. Наблюдаемые константы скорости псевдопервого порядка (k_{obs}) определяли из зависимости $\lg(D_\infty\text{-}D_\tau) = -0.434\ k_{obs}\tau + \text{const}$ (D_τ и D_∞ - оптическая плотность растворов в момент времени τ и после завершения реакции). Значения k_{obs} рассчитывали с привлечением метода наименьших квадратов.

Библиографический список

1. *Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии* / Под ред. К. Миттела. М.: Мир, **1980**. 598 с.
2. Dwars T., Paetzold E., Oehme G. // *Angew. Chemie. nt.Ed.* **2005**. *Bd.44*. S.7174.
3. Захарова Л.Я., Миргородская А.Б., Жильцова Е.П., Кудрявцева Л.А., Коновалов А.И. // *Изв. РАН. Сер. хим.* **2004**. С.1331.
4. Миргородская А.Б., Богданова Л.Р., Кудрявцева Л.А., Лукашенко С.С., Коновалов А.И. // *Ж.общ.хим*. **2008.** *Т.78*. С.179
5. Bunton C.A. // *J. Am. Chem. Soc*. **1973.** *V.95* P. 2912
6. Тишкова Е.П., Федоров С.Б., Кудрявцева Л.А., Бельский В.Е., Иванов Б.Е. // *ЖОХ*. **1990**. *Т.60*. С.2256
7. Chatterjee A., Maiti S., Sanyal S.K., Moulik S.P. // *Langmuir* **2002**. *Vol. 18*.. P.2998.
8. Das D., Das P. // *Langmuir* **2003**. *Vol. 19*. P.9114 .

Синтез кеталей R^F-замещенных 1,3,5-трикетонов

Ячевский Д.С.,* Чижов Д.Л., Чарушин В.Н.

Институт органического синтеза им. В.Я. Постовского УрО РАН, 620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, д. 22/20. Факс: 343 374 1159; тел: 343 362 3474; E-mail: yad@ios.uran.ru

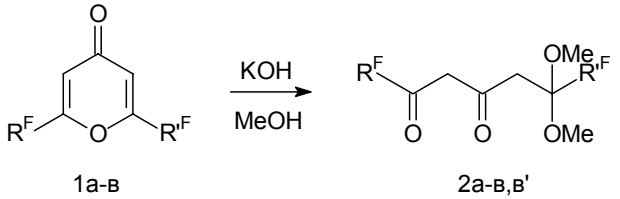
Реакцией алкоголиза 2,6-*бис*(полифторалкил)замещенных γ-пиронов в основных условиях получены кетали по терминальной карбонильной группе фторалкилсодержащих 1,3,5-трикетонов.

Введение

Фторсодержащие 1,3,5-трикетоны[1] представляют интерес с точки зрения получения на их основе различных карбо- и гетероциклических соединений[2,3]. *β,δ*-Трикарбонильная система предоставляет достаточно возможностей для конструирования различных полифункционально-замещенных соединений, однако в реакциях с различными нуклеофилами обладает зачастую излишней реакционноспособностью, а также имеет склонность к циклизации в шестичленные системы. Частично эту проблему можно решить, защитив одну из карбонильных групп, однако, в отличие от нефторированных трикетонов, фторсодержащие аналоги не вступают в реакции алкоксилирования.

Результаты и обсуждение

Известно[4], что нефторированные 2,6-дизамещенные γ-пироны при гидролизе в основных условиях раскрываются в соответствующие 1,3,5-трикетоны. Учитывая это, а также более высокую реакционную способность фторалкилсодержащих соединений, нами была предпринята попытка провести алкоголиз 2,6-*бис*(полифторалкил)-γ-пиронов[5] **1а-в** (Схема 1). Взаимодействие в метаноле в присутствии КОН приводило к раскрытию пиронового кольца метоксид-анионом и образованию ожидаемых кеталей **2а-в'** с хорошими выходами. Реакция несимметрично замещенного γ-пирона **1в** протекала нерегиоселективно и наблюдалось образование двух изомеров **2в** и **2в'** в соотношении 83:17. Тем не менее, метод вполне применим для синтеза кеталей из симметричных субстратов.



1а-в 2а-в,в'

$R^F = R'^F = CF_3$ (а), C_4F_9 (б);

$R^F = CF_3$, $R'^F = C_2F_4H$ (в); $R^F = C_2F_4H$, $R'^F = CF_3$ (в')

Схема 1

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F (для коротких R^F) записаны на спектрометре Brucker DRX-400 (400 MHz), внутренний стандарт Me_4Si, C_6F_6.

1,1,1,7,7,7-гексафтор-6,6-диметокси-2,4-гептандион **(2а)**

0.5 г 2,6-*бис*(трифторметил)пиран-4-она в 2 мл метанола смешивают с 2 мл 20% метанольного раствора КОН, выдерживают несколько часов, растворитель отгоняют в вакууме на ротационном испарителе, остаток разлагают 10% раствором HCl до pH=2-3, экстрагируют эфиром (3x10 мл), сушат над Na_2SO_4, эфир отгоняют. Желтая жидкость, выход 0.35 г (55%). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ, ppm): 2.91 (к, 2H, CH_2, J= 1.1 Гц), 3.44 (к, 6H, OCH_3, J= 1.1 Гц), 6.08 (с, 1H, =CH), 14.2 (уш.с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, δ, ppm): 85.24 (с, 3F, $CF_3C(OMe)_2$), 85.50 (с, 3F, CF_3CO). Найдено: C 36.68%, H 3.48%, F 38.22%. Вычислено: C 36.50% H 3.40% F 38.49%.

1,1,1,2,2,3,3,4,4,10,10,11,11,12,12,13,13,13-октадекафтор-9,9-диметокси-5,7-тридекандион **(2б)** Из 1 г 2,6-*бис*(нонафторбутил)пиран-4-она и 3 мл 20% КОН по вышеприведенной методике. Желтое масло, выход 0.8 г (71%). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ, ppm): 3.02 (т, 2H, CH_2, J= 1.2 Гц), 3.48 (к, 6H, OCH_3, J= 1.2 Гц), 6.16 (с, 1H, =CH), 14.4 (уш.с, 1H, OH).

Найдено: C 36.57% H 3.21% F 40.60%. Вычислено: C 36.60% H 3.38% F 40.52%.

1,1,1,7,7,8,8-гептафтор-6,6-диметокси-2,4-октандион **(2в)**, 1,1,2,2,8,8,8-гептафтор-7,7-диметокси-3,5-октандион **(2в')**

Из 0.5 г 2-трифторметил-6-тетрафторэтилпиран-4-она и 2 мл 20% КОН по методике для 2а. Выход 0.35 г (общий 56%, **2в**:**2в'** = 83:17). Найдено: C 30.35% H 1.83% F 57.16% Вычислено: C 30.22% H 1.69% F 57.36%.

(2в) ^1H ЯМР ($CDCl_3$, δ, ppm):2.91 (к, 2H, CH_2, J= 1.1 Гц), 3.44 (к, 6H, OCH_3, J= 1.1 Гц), 6.04 (т.т., 1H, CHF_2, $^1J_{H\text{-}F}$= 52.9 Гц, $^2J_{H\text{-}F}$= 4.9 Гц), 6.15 (с, 1H, =CH), 14.2 (уш.с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, δ, ppm): 23.65 (д.т., 2F, HCF_2, $^1J_{H\text{-}F}$= 52.8 Гц, $^2J_{H\text{-}F}$= 6.6 Гц), 35.76-35.81 (м, 2F, CF_2CO), 85.21 (с, 3F, $CF_3C(OMe)_2$).

(2в') 2.95 (т, 2H, CH_2, J= 1.0 Гц), 3.47 (т, 6H, OCH_3, J= 1.0 Гц), 5.98 (т.т., 1H, CHF_2, $^1J_{H\text{-}F}$= 52.8 Гц, $^2J_{H\text{-}F}$= 5.9 Гц), 6.12 (с, 1H, =CH). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, δ, ppm): 23.65 (д.т., 2F, HCF_2, $^1J_{H\text{-}F}$= 53.1 Гц, $^2J_{H\text{-}F}$= 6.3 Гц), 36.91-35.97 (м, 2F, CF_2CO), 85.70 (с, 3F, CF_3CO).

Библиографический список

1 Ячевский Д.С., Чижов Д.Л., Ратнер В.Г., Пашкевич К.И. // *Известия Академии Наук., Серия химимческая* **2001**. *Т. 50*. С. 1233.

2 Bertz S.H. // *Synthesis,* **1980**. p 708

3 US Patent 3,748,334. 2,6-bis(Trifluoromethyl)-4-pyridinols / Rigterink R.H. Заявлено 12.04.1972; опубл. 24.07.1973

4 Balenovic K., Munk R., // *Arhiv Kem.* **1946**. *Vol. 18*, p. 41; Chem. Abstr. **1948** 42, 2926a

5 Yachevskii D.S., Chizhov D.L., Pashkevich K.I., Charushin V.N. // *Arkivoc* **2004**, *Part(xi)*. p. 71

Синтез и свойства p-аминокаликсаренов

Шатунова Д.В., Куляшова А.Е., Гейде И.В., Кропотина П.Е., Моржерин Ю.Ю.

Уральский государственный технический университет – УПИ им. первого президента РФ Б.Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002. Тел: 343 375 4818; E-mail: trubchik2007@yandex.ru

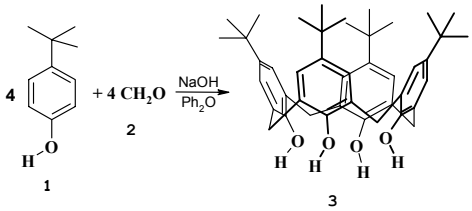
Каликс[4]арены, получаемые из дешевого и доступного сырья, могут взаимодействовать с различными веществами, после ряда преобразований могут быть использованы для транспорта ионов металлов, таких как железо (III), никель (II) и хром (III), анионов и нейтральных молекул (фуллерен) через органическую мембрану.

Введение

Каликсарены - это новый класс органических соединений, открытых в самом конце семидесятых годов нашего века, полученные конденсацией *n*-замещенных фенолов и формальдегида. Химия этого класса соединения получила бурное развитие со второй половине 80-х. Были получены комплексоны на основе каликсаренов для катионов металлов, анионов неорганических и органических кислот, а также для нейтральных молекул различного размера. Каликсарены оказались хорошими лигандами для транспорта катионов через мембрану. Имеются патенты на экстракцию урана из морской воды при помощи каликс[6]арены и каликс[8]арена. Имеются работы по комплексованию органических молекул. Так, Shinkai создал рецепторы для обнаружения органических молекул в воде. Ведутся работы (Ungaro, de Mendoza, Renhoudt, Devis) по молекулярному узнаванию, комплексованию таких молекул как аденин, тимин и других биологически активных молекул. Каликсарены уже нашли применение в промышленности для извлечения из водных фаз радиоактивных элементов, таких как цезий и уран, для разделения изомеров органических соединений, а также как межфазные катализаторы.

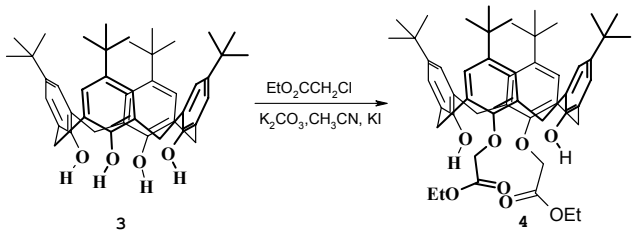
Результаты и обсуждение

Каликс[4]арен является циклическим олигомером фенола и формальдегида.

