

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Черемных Кирилл Павлович

Синтез гетероциклических производных природных и синтетических анранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель
д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна

Новосибирск – 2020

Оглавление

Список сокращений	4
Введение.....	5
Глава 1. α,β -Ацетиленовые кетоны в синтезе некоторых гетероциклических соединений (литературный обзор)	10
1.1. Синтез пиразолов	11
1.2. Производные ряда изоксазола.....	17
1.3. Производные ряда пиррола	21
1.3.1. Пирролы из алкинилкетонсв и бензиламинов.....	21
1.3.2. Мультикомпонентный синтез пирролов	24
1.4. Производные ряда 1,2,3-триазола.....	26
1.5. 2,4,6-Тризамещенные пиримидины.....	29
1.5.1. Взаимодействие алкинонов с гуанидинами.....	29
1.5.2. Мультикомпонентный синтез 2,4,6-тризамещенных пиримидинов	30
1.6. Производные ряда пиридина.....	37
1.6.1 Тандемные реакции.....	37
1.6.2. Мультикомпонентный синтез пиридинов	37
1.7. Производные ряда 1,2-тиазина	39
1.8. 2,4,6-Тризамещенные 1,3-оксазины	42
1.9. Производные ряда оксазепинов	43
1.10. Производные ряда бензодиазепинов	45
1.11. Производные ряда бензотиазепинов	46
1.12. Вывод по обзору литературы	49
Глава 2. Обсуждение результатов	50
2.1. Выбор объекта исследования.....	50
2.2. Подходы к синтезу 2,4,6-тризамещенных пиримидинов, содержащих фрагмент метилового эфира N-ацетилантрраниловой кислоты.....	52
2.3. Кросс-сочетание 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами карбоновых кислот. Получение гибридных соединений, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лаппаконитина.....	57
2.4. Разработка трехкомпонентного синтеза алкинилкетонсв из метилового эфира N – ацетил 5 – иодантрраниловой кислоты и 5'-иодлаппаконитина последовательностью реакций карбонилирование-кросс-сочетание.....	62
2.5. Метилсвые эфиры 5-(3-оксо-3-арилпропинил)-N-ацетилантрраниловой кислоты в синтезе изомерных 3,5-дизамещенных изоксазолов	65
2.6. Синтез производных лаппаконитина, содержащих фрагмент изоксазола	69

2.7. Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений.....	73
2.7.1. Цитотоксичность пиримидиносодержащих производных антралиновой кислоты.....	73
2.7.2. Молекулярное моделирование возможного механизма ингибирования CDK6 и CDK9 пиримидиносодержащими производными антралиновой кислоты	75
2.7.3. Цитотоксичность некоторых пиримидиносодержащих производных лаппаконитина	80
2.7.4. Анальгетическая активность некоторых пиримидиносодержащих производных лаппаконитина	84
Глава 3. Экспериментальная часть	88
Основные результаты и выводы	127
Список литературы	128
Приложение 1. Экспериментальная биологическая активность.....	142

Список сокращений

- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМФА – диметилформамид
ДМСО – диметилсульфоксид
DBU(ДБУ) – diazobicycloundecene
ТМСА – триметилсилилазид
in situ – в момент образования
MAOS – микроволновая активация
DAVCO – diazobicyclooctane
НМП – N-метилпирролидон
ТФК- трифторуксусная кислота
CuAAC – медькатализируемое алкил-азидное циклоприсоединение
ТСХ – тонкослойная хроматография
DiPEA – диизопропилэтиламин
NCS – хлорсукцинимид
ТГФ – тетрагидрофуран
ТМСА – триметилсилилазид
DIPYRIMPY – дипиримидинилпиридин **88**
ЦНС – центральная нервная система
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
DCE – 1,2-дихлорэтан
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
DMF – диметилформамид
NBS – бромсукцинимид
GI₅₀ – концентрация, ингибирующая на 50% жизнеспособность опухолевых клеток
CDK – циклин зависимая киназа
РНК – рибонуклеиновая кислота
in silico – в процессе расчета
TBAI – тетрабутиламмоний иодид

Введение

Актуальность темы исследования. Растения семейства лютиковых (*Ranunculaceae*) продуцируют важную группу природных соединений - дитерпеновые алкалоиды. На сегодняшний день известно несколько сотен таких соединений, выделенных из растений родов *Aconitum*, *Consolida* и *Delphinium*, обладающих замечательными биологическими свойствами. Выполнены десятки работ по установлению структуры и состава дитерпеновых алкалоидов в различных продуцентах.

Отличительной особенностью структуры доступных C₁₈, C₁₉ дитерпеновых и нор-дитерпеновых алкалоидов (лаппаконитина, синаконитина А, синомонтанинов F, H, синомонтанитинов А и В) является наличие в качестве структурного фрагмента остатка антраниловой кислоты или ее N-замещенного производного. Основным побочным эффектом этих соединений является их высокая токсичность, возможность изменения которой связана с направленной химической модификацией структуры дитерпеновых алкалоидов. Некоторые дитерпеновые алкалоиды, включая природный антранилат лаппаконитин, относятся к числу метаболитов растений, широко распространенных на территории нашей страны. В последние два десятилетия развитие получают исследования, связанные с модификацией как дитерпенового остова лаппаконитина, так и эфирносвязанного ароматического заместителя. Показано, что модификация структуры алкалоида существенно изменяет его токсические свойства и биологическую активность (антиаритмические, противовоспалительные и анальгетические свойства). В связи с этим разработка методов модификации структуры лаппаконитина, а также модельного соединения – метилового эфира антраниловой кислоты с введением гетероциклических заместителей, получение данных по взаимосвязи «структура-активность» являются актуальными и открывают большие перспективы в синтезе новых агентов с селективностью биологического действия.

Степень разработанности темы. Среди превращений лаппаконитина широко изучены подходы к модификации дитерпенового остова. Прежде всего получена серия производных по атому азота N(20) терпенового остова. Известны несколько десятков примеров соединений, полученных по реакции с ацетамидной группой. Так же заслуживают внимания реакции в ароматическом фрагменте, например, получение 5'-галоген- и 5'-нитропроизводных лаппаконитина. 5'-Галогенпроизводные изучались в процессах образования C–C связи с использованием реакций кросс-сочетания Хека, Сузуки и Соногаширы. Однако ранее не изучались реакции с введением в ароматический фрагмент как лаппаконитина, так и других дитерпеновых алкалоидов фрагмента α,β -ацетиленкетонной системы с последующей его модификацией в гетероциклические соединения.

Цель работы. Селективная модификация структуры дитерпенового алкалоида лаппаконитина и модельного соединения метилового эфира антраниловой кислоты с введением гетероциклических фрагментов на основе превращений соответствующих α,β -ацетиленовых кетонов, генерированных в условиях металлокомплексного катализа.

Научная новизна. Показано, что взаимодействие метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты или 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами бензойных кислот в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 - \text{CuI}$ и основания протекает гладко с образованием соответствующих α,β -ацетиленовых кетонов. Выявлена эффективность каталитической системы на основе хлорида палладия и [ди(1-адамантил)бензилфосфин гидробромида] в реакции кросс-сочетания 5-этинилантранилатов с хлорангидридами коричневых кислот. Установлена высокая активность синтезированных α,β -ацетиленовых кетонов в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на реакционную способность в процессе образования соответствующих производных пиримидина. Найдены условия получения пиримидинил-замещенных производных метилантранилата или лаппаконитина одnoreакторным методом.

Изучены условия процесса карбонилирования-кросс-сочетания с участием метилового эфира 5-иодантраниловой кислоты и 5'-иодлаппаконитина. Предложен метод синтеза α,β -ацетиленовых кетонов он-инового строения из соответствующих арилиодидов и фенилацетилена в присутствии каталитической системы $\text{PdCl}_2 - \text{Ad}_2\text{PBn}$ и гексакарбонила молибдена в качестве источника оксида углерода. Показано, что α,β -ацетиленовые кетоны различной топологии в реакциях с амидинами, приводят к одинаковым продуктам – 2,4,6-тризамещенным пиримидинам.

Предложены препаративные методы синтеза 4-галогензамещенных региоизомерных изоксазолов, содержащих фрагменты метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты в положениях C-3 или C-5 изоксазольного цикла.

Разработан метод региоселективного синтеза гибридных структур лаппаконитина, содержащих изоксазольный фрагмент, «one-pot» методом из 5'-этинилпроизводного. Установлена взаимосвязь структуры образующегося *in situ* алкинона и состава продуктов реакции: в реакциях гидрохлорида гидроксиламина с алкинонами, содержащими акцепторные заместители в ароматическом кольце, выделяли 3,5-дизамещенные изоксазолы и соответствующие 5-гидроксидигидроизоксазолы; алкиноны с донорными заместителями в кольце обеспечивали образование 3,5-дизамещенных изоксазолов.

Теоретическая и практическая значимость. Выявленные закономерности и особенности синтетических превращений алкалоида лаппаконитина, приводящие к α,β -ацетиленовым кетонам и гетероциклическим производным на их основе, открывают новые возможности для

направленной структурной модификации дитерпеновых алкалоидов, содержащих ароматический заместитель и расширяют теоретические представления о химических свойствах функционально замещенных алкинилкетонов.

Полученные в ходе работы экспериментальные данные с использованием Pd-катализируемого кросс-сочетания дополняют сведения об особенностях протекания реакции на полифункциональных соединениях.

По результатам проведенного сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН, Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ, УФИЦ НИИ молекулярной биологии и биофизики первичного тестирования анальгетической активности, цитотоксичности пиримидинилзамещенных производных лаппаконитина и метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования анальгетики и цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и перекристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и определения чистоты химических соединений: ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Методы получения алкинилкетонов из метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты и алкалоида лаппаконитина.
2. Способы получения новых гетероциклических производных метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты на основе реакции алкинилкетонов с нуклеофильными реагентами.
3. Методы синтеза гибридных структур, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лаппаконитина, из алкинилкетонов лаппаконитина и амидинов, в том числе однореакторный метод.
4. Особенности трехкомпонентного синтеза алкинилкетонов из метилового эфира N-ацетил-5-иодантраниловой кислоты или 5'-иодлаппаконитина, арилацетиленов и источника окиси углерода в условиях реакции карбонилирования-кросс-сочетания.
5. Синтез гибридных структур, содержащих фрагмент изоксазола и дитерпенового алкалоида лаппаконитина однореакторным методом.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР спектроскопии (в том числе с

привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC)), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автор внёс основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы, в планирование и проведение химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 2 статьи в рецензируемых научных журналах, тезисы 6 докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению V. Химические науки и науки о материалах (Программа ФНИ СО РАН V.48. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний, тема V.48.1.5 “Разработка научных основ селективного синтеза новых фармакофоров и предшественников лекарственных средств на основе хемоспецифичных каталитических превращений природных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов”), при поддержке грантов РНФ (№ 14-03-00822, 18-13-00361), грантов РФФИ (№ 18-03-01012 А, 19-53-44003 Монг_Т).

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), Всероссийская молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск – Шерегеш, 2018), Всероссийская конференция грантодержателей РНФ Современные тенденции в химии, биологии, медицине «От молекулы к лекарству» (Казань, 2018), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020).

Структура диссертации. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 66 схем, 11 рисунков, 31 таблицу. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (165 наименований) и приложения.

Благодарности. Автор выражает особую благодарность своему научному руководителю д.х.н., профессору Шульц Эльвире Эдуардовне за неоценимый вклад в научное становление автора, колоссальный объем переданных знаний и опыта, а также всестороннюю поддержку и

чуткое руководство. Всему коллективу лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН – особенно с.н.с., к.х.н. Савельеву Виктору Александровичу, внесшему большой вклад в традиционные и современные представления о прикладной и фундаментальной органической химии при выполнении и написании этой работы. Главному научному сотруднику лаборатории гетероциклических соединений, д.х.н., корифею химии гетероциклических соединений Шкурко Олегу Павловичу за полезные консультации.

Сотрудникам лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН зав. лаб., д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г., н.с., к.б.н. Борисову С.А., с.н.с., к.б.н. Баеву Д.С.; Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ Покровскому М.А. и директору д.м.н., проф., член. корр. РАН Покровскому А.Г.; УФИЦ НИИ молекулярной биологии и биофизики с.н.с., к.б.н. И.Д. Иванову и член-корр. РАН, д.м.н., проф. Вавилину В.А. за изучение биологической активности и предоставление ценной информации по результатам работ.

Всем сотрудникам центра коллективного пользования НИОХ СО РАН под руководством Половяненко Д.Н. за высокий уровень качества выполненных спектральных исследований, в особенности Кандауровой В.В., Скоровой А.Б., Ломанович А.В., Стаценко О.Б., Сальниковой О.И., Нефедову А.А., Корнаковой Т.А., Сагалаевой Н.И., Карповой Е.В., а также коллективу лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН под руководством Тиховой В.Д.

Глава 1. α,β -Ацетиленовые кетоны в синтезе некоторых гетероциклических соединений (литературный обзор)

Растущий спрос на дизайн и синтез функциональных материалов и биологически активных молекул стимулирует химиков-синтетиков исследовать и разрабатывать стратегии, которые бы соответствовали фундаментальным принципам эффективности и результативности. Помимо таких аспектов, как регио- и стереоселективность, в настоящее время эти процессы также должны учитывать экономические и экологические аспекты зеленой химии. Задачи разработки лаконичных и элегантных синтетических маршрутов стали движущей силой как в научных, так и промышленных интересах. Это требует разработки новых атомэкономных реагентов и селективных синтетических методов и подходов.

Широкое применение в качестве реагентов в современной синтетической органической химии получили иноны (α,β -ацетиленовые кетоны). Реакции с участием этих соединений в процессах конъюгированного присоединения и циклоприсоединения обсуждены в недавних обзорах [1, 2, 3]. К настоящему времени хорошо изучены способы синтеза алкинилкетонов (α -ацетиленовых кетонов) различного строения. Подходы к таким соединениям базируются на окислении пропаргильных спиртов различными реагентами как в основных, так и в кислотных условиях (соединения Cr(IV), MnO₂, реагент Дез-Мартина и др.), а также на катализируемых соединениями металлов (в основном палладия и меди) алкинировании хлорангидридов кислот. В последнее время все большее внимание привлекает карбонилирование-кросс-сочетание алкенилбромидов или иодидов с терминальными алкинами в присутствии источника окиси углерода (CO) *in situ* (карбонилирование-реакция Соногаширы). Методы синтеза алкинилкетонов освещены в обзоре [4].

α,β -Ацетиленовые кетоны нашли широкое применение в качестве универсальных компонентов в синтезе разнообразных гетероциклов с помощью реакций гетероциклизации с динуклеофилами и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Синтетическая доступность инонов обусловила применение их в качестве ценных синтонов в синтезе сложных молекул разнообразного строения, в том числе природных соединений [5]. Реакция с бифункциональными нуклеофилами представляет общую стратегию создания пяти-, шести- и семичленных колец путем последовательных превращений. В этом плане внимание привлекает стратегия каталитического генерирования α,β -инонов, совместимая с последующими трансформациями, она позволяет создавать новые подходы к синтезу гетероциклов посредством одnoreакторных мультикомпонентных реакций [6, 7].

В настоящем обзоре обобщены литературные данные по современным подходам к синтезу гетероциклических структур пяти-, шести- и семичленной природы из α -ацетиленовых кетонов. Рассмотрены вопросы регио- и стереоселективности образования продуктов в реакции

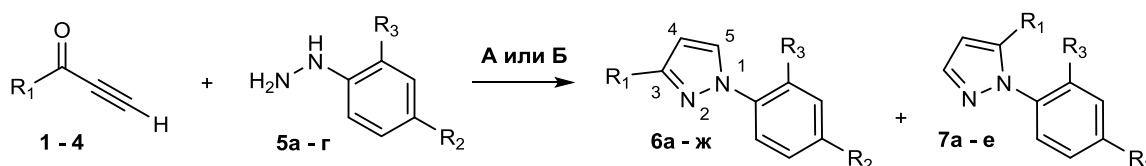
сопряженного присоединения с азотсодержащими бинуклеофилами; влияние условий реакции (растворителей и температуры), а также стереоэлектронной природы заместителей на процессы гетероциклизации.

Не менее эффективным инструментом построения гетероциклов служат реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинилкетонов. Примеры таких реакций также рассмотрены.

1.1. Синтез пиразолов

Среди атомэкономных методологий синтеза пиразолов внимания заслуживают гетероциклизации α -ацетиленовых кетонов с гидразинами. Эти реакции хорошо изучены, рассмотрены такие вопросы, как влияние заместителей на региоселективность. Посредством конденсации ацетиленовых кетонов с терминальной ацетиленовой функцией **1-4** с замещенными фенилгидразинами **5а-г** в работе [8] были получены соответствующие 1,3-дизамещенные пиразолы **6а-ж** и 1,5-дизамещенные пиразолы **7а-е** (схема 1.1, таблица 1.1).

Схема 1.1



В зависимости от условий реакции наблюдался разный состав продуктов. Проведение реакции в солянокислом метаноле при нагревании (условия А) способствовало образованию смеси региоизомеров **6** и **7**. При этом на различных субстратах наблюдалось преобладание одного из региоизомеров (опыты 3, 5, 7, 8, 9) или их соотношения были эквивалентны (1). Однако, когда превращение проводили при комнатной температуре в метаноле с последующим нагреванием и добавлением солянокислого метанола (условия Б), в реакционной смеси происходило региоселективное образование 1,5-дизамещенного пиразола (опыты 2, 4, 6, 10). Следует отметить, что влияние акцепторного заместителя в алкинилкетононе **4** на региоселективность наблюдалось в условиях нагревания в солянокислом метаноле (А). В качестве продукта был получен 1,3-дизамещенный пиразол (опыт 11), но выход в данном превращении был значительно ниже (таблица 1.1).

Таблица 1.1. Синтез замещенных пиразолов конденсацией ацетиленовых кетонов с фенилгидразинами

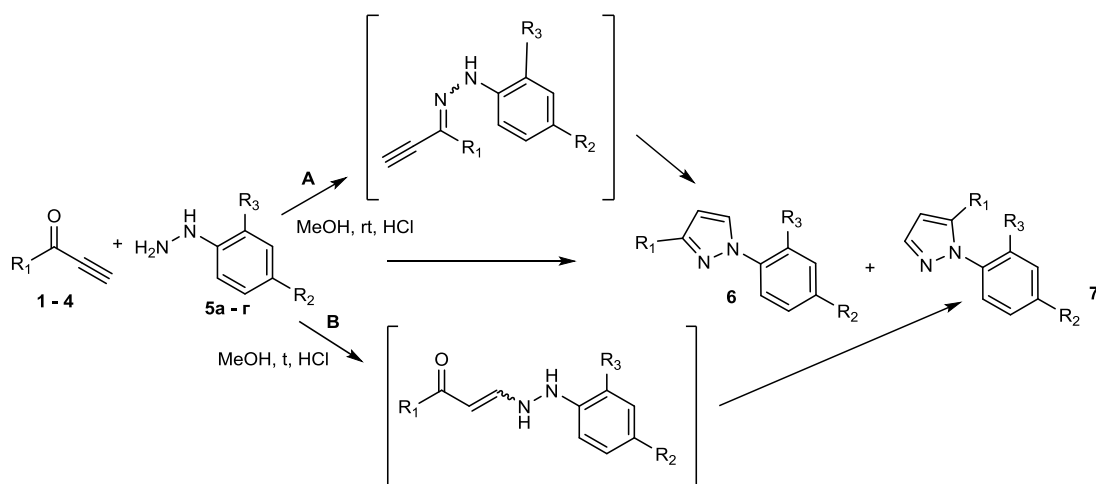
Опыт	Алкинон, R ₁ =	Гидразин	R ₂	R ₃	Условия	Выход	Продукты
1	MeOC ₆ H ₄ (1)	5a	NO ₂	H	A ^a	84	6a (50), 7a (50) ^c
2					B ^b	74	7a (100)
3	PhCH=CH (2)	5a	NO ₂	H	A	76	6b (39), 7b (61)
4		5a			B	86	7b (100)
5	4-MeOC ₆ H ₄ CH=CH	5a	NO ₂	H	A	60	6в (63), 7в (37)

	(3)						
6		5a			Б	74	7в (100)
7	3	5б	NO ₂	NO ₂	А	55	6г (59), 7г (41)
8	3	5в	SO ₂ Me	H	А	56	6д (83), 7д (17)
9	3	5б	NO ₂	H	А	60	6е (43), 7е (57)
10		5б			Б	65	7е (100)
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH=CH (4)	5г	OMe	H	А	45	6ж (100)

^a MeOH, HCl, Δ, 15ч. ^b MeOH, ком. тем., 15ч; HCl, Δ, 2ч. ^c Распределение изомеров

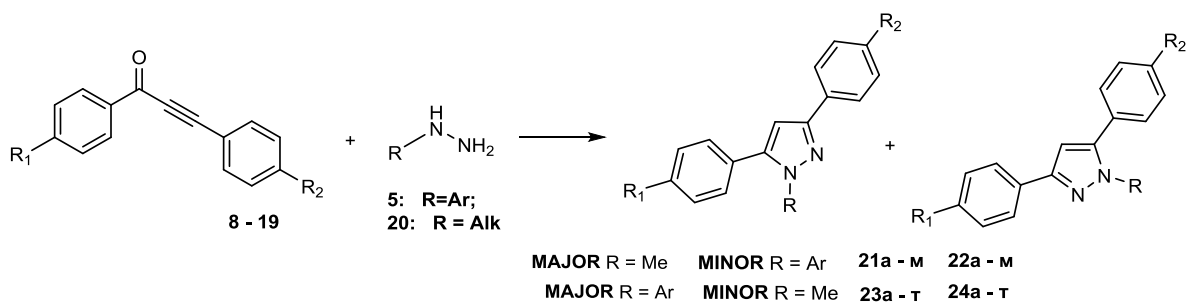
Авторы предположили, что нагревание способствует 3,4 – присоединению гидразинов по тройной связи непредельных карбонильных соединений с образованием промежуточного соединения **9**, которое претерпевает гетероциклизацию под действием кислоты с образованием продукта 1,5 – замещения. При комнатной температуре наряду с процессом 3,4 – присоединения происходит и 1,2 – процесс с образованием промежуточного соединения **8**, за счет чего и наблюдается смесь 1,3 – и 1,5 – замещенных региоизомеров **6** и **7** (схема 1.2).

Схема 1.2



Вопрос региоселективности образования производных пиразолов из диарилзамещенных алкинилкетонов **8 – 19** с замещенными арилгидразинами **5** и метилгидразином **20a** рассмотрен в работах [9, 10]. Авторами работы [9] было показано, что реакция диарилалкинилкетонов **8 – 19** с арилгидразинами **5** или метилгидразином **20a** протекает с высоким уровнем региоселективности, но разной направленности (схема 1.3).

Схема 1.3



Результаты таблицы 1.2. показывают, что региоселективность реакции конденсации **8 – 19** с метилгидразином **20a** высокая (95:5 и выше) как для донорных, так и для акцепторных R₁ и R₂ с преобладанием **22**. Эту особенность авторы объясняют наличием +I эффекта метильной группы, за счет чего замещенный атом азота проявляет бóльшие нуклеофильные свойства при атаке по β-С атому непредельной карбонильной системы. Таким образом, можно получить любой региоизомерный пиразол путём введения в реакцию соответствующего арилэтиларилкетона (опыт 1 и 2).

Таблица 1.2. Конденсация метилгидразина **20a** с арилалкинилкетонами **8 – 19**

Опыт	R ₁	R ₂	Арилалкинилкетон	Соотношение 22: 21 ^a	Продукт	Выход ^b
1	H	Me	8	94 : 6	22a	82
2	Me	H	9	93 : 7	22б	78
3	NO ₂	H	10	93 : 7	22в	79
4	H	NO ₂	11	95 : 5	22г	74
5	Cl	H	12	96 : 4	22д	77
6	H	Cl	13	96 : 4	22е	84
7	NO ₂	OMe	14	95 : 5	22ж	85
8	OMe	NO ₂	15	95 : 5	22з	84
9	H	F	16	96 : 4	22и	92
10	F	H	17	96 : 4	22к	80
11	H	OMe	18	97 : 3	22л	86
12	OMe	H	19	96 : 4	22м	74

^a В реакционной смеси по данным ВЭЖХ ^b В выделенный продукт

В реакциях диарилалкинилкетон_{ов} **8 – 19** с арилгидразинами **5** в работе [9] отмечалось снижение реакционной способности по сравнению с метилгидразином **20a**; для получения триарилзамещенных пиразолов реакционную массу кипятили в течение 3 – 4 ч, тогда как реакция с метилгидразином протекала в течение одного часа при комнатной температуре. Изменение основного продукта конденсации с арилгидразинами в работе объясняется бóльшей нуклеофильностью концевго атома азота при атаке по β-С атому непредельной карбонильной системы (таблица 1.3).

Таблица 1.3. Конденсация арилгидразинов **5** с арилалкинилкетонами **8 – 19**

Опыт	R ₁	R ₂	Ar	Соотношение 23: 24 ^a	Продукт	Выход ^b
1	H	Me	Ph (5д)	98 : 2	23a	82
2	Me	H	Ph (5д)	98 : 2	23б	85
3	NO ₂	H	Ph (5д)	95 : 5	23в	85
4	H	NO ₂	Ph (5д)	94 : 6	23г	50
5	Cl	H	Ph (5д)	97 : 3	23д	80
6	H	Cl	Ph (5д)	96 : 4	23е	86
7	NO ₂	OMe	Ph (5д)	92 : 8	23ж	74

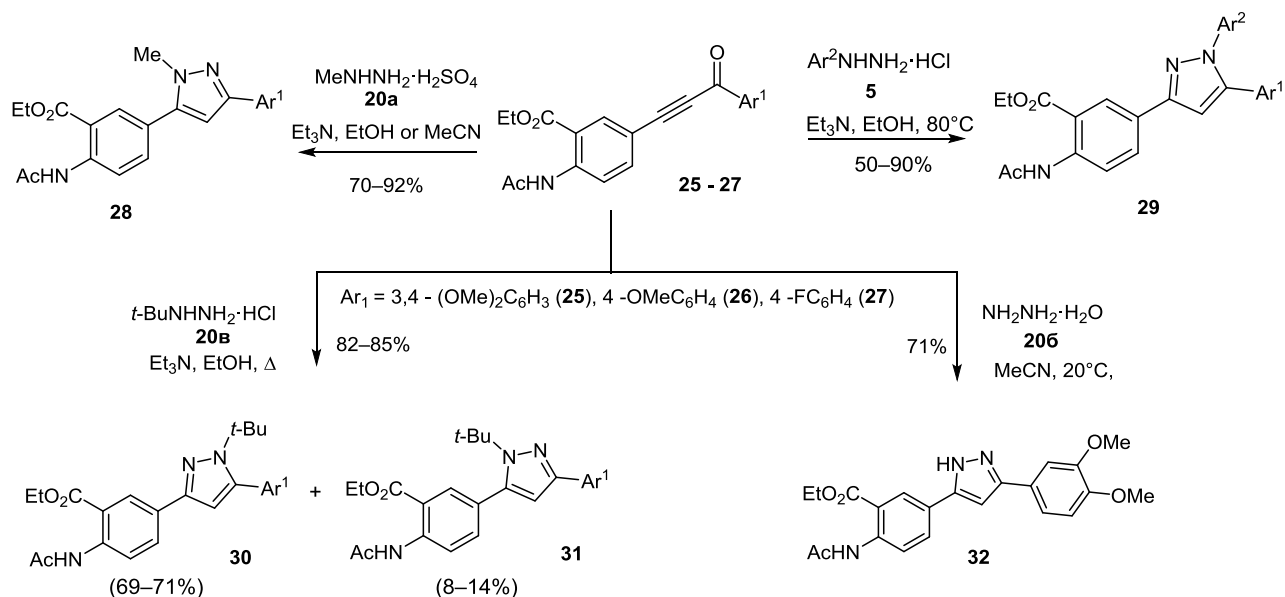
8	OMe	NO ₂	Ph(5д)	91 : 9	23з	90
9	H	F	Ph(5д)	98 : 2	23и	89
10	F	H	Ph(5д)	98 : 2	23к	85
11	H	OMe	Ph(5д)	98 : 2	23л	91
12	OMe	H	Ph(5д)	99 : 1	23м	87
13	H	F	4-MeOC ₆ H ₄ (5г)	87 : 13	23н	60
14	F	H	4-MeOC ₆ H ₄ (5г)	90 : 10	23о	86
15	H	F	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (5а)	>99 : 1	23п	80
16	F	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (5а)	>99 : 1	23р	84
17	H	F	2,4(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ (5б)	>99 : 1	23с	15
18	F	H	2,4(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ (5б)	>99 : 1	23г	22

^a В реакционной смеси по данным ВЭЖХ. ^b В выделенный продукт

В опытах 13 и 14 было показано, что за счет уменьшения разности нуклеофильности гидразиновых атомов азота (в сравнении с фенилгидразином, опыты 9 и 10) уровень региоселективности понижался. И наоборот, реакции с 4-нитрофенилгидразином протекали значительно медленнее (кипячение 20 ч), показали почти полную региоселективность (опыты 15 и 16). Резкое снижение выхода в реакции с динитроарилгидразинами было обусловлено еще более низкой реакционной способностью этих субстратов. Основными продуктами реакционной смеси в этих случаях были ациклические формы соответствующих гидразонов.

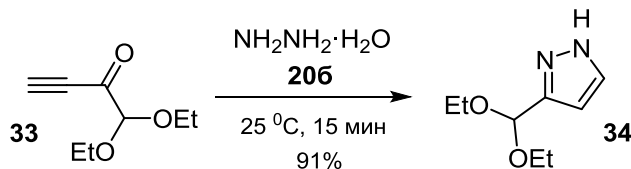
В работе [10] синтезированы 1,3,5-тризамещенные пиразолы типа **29** – **32** по реакции ацетиленовых кетонов **25** – **27**, полученных из этил-5-(этинил)антранилата, с гидразинами (схема 1.4). Показано, что циклизация этил-5-(3-оксо-3-(арил)пропинил)антранилатов с арилгидразинами **5** протекает региоселективно и приводит к образованию 1,3,5-тризамещенных пиразолов **29**, содержащих антранилатный заместитель в положении С-3. В реакции алкинилкетонв **25** – **27** с метилгидразином основными продуктами являются 1,3,5-тризамещенные пиразолы **28**, содержащие антранилатный заместитель в положении С-5. В реакциях алкинилкетонв **25** – **27** с гидрохлоридом *трет*-бутилгидразина **20в** увеличиваются выходы 1,3,5-тризамещенных пиразолов **30**, содержащих антранилатный заместитель в положении С-3. Очевидно, что стерические препятствия между антранилатным заместителем и *трет*-бутильной группой гидразина способствуют изменению региоселективности этой реакции. В результате легко протекающей циклизации алкинилкетона **25** с гидразингидратом **20б** образуется 3,5-диарилзамещенный пиразол **32**.

Схема 1.4



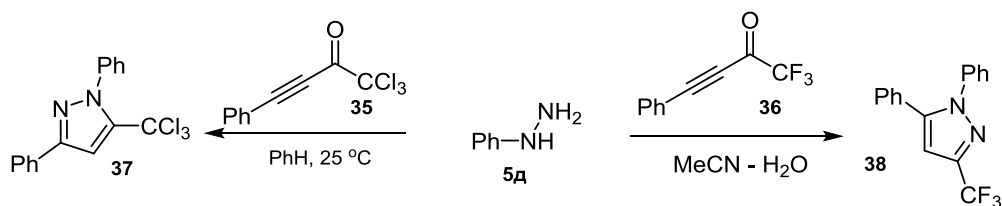
Взаимодействие 1,1-диэтоксибут-3-ин-2-на **33** с гидразингидратом **206** протекает селективно с образованием пиразола **34**, содержащего защищенную альдегидную функцию в положении С-3 (схема 1.5). Реакция протекает путем атаки тройной связи с образованием соответствующего Z-енамина, затем нуклеофильным остатком атакуется карбонильная группа [11].

Схема 1.5



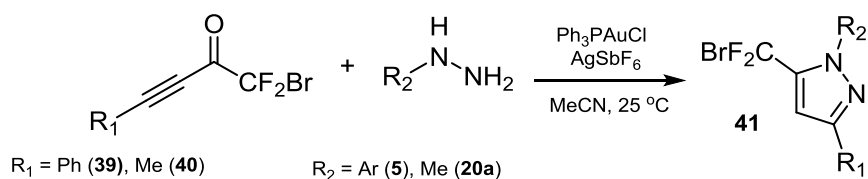
Региоселективность реакции циклизации галогензамещенных алкинилкетонов с несимметричными гидразинами зависит от заместителя в алкинилкетоне. Так, фенилгидразин типа **5д** легко реагирует с галогензамещенными алкинилкетонами **35**, **36**. Реакция **5д** с CCl_3 -замещенным алкинилкетонем **35** приводит к 5-трихлорметилзамещенному пиразолу **37** (схема 1.6) [12]. Трифторметилзамещенный пиразол **38** получен при взаимодействии трифторметилированного иона **36** с фенилгидразином **5д** [13].

Схема 1.6



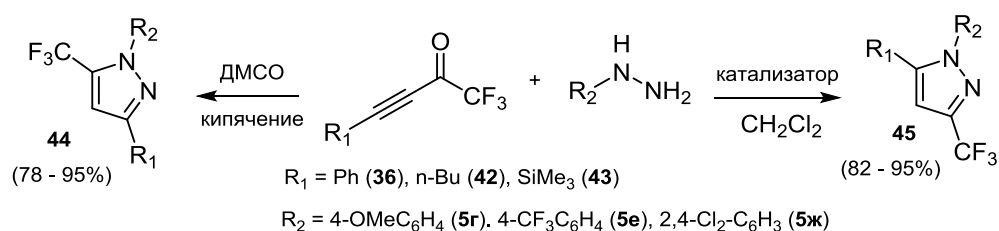
Селективный синтез 5-замещенных пиразолов **41** основывается на катализируемой кислотами Льюиса реакции бромдифторметилалкинилкетонов **39**, **40** с арилгидразинами **5** или метилгидразином **20a** (схема 1.7) [14].

Схема 1.7



В работе [15] показана зависимость региоселективности образования 3-трифторметил- **44** или 5-трифторметил- **45** пиразолов в реакции инонов **36**, **42**, **43** с монозамещенными гидразинами типа **5** от условий реакции (схема 1.8). При проведении реакции в высокополярном апротонном растворителе (ДМФА, особенно ДМСО) в отсутствие катализа наблюдается образование пиразолов **44**. Изомерные пиразолы **45** с высокой селективностью образуются в присутствии катализатора в низкополярных апротонных растворителях (CH_2Cl_2). В соответствии с предполагаемым механизмом образование 5- CF_3 -пиразолов **45** инициируется реакцией аза-Михаэля производного гидразина к иному с образованием β -кетогидразонного интермедиата, который легко циклизуется в гидроксипиразолон с последующей циклизацией и дегидратацией в соответствующий гетероцикл. В присутствии соединений переходных металлов [$\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Ag}(\text{OTf})$, FeCl_3] реакция начинается с генерирования ацетиленового гидразона, координация $\text{Cu}(\text{II})$ по тройной связи способствует циклизации по атому азота, связанного с R_2 гидразона, с образованием пиразола **45**. Добавление ацетата меди является более предпочтительным. Полученные данные о региоселективности реакции в зависимости от условий реакции были успешно использованы в работе [16] для разработки схемы синтеза гербицида флуазолата.

Схема 1.8

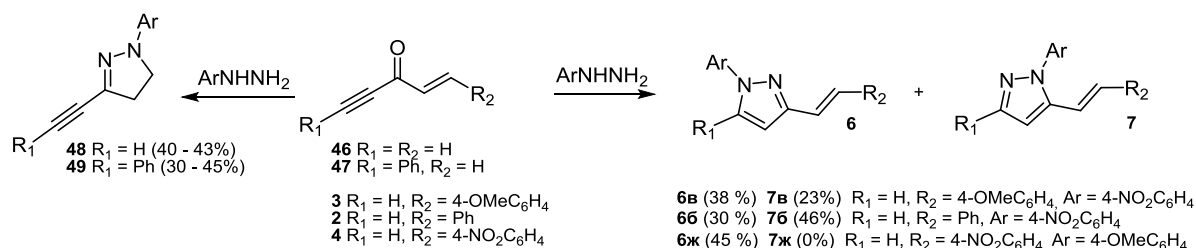


Авторы работы [17] показали, что селективное получение 3- или 5-трифторметилзамещенных пиразолов типа **44** или **45** может контролироваться природой растворителя. 5- CF_3 -замещенные пиразолы **45** являются основными продуктами при проведении реакции в ДМСО в присутствии каталитического количества $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Проведение реакции в неполярных растворителях (гексан, толуол) и полярных протонных растворителях (фторированных и нефторированных спиртах) приводит к преимущественному образованию 3- CF_3 -изомера **44**. Наибольшая региоселективность наблюдается при проведении реакции в

гексафторизопропаноле. Следует отметить, что указанный растворитель позволяет проводить реакции при комнатной температуре.

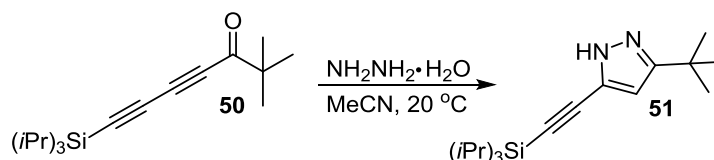
1-Арил-ен-ин-оны **2** – **4** реагируют с арилгидразинами по кетоэтинильному фрагменту с образованием соответствующих изомерных пиразолов **6** и **7** с суммарным выходом 45–76% (схема 1.9, схема 1.1) [8]. При взаимодействии фенилгидразина или арилгидразинов с пент-1-ен-4-ин-3-оном **46** образуются 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **48** [18]. Реакция 5-фенилпент-1-ен-4-ин-3-она **47** с арилгидразинами тоже протекает по двойной связи и кетогруппе с образованием 1-арил-3-фенилэтинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **49** [19]. Таким образом, очевидно влияние заместителей в положениях 1 и 5 на направление циклоконденсации: более активной оказывается незамещенная связь. В равнозамещенных енинонах **46** и арилинонах **47** при циклоконденсации с арилгидразинами двойная связь оказалась активнее тройной.

Схема 1.9



Гидразин селективно реагирует с 7-(триизопропилсилил)-2,2-диметилгепт-4,6-диин-3-оном **50**, давая соответствующий 3,5-дизамещенный пиразол **51** (выход 62%) [20] (схема 1.10)

Схема 1.10



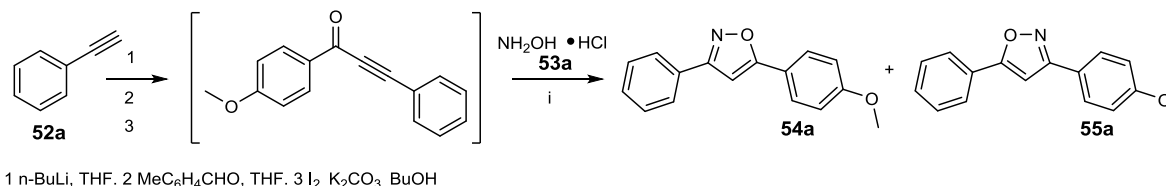
Как видно, реакции алкинилкетонс с монозамещенными гидразинами представляют удобный способ синтеза разнообразных 1,3,5-тризамещенных пиразолов. Результаты исследований, в основном, подтверждают вывод, сделанный в работе [8] о том, что региоселективность реакции вытекает из конъюгированного присоединения наиболее нуклеофильного атома азота гидразина к ин-ону. Региоселективность реакции может быть изменена добавлением переходных металлов, в частности, соединений меди.

1.2. Производные ряда изоксазола

Эффективным подходом к синтезу производных изоксазола из соответствующих алкинилкетонс является реакция циклоконденсации с гидросиламином [21, 22, 23]. В работе [21] сообщается об одnoreакторном 4х-стадийном методе синтеза 3,5-дизамещенных

изоксазолов исходя из фенилацетилена **52a**, с использованием гидроксиламина **53a** в присутствии различных добавок *i*. В этой последовательности первые три стадии приводили к образованию α,β – ацетиленовых кетонов, на конечной стадии происходит конденсация в изучаемых условиях (схема 1.11).

Схема 1.11



Гетероциклизация с гидроксиламином при кипячении приводила к смеси региоизомеров **54a**, **55a** с высоким выходом 91%, но селективность оказалась 8 : 1. Для достижения бóльшей региоселективности изучалось влияние различных кислот и оснований в качестве добавок на 4-й стадии (таблица 1.4). Было показано, что добавление воды, воды и тетрабутиламмонийиодида, воды и третичных аминов, таких как Et₃N, Pr₂NEt, DBU способствовало повышению региоселективности превращения до > 99 : 1 (опыты 8 – 12). Наибольший выход при этом наблюдался при добавлении воды и TBAI (опыт 9).

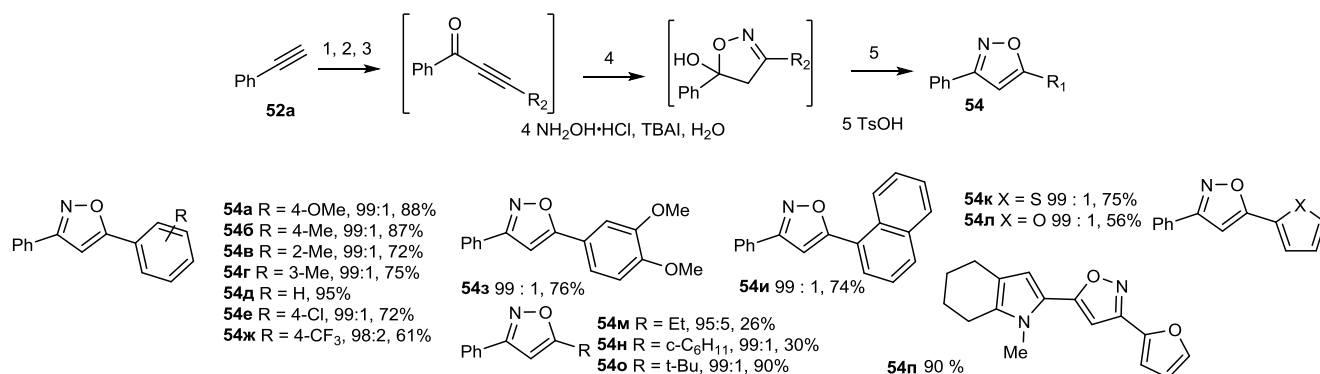
Таблица 1.4. Влияние добавок на региоселективность реакции фенилацетилена **52a** с гидроксиламином **53a**

Опыт	Добавка <i>i</i>	Соотношение 54a : 55a	Выход
1	—	8 : 1	91
2	TsOH·H ₂ O (1 экв)	2 : 1	82
3	TfOH (1)	1 : 1.2	80
4	Et ₃ N (1)	20 : 1	88
5	iPr ₂ NEt (1)	30 : 1	86
6	DBU (1)	49 : 1	79
7	TBAI (0,1)	8 : 1	92
8 ^a	H ₂ O (3 мл)	>99 : 1	85
9 ^a	TBAI (0,1), H ₂ O (3 мл)	>99 : 1	88
10 ^a	Et ₃ N (1), H ₂ O (3 мл)	>99 : 1	81
11 ^a	iPr ₂ NEt (1), H ₂ O (3 мл)	>99 : 1	78
12 ^a	DBU (1), H ₂ O (3 мл)	>99 : 1	76

^a После 4-х стадий реакции был добавлен TsOH·H₂O (2.5 экв) и смесь перемешивалась 1ч при комнатной температуре.

Используя оптимизированные условия, были региоселективно синтезированы различные 3,5-дизамещенные изоксазолы **54a–o** с высоким суммарным выходом (схема 1.12). Используя такой подход, в работе [24] синтезировали соединение **54п**, содержащее тетрагидроиндольный фрагмент.

Схема 1.12



В последние годы были разработаны подходы к синтезу замещенных изоксазолов из α -ацетиленовых кетонов с использованием триметилсилилазида (ТМСА) [25, 26]. В работе [26] на примере реакции фенилэтинилфенилкетона **55** с ТМСА в различных средах авторами была показана возможность синтеза 3,5 – дифенилизоксазола **56а** (схема 1.13, таблица 1.5).

Схема 1.13

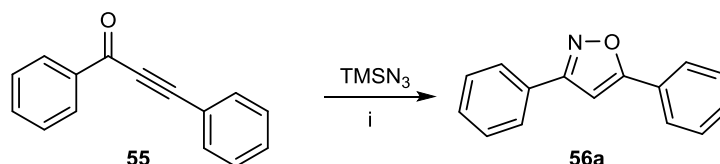


Таблица 1.5. Реакция фенилэтинилфенилкетона с ТМСА

Опыт ^a	Катализатор	Добавка	Растворитель	Температура	Выход 56а % ^b
1	Ag ₂ CO ₃	—	ДМСО	комнатная	10
2	Ag ₂ CO ₃	—	ДМСО	80 °С	Следы
3	AgOAc	—	ДМСО	комнатная	11
4	AgNO ₃	—	ДМСО	комнатная	— ^c
5	AgOTf	—	ДМСО	комнатная	— ^c
6	Ag ₂ CO ₃	—	ДМФА	комнатная	18
7	Ag ₂ CO ₃	—	ДХЭ	комнатная	— ^d
8	Ag ₂ CO ₃	—	MeCN	комнатная	— ^d
9	Ag ₂ CO ₃	—	ТГФ	комнатная	— ^d
10	Ag ₂ CO ₃	—	Толуол	комнатная	— ^d
11	Ag ₂ CO ₃	—	Трихлорэтилен	комнатная	80
12	—	—	Трихлорэтилен	комнатная	82
13 ^e	—	—	Трихлорэтилен	комнатная	17
14 ^f	—	—	Трихлорэтилен	комнатная	19
15	—	H ₂ O	Трихлорэтилен	комнатная	70
16	—	Et ₃ N	Трихлорэтилен	комнатная	80

^a 1 ммоль **1** и 2 ммоль ТМСА в 5 мл растворителя в открытой атмосфере при комнатной температуре 12 часов. ^b На выделенный продукт. ^c Основной продукт триазол. ^d Реакция протекала в инертной атмосфере. ^e Реакция проводилась в инертной атмосфере. ^f Газ для инертной атмосферы дополнительно пропускали через хлоральциевую трубку.

По данным таблицы 1.5, наиболее эффективным растворителем оказался трихлорэтилен (опыты 11, 12, 15, 16). Добавки в реакцию карбоната серебра, триэтиламина или воды не оказали значимого влияния на выход продуктов реакции (опыты 11, 15, 16). Отмечается, что проведение реакции в инертной атмосфере приводило к существенному снижению выхода целевых соединений.

Предложенный подход открывает доступ к 3,5-производным изоксазола из ацетиленовых кетонов с различными заместителями. На рисунке 1.1 представлены некоторые соединения, полученные таким методом и отображающие структурное разнообразие. С высоким выходом были синтезированы арилпроизводные и с донорным (**55а**, **56д**) и с акцепторным заместителем (**56б**) как в 3-м, так и в 5-м положении; соединения, содержащие кратную связь (**56е**) и гетероароматические фрагменты (**56в**); с моно- и дизамещенными алифатическими фрагментами (**56г**, **56ж**, **56з**).

