

В. Р. Ахметова^{1*}, Н. С. Ахмадиев¹, Е. С. Мещерякова¹,
Л. М. Халилов¹, А. Г. Ибрагимов¹

**МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
(СУЛЬФАНИЛАЛКИЛ)ЗАМЕЩЁННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Многокомпонентной реакцией ацетилацетона с формальдегидом и S-нуклеофилами (H_2S , 1,2-этандитиолом) в присутствии кислот Льюиса с последующим взаимодействием *in situ* с гидразином или гидроксиламином осуществлён одnoreакторный синтез 4,4'-[метан(этан-1,2)диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметил-1*H*-пирозолов) и 4,4'-[этан-1,2-диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметилизоксазола). Одnoreакторный синтез оксофункционализированных дитиана и дитиепана реализуется многокомпонентной реакцией малонового эфира с формальдегидом и S-нуклеофилами (H_2S , 1,2-этандитиолом) в присутствии кислот Льюиса. Некоторые из полученных соединений проявляют фунгицидную активность в отношении микроскопических грибов, вызывающих болезни растений.

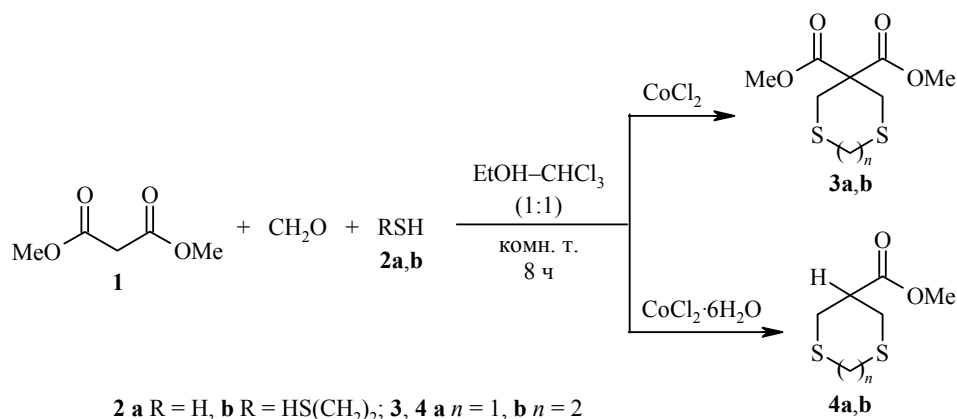
Ключевые слова: азагетероциклы, 1,3-дикарбонильные соединения, кислоты Льюиса, N,S-нуклеофилы, биологическая активность, многокомпонентная реакция, катализ, PCA.

Известно, что оксофункционализированные дитиацикланы – 1,3-дитиоланы и 1,3-дитианы проявляют гепатопротекторную, иммуномодулирующую и цитотоксическую активность [1, 2]. Рациональный синтез этих соединений реализуется посредством многокомпонентных реакций (МКР) 1,3-дикарбонильных соединений с двухкомпонентными системами $(CH_2)_2Br_2-CS_2$ и CH_2O-H_2S по α -метиленовому положению в присутствии $Ca(OH)_2$ и K_2CO_3 (2 моль. экв.) в качестве промоторов [3, 4].

Вместе с тем МКР гетероциклизации 1,3-дикарбонильных СН-кислот осуществляется аминотетилированием по Манниху с CH_2O и анилином в присутствии 5 моль. % $FeCl_3$ с образованием гексагидропиримидинов [5, 6], а также имеются примеры каталитической МКР гетероциклизации 1,3-дикарбонильных соединений в енольной форме с ароматическими или α,β -ненасыщенными альдегидами и анилинами [7–11].

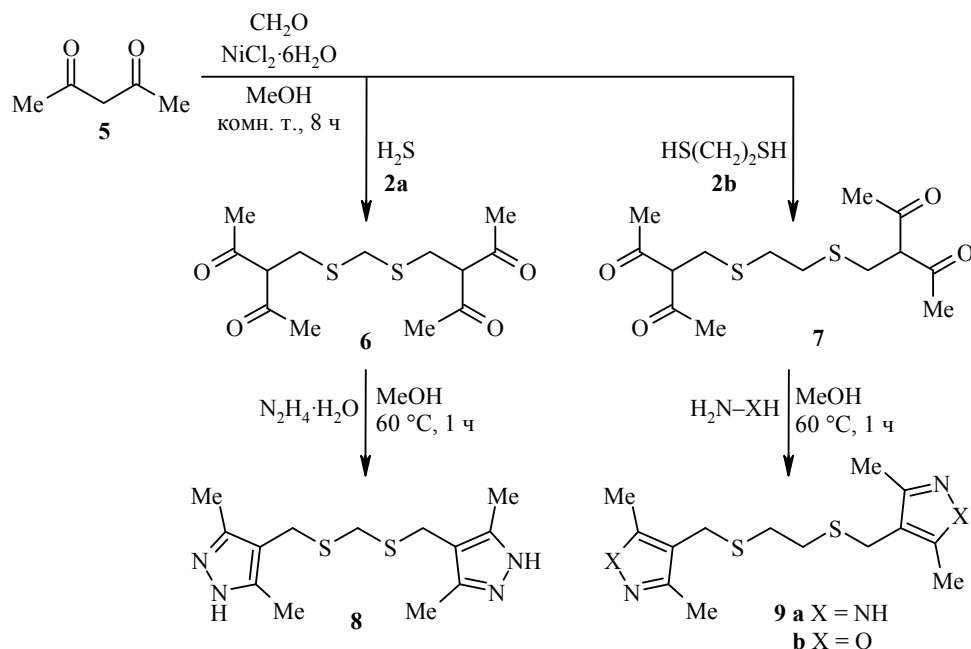
Недавно нами показано [12], что использование катализа в МКР 1,3-дикарбонильной СН-кислоты – малонового эфира **1** – с CH_2O и S-нуклеофилами **2a,b** позволяет осуществить синтез новых тригетероциклов **3a,b**, **4a,b**, обладающих биологической активностью.