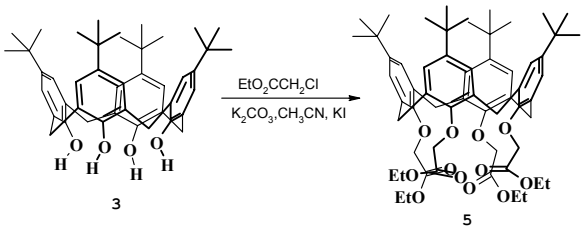


Каликс[4]арен **1** получали одностадийным синтезом из *n*-трет-бутилфенола и формальдегида (36% раствор) по классической методике Гютше [1]. Реакция протекала при кипячении в дифениловом эфире в присутствии каталитических количеств едкого натра. Продукт высаживали этилацетатом и кристаллизовали из толуола. Трет-бутилкаликс[4]арен совпадает по температуре плавления с описанными в литературе. В ИК-спектре наблюдаются сигналы при 3170 см $^{-1}$, относящийся к –ОН группе, при 2950 см $^{-1}$ (С-Н), и при 1600 см $^{-1}$ (С=С).

Каликсарены легко алкилируются по гидроксигруппе. Так соединения **4** и **5** были получены реакцией нуклеофильного замещения при взаимодействии соединения **3** с этилхлорацетатом. Реакцию проводили при кипячении в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и каталитического количества иодида калия в течение 18 часов. Реакционную массу отфильтровали от неорганических солей и провели отгонку растворителя из фильтрата. Остаток растворили в четыреххлористом углероде и тщательно промыли водой от солей калия. Продукт **4** кристаллизовали из водного этилового спирта.

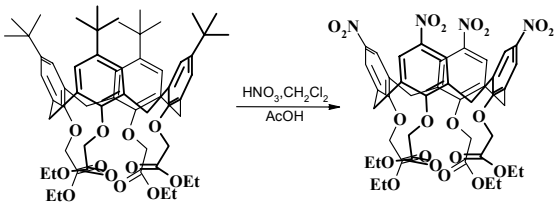


Было показано, что алкилирование гидроксидных групп каликсаренов в этих условиях протекает не полностью, то есть. в результате реакции образуются 1,3-диалкилзамещенные каликсарены **4**. В спектре ПМР соединения **4** наблюдали синглет при 0,9 (восемнадцать протонов) и синглет при 1,2 (восемнадцать протонов), которые соответствуют протонам третбутильного радикала, триплет при 1,3 м.д. (шесть протонов), соответствующий протонам метильной группы двух сложноэфирной функции. При 3,3 и 4,4 м.д. наблюдали два дублета восьми протонов (“внешнего” и “внутреннего”) четырех $ArCH_2$- группы, при 4,3 м.д. – мультиплет метиленовых протонов этильной группы сложноэфирной функции, а при 4,7 м.д. – синглет (четыре протона), соответствующий метиленовым протонам этильной группы. При 6,8 м.д. обнаружили синглет четырех ароматических протонов непроалкилированных фенилов, а при 7,0 м.д. – синглет четырех ароматических протонов проалкилированных фенилов, при 7,2 м.д. – синглет (два протона), соответствующий гидроксильным группам.



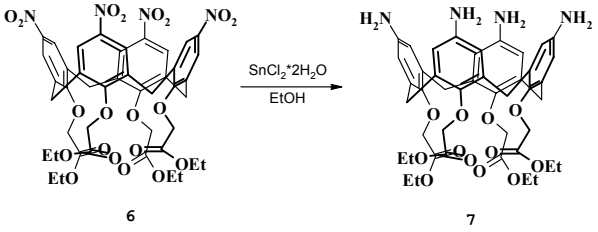
3 5

При проведении реакции в диметилформамиде (нагревании при 100°С в течении 2 часов) или в ацетонитриле в течении 30 часов был выделен тетракис замещенный каликсарен **5.** В спектре ПМР соединения **5** наблюдали синглет при 1,10 (тридцать шесть протонов), который соответствовал протонам третбутильного радикала, триплет при 1,12 м.д. (двенадцать протонов), соответствующий протонам метильной группы сложноэфирной функции. При 3,5 и 4,8 м.д. наблюдали два дублета восьми протонов (“внешнего” и “внутреннего”) $ArCH_2$- группы, при 4,3 м.д. мультиплет метиленовых протонов этильной группы, при 6,86 м.д. –сигнлет ароматических протонов. Уширение всех сигналов связано с образованием устойчивого комплекса с натрием. На ИК спектре наблюдали сигналы при 2960 $см^{-1}$, относящийся к связи С-Н, при 1760 $см^{-1}$, относящийся к связи С=О и при 1620 $см^{-1}$, относящийся к ароматической связи.



5 6

Для получения нитрокаликсаренов проводили реакцию ипсо-замещения, то есть замещение *n*-третбутильной группы на нитро- группу. К раствору **5** в смеси дихлорметана и ледяной уксусной кислоте (1:1) добавили 122-х кратный мольный избыток 100% азотной кислоты при температуре 0°С и реакционную смесь постоянно перемешивали до исчезновения черного цвета у раствора. Затем раствор вылили на лед, водный слой проэкстрагировали дихлорметаном (2 раза), соединили органические слои, промыли дистиллированной водой (3 раза) и высушили от воды сульфатом магния. После удаления растворителя сырой продукт перекристаллизовали из смеси дихлормитана с гексаном с выходом около 41%. В спектре ПМР наблюдали триплет при 1,2 м.д. (двенадцать протонов), соответствующий протонам метильной группы сложноэфирной функции. При 3,5 и 4,7 м.д. находятся два дублета протонов $ArCH_2$-группы, при 4,2 м.д. – мультиплет метиленовых протонов этильной группы сложноэфирной функции, а при 5,0 м.д. – синглет, соответствующий метиленовым протонам этильной группы. В области 7,6 м.д обнаружили мультиплет ароматических протонов. Отсутствие сигналов трет-бутильных протонов в спектре ПМР, а также элементный анализ подтверждает образование нитрокаликсарена **6**.



6 7

Нитрокаликс[4]арен **6** подвергли восстановлению хлоридом олова в этиловом спирте. Раствор кипятили в течение четырех часов, вылили на лед и подщелачивали 1Н раствором КОН до pH = 9. Затем вещество проэкстрагировали хлороформом (3 раза), после чего органический слой промыли дистиллированной водой (3 раза) и высушили от влаги сульфатом магния. Провели отгонку растворителя и высушили аминокаликсарен **7** при комнатной температуре. В спектре ПМР наблюдали синглет при 6,0, который соответствует ароматическим протонам, при 4,7 и 2,9 м.д. наблюдали два дублета протонов (“внешнего” и “внутреннего”) $ArCH_2$- группы. При 4,6 м.д. находится синглет (два протона), соответствующий метиленовым протонам этильной группы, а при 4,1 м.д. – мультиплет метиленовых протонов этильной группы сложноэфирной функции. При 3,2 м.д. наблюдали большой синглет (два протона), соответствующий протонам аминогруппы, при 1,2 м.д. – триплет (три протона), который соответствует протонам метильной группы сложноэфирной функции.

Экспериментальная часть

Общая методика получения каликс[4]арена

В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 2000 мл, снабженную мешалкой, обратным водяным холодильником и воздушным холодильником, загружают 100 г (0,67 моль) *n* – третбутилфинола, 1,21 г (0,03 моль) едкого натра, 0,67 г (0,67 моль) фенола и 67,13 мл (20,14 г, 0,67 моль) 30% раствора формальдегида. Ставят реакцию на расплавленную до 100°С баню Вудда и расплавляют реагенты при перемешивании, в результате реакции образуется линейный олигомер фенолформальдегидной смолы, и происходит удаление влаги. Необходимо следить, чтобы раствор не пригорел. Затем в реакционную массу добавляют 1000 мл (1148 г, 6,73 моль), расплавленного на водяной бане, дифенилового эфира и кипятят в течение двух часов. После охлаждения реакционной массы каликс[4]арен высаживают 500 мл (640 г, 4,07 моль) этилацетата. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из толуола.

Общая методика получения Alk-каликс[4]аренов

В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным водяным холодильником, загружают 5г (7,7 ммоль) каликс[4]арена, 10,64 г (77,0 ммоль) поташа, 6,51 мл (7,55 г, 61,6 ммоль) этилхлорацетата, 0,17 г (1,00 ммоль) иодида калия и 20 мл ацетонитрила (15,6 г, 380,0 ммоль). Смесь кипятят 18 часов при постоянном перемешивании, контроль за ходом реакции ведут

поТСХ. Осадок отфильтровывают, проводят отгонку растворителя из фильтрата, добавляют 200 мл хлороформа и промывают дистиллированной водой (10 * 200 мл), сушат от влаги сульфатом магния, затем снова отгоняют хлороформ. Кристаллизуют из абсолютного этилового спирта.

1,3-бис(этоксикарбонилметокси)-*n*–t-бутил-каликс[4]арен (16). Выход 4,1 г (65,3%); $T_{пл}$ = 250^{0}C. $C_{52}H_{68}O_8$. Спектр ПМР: 0,9 и 1,1 (с, 36H, t-Bu); 1,3 (тр.,6H, CH_3); 3,3 и 4,4 (АВ система, 8H, CH_2Ar); 4,3 (кв, 4H, OCH_2); 4,7 (с, 4H, OCH_2); 6,8 и 7,0 (с, 8H, ArH); 7,2 м.д. (с, 2H, OH).

Тетракис(этоксикарбонилметокси)–*n*–t-бутил-каликс[4]арен (17). Выход 4,4 г (58,1%); $T_{пл}$ = 280^{0}C. $C_{60}H_{80}O_{12}$. ИК спектр : 1620 см $^{-1}$ (ароматическая связь С-С), 1760 см $^{-1}$ (С=О), 2960 см $^{-1}$ (С-Н). Спектр ПМР: 1,1 (с, 36H, t-Bu); 1,2 (тр.,12H, CH_3); 3,2 и 4,8 (АВ система, 8H, CH_2Ar); 4,3 (кв, 8H, OCH_2); 4,8 (с, 8H, OCH_2); 7,0 м.д. (с, 8H, ArH).

Тетра(этоксикарбонилметокси)-тетранитро-каликс[4]арен (18). К раствору 5 г (4,5 ммоль) тетра-(этоксикарбонилметокси)–*n*–трет-бутилкаликс[4]-арена в смеси дихлорметана (50 мл) и ледяной уксусной кислоты (50 мл) по каплям добавляют 22,7 мл (549 ммоль) 100% азотной кислоты при постоянном охлаждении до температуры 0^0…5^{0}C и перемешивании. Реакционную смесь выдерживают до исчезновения черного цвета у раствора. Затем раствор выливают на лед (300 мл), водный слой экстрагируют дихлорметаном (2*70 мл), соединяют органические слои, промывают дистиллированной водой (3*50 мл) и сушат от влаги сульфатом магния. Отгоняют растворитель, и продукт перекристаллизовывают из смеси дихлорметат-гексан (1:1). Сушат полученное соединение при комнатной температуре.

Выход 1,8 г (41,9%); $T_{пл}$ = 220^{0}C. $C_{44}H_{48}N_4O_{20}$. Спектр ПМР: 1,2 (тр., 12H, CH_3), 3,4 и 4,7 (АВ-ситема-д., 8H, CH_2Ar), 4,2 (кв., 8H, OCH_2), 5,0 (с, 8H, OCH_2), 7,6 (с, 8H, ArH).

Тетракисамино-тетракис(этоксикарбонил-метокси)каликс[4]арен (19). Раствор 1,5 г (1,58 ммоль) тетракис(этоксикарбонилметокси)–тетракиснитрокаликс[4]-арена и 5,47 г (24,23 ммоль) хлорида олова в 100 мл этилового спирта кипятят в течение четырех часов. После кипячения раствор выливают на лед, подщелачивают 1Н раствором калийного щелока до pH=9. Экстрагируют хлороформом (3*50 мл), затем органический слой промывают дистиллированной водой (10*100 мл) и сушат от влаги сульфатом магния. Проводят отгонку растворителя, аминокаликсарен сушат при комнатной температуре. Выход 0,91 г (69,5%); $T_{пл}$ = 115^{0}C. $C_{44}H_{52}N_4O_{12}$. Спектр ПМР: 1,2 (тр.,12H, CH_3); 3,2 (бс, 8H, NH_2); 2,9 и 4,7 (АВ система-кв, 8H, CH_2Ar); 4,1 (кв, 8H, OCH_2); 4,6 (с, 8H, OCH_2); 6,0 (с, 8H, ArH).