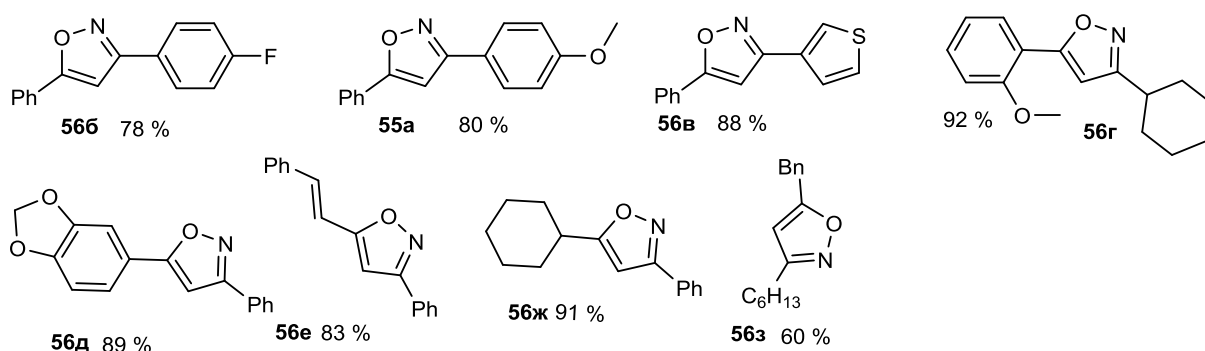


Рисунок 1.1

Однако авторы [26] отмечают неприменимость метода по отношению к непредельным сложным эфирам и сульфонам (рисунок 1.2). В вышеобозначенных условиях взаимодействие соединений **57**, **58** с ТМСА не приводило к соответствующим замещенным изоксазолам.

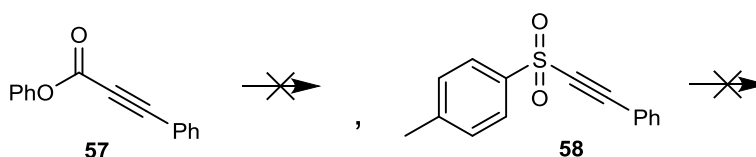
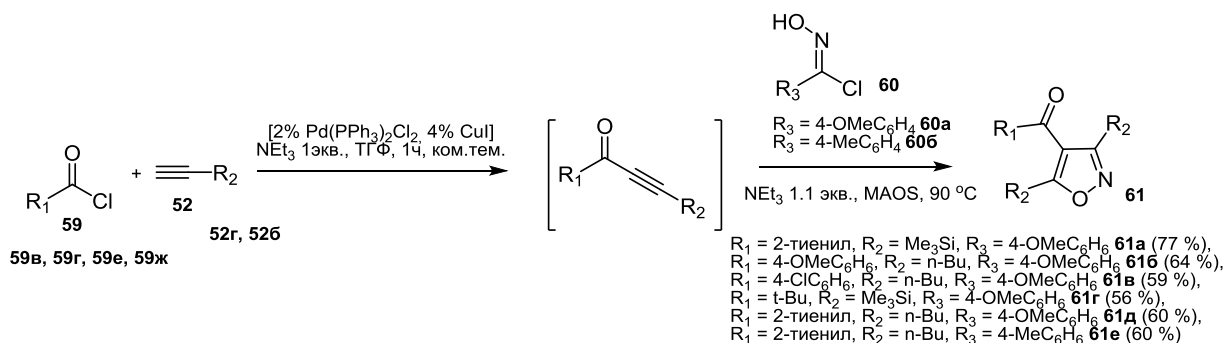


Рисунок 1.2

Не менее эффективным подходом к построению изоксазолов являются реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения инонов с нитрилоксидами. В работе [27] предложен эффективный подход к синтезу изоксазолов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения гидроксиминоилхлоридов **60** к инонам, генерированным *in situ* в условиях Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания ацилхлоридов **59** с терминальными алкинами **52**. Реакция циклоприсоединения протекает в условиях микроволновой активации (MAOS) и приводит к изоксазолам **61** (схема 1.14) в течение 30 мин, а для завершения реакции в условиях конвекционного нагрева требуется 2-4 дня.

Схема 1.14



Таким образом, реакции алкинилкетонс с производными гидроксилamina представляют эффективный подход к получению ди- и тризамещенных изоксазолов.

1.3. Производные ряда пиррола

1.3.1. Пирролы из алкинилкетонс и бензиламинов

Недавно был предложен метод синтеза 1,2,4,5-тетразамещенных пирролов **63** [28] из инонов и бензиламинов (схемы 1.16, 1.17). Достоинства этого метода заключаются в отсутствии необходимости использовать ионы переходных металлов, а также соблюдается принцип экономии атомов – важные критерии зеленой химии.

Для оптимизации параметров реакции была изучена циклизация Z-3-(бензиламино)-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она **64** с различными основаниями и растворителями при заданной температуре (схема 1.15, таблица 1.6). Было показано, что реакция протекает с образованием продукта **63a** даже в суперосновной системе ДМСО и КОН (NaOH) с приемлемыми выходами (опыты 1 – 3). Среди других оснований с ДМСО наиболее эффективным оказался K₃PO₄, при его использовании выход реакции составил 84 %. Не были эффективными такие растворители, как толуол, вода, диоксан и амиловый спирт, тогда как непригодными основаниями оказались трет-бутилат и гидрофосфат калия, а также органические DABCO и NEt₃ (опыты 4, 8 – 10, 13 – 16). Выход продукта в ДМСО в присутствии K₃PO₄ удалось увеличить при повышении температуры до 140 °C (опыт 17). Было показано, что в таких условиях происходит образование продукта тандемной реакцией из исходного бензиламина и 1,3-дифенилинона с выходом 88 % (опыт 20) – что наиболее предпочтительнее с точки зрения удобства и принципов зеленой химии.

Схема 1.15

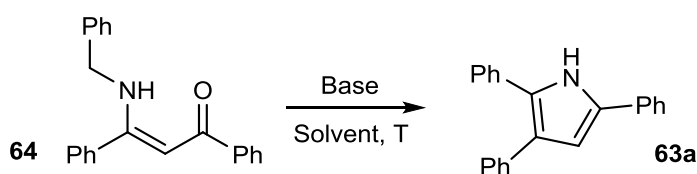


Таблица 1.6. Условия циклизации **64** в 2, 4,5- трифенилпиррол **63а**

Опыт ^а	Основание	Растворитель	Температура °С	Выход ^б %	Опыт ^а	Основание	Растворитель	Температура °С	Выход ^б %
1 ^с	КОН	ДМСО	120	51	11	К ₃ РO ₄	ДМФА	120	78
2	КОН	ДМСО	120	57	12	К ₃ РO ₄	НМП	120	72
3	NaOH	ДМСО	120	54	13	К ₃ РO ₄	PhMe	120	—
4	KOtBu	ДМСО	120	—	14	К ₃ РO ₄	Диоксан	120	—
5	NaOEt	ДМСО	120	75	15	К ₃ РO ₄	Вода	100	—
6	Cs ₂ CO ₃	ДМСО	120	68	16	К ₃ РO ₄	Ам. спирт	100	—
7	К ₃ РO ₄	ДМСО	120	84	17	К₃РO₄	ДМСО	140	91
8	К ₂ НРО ₄	ДМСО	120	—	18 ^д	К ₃ РO ₄	ДМСО	140	78
9	Et ₃ N	ДМСО	120	—	19 ^е	К ₃ РO ₄	ДМСО	140	84
10	DABCO	ДМСО	120	—	20^ф	К₃РO₄	ДМСО	140	88

^а Условия реакции: 0,5 ммоль **21**, основание 0.5 ммоль, 2 мл растворителя, инертная атмосфера. ^б На выделенный продукт. ^с На воздухе. ^д 0.2 экв. К₃РO₄. ^е 0.5 экв. К₃РO₄. ^ф Реакция бензиламина с 1,3 – дифенилпроп-2-ин-1-оном.

Используя оптимизированные условия, было изучено влияние заместителей R₁ и R₂ в бензилаmine в реакции с 1,3 – дифенилпроп-2-ин-1-оном **55** (схема 1.16). Установлено, что и акцепторные, и донорные заместители R₂ в ароматическом кольце способствовали образованию соответствующих продуктов с высокими выходами (75 – 88 %). При использовании N-Ме-бензиламина был получен N-метилтрифенилпиррол **63д** с выходом 91%, тогда как N-бутилпроизводное **63е** было получено с выходом 55 %. Однако выход реакции из его прекурсора N-бутиленамина составил 80 % в этих условиях. А N-арилбензиламина не вступали в реакцию. Такие результаты показывают, что стерический фактор и электронная плотность на атоме азота играют важную роль в таких превращениях. Также было показано, что в условиях реакции не были получены соответствующие пирролы из 1,3 – дифенилпроп-2-ин-1-она с n-бутиламином, аллиламином, пропаргиламином, аминопропан-2-оном и эфирами аминокислот.

Схема 1.16

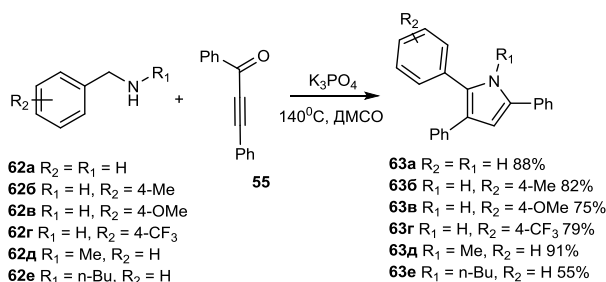
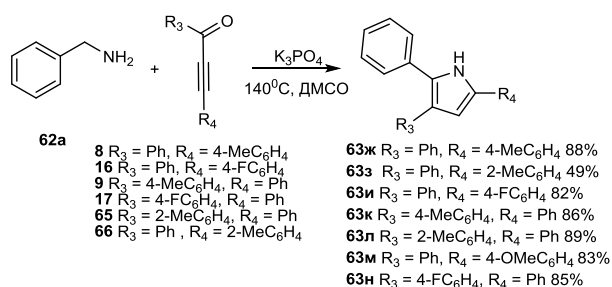


Схема 1.17

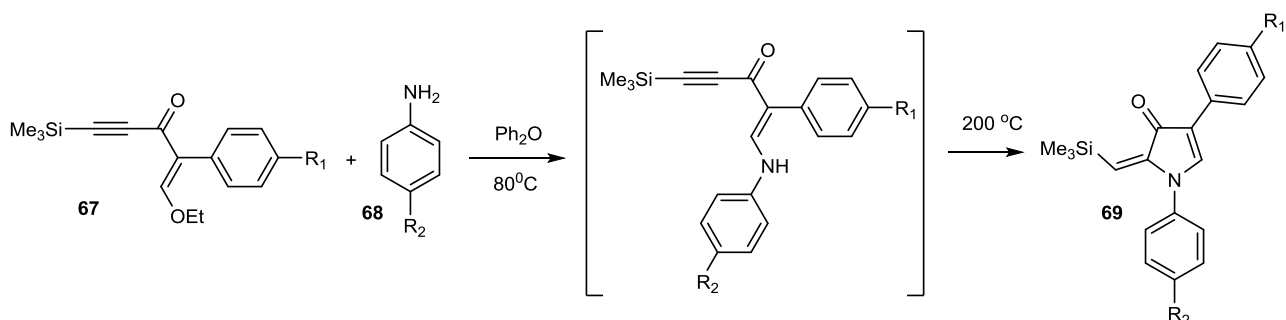


В работе так же было изучено влияние заместителей R₃ и R₄ в алкинилкетоне при взаимодействии с бензиламином **62а** (Схема 1.17). Показано, что донорный или акцепторный характер заместителя R₃ не оказывает значительного влияния на результат реакции; такие продукты **63к** и **63н** были получены с выходами 85 и 86 %. Более того, пространственное влияние в этом заместителе не оказало пагубного воздействия на выход продуктов: при R₃ = 2-MeC₆H₄ наблюдали **63л** 89%, а при R₃ = 4-MeC₆H₄ **63к** наблюдали 86%. В структуре арильного заместителя R₄ влияние пространственного фактора оказалось более значимым: 1-фенил-3-(n-

толил)проп-2-ин-1-он **8** давал соответствующий пиррол **63ж** с выходом 88 %, в то время как 1-фенил-3-(*o*-толил)проп-2-ин-1-он **66** давал продукт **63з** с выходом 49%. Наличие донорного 4-ОМе заместителя в R₄ оказалось практически эквивалентным акцепторному 4-F, выходы **63м** и **63н** составили 83 и 82 % соответственно.

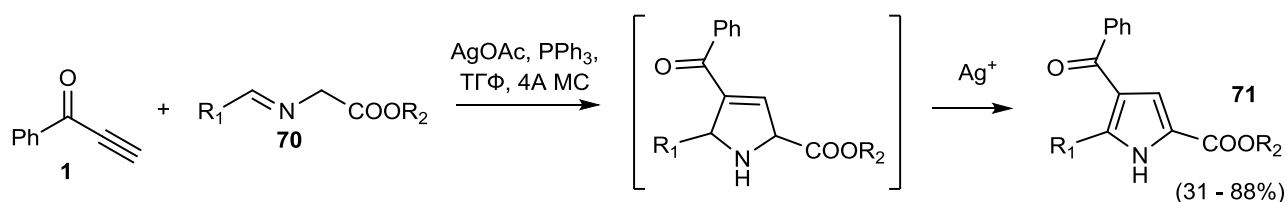
Ениноны **67** реагируют с первичными аминами, в частности с анилинами **68**, при нагревании в дифениловом эфире с образованием пирролинонов **69** [29]. Реакция протекает через промежуточное образование енаминов (схема 1.18).

Схема 1.18



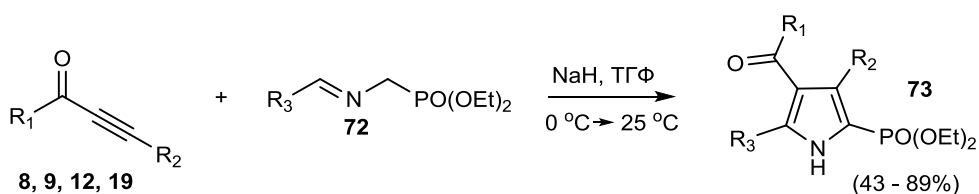
В синтезе функционально замещенных пирролов внимание привлекают реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ионов к имидам (иминоэфирам **70** [30] или иминофосфонатам **72** [31]). Авторы предполагают, что по реакции Ag-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения первоначально образуется дигидропиррол, который далее дегидрируется в тризамещенный пиррол **71** (схема 1.19).

Схема 1.19



Широкий ряд ионов, как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями в ароматическом кольце вводили в реакцию с фосфонатозамещенным азометиновым илидом типа **72**. В результате получали соответствующие 1*H*-пиррол-2-илфосфонаты **73** (схема 1.20).

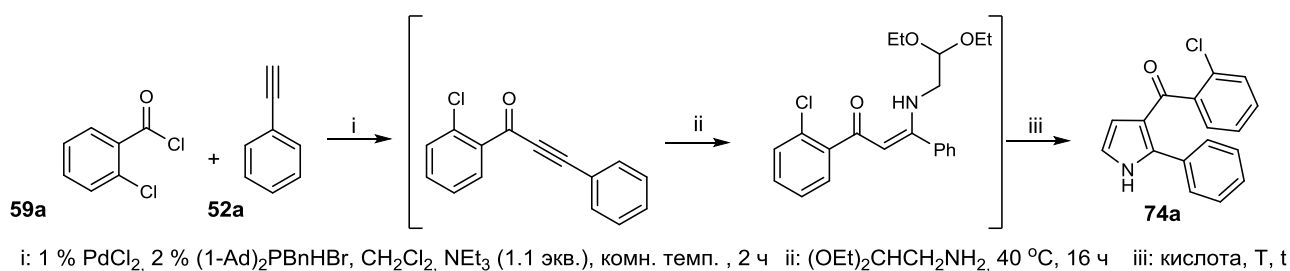
Схема 1.20



1.3.2. Мультикомпонентный синтез пирролов

В том же году была опубликована работа [32] по синтезу 2-замещенных 3-ацетилпирролов, с использованием последовательности кросс-сочетание-присоединение-циклизация «one-pot» методом. Предложенные ранее модифицированные этим коллективом авторов условия реакции кросс-сочетания Соногаширы [33] легли в основу данного исследования. На схеме 1.21 представлен их подход к синтезу 2-фенил-3-(*o*-хлорбензоил)пиррола **74a**. В присутствии PdCl₂, Ad₂PBn•HBr, NEt₃ в CH₂Cl₂ из *o*-хлорбензоилхлорида **59a** и фенилацетилена **52a** был синтезирован соответствующий алкинон. Затем в реакцию был добавлен 1-аминоэтил-2-ацеталь, реакционную массу подогрели до 40 °С и выдержали до полной конверсии.

Схема 1.21



На полученной смеси проводили оптимизацию условий циклоконденсации, варьировали различные кислоты Бренстеда и Льюиса и температуру (таблица 1.7). При использовании 10 эквивалентов трифторуксусной кислоты (ТФК) полная конверсия наблюдалась за 4 и 6 ч при комнатной температуре и 0 °С (опыты 1 и 2); однако выделить целевой продукт удалось с выходом 11 и 9 % соответственно. Снижение количества ТФК до 5 эквивалентов привело к снижению выхода продукта до 5% (опыт 3). Замена ТФК на более слабые карбоновые кислоты не приводила в значимому улучшению (опыты 4 – 8). Продукта **74a** не наблюдалось при использовании таких кислот Льюиса, как триметилсилилтрифлат (TMSOTf) и FeCl₃ (опыты 9 – 11). Значительные улучшения произошли при добавлении сульфокислот. Толуолсульфокислота-моногидрат давала при использовании желаемый продукт с выходом 53 % за 18 ч при комнатной температуре (опыт 12). Однако из-за связанной в кристаллогидрат воды происходил гидролиз енаминона до 1,3-дикарбонильного соединения, что расценивалось, как недостаток реагента. Использование в качестве альтернативы метансульфокислоты MeSO₃H в разных соотношениях (опыты 13 – 18) и температурных режимах позволило подобрать оптимальные условия для проведения заключительной стадии всей последовательности (опыт 15).

Таблица 1.7. Подбор условий циклизации енаминона в пиррол

Опыт	Кислота (эквивалент)	Температура °С	Время ч	Выход 74a % ^a
1	Трифторуксусная кислота (ТФК) (10.0)	Ком. тем	4	11
2	ТФК (10.0)	0	6	9
3	ТФК (5.0)	Ком. тем	23	5
4	AcOH (10.0)	40	24	—
5	HCOOH	40	24	12
6	Дихлоруксусная кислота (ДХК) (10.0)	Ком. тем	4.5	5
7	ДХК (10.0)	40	4	15
8	ДХК (10.0)	30	4	9
9	TMSOTf (1.0)	0	24	—
10	TMSOTf (1.0)	Ком. тем	24	—
11	FeCl ₃ (0.2)	Ком. тем	24	—
12	TsOH·H ₂ O	Ком. тем	18	53
13	MeSO ₃ H (2.6)	Ком. тем	23	33
14	MeSO ₃ H (2.0)	30	17	51
15	MeSO₃H (2.0)	40	16	62
16	MeSO ₃ H (2.0)	50	23	59
17	MeSO ₃ H (1.5)	40	24	59
18	MeSO ₃ H (3.0)	40	4	50

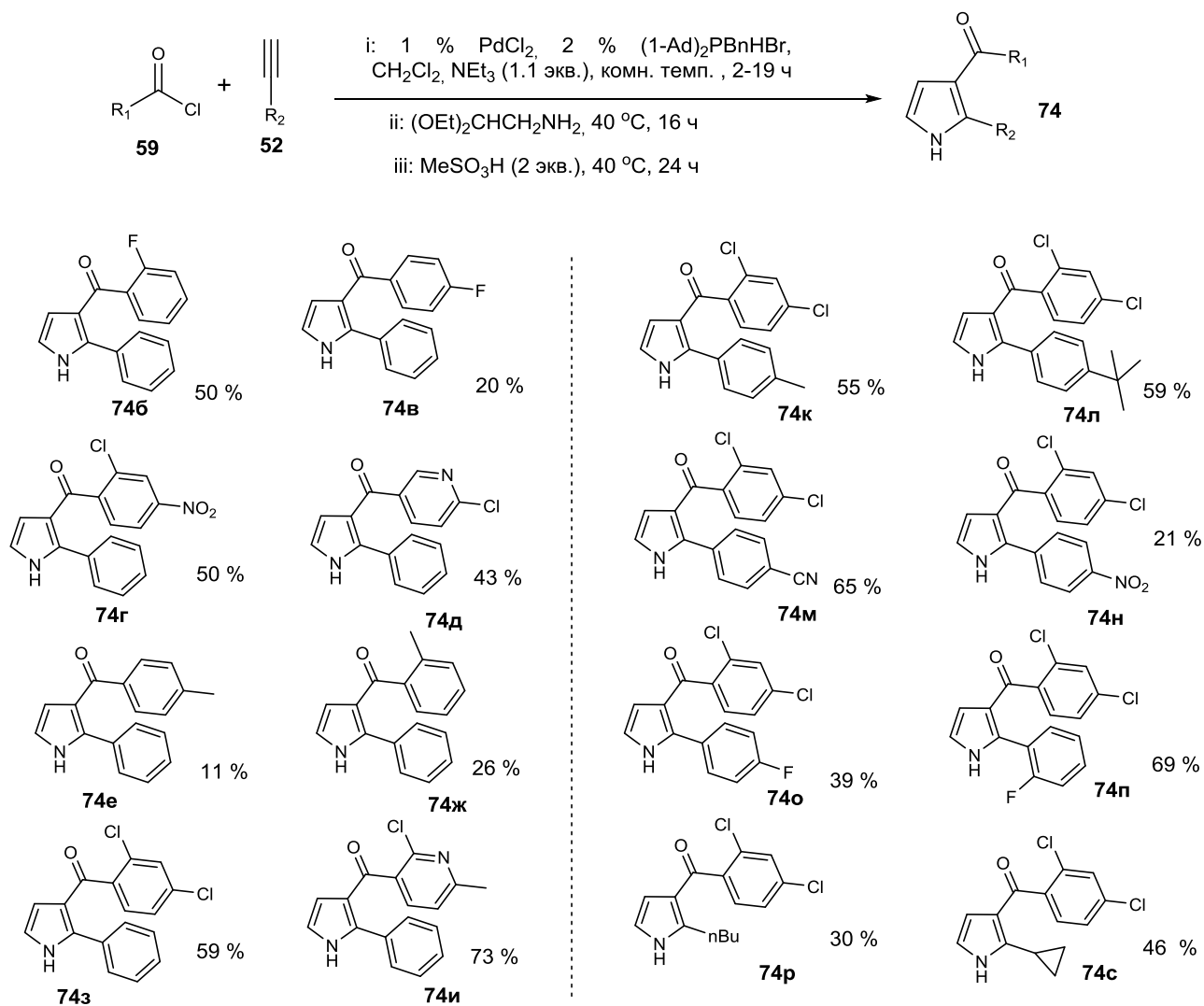
^a Выходы на выделенный и очищенный продукт.

Располагая в своем арсенале всеми оптимальными условиями для проведения полной последовательности сочетание – присоединение – циклизация, авторы изучили влияние заместителей в ацетилене и хлорангидриде на протекание реакции (схема 1.22). По реакции фенилацетилена **52a** с различными хлорангидридами **59** были получены соответствующие пирролы **74a** – **и** с выходами от 11 до 73 %. Низкие значения 11 – 30 % наблюдались в результате использования электронодонорных или слабых акцепторных заместителей в *para*-положении хлорангидрида. При использовании субстратов с сильными электроноакцепторными группами достигались значения до 50 %. Самые высокие показатели наблюдались, когда вовлекали в реакцию субстраты, содержащие галоген в *ortho*-положении. На основании этих данных можно сделать вывод, что электронные и стерические эффекты хлорангидридов имеют решающее значение на стадии кислотно-катализируемой циклизации.

Ранее авторами было показано, что природа ацетиленов влияет на скорость сочетания с хлорангидридами. В то время как ароматические субстраты реагировали за 3 – 6 ч, алифатическим требовалось до 15 ч. Соответствующие 2-замещенные 3-(2,4-дихлорфенил)бензоилпирролы **74к–с** были получены с выходами от 21 до 65 % (схема 1.22). Электронные эффекты замещенных ацетиленов практически не оказывали влияние на кислотно-катализируемую конденсацию. В то время как в реакции с алифатическими

производными алкинов выходы достигали значений 30 и 46%, ароматические производные были получены с выходом от 21 до 69 %. Донорный 4-*tert*-бутилфенилацетилен при использовании в реакции давал соответствующий 2 – замещенный пиррол **74л** с выходом 59 %. Но 2-(4-цианофенил)пиррол **74м** был синтезирован с выходом 65 %, хотя аналогичный 4 – акцепторнозамещенный 2-(4-нитрофенил)пиррол **74н** был получен лишь с выходом 21 %.

Схема 1.22



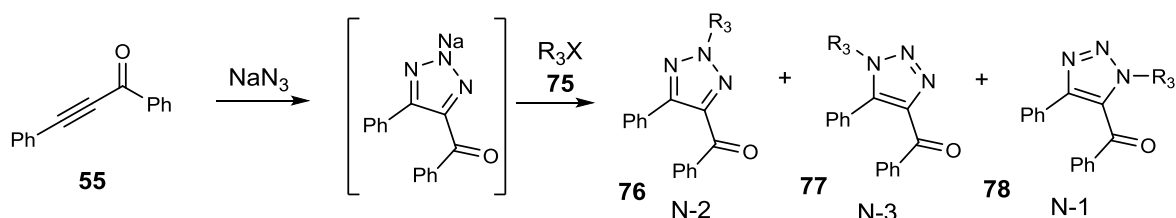
Таким образом, алкинилкетоны используются в синтезе различных замещенных производных пиррола. Помимо реакции с нуклеофилами и бинуклеофилами значительное внимание уделяется использованию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения ионов к иминам различного строения.

1. 4. Производные ряда 1,2,3-триазола

К настоящему времени разработаны различные методы синтеза этого класса соединений [34, 35, 36] . Классический метод синтеза, 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов с терминальным алкинам (реакция Хьюзена), получил особенно широкое применение в связи с

возможностью региоселективного синтеза 1,4-дизамещенных триазолов по катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC реакции), описанной Шарплессом [34, 35] и Мельдалем [37]. В работе [38] предложен метод синтеза 2,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов с помощью трехкомпонентной реакции инонов, азид натрия и алкилгалогенидов без использования ионов металлов и оснований (схема 1.23).

Схема 1.23



В реакции 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-она **55** с азидом натрия и бензилбромидом **75a** в ДМСО была получена смесь продуктов **76a**, **77a**, **78a** с выходом 60 % в соотношении 9.3, 1.0, 1.7 (таблица 1.8, опыт 1). Авторы обращают внимание на особенности проведения реакции: галогенпроизводное **75** следует добавлять к реакционной смеси после полной конверсии алкинилкетона (опыт 2). При этом выход 1,2,3-триазолов увеличивается до 98 %, а также увеличивается селективность образования N-2-замещенного продукта **76**. Очевидно, что двухстадийный подход позволяет увеличить выход продукта реакции и селективность превращения. При использовании иодистого метила были получены аналогичные результаты: в случае одностадийного подхода (опыт 3) выход и селективность реакции были ниже, чем в двухстадийном процессе (опыт 4). На примере реакции с бензилбромидом это превращение было изучено в других растворителях (опыт 1, 5 – 7). Реакцию проводили в ДМСО, ДМФА, ацетоне и этаноле: в ацетоне выход снизился до 63 %, а в этаноле – до 5 %.

Таблица 1.8. Условия синтеза 1,2,3-триазолов

Опыт ^a	R ₃ X	Растворитель	Время ч	Выход % ^c	76: 77: 78 ^d
1 ^b	VnBr (75a)	ДМСО	3	60	76a : 77a : 78a (9.3: 1.0: 1.7)
2	VnBr	ДМСО	3	98	76a : 77a : 78a (10.5: 1.0: 2.0)
3 ^b	MeI (75b)	ДМСО	5.5	85	76b : 77b : 78b (5.7: 1.0: 2.0)
4	MeI	ДМСО	1.5	99	76b : 77b : 78b (10.0: 1.0: 4.0)
5	VnBr	ДМФА	3	96	76a : 77a : 78a (10.0: 1.0: 1.8)
6	VnBr	Ацетон	3	63	76a : 77a : 78a (7.6: 1.0: 1.6)
7	VnBr	Этанол	3	5	76a : 77a : 78a (7.0: 1.0: 2.0)

^a Реакция 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-она (0.25 ммоль) с азидом натрия (0.275 ммоль) в 1.5 мл растворителя, 20 мин, затем был добавлен алкилгалогенид (0.375 ммоль) до полной конверсии (ТСХ). ^b Реакция 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-она (0.25 ммоль) с азидом натрия (0.275 ммоль) и алкилгалогенидом (0.375 ммоль) в 1.5 мл ДМСО. ^{c,d} После колоночной хроматографии.

Как показано в таблице 1.9, различные алифатические алкилгалогениды могут участвовать в реакции, давая продукты с высоким выходом в мягких условиях.

Таблица 1.9. Реакционная способность алифатических алкилгалогенидов

Опыт ^a	R ₃ X	Время ч	Выход % ^b	76: 77: 78^c
1	BnCl (75в)	16	98	76а: 77а: 78а (8.7: 1.0: 2.0)
2	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl (75г)	7	98	76в: 77в: 78в (19.0: 1.0: 2.5)
3	n-BuBr (75д)	4	76 (76г) ^e	
4	n-C ₅ H ₁₁ Br (75е)	6	98	76д: 77д: 78д (16.5: 1.0: 2.5)
5	i- C ₅ H ₁₁ Br (75ж)	12	85 (76е) ^e	
6 ^d	s-BuBr (75з)	30	87 (76ж) ^e	
7	n-C ₁₂ H ₂₅ Br (75и)	7	96	76з: 77з: 78з (21.0: 1.0: 2.5)
8 ^f	n-C ₁₆ H ₃₃ Cl (75к)	40	97	76и: 77и: 78и (20.0: 1.0: 2.8)
9	n-C ₁₆ H ₃₃ Br (75л)	60	96	76и: 77и: 78и (20.0: 1.0: 2.0)
10	3-бромпропен (75м)	6	98	76к: 77к: 78к (6.6: 1.0: 1.7)
11	3-бромпропин (75н)	2	98	76л: 77л: 78л (12.3: 1.0: 2.7)
12 ^g	DCE (75о)	50	65 (76м) ^e	
13	BrCH ₂ COOMe(75п)	6	73 (76н) ^e	

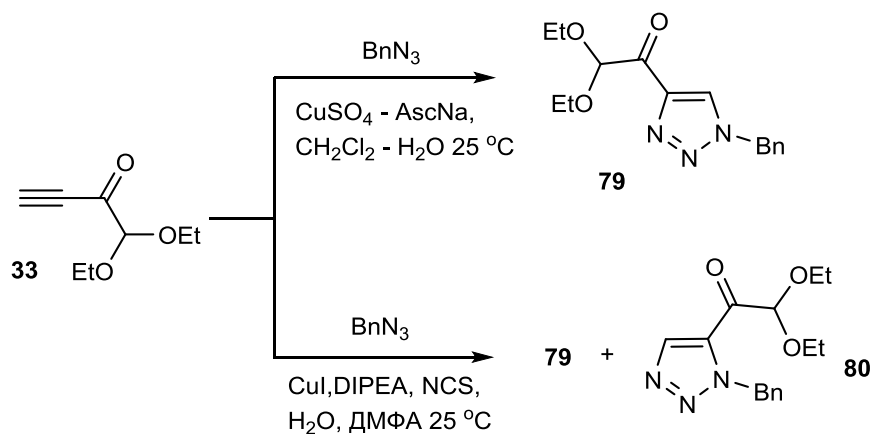
^a Реакция 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-она (0.25 ммоль) с азидом натрия (0.275 ммоль) в 1.5 мл ДМСО, 20мин, затем был добавлен алкилгалогенид (0.375 ммоль) до полной конверсии (ТСХ). ^{b,c} После колоночной хроматографии. ^d Температура реакции 50 °С. ^e Выход 20 после колоночной хроматографии. ^f Температура реакции 80 °С. ^g Реакция 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-она (0.25 ммоль) с азидом натрия (0.275 ммоль) в 1 мл ДМСО, 20мин, 50 °С затем был добавлен ДХЭ (0.5 мл) до полной конверсии (ТСХ).

Реакция с бензилхлоридом **75в** протекала при комнатной температуре с образованием смеси триазолов **76а, 77а, 78а** с выходом 98 %, но высокой региоселективности не наблюдалось (опыт 1), в то время как при использовании 2-хлорбензилхлорида **75г** реакция ускорилаь, наблюдалась высокая региоселективность 19.0: 1.0: 2.5, а выход продукта был по-прежнему высок (опыт 2). Насыщенные линейные алифатические алкилгалогениды с короткой цепью (n-BuBr **75д** и n-C₅H₁₁Br **75е**) реагировали легко (опыт 3 и 4), тогда как для полной конверсии длинноцепочных алкилгалогенидов (n-C₁₂H₂₅Br **75и**, n-C₁₆H₃₃Cl **75к**, n-C₁₆H₃₃Br **75л**) потребовалось больше времени в связи с их низкой растворимостью (опыты 7 – 9). Субстраты с разветвленной углеводородной цепью способствовали селективному образованию производного **76** с высоким выходом, но требовали большего времени в сравнении с неразветвленными аналогами (опыты 5 и 6). Реакция с непредельными алкилбромидами **76м, 75н** протекала быстро, но региоселективность оказалась низкая (опыты 10 и 11). Важно отметить, что 1,2-дихлорэтан **75о** и 2-бромацетат **75п** могут давать хорошие выходы с высокой региоселективностью (опыты 12 и 13) и дополнительными функциональными группами.

Следует отметить, что если CuAAC реакция алкинов с азидами (бензилазидом) протекает региоселективно с образованием 1,4-дизамещенных триазолов, то катализируемая соединениями меди реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения бензилазида к 1,1-диэтокси-

бут-3-ин-2-ону **33** дает региоизомерные триазолы в зависимости от используемой соли меди (схема 1.24). Так триазол **79** образуется в качестве единственного продукта в присутствии каталитической системы сульфат меди – аскорбат натрия. Использование иодида меди, DIPEA и N-хлорсукцинимиды в водном ДМФА приводит к смеси региоизомеров **79** и **80** [39].

Схема 1.24



Таким образом, катализируемые реакции алкинонов с азидом натрия или органическими азидами легко дают производные 1,2,3-триазолов.

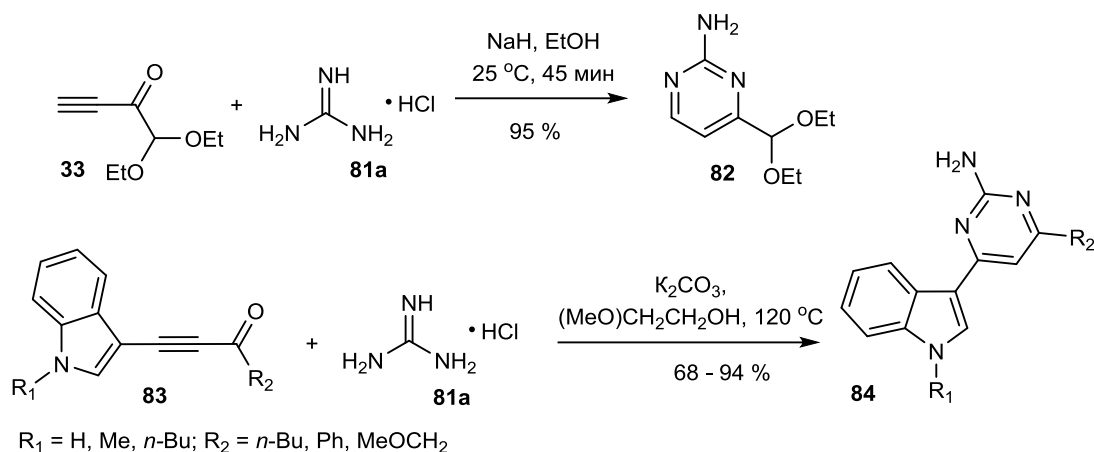
1.5. 2,4,6-Тризамещенные пиримидины

Структура пиримидина является ключевым элементом азотистых оснований нуклеозидов, алкалоидов и многих агентов с различной биологической активностью. Как следствие, предложено много подходов к их синтезу [40, 41, 42, 43], среди которых наиболее эффективны циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений или их синтетических эквивалентов с амидиниевыми солями.

1.5.1. Взаимодействие алкинонов с гуанидинами

Гуанидин представляет собой N,N-1,3-динуклеофил, который реагирует с инонами, давая 2-аминопиримидины. Реакцию обычно проводят путем обработки смеси инона и соли гуанидина основанием – карбонатами натрия, калия, цезия или третичными аминами в различных растворителях. Иногда для генерирования гуанидина необходимо присутствие более сильных оснований, например гидроксида натрия. Взаимодействие 1,1-диэтоксипут-3-ин-2-на **33** с гидрохлоридом гуанидина **81** протекает с образованием пиримидина **82** (схема 1.25) [11]. Индолилзамещенные иноны **83** также легко реагируют с гуанидином с образованием гетероциклических соединений **84** – аналогов морских алкалоидов меридианинов, известных ингибиторов киназ [44]

Схема 1.25

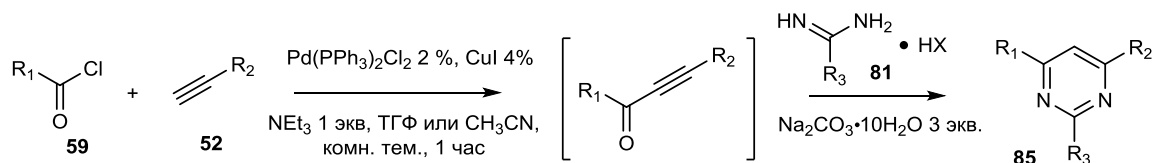


Как видно, в указанных реакциях сопряженного присоединения 2,4,6-тризамещенные пиримидины образуются с высоким выходом, поэтому их часто синтезируют в условиях последовательно мультикомпонентного синтеза.

1.5.2. Мультикомпонентный синтез 2,4,6-тризамещенных пиримидинов

В работе [45] был предложен удобный одnoreакторный подход к синтезу 2,4,6-тризамещенных пиримидинов последовательностью кросс-сочетание – циклоконденсация, проводимой «one-pot» методом без выделения промежуточного алкинилкетона (схема 1.26).



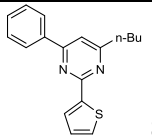


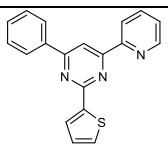

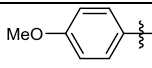
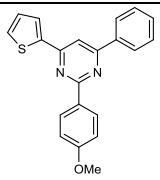

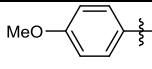
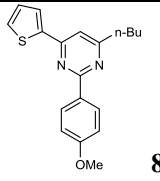

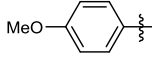
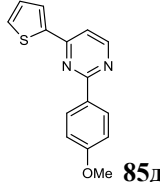

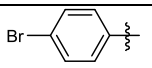
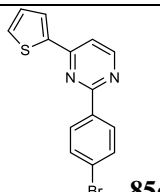

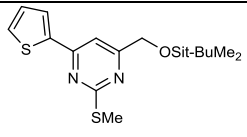

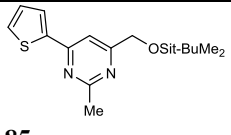
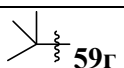

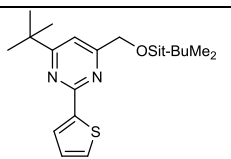
Схема 1.26

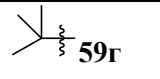
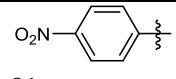
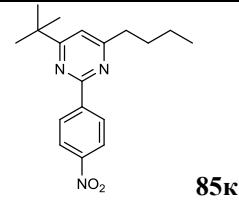
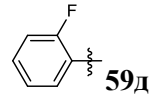
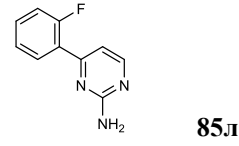
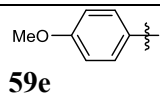
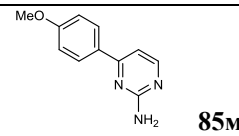


Для разработки этого метода авторы ссылаются на свою ранее выполненную работу, в которой изучались оптимальные условия для кросс-сочетания хлорангидридов с триметилсилилацетиленом [46]. Было показано, что наиболее рационально использовать каталитическую систему из 2 % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и 4 % CuI в сочетании с 1 эквивалентом триэтиламина. В качестве растворителя наиболее подходящими оказались тетрагидрофуран и ацетонитрил. После проведения реакции Pd/Cu – катализируемого кросс-сочетания хлорангидридов **59** с терминальными ацетиленами **52** при модифицированных условиях были добавлены в реакцию амидиниевые или гуанидиниевые соли **81** в количестве 1.2 эквивалента, а также 3 эквивалента карбоната натрия декагидрата. Таким образом был получен ряд пиримидинов **85** с выходами от 26 до 84 % (таблица 1.10).

Таблица 1.10. Синтез 2,4,6 – тризамещенных пиримидинов

Опыт	R_1	R_2	R_3	Продукт	Выход %
------	-------	-------	-------	---------	---------

1 ^a	 596	n-Bu 52b	 816	 85a	67
2 ^b	 596	2-Py 52b	 816	 85b	48
3 ^b	 59B	Ph 52a	 81B	 85B	49
4 ^a	 59B	n-Bu 52b	 81B	 85r	84
5 ^c	 59B	SiMe ₃ 52r	 81B	 85d	81
6 ^c	 59B	SiMe ₃ 52r	 81r	 85e	38
7 ^a	 59B	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu 52d	SMe 81d	 85z	56
8 ^a	 59B	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu 52d	Me 81e	 85z	35
9 ^a	 59r	n-Bu 52b	 816	 85h	26

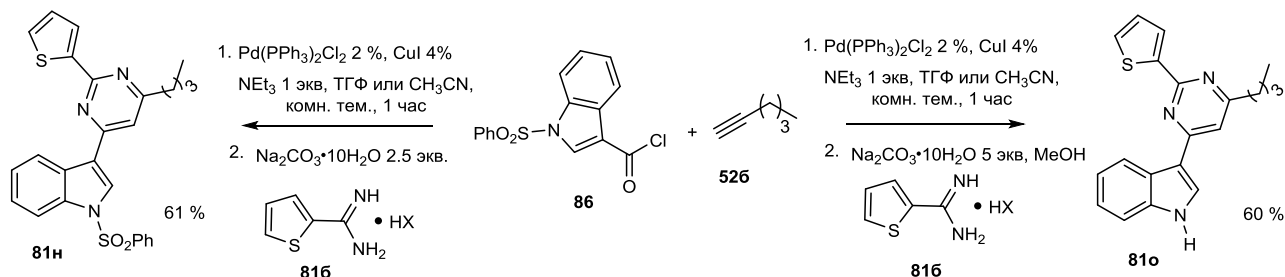
10 ^a	 59г	n-Bu 52б	 81ж	 85к	33
11 ^d	 59д	SiMe ₃ 52г	NH ₂ 81а	 85л	44
12 ^d	 59е	SiMe ₃ 52г	NH ₂ 81а	 85м	49

^a в ТГФ, ^b в CH₃CN, ^d в ТГФ – MeOH, ^e в CH₃CN – MeOH.

Показано, что в присутствии Pd/Cu системы может проходить циклоконденсация амидинов различного характера: ароматических (опыт 3 – 6), гетероароматических (опыт 1, 2, 9), алифатических (опыт 8) и гетероатомных (опыт 7, 11, 12). Возможно введение трет-бутильного фрагмента со стороны хлорангидрида (опыты 9 и 10), хотя конечный выход снижался до 26 и 29 % соответственно. Были синтезированы структуры, содержащие пространственно затрудненные силиловые эфиры через метиленовый мостик в 6-м положении (опыты 7 и 8). С использованием такой последовательности так же легко можно получить 2 – гетероатомные производные (опыты 7, 11, 12).

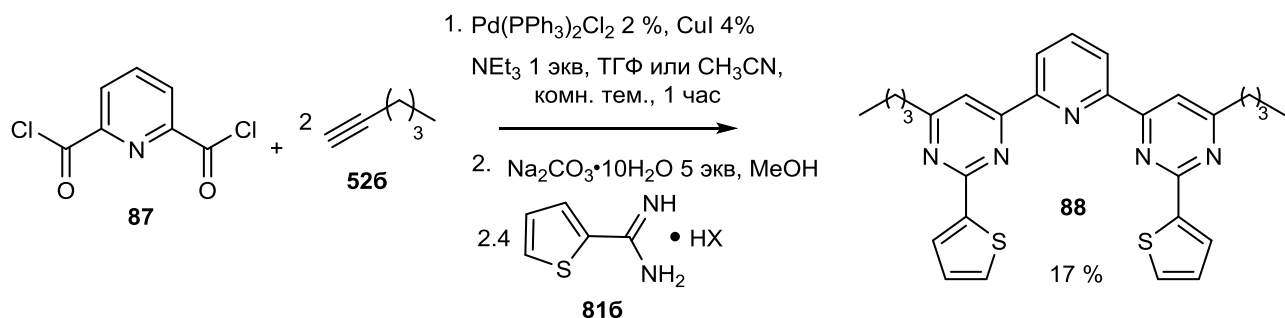
Также в работе исследованы свойства субстратов, содержащих чувствительные к основаниям функциональные группы (схема 1.27). В реакции 1-(фенилсульфонил)-индол-3-карбонилхлорида **86**, 1-гексина **52б** и 2-амидинтиофена **81б** в предложенных условиях при небольшом избытке кристаллогидрата карбоната натрия (2.5 эквивалентов) фенилсульфоксидная группа не затрагивалась и был выделен соответствующий продукт **81н** с выходом 61 %. Однако при пятикратном избытке карбоната натрия и добавлении метанола как соразтворителя для стадии циклоконденсации продукт реакции **81о** не содержал группу SO₂Ph, тогда как наблюдался сопоставимый выход 60 %. Таким образом показана возможность контролировать основность реакционной среды, что может быть удобно при использовании защитных групп в синтезах с использованием этого подхода.

Схема 1.27



Также авторами был продемонстрирован синтез более сложных систем таких, как потенциальные лиганды. Обнаружено, что пиридин–2,6–дикарбоксилат **87** реагирует с двумя эквивалентами 1–гексина **526** и 2.4 эквивалентами 2–амидинтиофена **816** в однореакторной последовательности кросс-сочетание – циклоконденсация с образованием соответствующего дипиридинилпиридина **88** (DIPYRIMPY) с выходом 17 % (схема 1.28). Однако на первый взгляд выход не кажется высоким, но если принять во внимание, что образуется 6 связей, то на каждую связь выход составляет 74 %. К месту упомянуть, что в синтезе аналогичных конъюгатов в работе [47] суммарный выход не превышал 15 %.

Схема 1.28

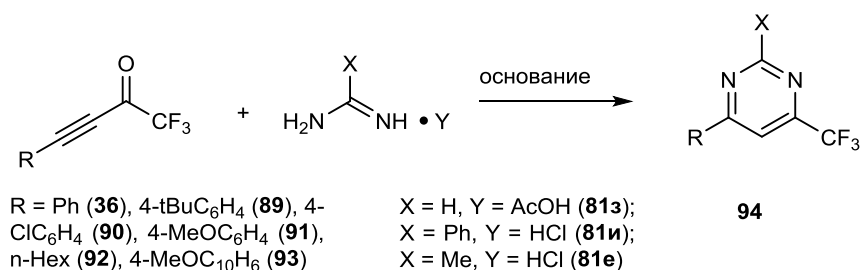


В настоящее время значительное внимание уделяется изучению эффективных подходов к синтезу фторсодержащих органических соединений. Хорошо известно, что введение фторсодержащих заместителей в молекулу органических соединений изменяет их химические и биологические свойства [48], поэтому разработке методов получения фторсодержащих пиридинонов уделяется значительное внимание [49, 50].