Так, малоновый эфир **1** в присутствии кислот Льюиса (5 моль. % $CoCl_2$, $FeCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $AlCl_3$) при комнатной температуре активно взаимодействует по метиленовой группе с формальдегидом и SH-кислотами **2a,b** – сероводородом и 1,2-этандитиолом – с образованием дитиана **3a** и дитиепана **3b**, содержащих две эфирные группы. Характерно, что эта реакция в присутствии кристаллогидратов солей ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $CoCl_2 \cdot 6H_2O$) проходит с образованием моноэфиров **4a,b** [12]. Гетероциклы **3b**, **4a,b** проявляют фунгицидную активность по отношению к микромицетам патогенных грибов *Bipolaris sorokiniana* и *Botrytis cinerea*, вызывающих, как известно [13, 14], заболевания сельскохозяйственных растений.



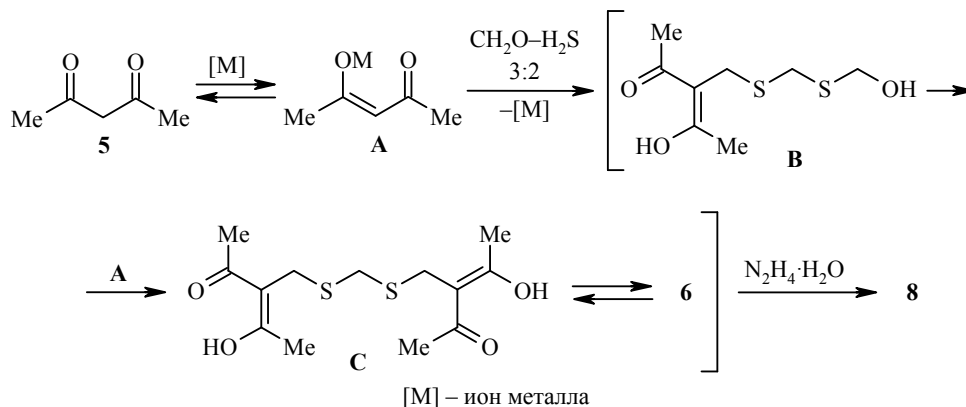
С целью развития методики синтеза гетероциклов на основе вышеупомянутой реакции и получения новых производных аза(тия)гетероциклов в настоящей работе изучена катализируемая кислотами Льюиса МКР ацетилацетона (**5**) с альдегидами (CH_2O , 4-фторбензальдегидом), S- и N-нуклеофилами (сероводородом, 1,2-этандитиолом, 2-аминоэтантиолом, 2-аминоэтанолом, гидразином, гидроксиламином).

Мы установили, что МКР ацетилацетона (**5**) и CH_2O с H_2S или 1,2-этандитиолом в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса, в отличие от диметилмалоната, приводит к селективному образованию линейно-связанных бисдикетонов **6** и **7**. Последние под действием гидразингидрата *in situ* трансформируются в соответствующие 4,4'-[метан(этан-1,2)диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметил-1H-пиразолы) (**8**), (**9a**). Между тем реакция промежуточных бисдикетонов *in situ* с гидроксиламином селективно проходит только в случае соединения **7** с образованием 4,4'-[этан-1,2-диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметил)изоксазола (**9b**).



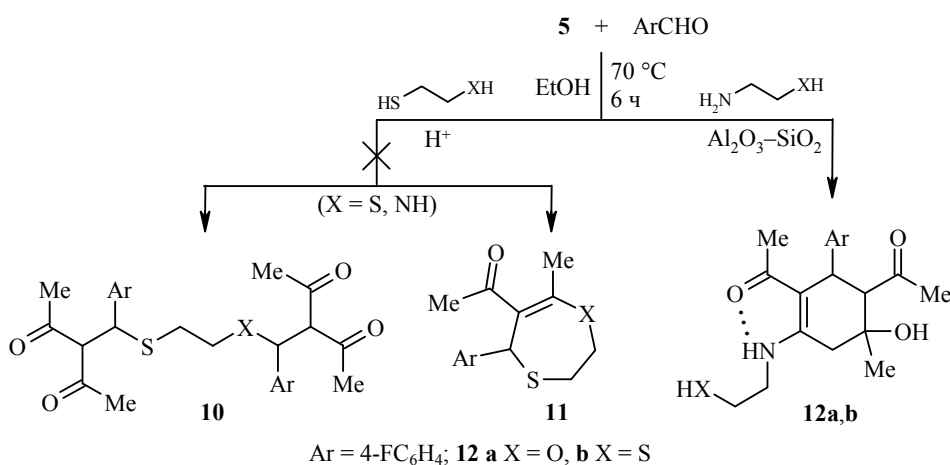
Выходы соединений **8**, **9a,b** в зависимости от катализатора увеличиваются в ряду $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Очевидно, в присутствии ионов металла МКР реализуется через енольную форму **A** с последующим образованием тиометилированных интермедиатов **B** и **C**. Последний под действием гидразина при 60 °С трансформируется в целевой гетероцикл **8**.