Библиографический список

1 Calixarenes a versatile class of macrocyclic compounds. Vicens J., Bohmeer V. // Kluwer academic publiher, 1990, 263 p.

2 Scheerder J. The complexation of anions bu neutral calixarenes derivatives. // Cipgegevens koninklijke bibliotheek, denhegg, 1995, 154 p.

Пути увеличения системы сопряжения 5-арил-2,2’-бипиридинов

Авдонина Д.Ю.,* Шабунина О.В.

Уральский государственный технический университет-УПИ имени Б.Н. Ельцина, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, тел.: (343) 375-45-01; E-mail: avdonina-darya@yandex.ru

Разработан метод увеличения сопряженной системы 5-арил-2,2’-бипиридинов посредством введения дополнительных остатков (гетеро)аренов, связанных с молекулой лиганда через простую связь, а также через этиленовый и ацетиленовый мостики

Введение

Одним из направлений развития современной химии является создание новых люминесцентных материалов.[1,2] Во многих случаях для тонкой настройки их свойств необходимо иметь целый набор люминофоров одной и той же группы, отличающихся максимумами поглощения и испускания. Известно, что наиболее гибким путем к настройке фотофизических свойств комплексов является направленная структурная модификация лигандов.[3] Для этих целей в молекулу вводятся электронодонорные или электроноакцепторные заместители в определенные положения С другой стороны, для обеспечения красного смещения полос поглощения и испускания можно использовать увеличение сопряженной системы, т.к. это уменьшает «энергетическую щель» между граничными молекулярными орбиталями. Введение остатков (гетеро)аренов, для которых характерна высокоинтенсивная люминесценция, часто повышают интенсивность люминесценции нового люминофора.[4]

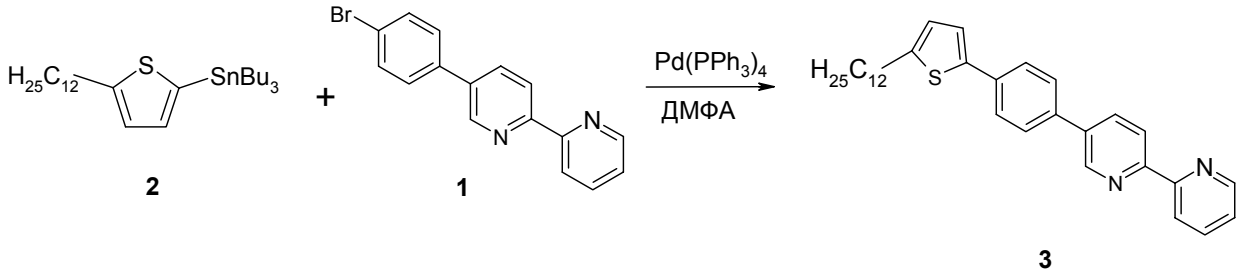
Результаты и обсуждение

Для создания новых люминофоров полипиридиновой группы за основу был взят 5-фенил-2,2'-бипиридин (Ph-bpy). Для настройки фотофизических свойств использовался принцип увеличения сопряженной системы, для чего было выбрано введение (гетеро)ароматических заместителей, связанных с фенильным фрагментом Ph-bpy простой связью, а также через этиленовый и ацетиленовый мостики. Наиболее успешной методологией введения (гетеро)ароматических заместителей являются реакции кросс-сочетания, катализируемыми палладием. В данной работе были использованы реакции Стилле и Соногашира. Кроме того, для введения ароматического ядра через этиленовый мостик была использована реакция Виттига.

Для введения гетероарильных заместителей, а именно остатка тиофена в боковую цепь бипиридинового лиганда через простую σ-связь была использована реакция кросс-сочетания по Стиле, катализируемая тетракистрифенилфосфинпалладием. В качестве галогенпроизводного использовался 5-(4-бромфенил)-2,2’-бипиридин **1**, а металлорганического соединения – 2-додецил-5-трибутилстаннилтиофен **2.** Реакция протекает очень легко с образованием 5-[4-(5-додецилтиенил)-фенил)]-2,2'-бипиридина **3** (схема 1)

Для введения ароматического заместителя через остаток ацетилена наиболее удобно использовать реакцию Соногашира, вследствие легкости ее протекания и сравнительно хороших выходов. Так, реакция 5-(4-бромфенил)-2,2’-бипиридина **1** с фенилацетиленом **4**, катализируемая ди(трифенилфосфин)палладия дихлоридом в присутствии трифенилфосфина и проводимая в атмосфере аргона в пиперидине, привела к образованию 5-(4-фенилэтинилфенил)-2,2’-бипиридина **5**. Данный тип реакции также использовался в синтезе 5-(4-триметилсилилэтинилфенил)-2,2’-бипиридина **6,** с последующем превращением последнего в терминальный ацетилен - 5-(этинилфенил)-2,2’-бипиридин **7** (схема 2).

Для введения арильных или гетероарильных группировок через этиленовый остаток использовалась реакция Виттига. Исходный 5-(4-бромметилфенил)-2,2’-бипиридин **8** получали реакцией 5-(4-метилфенил)-2,2’-бипиридина **9** с бромсукцинимидом. Далее проводилась реакция Виттига **8** с тиофен-2-карбоксальдегидом **10,** с образованием *E*-5-{4-[2-(4-тиенил)-этенил]фенил}-2,2'-бипиридин **11** (схема 3).



2 **1** **3**

Схема 1

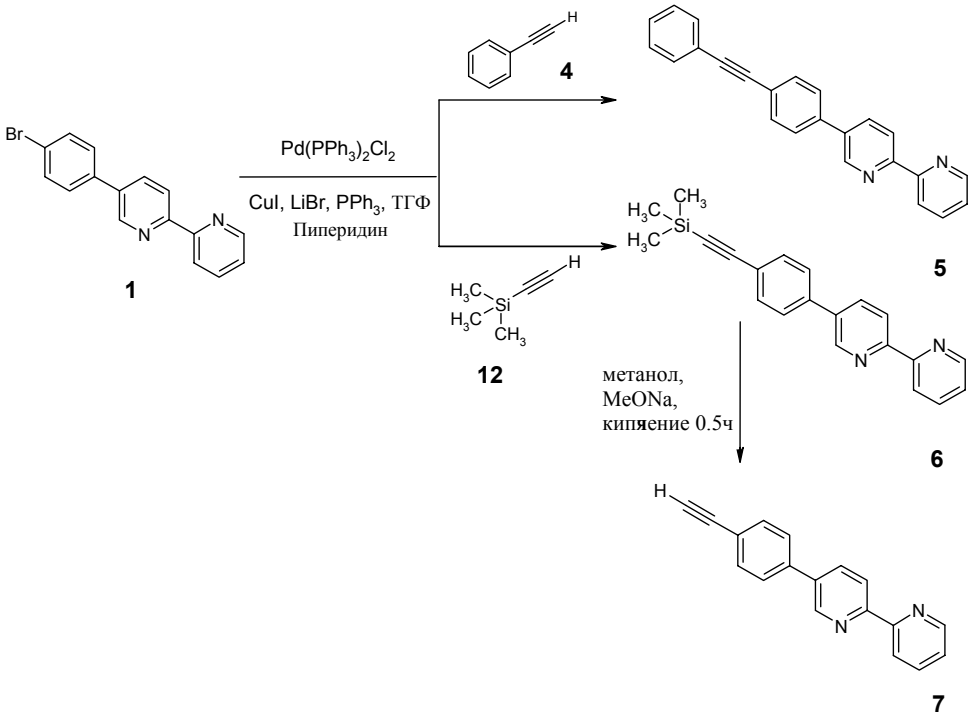


Схема 2

Таким образом, были найдены пути увеличения системы сопряжения 5-арил-2,2'-бипиридинов за счет введения остатков (гетеро)аренов реакциями кросс-сочетания и реакцией Виттига.

Исследование фотофизических свойств новых соединений проводятся и будут доложены позже.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H были записаны на спектрометрах Bruker WM-250 (250.1 МГц) и Bruker AVANCE II (400 МГц). Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Элементные анализы выполнены группой элементного анализа ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург). Температуры плавления некорректированы.

5-[4-(5-Додецилтиенил)-фенил)]-2,2'-бипиридин 3. В колбу Шленка поместили **1** (0,898 г, 2,9 ммоль). В нее под аргоном перегнали ДМФА и в течении 0,5 ч пропускали через реакционную массу аргон. Затем добавили $Pd(PPh_3)_4$ (100 мг) и 15 мин пропускали аргон. Отдельно в ТГФ растворили 2-додецил-5-трибутилстаннилтиофен и через мембрану ввели его в колбу. Через полученную смесь пропускали аргон при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь перемешивали 2 часа при температуре 100ºС. После охлаждения выпал осадок, который отфильтровали и промыли ацетоном. Продукт перекристаллизовали из ДМФА. Выход 0,868 г, 62%. Т.пл. 218-220°С. Спектр

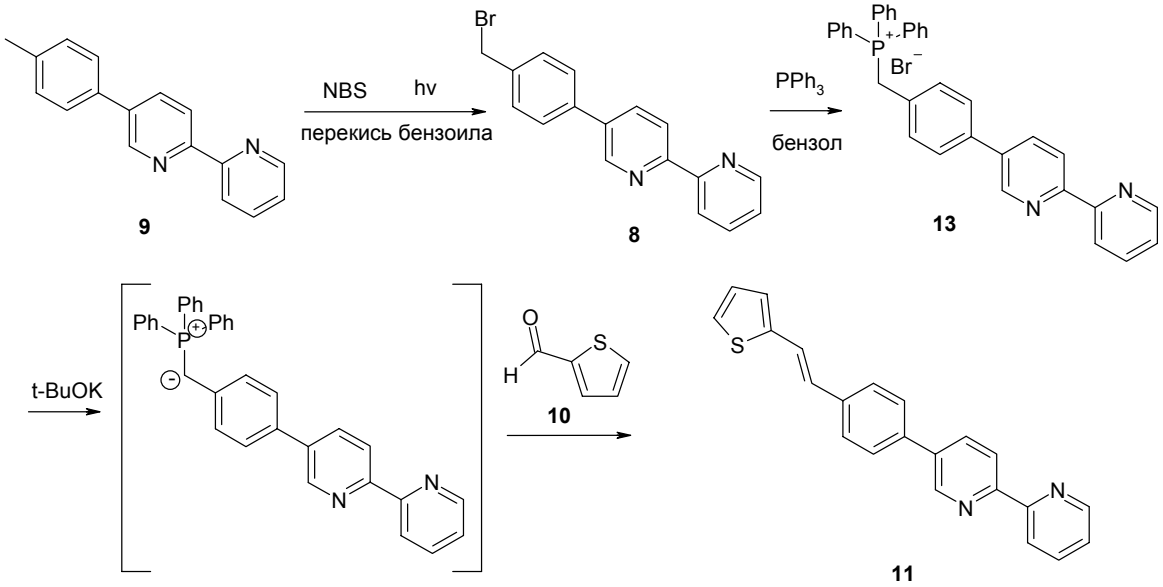


Схема 3

ЯМР ^{1}H (δ, м.д.): 0.91 (м, 3H), 1.29 (м, 18H), 1.72 (м, 2H), 2.83 (м, 2H), 6.77 (д, 1H, *J* 3.20 Гц), 7.20 (д, 1H, *J* 3.60 Гц), 7.32 (м, 2H), 7.64 (м, 2H), 7.69 (м, 2H), 7.83 (ддд, 1H, *J* 7.6, 7.6, 1.75 Гц), 8.04 (дд, 1H, *J* 8.25, 2.5, Гц), 8.46 (м, 2H), 8,65 (м, 1H), 8,93 (д, 1H, *J* 1,50 Гц). Найдено, %: C, 79.55; H, 7.99; N, 5.91; S, 6.58. Вычислено, %: C, 79.62; H, 7.93; N, 5.80; S, 6.64 для $C_{32}H_{38}N_2S$ (482.74).