В работе [51] разработан метод синтеза 6 - трифторметилированных пиридинонов из CF_3 – замещенных инонов. В первую очередь, была изучена реакция инонов **36**, **89–93** с амидинами **81з**, **81и**, **81е** (схема 1.29). Было обнаружено, что арил- и алкилзамещенные ацетиленовые кетоны мягко реагируют с гидроклоридом или ацетатом амидина в присутствии основания (алкоголяты, ДБУ, триэтиламин, карбонат натрия, ацетат натрия) с образованием соответствующих пиридинонов **94** с выходами от умеренных до высоких. Реакция протекала в полярных растворителях (таких как спирт или ацетонитрил) при кипячении в течение 2-5 ч.

Сборка трифторметилпиримидиновой системы происходила быстрее, чем у нефторированных аналогов [52].

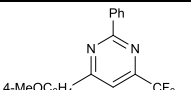
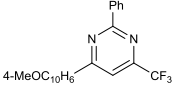
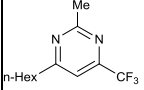
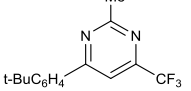
Схема 1.29



Лучшие выходы продуктов **94е – к** наблюдались в реакции с бензамидином **81и** (таблица 1.11, опыты 6 – 10). В реакции с ацетамидин гидрохлоридом **81е** ожидаемые пиримидины **94л – п** были выделены с низкими выходами (опыты 11-22). Природа основания, которое использовалось для генерации ацетамидина из его соли, сильно влияла на выход продукта реакции. Как правило, когда реакцию проводили в присутствии алкоксидов, выходы 2-метилпиримидинов были наибольшими. С другой стороны, реакция была менее эффективной, когда в качестве основания использовался ДБУ.

Таблица 1.11. Синтез пиримидинов **94** из инонов и амидинов

Опыт	Продукт	Условия	Выход ^а %	Опыт	Продукт	Условия	Выход ^а %
1		94 а tBuOK, tBuOH, 5 ч	84	11		94м Na ₂ CO ₃ , MeCN, 4ч	48 ^b
2		94 б tBuOK, tBuOH, 5 ч	73	12		EtONa, EtOH, 4ч	17
3		94 в tBuOK, tBuOH, 5 ч	83	13		tBuOK, tBuOH, 4ч	37 ^c
4		94 г tBuOK, tBuOH, 5 ч	83	15		DBU, tBuOH, 4ч	18 ^c
5		94 д tBuOK, tBuOH, 5 ч	53	16	Et ₃ N, tBuOH, 4ч	45 ^b	
6		94 е EtONa, EtOH, 4ч	80	17	MeONa, tBuOH, 4ч	54	
7		94 ж EtONa, EtOH, 4ч	93	18	tBuOK, tBuOH, 4ч	65 ^c	
8		94з EtONa, EtOH, 4ч	83	19		94о MeONa, MeOH, 4ч	90

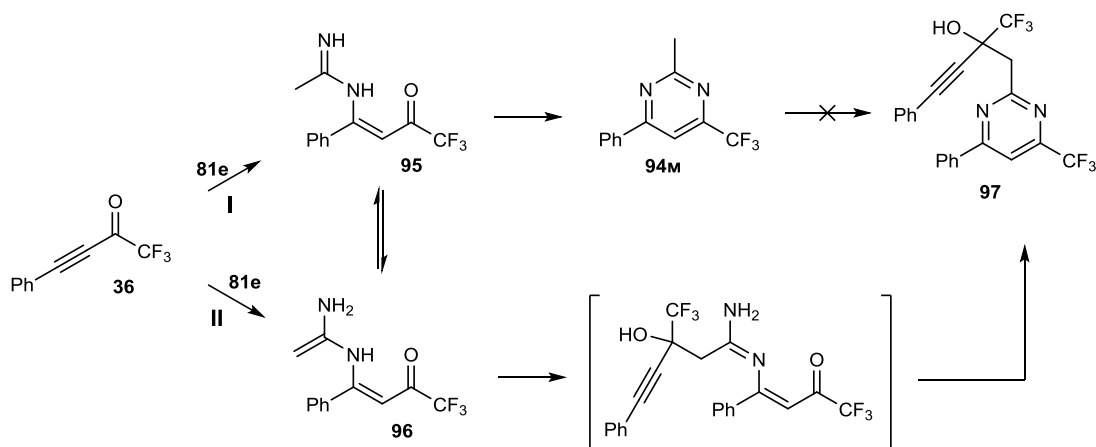
9		94 и	EtONa, EtOH, 4ч	79	20		EtN ₃ , tBuOH, 2ч	44 ^b
10		94 к	EtONa, EtOH, 4ч	97	21		Na ₂ CO ₃ , MeCN, 3ч	31
14		94 л	EtN ₃ , tBuOH, 3ч	57 ^b	22		MeONa, tBuOH, 4ч	61 ^c

^a Выход на выделенный продукт. ^b Пиримидины **97** также выделены с выходом 8 % (опыт 11), 20 % (14), 4 % (16), 16 % (20). ^c Выход измерен с использованием ¹⁹F-ЯМР.

В реакциях с ацетамидином при использовании таких оснований, как NEt₃ и Na₂CO₃, наблюдалось образование побочного продукта **97** (опыт 11, 14, 16 и 20). В случае использования двух эквивалентов иона соединения **97** образовывалось как основной продукт. Такой тип превращений для ацетамидина ранее в литературе описан не был.

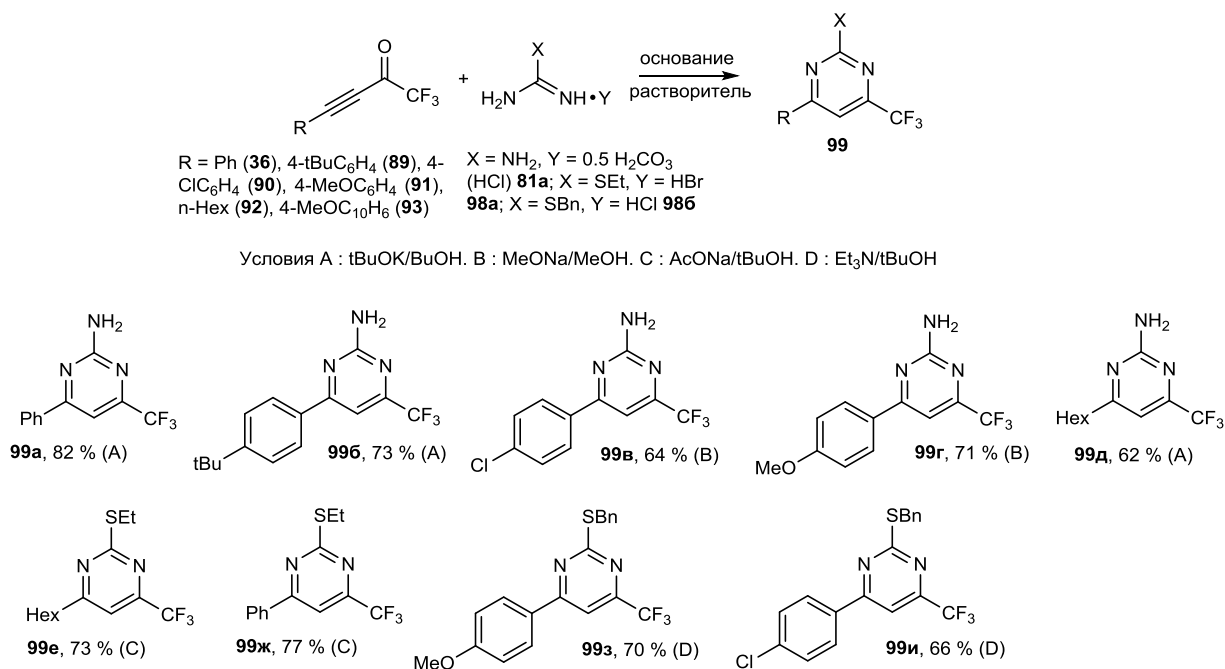
Для объяснения механизма, по которому образуется аддукт **97**, авторами была изучена реакция пиримидина **94м** со вторым эквивалентом иона **36** в присутствии NEt₃ в ацетонитриле при кипячении в течение 4х часов (схема 1.30 I). С использованием ЯМР спектроскопии на ядрах ¹⁹F было установлено, что превращения **94м** в **97** не происходило, наблюдались лишь сигналы этих соединений. Такой же результат наблюдался при проведении реакции при УФ облучении в течение 6 часов. Использование суперосновной среды (DMCO/KOH) также не приводило к образованию аддукта **97** из **94м**. Поэтому был предложен альтернативный механизм, который включает в себя участие метиленовой группы ацетамидина как нуклеофильного центра. Более вероятно, что образование **97** происходит за счет изомеризации имина **95** в енамин **96**, в результате чего происходит присоединение второго эквивалента алкинона по Михаэлю (схема 1.30 II). Однако авторам не удалось зафиксировать промежуточные частицы ввиду их высокой реакционной способности.

Схема 1.30



Далее в работе использовали другие биснуклеофилы для сборки пиримидинового ядра. Обнаружено, что конденсация кетонов **36**, **89** – **93** с гуанидинкарбонатом или гидрохлоридом **81a** при тех же условиях реакции способствовала образованию соответствующих пиримидинов **99a** – **д** с хорошими выходами 62 – 82 % (схема 1.31). Показана возможность проведения реакции CF_3 – замещенных ионов с производными изотиомочевинны **98a**, **б**. Когда кетоны **36** и **92** были обработаны солью этилизотиомочевинны в присутствии ацетата натрия, были получены соответствующие производные пиримидина **99е**, **ж** с хорошим выходом 73 – 77 %. Также синтезированы бензилсульфанильные производные **99з**, **и** аналогичной процедурой. Такие сульфанильные группы в химии пиримидинов представляют интерес в качестве уходящих групп и могут использоваться в синтезе 2-замещенных производных в реакциях с нуклеофилами.

Схема 1.31



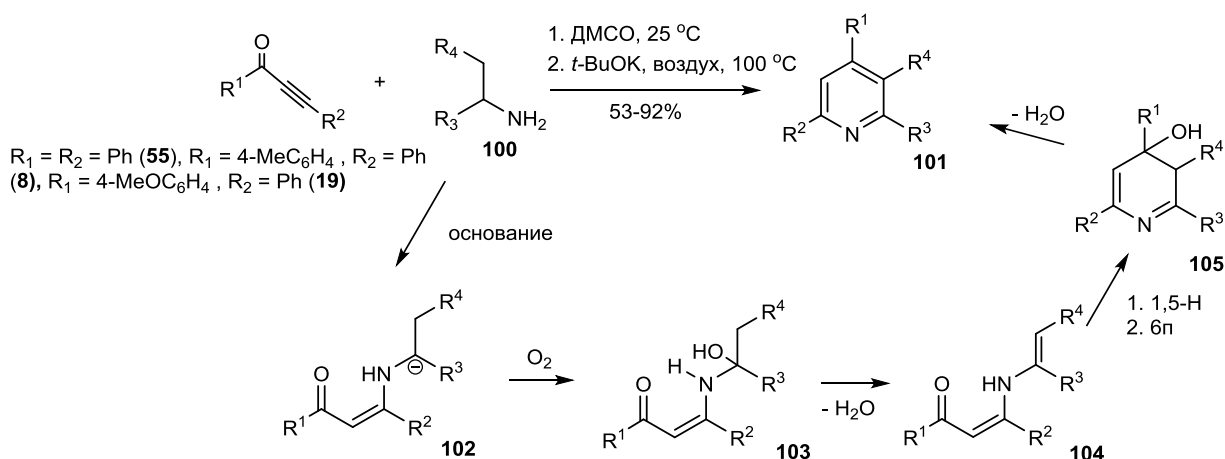
Авторы отмечают, что CF_3 -замещенные ионы с производными изотиомочевинны и гуанидином реагировали быстрее в 3 – 5 раз, чем их нефторированные аналоги. Продукт реакции сильно зависит от условий проведения. При реакции кетона **91** с гуанидингидрохлоридом в присутствии эквимольного количества метоксида натрия в метаноле целевой пиримидин **99г** образовывался с выходом 71 %. Однако, когда эта реакция проводилась с этилатом натрия, приготовленным из этанола с содержанием небольшого количества воды, только 4-метоксифенилацетилен был выделен с высоким выходом.

1.6. Производные ряда пиридина

1.6.1 Тандемные реакции

В работе [53] предложен подход к синтезу пиридинов **101** по реакции арилэтиламинов **100** с инонами **8**, **19**, **55** (схема 1.32). Присоединение по Михаэлю дает енамины **102**, депротонирование которых в присутствии основания и окисление кислородом воздуха приводит к **103**, а затем к **104**. Пиридины **101** образуются в результате внутримолекулярной циклизации – дегидратации дигидропиридина **105**.

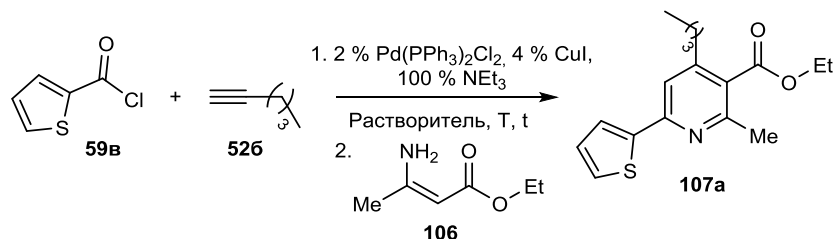
Схема 1.32



1.6.2. Мультикомпонентный синтез пиридинов

Наиболее универсальным и всесторонне изученным из имеющихся подходов к синтезу пиридинов является реакция алкинилкетонов с енаминами. В работе [54] авторами была предложена удобная последовательность для синтеза три- и тетразамещенных пиридинов реакцией кросс-сочетания терминальных ацетиленов с хлорангидами ароматического ряда и последующая *in situ* циклоконденсация аддукта в виде алкинонов с енаминами. На примере трехкомпонентного превращения тиофен-2-карбонилхлорида **59в**, 1-гексина **526** и этил 3-аминокротоната **106** изучались условия синтеза соответствующего этил 2-метил-4-*n*-бутил-6-(тиофен-2-ил)пиридинил-3-карбоксилата **107а** (схема 1.33, таблица 1.12).

Схема 1.33



Было показано, что полная конверсия достигается за 24 часа и выход соединения **107а** составил 49 % (опыт 1). Увеличение количества этил-3-аминокротоната **106** до двух

эквивалентов приводило к снижению выхода продукта реакции до 29 % (опыт 2). Что интересно, в отсутствие уксусной кислоты продукт был получен с выходом 39 %, но время протекания реакции увеличилось до 74 часов (опыт 3). Увеличение температуры реакции приводило к значительному снижению или вовсе не наблюдался продукт реакции (опыт 4 – 7). При использовании таких растворителей, как толуол, 1,4-диоксан и ацетонитрил выход продукта реакции не превышал 12 % (опыты 6 – 8). Не было продуктивным использование таких кислот, как бромид цинка, эфират трехфтористого бора и *para*-толуолсульфоуксусной кислоты (опыты 6-9).

Таблица 1.12. Условия синтеза этил 2-метил-4-*n*-бутил-6-(тиофен-2-ил)пиридинил-3-карбоксилата

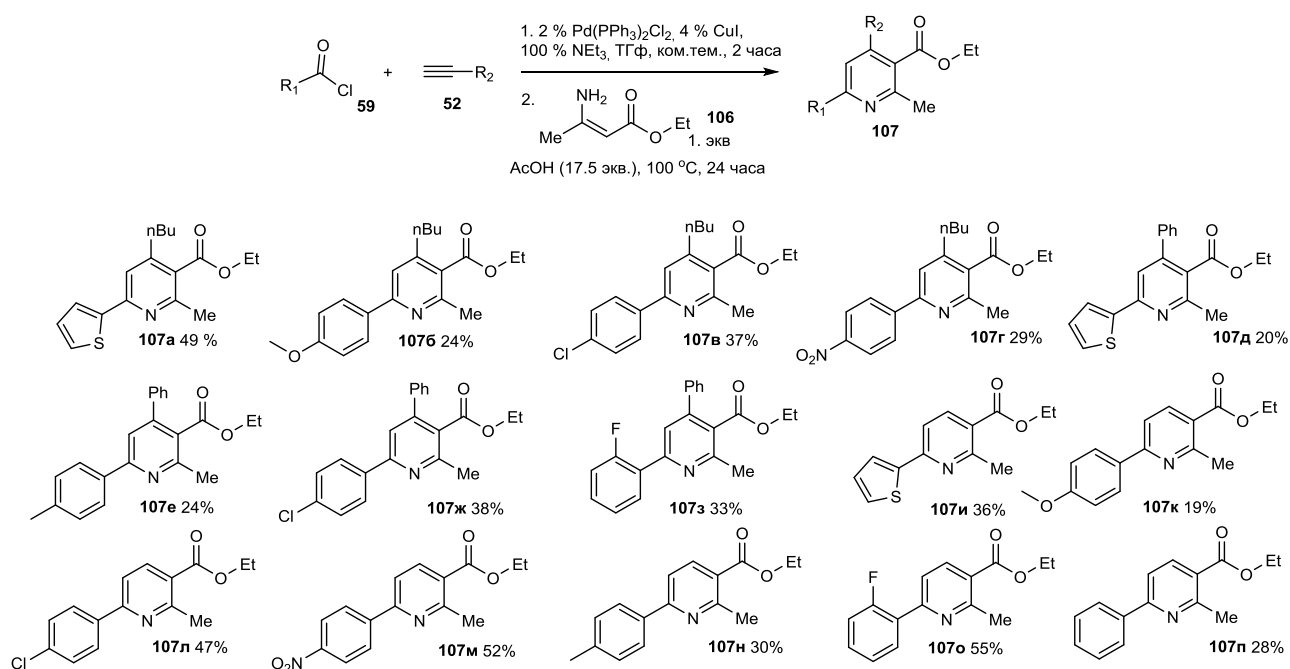
Опыт	Растворитель	Экв. 106	Кислота (экв)	Температура °С	Время ч	Выход 107a % ^a
1	ТГФ	1	AcOH (17.5)	100	24	49
2	ТГФ	2	AcOH (17.5)	100	24	29
3	ТГФ/EtOH	2	–	100	74	39
4	ТГФ	2	AcOH (17.5)	120	4	11
5	Толуол	2	AcOH (7.0)	170 ^c	14	– ^b
6 ^d	Толуол	1	BF ₃ OEt ₂ (1.25)	170 ^c	2	12
7	MeCN	2	TsOH (2.0)	140 MAOS	6	– ^b
8	1,4 - диоксан	1	TsOH (5.0)	120	24	– ^b
9	Толуол	1	ZnBr ₂ (0.18)	140	24	6

^a Выход на выделенный продукт. ^b Не выделены из-за неполного превращения или разложения в условиях ТСХ. ^c температура в кювете. ^d Температура сочетания 70 °С.

С учетом этих условий было изучено влияние заместителей в хлорангидриде и алкине в *in situ* реакции с этил 3-аминокротоната **106** (схема 1.34). Хлорангидриды карбоновых кислот **59** и алкины **52** в присутствии каталитических количеств Pd(PPh₃)₂Cl₂ и CuI и триэтиламина в качестве основания образовали ионы, которые следом реагировали с этил 3-аминокротонатом **106** в том же сосуде в присутствии уксусной кислоты при температуре 100 °С в течение 24 часов. После очистки были получены соответствующие 3-этоксикарбонил 2-метилпиридины **107** с выходами от 19 до 55 %. Учитывая, что образуется 3 новых связи, значения выхода на образование одной достигается от 57 до 82 %. Выходы продуктов реакции для тризамещенных пиридинов наблюдались выше, чем для тетразамещенных аналогов. Показана возможность вариации электронодонорных и электроноакцепторных групп в хлорангидриде; однако выход продукта был выше в случае субстратов, содержащих акцепторные заместители. Для синтезов, когда триметилсилилацетилен используется в качестве ацетиленового компонента, одновременно протекает присоединение по Михаэлю и происходит расщепление связи C-Si и поэтому тризамещенные пиридины являются очевидным продуктом реакции. Для синтеза

тетразамещенных пиридинов использовался гексин-1 и фенилацетилен, были получены соответствующие 4-алкил и 4-арилзамещенные продукты.

Схема 1.34

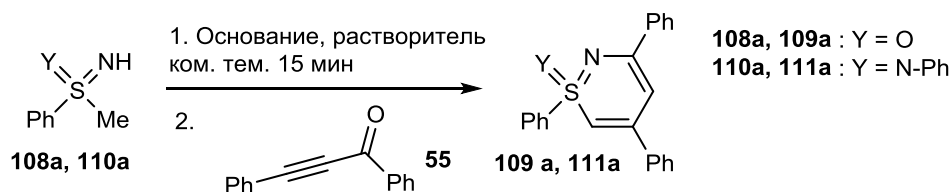


1.7. Производные ряда 1,2-тиазина

1,2-Тиазины, в том числе тиено- и бензоаннелированные, представляют собой класс гетероциклических соединений с разнообразной биологической активностью: ингибиторы биосинтеза простагландинов, жаропонижающие и противовоспалительные агенты, нашедшие применение в медицине (так называемые оксикамы, шестичленные бензосультамы, бензосульфониminy) [55]. Среди них 1,2 – тиазины на основе сульфоксиминов имеют уникальное 3D строение и являются полностью ненасыщенными. Так как они принимают конформацию полу-лодка с атомом серы в вершине, то для них наиболее предпочтительным будет существование в форме неароматических циклических илидов серы с делокализацией заряда по аза-пентильной части. Наиболее распространенный подход к синтезу таких структур – реакция NH-сульфоксиминов с 1,3- бисэлектрофилами такими, как 2-алкоксималонаты [56], кетены производных тиоацеталя [57] или трифторметилиноны [58] с последующей основно-катализируемой циклизацией. Недостатком этих подходов является необходимость выделения N-винилированного интермедиата, которые в некоторых случаях оказались неустойчивы [59]. Интересно, что в работе [60] были проиллюстрированы примеры one-pot синтеза производного 1,2-тиазиноксида из NH-сульфоксиминов и пропаргилкетонov. Подчеркивая малый объем имеющейся информации на тот момент по данной теме, авторы работы [61] провели исследование, в котором сообщается об одnoreакторном региоселективном синтезе

тиазиноксидов **109** и тиазиниминов **111** из NH-сульфоксимов **108** или NH-сульфондииминов **110** с пропаргилкетонном (схема 1.35).

Схема 1.35



Взяв за основу условия, предложенные ранее в [60] по синтезу таких гетероциклов, авторы изучили реакцию получения **111a** из NH-N-фенил-S-фенил-S-метил-сульфондиимина **110a** и 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-она **55**. Было показано, что соответствующий продукт образуется с выходом 31 % при использовании 2.1 эквивалента NaH в качестве основания и ДМСО как растворителя (таблица 1.13, опыт 1). Используя суперосновные условия реакции, которые были предложены ранее для эффективного NH-алкилирования NH-сульфоксимов и NH-сульфондииминов, соединение **111a** было получено с выходом 57% (опыт 2). Повышение температуры реакции приводило к снижению выхода из-за разложения исходного субстрата (опыты 3-5). Среди нескольких других комбинаций (опыты 6-15) использование Cs₂CO₃ (2.1 экв.) в ДМСО при 80 °С приводило к лучшему результату, давая **111a** с выходом 78 % (опыт 7). С успехом эти условия были использованы для синтеза соответствующего оксо-производного **109a** (выход 99%, опыт 16).

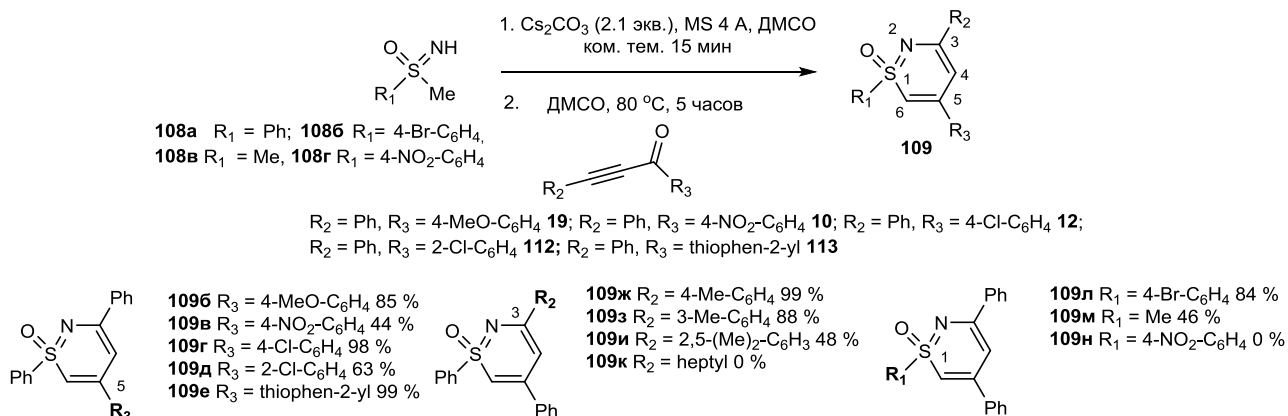
Таблица 1.13. Оптимизация условий синтеза 1,2-тиазинов

Опыт	Основание	Время ч	Температура °С	Растворитель	Выход тиазина 111a %
1	NaH	24	Комн. тем.	ДМСО	31
2	КОН	24	Комн. тем.	ДМСО	57
3	КОН	5	40	ДМСО	53
4	КОН	5	80	ДМСО	49
5	КОН	5	120	ДМСО	44
6	Cs ₂ CO ₃	5	60	ДМСО	64
7	Cs ₂ CO ₃	5	80	ДМСО	78
8	Cs ₂ CO ₃	5	100	ДМСО	78
9	Cs ₂ CO ₃	5	80	DMF	41
10	Cs ₂ CO ₃	5	80	MeCN	22
11	Cs ₂ CO ₃	5	80	1,4-диоксан	0
12	Cs ₂ CO ₃	5	80	Толуол	0
13	Cs ₂ CO ₃	5	80	1,2-ДХЭ	0
14	K ₂ CO ₃	5	80	ДМСО	0
15	Na ₂ CO ₃	5	80	ДМСО	0
16	Cs ₂ CO ₃	5	80	ДМСО	99

Реакционные условия: основание (2.1 экв.) и **55** (1.5 экв.) в ДМСО с **109a** (опыт 16) или **111a** (опыты 1 – 15) в присутствии молекулярных сит 4Å.

Следующим шагом в работе стало изучение реакционной способности различных субстратов **108**. Был получен широкий круг гетероциклов с различными заместителями при С3 и С5 ($R_2 \neq R_3$). Дальнейшие структурные изменения стали возможны путем модификации серосодержащего компонента. Для определения влияния заместителя во всех продуктах содержалась хотя бы одна фенильная группа (схема 1.36).

Схема 1.36

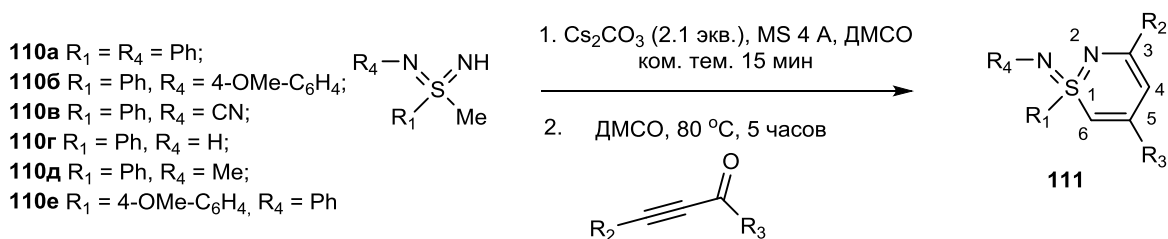


Взаимодействие NH-сульфоксиминов **108** с различными пропаргилкетонами приводило к продуктам **109**. В общем, реакционная способность субстратов с электронодонорными группами была выше, чем субстратов с электроноакцепторными группами независимо от их расположения. Для примера, продукт **109б** с пара-метоксиареном при С5 был получен с выходом 85 %. Тогда как тиазиноксид **109в** с пара-нитрофенильной группой в том же положении был получен лишь с выходом 44%. Продукт **109ж** с пара-толильной группой при С3 был выделен с выходом 99%. Столь же высокий выход 99 % наблюдался для тиофен-2-илсодержащего 1,2-тиазина **109е**. При сравнении образования **109г** и **109д** обнаруживается стерический эффект, приводящий к снижению выхода орто-замещенного продукта до 63 % против 98% относительно его пара-замещенного аналога. Та же тенденция прослеживалась для пара-, мета- и ди-орто-замещенных продуктов **109ж**, **109з**, **109и** с выходами 99 %, 88 % и 48 % соответственно. Использование NH-сульфоксиминов **108б**, **в** в реакции с иноном **55** способствовало образованию продуктов **109л** и **109м**. Попытки синтеза **109к** не увенчались успехом из-за нестабильности соответствующего пропаргилкетона в условиях реакции. Также не удалось получить соединение **109н** по причине разложения сульфоксиминов **108г** в условиях превращения.

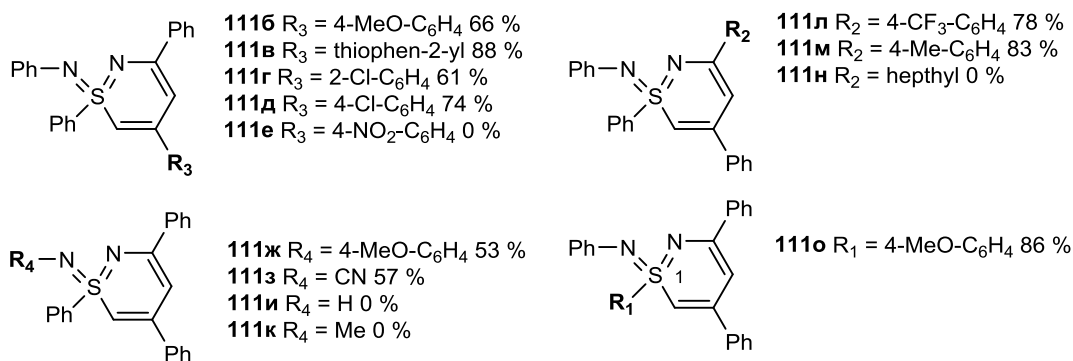
Следующая серия экспериментов была сосредоточена на получении 1,2-тиазинимидов **111** (схема 1.37). Изначально в качестве серосодержащего компонента был выбран NH, N'Ph-сульфондиимин **110а**. Реакцией с различными пропаргилкетонами были получены продукты **111б** – д и **111л** – м. Тенденции реакционной способности были такими же, как в синтезе 1,2-

тиазиноксидов **108**: субстраты с электронодонорными группами способствовали большим выходам продукта, чем субстраты, содержащие электроноакцепторные группы. Стерические препятствия оказывали негативный эффект и поэтому наблюдалось снижение выхода продукта в реакциях с орто-замещенными кетонами. Продукты с пара-нитрофенильным заместителем при **С5 111е** и гептильной группой при **С3 111н** не наблюдались. При изучении других NH-сульфондииминов **110б – е** в реакции с иноном **55** был обнаружен сильный эффект N'-заместителя. Принимая во внимание, что продукт **111а** (с N'Ph группой) был получен с выходом 78 %, 1,2-тиазинимиды **111ж** и **111з**, содержащие пара-метоксифенил и цианогруппы в иминиевом азоте, были выделены с выходами 53 % и 57 % соответственно. Использование в качестве исходных субстратов NH, N'H-сульфондиимида **110г** и NH, N'Me- производного **110д**, не привело к соответствующим продуктам **111и** и **111к**, как утверждается, по причине разложения исходных субстратов. Тогда как использование **110е** в качестве серосодержащего компонента приводило к соответствующему продукту **111о** с выходом 86 %.

Схема 1.37



R₂ = Ph, R₃ = 4-MeO-C₆H₄ **19**; R₂ = Ph, R₃ = 4-NO₂-C₆H₄ **10**; R₂ = Ph, R₃ = 4-Cl-C₆H₄ **12**; R₂ = Ph, R₃ = 2-Cl-C₆H₄ **112**; R₂ = Ph, R₃ = thiophen-2-yl **113**; R₂ = 4-Me-C₆H₄, R₃ = Ph **8**; R₂ = 4-CF₃-C₆H₄, R₃ = Ph **114**



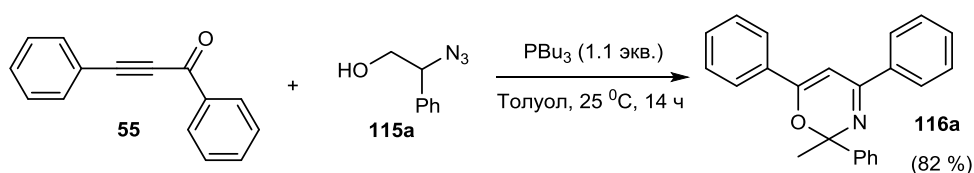
1.8. 2,4,6-Тризамещенные 1,3-оксазины

Замещенные 1,3-оксазины представляют интерес в медицинской химии для создания противовирусных, противогрибковых агентов, а также входят в состав активного бициклического остова цефалоспориновых β-лактамных антибиотиков [62].

Простой и эффективный метод синтеза 1,3-оксазинов был разработан с использованием фосфин-катализируемой тандемной реакции инонов с 2-азидоспиртами [63]. В ходе реакции 2-фенил-2-азидо-1-этанолом **115а** с 1,3-дифенилиноном **55** в присутствии 1.1 эквивалента

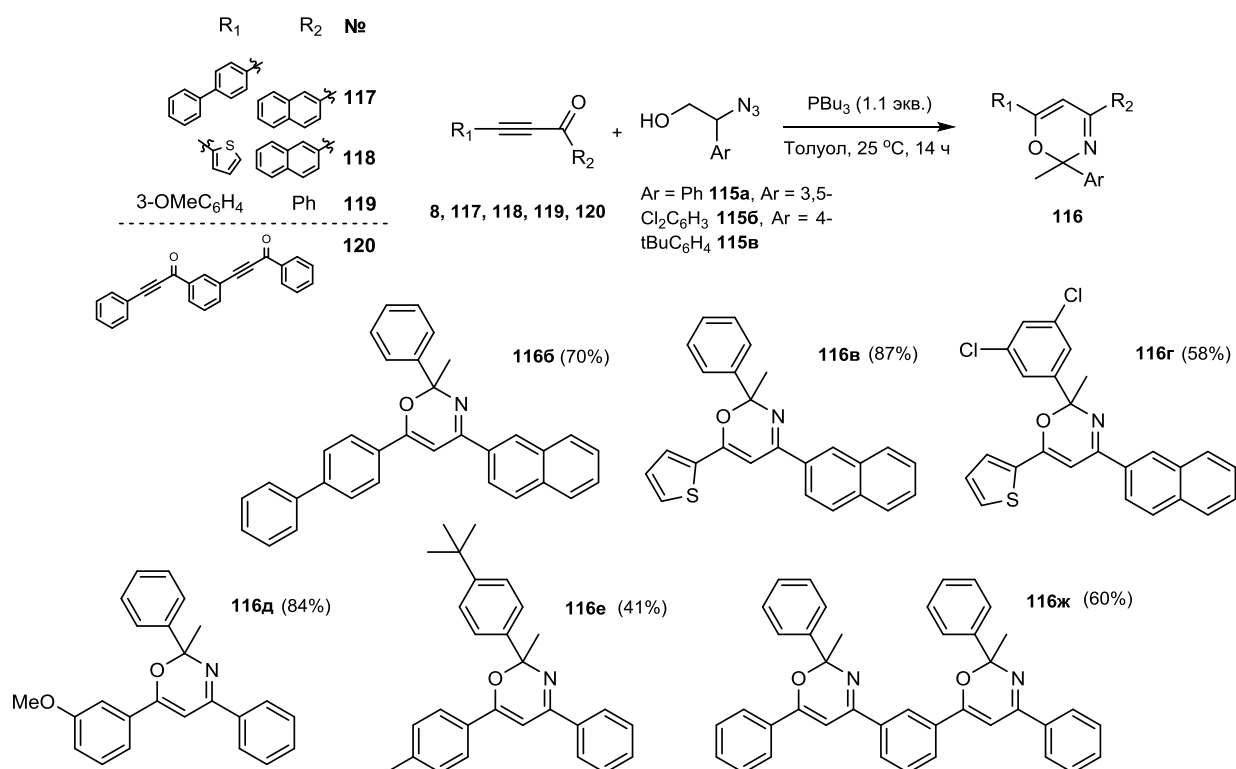
трибутилфосфина в толуоле при комнатной температуре в течение 14 ч был получен 1,3-оксазин **116a** с высоким выходом (схема 1.38).

Схема 1.38



На ряде примеров были показаны возможности синтеза 2,4,6 – триариллоксазинов, используя такой подход (схема 1.39).

Схема 1.39



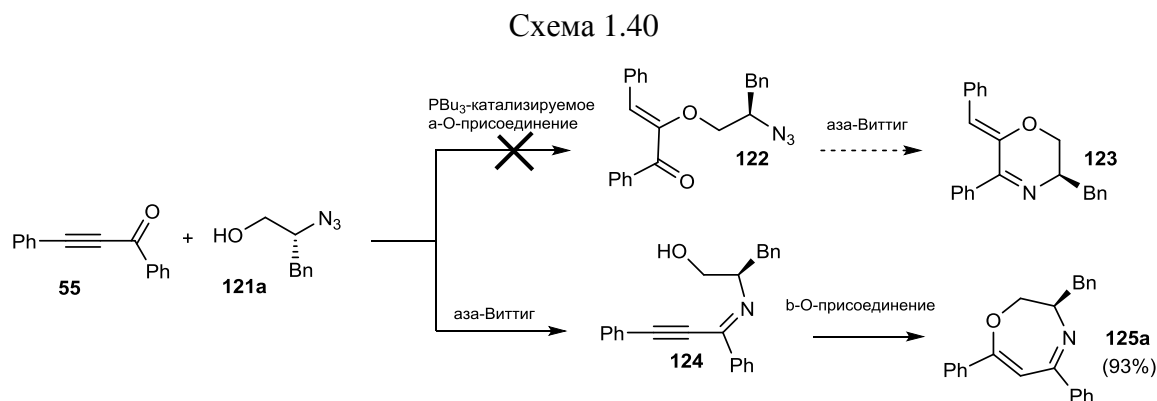
На приведенных примерах показано, что выходы в этих реакциях наблюдались в пределах от 41 % до 87 %. Особенностью этой трансформации при образовании 6-ти членного цикла, является наличие арильного заместителя во 2-м положении азидоспиртов **115**.

1.9. Производные ряда оксазепинов

При использовании выше описанного подхода авторами в той же работе, было показано изменение направления реакции при замене ароматического фрагмента на алифатический в исходных азидоспиртах.

В предыдущей работе того же авторского коллектива [64] при изучении PBu_3 катализируемого α -присоединения спиртов к арилпропиолатам было обнаружено, что реакция инона **55** с 2-азидоспиртом **121a** в присутствии стехиометрических количеств фосфина не

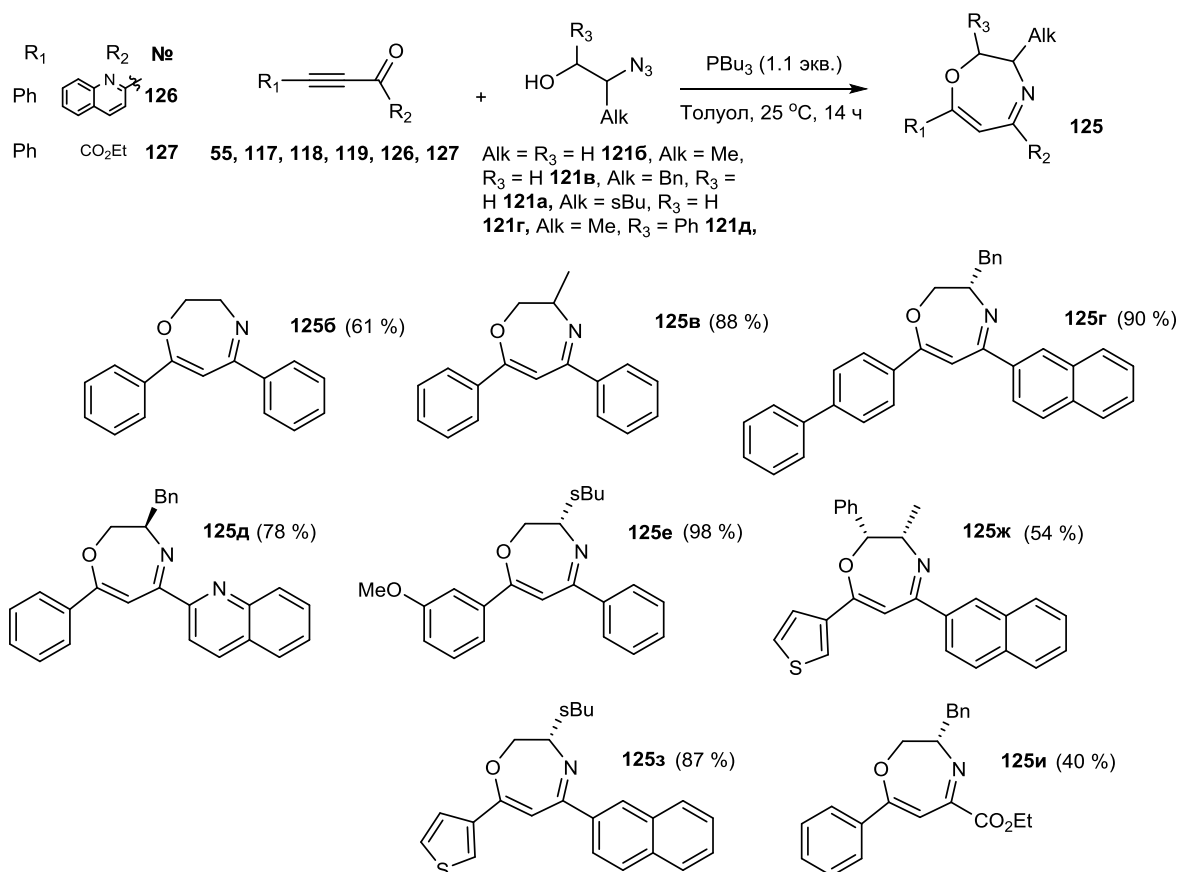
привела к ожидаемому формированию соответствующего аддукта α -O-присоединения **122**, который затем бы циклизовался через реакцию аза-Виттига с образованием продукта **123**. Однако, при изучении реакции было показано, что первой стадией превращения является образование имида **124**, который затем претерпевает внутримолекулярную циклизацию типа Михаэля с образованием 2,3-дигидро-1,4-оксазепина **125a** как единственного продукта (схема 1.40).



Получение таких 7-членных гетероциклов **125** описано в литературе весьма скудно, несмотря на сообщения об их биологической активности [65, 66]. До этого единственным из описанных в литературе методов была конденсация 2-аминоспиртов с β -дикетонами, приводящая к 2,3-дигидро-1,4-оксазепинам [67]. Недостаток такого подхода заключается в низких выходах продукта реакции и использовании только симметричных дикетонов.

Используя реакцию фосфинкатализируемого присоединения азидоспиртов к инонам, авторы показали [63] возможность получения 2,3-дигидро-1,4-оксазепинов **125** (схема 1.41). Ключевым моментом, позволяющим конструировать именно 7-ми членные циклы, является наличие алифатического заместителя во 2-м положении исходного азидоспирта. Реакция протекает гладко при комнатной температуре с рядом субстратов, включая гетероциклические аналоги инонов **118**, **126** и дизамещенные азидоспирты **121г**. Что примечательно, во всех реакциях в смеси наблюдался продукт в виде одного энантиомера.

Схема 1.41



1.10. Производные ряда бензодиазепинов

3H-1,4-бензодиазепины и 3H-1,5-бензодиазепины и их производные охватывают большой объем психотропных препаратов [68]. В частности, они вызывают интерес как ЦНС-активные противосудорожные лекарственные препараты [69] и как анксиолитические, анальгетические, седативные, антидепрессивные и снотворные агенты [70], а также как противовоспалительные агенты [71]. В отношении ожидаемого усиления такой биологической активности синтез этого класса гетероциклов интенсивно изучается.

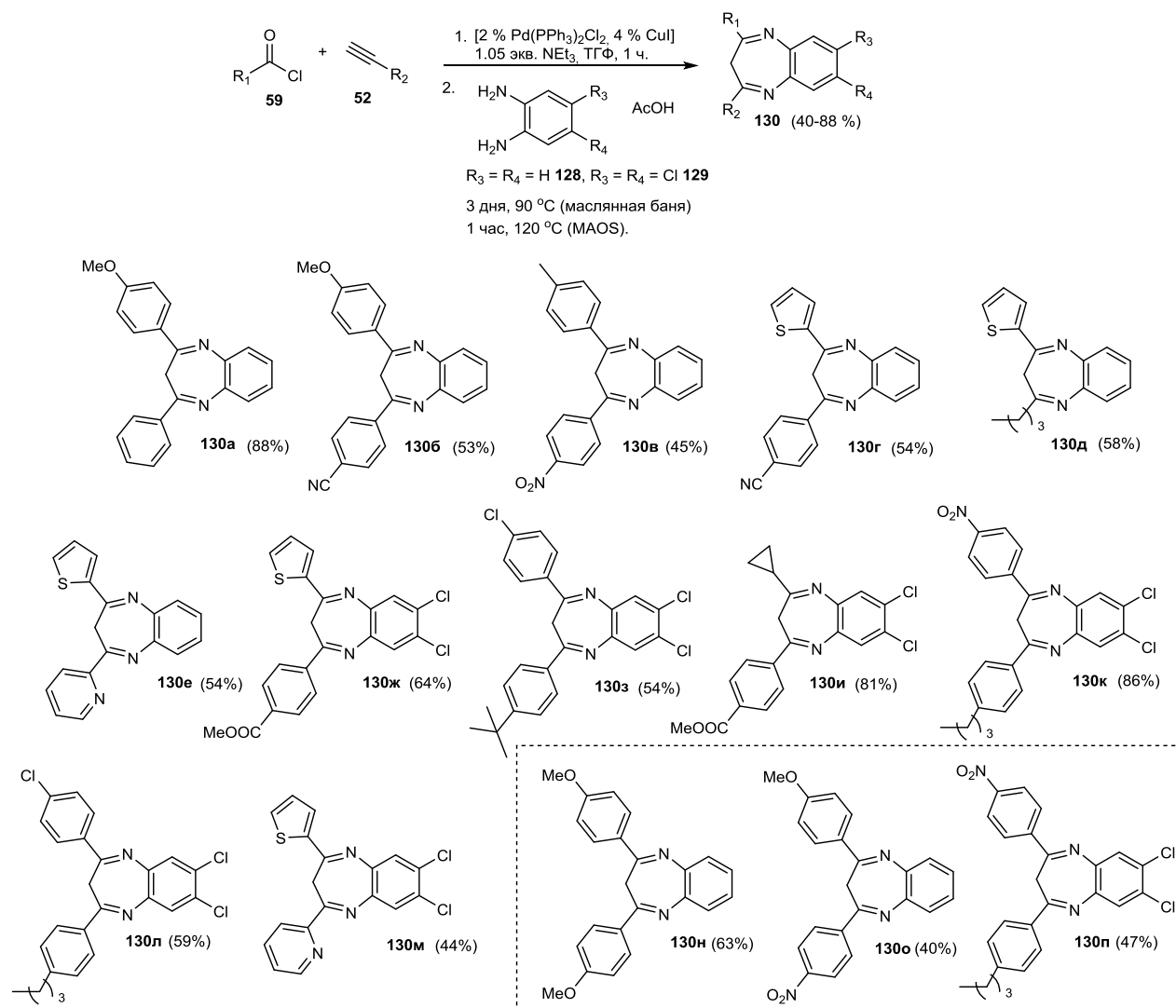
Среди наиболее часто используемых методов синтеза бензодиазепинов циклоконденсация орто-фенилендиамина с 1,3-дикарбонильными соединениями [72] или эквивалентами 1,3-бисэлектрофилов, таких как эпоксикетоны, α,β -непредельные карбонильные соединения [73] или β -галокетоны [74]. Широкий спектр кислот Бренстеда и Льюиса таких как $InBr_3$, $CeCl_3/SiO_2$, трифлаты лантанидов, амберлист15, Al_2O_3/P_2O_5 или уксусная кислота используется для реакции циклоконденсации [75, 76, 77, 78, 79, 80] Также известны подходы с использованием ионных жидкостей [81] или с использованием подложки [82].