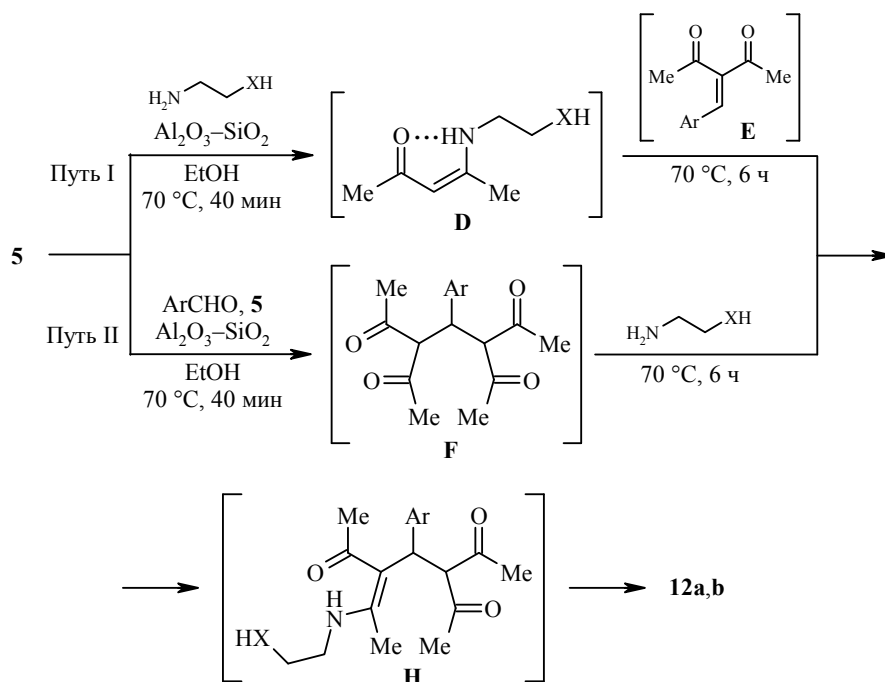


Таким образом одnoreакторным методом осуществляется конденсация двух молекул дикетона **5**, двух молекул CH_2O , молекулы SH-кислоты и двух молекул N- и O-бинуклеофилов. Следует отметить, что промежуточные соединения **6** и **7** были выделены в индивидуальном виде из реакционной смеси на стадии взаимодействия дикетона **5** с CH_2O и SH-кислотами.

Использование в данной реакции *para*-фторбензальдегида вместо CH_2O оказалось безуспешным. В присутствии кислот Льюиса и кислот Брэнстеда нам не удалось получить целевые линейно связанные бисдикетоны **10** или гетероциклические соединения со структурой **11**. Однако в случае МКР ацетилацетона (**5**) с *para*-фторбензальдегидом и амбидентными нуклеофилами 2-аминоэтанолом и 2-аминоэантиолом, последние ведут себя исключительно как N-нуклеофилы. В результате в присутствии $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ (10 вес. % по отношению к ацетилацетону), независимо от порядка введения реагентов, образуются продукты карбоциклизации: 1,5-диацетил-2-(2-гидроксиэтил)-амино-4-метил-6-(4-фторфенил)циклогексен-4-ол (**12a**) и 1,5-диацетил-2-(2-меркаптоэтил)амино-4-метил-6-(4-фторфенил)циклогексен-4-ол (**12b**). В литературе есть сведения о карбоциклизации дикетона **5** с участием α - и γ -SH-кислотных реакционных центров субстрата в МКР аминометилирования [16] и в реакциях с енаминами [17–19].



Имеется предположение [20], что образование карбоциклических продуктов **12a,b** происходит благодаря взаимодействию дикетона **5** с N-нуклеофилом и далее промежуточный енамин **D**, стабилизированный водородной связью NH...O, реагирует с продуктом Кнёвенагеля **E**, образуя интермедиат **H**, который подвергается внутримолекулярной альдольной конденсации по γ -СН-кислотному положению и оксофункции (путь I).



Другой маршрут (путь II), на наш взгляд, реализуется при изменении порядка смешивания реагентов через домино-реакцию Кнёвенагеля–Михаэля с получением интермедиата **F**, который в результате нуклеофильного замещения 1,2-аминоэтанолом(тиолом) даёт ключевой интермедиат **H**, который далее трансформируется в карбоциклы **12a,b**. Следует отметить, что выходы продуктов **12a,b** оказываются выше при порядке смешивания реагентов, соответствующему пути I.

Мы попробовали ввести ацетоуксусный эфир в МКР с альдегидами и S-нуклеофилами в присутствии 5 моль. % FeCl₃·6H₂O в аналогичных условиях. Однако обнаружилось, что конверсия ацетоуксусного эфира составляет лишь 2–3%. Катализ солями CoCl₂·6H₂O или NiCl₂·6H₂O повышает конверсию до 20%, но при этом снижается селективность реакции. Продукты реакций ацетоуксусного эфира, соответствующие вышеописанным для дикетона **5** схемам, выделить не удалось.

Строение соединений **6–8**, **9a,b**, **12a,b** установлено на основании данных спектроскопии ИК и ЯМР ¹H и ¹³C, в том числе 2D-экспериментов (COSY, HSQS, HMBC), а также масс-спектрометрии MALDI TOF/TOF. Структура соединений **9a,b**, **12a** подтверждена также методом PCA (рис. 1, 2).