Получение этинилбипиридинов (общая методика).

В колбу Шленка поместили соответствующий галогенарен (6,4 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (32 мг), трифенилфосфин (64 мг). В нее под аргоном перегнали пиперидин и в течении 0,5 ч пропускали через реакционную массу аргон. Затем в ТГФ растворили терминальный ацетилен и через мембрану ввели его в колбу. Отдельно приготовили растворимую форму CuI в ТГФ (26 CuI, 130 мг LiBr). Полученый раствор шприцом ввели в колбу Шленка. Смесь перемешивали 7 часов при температуре 80ºC. К реакционной массе добавляли воду (40 мл) и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Затем добавили диэтилвый эфир и отфильтровали.

5-(4-Фенилэтинилфенил)-2,2'-бипиридин 5. Выход 1,67 г, 44%. Т.пл. 153-155°C. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д.): 7.31 (м, 4H), 7.52 (м, 2H), 7.53 (м, 2H), 7.65 (м, 2H), 7.88 (ддд, 1H, *J* 7.6, 7.6, 1.75 Гц), 8.14 (дд, 1H, *J* 8.25, 2.5, Гц), 8.46 (м, 2H), 8,65 (м, 1H), 8,93 (д, 1H, *J* 1,50 Гц). Найдено, %: C, 86.66; H, 4.90; N, 8.47. Вычислено, %: C, 86.72; H, 4.85; N, 8.43 для $C_{24}H_{16}N_2$ (332.41).

5-(4-Триметилсилилэтинилфенил)-2,2'-бипиридин 6. Выход 1,76 г, 85%. Т.пл. 140-142°C. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д.): 0.28 (с, 9H), 7.38 (м, 1H), 7.55 (м, 2H), 7.73 (м, 2H), 7.88 (ддд, 1H, *J* 7.6, 7.6, 1.75 Гц), 8.14 (дд, 1H, *J* 8.25, 2.5, Гц), 8.46 (м, 2H), 8,65 (м, 1H), 8,93 (д, 1H, *J* 1,50 Гц). Найдено, %: C, 76.68; H, 6.27; N, 8.57. Вычислено, %: C, 76.79; H, 6.14; N, 8.53; Si 8.55 для $C_{21}H_{20}N_2Si$ (328.49).

5-(Этинилфенил)-2,2'-бипиридин 7. Исходный 5-(4-триметилсилилэтинилфенил)-2,2'-бипиридин **6** кипятили в течении 30 мин в растворе метилата натрия в метаноле. Затем прилили 150 мл воды и экстрагировали хлороформом (3 x 20). Органический слой сушили над сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Выход 1,10 г, 80%. Т.пл. 133-135°C. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д.): 4.32 (с, 1H), 7.38 (м, 1H), 7.55 (м, 2H), 7.73 (м, 2H), 7.88 (ддд, 1H, *J* 7.6, 7.6, 1.75 Гц), 8.14 (дд, 1H, *J* 8.25, 2.5, Гц), 8.46 (м, 2H), 8,65 (м, 1H), 8,93 (д, 1H, *J* 1,50 Гц). Найдено, %: C, 84.42; H, 4.67; N, 10.91. Вычислено, %: C, 84.35; H, 4.72; N, 10.93 для $C_{18}H_{12}N_2$ (256.31).

5-(4-Бромметилфенил)-2,2'-бипиридина 8. Исходный 5-(4-толил)-2,2'-бипиридин **49** (2,0 г, 8.1 ммоль), бромсукцинимид (8.1 ммоль) растворяли в тетрахлорметане (100 мл) и добавляли перекись бензойной кислоты (0.1 ммоль), кипятили под воздействием света (200 Вт) в течение 2 часов. К реакционной массе добавляли воду (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3x20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 1,67 г, 44%. Т.пл. 142-144°C. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д.): 4.67 (с, 2H), 7.38 (м, 1H), 7.55 (м, 2H), 7.73 (м, 2H), 7.88 (ддд, 1H, *J* 7.6, 7.6, 1.75 Гц), 8.14 (дд, 1H, *J* 8.25, 2.5, Гц), 8.46 (м, 2H), 8,65 (м, 1H), 8,93 (д, 1H, *J* 1,50 Гц). Найдено, %: C, 62.68; H, 4.07; N, 8.57. Вычислено, %: C, 62.79; H, 4.03; N, 8.61 для $C_{17}H_{13}BrN_2$ (325.21).

E-5-[Тиенилстирил)фенил]-2,2'-бипиридин 11. Исходный 5-(4-бромметилфенил)-2,2'-бипиридин **8** (1,67 г, 5,1 ммоль) растворяли при нагревании в бензоле (50 мл), добавляли трифенилфосфин (1,35 г, 5,1 ммоль) и кипятили реакционную массу один час. Раствор упаривали досуха под вакуумом, затем кристаллический полупродукт растворяли в тетрагидрофуране (20 мл). К раствору третбутилата калия (1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (10мл) добавляли небольшими порциями полученный раствор полупродукта и раствор тиофен-2-карбоксальдегида (0,243 г, 2.1 ммоль) в тетрагидрофуране (10мл). Раствор перемешивали в течении 1 ч. Затем упаривали под вакуумом досуха. Осадок растворяли в дистиллированной воде и экстрагировали дихлорметаном (3x20 мл), сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под вакуумом, продукт перекристаллизовывали из толуола. Выход 0,153 г, 31%. Т.пл. 232-234°C. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д.): 6.98 (д, 1H *J* 16.0 Гц), 7.04 (дд, 1H, *J* 5.20, 3.20 Гц), 7.12 (д, 1H, *J* 3.20 Гц), 7.24 (д, 1H *J* 5.20 Гц), 7.34 (м, 2H), 7.55 (м, 2H), 7.73 (м, 2H), 7.88 (ддд, 1H, *J* 7.6, 7.6, 1.75 Гц), 8.14 (дд, 1H, *J* 8.25, 2.5, Гц), 8.46 (м, 2H), 8,65 (м, 1H), 8,93 (д, 1H, *J* 1,50 Гц). Найдено, %: C, 77.53; H, 4.79; N, 8.11; S, 9.38. Вычислено, %: C, 77.62; H, 4.74; N, 8.23; S, 9.42 для $C_{22}H_{16}N_2S$ (340.45).

Библиографический список

1. Friend, R. H.; Gymer, R. W.; Holmes, A. B.; Burroughes, J. H.; Marks, R. N.; Taliani, C.; Bradley, D. D. C.; Dos Santos, D. A.; Brédas, J. L.; Lögdlund, M.; Salaneck, W. R. *Nature* **1999**, *397*, 121–128.
2. Mitschke, U.; Bäuerle, P. *J. Mater. Chem,* **2000**, *10*, 1471–1507.
3. Joshi, H. S.; Jamshidi, R.; Tor, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2722–2725.
4. Loren, J. C.; Siegel, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 754–757.

S_N^H реакции хиноксалина с аминами*

Утепова И.А.,[а] Мусихина А.А.,[а] Русинов В.Л.,[а] Чупахин О.Н.[а,б]*

[а]*Уральский государственный технический университет-УПИ, ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002. Факс: (343)374-04-58; тел: (343)375-45-01; E-mail: utepova@mail.ustu.ru*
[б]*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620219, ул. С. Ковалевской, 20, г. Екатеринбург. Факс, тел.: (343) 374-11-89, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru*

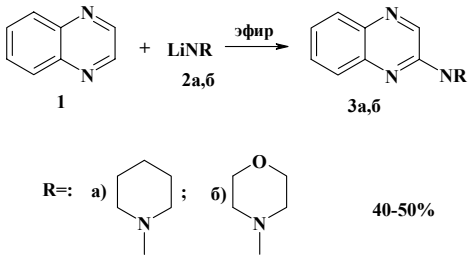
При помощи реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H-реакции) было проведено аминирование хиноксалина и его N-оксида без включения в гетероцикл галогена и в отсутствие катализа металлами, как этого требует метод Бухвальда-Хартвига.

Одним из современных методов аминирования ароматических и гетероароматических соединений является катализируемая палладием реакция галогенпроизводных с аминами (реакция Бухвальда-Хартвига).

Аминирование может быть осуществлено при использовании широко известной методологии функционализации гетероциклов – реакций нуклеофильного замещения водорода. S_N^H процессы не требуют введения в субстрат галогена и протекают без использования катализа металлами.

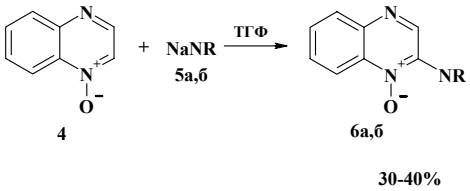
S_N^H реакции амидов лития **2** с хиноксалином приводят к соединениям **3** (схема 1). Литиевые соли аминов были получены при -78 °С. Выход продуктов **3а,б** в данном случае составляет 40-50%. Менее реакционноспособные натриевые соли аминов **5а,б** в реакцию с хиноксалином не вступают.

Схема 1



Известным приемом активации азинов в S_N^H реакциях является их перевод в форму N- оксидов. Так, хиноксалиноксид **4** вступает в реакцию с амидами натрия **5** с образованием соответствующих продуктов **6а,б** (схема 2). Процесс идет при комнатной температуре, выход продуктов составляет 30-40%.

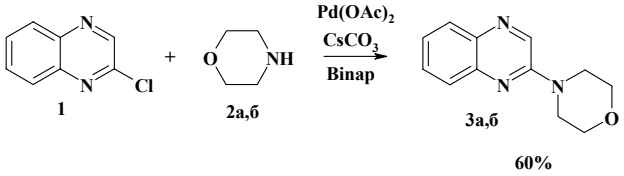
Схема 2



Реакции амидов лития с хиноксалиноксидом вопреки ожиданиям проходят неселективно, в результате образуются 3 продукта: 2-аминохиноксалиноксид, 3-аминохиноксалиноксид, 2,3-диаминохиноксалин оксид.

Для сопоставления полученных результатов мы провели параллельную катализируемую палладием реакцию хлорхиноксалина с аминами по Бухвальду-Хартвигу, выход в этом случае составлял 60% (схема 3).

Схема 3



Таким образом, некаталитические реакции нуклеофильного замещения водорода позволяют получать продукты аминирования хиноксалина и его N-оксида, но в таких процессах перевод в N-оксид не дает преимуществ.

* *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96104р_урал_а, 06-03-32764) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-3758.2008.3).*

Прямое С-С сочетание азинов с литийферроценами

Утепова И.А.,[а] Лахина А.Е.,[в] Чупахин О.Н.,*[а,б] Русинов В.Л.[а]

[а]Уральский государственный технический университет-УПИ, 620002, ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: (343)374-04-58; тел: (343)375-45-01; E-mail: utepova@mail.ustu.ru
[б]Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620219, ул. С. Ковалевской, 20, г. Екатеринбург. Факс, тел.: (343) 374-11-89; E-mail: chupakhin@ios.uran.ru
[в]Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова, 119991, Ленинский пр-т, 31, Москва. Тел: (495)952-20-84; E-mail: skvorann@mail.ru

Путем S_N^H-реакций в азинах при использовании литийферроценов в качестве нуклеофильных реагентов были получены новые гетероциклические производные ферроцена.

Введение

Выделяют два основных стратегических подхода к получению гетероциклических производных ферроцена:

- первый – «достройка» гетероциклической субъединицы на ферроценовой матрице с использованием различных ферроценилсодержащих синтонов;
- второй – метод прямого введения гетероциклических фрагментов в структуру ферроцена.