В работе [83] авторами был предложен подход к мультикомпонентному синтезу 1,5-бензодиазепинов с использованием последовательности кросс-сочетание/ присоединение по Михаэлю/ циклоконденсация. Ранее этот коллектив авторов показал, что в реакциях Pd-катализируемого кросс-сочетания хлорангидридов и терминальных ацетиленов целесообразнее

применять в качестве растворителя ТГФ и 1 эквивалент триэтиламина в качестве основания, для получения широкого круга алкинонов [46]. С использованием такого подхода в реакции между хлорангидридами **59** и терминальными ацетиленами **52** за 1 час и комнатной температуре образовывались алкиноны. Дальнейшее добавление в реакцию орто-фенилендиамина **128** или **129** и уксусной кислоты способствует образованию бензодиазепинов **130** с выходами от умеренных до высоких (схема 1.42).

Было показано, что в условиях микроволновой активации стадия циклоконденсации протекала за 1 ч (**130а – м**), тогда как при нагреве в масляной бане требовалось 3 дня для полной конверсии (**130н – п**). Хотя выходы продукта реакции, в общем, наблюдались выше в реакциях при кипячении с обратным холодильником.

Схема 1.42



1.11. Производные ряда бензотиазепинов

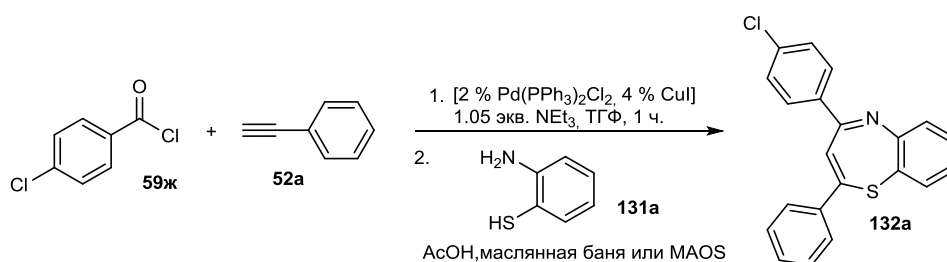
Структуры, содержащие в своём составе 1,5-бензотиазепиновый каркас, с успехом были изучены на такие типы биологической активности как цитотоксичность, анти-ВИЧ, активность

по отношению к ЦНС, ингибиторы АПФ, антимикробная и антигрибковая активность, проявили действие антагонистов кальмодулина, а также блокируют каналы Ca^{2+} [84].

Синтез 1,5-бензотиазепинов обычно проводится из 2-аминотиофенолов и 1,3-дифункциональных трех-углеродных блоков [85]. Среди них α,β -непредельные карбонильные соединения такие, как еноны [86] и иноны [87] лучше всего подходят для присоединения по Михаэлю с последующей стадией циклоконденсации аддукта. Однако ранее такие превращения в формате мультикомпонентных реакций не проводились.

О последовательном «one-pot» трехкомпонентном синтезе 1,5-бензотиазепинов сообщается в работе [88] коллективом, предложившим вышеописанный подход к синтезу 1,5-бензодиазепинов. На примере модельной реакции пара-хлорбензоилхлорида **59ж** и фенилацетилена **52а** в модифицированных условиях реакции Соногаширы за 1 ч при комнатной температуре образовался ожидаемый алкинон. Последующее добавление к реакционной смеси 2-аминотиофенола **131** и уксусной кислоты приводило к образованию соответствующего бензотиазепина **132а** (схема 1.43).

Схема 1.43



Оптимизация условий стадии циклоконденсации (таблица 1.14) четко показала, что диэлектрический нагрев превосходит конвекционный по величине выхода продукта реакции (Опыт 3 и 6). Хотя присоединение по Михаэлю и последующая циклоконденсация протекала за 10 минут при 60 °С (опыт 5) в микроволновой кювете, в качестве оптимального времени было выбрано время 30 мин (опыт 4) для полной конверсии при варьировании заместителей различной электронной природы.

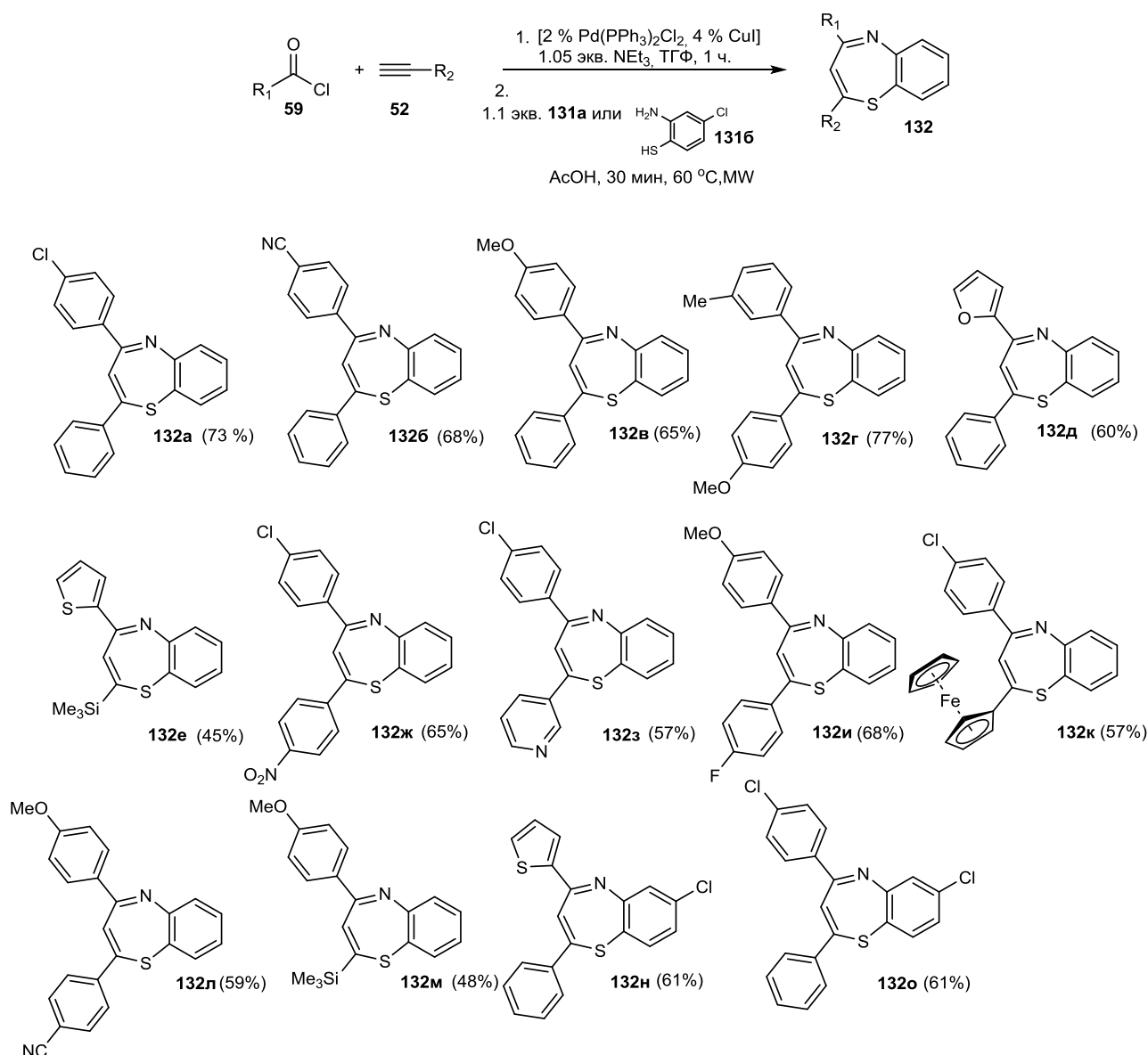
Таблица 1.14. Оптимизация условий гетероциклизации

Опыт	Температура °С	Время мин	Выход %
1 ^a	90	60	79
2 ^a	120	60	75
3 ^a	60	60	81
4 ^a	60	30	80
5 ^a	60	10	80
6 ^b	60	60	37

Условия циклоконденсации ^a 1.1 эквивалент орто-аминотиофенола и 20 экв. уксусной кислоты и смесь нагревалась в микроволновой кювете в указанных условиях. ^b реакция протекала при нагревании в масляной бане с 1.1 эквивалент орто-аминотиофенола и 20 экв. уксусной кислоты.

Применив оптимальные температурно-временные условия, была изучена реакционная серия хлорангидридов карбоновых кислот **59**, алкинов **52** и 2-амино-тиофенолов **131а** и **131б** в однореакторной последовательности кросс-сочетание/ присоединение по Михаэлю/ циклоконденсация. Были синтезированы различные 2,4-дизамещенные бензо[*b*]-1,5-тиазепины **132** в виде жёлтых, коричневых или красных порошков или смол с выходами от 45 до 77 % (схема 1.44). В реакциях наблюдалась полная региоселективность продуктов. Показана возможность вовлечения субстратов, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные алифатические и ароматические заместители, а также с металлоценовыми фрагментами.

Схема 1.44



1.12. Вывод по обзору литературы

В заключение обзора можно подытожить, что возможности по синтезу гетероциклических соединений различного качественного и количественного состава из алкинонов, способных гладко трансформироваться в мягких условиях, достаточно высоки. α -Ацетиленовые кетоны являются удобными исходными соединениями в синтезе пиразолов, изоксазолов, триазолов, пирролов, пиримидинов, пиридинов, тиазинов, оксазинов, оксазепинов, diaзепинов, тиазепинов. Нами рассмотрены подходы, основанные на реакции гетероциклизации и 1,3-диполярного циклоприсоединения активированной тройной связи. За счет различия электрофильных центров в α -ацетиленовой системе удастся контролировать региоселективность образования продуктов гетероциклизации. Все большее синтетическое применение находит методология последовательного «one-pot» трехкомпонентного и мультикомпонентного синтеза. Последовательное добавление (гетеро)нуклеофилов к предварительно генерированным *in situ* α,β -инонам имеет значительное применение в синтезе труднодоступных семичленных гетероциклов. Как правило, реакции образования алкинонов протекают в мягких условиях, поэтому возможно гладко получать гетероциклические системы, в том числе полифункциональные, в мультикомпонентном синтезе одnoreакторным способом. Следует подчеркнуть, что в настоящее время накоплен большой объем знаний по реакциям гетероциклизаций, позволяющий контролировать региоселективность реакции (заместители в алкинилкетонах, растворители, катализаторы и добавки). Это позволяет разрабатывать рациональные подходы к указанным функционализированным гетероциклам в виде одnoreакторных многокомпонентных схем синтеза.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Выбор объекта исследования

Приведенный в главе 1 анализ литературных данных по синтезу α,β -ацетиленовых кетонов и их превращениям свидетельствует о широких синтетических возможностях указанных соединений. При этом следует отметить, что внимание уделялось использованию в реакциях гетероциклизации алкинилкетонов достаточно простого строения: арилзамещенных, производных коричной кислоты, а также бисарилинонов. Введение в реакцию гетероциклизации галогензамещенного, трифторметилзамещенных арилалкинилкетонов вносит значительные коррективы в направление реакции гетероциклизации с различными нуклеофилами.

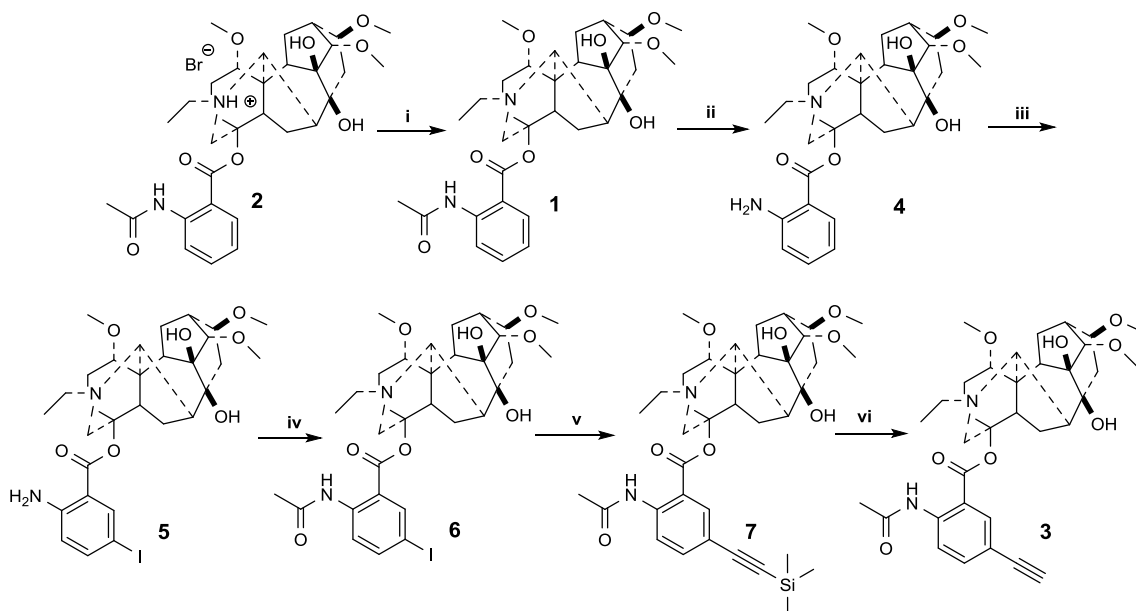
Вместе с тем успешность протекания ряда реакций позволяет предположить возможность получения алкинилкетонов на основе полифункциональных соединений различного строения и разработку способов получения на их основе гетероциклических производных с использованием одnoreакторных и атомэкономных методик. К числу таких полифункциональных соединений относятся некоторые растительные алкалоиды, в частности дитерпеновый алкалоид лапаконитин **1** [89]. Это соединение в течение ряда лет использовалось в китайской народной медицине для лечения хронических заболеваний, включая болевые реакции, связанные с онкологическими заболеваниями [90, 91], а также невропатические боли [92]. Его противовоспалительные свойства и антиоксидантная активность описаны в работе [93]. Установлены анальгетическая [94] и противоопухолевая [95] активность сульфата лапаконитина. Свойства блокатора натриевых каналов позволили предложить дитерпеновые алкалоиды лапаконитин и N-дезацетиллапаконитин в качестве антиаритмических агентов [96]. Гидробромид лапаконитина **2** (препарат Алапинин) применяется в качестве антиаритмического средства [97, 98, 99].

Применение лапаконитина осложняется рядом побочных эффектов, прежде всего высокой токсичностью. Так, LD₅₀ при пероральном введении этого соединения составляет 32 и 20 мг/кг для мышей и крыс соответственно [100]. Поэтому ведется активный поиск путей трансформаций этого алкалоида. Получена серия производных лапаконитина по атому азота N(20) терпенового остова. Синтезированы N-оксид, гидроксилламин N-дезэтиллапаконитина и нитрон N-дезэтилированного лапаконитина [101, 102]. Изучено взаимодействие указанного нитрона с аллильными спиртами [103], аминами [104], амидами [105] и получены соответствующие гетероциклические производные. Реакцией N-дезэтиллапаконитина [106] с производными карбоновых кислот в условиях пептидного синтеза получен большой ряд производных, замещенных по атому азота, и изучена их противовоспалительная активность [107]. Выявлено

соединение-лидер, содержащее 1-(4-метоксифенил)-1Н-1,2,3-триазолил-карбонильный заместитель при атоме азота. Ранее в НИОХ СО РАН были проведены синтетические модификации лаптаконитина по антранильному фрагменту с введением алкенильных, алкинильных, арильных, индолизиновых и 1,2,3-триазольных заместителей в положение С-5' [108, 109, 110, 111, 112, 113] и была установлена перспективность модификации по антранильному фрагменту для получения антиаритмических агентов [114, 115, 116]. Как видно, разработка методов трансформации лаптаконитина с введением гетероциклических фрагментов представляет важную и актуальную задачу.

Наше внимание привлекла возможность синтеза гетероциклических производных лаптаконитина двух типов с введением в положение С-5' пиримидинового или изоксазольного фрагмента. В качестве исходного соединения для трансформаций использовали 5'-этиниллаптаконитин **3**, который синтезировали по описанной ранее методике [117] (схема 2.1).

Схема 2.1



i: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. ii: H_2SO_4 , H_2O . iii: ICl , AcOH . iv: Ac_2O , Et_3N , CHCl_3 . v: $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CH}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , PPh_3 , Et_3N , C_6H_6 . vi: Bu_4NF , CH_2Cl_2 .

Гидробромид лаптаконитина **2** под действием 10 % водного раствора аммиака переводился в свободное основание **1** (i). По реакции гидролиза ацетамидной группы 10 % раствором серной кислоты (ii) было получено соединение **4**. Под действием монохлорида иода в ледяной уксусной кислоте (iii) происходила реакция иодирования ароматического фрагмента в положение С-5' с образованием 5'-иоддезацетиллаптаконитина **5**. Последующее ацилирование раствором уксусного ангидрида в абсолютном хлороформе в присутствии триэтиламина (iv) приводило к 5'-иодлаптаконитину **6**. Последующие стадии Pd-катализируемого кросс-сочетания с триметилсилилацетиленом (v) в условиях реакции Соногаширы, приводящего к продукту **7**, и снятия триметилсилильного остатка под действием фторид иона (vi) протекали в

мягких условиях и давали 5'-этиниллаппаконитин **3**. Суммарный выход такой последовательности в 6 стадий составлял 67 %.

В качестве модельного соединения для изучения превращений с введением гетероциклических фрагментов в ароматический заместитель соединения **1** нами использовался коммерчески доступный метиловый эфир 5'-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты **8**. Помимо возможности применения этого соединения в качестве модельного для проведения превращений немаловажным является то, что производные антраниловой кислоты в течение ряда лет привлекают внимание исследователей в качестве противоопухолевых и противовоспалительных агентов [118, 119]. Биологическое действие этих соединений основано на их способности выступать в качестве модуляторов ядерных рецепторов PRAR γ и FXR, являющихся важной молекулярной мишенью для лечения метаболических заболеваний, таких как диабет, дислипидемия, а также воспалительных процессов [120, 121].

Таким образом, в соответствии с целью работы планировалось решение следующих задач:

1. Синтез алкинилкетонов из метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты и изучение их реакции с некоторыми нуклеофильными реагентами.
2. Изучение закономерностей взаимодействия 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами карбоновых кислот.
3. Получение гибридных структур, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лаппаконитина из алкинилкетонов лаппаконитина, в том числе однореакторным методом.
4. Разработка метода трехкомпонентного синтеза алкинилкетонов из метилового эфира N-ацетил-5-иодантраниловой кислоты и 5'-иодлаппаконитина последовательностью реакций карбонилирование-кросс-сочетание.
5. Синтез гибридных структур, содержащих фрагмент изоксазола и дитерпенового алкалоида лаппаконитина однореакторным методом.
6. Определение структурных особенностей 2,4,6-тризамещенных пиримидинов, влияющих на цитотоксичность. Получение данных о взаимосвязи структура-анальгетическая активность в ряду пиримидинилзамещенных производных лаппаконитина.

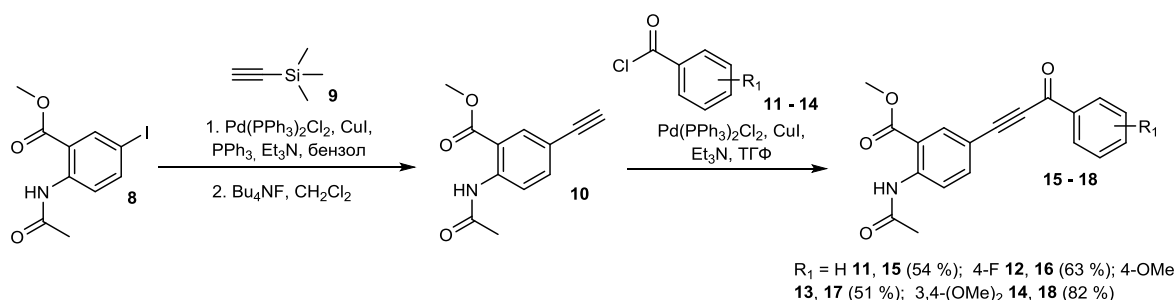
2.2. Подходы к синтезу 2,4,6-тризамещенных пиримидинов, содержащих фрагмент метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты

Трансформация терминальных ацетиленов в α -ацетиленовые кетоны под действием хлорангидридов карбоновых кислот в условиях Pd-катализируемого кросс-сочетания открывает широкий спектр возможностей для синтеза разнообразных гетероциклических производных (см. литературный обзор) на их основе. Исходя из метилового эфира 5-иод-N-

ацетилантраниловой кислоты **8**, нами по известной методике [117] был синтезирован метиловый эфир 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты **10**, который использовали в качестве исходного соединения для дальнейших трансформаций.

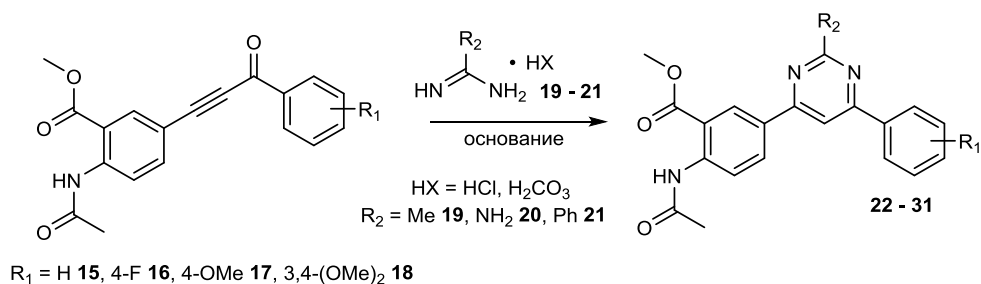
Для получения алкинилкетонов на основе терминального ацетилена **10** было изучено его взаимодействие с хлорангидами карбоновых кислот в условиях реакции кросс-сочетания по Соногашире [122]. В присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 моль %) и CuI (2 моль %), основания Et₃N (3 экв) реакция 5-этинил-N-ацетиламинометилбензоата **10** с хлорангидами производных бензойной кислоты **11 – 14** протекала в мягких условиях в ТГФ в атмосфере аргона в течение 8 ч (схема 2.2). Продукты 5-(3-оксо-3-арил-проп-1-ин-1-ил)антранилаты **15 – 18** были получены с выходами от 51 до 82 % после колоночной хроматографии и перекристаллизации. Характерной особенностью ИК спектров полученных непредельных кетонов является наличие сильной полосы поглощения в области 1192 – 1194 см⁻¹, соответствующей колебаниям тройной связи, сопряженной с карбонильной группой.

Схема 2.2



Реакция циклоконденсации α -ацетиленовых кетонов **15 – 18** с амидами **19 – 21** приводила к 2,4,6-тризамещенным пиримидинам **22 – 31** (схема 2.3). В качестве реагентов были успешно использованы такие соли, как гидрохлорид ацетамида, гидрат гидрохлорида бензамида и карбонат гуанидина в присутствии основания карбоната натрия или триэтиламина. Соответствующие продукты были получены с выходами от 41 до 82 % (таблица 2.1). Нами обнаружено значительное влияние природы заместителя в алкинилкетонах **15 – 18** на выход пиримидинов **22 – 31**. Циклоконденсация амидинов с алкинилкетонами, содержащими донорные заместители R₁ в арильном фрагменте, протекала с большим выходом целевых соединений. Общего влияния структуры амида на выход конечных пиримидинов нами не обнаружено. Так, реакции одного субстрата (R₁ = H) с бензамидом или ацетамидом не отличались значением выхода продукта. В случае R₁ = 4-OMe разница выходов достигала 24%.

Схема 2.3

Таблица 2.1. Синтез 2,4,6 – тризамещенных пиримидинов из α -ацетиленовых кетонов

Соединение	R ₁	R ₂	Выход %
22	H	Me	70
23	H	Ph	70
24	H	NH ₂	61
25	4-OMe	Me	82
26	4-OMe	Ph	56
27	3,4-(OMe) ₂	Me	61
28	3,4-(OMe) ₂	Ph	68
29	3,4-(OMe) ₂	NH ₂	78
30	4-F	NH ₂	59
31	4-F	Me	41

Характерными особенностями спектров ЯМР ¹H целевых соединений являлось наличие синглета с интенсивностью 1 в области 7.39 – 7.90 м.д., соответствующего сигналу протона в гетероциклической пиримидиновой системе (на примере соединений **27** – **29**). Более сильное влияние на расположение хим. сдвига оказывали заместители в положении С-2, чем в С-6. Для соединений **27** и **28**, имеющих общий заместитель в положении С-6, сигналы были в области 7.39 м.д. и 7.90 м.д. соответственно. Тогда как для соединения **31** и для соединения **25**, имеющих различные заместители в положении С-6, но один и тот же заместитель в положении С-2 сигналы практически совпадают (7.77 м.д. и 7.78 м.д. соответственно). Особенностью спектров ЯМР ¹³C является слабополюсные сигналы пиримидинового кольца С-4, 6, 2. Для них характерны хим. сдвиги в области 162.6 – 163.0, 163.7 – 164.9, 168.2 – 168.4 м.д. соответственно для 4,6-диарил-2-метилзамещенных пиримидинов **22**, **25**, **27**, **31**. Сигналы, соответствующие атому С-5 пиримидинового кольца, находятся в более сильном поле в области 108.3 – 109.2 и также являются характерными.

Нами изучена возможность получения 2,4,6-тризамещенных пиримидинов «one-pot» методом из метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты **10** последовательностью реакций Pd-катализируемое кросс-сочетание/циклоконденсация в одном

реакторе. Использование биметаллической каталитической системы Pd/Cu и избытка триэтиламина (2 экв) в реакциях терминальных ацетиленов способствует образованию димерных продуктов. В этой связи было необходимо изменить условия реакции в многокомпонентной последовательности. Эффективный путь к созданию α -ацетиленовых кетонов на основе только Pd-катализируемой системы, который одновременно позволяет уйти от эфира к неосновным по Льюису растворителям, заключается в использовании более подходящего лиганда Беллера [ди(1-адамантил)бензилфосфин гидробромида] и PdCl₂ как источника палладия. Эта безмедная каталитическая система, введенная в синтетическую практику в 2000 г, была успешно использована в последовательностях реакций кросс-сочетание Соногаширы/циклоконденсация [33]. Помимо несложной схемы синтеза указанного бис-адамантил-бензильного лиганда и его устойчивости на воздухе, превосходство этого лиганда заключается в возможности использования широкой линейки растворителей и более мягких оснований [123]. Мы нашли, что взаимодействие 5-этинил-N-ацетиламинометилбензоата **10** с хлорангидридом 4-фторбензойной кислоты **12** в присутствии каталитической системы PdCl₂ (1.5 моль %) – Ad₂PBn•HBr (3 моль %) и триэтиламина (1.1 экв) в хлористом метиле протекает в течение 2 ч (ТСХ контроль). Последующее удаление растворителя и добавление в реакцию гидрохлоридов ацетамида **19** или бензамида **21** и карбоната натрия приводило к соответствующим продуктам **31**, **34** с выходами 40 и 60 % соответственно. Такой подход удалось использовать для синтеза бис-гетероциклических продуктов (2-(пиридин-3-ил)-пиримидинов и 2,2'-бипиримидинов) (схема 2.4) **35** – **39**. Было обнаружено, что добавление гетариламида **32**, **33** в метаноле и использование триэтиламина как основания более эффективно (выход на выделенный продукт за две стадии 30 – 62 %) (таблица 2.2), чем использование карбоната натрия в ацетонитриле (выходы 7 – 19 %).

Схема 2.4

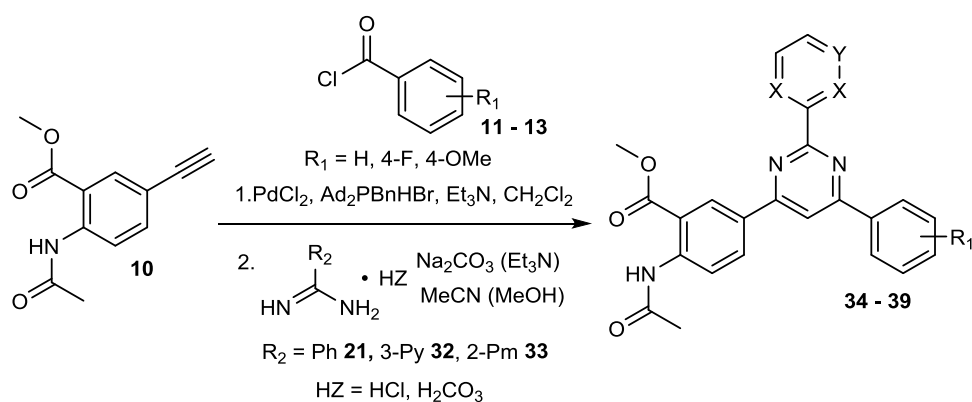


Таблица 2.2. Однореакторный «one-pot» синтез 2,4,6 – тризамещенных пиримидинов

Соединение	R ₁	X	Y	Выход %
34	4-F	CH	CH	60
35	4-OMe	CH	N	30
36	4-F	CH	N	50
37	4-F	N	CH	62
38	4-OMe	N	CH	32
39	H	N	CH	32

Для синтеза C-6-стирилзамещенных пиримидинов изучено взаимодействие метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантралиновой кислоты **10** с хлорангидридами *транс*-диметоксикоричных кислот и последующая циклоконденсация полученных ен-ин-кетон в гидрохлоридами амидинов (схема 2.5). Мы обнаружили, что выход ен-ин-кетона зависит от условий реакции: кросс-сочетание 5-этинилпроизводного **10** с хлорангидридом 2,3-диметоксикоричной кислоты **40** в стандартных условиях реакции Соногаширы давало продукт **43** с выходом 27 % (в сопоставимом количестве наблюдался димер исходного терминального ацетилена). Выход соединения **43** удалось поднять до 55 % при использовании каталитической системы PdCl₂ (1.5 моль %) – Ad₂PVn•HBr (3 моль %), триэтиламина (1.2 экв) в качестве основания и хлористого метилена в качестве растворителя. В реакции наблюдалось исключительное образование продуктов **43** – **45** в виде (*E*)-региоизомеров, что подтверждалось данными спектров ¹H-ЯМР (сигналы протонов при двойной связи представлены в виде дублетов с константой *J* = 16.0 – 16.4 Гц). Выходы продуктов кросс-сочетания соединения **10** с хлорангидридами диметоксикоричных кислот **40** – **42** составили от 55 до 62 %.

Замещенные пиримидины **46** – **49** были получены с выходом 42 – 65 % кипячением соответствующего ен-ин-кетона в ацетонитриле с гидрохлоридом ацетамида **19** или гидратом гидрохлорида бензамидина **21** в присутствии карбоната натрия (таблица 2.3). Реакция протекала по тройной связи и карбонильной группе, продуктов взаимодействия по двойной связи не наблюдалось. Такая особенность протекания реакции находится в согласии с полученными данными в работах [8, 18, 19]. Ароматические заместители при двойной связи, содержащие донорные группы в любых положениях кольца оказывают дезактивирующее влияние на β-углерод при двойной связи к карбонильной группе в реакциях с N-нуклеофилами. Также в процессе реакции наблюдалось сохранение расположения заместителей при двойной связи в (*E*) – конфигурации, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹H сигналов протонов при двойной связи в виде дублетов с константой *J* = 16.0 – 16.2 Гц.

Схема 2.5

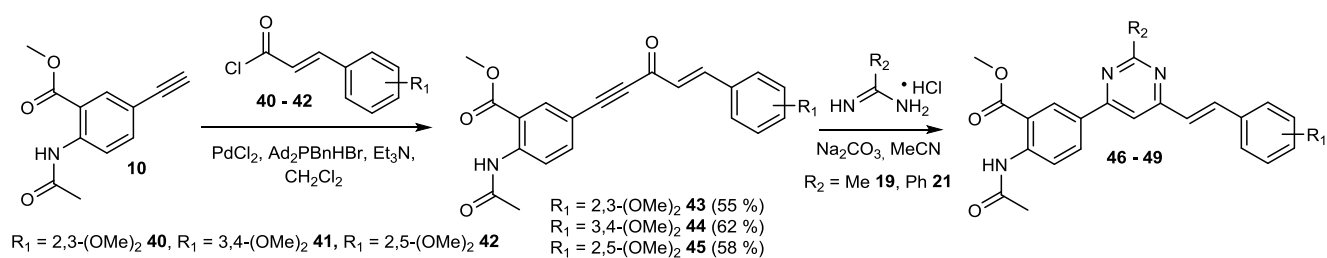


Таблица 2.3. Синтез триарилзамещенных пиримидинов, содержащих стирольный фрагмент

Соединение	R ₁	R ₂	Выход %
46	2,3-(OMe) ₂	Me	64
47	2,3-(OMe) ₂	Ph	56
48	2,5-(OMe) ₂	Me	42
49	3,4-(OMe) ₂	Me	65

Таким образом, нами найдены условия реакции метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты с хлорангидридами бензойных и коричных кислот. Выявлена эффективность каталитической системы на основе хлорида палладия и [ди(1-адамантил)бензилфосфин гидробромида] и триэтиламина в качестве основания. Показано, что реакция кросс-сочетания в присутствии указанной системы протекала с большим выходом алкинилкетонов, что позволило предложить одnoreакторный вариант синтеза диарилзамещенных пиримидинов. В результате синтезирована библиотека пиримидинов и бипиримидинов, содержащих в структуре фрагмент антраниловой кислоты, которые представляют самостоятельный интерес для изучения их биологической активности.

2.3. Кросс-сочетание 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами карбоновых кислот.

Получение гибридных соединений, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лаппаконитина

Одной из перспективных стратегий создания новых лекарственных молекул является молекулярная гибридизация [124]. Она основана на объединении в структуре лекарственного агента двух или более фармакофорных субъединиц. Оживление интереса в создании гибридных молекул, действие которых направлено на более чем одну биологическую мишень, ежедневно возрастает. Гибридный подход дал хорошие результаты при создании антималярийных [125, 126] и противоопухолевых агентов [127]. При гибридизации биологически активные фрагменты комбинируются, образуя соединение-лидер, имеющее более высокий аффинитет.

При постановке задачи модификации структуры лаппаконитина с введением пиримидинового фрагмента мы основывались на том, что пиримидины имеют давнюю успешную историю применения в фармацевтике. Они обладают противоопухолевой [128. 129],

противовоспалительной [130], анальгетической [131] активностью, а также перспективны для лечения неврологических заболеваний [132].

В предложенных выше условиях превращения метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантрапиновой кислоты были осуществлены превращения 5'-этиниллаппаконитина **3**. Было обнаружено, что в классических условиях реакции Соногаширы ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1 моль %), CuI (2 моль %), Et_3N (3 экв), ТГФ) кросс-сочетание 5'-этиниллаппаконитина **3** с хлорангидридом 4-фторбензойной кислоты **12** приводило к продукту **50** с выходом 20 % (схема 2.6, таблица 2.4, опыт 1). Такой выход оказался неприемлемым как для разработки метода синтеза алкинилкетонированных лаппаконитина, так и для последующего синтеза целевых соединений. Реакцию кросс-сочетания алкина **3** с хлорангидридами бензойных кислот **11** – **13** (1.2 экв.) проводили в бензоле в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1 моль. %), PPh_3 (2 моль. %), CuI (2 моль. %) и основания Et_3N (4 экв) при нагревании до 65 °С в течение 8 ч. В результате реакции выделили 1,3-дизамещенные алкиноны **50** – **52** (схема 2.6, таблица 2.4, опыт 2 – 4) с выходом 78 – 90 % [133]. Характерно, что взаимодействие соединения **3** с хлорангидридом анисовой кислоты **13** при применении каталитической системы PdCl_2 (1.5 мол %) - $\text{Ad}_2\text{Pb}\cdot\text{HBr}$ (3 мол %), триэтиламина (1.2 экв) в качестве основания в хлористом метиле или дихлорэтано не протекало при кипячении в течение 6 ч (контроль ЯМР- ^1H , опыты 5, 6, таблица 4). Попытки провести реакцию кросс-сочетания с хлорангидридом 4-фторбензойной кислоты **12** на триметилсилилпроизводном **7** как в полярном ацетонитриле с $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , PPh_3 , Et_3N , так и в диметилформамиде без участия палладия с эквивалентным количеством хлорида меди (I) не привели к успеху (опыт 7, 8, таблица 2.4).

Схема 2.6

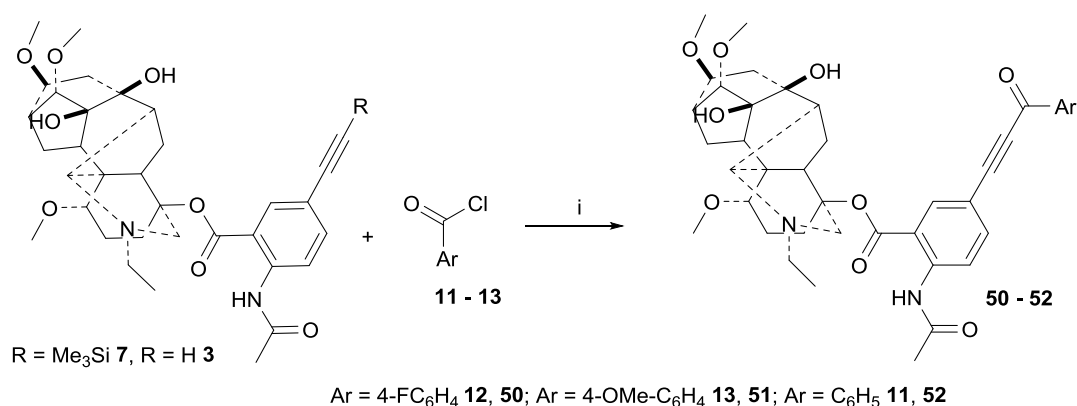


Таблица 2.4. Условия кросс-сочетания производных ацетилена с хлорангидридами

Опыт	R	Ar	Условия (i)	Номер соединения	Выход %
1	H	4- FC_6H_4	THF, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N	50	20
2	H	4- FC_6H_4	C_6H_6 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, PPh_3 , CuI , Et_3N	50	90
3	H	4- OMeC_6H_4	— // —	51	80
4	H	C_6H_5	— // —	52	78

5	H	4-OMeC ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂ , PdCl ₂ , (1-Ad) ₂ PBn*HBr, Et ₃ N		–
6	H	4-OMeC ₆ H ₄	DCE, PdCl ₂ , (1-Ad) ₂ PBn*HBr, Et ₃ N		–
7	Me ₃ Si	4-FC ₆ H ₄	DMF, CuCl,		–
8	Me ₃ Si	4-FC ₆ H ₄	CH ₃ CN, Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , CuI, PPh ₃ , Et ₃ N		–

Результаты взаимодействия терпеноидных инонов **50** – **52** с амидами приведены в таблице 2.5 (схема 2.7). Циклоконденсация алкинона **50** с гидрохлоридом ацетамида **19** или карбонатом гуанидина **20** протекала при кипячении в ацетонитриле в присутствии основания (карбоната натрия для ацетамида и триэтиламина для гуанидина) и приводила к образованию целевых пиримидинов **53**, **54** (выход 95 %), содержащих фрагмент дитерпенового алкалоида лаппаконитина в положении С-4. Также с высокими выходами 90 % были получены продукты **56**, **57** по реакции алкинона **52** с гидрохлоридом ацетамида **19** или карбонатом гуанидина **20** в присутствии карбоната натрия или триэтиламина соответственно. В аналогичных условиях из 4-метоксифенилалкинилкетона лаппаконитина **51** было получено 5'-пиримидинилпроизводное **55** с выходом 81 %.

Схема 2.7

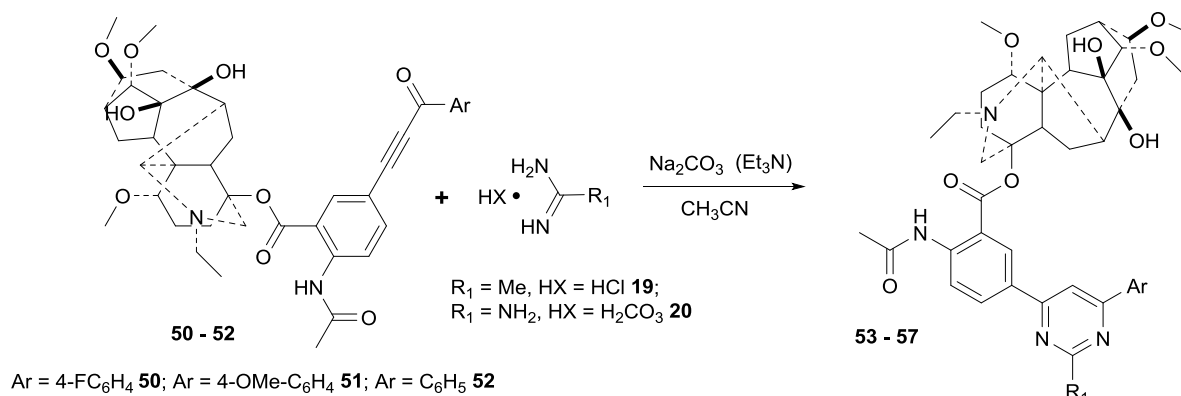


Таблица 2.5. Синтез 5'-пиримидинилпроизводных лаппаконитина

№ продукта	Ar	R ₁	Выход %
53	4-FC ₆ H ₄	Me	95
54	4-FC ₆ H ₄	NH ₂	95
55	4-OMeC ₆ H ₄	Me	81
56	H	Me	90
57	H	NH ₂	90
60	4-FC ₆ H ₄	2-Pm	—

Однако реакция алкинона **50** с гидрохлоридом 2-амидинопиримидина **33** в ацетонитриле в присутствии карбоната натрия не протекала, по всей видимости, ввиду недостаточной растворимости гидрохлорида 2-пиримидиниламида в ацетонитриле. Исходное соединение **50** было выделено из реакционной смеси в неизменном виде. Реакцию алкинона **50** с гидрохлоридом 2-амидинопиримидина **33** удалось провести в *изо*-пропанол в присутствии

триэтиламина в качестве основания (схема 2.8). Соответствующий продукт **60** был получен с выходом 88 % (таблица 2.6). В подходящих условиях в дальнейшем вовлекались в реакцию с алкинилкетонами лаппаконитина **50**, **51** различные арил- и гетариламидины. Так, в результате взаимодействия алкинонов **50**, **51** с 3-пиридинкарбосимидатом **32** соответствующие 2-гетарилзамещенные пиримидины **62**, **66** выделяли с выходом 87 и 70 % соответственно. 4-Нитрофениламидин **59** при реакции с алкинонами **50**, **51** давал продукты **64** и **65** с выходом 67 и 60 % соответственно. Снижение выхода в этих превращениях, предположительно, происходит из-за акцепторного действия 4-нитрофенильного заместителя на неподелённые пары атомов азота в 1,3-бинуклеофильной системе N-C-N. Это было нивелировано при взаимодействии алкинона **50** с 3-метоксифениламидином **58** и бензамидином **21**; выходы продуктов реакции **61** и **63** составили 85 %. Стоит отметить, что проведение реакции гетероциклизации алкинона **51** с гидрохлоридом ацетамида **19** в этих условиях оказалось невозможным, вероятно из-за низкой растворимости гидрохлорида ацетамида в *изо*-пропаноле.

Схема 2.8

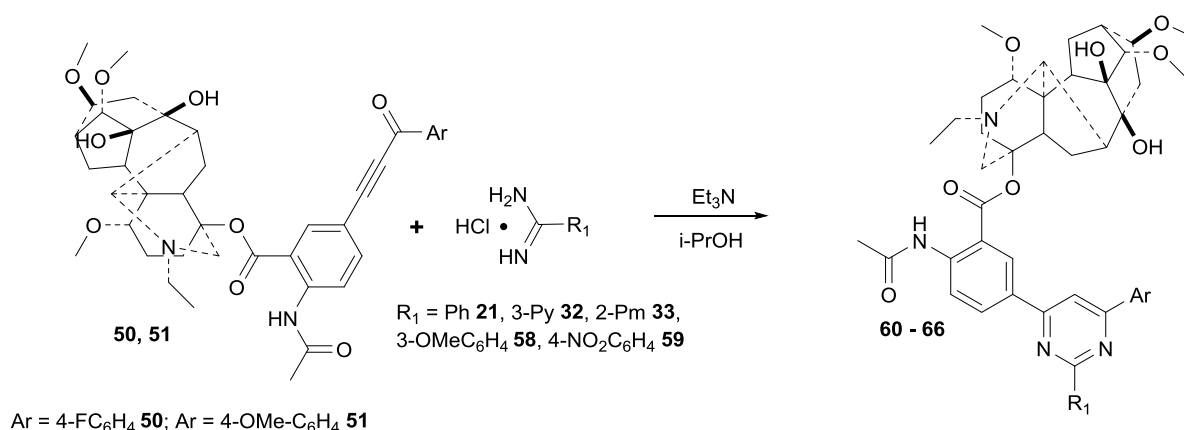


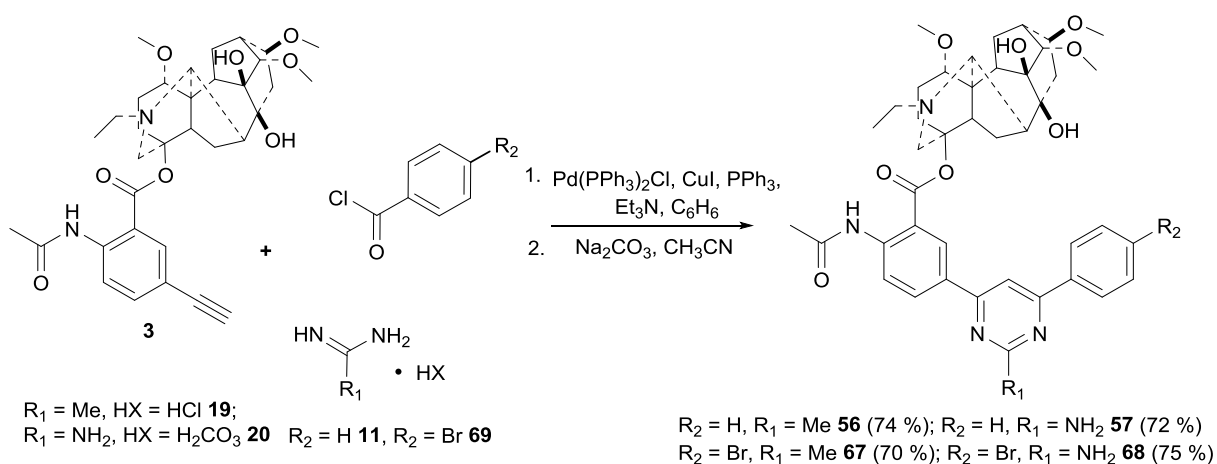
Таблица 2.6. Синтез 5'-пиримидинилпроизводных лаппаконитина по реакции с арил- и гетариламидинами

№ продукта	Ar	R ₁	Выход %
60	4-FC ₆ H ₄	2-Pm	88
61	4-FC ₆ H ₄	Ph	85
62	4-FC ₆ H ₄	3-Py	87
63	4-FC ₆ H ₄	3-OMeC ₆ H ₄	85
64	4-FC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	67
65	4-OMeC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	60
66	4-OMeC ₆ H ₄	3-Py	70
55	4-OMeC ₆ H ₄	Me	—

Следует отметить, что синтез производных алкалоида лаппаконитина, содержащих фрагменты арилзамещенных пиримидинов **61**, **63** – **65**, 2-(пиридин-3-ил)пиримидина (соединения **62**, **66**) или 2,2'-бис-пиримидина (соединение **60**) представляет интерес в связи с возможностью получения гибридных аналогов противоопухолевого агента иматиниба [134] или антигипертензивного препарата бозентана [135].