Согласно данным PCA соединения **9a,b** кристаллизуются в моноклинной кристаллической системе. В обоих соединениях фрагмент S–C–C–S плоский, о чём свидетельствуют значения торсионных углов S(1)–C(8)–C(8')–S(1') (для соединения **9a**) и S(1)–C(7)–C(7')–S(1') (для соединения **9b**) равные 180° (рис. 1).

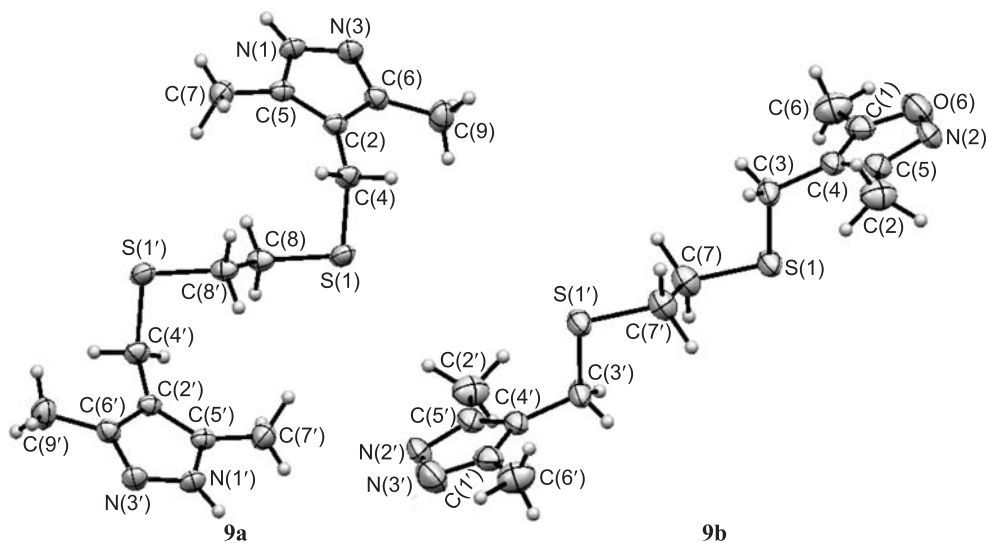


Рис. 1. Кристаллическая структура соединений **9a,b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

На основании данных PCA установлено, что диметилпирролиновые (соединение **9a**) и диметилизоксазолиновые (соединение **9b**) циклы имеют *транс*-конфигурацию относительно фрагмента S–C–C–S.

В структуре соединения **12a** циклогексанный цикл принимает конформацию "софа" (рис. 2). Фторфенильный заместитель при атоме C(5) псевдоаксиально ориентирован относительно плоскости циклогексанового цикла. Для структуры соединения **12a** отмечено также наличие внутримолекулярной водородной связи O(3)···H–N(8), длина которой составляет 1.826 Å.

В спектре ЯМР HSQC биспиразола **9a** синглет метильных протонов при 2.13 м. д. даёт кросс-пик с сигналом атомов углерода при 10.9 м. д., сигнал атомов углерода этиленового фрагмента при 31.7 м. д. коррелирует с синглетом протонов при 2.60 м. д., а сигналу атомов углерода метиленовых групп между атомами S и пиразольными циклами (α -CH₂) при 24.7 м. д. соответствует синглет протонов при 3.56 м. д.

Для соединения **9b** гетероядерная корреляция в эксперименте HMBC имеет выраженные кросс-пики между сигналом протонов метильных групп 3,3'-CH₃ при 2.19 м. д. и сигналами атомов углерода C-5,5' (159.7 м. д.), C-4,4'

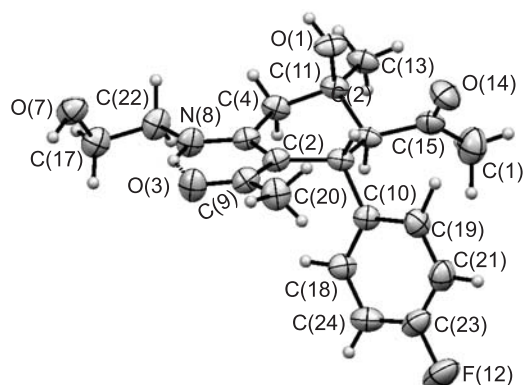


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **12a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

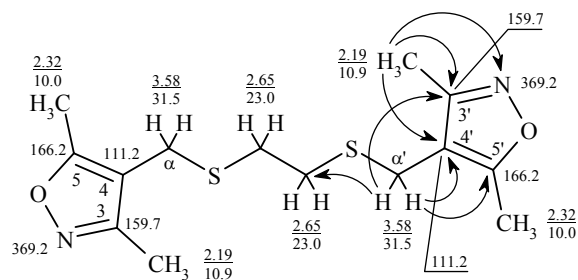


Рис. 3. Гетероядерные ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N спин-спиновые взаимодействия в спектре НМВС соединения **9b**

(111.2 м. д.) и сигналом атомов азота изоксазольного кольца (рис. 3). Наблюдаются также кросс-пики между сигналом α -метиленовых протонов при 3.58 м. д. и сигналами атомов углерода $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ (31.5 м. д.), C-4,4' (111.2 м. д.), C-5,5' (159.7 м. д.) и C-3,3' (166.2 м. д.), что подтверждает структуру 4,4'-[этан-1,2-диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметилизоксазола) (**9b**).