Для получения новых гетарилферроценов нами был использован обнаруженный ранее эффективный синтетический прием для прямого С-С сочетания ферроценового фрагмента и различных азагетероциклов в отсутствие катализа металлами - реакция нуклеофильного замещения водорода (S_N^H)[1]. Было установлено, что моно- и дилитийпроизводные ферроцена вступают в реакцию с различными азинами, гладко образуя моно- и дизамещенные гетарилферроцены.

Результаты и обсуждение

В исследованную нами реакцию были введены новые азагетероциклы, такие как пиридизин, пиразин, фталазин.

Монолитийферроцен **1**, полученный в результате реакции бромферроцена с *н*-BuLi, вступает в реакцию с азинами с образованием соответствующих моноазинилферроценов **3а-в** (схема 1, табл. 1).

Схема 1

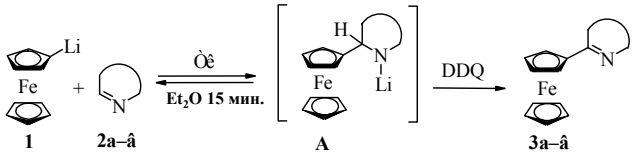


Табл. 1.

Соединения	Азинильный фрагмент	Выход, %
3а	пиридазин-3-ил	75
3б	пиразин-2-ил	61
3в	фталазин-1-ил	68

Было установлено, что разработанный метод синтеза применим для получения гетероаннулярно диазамещенных гетероциклических производных ферроцена. Так, 1,1′-дилитийферроцен **4**, полученный при взаимодействии ферроцена с двухкратным избытком *н*-BuLi в присутствии ТМЭДА, гладко взаимодействует с двойным эквивалентом азинов с образованием 1,1′-диазинилферроценов **5** (схема 2, табл. 2).

Схема 2

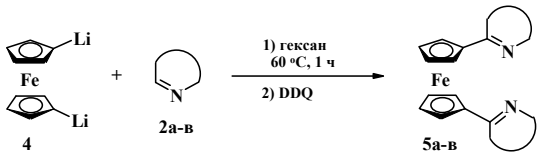


Табл. 2.

Соединения	Азинильный фрагмент	Выход, %
5а	пиридазин-3-ил	60
5б	пиразин-2-ил	60
5в	фталазин-1-ил	70

Ароматизация промежуточных соединений происходит при действии 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ).

Все соединения выделены при помощи колоночной хроматографии на Al_2O_3.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H (250, 400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) были записаны на спектрометре "Bruker DRX-400" в DMSO-d_6, химические сдвиги приведены в шкале □ относительно ТМС. Отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполнено с помощью комбинации двумерных гетероядерных экспериментов ^1H-^{13}C HSQC и ^1H-^{13}C HMBC. ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Perkin Elmer Spectrum One B" в виде таблетки в KBr. Масс-спектры синтезированных соединений записаны на приборе Varian-MAT-311A с системой непосредственного ввода образцов в источник ионов, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры 100-300 ºС. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400-II. Для определения температуры плавления использовали прибор «Boetius». ТСХ проводили на пластинах Poli-

gram Alox N/UV-254 в системе этилацетат (100%), проявление – ультрафиолетовое облучение. Для колоночной хроматографии использовали Aluminum oxide (Brochman, Германия).

Ферроцен – производства фирмы «Aldrich». Все остальные реагенты и растворители, использованные в работе, – отечественного производства.

Бромферроцен был получен по известной методике[2].

Общая схема получения моноазинилпроизводных ферроцена 3а-в.

К раствору литийферроцена **1**, полученному при добавлении 1,6 М раствора *н*-BuLi (2,48 мл, 4 ммоль) к растворенному в сухом диэтиловом эфире (20 мл) бромферроцену (3,8 ммоль), в атмосфере аргона при комнатной температуре приливали раствор (или суспензию) соответствующего азина **2** (3,8 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем к ней прибавляли раствор DDQ (3,8 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл), после чего реакционную смесь сразу отфильтровывали через небольшой слой Al_2O_3. Фильтрат подвергали колоночной хроматографии с тем же адсорбентом. В качестве элюентов были использованы гексан (элюат представлял собой гексановый раствор ферроцена и бромферроцена), а затем этилацетат (элюат содержал основной продукт реакции **3**). Раствор соответствующего гетарилпроизводного ферроцена концентрировали на ротационном испарителе в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

1-(Пиридазин-3-ил)ферроцен (3а). Оранжевый порошок. Т. пл. 140 °С. Выход 0,75 г (75%). ^{1}H ЯМР (250 МГц, [D$_6$]-ДМСО): δ = 4.02 (с, 5H, CpH); 4.46-4.47 (м, 2H, C_5H_4); 5.04-5.05 (м, 2H, C_5H_4); 7.45-7.50 (дд, ^3J = 8.6 Гц, ^4J = 4.9 Гц, 1H, 4′H); 7.71-7.75 (дд, ^3J = 8.6, Гц, ^4J = 1.5 Гц, 1H, 5′H); 8.93-8.95 (дд, ^3J = 4.9 Гц, ^4J = 1.9 Гц, 1H, 6′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3084, 2924, 1583, 1486, 1418, 1289, 1010, 821, 748 см$^{-1}$. Масс-спектр: *m/z* (%) = 264 (100) [M]$^+$. $C_{14}H_{12}FeN_2$ (264.11): вычислено (%) C 63.67, H 4.58, N 10.61; найдено (%) C 63.16, H 4.47, N 10.51.

1-(Пиразин-2-ил)ферроцен (3б). Оранжевый порошок. Т. пл. 113 °С, кристаллизован из гексана. Выход 0,61 г (61%). ЯМР ^{1}H (250 МГц, [D$_6$]-ДМСО): δ = 4.03 (с, 5H, CpH); 4.44-4.46 (м, 2H, C_5H_4); 5.00-5.01 (м, 2H, C_5H_4); 8.31 (д, ^4J = 2.4 Гц, 1H, 3′H); 8.39-8.41 (м, 1H, 5′H); 8.75 (д, ^3J = 1.5 Гц, 1H, 6′H) м.д. ИК (KBr): ν = 2968, 1519, 1497, 1384, 1295, 1104, 1014, 840, 811 см$^{-1}$. Масс-спектр: *m/z* (%) = 264 (100) [M]$^+$. $C_{14}H_{12}FeN_2$ (264.11): вычислено (%) C 63.67, H 4.58, N 10.61; найдено (%) C 64.23, H 4.56, N 10.61.

1-(Фталазин-1-ил)ферроцен (3в). Оранжевый порошок. Т. пл. 135 °С, кристаллизован из этилацетата. Выход 1,15 г (68%). Спектр ЯМР ^{1}H (250 МГц, [D$_6$]-ДМСО): δ = 4.16 (с, 5H, CpH); 4.55-4.56 (м, 2H, C_5H_4); 5.02-5.03 (м, 2H, C_5H_4); 7.91-8.12 (м, 3H, 4′H, 5′H, 6′H); 8.78-8.82 (м, 1H, 7′H); 9.43 (с, 1H, 8′H) м.д. ИК (KBr): ν = 2925, 2869, 1542, 1493, 1322, 1005, 827, 765 см$^{-1}$. Масс-спектр: *m/z* (%) = 314 (100) [M]$^+$. $C_{18}H_{14}FeN_2$ (314.17): вычислено (%) C 68.82, H 4.49, N 8.92; найдено (%) C 68.72, H 4.41, N 8.87.

Общая схема получения диазинилпроизводных ферроцена 5а-в.

К суспензии 1,1′-дилитийферроцена **4**, полученной нагреванием раствора ферроцена (1 г, 5,4 моль) в абсолютном гексане с раствором 1,6 М *н*-BuLi в гексане (7,03 мл, 11,3 ммоль) в присутствии ТМЭДА (1,69 мл, 11,3 ммоль) при температуре 60 °С в течение 1 часа, в атмосфере аргона при комнатной температуре прибавляли раствор (или суспензию) соответствующего азина **2** (10,8 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Реакционную массу кипятили при 60 °С в течение 1 часа, после чего к ней прибавляли раствор DDQ (11,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) и реакционную массу сразу отфильтровывали через небольшой слой Al_2O_3 и подвергали колоночной хроматографии с тем же адсорбентом. В качестве элюентов использовали гексан (элюат содержал ферроцен), а затем этилацетат (первая фракция элюата содержала небольшое количество соответствующего монозамещенного азинилферроцена **6**, последующая − целевой продукт **5**). Раствор дизамещенного производного ферроцена концентрировали на ротационном испарителе в вакууме, сухой остаток продукта перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

1,1′-Бис(пиридазин-3-ил)ферроцен (5а). Красно-коричневый порошок. Т. пл. 180 °С с разл. Выход 1,1 г (60%). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, [D$_6$]-ДМСО): δ = 4.43 (м, 4H, C_5H_4); 5.02 (м, 4H, C_5H_4), 7.20-7.22 (м, 2H, 4′H); 7.33-7.36 (м, 2H, 5′H); 8.85 (м, 2H, 6′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3160, 1582, 1489, 1420, 1381, 1287, 1084, 818, 749 см$^{-1}$. Масс-спектр: *m/z* (%) = 342 (100) [M]$^+$. $C_{18}H_{14}FeN_4$ (342.19): вычислено (%) C 63.18, H 4.12, N 16.37; найдено (%) C 62.85, H 4.01, N 16.45.

1,1′-Бис(пиразин-2-ил)ферроцен (5б). Красный порошок. Т. пл. 195 °С с разл. Выход 1,10 г (60%). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, [D$_6$]-ДМСО): δ = 4.41-4.43 (м, 4H, C_5H_4); 4.94-4.95 (м, 4H, C_5H_4); 8.10-8.12 (м, 2H, 5′H); 8.24 (д, ^3J = 2.5 Гц, 2H, 3′H); 8.38 (д, ^3J = 1.5 Гц, 2H, 6′H) м.д. ИК (KBr): ν = 3073, 2959, 1579, 1502, 1460, 1404, 1296, 1111, 1015, 851 см$^{-1}$. Масс-спектр: *m/z* (%) = 342 (100) [M]$^+$. $C_{18}H_{14}FeN_4$ (342.19): вычислено (%) C 63.18, H 4.12, N 16.37; найдено (%) C 63.24, H 3.88, N 16.35.

1,1′-Бис(фталазин-1-ил)ферроцен (5в). Красные кристаллы. Т. пл. 110 °С. Выход 1,28 г (70%). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, [D$_6$]-ДМСО): δ = 4.64 (м, 4H, C_5H_4); 5.11 (м, 4H, C_5H_4); 7.57-7.63 (м, 2H, 4′H); 7.73-7.87 (м, 4H, 5′H, 6′H); 8.42-8.45 (м, 2H, 7′H); 9.20 (с, 2H, 8′H) м.д. ИК: ν = 3083, 2929, 1731, 1542, 1493, 1403, 1332, 1199, 1034, 759 см$^{-1}$. Масс-спектр: *m/z* (%) = 442 (100) [M]$^+$. $C_{26}H_{18}FeN_4$ (442.31): вычислено (%) C 70.60, H 4.10, N 12.67; найдено (%) C 69.45, H 3.87, N 12.39.

Библиографический список

1. Oleg N. Chupakhin, Irina A. Utepova, Igor S. Kovalev, Vladimir L. Rusinov, and Zoya A. Starikova // *Eur. J. Org. Chem.* 2007. *T. 5*. С. 857.
2. Drouin B. J., Lavaty T. G., Cassak P. A., Kukolich S. G.// *J. Chem. Phys.* 1997. *T. 107*. С. 6541.