Как уже обсуждалось ранее, синтетическая привлекательность алкинонов заключается в возможности их образования *in situ* и дальнейшего участия (в качестве активных акцепторов Михаэля) в реакциях с нуклеофилами и последующей циклоконденсации однореакторным методом. Показано, что 5'-пиримидинилпроизводные лаппаконитина **56**, **57**, **67**, **68** легко могут быть получены в результате реакции кросс-сочетания 5'-этиниллаппаконитина **3** с хлорангидами бензойной **11** или 4-бромбензойной **69** кислот и последующего взаимодействия алкинилкетона (без выделения из реакционной смеси) с ацетамидом **19** или гуанидином **20** (схема 2.9). Выходы таких продуктов наблюдались от 70 до 75 %.

Схема 2.9



Строение полученных соединений подтверждено спектральными данными. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений **50** – **52**, **53** – **57**, **60** – **68** содержат один набор характерных сигналов дитерпенового остова лаппаконитина и модифицированного антранилатного заместителя. Образование алкинонов лаппаконитина **50** – **52** так же, как и их модельных аналогов, подтверждалось наличием характерной полосы поглощения в области 1195 – 1197 cm^{-1} в ИК спектрах этих соединений. Для пиримидинилпроизводных лаппаконитина **53** – **57**, **60** – **68** спектры ЯМР ^1H содержали набор сигналов ароматических протонов, подобный тем, что были в модельных производных антраниловой кислоты: хим. сдвиги отличались в среднем на 0.02 м.д., константы спин-спинового взаимодействия J практически не отличались. В спектрах ЯМР ^{13}C картина была аналогична.

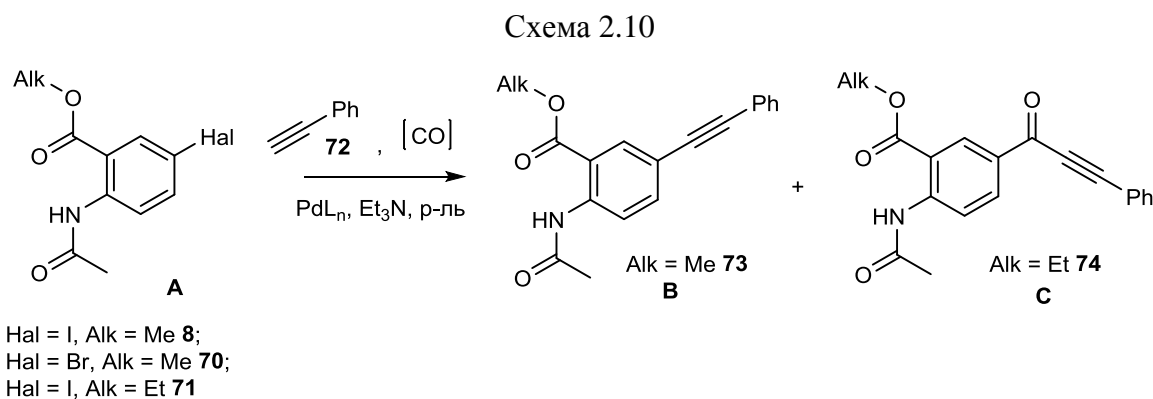
Таким образом, осуществлена модификация дитерпенового алкалоида лаппаконитина с введением пиримидинового, 2-(пиридин-3-ил)пиримидинового или 2,2'-биспиримидинового

заместителя в положение С-5 бензоатного фрагмента. Показана возможность получения указанных гибридных структур одnoreакторным методом.

2.4. Разработка трехкомпонентного синтеза алкинилкетонов из метилового эфира N-ацетил 5-иодантраниловой кислоты и 5'-иодлаппаконитина последовательностью реакций карбонилирование-кросс-сочетание

Синтез алкинонов из хлорангидридов имеет некоторые недостатки, связанные прежде всего с их недостаточной стабильностью. В течение последних двух десятилетий в синтетическую практику введена альтернативная методология получения алкинилкетонов, основанная на одnoreакторном методе Pd-катализируемого карбонилирования-кросс-сочетания [136]. В качестве исходных соединений успешно используются арилгалогениды, терминальные алкины и монооксид углерода.

В ходе решения задачи по синтезу региоизомерных алкинонов нами были изучены условия реакции галогенидов (Br, I) метилового и этилового эфиров N-ацетилантраниловой кислоты **8**, **70**, **71** с фенилацетиленом **72** в присутствии источников CO в условиях металлокомплексного катализа (таблица 2.7, схема 2.10).



Генерируемый *in situ* ацетилформиат вводили в реакцию с галогенидами (I – опыты 1-3, Br – опыт 4) **8**, **70** в присутствии Pd(OAc)₂ с PPh₃, руководствуясь литературными данными для проведения таких превращений [137]. По достижении равновесия (ТСХ контроль) из иодида **8** был получен продукт кросс-сочетания **73** с выходом 70 % (таблица 2.7, примеры 1, 2). Использование в качестве исходного субстрата бромиды **70** в условиях реакции не приводило к полной конверсии (опыт 4). Реакция **8** с фенилацетиленом **72** и ацетилформиатом в присутствии Pd(dppf)Cl₂ также не приводила к полной конверсии (опыт 3). Другой источник монооксида углерода представляет гексакарбонил молибдена [138, 139]. В работе [140] приводится пример карбонилирования-кросс-сочетания арилиодидов в присутствии гексакарбонилмолибдена в качестве источника CO, фенилацетилена и катализатора на основе палладия с пространственно-затрудненными лигандами, в частности, используется Pd(*t*-Bu₃P)₂. С успехом используемая нами ранее каталитическая система PdCl₂ с Ad₂PVn•HBr была опробована в таких условиях

вместо $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$. При использовании в качестве исходного соединения иодида **71**, гексакарбонила молибдена (1.8 экв) в качестве источника СО и катализатора PdCl_2 (3.4 моль %) – $\text{Ad}_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$ (5 моль %) реакция с фенилацетиленом **72** (1.8 экв) при 65 °С в присутствии основания триэтиламина (3 экв) в ацетонитриле приводила к продукту **74** с выходом 87 % (пример 6). Следует отметить, что реакция протекала с неполной конверсией при комнатной температуре даже при более длительном выдерживании (пример 5). Также полной конверсии не наблюдалось при уменьшении количества катализатора и реагентов (пример 7).

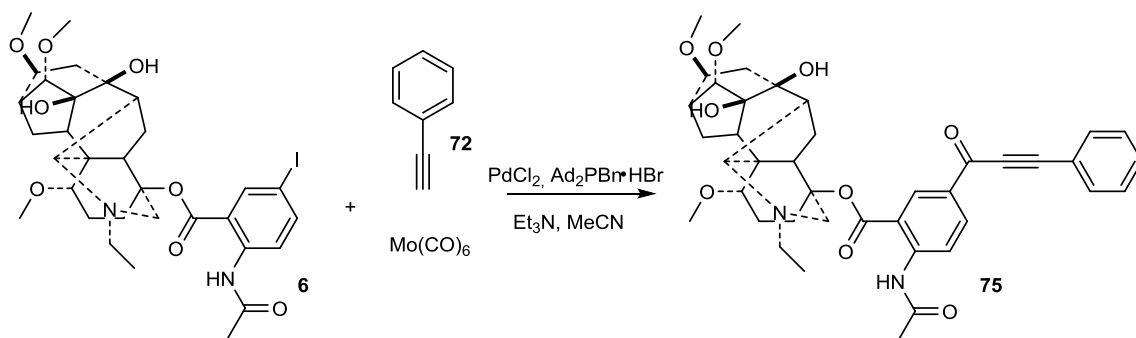
Таблица 2.7. Карбонилирование-кросс-сочетание галогенпроизводных антрапиловой кислоты

Пример	Рас-ль	Источник СО	PdL_n	Т °С	t ч	Распределение в смеси ^а			Вы-ход ^б %
						А	В	С	
1 ^б	PhMe	HC(O)OC(O)Me	$\text{Pd(OAc)}_2, \text{PPh}_3$	65	22	0	100	0	70
2 ^г	PhMe	HC(O)OC(O)Me	$\text{Pd(OAc)}_2, \text{PPh}_3$	65	22	0	100	0	70
3	PhMe	HC(O)OC(O)Me	Pd(dppf)Cl_2	35	22	80	20	0	-
4	PhMe	HC(O)OC(O)Me	$\text{Pd(OAc)}_2, \text{PPh}_3$	65	22	95	5	0	-
5	MeCN	Mo(CO)_6	$\text{PdCl}_2, \text{Ad}_2\text{PBn}$	20	22	50	0	50	-
6	MeCN	Mo(CO)_6	$\text{PdCl}_2, \text{Ad}_2\text{PBn}$	65	2	0	0	100	87
7 ^д	MeCN	Mo(CO)_6	$\text{PdCl}_2, \text{Ad}_2\text{PBn}$	65	2	60	0	40	-

Опыт 1, 2, 3, 4 Alk = Me; 1, 2, 3 Hal = I; 4 Hal = Br; 1, 2, 3, 4 NEt_3 5 экв. Опыт 5, 6, 7 Alk = Et, Hal = I, NEt_3 3 экв. Опыт 1 – 6 соотношение **8 (70, 71)** : $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ 1: 1.8. а: по данным ¹Н- ЯМР. б: на выделенный основной продукт реакции. в: реакция НСООН с Ac_2O протекала 30 мин при 20 °С. г: реакция НСООН с Ac_2O протекала 120 мин при 50 °С. д: количество катализатора уменьшено на 50 %, фенилацетилена и гексакарбонила молибдена на 30%.

В условиях примера 6 была изучена возможность получения алкинилкетона лаппаконитина **75** из 5'-иодлаппаконитина **6** (схема 2.11). 5'-Иодлаппаконитин **6** вводили в реакцию с фенилацетиленом **72** (1.8 экв) и Mo(CO)_6 (1.8 экв) в ацетонитриле в присутствии каталитического количества PdCl_2 (3.4 моль %) с $\text{Ad}_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$ (5 моль %) и триэтиламина (3 экв) в качестве основания. Так был получен 5'-(1-оксо-3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-лаппаконитин **75** с выходом 78%. Реакция протекала в течение двух часов при температуре в бане 65 °С. Как видно, в отличие от примера реакции кросс-сочетания 5'-этиниллаппаконитина **3** с хлорангидридами бензойных кислот **11** – **13** (схема 6), реакция карбонилирования-кросс-сочетания в этом случае протекала без необходимости дополнительного варьирования условий реакции.

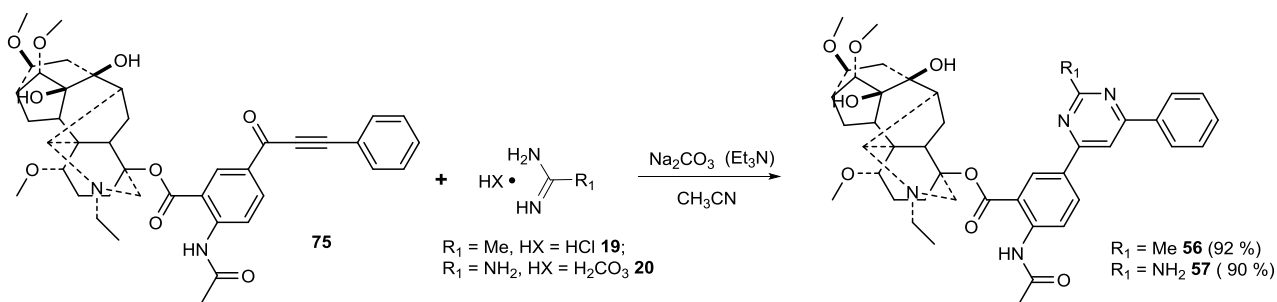
Схема 2.11



Строение новых алкинилкетонов **74**, **75** установлено на основе спектральных данных. Наличие α,β -ацетиленкетонной системы для соединений **74** и **75** подтверждается сильной полосой поглощения в области $1199 - 2200 \text{ см}^{-1}$ в ИК спектрах. В ЯМР спектрах ^1H и ^{13}C химические сдвиги сигналов в слабом поле значительно отличались от химических сдвигов региоизомерных алкинилкетонов **15** и **52**, что свидетельствует о данной топологии карбонильной группы и тройной связи.

Реакция гетероциклизации алкинона **75** с гидрохлоридом ацетамидина **19** или карбонатом гуанидина **20** в присутствии карбоната натрия или триэтиламина показала, что в ходе превращения образуются продукты **56** и **57** с выходом 92 и 90 % соответственно (схема 2.12), а результат реакции аналогичен тому, что был при использовании соединения **52** в качестве исходного.

Схема 2.12

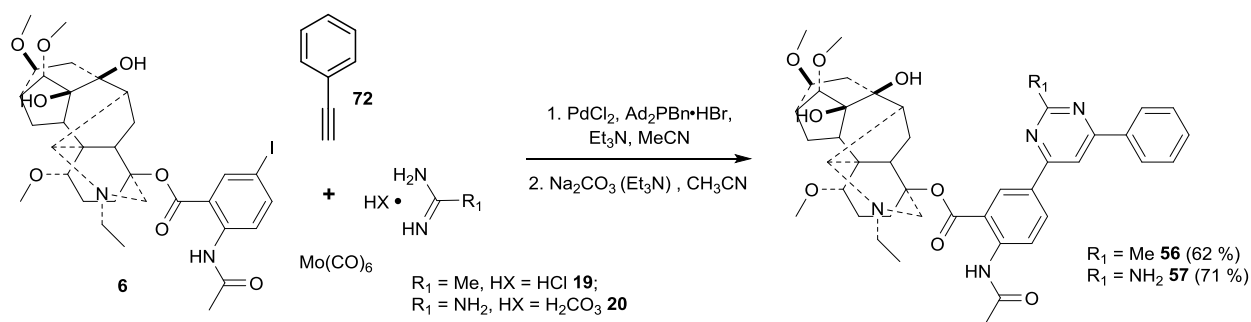


Таким образом, к достоинствам подхода с использованием карбонилирования-кросс-сочетания можно отнести тот факт, что для получения целевых пиримидинилзамещенных производных лаппаконитина требуется на две стадии меньше в отличие от подхода, обсуждаемого в разделе 2.3.

Для усовершенствования стратегии синтеза 5'-пиримидинилпроизводных лаппаконитина из 5'-иодлаппаконитина, для минимизации временных и материальных затрат на выделение промежуточных соединений, в частности алкинонов, в соответствии с принципами зеленой химии, был разработан подход к синтезу целевых соединений одnoreакторным методом (схема 2.13). 5'-Иодлаппаконитин **6** вводили в реакцию с фенилацетиленом **72** (1.8 экв) в присутствии

гексакарбонила молибдена (1.8 экв) и каталитической системы PdCl_2 (3.4 моль %) – $\text{Ad}_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$ (5 моль %), с добавлением триэтиламина (3 экв) в ацетонитриле в атмосфере аргона. По истечении двух часов в реакционную массу добавлялся гидрохлорид ацетамидина **19** или карбонат гуанидина **20** и соответствующее основание. Выход продуктов реакции **56** и **57** после обработки реакционной массы и очистки методом колоночной хроматографии составил 62 и 71 % соответственно.

Схема 2.13



Таким образом, нами предложен одnoreакторный мультикомпонентный метод синтеза производных лаппаконитина, содержащих пиримидиновый заместитель. Метод включает опосредованное гексакарбонилем молибдена Pd-катализируемое карбонилирование-кросс-сочетание с фенилацетиленом и циклоконденсацию образующегося алкинилкетона с амидами.

2.5. Метилвые эфиры 5-(3-оксо-3-арилпропил)-N-ацетилантраниловой кислоты в синтезе изомерных 3,5-дизамещенных изоксазолов

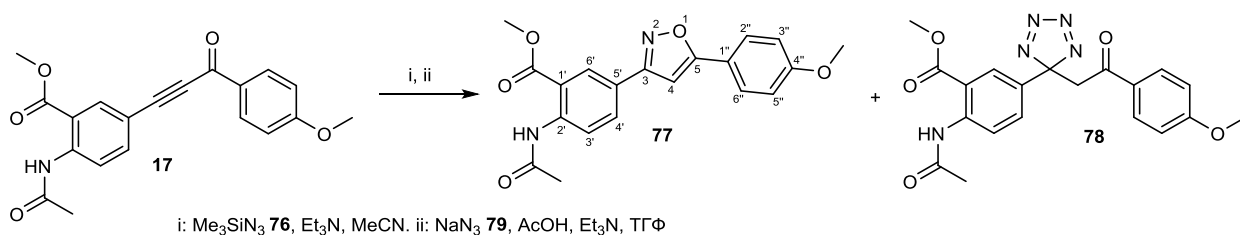
Как следует из данных, приведенных в литературном обзоре, пятичленные гетероциклические производные, в частности изоксазолы, могут легко быть получены из α -ацетиленовых кетонов. Для получения замещенных изоксазолов, содержащих фрагмент антраниловой кислоты, нами были изучены условия гетероциклизации алкинилкетона **17** с азотсодержащими нуклеофильными реагентами различной природы (схема 2.14). Известно, что 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-он легко реагирует с триметилсилилазидом **76** в трихлорэтилене в присутствии Et_3N (выход 80%), H_2O (70%) или без добавок (выход 19 %) с образованием 3,5-дифенилизоксазола [26]. В таких условиях вводили в реакцию соединение **17**. В отсутствие добавок реакция не протекала как при комнатной температуре, так и при кипячении. Было выделено исходное соединение в неизменном виде. При проведении этого превращения в присутствии воды (2 экв) и кипячении реакция также не протекала. Алкинилкетон **17** реагировал с триметилсилилазидом **76** (1.2 экв) в присутствии триэтиламина (1 экв) в трихлорэтилене. Основным продуктом реакции был 3,5-дизамещенный изоксазол **77**. В качестве побочного продукта было получено производное тетразола **78**. Соотношение **77** : **78** составляло

2 : 1. Ввиду значительного количества побочного продукта, в качестве растворителя был опробован ацетонитрил. Взаимодействие алкинона **17** с триметилсилилазидом **76** (1.2 экв) в присутствии триэтиламина (1 экв) в ацетонитриле (схема 2.14, i) протекало с образованием в качестве основного продукта 3,5-дизамещенного изоксазола **77**. Наряду с основным продуктом в реакции происходило образование побочного продукта **78**. Выходы основного и побочного продуктов после выделения и очистки из реакционной массы составили 40 и 20 % соответственно.

Циклоконденсацию соединения **17** с азидом натрия **79** (5 экв) проводили с добавлением триэтиламина (0.2 экв) и уксусной кислоты (5 экв) в тетрагидрофуране (схема 2.14, ii) по известной методике [141]. Реакция протекала в течение 22 ч при нагревании (65 °С температура бани). В результате реакции получили соединения **77** и **78** в соотношении 1 : 1 с суммарным выходом 60 % после обработки и очистки реакционной массы.

Строение побочного продукта **78** доказали с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения и ЯМР спектроскопии. Полученные данные масс-спектра указывают на соответствие предложенной структуры измеренному молекулярному весу и брутто формуле, содержащей 5 атомов азота. В спектрах ¹H-ЯМР в качестве характерного наблюдался синглетный сигнал с интегральной интенсивностью 2, смещенный в слабое поле под действием двух поляризованных соседних групп, в области 5.85 м.д., для CH₂ группы. В спектрах ¹³C-ЯМР характерными являлись три сигнала. Был сигнал в области 187.4 м.д., соответствующий сохранившейся в ходе превращения карбонильной группе. Сигнал в области 53.1 м.д. соответствовал сигналу CH₂ группы. Сигнал в слабом поле на 154.4 м.д. соответствовал атому углерода в тетразольном цикле.

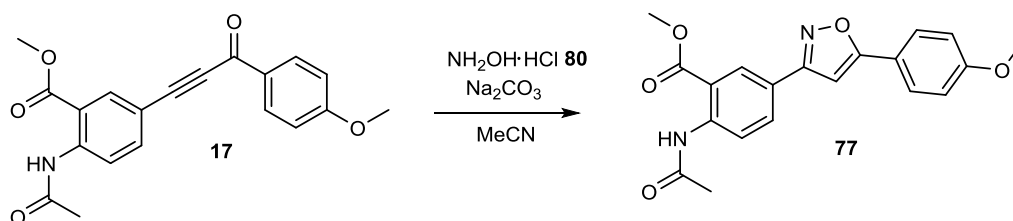
Схема 2.14



Циклоконденсация алкинонов с гидросиламином представляет эффективный метод синтеза изоксазолов [142]. Наилучший результат по превращению алкинона **17** в 3,5-дизамещенный изоксазол **77** достигался при циклоконденсации/дегидратации с гидрохлоридом гидросиламина **80** (1.2 экв) в присутствии карбоната натрия (3 экв) в ацетонитриле (схема 2.15). В этих условиях выход производного изоксазола **76** составил 80 %, побочных продуктов в заметных количествах не наблюдалось. Реакция протекала при кипячении в течение 16 ч. Как

видно, процесс включает конъюгированное присоединение гидроксилamina по тройной связи, циклизацию, изомеризацию двойной связи и дегидратацию.

Схема 2.15

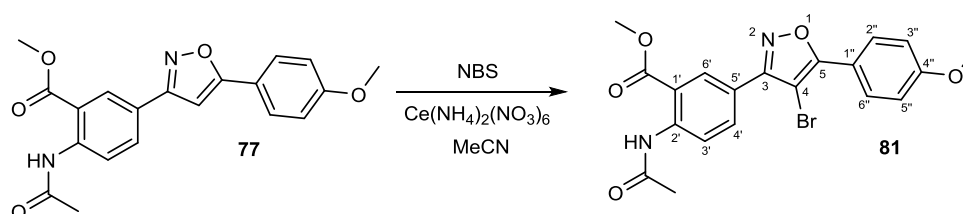


Характерно, что во всех опробованных методах (схема 2.14, схема 2.15) реакция протекала региоселективно с образованием производного изоксазола содержащего антранильный фрагмент в положении С-3.

Изоксазольный цикл представляет ключевой компонент различных биологически активных соединений. Изоксазолы известны как маскированные 1,3-дикарбонильные синтоны и их лабильная N-O связь легко раскрывается с образованием 1,3-дикарбонильных эквивалентов, например, β -аминоенонов. В связи с этим, представляет интерес синтез 3,4,5-тризамещенных изоксазолов [143, 144].

Нами показана возможность получения 4-галоген-3,5-диарилizоксазолов. На примере реакции электрофильного замещения в производном изоксазола **77** под действием NBS (1.1 экв) в присутствии $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ (0.1 экв.) в ацетонитриле (схема 2.16) было получено Br-производное **81**. Реакция успешно протекала как с 1 экв $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, так и с 0.1 экв $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, однако в отсутствие $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ реакция не протекала, в неизменном виде были выделены исходный изоксазол **77** и NBS. После обработки реакции и дальнейшей перекристаллизации из ацетонитрила выход продукта составил 70 %.

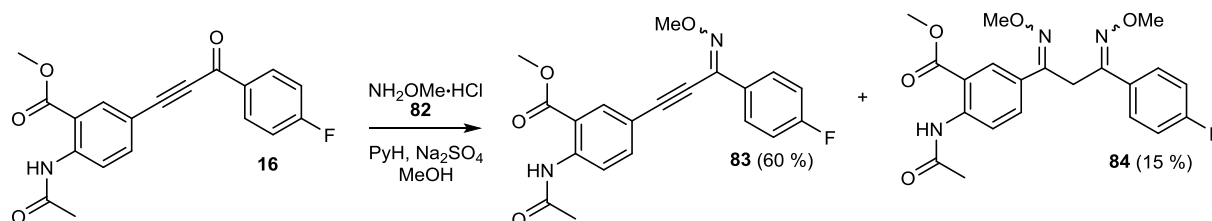
Схема 2.16



Другой интересный подход к синтезу изоксазолов основан на превращении инонов в инон-О-метилоксим с последующей палладий катализируемой циклизацией [145]. Мы предположили, что в нашем случае использование соответствующей гетероциклизации инон-О-Ме-оксима из алкинона **16** способно обеспечить получение изоксазолов региоизомерной структуры, содержащих антранилатный заместитель в положении С-5. Соединение **16** вводили в реакцию с гидроклоридом метоксиамина **82** (2 экв) в присутствии пиридина (2 экв), безводного сульфата натрия (2 экв) в метаноле (схема 2.17). В качестве основного продукта реакции был выделен

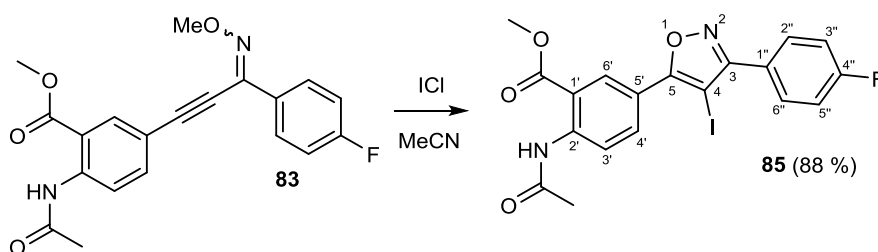
непредельный метоксиимин **83** с выходом 60 %. Также в качестве побочного продукта реакции был выделен диметокси-диимин **84** с выходом 15 %. Какой из E-, Z- изомеров образуется в процессе реакции не устанавливали, но можно отметить, что реакция протекает региоселективно с образованием одного изомера. Наличие одного региоизомера подтверждалось одним набором сигналов в спектре ЯМР ^1H и ^{13}C как для **83**, так и для **84**.

Схема 2.17



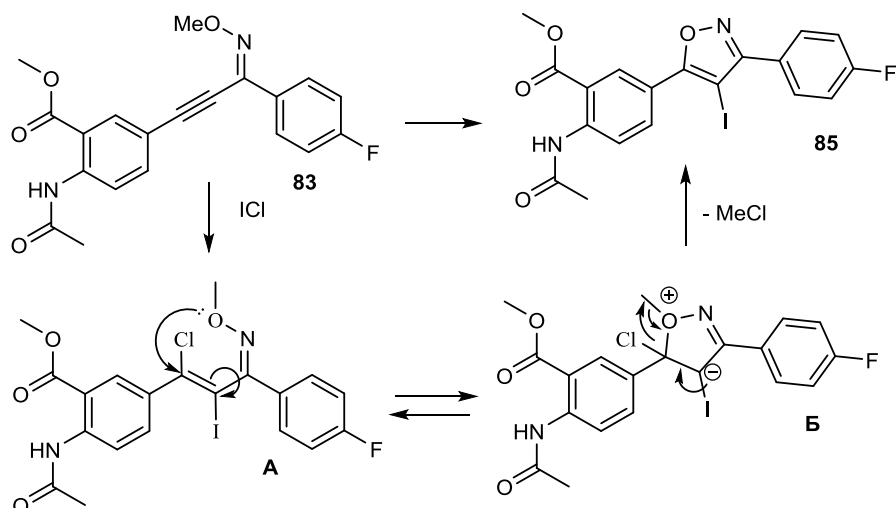
Для дальнейшего превращения инон-ОМе-оксима **83** в 3,5-диарил-4-иодизоксазол **85** использовали известный метод [146]. Реакция непредельного метоксиимина **83** с монохлоридом иода (1.05 экв) в ацетонитриле протекала гладко в течение 4 ч при кипячении с образованием 3,5-диарил-4-иодпроизводного изоксазола **85** (схема 2.18). Следует отметить, что реакция в хлористом метиле при кипячении в течении 4 ч не протекала (по ТСХ в реакции наблюдалось исходное соединение **83**). После обработки реакционной массы тиосульфатом натрия без дополнительной очистки выход продукта составил 88 %.

Схема 2.18



Авторы работы [146] не приводили механизм циклизации инон-ОМе-оксимов под действием монохлорида иода. Нами была предложена следующая последовательность элементарных стадий (схема 2.19). Присоединение монохлорида иода происходит по тройной связи к **83**, причем более электроотрицательный хлор образует связь C-Cl с наиболее электрон-дефицитным β -атомом углерода. Неподделенная пара атома кислорода в интермидиате **A** внутримолекулярно атакует β -C с образованием нестабильного заряженного интермидиата **B**, способного как к обратимому раскрытию цикла в исходный интермидиат **A**, так и к необратимому элиминированию хлористого метила с образованием конечного 3,5-диарил-4-иодизоксазола **85**.

Схема 2.19



При сравнении спектров ^1H -ЯМР региоизомерных изоксазолов **81** и **85** явно видны различия хим. сдвигов. Для протонов СН-4' и СН-6' на ~ 0.2 м.д. сигналы обоих протонов смещались в более слабое поле для производного **85**, что свидетельствует о сочленении антранильного фрагмента в положении С-5' к С-2 атому углерода в изоксазоле. Характер региоизомеров соединений **81** и **85** был однозначно определен из данных спектров ЯМР ^{13}C – ^1H корреляции на дальних константах в режиме НМВС. Наблюдались кросс-пики для соединения **81** на пересечении сигналов 160.6 (С-3) с 8.04 (СН-4') и 160.6 (С-3) с 8.55 (СН-6'); 165.9 (С-5) с 8.00 (СН-2",6"). Сигнал атома С-5 смещен в более слабое поле в сравнении с С-3 ввиду сочленения с атомом кислорода. Для соединения **85** кросс-пики наблюдались на пересечении сигналов 167.5 (С-5) с 8.26 (СН-4') и 163.8 (С-3) с 7.75 (СН-2",6").

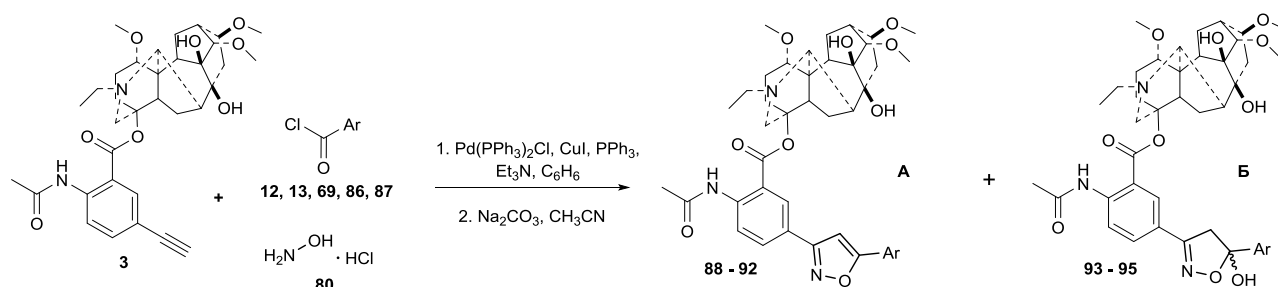
Таким образом, предложены региоселективные пути синтеза 4-галогензамещенных региоизомерных изоксазолов, содержащих фрагменты метилового эфира N-ацетилантранильной кислоты в положениях С-3 или С-5 изоксазольного цикла на основе превращений метиловых эфиров 5-(3-оксо-3-арилпропинил)-N-ацетилантранильной кислоты **16**, **17**. Первый путь основан на циклоконденсации/дегидратации инона с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии карбоната натрия в ацетонитриле с последующим окислительным бромированием. Второй путь включает превращение инона в инон-О-метилоксим и последующую реакцию с монохлоридом иода.

2.6. Синтез производных лапаконитина, содержащих фрагмент изоксазола

Для получения гибридных структур, содержащих фрагмент изоксазола и алкалоида лапаконитина, мы изучили условия генерирования алкинонов лапаконитина *in situ* из 5'-этиниллапаконитина и хлорангидридов бензойных кислот и последующую реакцию с гидрохлоридом гидроксилamina в условиях последовательного одnoreакторного синтеза (схема 2.20). В реакцию Pd – катализируемого кросс-сочетания вводили хлорангидриды 4-

фторбензойной **12**, 4-метоксибензойной **13**, 4-бромбензойной **69**, 4-трифторметилбензойной **86** и 3,4,5-триметоксибензойной **87** кислот с 5'-этиниллапаконитином **3**. Реакцию проводили в бензоле в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 моль. %), PPh₃ (2 моль. %), CuI (2 моль. %) и основания Et₃N (4 экв) при нагревании до 65 °С в течение 7 ч в атмосфере аргона (образование соответствующих алкинонов лапаконитина определяли методом ЯМР – ¹H, отбором пробы из реакционной массы). Затем из реакционной массы удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса и добавляли гидрохлорид гидроксилamina **80** (1.2 экв), основание Na₂CO₃ (3 экв) и ацетонитрил в качестве растворителя. В зависимости от арильного заместителя в образующемся *in situ* алкиноне реакция гетероциклизации протекала с разной скоростью. Для образования продуктов **89**, **92**, содержащих арил-донорные 4-OMeC₆H₄ и 3, 4, 5 – (OMe)₃C₆H₂ заместители, требовалось 16 ч для полной конверсии соответствующего алкинона. Для алкинонов, полученных по реакции исходного алкина **3** с ароматическими хлорангидридами, содержащими акцепторные заместители (Ar = 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄), полная конверсия наблюдалась за 8 ч.

Схема 2.20



Ar = 4-FC₆H₄ **12**, **88**, **93**; 4-OMeC₆H₄ **13**, **89**; 4-BrC₆H₄ **69**, **90**, **94**; 4-CF₃C₆H₄ **86**, **91**, **95**; 3,4,5 - (OMe)₃C₆H₂ **87**, **92**

Было установлено, что различные Ar-заместители в промежуточных алкинонах оказывали неоднозначное влияние и на ход конденсации с гидроксилaminом. При использовании хлорангидридов с донорными заместителями [4-OMe и 3,4,5-(OMe)₃] в качестве основных продуктов наблюдались соединения **89** и **92** соответственно; выход после колоночной хроматографии составил 65 и 70 % соответственно (таблица 2.8). В то же время при использовании хлорангидридов с акцепторными заместителями [4-F или 4-CF₃] помимо продуктов **88** и **91**, содержащих изоксазольный фрагмент (условно форма А), наблюдались производные гидроксидигидроизоксазола **93** и **95** (форма Б) в виде смеси диастереомеров 1 : 1. Соотношение А : Б составляло 1.4 : 1 для F- и 1.3 : 1 для CF₃- производных. Суммарный выход для **88** и **93** был 73 %, а для **91** и **95** составлял 80 %. Примечательно, что продолжительное выдерживание реакционной смеси не способствовало дегидратации формы Б. В реакции с участием 4-BrC₆H₄ алкинона в ходе циклоконденсации также выделяли производные изоксазола **90** и гидроксидигидроизоксазола **94**. Причем на этих субстратах в качестве

основного продукта было соединение **94** (соотношение **90** : **94** составляло 1 : 3), а суммарный выход составил 70 %.

Таблица 2.8. Синтез 3,5-дизамещенных изоксазолов лаптаконитина

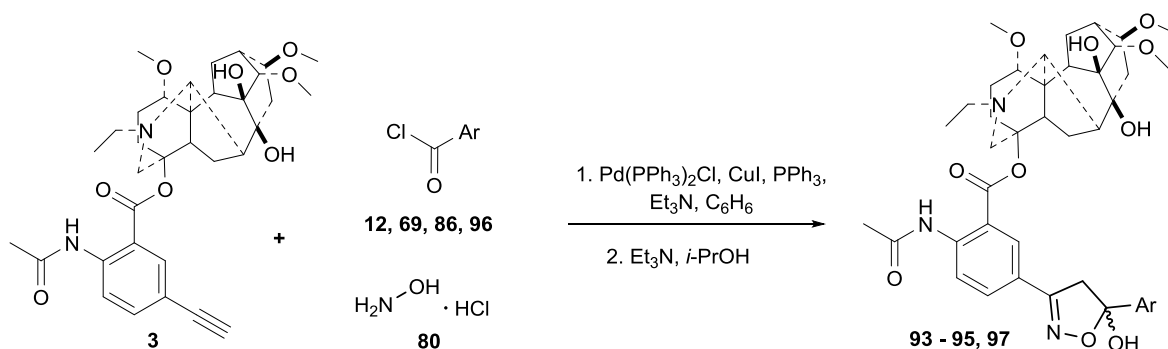
№ Продукта	Ar	Общий выход А + Б %	Соотношение А: Б
88, 93	4-FC ₆ H ₄	73	1.4 : 1
89	4-OMeC ₆ H ₄	65*	
90, 94	4-BrC ₆ H ₄	70	1 : 3
91, 95	4-CF ₃ C ₆ H ₄	80	1.3 : 1
92	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	70*	

* Образуется только А

Особенность исключительного образования производных изоксазола **89** и **90** в процессе дегидратации обусловлена содействием избыточной электронной плотности от донорных заместителей. Тогда как для исключительного образования производных изоксазола **88**, **90**, **91** содействия электронной плотности, вызванного акцепторными заместителями, для полной дегидратации оказывалось недостаточно и наблюдалась равновесная смесь производных изоксазола и гидроксидигидроизоксазола.

Смена основания и растворителя на стадии циклоконденсации алкинонов с гидрохлоридом гидроксилamina на триэтиламин и изо-пропанол соответственно приводила к образованию производных гидроксидигидроизоксазола **93** – **95**, **97** как единственного продукта реакции. В таких условиях было изучено влияние алкинонов, полученных из соответствующих хлорангидридов 4-F- **12**, 4-Br- **69**, 4-CF₃- **86**, а также 4-Cl- **96** бензойных кислот. Выходы продуктов были в диапазоне 72 – 90% (схема 2.21). При последующем продолжительном нагревании реакционной массы продуктов дегидратации гидроксидигидроизоксазольного фрагмента не наблюдалось. По всей видимости, дегидратация не протекала ввиду сольватации гидроксильной группы за счет водородных связей с молекулами растворителя.

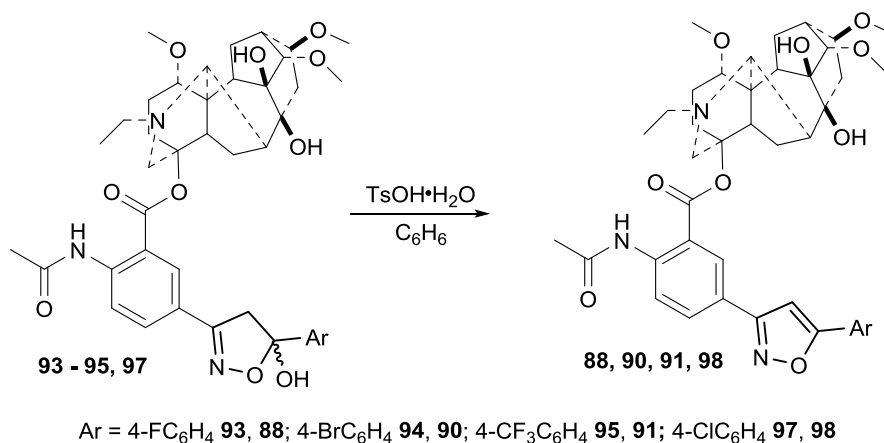
Схема 2.21



Ar = 4-FC₆H₄ **12, 93** (72 %); 4-BrC₆H₄ **69, 94** (80 %); 4-CF₃C₆H₄ **86, 95** (74 %); 4-ClC₆H₄ **96, 97** (90 %)

Дегидратацию производных **93** – **95**, **97** удалось осуществить под действием п-толуолсульфокислоты при кипячении в бензоле (схема 2.22). На каждом субстрате реакция протекала гладко и соответствующие продукты **88**, **90**, **91**, **98** были получены с количественным выходом.

Схема 2.22



Строение полученных соединений **88** – **92**, **98** установлено с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения, а также ¹H и ¹³C – ЯМР спектроскопии. Прежде всего обращали внимание в спектре ¹H-ЯМР на сигнал с интенсивностью 1 в виде синглета в области 6.63 – 6.85 м.д., соответствующий протону в изоксазольном цикле. В спектрах ¹³C-ЯМР в области 161.6 – 161.9 и 168.8 – 170.4 м.д. наблюдаются сигналы, соответствующие атомам углерода в изоксазольном цикле С-3 и С-5.

Для производных гидроксидигидроизоксазола **93** – **95**, **97** некоторые сигналы как в ¹H-ЯМР, так и в ¹³C-ЯМР спектров раздваивались, что свидетельствует о наличии смеси диастереомеров в соотношении 1 : 1. В спектре ¹H-ЯМР наблюдался характерный уширенный синглет в области 4.00 – 4.67 м.д, соответствующий протону гидроксильной группы при образующемся в ходе гетероциклизации асимметрическом атоме углерода. В районе 3.46 – 3.73 м.д. наблюдался характерный мультиплет с интенсивностью 2 сигналов СН₂ группы в дигидроизоксазольном цикле. В спектре ¹³C-ЯМР характерными сигналами являются слабополюный в дигидроизоксазольном цикле в области 155.8 – 156.1 м.д., соответствующий углероду С-3, а также сигнал в области 107.1 – 107.4 м.д., соответствующий углероду при вновь образованном асимметрическом атоме углерода С-5. Сигнал в области 48.8 м.д. соответствует атому углерода С-4 в дигидроизоксазольном цикле.

Таким образом, нами предложены одnoreакторные методы синтеза гибридных структур, содержащих фрагменты дитерпенового алкалоида лаппаконитина и изоксазола или 5-гидроксидигидроизоксазола. Следует отметить, что нам не удалось провести синтез изомерных дитерпеноидных изоксазолов по схемам 2.16 и 2.17 предложенным для алкинонов из

метилового эфира антраниловой кислоты. В описанных условиях реакции алкинона **50** с гидрохлоридом метоксиамина и пиридином в метаноле наблюдалось значительное осмоление реакционной смеси.

В результате реакции электрофильного бромирования на производном изоксазола **89**, которое также отличается от производного **77** наличием дитерпенового фрагмента, с препаративной точки зрения, значимых результатов получено не было. Такие результаты позволяют полагать, что дитерпеновый остов лаппаконитина способен оказывать значительное влияние на реакции, протекающие в антранилатном фрагменте молекулы.

Однако, подводя общий итог выполненному синтетическому исследованию, необходимо отметить эффект дитерпенового фрагмента на реакционную способность заместителя в положении С-5', заключающийся в положительном “содействии”, в частности, α,β -ацетиленкетонной системе. Если обратить внимание на схему 2.3 и таблицу 2.1, можно увидеть, что выходы производных пиримидин-антранилатов **31**, **24**, **22**, **30** составили 41, 61, 70 и 59 % соответственно. Тогда как в таких же условиях реакции соответствующие производные лаппаконитина **53**, **54**, **56**, **57** были получены с выходом 90 – 95 % без дополнительной хроматографии и перекристаллизации.

2.7. Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений

Синтез обширной группы гетероциклических производных метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты и алкалоида лаппаконитина обусловили наш интерес в изучении некоторых аспектов биологической активности соединений и получении данных по взаимосвязи структура-активность.

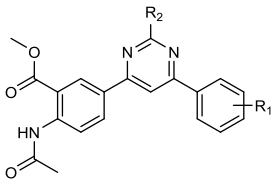
2.7.1. Цитотоксичность пиримидиносодержащих производных антраниловой кислоты*

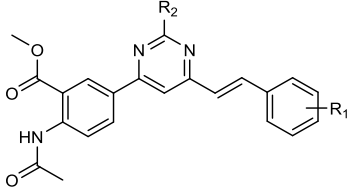
Цитотоксичность новых пиримидинов, содержащих метилантранилатный заместитель в положении С-4 **22 – 24**, **26 – 31**, **34 – 39**, **46 – 49** в отношении клеточных культур СЕМ-13 (клетки Е-клеточных лейкозов человека), U-937 (гистиоцитарная лимфома), MDA-MB-231 (рак молочной железы с низким уровнем экспрессии HER-2), BT-474 (рак молочной железы с высоким уровнем экспрессии HER-2) и DU-145 (рак простаты) исследовалась сотрудниками Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ. Определяли GI₅₀ – концентрацию,

*Автор выражает благодарность сотрудникам Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ и директору д.м.н., проф., член. корр. РАН А.Г. Покровскому за проведение экспериментов по изучению цитотоксичности новых соединений.

ингибирующую на 50% жизнеспособность опухолевых клеток. Для определения GI_{50} использовали стандартный МТТ тест, как описано в рекомендациях [147]. В качестве препарата сравнения использовали противоопухолевый препарат Доксорубин. Результаты изучения цитотоксической активности приведены в таблице 2.9. Из полученных данных очевидно, что заместители в положениях С-2 и С-6 пиримидинового кольца оказывают существенное влияние на жизнеспособность раковых клеточных линий человека. Так, соединения **30**, **31**, **34** – **39**, **46** – **49** продемонстрировали повышение активности в отношении линий клеток рака молочной железы MDA-MB-231 and BT-474. Диарилзамещенный 2-аминопиримидин **30** с 6-фторфенильным заместителем обладал большей цитотоксичностью по сравнению с соответствующими 6-фенил- или 6-(3,4-диметоксифенил)-замещенными производными **24** и **29** в отношении обеих клеточных линий рака молочной железы. Характерно, что 2-аминопиримидин **29** проявлял селективность в отношении клеток гистиоцитарная лимфома человека U-937. Соединения **35** – **39**, содержащие гетероциклический (пиридиновый или пиримидиновый) заместитель в положении С-2, обладали значительной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека. Заметное увеличение активности и селективности в отношении клеток U-937 наблюдалось для соединений **35** и **36**, содержащих пиридиновый заместитель в положении С-2 пиримидинового цикла. Тризамещенные пиримидины **46** – **49**, содержащие (*E*)-стирильный заместитель в положении С-6 пиримидинового ядра проявили селективность в отношении линий клеток рака молочной железы и линий клеток рака предстательной железы DU-145. Соединения **46** – **48** показали лучшую активность в отношении клеток рака молочной железы MDA-MB-231; их активность была сравнима с активностью Доксорубина на этой клеточной линии.