Среди синтезированных соединений линейно связанный бисдикетон **7** проявляет фунгицидную активность по отношению к микромицетам патогенного гриба *Botrytis cinerea*, тогда как биспиразол **9a** и бисизоксазол **9b** подавляют развитие *Rhizoctonia solani* в концентрациях от 0.1 до 1.0% в ДМФА. Следует отметить, что с увеличением концентрации действующих веществ увеличивается площадь зоны подавления грибов, при этом ДМФА не оказывает отрицательного воздействия на развитие грибов. Соединение **9b** в концентрации 1–2% в ДМФА оказывает фунгистатическое действие на *B. sorokiniana*, выражающееся в препятствии формированию конидиогенных структур гриба.

Таким образом, в отличие от описанного ранее получения тиаетероциклов в катализируемой кислотами Льюиса реакции малонового эфира с CH_2O и S-нуклеофилами, ацетилацетон в схожих условиях образует бис-1,3-дикетоны, линейно связанные сульфанилметиленовыми звеньями. В итоге разработан новый многокомпонентный синтез, основанный на получении указанных промежуточных бис-1,3-дикетонов реакцией ацетилацетона с формальдегидом и S-нуклеофилами (H_2S , 1,2-этандитиолом) в присутствии 5 моль. % $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Последующее взаимодействие *in situ* с гидразином или гидроксиламином позволило получить азагетероциклы, обладающие фунгицидной активностью: 4,4'-[метан(этан-1,2)диилбис-(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметил-1H-пиразол) и 4,4'-[этан-1,2-диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметилизоксазол).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Vertex-70V в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 400 (400, 100 и 376 МГц соответственно, соединения **6**, **7**, **12a**) и Bruker Avance III HD 500 (500, 125 и 470 МГц соответственно, остальные соединения). Спектр ЯМР соединения **9b** (в эксперименте НМВС ^{15}N - ^1H) зарегистрирован на спектрометре Bruker Avance 500 (50 МГц). Растворитель CDCl_3 (соединения **6**, **7**) или DMSO-d_6 (остальные соединения), внутренний стандарт для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C – ТМС, для спектров ЯМР ^{19}F – CFCl_3 (0.0 м. д.), для спектров ЯМР ^{15}N – мочевины (0.0 м. д.). Гомо- и гетероядерные двумерные эксперименты выполнены с использованием стандартных импульсных последовательностей фирмы Bruker. Масс-спектры записаны на приборе Autoflex III MALDI TOF/TOF фирмы Bruker. Элементарный

анализ выполнен на элементном анализаторе фирмы Karlo Erba 1106. Количественное определение серы проведено по методу Шонигера [21]. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617. ГЖХ продуктов реакции для соединений **6**, **7**, **12a,b** проведена на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором, неподвижная фаза SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-HMDS (насадочная стальная колонка 2400 × 3 мм, программирование температуры 50–270 °С, 8 град./мин, газ-носитель гелий). Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент гексан–CHCl₃–EtOAc, 1:1:4 (соединения **6**, **7**, **8**, **9a,b**) или гексан–EtOAc, 1:4 (соединения **12a,b**), проявление парами иода. Катализатор Al₂O₃–SiO₂ получен по методике [15].

Микроскопические грибы, использованные в качестве тест-культур, взяты из коллекции микроорганизмов Института биологии УНЦ РАН. Оценка фунгицидной активности определена методом диффузии в агар [22].

Каталитическое тиометилирование ацетилацетона (5) формальдегидом и сероводородом. В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, снабженный газоподводящей трубкой, при комнатной температуре помещают 2.21 мл (30 ммоль) 37% водного раствора формальдегида и пропускают 0.45 л (20 ммоль) газообразного H₂S в течение 30 мин. Затем добавляют 5 мл MeOH, 2.06 мл (20 ммоль) ацетилацетона (**5**) и 0.12 г (0.5 ммоль) NiCl₂·6H₂O, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Продукты реакции экстрагируют EtOAc, экстракт сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Целевой продукт (соединение **6**) выделяют колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент гексан–CHCl₃–EtOAc, 1:1:4).

Бис[(2-ацетил-3-оксобутил)сульфанил]метан (6). Выход 2.58 г (85%). Жёлтое масло. n_D^{20} 1.5124. ИК спектр, ν , см⁻¹: 721 (C–S), 1074 (C–O), 1420 (CH₂–), 1726 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.12 (12H, с, 4CH₃); 2.79–2.84 (4H, м, 2SCH₂CH); 3.65 (2H, т, J = 6.4, 2SCH₂CH); 4.32 (2H, уш. с, SCH₂S). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.3 (CH₃); 29.6 (SCH₂CH); 33.3 (SCH₂S); 69.2 (SCH₂CH); 192.7 (CO). Найдено, m/z : 327.2412 [M+Na]⁺. C₁₃H₂₀O₄S₂Na. Вычислено, m/z : 327.4173. Найдено, %: C 50.92; H 6.44; S 20.91. C₁₃H₂₀O₄S₂. Вычислено, %: C 51.29; H 6.62; S 21.06.