Фоточувствительные супрамолекулярные системы с участием водородных связей на основе ненасыщенных краунсодержащих соединений*

Лобова Н.А.,*[а] Ведерников А.И.,[а] Ушаков Е.Н.,[б] Кузьмина Л.Г.,[в] Громов С.П.[а]

[а] *Центр фотохимии РАН, ул. Новаторов, д.7а, Москва,. Факс:(495) 9361255; тел: (495)9363850; E-mail: lobova@photonics.ru*
[б] *Институт проблем химической физики РАН , г. Черноголовка Московской обл.*
[в] *Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН, г. Москва*

Были разработаны два типа фоточувствительных супрамолекулярных систем на основе краунсодержащих ненасыщенных соединений с участием водородных связей, а именно: (А) стириловые красители; (В) бисстириловые красители. В этих системах процессы самоорганизации и катион-зависимые фотореакции образования циклобутанов сопровождаются значительными спектральными изменениями. Фотоциклоприсоединение может протекать как в растворе, так и в твердом состоянии. Эффективность фотореакции зависит от структуры компонентов. Эти системы могут быть использованы для создания молекулярных устройств с контролируемым фотохимическим откликом, в системах записи и хранения информации.

Введение

Производство “снизу вверх”, также известное как молекулярное производство или молекулярная сборка считается одним из ключевых направлений исследований в нанотехнологии. Важной задачей в нанотехнологии являются прогнозирование свойств соединений в наноразмерных системах и разработка направленных способов их сборки. Способность к молекулярной сборке “снизу вверх” с селективным образованием наноразмерных структур и наличие фоточувствительных фрагментов являются необходимыми условиями создания фотоуправляемых молекулярных устройств и машин.

До наших работ основное внимание в мировой литературе уделялось созданию фоточувствительных супрамолекулярных систем с участием ионов металлов. Среди слабых межатомных взаимодействий, которые играют основную роль в процессах молекулярной сборки с участием органических субстратов, важное место занимает водородная связь. Особый интерес представляет дизайн молекул, способных распознавать субстраты, содержащие аммонийные группы. Движущей силой самосборки в случае краунсодержащих соединений может быть образование прочных водородных связей между группами NH^{3+} и фрагментами краун-эфиров. Значительные преимущества и возможности молекулярной сборки фоточувствительных наноразмерных систем **с участием водородных связей** оставались до наших работ не реализованными.

Известно, что краунсодержащие стириловые красители (КСК) обладают рядом замечательных свойств, в частности, способностью к комплексообразованию с катионами щелочных, щелочноземельных и тяжелых металлов, способностью к транс-цис-фотоизомеризации и реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения (ФЦП). Однако, комплексообразование КСК и родственных им соединений с катионами аммония и молекулярная сборка на их основе с участием водородных связей фоточувствительных супрамолекулярных систем не были изучены.

В рамках представленной работы из одних и тех же основных структурных блоков – бензокраун-эфирного фрагмента, кватернизованного гетероциклического остатка, этиленовой и аммоний-алкильной групп – мы сконструировали молекулы двух типов (рис.1) и изучили их способность к молекулярной сборке с участием водородных связей и фоточувствительные свойства.

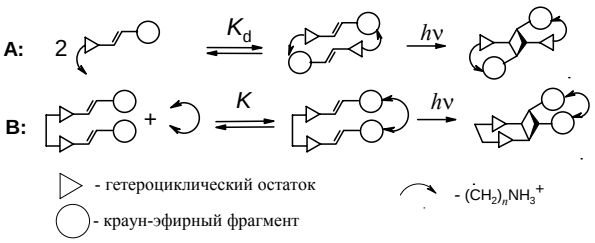


Рис. 1. Типы супрамолекулярных систем

Результаты и обсуждение

Первый тип[1-7] – краунсодержащие стириловые красители (КСК), объединяющий все четыре структурных блока в одной молекуле.

Две серии новых КСК с *N*-аммонийалкильными заместителями (**1**) и модельных красителей с *N*-этильной группой (**2**) были синтезированы (рис. 2) разными способами с выходами до 90%. Мы варьировали природу гетероциклического остатка, размер и природу краун-эфирного фрагмента, тип сопряжения между хромофором и краун-эфирным фрагмен-

* *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Российской академии наук*

том, длину аммонийалкильного заместителя для придания молекулам различных свойств.

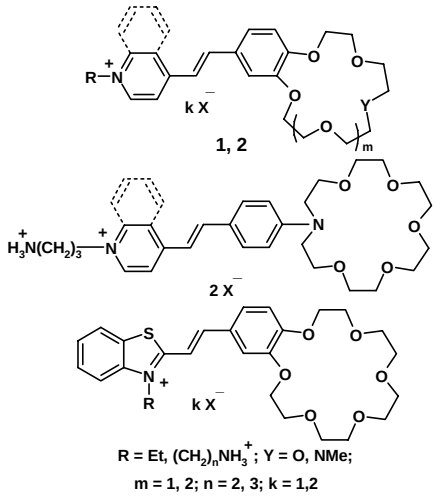


Рис. 2. Примеры полученных соединений

Строение красителей этого типа было исследовано методом РСА (рис. 3).

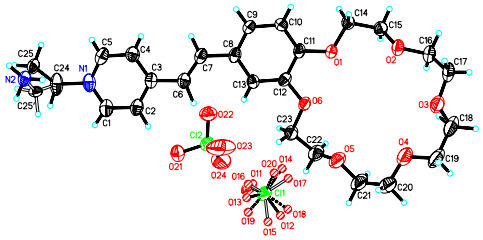


Рис. 3. Структура красителя **1a**

При исследовании свойств *N*-аммонийалкильных производных КСК **1** в растворах была обнаружена способность к спонтанной димеризации (схема 1) по типу “голова-к-хвосту” за счет комплексообразования аммонийной группы одной молекулы красителя с фрагментом краун-эфира второй молекулы.

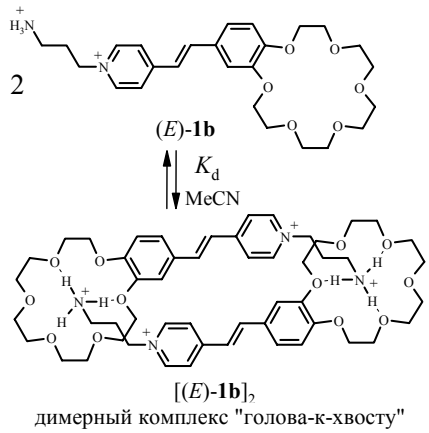


Схема 1. Димеризация красителя **1b**

Устойчивость димерных комплексов КСК **1** определяется строением краун-эфирного фрагмента, длиной аммонийалкильного спейсера и природой растворителя.

Константы устойчивости комплексов КСК **2** с *N*-этильным заместителем с перхлоратом этиламмония (lg *K* до 3.57) и димерных комплексов КСК **1** с аммонийалкильными заместителями (lg K_d до 8.0) были определены методом ЯМР ^{1}H титрования. Из сравнения полученных значений *K* и K_d следует, что устойчивость димерных комплексов определяется прочностью водородных связей и существенно меньшим вкладом от вторичных орбитальных p_z-взаимодействий сопряженных фрагментов (стэкинг-взаимодействий). В целом, КСК с аммонийалкильными заместителями и с фрагментом 18-краун-6-эфира образуют наиболее прочные димерные комплексы. В ряду этих красителей, содержащих одинаковые краун-эфирные части, более прочные димерные комплексы образуют КСК с более протяженной системой сопряжения и более коротким аммонийалкильным заместителем, что способствует сближению компонентов и обеспечивает им более эффективные стэкинг-взаимодействия. Не менее важной оказалась общая геометрия молекулы КСК. Так, в красителе ряда бензотиазола аммонийпропильный заместитель направлен в сторону от цепи сопряжения, что, по-видимому, приводит к стерическим напряжениям в димере и препятствует эффективным стэкинг-взаимодействиям сопряженных фрагментов, поэтому значение константы димеризации уменьшается по сравнению с КСК пиридинового и хинолинового рядов.

Две молекулы КСК в составе димерного комплекса оказываются пространственно сближенными, а их этиленовые связи могут располагаться параллельно одна над другой, что при облучении видимым светом создает необходимые условия для протекания эффективной и стереоспецифической реакции ФЦП (схема 2) с количественным образованием центросимметричных *rctt*-изомеров производных циклобутана **3**.

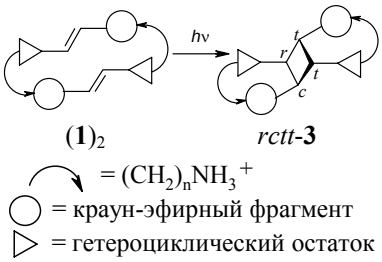


Схема 2. Стереоспецифическая реакция ФЦП

Наиболее успешно реакция протекает в случае красителей пиридинового и хинолинового рядов, содержащих фрагмент 18-краун-6-эфира (это коррелирует с высокими значениями констант устойчивости их димерных комплексов). Красители, не содержащие краун-эфирных фрагментов, с менее благоприятной геометрией для стэкинг-взаимодействий, а также КСК, у которых атом азота находится в сопряжении с хромофором, оказались нереакционноспособными.

Многие из красителей **1** существуют в виде димерных комплексов не только в растворе, но и сохра-

няют свое строение в твердой фазе. Их самый распространенный упаковочный мотив - стопки из димерных комплексов по типу “голова-к-хвосту” - оказался благоприятным для осуществления редкой топохимической реакции ФЦП без разрушения монокристалла, что было зафиксировано методом РСА на примере красителя **1a** (рис. 4, 5.).

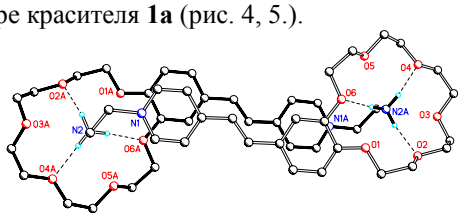


Рис. 4. Структура димерного комплекса $(\mathbf{1a})_2$ до облучения по данным РСА

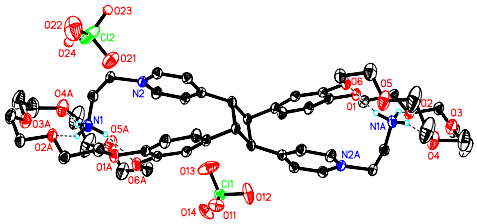


Рис. 5. Структура производного циклобутана *rctt*-**3a**

Во **втором типе**[7-9], полученном с использованием развиваемой нами методологии «молекулярного конструктора», объединены два фрагмента КСК в одной молекуле.

Был разработан синтез новых 18-краун-6-содержащих бисстириловых красителей пиридинового ряда (*E,E*)-**4** (рис. 6).

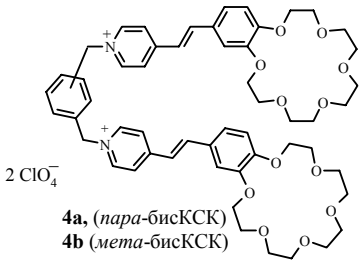


Рис. 6. Структуры бисстириловых красителей

Краунсодержащие бисстириловые красители обладают гомодитопными свойствами и способны к образованию с солями алкандиаммония и перхлоратом этиламмония комплексов состава 1 : 1 и 1 : 2 за счет формирования водородных связей между аммонийными группами и фрагментами 18-краун-6-эфира (схема 3). В случае дитопного связывания бисКСК диаммонийалканов образуются псевдосэндвичевые комплексы состава 1 : 1, характеризующиеся большим гипсохромным сдвигом полосы поглощения ($\Delta\lambda_{max}$ = 21 - 23 нм) и высоким значением константы устойчивости ($\lg K_1$ до 5.92). Высокая селективность к диаммонийным соединениям по сравнению с моноаммонийными позволяет рассматривать бисКСК **4** в качестве оптических молекулярных сенсоров на ионы диаммония.

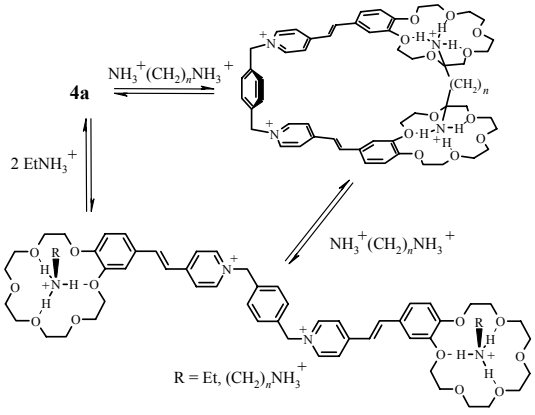


Схема 3. Комплексообразование бисКСК

Для некоторых псевдосэндвичевых комплексов при облучении видимым светом возможно протекание автоФЦП (схема 4) благодаря близости двух этиленовых связей, но с другой стереохимией конечного продукта – производного циклобутана.