Таблица 2.9. Цитотоксичность 2,4,6-тризамещенных пиримидинов **22** – **24**, **26** – **31**, **34** – **39**, **46** – **49**

Соединение	Цитотоксичность (GI_{50} , μM) в отношении клеточных линий ^[a]				
	СЕМ-13	U-937	MDA-MB-231	BT-474	DU-145
22 $R_1 = H, R_2 = Me$ 	>200	>200	>200	>200	>200
23 $R_1 = H, R_2 = Ph$	65.32±10.81	112.62±5.48	42.14±3.54	39.26±2.12	51.12±6.18
24 $R_1 = H, R_2 = NH_2$	39.16±2.18	38.12±3.26	33.42±1.96	35.68±2.38	32.36±2.06
26 $R_1 = 4-OMe, R_2 = Ph$	>200	186,37±17,55	35,06±4,22	28,26±4,51	176,6±21,83
27 $R_1 = 3,4-(OMe)_2, R_2 = Me$	>200	>200	>200	>200	>200
28 $R_1 = 3,4-(OMe)_2, R_2 = Ph$	104,20±13,13	>200	>200	>200	>200
29 $R_1 = 3,4-(OMe)_2, R_2 = NH_2$	36.33±6,76	10.15±1.49	>200	>200	>200
30 $R_1 = 4-F, R_2 = NH_2$	43.22±5.71	21.18±5.11	23.11±3.58	20.26±3.63	47.21±3.82

31 R ₁ = 4-F, R ₂ = Me	66.32±2.34	48.64±2.18	28.16±1.36	42.45±2.62	36.28±2.44
34 R ₁ = 4-F, R ₂ = Ph	59.18±3.14	34.26±1.56	36.18±3.08	29.21±1.56	31.76±1.78
35 R ₁ = 4-OMe, R ₂ = 3-Py	36.28±1.68	12.12±1.46	26.18±2.13	23.55±1.82	108.19±16.32
36 R ₁ = 4-F, R ₂ = 3-Py	28.54±1.56	15.18±2.32	19.11±1.72	14.47±1.63	85.48±12,08
37 R ₁ = 4-F, R ₂ = 2-Pm	13.12±0.38	31.22±2.62	25.32±1.61	12.18±0.88	17.36±0.96
38 R ₁ = 4-OMe, R ₂ = 2-Pm	18.26±0.88	23.38±2.18	15.48±1.12	12.18±1.28	32.18±16.66
39 R ₁ = H, R ₂ = 2-Pm	21.42±1.26	23.46±1.42	12.66±0.92	10.48±0.64	29.48±2.76
46 R ₁ = 2,3-(OMe) ₂ , R ₂ = Me 	30.26±2.52	31.11±2.52	10.44±0.66	19.48±1.54	11.25±1.08
47 R ₁ = 2,3-(OMe) ₂ , R ₂ = Ph	31.18±1.62	38.58±3.12	11.28±1.16	14.56±1.72	10.18±1.44
48 R ₁ = 2,5-(OMe) ₂ , R ₂ = Me	38.21±2.34	33.12±4.64	10.08±1.12	20.16±1.62	12.14±1.36
49 R ₁ = 3,4-(OMe) ₂ , R ₂ = Me	48.16±5.32	35.42±2.78	16.36±1.28	12.48±0.92	11.82±0.66
Доксорубин	3.4±1.08	0.2±0.06	7.91±0.51	2.63±0.78	6.61±0.34

^aGI50: концентрация, которая вызывает ингибирование роста клеток на 50% после 72 ч инкубирования

Современные успехи в лечении онкологических заболеваний во многом связаны с обнаружением молекулярных механизмов возникновения и развития злокачественных новообразований, отличающих их от клеток нормальных тканей, и появлением лекарственных препаратов, способных воздействовать на них. Такие лекарства называются таргетными, то есть действующими на определенную "цель" в опухолевой клетке. Противоопухолевую активность соединений с пиримидиновым остовом связывают с ингибированием циклин-зависимых киназ (CDK), представляющих собой семейство протеинкиназ, которым отводится важная роль в регулировании клеточного цикла (CDK1-CDK4 и CDK6), а также в регуляции транскрипции клеточного цикла (CDK9) [148, 149, 150]. Нами проведен молекулярный докинг новых соединений в сайты связывания CDK6 и CDK9 известных ингибиторов пиримидиновой структуры.

2.7.2. Молекулярное моделирование возможного механизма ингибирования CDK6 и CDK9 пиримидиносодержащими производными антралиловой кислоты *

Циклинзависимая киназа 6 (CDK6) является каталитической субъединицей комплекса протеинкиназ, важных для развития фазы клеточного цикла G1 и перехода его в фазу S [151]. В опухолевых клетках до 90 % клеточных линий наблюдается дисбаланс функционирования CDK6. Особенно часто сверхэкспрессия CDK6 наблюдается в опухолях, проявляющих лекарственную устойчивость. Дерегуляция CDK6 приводит к нарушениям регуляции

* Автор выражает благодарность с.н.с., к.б.н. Баяву Д.С. (лаборатория фармакологических исследований НИОХ СО РАН) за проведение экспериментов по молекулярному моделированию.

клеточного цикла, влекущим изменения клеточного метаболизма, поддержание сигнальных путей пролиферации, индукцию ангиогенеза. Таким образом, ингибирование избыточной активности CDK6 может приводить к снижению пролиферации и метастазирования опухолевых клеток, снижать активность ангиогенеза, понижать лекарственную устойчивость опухолей. Ингибитором CDK6, прошедшим клинические испытания, является пиримидинсодержащее соединение абемациклиб (abemaciclib). Для моделирования возможного механизма ингибирования CDK6 выполнялся молекулярный докинг новых соединений в сайт связывания абемациклиба. В результате выполнения расчетной функции докинга были получены значения минимальной энергии связывания (таблица 2.10).

Таблица 2.10. Энергии связывания соединений **22 – 31**, **34 – 39**, **46 – 49** с циклинзависимой киназой CDK6

Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль	Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль	Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль
	-9.761	39	-6.909	46	-6.203
23	-7.237	27	-6.542	38	-5.954
37	-7.214	35	-6.373	49	-5.925
36	-7.139	25	-6.359	47	-5.869
34	-7.002	48	-6.343	28	-5.786
29	-6.981	30	-6.332	22	-5.658
24	-6.979	31	-6.205	26	-5.385

*Истинной энергией связывания не является, рассматривается как оценочное значение (энергия докинга).

Редокинг известных ингибиторов CDK6 подтверждает их высокую эффективность и адекватность расчетной функции в условиях использованной модели [152]. Как видно из данных таблицы 2.10, новые соединения менее энергетически эффективны во взаимодействии с сайтом связывания CDK6.

Важной характеристикой ингибиторов CDK6 является наличие гидрофобных взаимодействий с остатками аминокислот (LEU152, ILE19) и образование водородной связи с аминокислотными остатками (VAL101, ASP163) [153]. По данным авторов модели [152], важнейшим для связывания является центральный 2-аминопиримидиновый структурный мотив известных ингибиторов. Этот мотив вступает в нековалентные взаимодействия с аминокислотными остатками (Glu99, Val101) вблизи His100, который встречается только у CDK4/6 и определяет селективность ингибиторов. Для связывания важным также является взаимодействие положительно заряженного пиперазинового цикла ингибиторов и аминокислотных остатков Asp104 и Thr107. По конфигурации в сайте связывания все новые

молекулы можно разделить на несколько групп. Первая группа представлена соединениями **23**, **37**, **36**, **34**, **39**, **35**, **26**. Все эти соединения имеют очень близкие координаты локализации диарилпиримидинового или арил-гетарилпиримидинового мотива, который располагается у этих соединений наиболее близко к молекулярному объему известных ингибиторов CDK6. Вторая группа представлена соединениями **29**, **27**, **25**, **48**, **30**, **31**, **46**. Эти молекулы демонстрируют близкие координаты полициклического остова с различными конфигурациями заместителей. Соединения **38**, **49**, **47**, **28**, **22** показывают другие, отличные от соединений первых двух групп координаты конфигураций. Необходимо отметить, что в силу формы сайта связывания, все соединения попадают в достаточно компактный молекулярный объем. Это достигается благодаря наличию нескольких ароматических циклов, конфигурирующих все молекулы в плоскости узкой рецепторной полости. Соединения второй группы способны образовывать водородные связи с Glu99 за счет аминогруппы при пиримидине (рисунок 2.1).

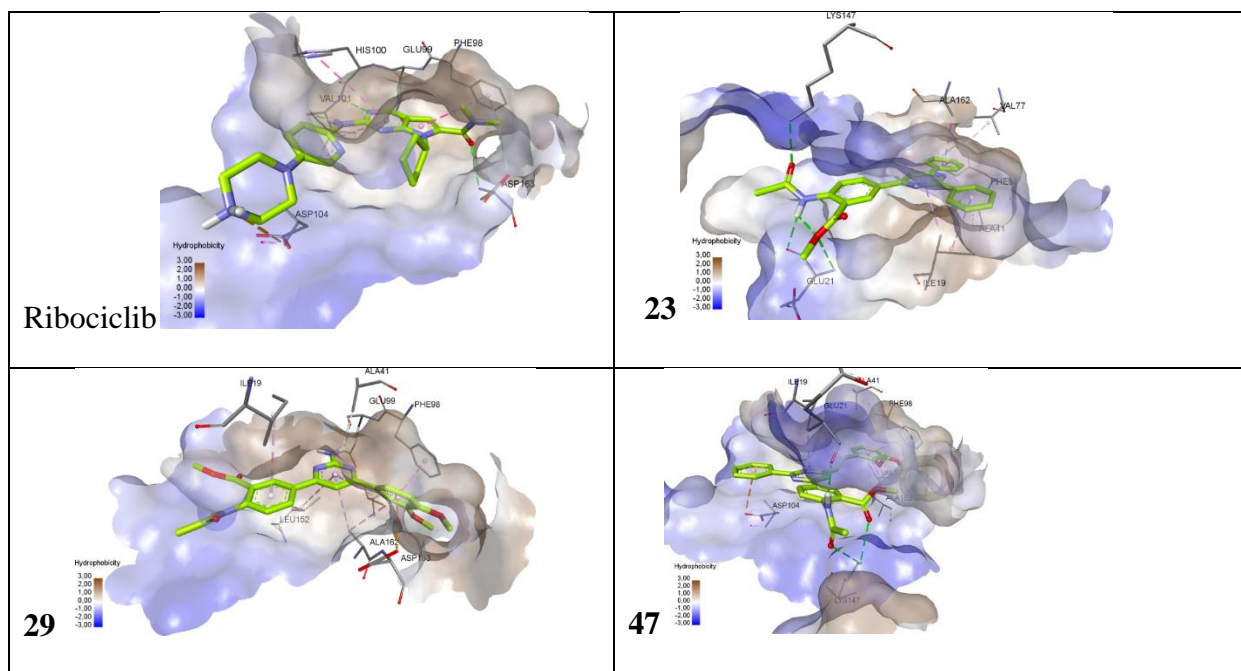


Рисунок 2.1. Нековалентные взаимодействия некоторых новых соединений в сайте связывания CDK6 в сравнении с известным ингибитором Рибоциклиб (гидрофобные взаимодействия опущены). Взаимодействия показаны пунктирными линиями: зелеными – водородные связи, оранжевыми – электростатические взаимодействия, фиолетовые – гидрофобные взаимодействия и взаимодействия π -систем.

Таким образом, соединения второй группы способны вступать в водородные взаимодействия с Glu99 благодаря аминогруппе пиримидина, хотя позиция самого пиримидина не дает ему возможности вступать во взаимодействия с другими аминокислотными остатками ключевого района. Интересно, что соединения этой группы могут взаимодействовать с анионом Asp163, формируя электростатическое взаимодействие за счет π -системы с эфирными радикалами. Необходимо отметить, что большинство новых соединений участвует в образовании стэкинга с π -системой Phe98, также как известный ингибитор.

CDK9 играет решающую роль в развитии процесса транскрипции. Во-первых, CDK9 способствует выводу RNA-полимеразы II (Pol II) из паузы, которая контролирует скорость в нормальном процессе регуляции транскрипции, который часто нарушается при раке. Во-вторых, соединения-ингибиторы, такие как флавопиридол (рисунок 2), выражено индуцируют апоптоз в раковых клетках за счет снижения количества короткоживущих анти-апоптотических транскриптов мРНК после ингибирования CDK9 [154]. С целью выявления конформационных изменений, возникающих в активном сайте CDK9 при связывании с новыми молекулами, с последующей оценкой минимальной энергии связывания, был применен протокол Induced Fit пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite 2017-1. Для выполнения протокола использовалась модель 3TN8 [155]. Этот протокол состоит из нескольких последовательных процедур. На первом этапе выполняется молекулярный докинг лиганда с использованием приложения Glides целью создания набора конформаций. На втором этапе для каждой конформации проводится структурная переориентация положений ближайших к лиганду боковых цепей аминокислотных остатков с использованием приложения Prime для лучшего соответствия выбранной конформации лиганда. На третьем этапе проводится энергетическая минимизация комплекса конформации лиганда и переориентированных боковых цепей сайта связывания. На завершающем этапе проводится редокинг всех лигандов в соответствующие им низкоэнергетические активные сайты. После выполнения протокола Induced Fit были получены данные, представленные в таблице 2.11.

Таблица 2.11. Энергии связывания соединений **22 – 31, 34 – 39, 46, 48, 49** с циклин зависимой киназой CDK9 в сравнении с ингибиторами

Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль	Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль	Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль	Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль
Флавопиридол	-11,044	28	-10,543	30	-10,079	23	-9,568
49	-10,966	31	-10,512	37	-10,051	DRB	-9,258
35	-10,961	48	-10,426	24	-9,925	S-CR8	-9,247
22	-10,764	46	-10,402	39	-9,914	34	-9,13
36	-10,742	38	-10,301	25	-9,875	ATP	-9,123
29	-10,562	27	-10,195	26	-9,664	CAN508	-9,04

*Истинной энергией связывания не является, рассматривается как оценочное значение (энергия докинга).

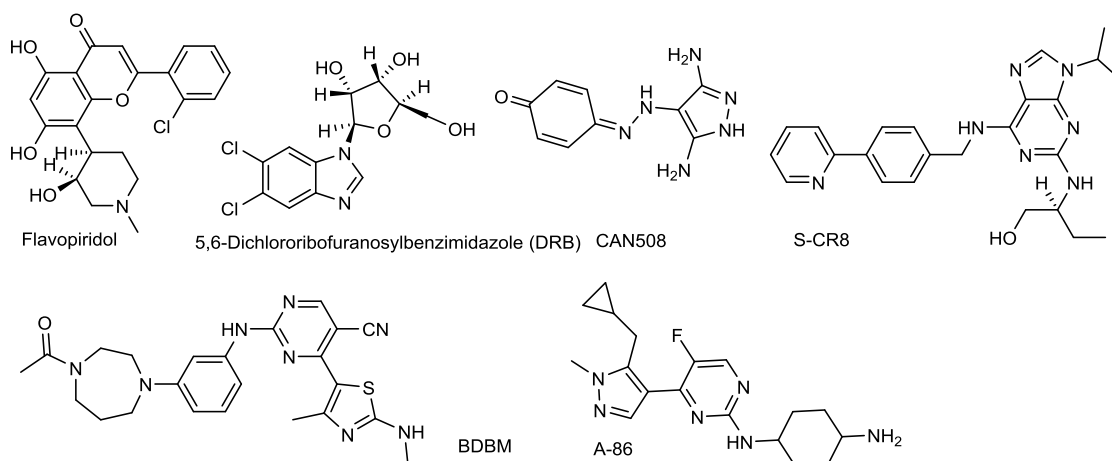


Рисунок 2.2. Некоторые ингибиторы CDK9.

Как видно из данных таблицы 2.11, все новые молекулы по результатам расчета способны образовывать низкоэнергетические комплексы с сайтом связывания CDK9. Известно, что ингибиторы CDK9 образуют гидрофобные взаимодействия с ILE25, LEU156, ASP167, ALA46, LYS48 и водородные связи с аминокислотными остатками CYS106, PHE103 [152, 153]. Нековалентные взаимодействия соединений **46**, **48**, **49** с фрагментами ключевых аминокислот приведены на рисунке 3.

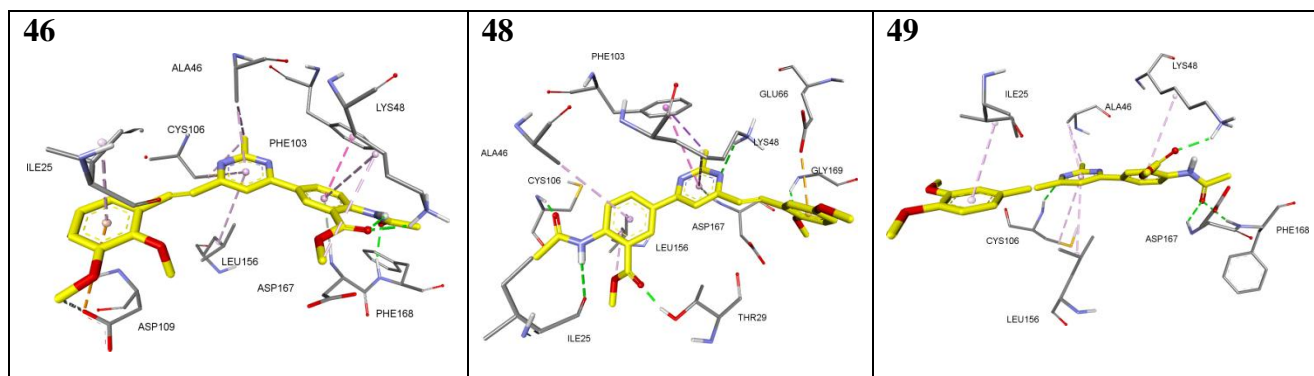


Рисунок 2.3. Нековалентные взаимодействия некоторых новых соединений в сайте связывания CDK9 (взаимодействия показаны пунктирными линиями: зелеными – водородные связи, оранжевыми – электростатические взаимодействия, фиолетовые – гидрофобные взаимодействия и взаимодействия пи-систем)

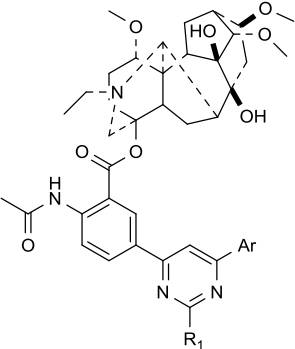
Как видно, новые 2,4,6-тризамещенные пиримидины **46**, **48**, **49** координированы в сайте связывания нековалентными взаимодействиями с аминокислотными остатками Ile25 и Cys106. Также отмечается формирование водородных связей с Lys48 и Phe168, а для соединения **48** – электростатическое взаимодействие с Glu66. Очень часто отмечается образование взаимодействий пи-систем с Phe103. Исходя из полученных расчетных данных (*in silico*) можно заключить, что новые пиримидины, содержащие стирильный и антранилатный заместители при атомах C-6 и C-4 пиримидинового кольца соответственно, могут проявлять свою селективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток рака молочной железы MDA-MB-231, в том числе, за счет ингибирования CDK9 [122].

2.7.3. Цитотоксичность некоторых пиримидиносодержащих производных лаппаконитина

Цитотоксичность новых пиримидинов, содержащих фрагмент дитерпенового алкалоида лаппаконитина, изучалась в отношении следующих опухолевых линий: МТ-4 (Т-клеточный лейкоз), MDA-MB-231 (рак молочной железы) и глиобластомы человека (U-87MG, SNB-19, T98G)*. Определяли GI_{50} – концентрацию, ингибирующую на 50% жизнеспособность опухолевых клеток с использованием МТТ-теста [147]. Результаты изучения цитотоксичности приведены в таблице 12. Из сравнения данных таблицы 2.9 и 2.12 видно, что соединения обладают меньшей цитотоксичностью в сравнении с соответствующими антранилатными производными на линии клеток рака молочной железы MDA-MB-231 (сравнение **30** и **54**; **31** и **53**; **34** и **61**; **36** и **62**; **37** и **60**). Наибольшая цитотоксичность была характерна для соединений, содержащих бромфенильный заместитель в положении С-6. Малой цитотоксичностью характеризуются соединения, содержащие арильный, пиридиновый или пиримидиновый заместители в положении С-2 пиримидинового кольца. Это также является отличительной особенностью при сравнении с 2-арил(гетарил)-пиримидиносодержащими производными антраиловой кислоты. В этом ряду следует отметить соединение **64**, содержащее 4-нитроарильный заместитель в положении С-2 пиримидинового цикла. Из всего ряда производных пиримидино-лаппаконитина в качестве наиболее цитотоксичных можно выделить бромфенилсодержащие производные **67**, **68**.

* Автор выражает благодарность сотрудникам Института медицины и психологии В. Зельмана и директору д.м.н., проф., член. корр. РАН А.Г. Покровскому за проведение экспериментов по изучению цитотоксичности новых соединений.

Таблица 2.12. Цитотоксичность 2,4,6-тризамещенных пиримидинов **53** – **55**, **60** – **64**, **67**, **68**, содержащих в структуре фрагмент дитерпенового алкалоида

Соединение	Цитотоксичность (GI_{50} , μM) в отношении клеточных линий ^[a]				
	MT-4	MDA-MB-231	U-87	T-98G	SNB-19
 <p>53 $R_1 = Me$, $Ar = 4-FC_6H_4$</p>	>100	42.25±1.35	38.93±1.83	33.12±1.14	45.38± 2.16
54 $R_1 = NH_2$, $Ar = 4-FC_6H_4$	48.21±3.78	44.86±2.41	>100	43.54±3.18	52.33±1.08
60 $R_1 = 2-Pm$, $Ar = 4-FC_6H_4$	47.53±2.71	45.61±1.26	33.1±0.92	34.23±0.88	43.56± 2.48
61 $R_1 = Ph$, $Ar = 4-FC_6H_4$	>100	>100	>100	>100	>100
55 $R_1 = Me$, $Ar = 4-OMeC_6H_4$	82.11±1.08	53.51±1.32	40.5±1.83	>100	45.67± 3.19
63 $R_1 = 3-OMeC_6H_4$, $Ar = 4-FC_6H_4$	>100	38.1±3.45	Н.д.	Н.д.	59.24± 2.56
67 $R_1 = Me$, $Ar = 4-BrC_6H_4$	22.8±1.65	34.28±2.85	Н.д.	Н.д.	22.85± 1.08
68 $R_1 = Me$, $Ar = 4-BrC_6H_4$	21.7±0.43	26.42±1.96	Н.д.	Н.д.	20.46± 0.93
62 $R_1 = 3-Py$, $Ar = 4-FC_6H_4$	>100	46.35±5.11	Н.д.	Н.д.	61.35± 3.26
64 $R_1 = 4-NO_2C_6H_4$, $Ar = 4-FC_6H_4$	51.63±1.08	31.43±1.34	Н.д.	Н.д.	71.18± 6.92
Доксорубин	0.2±0.04	6.38±1.04	6.11 ± 0.15	4.5 ± 0.46	7.62 ± 0.69

Дополнительно, для терпеноидных 6-бромфенилпиримидинов **68**, **67** и 6-фторфенилпиримидина **64** оценивалась жизнеспособность опухолевых клеток методом двойного окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33342 и пропидий йодидом (PI)*. Исследование проводилось на клеточных линиях человека HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), Нек293 (эмбриональная почка), U937 (гистиоцитарная лимфома) и Hep2 (карцинома гортани). Съемку проводили на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK) в автоматическом режиме, изображения анализировали с помощью программы «In Cell Investigator» для определения живых, мертвых и апоптотических клеток во всей популяции. Результат представлен в виде процентного содержания клеток из двух независимых экспериментов \pm стандартное отклонение.

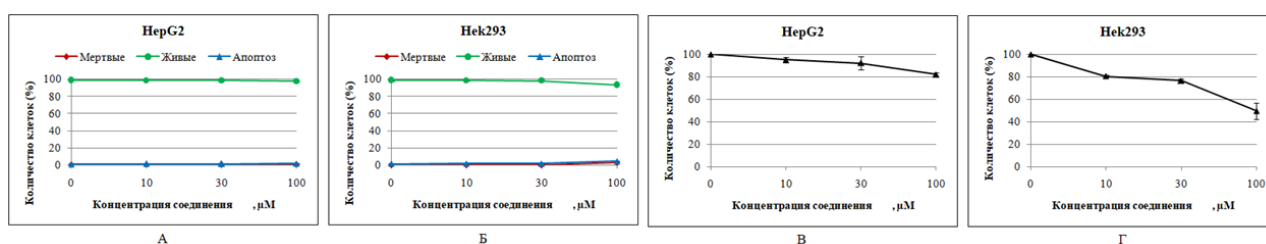


Рисунок 2.4. Влияние соединения **64** на жизнеспособность клеток HepG2 (А) и Нек293 (Б) после 48 ч инкубации. Изменение количества клеток HepG2 (В) и Нек293 (Г)

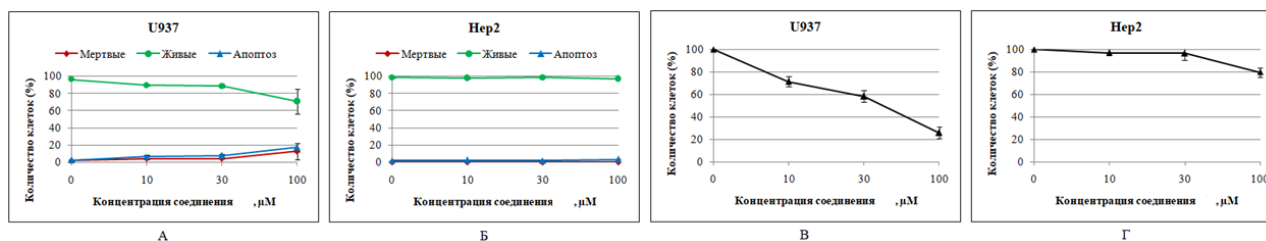


Рисунок 2.5. Влияние соединения **64** на жизнеспособность клеток U937 (А) и Hep2 (Б) после 48 ч инкубации. Изменение количества клеток U937 (В) и Hep2 (Г)

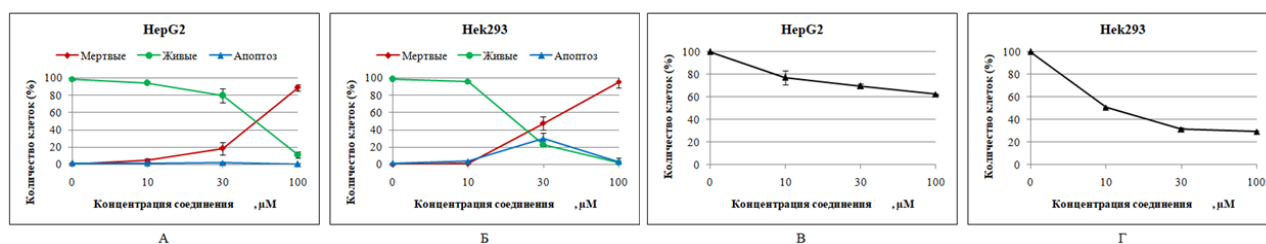


Рисунок 2.6. Влияние соединения **67** на жизнеспособность клеток HepG2 (А) и Нек293 (Б) после 48 ч инкубации. Изменение количества клеток HepG2 (В) и Нек293 (Г)

* Автор выражает благодарность с.н.с., к.б.н. И.Д. Иванову и член-корр. РАН, д.м.н., проф. Вавилину В.А. (НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБУН Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины) за проведение экспериментов по изучению цитотоксичности новых соединений.

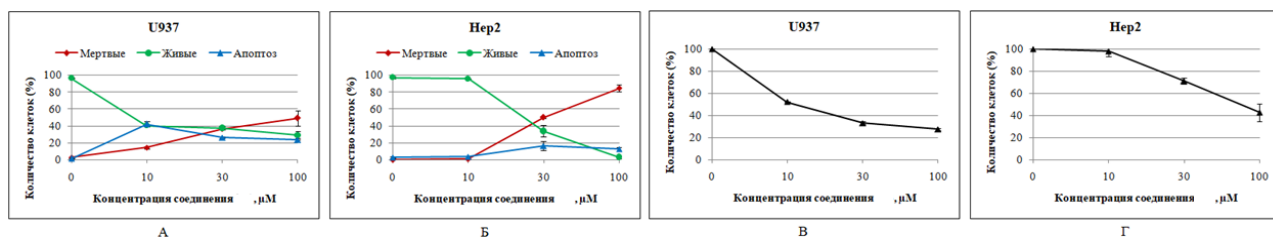


Рисунок 2.7. Влияние соединения **67** на жизнеспособность клеток U937 (А) и Hep2 (Б) после 48 ч инкубации.

Изменение количества клеток U937 (В) и Hep2 (Г)

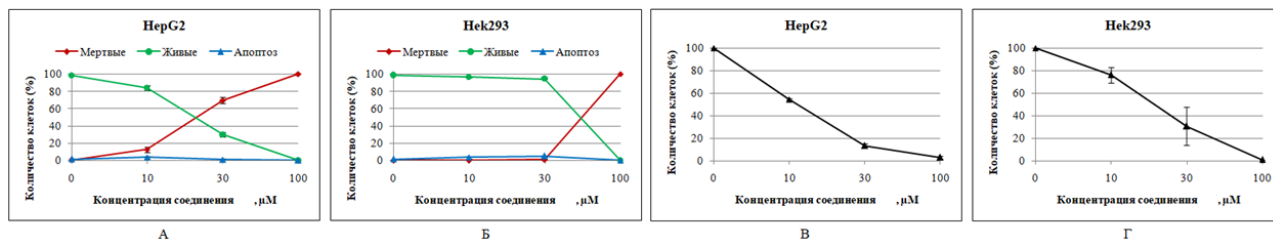


Рисунок 2.8. Влияние соединения **68** на жизнеспособность клеток HepG2 (А) и Hek293 (Б) после 48 ч инкубации. Изменение количества клеток HepG2 (В) и Hek293 (Г)

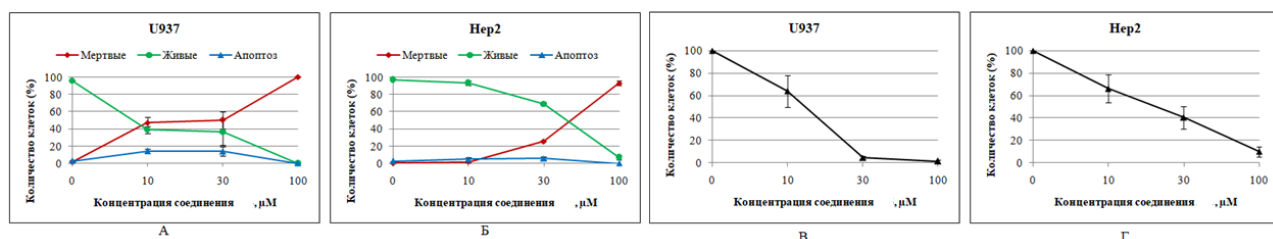


Рисунок 2.9. Влияние соединения **68** на жизнеспособность клеток U937 (А) и Hep2 (Б) после 48 ч инкубации.

Изменение количества клеток U937 (В) и Hep2 (Г)

Как видно, бромфенилсодержащие производные **67**, **68** обладают значительной цитотоксичностью для проанализированных клеток. Соединение **64** обладает низкой цитотоксичностью на клеточных линиях человека HepG2, Hek293, U937 и Hep2.

Для ряда новых производных лаппаконитина *in silico* определена энергия связывания с циклин зависимой киназой CDK9 в сравнении с известными ингибиторами. Результаты расчета приведены в таблице 13. Из данных таблицы видно, что новые пиримидинозамещенные производные лаппаконитина, в отличие от лаппаконитина, способны образовывать низкоэнергетические комплексы с сайтом связывания CDK9.

Таблица 2.13. Энергии связывания соединений **53**, **54**, **56**, **57**, **60**, **62**, **64** – **68** с циклин зависимой киназой CDK9 в сравнении с ингибиторами

Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль	Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль	Лиганд	Энергия связывания*, ккал/моль
A86	-11.073	66	-8.975	56	-8.239
Флавопиридол	-9.562	57	-8.869	67	-8.179
DRB	-9.530	CAN508	-8.685	53	-7.818
64	-9.491	62	-8.618	BDBM	-7.378
65	-9.139	60	-8.375	S-CR8	-7.237
68	-8.975	54	-8.277	Лаппаконитин 1	-5.541

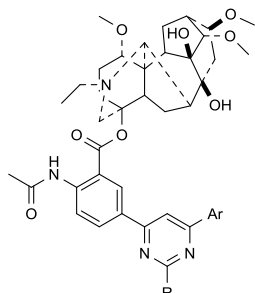
*Истинной энергией связывания не является, рассматривается как оценочное значение (энергия докиннга).

2.7.4. Анальгетическая активность некоторых пиримидиносодержащих производных лаппаконитина

Как отмечалось выше для лаппаконитина и его солей была установлена анальгетическая активность [92, 94, 156]. Известна анальгетическая активность пиримидинов, содержащих различные заместители [44, 157, 158, 159].

Обезболивающее действие новых пиримидинилпроизводных лаппаконитина **53**, **67**, **68**, **54**, **56**, **57**, **65**, **64** изучали на мышах в дозах 25 и 5 мг/кг в тесте химического раздражения на модели “уксусные корчи” при пероральном введении. Лаппаконитин **1** вводили только в дозе 5 мг/кг, поскольку доза 25 мг/кг вызвала 75% гибель животных. В качестве стандартного препарата использовали Диклофенак-натрий, который вводили в его эффективной дозе 10 мг/кг. Раздражение вызывали введением водной уксусной кислоты (0.75 % р-р, внутрибрюшинное введение по 0.1 мл на животное)*. Результаты приведены в таблице 2.14.

Таблица 2.14. Сравнительная анальгетическая активность пиримидинил производных лаппаконитина **53**, **67**, **68**, **54**, **56**, **57**, лаппаконитина **1** и препарата сравнения Диклофенак-натрий в тесте химического раздражения при пероральном способе введения

Соединение	Доза, мг/кг	“Уксусные корчи”	
		Количество корчей в течение 3 мин	Уменьшение болевой реакции (%)
 53 R ₁ = Me, Ar = 4-FC ₆ H ₄	25	8.2±1.25	
67 R ₁ = Me, Ar = 4-BrC ₆ H ₄	25	7.2±0.98*	37
68 R ₁ = NH ₂ , Ar = 4-BrC ₆ H ₄	25	8.0±1.61	
54 R ₁ = NH ₂ , Ar = 4-FC ₆ H ₄	25	11.2±0.86	
56 R ₁ = Me, Ar = C ₆ H ₅	25	10.7±0.28	
57 R ₁ = NH ₂ , Ar = C ₆ H ₅	25	7.0±1.69*	39
65 R ₁ = = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , Ar = 4-FC ₆ H ₄	25	4.8±1.2*	60
64 R ₁ = = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , Ar = 4-OMeC ₆ H ₄	25	5.5±1.4*	54
Диклофенак-натрий	10	3.1±0.7*	74
53	5	10.5±0.67	
67	5	3.4±1.28*	70

* Автор выражает благодарность н.с., к.б.н. Борисову С.А. и зав. лаб., д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г. (лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН) за проведение экспериментов по изучению анальгетической активности и полезные консультации.

68	5	8.9±1.08	
54	5	4.3±1.21*	63
56	5	10.7±0.28	
57	5	10.4±0.84	
65	5	4.4±0.9*	64
64	5	4.6±0.*	61
Лаппаконитин 1	5	5.7±1.25*	50

*p≤0.05 достоверно относительно контроля

Как видно из данных таблицы 2.14, соединения **67**, **54**, **65**, **64** обладали значительной достоверной анальгетической активностью в дозе 5 мг/кг в тесте “уксусные корчи” и превышали достоверный эффект лаппаконитина в указанной дозе (УБР для исследуемых соединений составило 61-70%, для **1** – 50% соответственно). Далее мы изучили активность четырех наиболее активных соединений **67**, **54**, **65**, **64** в дозе 1 мг/кг в тесте “уксусные корчи” при пероральном способе введения и при внутрибрюшинном способе введения. Результаты приведены в таблице 2.15.

Таблица 2.15. Сравнительная анальгетическая активность пиримидино-замещенных производных лаппаконитина **67**, **54**, **65**, **64** в тесте “Уксусные корчи” при разных способах введения

Соединение	Доза, мг/кг	Перорально		Доза, мг/кг	Внутрибрюшинно	
		Количество корчей в течение 3 мин	Уменьшение болевой реакции (%)		Количество корчей в течение 3 мин	уменьшение болевой реакции (%)
54	1	6.6±1.75*	40	1	7.4±0.80*	33
67	1	3.6±1.82*	67	1	9.0±1.49	
65	1	9.5±1.0*	21	1	9.0±1.1*	25
64	1	8.3±0.8*	31	1	8.5±1.3*	29
1		9.1±1.05		5 (54)	4.0±0.89*	64
				5 (67)	4.9±1.13*	55

*p≤0.05 достоверно относительно контроля

Из данных таблицы 2.15 следует что при введении в дозе 1 мг/кг перорально достоверную анальгетическую активность проявляли соединения **67**, **54**, **65**, **64**. Соединения **54**, **65**, **64** сохранили свой достоверный эффект при внутрибрюшинном способе введения в дозе 1 мг/кг (УБР 25-33%), а в дозе 5 мг/кг анальгетический эффект соединений **54** и **67** в обоих способах введения почти не различается [УБР 63-70% (перорально) и 55-64% (в/б)] соответственно.

Далее изучалась активность соединений в тесте термической боли “горячая пластина”. Определялось время нахождения животных (сек) на горячей пластине при нагревании её до 54 °С. Результаты приведены в таблице 1.17. Как видно, соединения **67**, **54** и **64** достоверно увеличивали время нахождения животных на горячей пластине в дозе 5 мг/ кг, уменьшая болевую реакцию на 32-38%. Сравнимый достоверный анальгетический эффект проявил также лаппаконитин **1**.

Таблица 2.16. Сравнительная анальгетическая активность пиримидинил производных лаппаконитина **53**, **67**, **68**, **54**, **56**, **57**, **65**, **64**, лаппаконитина **1** и препарата сравнения Диклофенак-натрий в тесте термического раздражения

Соединение	Доза, мг/кг	“Горячая пластина”		Доза, мг/кг	“Горячая пластина”	
		Латентное время болевой реакции (сек)	% анальгетического эффекта, ПАЭ		Латентное время болевой реакции (сек)	% анальгетического эффекта, ПАЭ
53	25	8.9±1.27		5	8.6±0.82	
67	25	9.3±1.10		5	11.1±1.01*	34
68	25	8.4±0.82		5	8.1±0.86	
54	25	11.2±1.41*	35	5	11.7±0.91*	38
56	25	8.0±0.48		5	8.9±1.01	
57	25	10.6±1.88		5	9.7±1.92	
65	25	10,3 ± 0,8*	34	5	8,3 ± 0,6*	18
64	25	10,1 ± 1,2*	33	5	10,0 ± 0,9*	32
Лаппаконитин 1				5	12.3±1.13*	41
Диклофенак-натрий ^a				10	10,8 ± 0,9*	37

^a пероральное введение * $p \leq 0.05$ достоверно относительно контроля

В таблице 2.17 приведены данные об анальгетической активности выбранных четырех наиболее активных соединений **54**, **67**, **65**, **64** при разных способах введения в дозе 1 мг/кг. Как видно, в этой дозе соединения **65** и **64** проявили достоверный анальгетический эффект, сравнимый с эффектом препарата Диклофенак-натрий, взятого в 10-кратной дозе при пероральном способе введения.

Таблица 2.17. Сравнительная анальгетическая активность пиримидино-замещенных производных лаппаконитина **54**, **67**, **65**, **64** в тесте “горячая пластина” при разных способах введения

Соединение	Доза, мг/кг	Перорально		Доза, мг/кг	Внутрибрюшинно	
		Латентное время болевой реакции (сек)	% анальгетического эффекта, ПАЭ		Латентное время болевой реакции (сек)	% анальгетического эффекта, ПАЭ
54	1	7.3±0.59		1	8.1±1.03	
67	1	8.1±0.93		1	8.3±0.59	
65	1	9.7±0.7*	30	1	7.4±0.6	
64	1	10.3±0.9*	34	1	7.9±0.6	
1	1	7.4±0.89				
Диклофенак-натрий	10	10.8±0.9*	37			

* $p \leq 0.05$ достоверно относительно контроля

По результатам проведенного скрининга анальгетической активности пиримидинил-замещенных производных лаппаконитина можно сделать следующие заключения. Проведенная модификация лаппаконитина позволила снизить общую токсичность исследуемых соединений по сравнению с токсичностью лаппаконитина. Это позволило провести изучение соединений *in*

in vivo в диапазоне доз 1-25 мг/кг и выявить четыре перспективных соединения: **54, 67, 65, 64**. Все соединения проявляют выраженный анальгетический эффект, сравнимый с действием препарата Диклофенак-натрий, в тестах термического и химического раздражения при пероральном введении в дозах 1.0, 5.0 и 25.0 мг/кг. Кроме того, указанные соединения обладают достоверным анальгетическим эффектом в тесте химического раздражения при внутрибрюшинном способе введения в дозах 1.0 и 5.0 мг/кг. При этом, следует подчеркнуть, что лапаконитин проявлял достоверный анальгетический эффект на обоих моделях в дозе 5.0 мг/кг, в дозе 1.0 мг/кг эффект был недостоверен. Из полученных данных можно сделать вывод о существенном влиянии природы заместителей в положениях С-2 и С-6 пиримидинового заместителя на анальгетический эффект. Наибольшую активность проявили 2,4,6-тризамещенные пиримидины, содержащие 4-метокси-, 4-фтор- или 4-бромфенильный заместитель в положении С-6 и 4-нитрофенил-, метил- или амино-группы в положении С-2. Важным является сочетание заместителей: 2-амино-6-(4-фторфенил)-, 2-метил-6-(4-бромфенил)-, 2-(4-нитрофенил)-6-(4-фторфенил)- и 2-(4-нитрофенил)-6-(4-метоксифенил)-.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400, DRX-500, AV-300, AV-600. Строение полученных соединений установлено на основе анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с привлечением литературных данных для лаппаконитина [160]. Спектры 2D ЯМР ^1H - ^1H (COSY, NOESY) и ^{12}C - ^1H (HMBC, HSGC) соединений **81**, **85** записывали на приборе Bruker AV-600 с использованием стандартных программ фирмы Bruker. Химические сдвиги (δ , м.д.) приведены с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов хлороформа (H – δ 7.24, C – δ 76.90 м.д.) или диметилсульфоксида (H – δ 2.50, C – δ 39.51 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific, температура испарителя 200 – 300 °С, ионизация ЭУ (70 эВ). Для соединений **51**, **55 – 57**, **61 – 68**, **88 – 95**, **97**, **98** определены и рассчитаны массы осколочных ионов. Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMP30. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ЯМР ^1H сравнением спектра реакционной смеси со спектром исходного (пробоподготовка: отбирается аликвота, содержащая 15 мг вещества, упаривается растворитель, выдерживается при нагревании до 50 °С в вакууме). Продукты реакций выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Acros (60–200 μm), контроль за разделением реакционной смеси осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil с подбором элюента, проявление в УФ свете.

Реагенты: метиловый эфир 5-йод-N-ацетилантраниловой кислоты, тетра-н-бутиламмоний фторид, триметилсилилацетилен, иодид меди (I), трифенилфосфин, 4-фторбензойная кислота, ацетамидин гидрохлорид, гуанидин карбонат, бензаимидин гидрохлорид гидрат, анисовая кислота, α,α,α -трифтор-*n*-толилбензойная кислота, хлористый оксалил, хлористый бензоил, муравьиная кислота приобретены у фирмы Acros. 4-Хлорбензойная кислота, 2,3,4-триметоксибензойная кислота, гексакарбонилмолибден – у фирмы Fluka. Хлорид палладия (II), Na_2CO_3 , 4-бромбензойная кислота, *n*-толуолсульфокислота дигидрат, гидроксилламин гидрохлорид, уксусный ангидрид, толуолсульфокислота моногидрат, хлороформ, сульфат натрия безводный, тиосульфат натрия пентагидрат – на предприятии Реахим. Гидробромид лаппаконитина получе в ОХП НИОХ СО РАН.

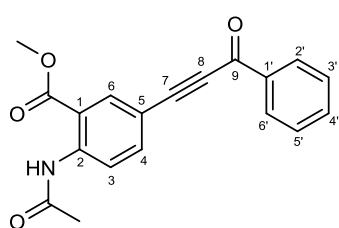
5'-Этиниллаппаконитин и метиловый эфир 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты [29], хлорангидриды карбоновых кислот [161], дихлоробис(трифенилфосфин)палладий [162], гидрохлорид пиридин-3-амидина, гидрохлорид 3-метоксибензамидина, гидрохлорид 4-нитробензамидина, гидрохлорид пиримидин-2-амидина [163], [ди(1-адамантил)бензилфосфин гидробромид] [164, 165] приготовлены по соответствующим методикам.

Растворители ТГФ, хлористый метилен, бензол, ацетонитрил, изопропанол, хлороформ, триэтиламин очищены по стандартным методикам.

Синтез α -ацетиленовых кетонов метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты

В атмосфере аргона к смеси 1.20 ммоль свежеприготовленного (реактивного хлористого бензоила) хлорангидрида карбоновой кислоты **11** – **14**, 0.01 ммоль Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.02 ммоль CuI, 3.00 ммоль Et₃N в 5 мл ТГФ добавляли 1.00 ммоль метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты в 5 мл ТГФ и перемешивали при нагревании (65 °С температура бани) на магнитной мешалке. Реакция протекала в течение 8 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали бензолом. Фильтрат промывали водным 3 % раствором аммиака, сушили безводным сульфатом натрия, на вакууме водоструйного насоса, удаляли растворитель. Сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент CH₂Cl₂)

Метил 2-ацетиламино-5-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ин-1-ил)бензоат (**15**)

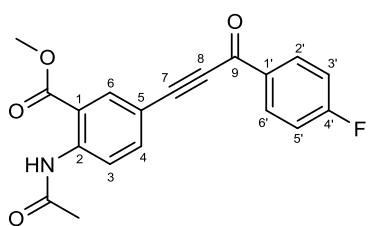


Выход 54 %, желтый аморфный порошок, т. пл. 153.2 – 153.4 °С.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.22 (с, 3H, CH₃CONH), 3.98 (с, 3H, CH₃OCO), 7.48 (т, *J* = 7.5, 2H, CH-3',5'), 7.59 (т, *J* = 7.5, 1H, CH-4'), 7.76 (дд, *J* = 8.8, *J* = 2.1, 1H, CH-4), 8.16 (д, *J* = 7.5, 2H, CH-2',6'), 8.31 (д, *J* = 2.1, 1H, CH-6), 8.77 (д, *J* = 8.8, 1H, CH-

3), 11.18 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 25.4 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 86.8 (C-8), 91.8 (C-7), 113.6 (C-5), 114.7 (C-1), 120.2 (CH-3), 128.5 (CH-3',5'), 129.4 (CH-2',6'), 134.0 (CH-4'), 136.0 (CH-6), 136.5 (C-1'), 138.5 (CH-4), 143.2 (C-2), 167.5 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH), 177.6 (C-9). ИК – спектр (ν , см⁻¹, KBr): 2193. Найдено, *m/z*: 321.1002 [M]⁺. C₁₉H₁₅O₄N. Вычислено, *m/z*: 321.0996.

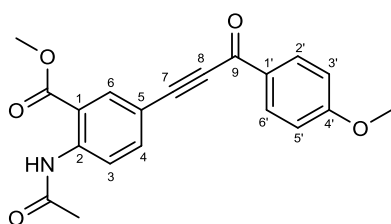
Метил 2-ацетиламино-5-(3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил)бензоат (**16**)



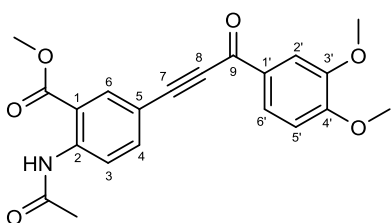
Выход 63 %, белый аморфный порошок, т. пл. 173.2 – 174.0 °С.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.25 (с, 3H, CH₃CONH), 3.95 (с, 3H, CH₃OCO), 7.18 (т, *J* = 8.6, 2H, CH-3',5'), 7.79 (дд, *J* = 8.8, *J* = 2.0, 1H, CH-4), 8.21 (дд, *J* = 8.8, *J* = 5.5, 2H, CH-2',6'), 8.35 (д, *J* = 2.0, 1H, CH-6), 8.77 (д, *J* = 8.8, 1H, CH-3),

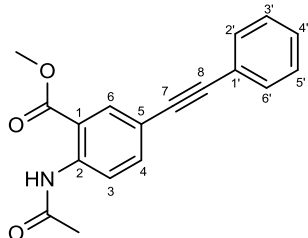
11.22 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 25.4 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 86.5 (C-8), 92.1 (C-7), 113.4 (C-5), 114.6 (C-1), 115.7 (д, *J* = 22.2, CH-3',5'), 120.2 (CH-3), 132.0 (д, *J* = 9.7, CH-2',6'), 133.0 (C-1'), 136.0 (CH-6), 138.5 (CH-4), 143.1 (C-2), 166.2 (д, *J* = 253.9, C-4'), 167.5 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH), 176.0 (C-9). ИК – спектр (ν , см⁻¹, KBr): 2194. Найдено, *m/z*: 339.0900 [M]⁺. C₁₉H₁₄O₄NF. Вычислено, *m/z*: 339.0901.