Каталитическое тиометилирование ацетилацетона (5) формальдегидом и 1,2-этандитиолом. В сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, в атмосфере аргона при комнатной температуре помещают 1.47 мл (20 ммоль) 37% водного раствора формальдегида, 0.84 мл (10 ммоль) 1,2-этандитиола и перемешивают в течение 30 мин, после чего добавляют 5 мл MeOH, 2.06 мл (20 ммоль) ацетилацетона (**5**) и 0.12 г (0.5 ммоль) NiCl₂·6H₂O. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, затем фильтруют через слой SiO₂, фильтрат сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Целевой продукт (соединение **7**) выделяют колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент гексан–CHCl₃–EtOAc, 1:1:4).

1,2-Бис[(2-ацетил-3-оксобутил)сульфанил]этан (7). Выход 2.58 г (81%). Белые иглы. Т. пл. 138–140 °С (CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 724 (C–S), 1020 (C–O), 1418 (CH₂–), 1691 (C=O), 3434 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (12H, с, 4CH₃); 2.80 (4H, с, SCH₂CH₂S); 3.51 (4H, уш. с, 2SCH₂CH); 16.74 (2H, с, OH)*. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.7 (CH₃); 30.4 (2SCH₂CH); 32.3 (SCH₂CH₂S); 106.2 (2COCHCO (енольная форма)); 191.8 (C=O). Найдено, m/z : 341.2553 [M+Na]⁺. C₁₄H₂₂O₄S₂Na. Вычислено, m/z : 341.4438. Найдено, %: C 52.46; H 6.80; S 20.49. C₁₄H₂₂O₄S₂. Вычислено, %: C 52.80; H 6.96; S 20.14.

Синтез бис(3,5-диметил)-1H-пиразолов 8, 9a и бис(3,5-диметил)изоксазола 9b (общая методика). К реакционной смеси, полученной по вышеуказанной методике синтеза соединений **6**, **7**, не выделяя промежуточный бисдикетон, небольшими порциями добавляют 1.23 мл (25 ммоль) N₂H₄·H₂O или 1.74 г (25 ммоль) H₂NOH·HCl. Смесь перемешивают при 60 °С в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H₂O (2 × 15 мл), сушат на воздухе.

* Сигнал преобладающей енольной формы соединения **7**. Сигнал метинового протона COCHCO не проявляется.

4,4'-[Метандиилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметил-1H-пиразол) (8). Выход 2.25 г (76%). Белый порошок. Т. пл. 256–258 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 719 (C–S), 1051 (C–N), 1675 (C=C), 3427 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.97 (12H, с, 4CH₃); 3.32 (4H, с, 2SCH₂(пиразол)); 3.47 (2H, с, SCH₂S); 11.87 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.1 (CH₃); 17.2 (SCH₂(пиразол)); 24.8 (SCH₂S); 113.2 (C-4,4'); 141.0 (C-3,5,3',5'). Найдено, m/z : 314.1147 [M+H₂O]⁺. C₁₃H₂₂N₄OS₂. Вычислено, m/z : 314.4721. Найдено, %: C 52.85; H 6.39; N 18.62; S 22.04. C₁₃H₂₀N₄S₂. Вычислено, %: C 52.67; H 6.80; N 18.90; S 21.63.

4,4'-[Этан-1,2-диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметил-1H-пиразол) (9a). Выход 2.73 г (88%). Белые иглы. Т. пл. 281–283 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 701 (C–S), 1048 (C–N), 1660 (C=C), 3436 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (12H, с, 4CH₃); 2.60 (4H, с, SCH₂CH₂S); 3.56 (4H, с, 2SCH₂(пиразол)); 11.93 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.9 (CH₃); 24.7 (SCH₂(пиразол)); 31.7 (SCH₂CH₂S); 111.1 (C-4,4'); 141.0 (C-3,5,3',5'). Найдено, m/z : 311.3568 [M+H]⁺. C₁₄H₂₃N₄S₂. Вычислено, m/z : 311.4914. Найдено, %: C 53.95; H 7.43; N 18.29; S 20.31. C₁₄H₂₂N₄S₂. Вычислено, %: C 54.16; H 7.14; N 18.05; S 20.65.

4,4'-[Этан-1,2-диилбис(сульфандиилметандиил)]бис(3,5-диметил-1,2-оксазол) (9b). Выход 2.62 г (84%). Бесцветные иглы. Т. пл. 154–156 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 739 (C–S) 882 (C–N), 1193 (C–O), 1421 (CH₂–), 1635 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (6H, с, 2CH₃); 2.32 (6H, с, 2CH₃); 2.65 (4H, с, SCH₂CH₂S); 3.58 (4H, с, 2SCH₂(изоксазол)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.0 (CH₃); 10.9 (CH₃); 23.0 (SCH₂(изоксазол)); 31.5 (SCH₂CH₂S); 111.2 (C-4,4'); 159.7 (C-5,5'); 166.2 (C-3,3'). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: 369.2. Найдено, m/z : 313.2891 [M+H]⁺. C₁₄H₂₁N₂O₂S₂. Вычислено, m/z : 313.4608. Найдено, %: C 53.61; H 6.73; N 9.14; S 20.31. C₁₄H₂₀N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 53.82; H 6.45; N 8.97; S 20.52.

Каталитическое тиометилирование ацетилацетона (5) формальдегидом и N,S-бинуклеофилами (общая методика). А. В стеклянный реактор помещают 0.52 мл (5 ммоль) ацетилацетона (5), 5 мл EtOH, небольшими порциями добавляют 0.30 мл (5 ммоль) 2-аминоэтанола или 0.39 г (5 ммоль) 2-аминоэтантиола, 0.05 г Al₂O₃–SiO₂, перемешивают при 70 °С в течение 40 мин. Затем в атмосфере аргона добавляют 0.54 мл (5 ммоль) *n*-фторбензальдегида и 0.52 мл (5 ммоль) ацетилацетона (5), смесь перемешивают при 70 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой SiO₂, фильтрат сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Целевые соединения **12a,b** очищают колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан–EtOAc, 1:4).