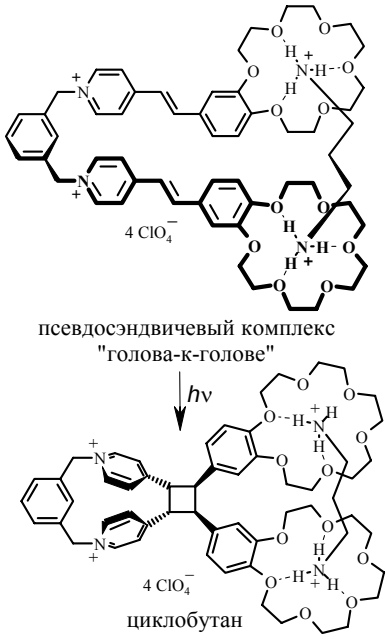


Схема 4. АвтоФЦП в комплексе бисКСК

Эта способность позволяет рассматривать бисстириловые красители также в качестве перспективных компонентов систем записи и хранения информации.

Библиографический список

1. Turshatov A. A., Bossi M. L., Möbius D., Hell S. W., Vedernikov A. I., Gromov S. P., Lobova N. A., Alfimov M. V., Zaitsev S. Yu. “Spectroscopic properties of an amphiphilic styryl pyridinium dye in Langmuir–Blodgett films.” // *Thin Solid Films*. **2005**. *V. 476*. P. 336-339.
2. Ведерников А. И., Громов С. П., Лобова Н. А., Кузьмина Л. Г., Стреленко Ю. А., Ховард Дж. А. К., Алфимов М. В. “Стереоспецифическое [2+2]-автофотоциклоприсоединение в твердой фазе

стирилового красителя, содержащего 18-краун-6-эфирный фрагмент." // *Изв. АН, Сер. хим.* **2005**. № 8. С. 1896-1908.

3. Патент 2278134 РФ "Краунсодержащие стириловые красители с аммонийной группой в боковом заместителе в качестве фоточувствительных соединений, способных превращаться в производные циклобутана, и способы их получения." / Громов С. П., Ведерников А. И., Лобова Н. А., Кузьмина Л. Г., Дмитриева С. Н., Тихонова О. В., Алфимов М. В.; опубл. *БИПМ* **2006**, № 17.
4. Turshatov A. A., Möbius D., Bossi M. L., Hell S. W., Vedernikov A. I., Lobova N. A., Gromov S. P., Alfimov M. V., Zaitsev S. Yu. "Molecular organization of an amphiphilic styryl pyridinium dye in monolayers at the air/water interface in the presence of various anions." // *Langmuir* **2006**. *V. 22.* No. 4. P. 1571-1579.
5. Vedernikov A. I., Sazonov S. K., Loginov P. S., Lobova N. A., Alfimov M. V., Gromov S. P. "Hydrogen bonding- and stacking-induced stereospecific [2+2]-photocycloaddition within a pseudodimeric complex of two styryl dyes." // *Mendeleev Commun.* **2007**. *V. 17*. No. 1. P. 29-31.
6. Kuz'mina L. G., Vedernikov A. I., Lobova N. A., Churakov A. V., Howard J.A. K., Alfimov M. V., and Gromov S. P. «4-Styrylquinolines: synthesis and study of [2+2]-photocycloaddition reactions in thin films and single crystals» // *New. J. Chem.* **2007**. *V. 31*. No. 5. P. 980-994.
7. Лобова Н. А. "Синтез краунсодержащих непредельных соединений и самосборка на их основе с участием водородных связей фоточувствительных супрамолекулярных систем." // *Диссертация кандидата химических наук*, Москва, **2007**.
8. Ведерников А. И., Ушаков Е. Н., Лобова Н. А., Киселев А. А., Алфимов М. В., Громов С. П. "Фоточувствительные молекулярные пинцеты. Сообщение 3. Синтез и гомодитопное комплексообразование бисстирилового красителя, содержащего два краун-эфирных фрагмента, с солями диаммония." // *Изв. АН, Сер. хим.* **2005**. № 3. С. 656-662.
9. Vedernikov A. I., Lobova N. A., Ushakov E. N., Alfimov M. V., Gromov S. P. "Diammonium cation-induced self-assembly into pseudocyclic complex leading to the stereospecific [2+2]-photocycloaddition of crown-containing bis(styryl) dye." // *Mendeleev Commun.* **2005**. *V. 15*. No. 5. P. 173-175.

Авторский указатель

F

Ferlay S. 113

G

Gruner M. 547

H

Habicher W. 547
Hosseini M.W. 113

K

Kyritsakas-Gruber N. 113

А

Абашев Г.Г. 268, 525
Абдрахимова Г.С. 243
Абдрахманова Л.М. 12
Авдонина Д.Ю. 578
Агафонцев А.М. 292
Азаров Д.А. 553
Азев Ю.А. 474
Айнабаев А.А. 132
Алексеев И.Н. 534
Алексеенко Ю.С. 456
Алиев З.Г. 84, 210
Алимбаева А.С. 247
Алимбаева М.Т. 245
Альфонсов В.А. 146
Амосова И.С. 396, 432
Андрейков Е.И. 396
Аникина Л.В. 393
Антипин И.С. 113, 231, 547
Арефьева И.А. 250
Артемьев А.В. 15
Аснин Л.Д. 485
Афонькина Е.С. 252
Ашихмина Е.В. 18

Б

Бажин Д.Н. 255, 338
Бажов И.В. 257
Байбулатова Н.З. 410, 565
Бакулев В.А. 116, 313, 500
Барабанов М.А. 239
Бардасов И.Н. 22
Барков А.Ю. 239
Баронова Т.А. 195
Барташевич Е.В. 282, 459
Басченко Н.Ж. 565
Бегунов Р.С. 229, 492
Безкишко И.А. 341
Безматерных М.А. 474
Безуглый С.О. 456
Белецкая И.П. 186
Беликов М.Ю. 26
Белогорлова Н.А. 128
Бельская Н.П. .. 116, 313, 321, 500
Бердников Е.А 124
Бердников Е.А. 135
Битюкова О.С. 537
Богданов А.В. 215, 260
Богомяков А.С. 204
Бойко А.А. 221
Бокач Н.А. 29, 220
Борисов П.В. 31
Борисова А.П. 263
Борисова Т.Н. 198
Боцман Л.П. 412
Бочарова Е.А. 308
Боярский В.П. 36, 266
Будникова Ю.Г. 449
Будыка М.Ф. 417
Бузыкин Б.И. 260
Бургарт Я.В. 9, 225, 295, 402
Бурдуковский В.Ф. 37
Бурилов А.Р. 42, 60
Бурмакина Н.Е. 39
Бухаров С.В. 65
Бушуева А.Ю. 268
Быстрицкая О.А. 389

В

Вагапова Л.И. 42
Валова М.С. 47, 442
Вараксин М.В. 370
Вараксина Е.Н. 156, 195
Варламов А.В. 198
Вахрин М.И. 153
Ведерников А.И. 122, 584
Вербицкий Е.В. 50
Вигоров А.Ю. 54
Вирзум Л.В. 58, 512
Вихарев Ю.Б. 393
Вихров И.А. 496
Водовозова Е.Л. 186
Волков А.А. 221
Волков П.А. 128, 271
Волошин Я.З. 547
Волошина А.Д. 215
Воронин В.В. 165
Воронина Ю.К. 275
Вшивкова Т.С. 278

Г

Гавришова Т.Н. 417
Газалиев А.М. 247
Газизов А.С. 60
Галайко Н.В. 280
Галеева Э.З. 282
Галиев А.К. 65
Галиуллин А.Ф. 70
Галкин Е.Г. 435
Ганебных И.Н. 221
Гаркушенко А.К. 284, 327
Гейде И.В. 404, 575
Гиниятуллина Г.В. 73, 287
Глухарева Т.В. 399, 404, 479
Глушков В.А. 393, 529
Голубчиков О.А. 169
Гончаров Д.С. 290
Горбунов Е.Б. 282
Горбунова Т.И. 255, 338, 374
Горностаев Л.М. 86, 366
Горшков Н.Б. 292
Горяева М.В. 295, 402
Грабельных В.А. 99
Гринёв В.С. 299
Гришаков А.Н. 309
Гришина Е.П. 76, 305
Гришина М.А. 252, 358
Гришко В.В. 280
Громов С.П. 4, 122, 584
Груздев Д.А. 302
Груздев М.С. 58, 76, 305, 380
Грязнова Т.В. 449
Гусарова Н.К. 128, 271
Гущин П.В. 80

Д

Давлетбаева И.М. 325, 439
Давыдова В.Н. 110
Данилова А.С. 551
де Майере А. 539
Девяшина А.Е. 308
Деев С.Л. 560, 568
Дёмин А.М. 257, 309
Денисламова Е.С. 84
Денисов С.Н. 110
Дерябина Т.Г. 313
Джикия Р.Э. 198
Дзараева Л.Б. 556
Диденко В.В. 316
Димухаметов М.Н. 12
Дину М.И. 335
Дмитриева С.Н. 122
Докичев В.А. 410, 435
Долгушина Л.В. 86
Дорогов М.В. 364
Дорошенко Т. 90
Дубовик С.С. 319
Дьяченко О.А. 263
Дяченко А.Д. 537
Дяченко В.Д. 537

Е

Егорова А.Ю. 299
Егорочкин А.Н. 213
Елаев А.В. 99
Ельцов О.С. 321
Емелина О.Ю. 325, 439
Еранкин С.В. 442, 505
Еремеева Д.Е. 327
Еременко И.Л. 453
Еремин Д.В. 330
Ерёмина М.А. 374
Еремкин А.В. 139
Ермаков А.Е. 235
Ершов О.В. 26, 139, 143

Ж

Жаворонко А.М. 91
Жакина А.Х. 247
Жамбеков З.М. 132
Жанчипова Е.Р. 99
Желтухин В.Ф. 146
Жеско Т.Е. 36
Журавлёва А.В. 332

З

Забелина О.Н. 338
Загидуллин А.А. 341
Зайцев В.П. 94
Закирьянова О.В. 345
Залесов В.В. 319, 389
Запевалов А.Я. 255, 338
Зарудий Ф.А. 565
Земерова А.Н. 442
Земирова И.А. 99
Зенитова Л.А. 70
Зефиров Н.С. 452, 533
Зефирова О.Н. 533
Зимина М.Ю. 101
Зиннуров З.Г. 70
Зобов В.В. 215
Зорина А.В. 347
Зорина Н.В. 349
Зубков Ф.И. 94

И

Иванов А.В. 352, 510
Иванов С.П. 243, 345
Иванова Н.И. 271
Иванова Н.М. 514
Иванцова М.Н. 355
Ившина Н.Н. 358
Исабаева Г.М. 103, 361
Исакова И.С. 399
Ишметова Р.И. 358, 553
Ишмуратов Г.Ю. 412