Метил 2-ацетиламино-5-(3-оксо-3-(4-метоксифенил)проп-1-ин-1-ил)бензоат (17)

Выход 51 %, белый аморфный порошок, т. пл. 157.6 – 163.2 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.88 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC-4'}$), 3.95 (с, 3Н, CH_3OCO), 6.97 (д, $J = 8.9$, 2Н, CH-3',5'), 7.78 (дд, $J = 8.8$, $J = 1.9$, 1Н, CH-4), 8.16 (д, $J = 8.9$, 2Н, CH-2',6'), 8.34 (д, $J = 1.9$, 1Н, CH-6), 8.79 (д, $J = 8.8$, 1Н, CH-3), 11.20 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.3 (CH_3CONH), 52.5 (CH_3OCO), 55.4 (CH_3OAr), 86.9 (C-8), 91.0 (C-7), 113.7 (CH-3',5'), 114.0 (C-5), 114.7 (C-1), 120.2 (CH-3), 130.0 (C-1'), 131.8 (CH-2',6'), 135.8 (CH-6), 138.4 (CH-4), 143.0 (C-2), 164.4 (C-4'), 167.6 (CH_3OCO), 169.0 (CH_3CONH), 176.2 (C-9). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2192. Найдено, m/z : 351.1107 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$. Вычислено, m/z : 351.1101.

Метил 2-ацетиламино-5-(3-оксо-3-(3,4-диметоксифенил)проп-1-ин-1-ил)бензоат (18)

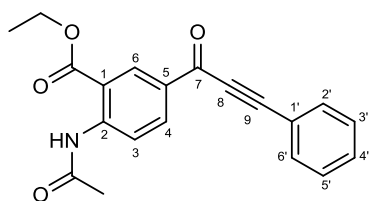
Выход 82 %, белый аморфный порошок, т. пл. 214.7 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.95 (с, 6Н, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C-3',C-4'}$), 3.97 (с, 3Н, CH_3OCO), 6.95 (д, $J = 8.4$, 1Н, CH-5'), 7.64 (д, $J = 1.9$, 1Н, CH-2'), 7.77 (дд, $J = 8.8$, $J = 1.8$, 1Н, CH-4), 7.91 (дд, $J = 8.4$, $J = 1.9$, 1Н, CH-6'), 8.35 (д, $J = 1.8$, 1Н, CH-6), 8.79 (д, $J = 8.8$, 1Н, CH-3), 11.21 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.4 (CH_3CONH), 52.5 (CH_3OCO), 55.8 (CH_3OAr), 56.0 (CH_3OAr), 86.7 (C-8), 91.0 (C-7), 109.7 (CH-6'), 109.8 (CH-2'), 113.8 (C-5), 114.6 (C-1), 120.1 (CH-3), 125.7 (CH-5'), 130.1 (C-1'), 135.8 (CH-6), 138.4 (CH-4), 143.0 (C-2), 148.8 (C-3'), 154.1 (C-4'), 167.5 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH), 176.2 (C-9). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2191. Найдено, m/z : 381.1208 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$. Вычислено, m/z : 381.1207.

Метил-2-ацетиламино-5-(фенилэтинил)бензоат (73)

В атмосфере аргона к смеси 0.03 ммоль $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.06 ммоль PPh_3 добавляли 2 мл толуола и 5 ммоль NEt_3 и перемешивали при нагревании (65 °С температура бани) на магнитной мешалке до растворения. Вносили 1 ммоль 5-иодантрилата **8**, смесь 2 ммоль HCOOH и 2 ммоль As_2O (предварительно перемешивали 30 мин при 20 °С), 1.8 ммоль фенилацетилена **72**. Реакция протекала в течение 22 часов. Реакционную массу разбавляли 4 мл бензола, промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{PhH} - \text{CHCl}_3$, 3:1). Фракцию с R_f 0.35 ($\text{PhH} - \text{CHCl}_3$, 5:1) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Выход 70 %, оранжевый аморфный порошок, т. пл. 147.8 – 148.0 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.22 (с, 3Н, CH_3CONH); 3.92 (с, 3Н, CH_3OCO); 7.32 (м, 3Н, CH-3',4',5'); 7.50 (м, 2Н, CH-2',6'); 7.65 (дд, $J = 2.0$, $J = 8.8$, 1Н, CH-4); 8.17 (д, $J = 2.0$, 1Н, CH-6); 8.70 (д, $J = 8.8$, 1Н, CH-3); 11.08 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.4 (CH_3CONH); 52.4 (CH_3OCO); 88.0 (C-8); 89.2 (C-7); 114.6 (C-1); 117.3 (C-5); 120.1 (C-3); 122.9 (C-1'); 128.3 (C-3', 4',5'); 131.4 (C-2',6'); 133.9 (C-6); 137.3 (C-4); 141.1 (C-2); 168.0 (CH_3OCO); 168.9 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 293.1051 $[\text{M}]^{+}$. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено, m/z : 293.1047.

Этил-2-ацетиламино-5-(1-оксо-3-фенилпроп-2-ин-1ил)бензоат (74)



В атмосфере аргона к смеси 0.0113 ммоль PdCl_2 , 0.017 ммоль $\text{Ad}_2\text{Pb}\cdot\text{HBr}$ добавляли 2 мл ацетонитрила и 1 ммоль Et_3N и перемешивали при нагревании (65 °С температура бани) на магнитной мешалке до растворения. Вносили 0.33 ммоль 5-иодантрилата **71**, 0.59 ммоль $\text{Mo}(\text{CO})_6$, 0.59 ммоль фенилацетилен **72**. Реакция протекала в течение 2 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 2 мл холодного CH_3CN . Осадок очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{PhH} - \text{CHCl}_3$, 2:1). Фракцию с R_f 0.35 ($\text{PhH} - \text{CHCl}_3$, 5:1) собирали, удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса.

Выход 87 %, оранжевый аморфный порошок, т. пл. 171.6 – 172.0 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.44 (т, $J = 7.13$, 3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 2.25 (с, 3Н, CH_3CONH); 4.42 (кв, $J = 7.13$, 2Н, CH_2OCO); 7.40 (м, 2Н, CH-3',5'); 7.47 (м, 1Н, CH-4'); 7.66 (м, 2Н, CH-2',6'); 8.33 (дд, $J = 2.0$, $J = 8.9$, 1Н, CH-4); 8.85 (д, $J = 8.9$, 1Н, CH-3); 8.89 (д, $J = 2.0$, 1Н, CH-6); 11.41 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 25.5 (CH_3CONH); 61.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 86.5 (C-8); 93.5 (C-9); 114.6 (C-1); 119.7 (C-3); 119.9 (C-1'); 128.6 (C-3',5'); 130.8 (C-4'); 130.9 (C-5'); 132.8 (C-6); 133.0 (C-2',6'); 135.4 (C-4); 146.0 (C-2); 167.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 169.2 (CH_3CONH); 175.8 (C-7). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2199. Найдено, m/z : 335.1154 $[\text{M}]^{+}$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_1$. Вычислено, m/z : 335.1152.

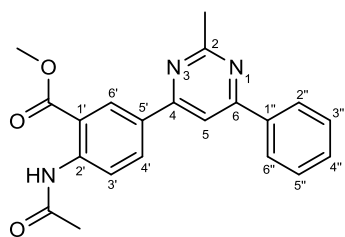
Синтез 2, 4, 6-тризамещенных пиримидинов, содержащих фрагмент метилового эфира N-ацетилянтрилиновой кислоты

Метод а. К смеси 1.2 ммоль соли амидина **19** – **21**, 3 ммоль основания (Na_2CO_3 – для хлоридов, Et_3N для карбоната) добавляли 1 ммоль α – ацетиленовго кетона **15** – **18** (ен-ин-кетона **43** – **45**) в 10 мл ацетонитрила и перемешивали при кипячении на магнитной мешалке. Реакция протекала в течение 6 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали хлороформом. На вакууме водоструйного насоса удаляли растворитель из фильтрата. Сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$, 100:1). Фракцию с R_f 0.3 (CHCl_3 ,) собирали, удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса.

«one-pot» метод

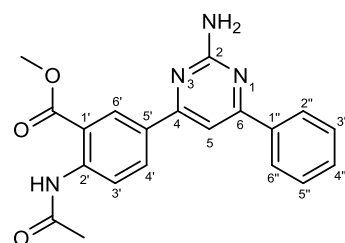
Метод б. В атмосфере аргона к смеси 2 ммоль 5 – этинилантранилата **10**, 0.03 ммоль PdCl₂, 0.06 ммоль Ad₂PVn•HBr добавляли 15 мл хлористого метилена, 2.2 ммоль свежеприготовленного хлорангидрида карбоновой кислоты **11** – **13** и 2.2 ммоль Et₃N. Перемешивали при кипячении на магнитной мешалке в течение 2 часов. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса и добавили 2.8 ммоль соли амидина **21**, **32**, **33**, 6 ммоль карбоната натрия (триэтиламина для реакций в метаноле), 20 мл ацетонитрила (или метанола в опытах с HetAg замещенными амидинами). Реакционную массу кипятили при перемешивании на магнитной мешалке 6 часов. Осадок отфильтровывали, промывали хлороформом. Фильтрат промывали водным 3 % раствором аммиака, сушили безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент хлороформ).

Метил 2-ацетиламино-5-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)бензоат (**22**)

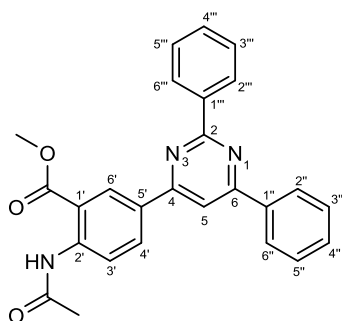


Выход 70 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 164.9 – 166.7 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.26 (с, 3H, CH₃CONH), 2.84 (с, 3H, CH₃C-2), 3.98 (с, 3H, CH₃OCO), 7.51 (м, 3H, CH-3'',4'',5''), 7.84 (с, 1H, CH-5), 8.10 (м, 2H, CH-2'',6''), 8.27 (дд, *J* = 8.9, *J* = 2.2, 1H, CH-4'), 8.82 (д, *J* = 2.2, 1H, CH-6'), 8.86 (д, *J* = 8.9, 1H, CH-3'), 11.22 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 25.5 (CH₃CONH), 26.3 (CH₃C-2), 52.4 (CH₃OCO), 109.2 (CH-5), 114.9 (C-1'), 120.4 (CH-3'), 127.1 (CH-2'',6''), 128.8 (CH-3'',5''), 129.6 (CH-4''), 130.6 (CH-6'), 131.1 (CH-5'), 133.0 (CH-4'), 137.2 (C-1''), 143.2 (C-2''), 162.9 (C-4), 164.9 (C-6), 168.4 (C-2), 168.5 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 361.1420 [M]⁺. C₂₁H₁₉O₃N₃. Вычислено, *m/z*: 361.1420.

Метил 2-ацетиламино-5-(2-амино-6-фенилпиримидин-4-ил)бензоат (**24**)



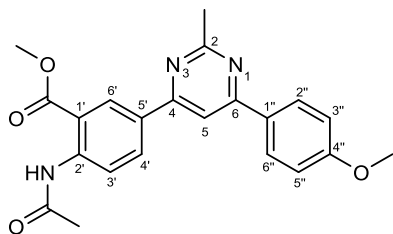
Выход 61 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 231.5 – 233.1 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.13 (с, 3H, CH₃CONH), 3.88 (с, 3H, CH₃OCO), 6.80 (с, 2H, NH₂), 7.49 (м, 3H, CH-3'',4'',5''), 7.68 (с, 1H, CH-5), 8.18 (м, 2H, CH-2'',6''), 8.37 (д, *J* = 8.8, 1H, CH-3'), 8.41 (дд, *J* = 8.8, *J* = 1.9, 1H, CH-4'), 8.73 (д, *J* = 1.9, 1H, CH-6'), 10.70 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 25.3 (CH₃CONH), 53.1 (CH₃OCO), 101.9 (CH-5), 117.9 (C-1'), 121.0 (CH-3'), 127.3 (CH-2'',6''), 128.9 (CH-3'',5''), 129.3 (CH-4''), 130.8 (CH-6'), 132.0 (CH-5'), 132.7 (CH-4'), 137.5 (C-1''), 141.6 (C-2''), 163.5 (C-4), 164.4 (C-6), 165.3 (C-2), 167.8 (CH₃OCO), 169.0 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 362.1370 [M]⁺. C₂₀H₁₈O₃N₄. Вычислено, *m/z*: 362.1373.

Метил 2-ацетиламино-5-(2,6-дифенилпиримидин-4-ил)бензоат (23)

Выход 70 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 221.7 – 222.0 °С.

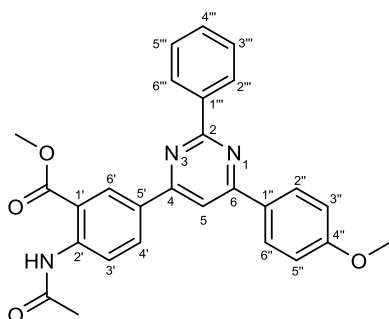
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (с, 3H, CH_3CONH), 3.98 (с, 3H, CH_3OCO), 7.47 – 7.59 (м, 6H, CH-3'',4'',5'',3''',4''',5'''), 7.89 (с, 1H, CH-5), 8.20 – 8.29 (м, 2H, CH-2'',6''), 8.40 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.3$, 1H, CH-4'), 8.64 – 8.70 (м, 2H, CH-2''',6'''), 8.86 (д, $J = 2.3$, 1H, CH-6'), 8.87 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'), 11.19 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5

(CH_3CONH), 52.4 (CH_3OCO), 109.2 (CH-5), 114.9 (C-1'), 120.4 (CH-3'), 127.1 (CH-2'',6''), 128.8 (CH-3'',5''), 129.6 (CH-4''), 130.6 (CH-6'), 131.1 (CH-5'), 133.0 (CH-4'), 137.2 (C-1''), 143.2 (C-2''), 162.9 (C-4), 164.9 (C-6), 168.4 (C-2), 168.5 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 361.1420 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 361.1420.

Метил 2-ацетиламино-5-(2-метил-6-(4-метоксифенил)пиримидин-4-ил)бензоат (25)

Выход 82 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 196.8 – 197.4 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3H, CH_3CONH), 2.82 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C-2}$), 3.87 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-4''}$), 3.99 (с, 3H, CH_3OCO), 7.02 (д, $J = 8.8$, 2H, CH-3'',5''), 7.78 (с, 1H, CH-5), 8.10 (д, $J = 8.8$, 2H, CH-2'',6''), 8.25 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.1$, 1H, CH-4'), 8.81 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6'), 8.86 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'), 11.21 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C

(100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 26.3 ($\text{CH}_3\text{C-2}$), 52.4 (CH_3OCO), 55.3 (CH_3OAr), 108.3 (CH-5), 114.1 (CH-3'',5''), 114.9 (C-1'), 120.4 (CH-3'), 128.7 (CH-2'',6''), 129.6 (C-1''), 129.6 (CH-6'), 131.4 (CH-5'), 133.0 (CH-4'), 143.1 (C-2''), 161.7 (C-4''), 162.6 (C-4), 164.2 (C-6), 168.3 (C-2), 168.4 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 391.1531 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 391.1527.

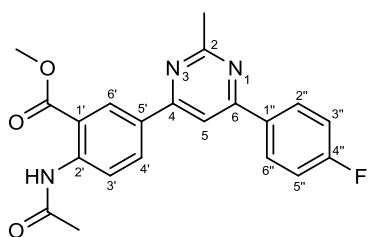
Метил 2-ацетиламино-5-(2-фенил-6-(4-метоксифенил)пиримидин-4-ил)бензоат (26)

Выход 56 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 206.3 – 208.3 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (с, 3H, CH_3CONH), 3.90 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-4''}$), 4.01 (с, 3H, CH_3OCO), 7.06 (д, $J = 8.9$, 2H, CH-3'',5''), 7.53 (м, 3H, CH-3''',4''',5'''), 7.88 (с, 1H, CH-5), 8.26 (д, 2H, $J = 8.9$, CH-2'',6''), 8.43 (дд, $J = 9.0$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'), 8.68 (дд, $J = 8.0$, $J = 1.9$, 2H, CH-2''',6'''), 8.90 (д, $J =$

9.0, 1H, CH-3'), 8.91 (д, $J = 2.0$, 1H, CH-6'), 11.23 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 52.6 (CH_3OCO), 55.4 (CH_3OAr), 108.6 (CH-5), 114.1 (CH-3'',5''), 114.8 (C-1'), 120.4 (CH-3'), 128.3 (CH-2''',6'''), 128.3 (CH-3''',5'''), 128.7 (CH-2'',6''), 129.6 (CH-6'), 129.7 (C-1''), 130.5 (C-4'''), 131.5 (CH-5'), 133.2 (CH-4'), 138.0 (C-1'''), 143.3 (C-2''), 161.9

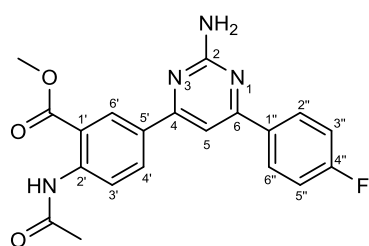
(C-4''), 162.7 (C-4), 164.2 (C-6), 164.2 (C-2), 168.5 (CH₃OCO), 169.2 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 453.1680 [M]⁺. C₂₇H₂₃O₄N₃. Вычислено, *m/z*: 453.1683.

Метил 2-ацетиламино-5-(2-метил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)бензоат (31)



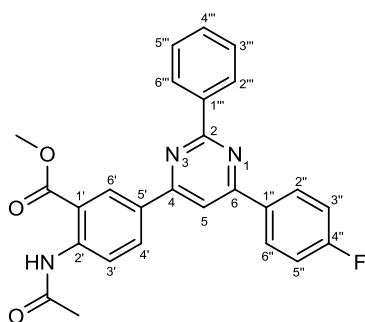
Выход 41 % (а), 40 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 178.9 – 179.6 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.25 (с, 3H, CH₃CONH), 2.82 (с, 3H, CH₃C-2), 3.98 (с, 3H, CH₃OCO), 7.16 (м, 2H, CH-3'',5''), 7.77 (с, 1H, CH-5), 8.11 (м, 2H, CH-2'',6''), 8.24 (дд, *J* = 8.9, *J* = 2.2, 1H, CH-4'), 8.80 (д, *J* = 2.2, 1H, CH-6'), 8.86 (д, *J* = 8.9, 1H, CH-3'), 11.20 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 25.5 (CH₃CONH), 26.3 (CH₃C-2), 52.5 (CH₃OCO), 108.8 (CH-5), 114.9 (C-1'), 115.9 (CH-3'',5''), 120.5 (CH-3'), 129.2 (CH-2'',6''), 129.7 (CH-6'), 131.1 (CH-5'), 133.0 (CH-4'), 133.4 (C-1''), 143.3 (C-2'), 163.0 (C-4), 163.7 (C-6), 164.4 (д, *J* = 251.1, C-4''), 168.4 (C-2), 168.5 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 379.1330 [M]⁺. C₂₁H₁₈O₃N₃F. Вычислено, *m/z*: 379.1327.

Метил 2-ацетиламино-5-(2-амино-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)бензоат (30)



Выход 59 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 240.9 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.26 (с, 3H, CH₃CONH), 3.98 (с, 3H, CH₃OCO), 5.18 (с, 2H, NH₂), 7.16 (м, 2H, CH-3'',5''), 7.38 (с, 1H, CH-5), 8.05 (м, 2H, CH-2'',6''), 8.20 (дд, *J* = 8.9, *J* = 1.9, 1H, CH-4'), 8.76 (д, *J* = 1.9, 1H, CH-6'), 8.84 (д, *J* = 8.9, 1H, CH-3'), 11.21 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 24.8 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 101.2 (CH-5), 115.5 (CH-3'',5''), 117.6 (C-1'), 120.7 (CH-3'), 129.0 (CH-6'), 129.4 (CH-2'',6''), 131.6 (CH-5'), 132.4 (CH-4'), 133.7 (C-1''), 141.4 (C-2'), 163.3 (C-4), 163.7 (д, *J* = 247.7, C-4''), 163.9 (C-6), 164.0 (C-2), 167.5 (CH₃OCO), 168.8 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 380.1281 [M]⁺. C₂₀H₁₇O₃N₄F. Вычислено, *m/z*: 380.1279.

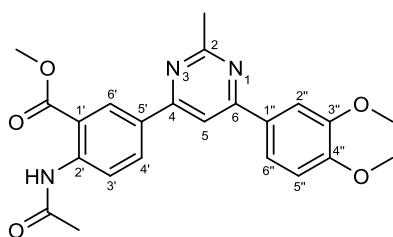
Метил 2-ацетиламино-5-(2-фенил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)бензоат (34)



Выход 60 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 207.2 – 208.0 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.29 (с, 3H, CH₃CONH), 4.02 (с, 3H, CH₃OCO), 7.25 (м, 2H, CH-3'',5''), 7.55 (м, 3H, CH-3''',4''',5'''), 7.81 (с, 1H, CH-5), 8.26 (м, 2H, CH-2'',6''), 8.40 (дд, *J* = 8.8, *J* = 2.2, 1H, CH-4'), 8.66 (м, 2H, CH-2''',6'''), 8.85 (д, *J* = 2.2, 1H, CH-6'), 8.89 (д, *J* = 8.8, 1H, CH-3'), 11.21 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 25.4 (CH₃CONH), 52.5 (CH₃OCO), 108.8 (CH-5), 114.7 (C-1'), 115.7 (CH-3'',5''), 120.3 (CH-3'), 128.2 (CH-3''',5'''), 128.3 (CH-2''',6'''), 129.1 (CH-2'',6''), 129.4 (CH-6'), 130.6 (C-4'''), 130.9 (CH-5'), 133.0 (CH-4'), 133.2 (C-1''), 137.7 (C-1'''), 143.4 (C-2'), 162.8 (C-4), 163.3 (C-6), 164.2 (C-2), 164.5 (д, *J* =

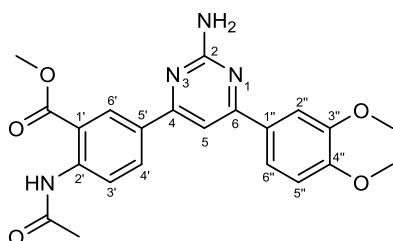
251.3, C-4"), 169.1 (CH_3OCO), 169.3 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 441.1482 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_3\text{F}$.
Вычислено, m/z : 441.1483.

Метил 2-ацетиламино-5-(2-метил-6-(3,4-диметоксифенил)пиримидин-4-ил)бензоат (27)



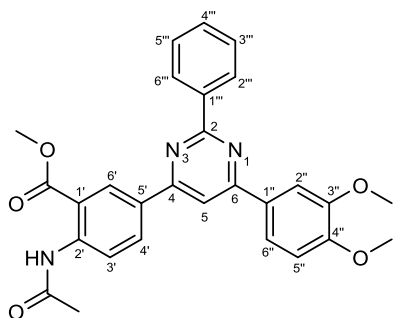
Выход 61 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 180.1 – 180.2 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (с, 3Н, CH_3CONH), 2.76 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{C}-2$), 3.87 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC}-3''$), 3.91 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC}-4''$), 3.93 (с, 3Н, CH_3OCO), 6.92 (д, $J = 8.0$, 1Н, CH-5"), 7.58 (дд, $J = 8.0$, $J = 1.2$, 1Н, CH-6"), 7.67 (д, $J = 1.2$, 1Н, CH-2"), 7.73 (с, 1Н, CH-5), 8.17 (дд, $J = 8.9$, $J = 1.7$, 1Н, CH-4'), 8.73 (д, $J = 1.7$, 1Н, CH-6'), 8.74 (д, $J = 8.9$, 1Н, CH-3'), 11.18 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 26.3 ($\text{CH}_3\text{C}-2$), 52.5 (CH_3OCO), 55.9 ($\text{CH}_3\text{OC}-3''$), 56.0 ($\text{CH}_3\text{OC}-4''$), 108.5 (CH-5), 109.9 (CH-2"), 110.8 (CH-6"), 114.9 (C-1'), 120.2 (CH-5"), 120.4 (CH-3'), 129.7 (CH-6'), 129.8 (C-1"), 131.2 (CH-5'), 132.9 (CH-4'), 143.2 (C-2'), 149.2 (C-3"), 151.3 (C-4"), 162.7 (C-4), 164.2 (C-6), 168.2 (C-2), 168.4 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 421.1626 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_3$.
Вычислено, m/z : 421.1632.

Метил 2-ацетиламино-5-(2-амино-6-(3,4-диметоксифенил)пиримидин-4-ил)бензоат (29)



Выход 78 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 232.3 – 232.8 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.95 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC}-3''$), 3.98 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC}-4''$), 4.01 (с, 3Н, CH_3OCO), 5.54 (с, 2Н, NH_2), 6.96 (д, $J = 8.5$, 1Н, CH-5"), 7.39 (с, 1Н, CH-5), 7.63 (дд, $J = 8.5$, $J = 2.0$, 1Н, CH-6"), 7.74 (д, $J = 2.0$, 1Н, CH-2"), 8.20 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.1$, 1Н, CH-4'), 8.79 (д, $J = 2.1$, 1Н, CH-6'), 8.85 (д, $J = 8.9$, 1Н, CH-3'), 11.22 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 52.4 (CH_3OCO), 55.9 ($\text{CH}_3\text{OC}-3''$), 56.0 ($\text{CH}_3\text{OC}-4''$), 102.7 (CH-5), 109.8 (CH-2"), 110.7 (CH-6"), 114.8 (C-1'), 120.1 (CH-5"), 120.2 (CH-3'), 129.6 (CH-6'), 129.9 (C-1"), 131.4 (CH-5'), 132.9 (CH-4'), 143.1 (C-2'), 149.1 (C-3"), 151.2 (C-4"), 163.2 (C-4), 164.0 (C-6), 165.5 (C-2), 168.5 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 422.1582 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 422.1585.

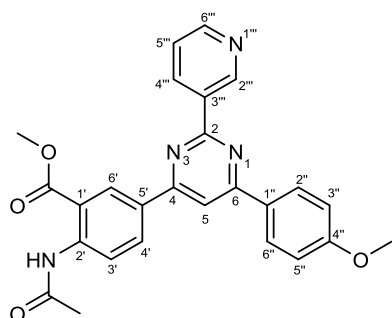
Метил 2-ацетиламино-5-(2-фенил-6-(3,4-диметоксифенил)пиримидин-4-ил)бензоат (28)



Выход 68 % (а), белый аморфный порошок, т. пл. 84.3 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.97 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC}-3''$), 4.02 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC}-4''$), 4.06 (с, 3Н, CH_3OCO), 7.02 (д, $J = 8.4$, 1Н, CH-5"), 7.53 (м, 3Н, CH-3''', 4''', 5'''), 7.81 (дд, $J = 8.4$, $J = 1.6$, 1Н, CH-6'''), 7.90 (с, 1Н, CH-5), 7.94 (д, $J = 1.6$, 1Н, CH-2"), 8.43 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.0$, 1Н, CH-4'),

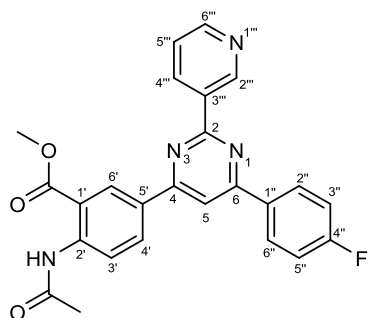
8.67 (дд, $J = 8.8, J = 1.7$, 2H, CH-2''',6'''), 8.91 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'), 8.94 (д, $J = 2.0$, 1H, CH-6'), 11.24 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 25.5 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 55.9 (CH₃OC-3''), 56.0 (CH₃OC-4''), 108.8 (CH-5), 109.9 (CH-2''), 110.8 (CH-6''), 114.8 (C-1'), 120.2 (CH-5''), 120.3 (CH-3'), 128.3 (CH-3''',5'''), 128.4 (CH-2''',6'''), 129.6 (CH-6'), 130.0 (C-1''), 130.6 (C-4'''), 131.3 (CH-5'), 133.1 (CH-4'), 137.9 (C-1'''), 143.3 (C-2'), 149.2 (C-3''), 151.4 (C-4''), 162.6 (C-4), 164.1 (C-6), 164.1 (C-2), 168.5 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 483.1784 [M]⁺. C₂₈H₂₅O₅N₃. Вычислено, m/z : 483.1789.

Метил 2-ацетиламино-5-(2-(пиридин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)пиримидин-4-ил)бензоат (35)



Выход 30 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 213.1 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.28 (с, 3H, CH₃CONH), 3.90 (с, 3H, CH₃OC-4''), 4.02 (с, 3H, CH₃OCO), 7.06 (д, $J = 8.0$, 2H, CH-3'', 5''), 7.45 (ддд, $J = 8.0, J = 5.8, J = 1.2$, 1H, CH-5'''), 7.91 (с, 1H, CH-5), 8.24 (д, $J = 8.8$, 2H, CH-2'', 6''), 8.38 (дд, $J = 8.9, J = 2.2$, 1H, CH-4'), 8.73 (дд, $J = 5.8, J = 1.2$, 1H, CH-6'''), 8.89 (дт, $J = 8.0, J = 1.2$, 1H, CH-4'''), 8.90 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'), 8.93 (д, $J = 2.0$, 1H, CH-6'), 9.86 (д, $J = 1.2$, 1H, CH-2''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 25.5 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 55.4 (CH₃OAr), 109.1 (CH-5), 114.2 (CH-3'',5''), 115.1 (C-1'), 120.5 (CH-3'), 123.2 (CH-5'''), 128.7 (CH-2'',6''), 129.7 (CH-6'), 129.9 (C-1''), 131.0 (CH-5'), 133.0 (CH-4'), 133.5 (CH-3'''), 135.6 (C-4'''), 143.5 (C-2'), 150.1 (C-2'''), 151.1 (CH-6'''), 162.1 (C-4''), 162.6 (C-2), 162.8 (C-4), 164.4 (C-6), 168.4 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 454.1641 [M]⁺. C₂₆H₂₂O₄N₄. Вычислено, m/z : 454.1636.

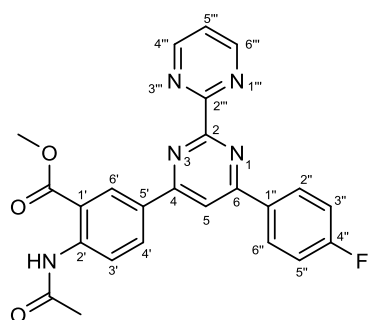
Метил 2-ацетиламино-5-(2-(пиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)бензоат (36)



Выход 50 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 227.9 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.24 (с, 3H, CH₃CONH), 3.98 (с, 3H, CH₃OCO), 7.18 (м, 2H, CH-3'', 5''), 7.39 (ддд, $J = 7.9, J = 5.5, J = 1.2$, 1H, CH-5'''), 7.79 (с, 1H, CH-5), 8.18 (м, 2H, CH-2'', 6''), 8.28 (дд, $J = 8.9, J = 1.9$, 1H, CH-4'), 8.70 (д, $J = 5.5$, 1H, CH-6'''), 8.78 (дт, $J = 7.9$, 1H, CH-4'''), 8.81 (д, $J = 1.9$, 1H, CH-6'), 8.83 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'), 9.77 (с, 1H, CH-2''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 25.5 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 109.3 (CH-5), 114.8 (C-1'), 115.9 (CH-3'',5''), 120.4 (CH-3'), 123.2 (CH-5'''), 129.2 (CH-2'',6''), 129.5 (CH-6'), 130.4 (CH-5'), 132.8 (C-1''), 132.8 (CH-4'), 133.1 (CH-3'''), 135.5 (C-4'''), 143.6 (C-2'), 150.0 (C-2'''), 151.2 (CH-6'''), 162.5 (C-2), 162.9 (C-4), 163.6 (C-6), 164.6 (д, $J = 252.0$, C-

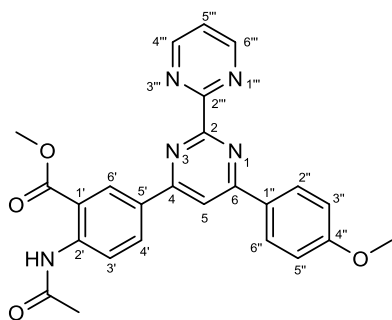
4"), 168.3 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 442.1434 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_4\text{F}$. Вычислено, m/z : 442.1436.

Метил 2-ацетиламино-5-(6-(4-фторфенил)-[2,2'-бипиридин]-4-ил)бензоат (37)



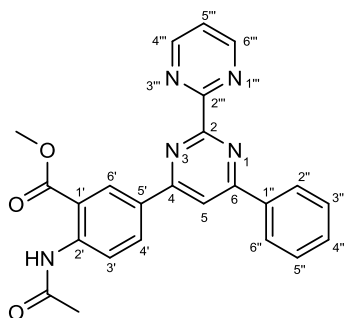
Выход 62 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 119.8 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.98 (с, 3Н, CH_3OCO), 7.22 (м, 2Н, CH-3'', 5''), 7.45 (т, $J = 4.8$, 1Н, CH-5'''), 8.10 (с, 1Н, CH-5), 8.27 (м, 2Н, CH-2'', 6''), 8.41 (дд, $J = 8.9$, $J = 1.9$, 1Н, CH-4'), 8.90 (д, $J = 8.9$, 1Н, CH-3'), 8.92 (д, $J = 1.9$, 1Н, CH-6'), 9.05 (д, $J = 4.8$, 2Н, CH-4''', 6'''), 11.24 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 52.5 (CH_3OCO), 111.9 (CH-5), 115.0 (C-1'), 116.0 (CH-3'', 5''), 120.5 (CH-3'), 121.2 (CH-5'''), 129.7 (CH-2'', 6''), 130.1 (CH-6'), 130.6 (CH-5'), 132.9 (C-1''), 133.5 (CH-4'), 143.7 (C-2'), 157.9 (CH-4''', 6'''), 163.3 (C-4), 163.3 (C-6), 164.4 (C-2'''), 164.7 (д, $J = 251.4$, C-4''), 164.9 (C-2), 168.4 (CH_3OCO), 169.2 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 443.1394 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_5\text{F}$. Вычислено, m/z : 443.1388.

Метил 2-ацетиламино-5-(6-(4-метоксифенил)-[2,2'-бипиридин]-4-ил)бензоат (38)



Выход 32 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 240.2 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.88 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC-4''}$), 3.97 (с, 3Н, CH_3OCO), 7.03 (д, $J = 8.8$, 2Н, CH-3'', 5''), 7.44 (т, $J = 4.8$, 1Н, CH-5'''), 8.08 (с, 1Н, CH-5), 8.25 (д, $J = 8.8$, 2Н, CH-2'', 6''), 8.39 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.3$, 1Н, CH-4'), 8.89 (д, $J = 8.9$, 1Н, CH-3'), 8.92 (д, $J = 2.3$, 1Н, CH-6'), 9.04 (д, $J = 4.8$, 2Н, CH-4''', 6'''). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 52.5 (CH_3OCO), 55.4 (CH_3OAr), 111.3 (CH-5), 114.2 (CH-3'', 5''), 115.0 (C-1'), 120.5 (CH-3'), 121.1 (CH-5'''), 129.1 (C-1''), 129.1 (CH-2'', 6''), 130.1 (CH-6'), 131.0 (CH-5'), 133.4 (CH-4'), 143.4 (C-2'), 157.8 (CH-4''', 6'''), 162.1 (C-4''), 163.2 (C-4), 163.5 (C-6), 164.0 (C-2'''), 165.4 (C-2), 168.4 (CH_3OCO), 169.2 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 455.1581 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 455.1588.

Метил 2-ацетиламино-5-(6-фенил-[2,2'-бипиридин]-4-ил)бензоат (39)



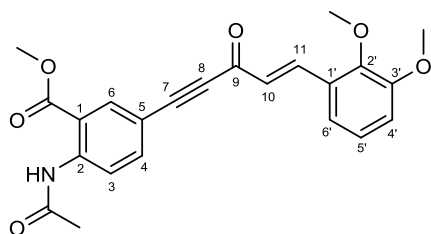
Выход 35 % (б), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 214.8 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.98 (с, 3Н, CH_3OCO), 7.45 (т, $J = 4.8$, 1Н, CH-5'''), 7.54 (м, 3Н, CH-3'', 4'', 5''), 8.15 (с, 1Н, CH-5), 8.25 (м, 2Н, CH-2'', 6''), 8.42 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1Н, CH-4'), 8.91 (д, $J = 8.8$, 1Н, CH-3'), 8.94 (д, $J = 2.2$, 1Н, CH-6'), 9.05 (д, $J = 4.8$, 2Н, CH-4''', 6'''), 11.25 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 52.4

(CH_3OCO), 112.3 (CH-5), 114.9 (C-1'), 120.5 (CH-3'), 121.0 (CH-5'''), 127.5 (CH-3'',5''), 128.8 (CH-2'',6''), 130.1 (CH-6'), 130.7 (CH-5'), 130.9 (CH-4''), 133.4 (CH-4'), 136.7 (C-1''), 143.5 (C-2'), 157.8 (CH-4''',6'''), 163.2 (C-4), 163.3 (C-6), 164.2 (C-2'''), 166.0 (C-2), 168.3 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 425.1481 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 425.1482.

Синтез ен-ин-кетонров

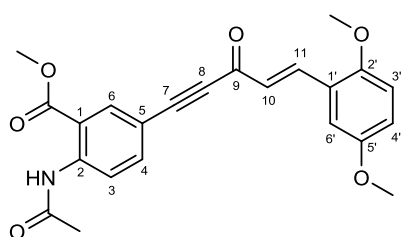
В атмосфере аргона к смеси 2 ммоль 5 – этинилантранилата **10**, 0.03 ммоль PdCl_2 , 0.06 ммоль $\text{Ad}_2\text{PВn}\cdot\text{HBr}$ добавляли 15 мл хлористого метилена, 2.2 ммоль свежеприготовленного хлорангидрида диметоксикоричной кислоты **40** – **42** и 2.2 ммоль Et_3N . Перемешивали при кипячении на магнитной мешалке в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{C}_6\text{H}_6 - \text{CHCl}_3$, 8 : 2)

(Е)-Метил 2-ацетиламино-5-(5-(2,3-диметоксифенил)-3-оксопент-4-ен-1-инил)бензоат (43)



Выход 55 %, жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 165.3 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, C_6D_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.79 (с, 3H, CH_3CONH), 3.32 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-3}'$), 3.36 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-2}'$), 3.77 (с, 3H, CH_3OCO), 6.57 (дд, $J = 8.0, J = 1.2$, 1H, CH-4'), 6.82 (т, $J = 8.0$, 1H, CH-5'), 7.01 (дд, $J = 8.0, J = 1.2$, 1H, CH-6'), 7.12 (д, $J = 16.4$, 1H, CH-10), 7.50 (дд, $J = 8.8, J = 2.1$, 1H, CH-4), 8.16 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6), 8.70 (д, $J = 16.4$, 1H, CH-11), 9.04 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3), 11.10 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.1 (CH_3CONH), 52.3 (CH_3OCO), 55.5 ($\text{CH}_3\text{OC-3}'$), 61.0 ($\text{CH}_3\text{OC-2}'$), 86.3 (C-8), 90.2 (C-7), 113.7 (C-1), 113.7 (C-5), 114.5 (CH-4'), 118.9 (CH-6'), 120.0 (CH-3), 123.9 (CH-5'), 127.8 (C-1'), 129.0 (CH-10), 135.7 (CH-6), 138.2 (CH-4), 142.8 (C-2), 142.9 (CH-11), 148.4 (C-3'), 152.7 (C-2'), 167.4 (CH_3OCO), 168.8 (CH_3CONH), 178.0 (C-9). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2193. Найдено, m/z : 407.1365 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_1$. Вычислено, m/z : 407.1363.

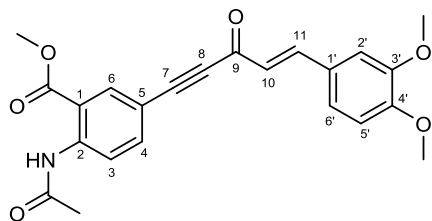
(Е)-Метил 2-ацетиламино-5-(5-(2,5-диметоксифенил)-3-оксопент-4-ен-1-инил)бензоат (45)



Выход 55 %, жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 201.5 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (с, 3H, CH_3CONH), 3.79 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-5}'$), 3.88 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-2}'$), 3.95 (с, 3H, CH_3OCO), 6.87 (д, $J = 9.0$, 1H, CH-3'), 6.89 (д, $J = 16.2$, 1H, CH-10), 6.96 (дд, $J = 9.0, J = 3.0$, 1H, CH-4'), 7.08 (д, $J = 3.0$, 1H, CH-6'), 7.77 (дд, $J = 8.8, J = 2.1$, 1H, CH-4), 8.26 (д, $J = 16.2$, 1H, CH-11), 8.34 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6), 8.79 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3), 11.20 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 52.6 (CH_3OCO), 55.7 ($\text{CH}_3\text{OC-5}'$), 56.1 ($\text{CH}_3\text{OC-2}'$), 86.8 (C-8), 90.3 (C-7), 112.5 (CH-3'), 112.9 (CH-6'), 114.1 (C-5), 114.8 (C-1), 118.5 (CH-4'), 120.3 (CH-

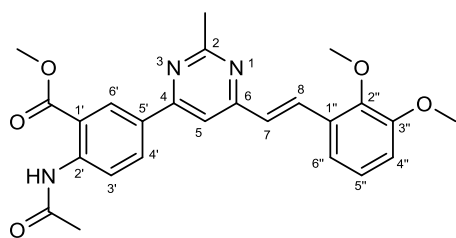
3), 123.4 (C-1'), 128.8 (CH-10), 136.0 (CH-6), 138.5 (CH-4), 143.0 (C-2), 143.5 (CH-11), 153.1 (C-2'), 153.5 (C-5'), 167.7 (CH₃OCO), 169.2 (CH₃CONH), 178.5 (C-9). ИК – спектр (ν , см⁻¹, KBr): 2197. Найдено, m/z : 407.1360 [M]⁺. C₂₃H₂₁O₆N₁. Вычислено, m/z : 407.1363.

(E)-Метил 2-ацетиламино-5-(5-(3,4-диметоксифенил)-3-оксопент-4-ен-1-инил)бензоат (44)



Выход 62 %, жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 175.7 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (с, 3H, CH₃CONH), 3.93 (с, 6H, (CH₃O)₂C-3',4'), 3.95 (с, 3H, CH₃OCO), 6.75 (д, $J = 16.0$, 1H, CH-10), 6.90 (д, $J = 8.3$, 1H, CH-5'), 7.10 (д, $J = 1.8$, 1H, CH-2'), 7.20 (дд, $J = 8.3$, $J = 1.8$, 1H, CH-6'), 7.76 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.0$, 1H, CH-4), 7.82 (д, $J = 16.0$, 1H, CH-11), 8.33 (д, $J = 2.0$, 1H, CH-6), 8.79 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3), 11.20 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 55.8 (CH₃OC-3'), 55.9 (CH₃OC-4'), 86.8 (C-8), 89.7 (C-7), 109.7 (CH-5'), 111.0 (CH-2'), 114.0 (C-5), 114.7 (C-1), 120.3 (CH-3), 123.8 (CH-6'), 126.3 (CH-10), 126.9 (C-1'), 135.9 (CH-6), 138.4 (CH-4), 143.0 (C-2), 148.3 (CH-11), 149.2 (C-4'), 151.9 (C-3'), 167.7 (CH₃OCO), 169.2 (CH₃CONH), 177.7 (C-9). ИК – спектр (ν , см⁻¹, KBr): 2193. Найдено, m/z : 407.1362 [M]⁺. C₂₃H₂₁O₆N₁. Вычислено, m/z : 407.1363.

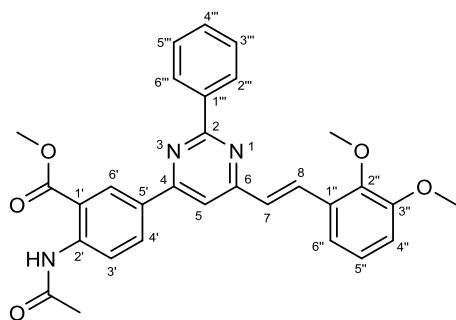
(E)-Метил 2-ацетиламино-5-(2-метил-6-(2,3-диметоксистирил)пиримидин-4-ил)бензоат (46)



Выход 64 %, жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 215.9 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3H, CH₃CONH), 2.80 (с, 3H, CH₃C-2), 3.88 (с, 3H, CH₃OC-3''), 3.90 (с, 3H, CH₃OC-2''), 3.99 (с, 3H, CH₃OCO), 6.91 (дд, $J = 8.0$, $J = 1.3$, 1H, CH-4''), 7.07 (т, $J = 8.0$, 1H, CH-5''), 7.17 (д, $J = 16.2$, 1H, CH-7), 7.27 (дд, $J = 8.0$, $J = 1.3$, 1H, CH-6''), 7.54 (с, 1H, CH-5), 8.14 (д, $J = 16.2$, 1H, CH-8), 8.25 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'), 8.80 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'), 8.86 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'), 11.20 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 25.1 (CH₃CONH), 25.9 (CH₃C-2), 52.1 (CH₃OCO), 55.4 (CH₃OC-3''), 60.9 (CH₃OC-2''), 110.1 (CH-5), 112.6 (CH-4''), 114.6 (C-1), 118.6 (CH-6''), 120.1 (CH-3'), 123.8 (CH-5''), 127.6 (CH-7), 129.4 (CH-6'), 129.6 (C-1''), 130.9 (C-5'), 131.1 (CH-8), 132.7 (CH-4'), 142.9 (C-2'), 147.6 (C-3''), 152.7 (C-2''), 162.4 (C-4), 163.1 (C-6), 167.9 (C-2), 168.1 (CH₃OCO), 168.8 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 447.1743 [M]⁺. C₂₅H₂₅O₅N₃. Вычислено, m/z : 447.1789.

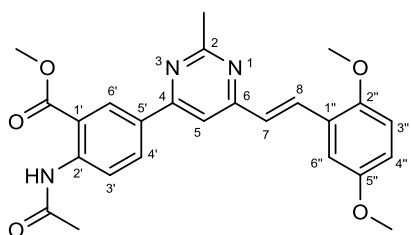
(E)-Метил 2-ацетиламино-5-(2-фенил-6-(2,3-диметоксистирил)пиримидин-4-ил)бензоат (47)

Выход 56 %, жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 205.0 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (с, 3H, CH₃CONH), 3.89 (с, 3H, CH₃OC-3''), 3.93 (с, 3H, CH₃OC-



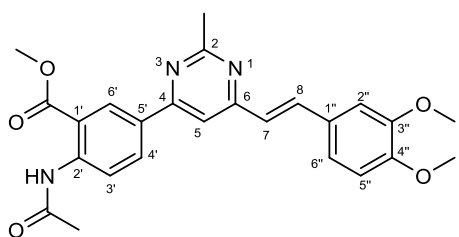
2''), 4.01 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 6.93 (дд, $J = 8.0, J = 1.0$, 1H, CH-4''), 7.10 (т, $J = 8.0$, 1H, CH-5''), 7.27 (д, $J = 16.1$, 1H, CH-7), 7.32 (дд, $J = 8.0, J = 1.0$, 1H, CH-6''), 7.48 – 7.56 (м, 3H, CH-3''',4''',5'''), 7.60 (с, 1H, CH-5), 8.32 (д, $J = 16.1$, 1H, CH-8), 8.43 (дд, $J = 8.8, J = 2.2$, 1H, CH-4'), 8.65 (м, 2H, CH-2''',6'''), 8.89 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'), 8.91 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'), 11.23 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 52.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 55.8 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-3''}}$), 61.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-2''}}$), 111.4 (CH-5), 112.9 (CH-4''), 114.9 (C-1), 119.0 (CH-6''), 120.4 (CH-3'), 124.1 (CH-5''), 128.0 (CH-7), 128.3 (CH-2''',6'''), 128.3 (CH-3''',5'''), 129.6 (CH-6'), 130.0 (C-1''), 130.5 (CH-4'''), 131.3 (C-5'), 131.5 (CH-8), 133.2 (CH-4'), 138.0 (C-1'''), 143.3 (C-2'), 148.0 (C-3''), 153.1 (C-2''), 162.8 (C-4), 163.5 (C-6), 164.3 (C-2), 168.5 (CH_3OCO), 169.2 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 509.1946 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 509.1945.