Б. В стеклянный реактор помещают 1.04 мл (10 ммоль) ацетилацетона (5), 5 мл EtOH, в атмосфере аргона прикапывают 0.54 мл (5 ммоль) *n*-фторбензальдегида, добавляют 0.05 г Al₂O₃–SiO₂ и перемешивают при 70 °С в течение 40 мин. Затем приливают 0.30 мл (5 ммоль) 2-аминоэтанола или 0.39 г (5 ммоль) 2-аминоэтантиола, перемешивают при температуре 70 °С в течение 6 ч. Целевые соединения **12a,b** выделяют аналогично методу А.

1,5-Диацетил-2-(2-гидроксиэтил)амино-4-метил-6-(4-фторфенил)циклогексен-4-ол (12a). Выход 1.20 г (69%, метод А), 0.75 г (43%, метод Б). Белые кристаллы. Т. пл. 182–184 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 774 (C–S), 1072 (C–O), 1586 (C=C), 1708 (C=O), 3117 (OH), 3333 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, с, CH₃); 1.36 (3H, с, CH₃); 2.03 (3H, с, CH₃); 2.53 (1H, д, $J = 10.0$, 5-CH); 2.54 (1H, д, $J = 16.8$) и 2.56 (1H, д, $J = 16.8$, 3-CH₂); 3.27–3.33 (2H, м, NHCH₂); 3.53–3.57 (2H, м, CH₂OH); 4.21 (1H, д, $J = 10.4$, 6-CH); 4.61 (2H, с, 4-OH); 4.87 (1H, т, $J = 5.0$, CH₂OH); 7.03–7.13 (4H, м, H Ar); 11.47–11.52 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 28.5 (4-CH₃); 29.3 (COCH₃); 31.8 (COCH₃); 41.2 (C-3); 42.8 (C-6); 44.9 (NHCH₂); 60.6 (CH₂OH); 66.5 (C-5); 67.6 (C-4); 103.5 (C-1); 115.4 (д, $J_{\text{C-F}} = 21.0$, C-3,5 Ar); 130.0 (д, $J_{\text{C-F}} = 7.0$, C-2,6 Ar); 143.8 (C-1 Ar); 159.7 (C-2); 160.8 (д, $J_{\text{C-F}} = 241.0$, C-4 Ar); 194.8 (C=O); 211.1 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –117.3. Найдено, m/z : 350.3943 [M+H]⁺. C₁₉H₂₅FNO₄. Вычислено, m/z : 350.4045. Найдено, %: C 65.02; H 7.11; N 4.19. C₁₉H₂₄FNO₄. Вычислено, %: C 65.31; H 6.92; N 4.01.

Кристаллографические параметры и детали уточнения кристаллических структур

Параметр	9a	9b	12a
Сингония	Моноклиная	Моноклиная	Моноклиная
Пространственная группа	$P2_1/a$	$P2_1/c$	$P2_1/n$
a , Å	12.4901(12)	4.646(3)	8.9254(5)
b , Å	5.1591(5)	12.1800(11)	5.4183(3)
c , Å	13.6975(9)	14.1274(17)	37.012(3)
α , град.	90.00	90.00	90.00
β , град.	116.096(10)	98.890(3)	93.659(5)
γ , град.	90.00	90.00	90.00
V , Å ³	792.65(12)	789.80(6)	1786.24(18)
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.301	1.296	1.614
$F(000)$	332.0	308.0	844.0
$2\theta_{\text{max}}$, град.	62.16	62.08	54.18
Число собранных отражений	2854	2642	8413
Число независимых отражений	1989	1771	3588
R_{int}	0.0203	0.0266	0.0291
R/wR ($I \geq 2\sigma(I)$)	0.0464/0.1272	0.0627/0.1683	0.1013/0.2927
R/wR	0.0665/0.1458	0.0770/0.1837	0.1094/0.2960

1,5-Диацетил-2-(2-меркаптоэтил)амино-4-метил-6-(4-фторфенил)циклогексен-4-ол (12b). Выход 0.89 г, (51%, метод А), 0.65 г (37%, метод Б). Белые кристаллы. Т. пл. 74–76 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см⁻¹: 717 (C–S), 1079 (C–O), 1534 (C=C), 1766 (C=O); 2743 (S–H); 3241 (OH); 3254 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (1H, с, SH); 1.80 (3H, с, CH₃); 1.85 (3H, с, CH₃); 1.95 (3H, с, CH₃); 2.33 (1H, с, NH); 2.94–2.99 (2H, м, CH₂); 3.21–3.23 (2H, м, CH₂); 3.44 (2H, д, т, $J = 4.5$, $J = 12.0$, CH₂); 4.60 (1H, д, $J = 11.5$, CH); 4.70 (1H, д, $J = 11.5$, CH); 5.49 (1H, с, OH); 7.14–7.17 (2H, м, H Ar); 7.48–7.52 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 19.9 (CH₂SH); 29.3 (COCH₃); 30.1 (4-CH₃); 31.2 (COCH₃); 36.8 (C-3); 42.2 (C-6); 47.1 (NHCH₂); 53.1 (CH₂OH); 72.7 (C-5); 95.5 (C-1); 115.4 (д, $J_{\text{C-F}} = 21.3$, C-3,5 Ar); 130.6 (д, $J_{\text{C-F}} = 8.0$, C-2,6 Ar); 136.7 (C-1 Ar); 160.9 (C-2); 161.9 (д, $J_{\text{C-F}} = 242.0$, C-4 Ar); 193.6 (C=O); 201.5 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: –112.6. Найдено, m/z : 366.2441 [M+H]⁺. C₁₉H₂₅FNO₃S. Вычислено, m/z : 366.4711. Найдено, %: C 62.14; H 6.57; N 3.94; S 8.45. C₁₉H₂₄FNO₃S. Вычислено, %: C 62.44; H 6.62; N 3.83; S 8.77.