К

Кабиева С.К. 446
Кажева О.Н. 263
Казаков В.П. 471
Казакова О.Б. 287
Каландадзе Л.С. 496
Калатозишвили А. 90
Калинин В.Н. 257, 302, 309
Калинина Т.А. 399
Карабанова М.В. 364
Каргина О.И. 366
Карпов А.А. 368
Катаева О.Н. 146
Кацадзе Е. 90
Качер М.К. 368
Кашемиров Б.А. 146
Каюкова О.В. 22
Кивилева А.Ю. 330
Ким Д.Г. 332, 544
Кирилюс И.В. 514
Кириченко В.Е. 374
Клементьева С.В. 106
Кобцов С.Н. 110
Ковалев И.С. 377
Ковыгин Ю.А. 347
Кодесс М.И. 239, 467, 534
Кожевников Д.Н. 384, 464
Козлов А.В. 380
Козлова М.Н. 113
Кокжалова Б.З. 446
Кокшаров А.В. 116
Колесов С.В. 207
Колкер А.М. 380
Колобов А.В. 163, 563
Колонцова А.Н. 355
Кондратьева О.В. 426
Кондратюк Д.В. 122
Коновалов А.И. 12, 39, 42, 60, 65, 113, 156, 195, 231, 260, 547, 570
Кононенко В.И. 505
Копчук Д.С. 384
Коробко С.В. 547
Коротаев В.Ю. 239
Корсаков М.К. 364
Корчевин Н.А. 99
Корюкова А.А. 332
Корягина Н.Н. 389
Корякова О.В. 47, 442
Косолапова Л.С. 124
Костерина М.Ф. 391
Костин А. 195
Костюченко А.С. 290
Кофанов Е.Р. 551
Кочетова Н.А. 313
Крайнова Г.Ф. 393
Красмик Н.А. 517
Красников С.В. 368
Красникова О.В. 396
Краснов В.П. 54, 257, 302, 309
Красовская Г.Г. 551
Криволапов Д.Б. 215
Кропотина П.Е. 399, 404, 575
Крылов Е.Н. 58, 512
Крыльский Д.В. 521
Крысин М.Ю. 490
Кудякова Ю.С. 402
Кузнецов М.А. 165
Кузнецова А.С. 308
Кузнецова О.В. 213
Кузьмина Л.Г. 122, 584
Куимов В.А. 128
Кукушкин В.Ю. 220
Кулаков И.В. 103, 132, 361
Кулакова Е.В. 514
Куляшова А.Е. 404, 575
Кумеев Р.С. 76
Куранов Я.Г. 110
Курбангалиева А.Р. 124, 135
Куропатов В.А. 106, 193
Кучин А.В. 18, 193, 534

Л

Лаева А.А. 542
Лалова А.С. 407
Ланина С.А. 36
Ларионов Л.П. 221
Латыпова Д.Р. 410
Латыпова Л.З. 135
Лахина А.Е. 582
Леванова Е.П. 99
Левит Г.Л. 257, 302, 309
Левковская Г.Г. 180, 183, 482
Легостаева Ю.В. 412
Леденёва И.В. 316
Леннике П. 341
Летунов В.И. 416
Лефедова О.В. 424
Ли В.М. 417
Либерман М.М. 521
Липин К.В. 139, 143
Липунова Г.Н. 542
Литвинов И.А. 215, 275
Лобов А.Н. 420
Лобова Н.А. 584
Лодочникова О.А. 124, 135, 275
Лопаткин Е.В. 424
Лукичева Н.А. 426
Лукьяненко А.П. 430
Лукьянов Б.С. 456
Лукьянова М.Б. 456
Любунь Е.В. 299
Ляпкин А.А. 432

М

Майданова А.В. 435
Майорова О.А. 278, 393
Макара Н.С. 565
МакКенна Ч.Е. 146

Максимова В.Н. 143
Максютова Л.З. 410
Малышева С.Ф. 15, 128
Малькина А.Г. 263
Марков В.Ф. 474
Маркова М.В. 407, 531
Масливец А.Н. 84, 210
Матерн А.И. 553
Медведева Н.Р. 437
Мельникова И.А. 325, 439
Меньшиков С.Ю. 330
Метлушка К.Е. 146
Мехаев А.В. 149, 235
Микушина Ю.В. 442
Милюков В.А. 341
Минаева Е.В. 446
Мингалеев Н.З. 70
Миргородская А.Б. 570
Миронов В.Ф. . 12, 156, 195, 215, 260
Миронов М.А. 355
Митрасов Ю.Н. 426
Михайлов Д.Ю. 449
Михайлова Н.М. 94
Михайловский А.Г. 153
Михаленок С.Г. 518
Мишинкин В.Ю. 345
Мокрушин В.С. 321, 355, 474
Моржерин Ю.Ю. .. 321, 391, 399, 404, 479, 575
Морозов А.С. 452
Морозова Л.В. 407, 531
Мошкин В.С. 467
Муравьев А.А. 547
Муринов Ю.И. 243, 345
Мусин Л.И. 260
Мусихина А.А. 453, 581
Муханов Е.Л. 456

Н

Наумов М.И. 160
Немтарев А.В. 156
Нестерова А.В. 553
Низова И.А. 54
Никитин Д.А. 416
Никифорова М.Е. 453
Никулов Д.К. 459
Новиков Р.А. 461
Новиков Ю.Е. 464
Новожилов Ю.В. 364
Носова Э.В. 542
Носырева В.В. 263
Нуркенов О.А. 103, 132, 247, 361
Нурмаганбетова М.Т. 446
Нючев А.В. 160

О

Обухова Т.А. 368
Обыденнов К.Л. 391
Овчаренко В.И. 204
Овчинников К.Л. 31
Овчинникова И.Г. 47, 201
Ольшевская В.А. ... 257, 302, 309
Осина И.О. 471
Остахов С.С. 471
Остроухова О.И. 474

П

Павленко А.А. 476
Палюлин В.А. 452
Панфилов С.Т. 163
Панькова А.С. 165
Первова М.Г. .. 221, 235, 338, 374
Пестов А.В. 149
Петров Л.А. 330, 442, 505
Пимков И.В. 169
Платонова А.Ю. 479
Плахтинский В.В. 563
Подъячев С.Н. 39, 65
Полыгалова Н.Н. 153
Попов А.В. 180, 482
Постников Л.С. 483
Поташова Н.И. 417
Потемкин В.А. 252, 358
Проскурнина М.В. 533
Пудовик М.А. 42, 60

Р

Рассадин В.А. 172
Решетова Е.Н. 485
Рожкова Ю.С. 177, 487
Розенцвейг Г.Н. 180
Розенцвейг И.Б. 180, 482
Романенко Г.В. 204
Романов П.С. 490
Романова Е.В. 490
Рубцов А.Е. 319, 389
Рубцова С.А. 18, 193, 534
Рудякова Е.В. 183
Русинов В.Л. . 370, 377, 437, 453, 560, 568, 581, 582
Русинов Г.Л. ... 47, 201, 252, 282, 358, 553
Руссавская Н.В. 99
Рызванович Г.А. 229, 492
Рящин О.Н. 456

С

Сабанов В.Х. 556
Савинова Н.П. 426
Савичева Е.А. 36
Савосик В.А. 183
Сагитдинова Х.Ф. 410
Сагитуллина Г.П. 284, 327
Садкова Д.Н. 146
Сайфина Л.Ф. 275
Сакилиди В.Т. 517
Салоутин В.И. ... 9, 225, 235, 255, 295, 338, 374, 402
Салькеева Л.К. 446
Самсония Ш. 90
Сангаранараянан М.В. 36, 266
Сапегин А.В. 496
Сапожникова С.Г. 500
Сараева Т.А. 503
Сахаров В.Н. 496
Селезнев А.С. 505
Семенычев Е.В. 364
Сенотрусова Е.Ю. 349, 507
Сигаева Н.Н. 207
Сидоров А.А. 453
Синяшин О.Г. 341, 449
Ситников Н.С. 186
Скитальцева Е.В. 352, 510
Скрипченко Г.С. 529
Слепухин П.А. 534, 553
Смелова Т.В. 512
Смирнов А.В. 496
Смирнова И.Е. 190
Смирнова М.В. 321
Смолина И.Н. 426
Соболева Е.А. 514
Соколов В.В. 172, 539
Соколова И.В. 91
Соколова М.С. 366
Солдатова А.С. 517
Соловьева С.Е. 113, 547
Сорокина И.В. 287
Соснина В.В. 551
Сосновских В.Я. 239, 467
Сосонюк С.Е. 533
Спирихин Л.В. 243, 345, 420
Стасевич О.В. 518
Стойков И.И. 231
Столповская Н.В. 521
Стомпелев И.Е. 523
Судакова С.Н. 39, 65
Судариков Д.В. 193
Султанова Л.М. 446
Султанова Р.М. 435
Сурикова О.В. 153
Суханов П.П. 70
Сюткин Р.В. 525
Сякаев В.В. 39, 42, 65

Т

Тарантин А.В. 529
Таргамадзе Н. 90
Татаринов Д.А. 195
Татаринова И.В. 531
Татиева А.Б. 446
Теренин В.И. 284
Терещенко Д.С. 533
Тимченко О.В. 91
Тимшина А.В. 534
Титов А.А. 198
Титова Ю.А. 201
Ткачёв Р.П. 537

Ткачёва В.П. 537
Токарева М.И. 355
Толмачева И.А. 280
Толмачёва И.А. 558
Толстиков А.Г. 529, 558
Толстиков Г.А. 287
Толстиков С.Е. 204
Толстикова Т.Г. 287
Томашевский А.А. 172, 250, 539
Томашенко О.А. 539
Томилов Ю.В. 435, 461
Трашахова Т.В. 542
Третьяков Е.В. 204
Третьякова Е.В. 101
Трофимов Б.А. 128, 263, 271
Тункина Е.С. 442
Турдыбеков Д.М. 132
Турдыбеков К.М. 132
Тюрина Т.В. 544
Тюфтин А.А. 547

У

Улитин М.В. 424
Уломский Е.Н. 437, 560
Утепова И.А. . 370, 453, 581, 582
Утяшева Г.В. 207
Ушаков Е.Н. 584

Ф

Фазылов С.Д. 103, 361
Фаляхов И.Ф. 570
Федоров А.Ю. 186
Фёдоров А.Ю. 160
Федоров И.А. 416
Федорова О.В. 47, 201, 252
Фисюк А.С. 290
Фролова Л.Л. 534
Фролова М.А. 426

Х

Хакимов М.С. 60
Халанский К.Н. 456
Халтурина В.В. 210
Хамалетдинова Н.М. 213
Харитонова А.В. 549
Харитонова Н.И. 60
Хасиятуллина Н.Р. 215
Хей-Хоккинс Е. 341
Хисамутдинова Р.Ю. 565
Хонина Т.Г. 221
Хорошилов Г.Е. 503
Христолюбова Т.А. 496
Хрусталёв Д.П. 217
Худина О.Г. 225

Ц

Циулин П.А. 551
Цховребов А.Г. 220

Ч

Чарушин В.Н. ...9, 257, 358, 542, 573
Червонова У.В. 76, 305
Черданцева Е.В. 553
Черкасов В.К. 106, 193
Чечурина В.В. 442
Чигорина Е.А. 556
Чигорина Т.М. 556
Чижов Д.Л. 573
Чиквадзе И. 90
Чмутова Г.А. 124, 135
Чупахин О.Н. 221, 235, 282, 302, 370, 374, 377, 453, 560, 568, 581, 582
Чупова И.А. 505

Ш

Шабунина О.В. 578
Шавырин А.С. 160
Шадрина Е.В. 221
Шатунова Д.В. 404, 575
Шаяхметова А.Х. 412
Шелепенькина Л.Н. 558
Шемякина О.А. 263
Шестакова Т.С. 560, 568
Шетнев А.А. 563
Шихалиев Х.С. 316, 347, 490, 521
Шишкин Д.В. 420, 565
Шишмаков А.Б. 442
Шкляев Ю.В... 84, 177, 210, 278, 487, 549
Шкляева Е.В. 268, 525
Шкодич В.Ф. 325, 439
Шманина Е.А. 459
Штыков С.Н. 110
Шулаева М.М. 275
Шулишов Е.В. 461

Щ

Щегольков Е.В. 225

Ю

Юрпалова И.В. 568

Я

Яковлева М.П. 412
Яковлева Ю.С. 229, 492
Янтемирова А.А. 231
Яснова Е.С. 239
Ятлук Ю.Г. 149, 235
Яцкевич Е.А. 570
Ячевский Д.С. 573