Рентгеноструктурный анализ соединений 9a,b, 12a проведён на автоматическом четырёхкружном дифрактометре XCalibur Eos (графитовый монохроматор, MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 62°). Сбор и обработка данных проведены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd., версия 1.171.36.20. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном синтезе Фурье и включены в уточнение с фиксированными температурными и позиционными параметрами. Расчёты выполнены в программе SHELX97 [23]. Основные кристаллографические данные и условия PCA приведены в таблице. Результаты PCA соединений **9a,b, 12a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC-985704, CCDC-985702 и CCDC-970836 соответственно).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 14-03-31383 мол_а, 13-03-12027 офи_м), Федерального агентства по науке и инновациям (грант Президента Российской Федерации НШ–21362014.3).

Авторы выражают благодарность сотруднику Института биологии УНЦ РАН к. б. н. Н. Ф. Галимзяновой, за проведение биологических испытаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. J. Ram, N. Haque, S. K. Singh, M. Nath, A. Shoeb, S. C. Tripathi, G. K. Patnaik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1453 (1994).
2. N. M. Evdokimov, A. S. Kireev, A. A. Yakovenko, M. Y. Antipin, I. V. Magedov, A. Kornienko, *J. Org. Chem.*, **72**, 3443 (2007).
3. Г. Р. Надыргулова, Э. И. Гильмутдинова, В. Р. Ахметова, У. М. Джемилев, Пат. РФ 2368607; *Бюл. изобрет.*, № 4 (2009).
4. Y. Ouyang, D. Dong, H. Yu, Y. Liang, Q. Liu, *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 206 (2006).
5. A. T. Khan, T. Parvin, L. H. Choudhury, *J. Org. Chem.*, **73**, 8398 (2008).
6. C. Mukhopadhyay, S. Rana, R. J. Butcher, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4153 (2011).
7. M. M. Sanchez Duque, C. Allais, N. Isambert, T. Constantieux, J. Rodriguez, in *Topics in Heterocyclic Chemistry*, R. V. A. Orru, E. Ruijter (Eds.), Springer, Berlin Heidelberg, 2010, vol. 23, p. 227.
8. S. Das, G. Brahmachari, *J. Org. Biomol. Chem.*, **1**, 33 (2013).
9. S. Pal, L. H. Choudhury, T. Parvin, *Mol. Diversity*, **16**, 129 (2012).
10. В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. В. Носова, М. И. Вахрин, П. А. Слепухин, *Журн. орган. химии*, **48**, 422 (2012). [*Russ. J. Org. Chem.*, **48**, 419 (2012).]
11. S. Verma, S. L. Jain, B. Sain, *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**, 1334 (2011).
12. В. Р. Ахметова, Н. С. Ахмадиев, В. М. Яныбин, Н. Ф. Галимзянова, *Журн. орган. химии*, **49**, 1086 (2013). [*Russ. J. Org. Chem.* **49**, 1072 (2013).]
13. *Микроорганизмы – возбудители болезней растений*, под ред. В. И. Билай, Наукова думка, Киев, 1988, с. 168.
14. Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди, *Определитель патогенных и условно патогенных грибов*, Мир, Москва, 2001, с. 58.
15. В. А. Веклов, Б. И. Кутепов, Р. Р. Талипова, Н. Г. Григорьева, У. М. Джемилев, В. А. Дроздов, Пат. РФ 2420455; *Бюл. изобрет.*, № 16 (2011).
16. S. K. Mohamed, A. A. Abdelhamid, A. M. Maharramov, A. N. Khalilov, F. N. Nagiyev, M. A. Allahverdiyev, *J. Chem. Pharm. Res.*, **4**, 966 (2012).
17. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, Г. А. Паносян, С. Г. Конькова, *Журн. общ. химии*, **78**, 698 (2008). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **78**, 680 (2008).]
18. S. A.-E. Ayoubi, L. Toupet, F. Texier-Boullet, J. Hamelin, *Synthesis*, 1112 (1999).
19. U. Kuklander, A. Hilgeroth, *Arch. Pharm.*, **327**, 287 (1994).
20. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова, *Журн. общ. химии*, **81**, 1705 (2011). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **81**, 2157 (2011).]
21. Н. Д. Масленникова, Л. М. Кипаренко, А. Г. Буяновская, Е. А. Терентьева, *Журн. аналит. химии*, **48**, 547 (1993).
22. V. Bonev, J. Hooper, J. Parisot, *J. Antimicrob. Chemother.*, **61**, 1295 (2008).
23. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ *Институт нефтехимии и катализа РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия
e-mail: ink@anrb.ru
e-mail: vnirara@gmail.com*

Поступило 14.02.2014