(E)-Метил 2-ацетиламино-5-(2-метил-6-(2,5-диметоксистирил)пиримидин-4-ил)бензоат (48)



Выход 42 %, жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 197.5 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 2.80 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{C-2}}$), 3.80 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OC-5''}}$), 3.88 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OC-2''}}$), 3.99 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 6.87 (д, $J = 8.6$, 1H, CH-3''), 6.88 (дд, $J = 8.6, J = 2.7$, 1H, CH-4''), 7.17 (д, $J = 16.2$, 1H, CH-7), 7.18 (д, $J = 2.7$, 1H, CH-6''), 7.55 (с, 1H, CH-5), 8.14 (д, $J = 16.2$, 1H, CH-8), 8.24 (дд, $J = 8.8, J = 2.3$, 1H, CH-4'), 8.81 (д, $J = 2.3$, 1H, CH-6'), 8.85 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'), 11.20 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 26.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{C-2}}$), 52.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 55.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-5''}}$), 56.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-2''}}$), 110.3 (CH-5), 112.3 (CH-3''), 112.3 (CH-6''), 115.0 (C-1), 116.1 (CH-4''), 120.4 (CH-3'), 125.3 (C-1''), 127.2 (CH-7), 129.7 (CH-6'), 131.3 (C-5'), 131.7 (CH-8), 133.0 (CH-4'), 143.1 (C-2'), 152.3 (C-2''), 153.5 (C-5''), 162.7 (C-4), 163.6 (C-6), 168.2 (C-2), 168.5 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 447.1783 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 447.1789.

(E)-Метил 2-ацетиламино-5-(2-метил-6-(3,4-диметоксистирил)пиримидин-4-ил)бензоат (49)



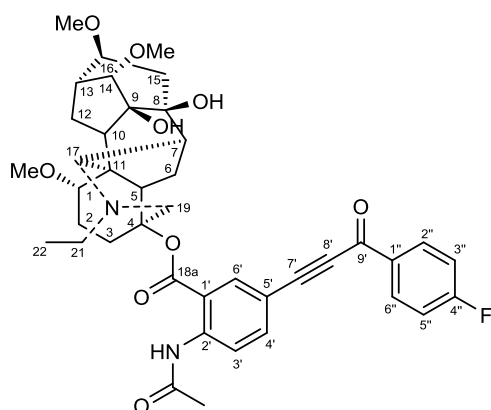
Выход 65 %, жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 216.4 – 217.0 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 2.79 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{C-2}}$), 3.91 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OC-3''}}$), 3.93 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OC-4''}}$), 3.98 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 6.88 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-5''), 6.99 (д, $J = 16.0$, 1H, CH-7), 7.15 – 7.21 (м, 2H, CH-2''',6'''), 7.48 (с, 1H, CH-5), 7.82 (д, $J = 16.0$, 1H, CH-8), 8.22 (дд, $J = 8.7, J = 2.1$,

1H, CH-4'), 8.80 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6'), 8.85 (д, $J = 8.7$, 1H, CH-3'), 11.20 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 25.4 (CH₃CONH), 26.2 (CH₃C-2), 52.4 (CH₃OCO), 55.7 (CH₃OC-4"), 55.8 (CH₃OC-3"), 109.1 (CH-5), 110.2 (CH-5"), 110.9 (CH-2"), 114.9 (C-1), 120.3 (CH-3'), 121.6 (CH-7), 124.1 (CH-8), 128.6 (C-1"), 129.6 (CH-6'), 131.1 (C-5'), 132.9 (CH-4'), 136.5 (CH-6"), 143.1 (C-2'), 149.0 (C-4"), 150.2 (C-3"), 162.6 (C-4), 163.1 (C-6), 168.1 (C-2), 168.4 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 447.1742 [M]⁺. C₂₅H₂₅O₅N₃. Вычислено, m/z : 447.1789.

Синтез α-ацетиленовых кетонов лаппаконитина

В токе аргона к смеси Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.005 ммоль), CuI (0.01 ммоль), PPh₃ (0.007 ммоль) в 3 мл бензола при перемешивании добавляли Et₃N (2 ммоль) и раствор свежеприготовленного хлорангидрида (реактивного хлористого бензоила) карбоновой кислоты **11** – **13** (0.6 ммоль) в 2 мл бензола. При перемешивании и нагревании (температура бани 65°C) прикапывали раствор 5'-этиниллаппаконитина **3** (0.5 ммоль) в 5 мл бензола в течение 1 ч. Нагревание продолжали 7 ч в инертной атмосфере, затем реакцию смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали бензолом. Фильтрат и маточный раствор объединяли, промывали 3 % водным раствором аммиака, сушили безводным сульфатом натрия, на вакууме водоструйного насоса удаляли растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент CHCl₃ – EtOH, градиент от 100:0 до 100:5). Фракции с R_f 0.4 (CHCl₃ – EtOH, 20:1) объединяли, удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой

4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-оксо-9'-(4-фторфенил)проп-7'-ин-7'-ил]бензоат}-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (**50**)

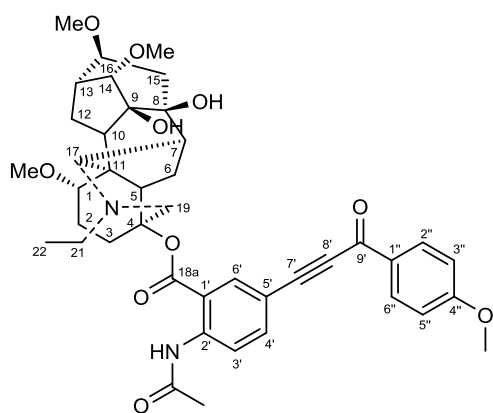


Выход 90 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 122.3 °C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₃-22); 1.54 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH₂-6β); 1.91 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH₂-3β); 1.94 – 2.04 (м, 2H, CH₂-12β, 15β); 2.09 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.13 – 2.20 (м, 2H, CH₂-2β, CH-7); 2.22 (с, 3H, CH₃CONH); 2.24 – 2.41 (м, 4H, CH₂-2α, 15α, CH-13, 5); 2.43 – 2.62 (м, 6H, CH₂-12α, 21α, 21β, 3α 19β, OH); 2.72 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH₂-6α); 3.00 (с, 1H, CH-17); 3.18 (дд, $J = 10.2$, $J =$

7.1, 1H, CH-1); 3.24 – 3.32 (м, 1H, CH-16); 3.27 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.28 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.38 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.41 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.47 (уш. с, 1H, OH); 3.52 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 7.18 (т, $J = 8.7$, 2H, CH-3", 5"); 7.73 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.0$, 1H, CH-4'); 8.17 (д, $J = 2.0$, 1H, CH-6'); 8.20 (дд, $J = 8.7$, $J = 5.6$, 2H, CH-2", 6"); 8.76 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.22 (с, 1H, с, CH₃CONH).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 26.0 (CH_2 -12); 26.6 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.1 (CH -13); 44.7 (CH_2 -15); 47.4 (CH -7); 47.8 (CH -5); 48.8 (CH_2 -21); 49.6 (CH -10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH_2 -19); 56.0 (CH_3OC -16); 56.4 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 61.4 (CH -17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH -16); 83.9 (CH -1); 85.7 (C-8'); 86.6 (C-7'); 89.9 (CH -14); 92.3 (C-4); 113.4 (C-5'); 115.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.4$, CH -3'',5''); 115.8 (C-1'); 120.2 (CH -3'); 132.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 9.8$, CH -2'',6''); 133.2 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1''); 135.8 (CH -6'); 138.3 (CH -4'); 143.4 (C-2'); 166.1 (C-18a); 166.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 256.6$, C-4''); 169.1 (CH_3CONH); 176.0 (C-9'). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2195. Найдено, m/z : 730.3268 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{O}_9\text{N}_2\text{F}$. Вычислено, m/z : 730.3260.

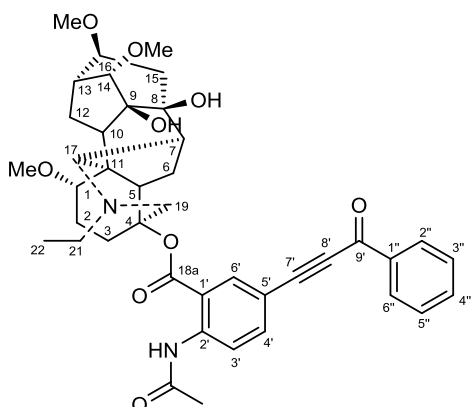
4 β -{2'-Ацетиламино-5'-[9'-оксо-9'-(4-метоксифенил)проп-7'-ин-7'-ил]бензоат}-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (51)



Выход 80 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 122.3 °C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.54 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6 β); 1.91 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH_2 -3 β); 1.94 – 2.04 (м, 2H, CH_2 -12 β , 15 β); 2.09 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH -10); 2.13 – 2.20 (м, 2H, CH_2 -2 β , CH -7); 2.22 (с, 3H, CH_3CONH); 2.24 – 2.41 (м, 4H, CH_2 -2 α , 15 α , CH -13, 5); 2.43 – 2.62 (м, 6H, CH_2 -12 α , 21 α , 21 β , 3 α , 19 β , OH); 2.72 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6 α); 3.00 (с, 1H, CH -17); 3.18 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH -1); 3.24 – 3.32 (м, 1H, CH -16); 3.27 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.28 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.38 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.41 (д, $J = 4.7$, 1H, CH -14); 3.47 (с. уш, 1H, OH); 3.52 (д, $J = 11.4$, 1H, CH -19 α); 3.86 (с, 3H, CH_3OC -4''); 6.97 (т, $J = 8.8$, 2H, CH -3'', 5''); 7.72 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.0$, 1H, CH -4'); 8.11 – 8.18 (м, 3H, CH -6', 2'', 6''); 8.74 (д, $J = 8.8$, 1H, CH -3'); 11.21 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.1 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 26.0 (CH_2 -12); 26.3 (CH_2 -2); 31.4 (CH_2 -3); 36.1 (CH -13); 44.7 (CH_2 -15); 47.3 (CH -7); 47.4 (CH -5); 48.8 (CH_2 -21); 49.6 (CH -10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH_2 -19); 55.4 (CH_3OC -4''); 56.0 (CH_3OC -16); 56.4 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 61.4 (CH -17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH -16); 83.9 (CH -1); 85.4 (C-8'); 86.8 (C-7'); 89.9 (CH -14); 91.3 (C-4); 113.7 (CH -3'',5''); 113.8 (C-5'); 115.6 (C-1'); 120.1 (CH -3'); 130.0 (C-1''); 131.8 (CH -2'',6''); 135.7 (CH -6'); 138.2 (CH -4'); 143.1 (C-2'); 164.3 (C-4''); 166.1 (C-18a); 169.1 (CH_3CONH); 176.3 (C-9'). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2197. Найдено, m/z : 711.3265 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$. $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{O}_9\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 742.3460.

113.7 (CH -3'',5''); 113.8 (C-5'); 115.6 (C-1'); 120.1 (CH -3'); 130.0 (C-1''); 131.8 (CH -2'',6''); 135.7 (CH -6'); 138.2 (CH -4'); 143.1 (C-2'); 164.3 (C-4''); 166.1 (C-18a); 169.1 (CH_3CONH); 176.3 (C-9'). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2197. Найдено, m/z : 711.3265 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$. $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{O}_9\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 742.3460.

4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-оксо-9'-фенилпроп-7'-ин-7'-ил]бензоат}-1α,14α,16β- триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (52)

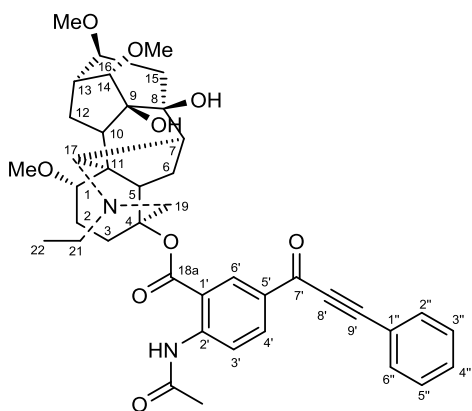


Выход 86 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 130.4 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.55 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6 β); 1.86 – 2.65 (м, 16H, CH_2 -3 β , CH_2 -12 β , CH_2 -15 β , CH-10, CH_2 -2 β , CH-7, CH_2 -2 α , CH-13, CH_2 -15 α , CH-5, CH_2 -12 α , 21 α , 19 β , CH_2 -21 β , OH, CH_2 -3 α); 2.24 (с, 3H, CH_3CONH); 2.71 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6 α); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.30 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.40 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.43 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.51 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19 α); 3.52 (с. уш., 1H, OH); 7.51 (м, 2H, CH-3'', 5''); 7.62 (м, 1H, CH-4''); 7.76 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.1$, 1H, CH-4''); 8.20 (м, 3H, CH-6'', 2'', 6''), 8.78 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3''); 11.26 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 26.0 (CH_2 -12); 26.6 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH_2 -15); 47.4 (CH-7); 47.8 (CH-5); 48.8 (CH_2 -21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH_2 -19); 56.0 (CH_3OC -16); 56.4 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.7 (C-4); 86.9 (C-8'); 90.0 (CH-14); 92.2 (C-7'); 113.6 (C-5'); 115.8 (C-1'); 120.3 (CH-3''); 128.5 (CH-2'', 6''); 129.5 (CH-3'', 5''); 134.0 (CH-4''); 135.9 (CH-6''); 136.7 (C-1''); 138.4 (CH-4''); 143.4 (C-2''); 166.2 (C-20); 169.2 (CH_3CONH); 177.8 (C-9). ИК – спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 2195. Найдено, m/z : 712.3344 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 712.3354.

(8,9-Дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)-2-ацетиламино-5-[1-оксо-3-фенил-проп-2-ин-1-ил]бензоат (75)

В атмосфере аргона к смеси 0.0113 ммоль PdCl_2 , 0.017 ммоль $\text{Ad}_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$ добавляли 4 мл ацетонитрила и 1 ммоль NEt_3 и перемешивали при нагревании (65 °С температура бани) на магнитной мешалке до растворения. Вносили 0.33 ммоль 5'-иодлапаконитина **6**, 0.59 ммоль $\text{Mo}(\text{CO})_6$, 0.59 ммоль фенилацетилен **72**. Реакция протекала в течение 2 часов. Осадок отфильтровывали и промывали 2 мл CH_3CN . Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса с последующим добавлением CHCl_3 с повторным испарением. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент CHCl_3 – EtOH, 50:1). Фракцию с R_f 0.4 (CHCl_3 – EtOH, 20:1) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой.

Выход 78 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 118.2 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.55 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6 β); 1.86 – 2.65 (м, 16H, CH_2 -3 β , CH_2 -12 β , CH_2 -15 β , CH-10, CH_2 -2 β , CH-7, CH_2 -2 α , CH-13, CH_2 -15 α , CH-5,



CH₂-12 α , 21 α , 19 β , CH₂-21 β , OH, CH₂-3 α); 2.24 (с, 3H, CH₃CONH); 2.71 (дд, $J = 14.8, J = 7.4$, 1H, CH₂-6 α); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2, J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH₃O-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.40 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.43 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.51 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19 α); 3.52 (с. уш., 1H, OH); 7.44 (м, 3H, CH-3'',4'',5''); 7.68 (м, 2H, CH-2'',6''); 8.31 (дд, $J = 8.9, J = 2.1$, 1H, CH-4''); 8.74 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6''); 8.84 (д, $J = 8.9$,

1H, CH-3''); 11.40 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 47.8 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.7 (C-4); 86.5 (C-8'); 90.0 (CH-14); 93.3 (C-9'); 115.2 (C-1'); 119.8 (CH-3'); 120.0 (C-1''); 128.7 (CH- 3'',4''); 130.6 (CH-4''); 130.7 (C-5'); 133.0 (CH-2'',6''); 133.0 (CH-6''); 135.0 (CH-4''); 146.2 (C-2''); 166.6 (C-18a); 169.3 (CH₃CONH); 175.9 (C-7'). ИК – спектр (ν , см⁻¹, KBr): 2200. Найдено, m/z : 712.3340 [M]⁺. C₄₁H₄₈O₉N₂. Вычислено, m/z : 712.3354.

Синтез 5'-пиримидинилпроизводных лаппаконитина

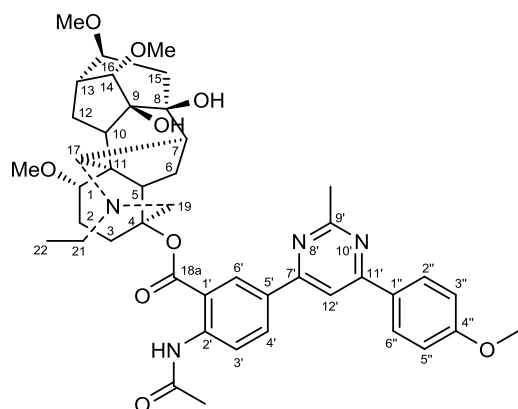
Метод а, а'. К раствору 0.3 ммоль алкинона лаппаконитина **50** – **52** (а), **75** (а') в 5 мл MeCN (*i*-PrOH для реакций с Ar и HetAr амидинами) добавляли 0.36 ммоль соли амидина **19** – **21**, **32**, **33**, **58**, **59** и 0.9 ммоль основания (Na₂CO₃ для реакций с гидрохлоридом ацетамидина в ацетонитриле, Et₃N для карбоната гуанидина в ацетонитриле и реакций в *изо*-пропаноле с гидрохлоридами Ar и HetAr амидинами). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч с последующим перемешиванием без нагревания на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали CHCl₃ и объединяли фильтрат с маточным раствором. Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса. Остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой. При необходимости очищали методом колоночной хроматографии (элюент CHCl₃ – EtOH, 50:1). Фракцию с R_f 0.4 (CHCl₃ – EtOH, 20:1) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой.

Метод б «one-pot» кросс-сочетание/циклоконденсация. В токе аргона к смеси Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.005 ммоль), CuI (0.01 ммоль), PPh₃ (0.007 ммоль) в 3 мл бензола, при перемешивании добавляли Et₃N (2 ммоль) и раствора свежеприготовленного хлорангидрида **69** (реактивного хлористого бензоила **11**) карбоновой кислоты (0.6 ммоль) в 2 мл бензола. При перемешивании и нагревании (температура бани 65°C) прикапывали раствор 5'-этиниллаппаконитина **3** (0.5 ммоль) в 5 мл бензола в течение 1 ч. Нагревание продолжали 7 ч в инертной атмосфере, затем

реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Добавляли 0.7 ммоль соли амидина **19** или **20**, 1.6 ммоль основания (Na_2CO_3 для реакций с гидрохлоридом ацетамидина, Et_3N для карбоната гуанидина) и 7 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч с последующим перемешиванием без нагревания в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали CHCl_3 и объединяли фильтрат с маточным раствором, промывали 3 % водным раствором аммиака, сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$, 50:1). Фракцию с R_f 0.4 ($\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$, 20:1) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой.

Метод в «one-pot» карбонилирование-кросс-сочетание/циклоконденсация. В токе аргона к смеси PdCl_2 (0.0113 ммоль), $\text{Ad}_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$ (0.017 ммоль) в 7 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли Et_3N (1 ммоль). При перемешивании и нагревании (температура масляной бани 65 °C) вносили $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (0.59 ммоль), фенилацетилен **72** (0.59 ммоль) и 5'-иодлаппаконитин **6** (0.33 ммоль). Реакцию проводили в течение двух часов. Затем в реакционную массу добавляли 0.46 ммоль соли амидина **19** (**20**) и 1 ммоль Na_2CO_3 (NEt_3). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч с последующим перемешиванием без нагрева в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали CHCl_3 и объединяли фильтрат с маточным раствором. Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$, 80:1). Фракцию с R_f 0.4 ($\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$, 20:1) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой.

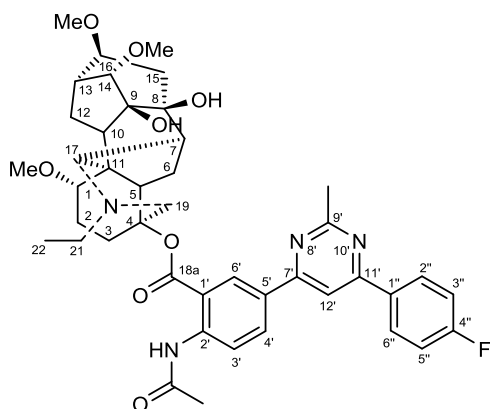
4 β -{2'-Ацетиламино-5'-[9'-метил-11'-(4-метоксифенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1 α ,14 α ,
16 β -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (**55**)



Выход 81 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 136.1 °C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.67 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6 β); 1.85 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH_2 -3 β); 1.98 (м, 1H, CH_2 -12 β); 2.00 (м, 1H, CH_2 -15 β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH -10); 2.15 – 2.22 (2H, м, CH_2 -2 β , CH -7); 2.25 (с, 3H, CH_3CONH); 2.23 – 2.33 (м, 2H, CH_2 -2 α , CH -13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH_2 -15 α , CH -5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH_2 -12 α , 21 α , 19 β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH_2 -21 β , OH); 2.69 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH_2 -3 α);

2.76 (дд, $J = 14.8, J = 7.4$, 1H, CH₂-6α); 2.81 (с, 3H, CH₃C-9'); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2, J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.40 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.43 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.60 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 3.36 – 3.41 (с. уш., 1H, OH); 3.87 (с, 3H, CH₃OC-4''); 7.01 (д, $J = 8.9$, 2H, CH-3'',5''); 7.75 (с, 1H, CH-12'); 8.08 (д, $J = 8.9$, 2H, CH-2'',6''); 8.22 (дд, $J = 8.8, J = 2.1$, 1H, CH-4'); 8.73 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6'); 8.82 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.15 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.3 (CH₃C-9'); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.2 (CH₃OC-4''); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 108.3 (CH-12'); 114.1 (CH-3'',5''); 115.9 (C-1'); 120.3 (CH-3'); 128.6 (CH-2'',6''); 129.6 (C-1''); 129.9 (CH-6'); 131.2 (C-5'); 132.6 (CH-4'); 143.1 (C-2'); 161.6 (C-7'); 162.6 (C-11'); 164.2 (C-4''); 166.9 (C-18a); 168.3 (C-9'); 169.1 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 751.3706 [M-CH₃O]⁺. C₄₃H₅₁N₄O₈. Вычислено, m/z : 782.3885.

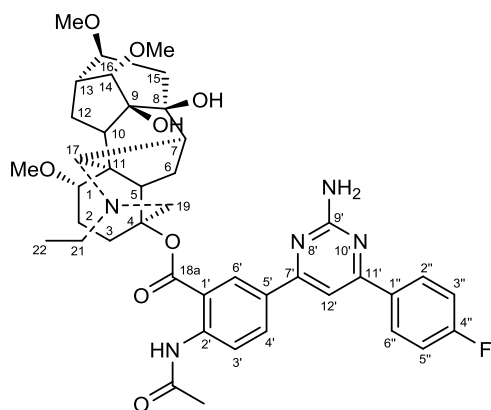
4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-метил-11'-(4-фторфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (53)



Выход 95 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 131.2 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₃-22); 1.67 (дд, $J = 14.8, J = 8.3$, 1H, CH₂-6β); 1.85 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH₂-3β); 1.98 (м, 1H, CH₂-12β); 2.00 (м, 1H, CH₂-15β); 2.10 (дд, $J = 12.4, J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH₂-2β, CH-7); 2.25 (с, 3H, CH₃CONH); 2.23 – 2.33 (м, 2H, CH₂-2α, CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH₂-15α, CH-5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH₂-12α, 21α, 19β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH₂-21β, OH); 2.69 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH₂-3α); 2.76 (дд, $J = 14.8, J = 7.4$, 1H, CH₂-6α); 2.81 (с, 3H, с, CH₃C-9'); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2, J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.40 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.43 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.54 (с, 1H, OH); 3.61 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 7.18 (т, $J = 8.5$, 2H, CH-3'', 5''); 7.76 (с, 1H, CH-12'); 8.11 (дд, $J = 8.5, J = 5.6$, 2H, CH-2'', 6''); 8.22 (дд, $J = 8.9, J = 2.2$, 1H, CH-4'); 8.73 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.83 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'); 11.15 (1H, с, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.3 (CH₃C-9'); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 108.7 (CH-12'); 115.8 (д, $^2J_{CF} = 21.6$, CH-3'', 5''); 115.9

(C-1'); 120.3 (CH-3'); 129.1 (д, $^3J_{CF} = 8.9$, CH-2'',6''); 129.9 (CH-6'); 130.9 (C-5'); 132.6 (CH-4'); 133.3 (д, $^4J_{CF} = 3.0$, C-1''); 143.2 (C-2'); 163.0 (C-7'); 163.5 (C-11'); 164.3 (д, $^1J_{CF} = 250.9$, C-4''); 166.9 (C-18a); 168.5 (C-9'); 169.0 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 770.3694 [M]⁺. C₄₃H₅₁N₄O₈F. Вычислено, m/z : 770.3685.

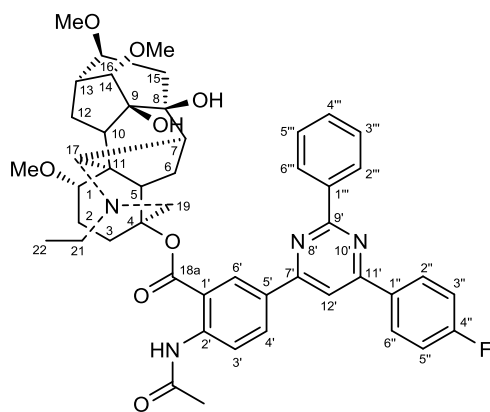
4β-[2'-Ацетиламино-5'-[9'-амино-11'-(4-фторфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (54)



Выход 95 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 161.1 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.67 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.85 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3β); 1.98 (м, 1H, CH₂-12β); 2.00 (м, 1H, CH₂-15β); 2.10 (дд, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH₂-2β, CH-7); 2.25 (с, 3H, CH₃CONH); 2.23 – 2.33 (м, 2H, CH₂-2α, CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH₂-15α, CH-5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH₂-12α, 21α, 19β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH₂-21β, OH); 2.69 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3α); 2.76 (дд, *J* = 14.8, *J* = 7.4, 1H, CH₂-6α); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, *J* = 10.2, *J* = 7.1, 1H, CH-1); 3.27-3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.40 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.43 (д, *J* = 4.7, 1H, CH-14); 3.55 (уш. с, 1H, OH); 3.61 (д, *J* = 11.4, 1H, CH-19α); 5.21 (с, 2H, NH₂); 7.15 (т, *J* = 8.5, 2H, CH-3'', 5''); 7.33 (с, 1H, CH-12''); 8.04 (дд, *J* = 8.5, *J* = 5.6, 2H, CH-2'',6''); 8.15 (дд, *J* = 8.9, *J* = 2.2, 1H, CH-4'); 8.64 (д, *J* = 2.2, 1H, CH-6'); 8.80 (д, *J* = 8.9, 1H, CH-3'); 11.13 (1H, с, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 103.0 (CH-12''); 115.6 (д, $^2J_{CF} = 21.7$, CH-3'',5''); 115.9 (C-1'); 120.2 (CH-3'); 129.0 (д, $^3J_{CF} = 8.6$, CH-2'',6''); 129.9 (CH-6'); 131.2 (C-5'); 132.6 (CH-4'); 133.6 (д, $^4J_{CF} = 3.1$, C-1''); 143.2 (C-2'); 163.4 (C-7'); 164.2 (д, $^1J_{CF} = 250.9$, C-4''); 164.4 (C-11'); 164.9 (C-9'); 167.0 (C-18a); 169.1 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 771.3649 [M]⁺. C₄₂H₅₀N₅O₈F. Вычислено, m/z : 771.3638.

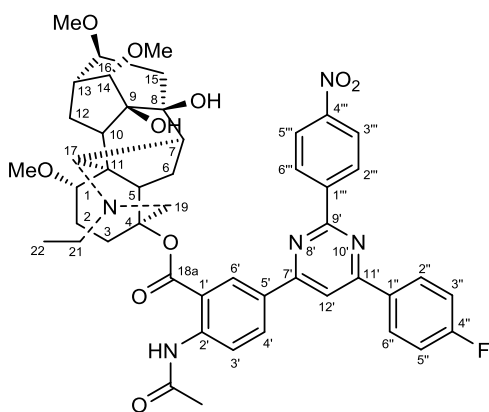
4β-[2'-Ацетиламино-5'-[9'-фенил-11'-(4-фторфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (61)

Выход 85 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 161.3 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.15 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.71 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.92 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3β); 1.95 – 2.06 (м, 2H, CH₂-12β, 15β); 2.11 (дд, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH₂-2β, CH-7); 2.25 (3H, с, CH₃CONH); 2.26 – 2.34 (м, 2H, CH₂-2α, CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH₂-15α, CH-5); 2.44 – 2.71 (м, 6H, CH₂-12α, 21α, 19β, 21β, 3α, OH); 2.84



(дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH₂-6α); 3.04 (1H, с, CH-17); 3.20 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.26 – 3.34 (м, 1H, CH-16); 3.29 (3H, с, CH₃OC-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.41 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.44 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.51 (с, 1H, OH); 3.61 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 7.21 (т, $J = 8.6$, 2H, CH-3'', 5''); 7.46 – 7.57 (м, 3H, CH-3''', 4''', 5'''); 7.83 (с, 1H, CH-12'); 8.25 (дд, $J = 8.6$, $J = 5.4$, 2H, CH-2'', 6''); 8.32 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.1$, 1H, CH-4'); 8.64 (д, $J = 7.3$, 2H, CH-2''', 6'''); 8.84 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 8.90 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 108.6 (CH-12'); 115.7 (д, $^2J_{CF} = 21.6$, CH-3'', 5''); 115.8 (C-1'); 120.2 (CH-3'); 128.2 (CH-3''', 5'''); 128.3 (CH-2''', 6'''); 129.1 (д, $^3J_{CF} = 8.6$, CH-2'', 6''); 129.9 (CH-6'); 130.5 (CH-4'''); 130.7 (C-5'); 132.4 (CH-4'); 133.3 (д, $^4J_{CF} = 2.9$, C-1''); 137.7 (C-1'''); 143.4 (C-2'); 162.7 (C-7'); 163.3 (C-11'); 164.2 (C-9'); 164.4 (д, $^1J_{CF} = 251.4$, C-4''); 166.8 (C-18a); 169.0 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 801.3660 [M-CH₃O]⁺. С₄₇H₅₀N₄O₇F. Вычислено, m/z : 832.3842.

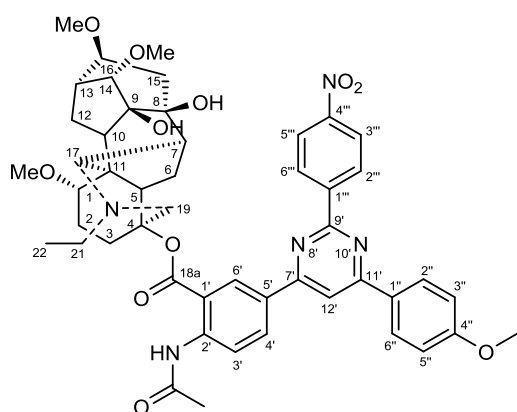
4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-(4-нитрофенил)-11'-(4-фторфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (64)



Выход 67 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 169.8 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.16 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₃-22); 1.73 – 1.84 (м, 2H, CH₂-6β, 3β); 1.95 – 2.09 (м, 2H, CH₂-12β, 15β); 2.12 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.16 – 2.35 (м, 3H, CH₂-2β, CH₂-2α, CH-7); 2.27 (с, 3H, CH₃CONH); 2.35 – 2.68 (м, 8H, CH₂-15α, 12α, 21α, 19β, 21β, CH-5, 13, OH); 2.78 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH₂-3α); 2.93 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH₂-6α); 3.05 (с, 1H, CH-17); 3.20 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.26 – 3.35 (м, 1H, CH-16); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.32 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.43 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.44 – 3.48 (м, 2H, CH-14, OH); 3.70 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 7.24 (т, $J = 8.5$, 2H, CH-3'', 5''); 7.94 (с, 1H, CH-12'); 8.22 – 8.29 (м, 3H, CH-2'', 6'', 4'); 8.48 (д, $J = 8.9$, 2H, CH-2''', 6'''); 8.81 (д, $J = 8.9$, 2H, CH-3''', 5'''); 8.88 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 9.03 (д, $J = 2.1$, 1H, CH-6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.9 (CH-5);

48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 109.3 (CH-12'); 115.9 (д, ²J_{CF} = 21.1, CH-3'',5''); 116.0 (C-1'); 120.2 (CH-3'); 123.6 (CH-3''',5'''); 130.0 (CH-2''',6'''); 129.1 (д, ³J_{CF} = 8.8, CH-2'',6''); 129.8 (C-5'); 130.2 (CH-6'); 132.0 (CH-4'); 132.7 (д, ⁴J_{CF} = 3.1, C-1''); 143.3 (C-2'); 143.7 (C-1'''); 149.2 (C-4'''); 162.0 (C-7'); 162.7 (C-11'); 163.7 (C-9'); 164.6 (д, ¹J_{CF} = 252.2, C-4''); 166.9 (C-18a); 169.1 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 846.3512 [M-CH₃O]⁺. C₄₇H₄₉N₅O₉F. Вычислено, *m/z*: 877.3707.

4β-[2'-Ацетиламино-5'-[9'-(4-нитрофенил)-11'-(4-метоксифенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (65)

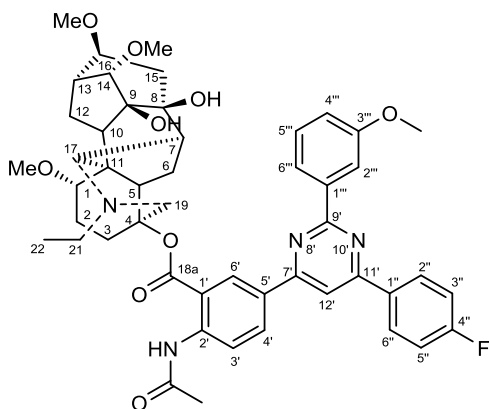


Выход 64 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 152.2 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.67 – 1.82 (м, 2H, CH₂-6β, 3β); 1.94 – 2.14 (м, 3H, CH₂-12β, 15β, CH-10); 2.16 – 2.69 (м, 11H, CH₂-2β, 2α, 15α, 12α, 21α, 19β, 21β, CH-7, 5, 13, OH); 2.23 (с, 3H, CH₃CONH); 2.77 (уш. д, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3α); 2.93 (дд, *J* = 14.8, *J* = 7.4, 1H, CH₂-6α); 3.04 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, *J* = 10.2, *J* = 7.1, 1H, CH-1); 3.28

– 3.36 (м, 1H, CH-16); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.32 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.44 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.45 (м, 1H, CH-14); 3.52 (с, 1H, OH); 3.68 (д, *J* = 11.4, 1H, CH-19α); 3.88 (с, 3H, с, CH₃OC-4''); 6.97 (д, *J* = 8.6, 2H, CH-3'', 5''); 7.68 (с, 1H, CH-12'); 8.04 – 8.14 (с, 3H, CH-2'', 6'', 4''); 8.37 (д, *J* = 8.7, 2H, CH-2''',6'''); 8.64 (д, *J* = 8.8, 2H, CH-3''',5'''); 8.77 (д, *J* = 8.9, 1H, CH-3'); 8.82 (д, *J* = 2.1, 1H, CH-6'); 11.12 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.9 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.2 (CH₃OC-4''); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 108.4 (CH-12'); 114.1 (CH-3'',5''); 115.7 (C-1'); 120.0 (CH-3'); 123.5 (CH-3''',5'''); 128.5 (CH-2'',6''); 128.7 (C-1''); 128.8 (CH-2''',6'''); 129.9 (C-5'); 130.0 (CH-6'); 131.9 (CH-4'); 143.5 (C-2'); 144.0 (C-1'''); 148.9 (C-4'''); 161.5 (C-7'); 161.9 (C-9'); 162.0 (C-4''); 163.9 (C-11'); 166.9 (C-18a); 169.1 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 832.3648 [M-CH₃CONH]⁺. C₄₇H₅₁N₄O₁₀. Вычислено, *m/z*: 890.3941.

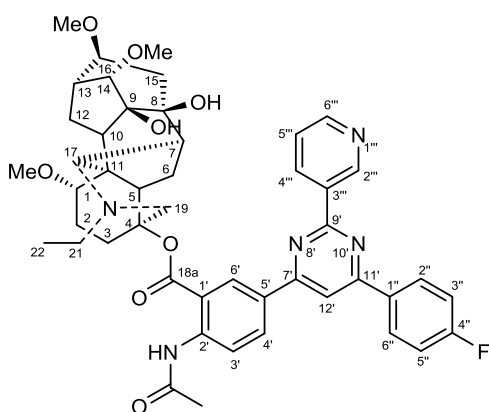
4β-[2'-Ацетиламино-5'-[9'-(3-метоксифенил)-11'-(4-фторфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (63)

Выход 85 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 159.2 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.14 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.70 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.92 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3β); 1.94 – 2.06 (м, 2H, CH₂-12β, 15β); 2.11 (дд, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 1H, CH-



10); 2.26 (3H, с, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$); 2.17 – 2.69 (м, 12H, $\text{CH}_2\text{-}2\alpha, 2\beta, 15\alpha, 12\alpha, 21\alpha, 19\beta, 21\beta, 3\alpha, \text{CH-}7, 5, 13, \text{OH}$); 2.81 (дд, $J = 14.8, J = 7.4$, 1H, $\text{CH}_2\text{-}6\alpha$); 3.03 (с, 1H, $\text{CH-}17$); 3.20 (дд, $J = 10.2, J = 7.1$, 1H, $\text{CH-}1$); 3.26 – 3.34 (м, 1H, $\text{CH-}16$); 3.29 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-}1$); 3.30 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-}16$); 3.41 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-}14$); 3.44 (д, $J = 4.7$, 1H, $\text{CH-}14$); 3.55 (с, 1H, OH); 3.60 (д, $J = 11.4$, 1H, $\text{CH-}19\alpha$); 3.93 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-}3'''$); 7.05 (дд, $J = 8.1, J = 2.6$, 1H, $\text{CH-}4''$); 7.22 (т, $J = 8.6$, 2H, $\text{CH-}3''$, 5''); 7.47 (т, $J = 8.6$, 1H, $\text{CH-}5'''$); 7.86 (с, 1H, $\text{CH-}12'$); 8.20 (дд, $J = 2.6, J = 1.5$, 1H, $\text{CH-}2''$); 8.23 – 8.28 (м, 3H, $\text{CH-}2'', 6'', 6'''$); 8.36 (дд, $J = 8.8, J = 2.2$, 1H, $\text{CH-}4'$); 8.84 – 8.87 (м, 2H, $\text{CH-}3', 6'$); 11.18 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 ($\text{CH}_3\text{-}22$); 24.0 ($\text{CH}_2\text{-}6$); 25.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$); 26.0 ($\text{CH}_2\text{-}12$); 26.6 ($\text{CH}_2\text{-}2$); 31.7 ($\text{CH}_2\text{-}3$); 36.1 ($\text{CH-}13$); 44.7 ($\text{CH}_2\text{-}15$); 47.4 ($\text{CH-}7$); 48.4 ($\text{CH-}5$); 48.8 ($\text{CH}_2\text{-}21$); 49.6 ($\text{CH-}10$); 50.8 (C-11); 55.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-}3'''}$); 55.4 ($\text{CH}_2\text{-}19$); 56.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-}16}$); 56.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{O-}1}$); 57.8 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-}14}$); 61.4 ($\text{CH-}17$); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 ($\text{CH-}16$); 83.9 ($\text{CH-}1$); 85.0 (C-4); 89.9 ($\text{CH-}14$); 109.0 ($\text{CH-}12'$); 113.5 ($\text{CH-}2'''$); 115.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$, $\text{CH-}3'', 5''$); 115.9 (C-1'); 116.2 ($\text{CH-}4''$); 120.3 ($\text{CH-}3'$); 120.9 ($\text{CH-}6'''$); 129.1 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.7$, $\text{CH-}2'', 6''$); 129.4 ($\text{CH-}5'''$); 129.9 ($\text{CH-}6'$); 130.8 (C-5'); 132.6 ($\text{CH-}4'$); 133.3 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1''); 139.2 (C-1'''); 143.4 (C-2'); 159.6 (C-3'''); 162.8 (C-7'); 163.3 (C-11'); 164.0 (C-9'); 164.4 (д, $^1J_{\text{CF}} = 251.5$, C-4''); 166.8 (C-18a); 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 831.3765 $[\text{M-CH}_3\text{O}]^+$. $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_8\text{F}$. Вычислено, m/z : 862.3949.

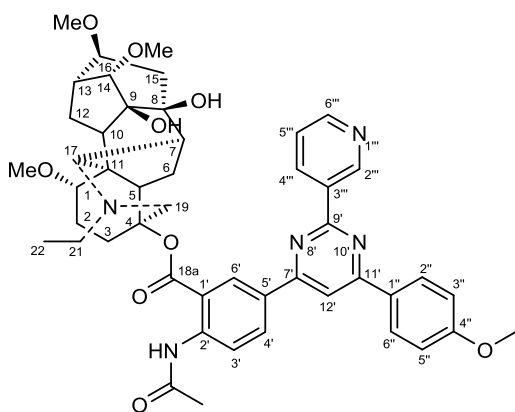
4 β -{2'-Ацетиламино-5'-[9'-(пиридин-3-ил)-11'-(4-фторфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1 $\alpha, 14\alpha, 16\beta$ -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (62)



Выход 87 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 162.2 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (т, $J = 7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$); 1.71 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, $\text{CH}_2\text{-}3\beta$); 1.88 (дд, $J = 14.8, J = 8.3$, 1H, $\text{CH}_2\text{-}6\beta$); 1.95 – 2.06 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{-}12\beta$); 2.09 – 2.17 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-}15\beta, \text{CH-}10$); 2.27 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$); 2.17 – 2.65 (м, 10H, $\text{CH}_2\text{-}2\alpha, 2\beta, 15\alpha, 12\alpha, 21\alpha, 19\beta, 21\beta, \text{CH-}7, 5, 13, \text{OH}$); 2.89 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, $\text{CH}_2\text{-}3\alpha$); 2.96 (уш. с, 1H, $\text{CH}_2\text{-}6\alpha$); 3.07 (с, 1H, $\text{CH-}17$); 3.16 – 3.36 (м, 1H, $\text{CH-}1, 16$); 3.30 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-}1$); 3.31 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-}16$); 3.50 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-}14$); 3.48 – 3.51 (м, 1H, $\text{CH-}14$); 3.71 (д, $J = 11.4$, 1H, $\text{CH-}19\alpha$); 7.23 (т, $J = 8.6$, 2H, $\text{CH-}3'', 5''$); 7.45 (дд, $J = 7.8, J = 4.8$, 1H, $\text{CH-}5'''$); 7.97 (с, 1H, $\text{CH-}12'$); 8.20 – 8.29 (м, 3H, $\text{CH-}2'', 6'', 4'$); 8.68 (дд, $J = 1.5, J = 4.8$, 1H, $\text{CH-}6'''$); 8.85 – 8.91 (м, 2H, $\text{CH-}3', 4''$); 9.25 (д, $J = 2.2$, 1H, $\text{CH-}6'$); 9.93 (д, $J = 1.5$, 1H, $\text{CH-}2'''$), 11.28 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц):

13.4 (CH₃-22); 24.5 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.2 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.8 (CH-13); 44.4 (CH₂-15); 48.0 (CH-7); 48.9 (CH₂-21); 49.2 (CH-5); 50.5 (CH-10); 50.9 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 109.0 (CH-12'); 115.9 (д, ²J_{CF} = 21.6, CH-3'',5''); 116.2 (C-1'); 120.1 (CH-3'); 123.2 (CH-5'''); 129.2 (д, ³J_{CF} = 8.9, CH-2'',6''); 129.9 (C-5'); 130.4 (CH-6'); 131.8 (CH-4'); 133.0 (д, ⁴J_{CF} = 3.0, C-1''); 133.3 (C-1'''); 135.7 (CH-6'''); 143.8 (C-2'); 149.8 (CH-2'''); 150.7 (CH-4'''); 162.4 (C-7'); 162.5 (C-11'); 163.7 (C-1'''); 164.6 (д, ¹J_{CF} = 251.9, C-4''); 167.1 (C-18a); 169.1 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 802.3605 [M-CH₃O]⁺. C₄₆H₄₉N₅O₇F. Вычислено, *m/z*: 833.3792.

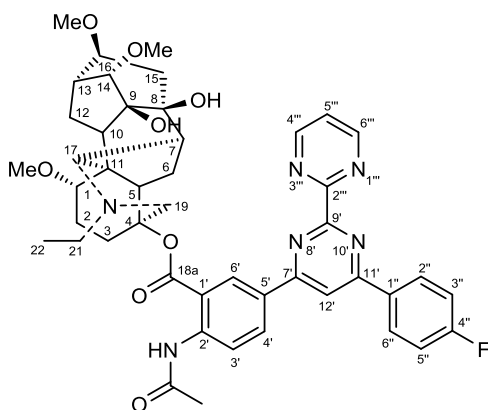
4β-[2'-Ацетиламино-5'-[9'-(пиридин-3-ил)-11'-(4-метоксифенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (66)



Выход 70 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 141.4 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.13 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.71 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3β); 1.88 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.95 – 2.06 (м, 1H, CH₂-12β); 2.09 – 2.17 (м, 2H, CH₂-15β, CH-10); 2.27 (с, 3H, CH₃CONH); 2.17 – 2.65 (м, 10H, CH₂-2α, 2β, 15α, 12α, 21α, 19β, 21β, CH-7,5,13,); 2.89 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3α); 2.96 (уш. с, 1H, CH₂-6α); 3.07 (с, 1H,

CH-17); 3.16 – 3.36 (м, 1H, CH-1, 16); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.31 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.50 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.48 – 3.51 (м, 1H, CH-14); 3.71 (д, *J* = 11.4, 1H, CH-19α); 3.88 (с, 3H, CH₃OC-4''); 7.03 (д, *J* = 8.9, 2H, CH-3'', 5''); 7.43 (дд, *J* = 7.8, *J* = 4.8, 1H, CH-5'''), 7.93 (с, 1H, CH-12'); 8.21 (м, 3H, CH-2'', 6'', 4''); 8.66 (дд, *J* = 1.5, *J* = 4.8, 1H, CH-6'''); 8.84 (д, *J* = 8.9, 1H, CH-3'); 8.88 (дт, *J* = 1.5, *J* = 1.5, *J* = 4.8, CH-4'''); 9.21 (д, *J* = 2.2, 1H, CH-6'); 9.91 (д, *J* = 1.5, 1H, CH-2'''), 11.25 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.5 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.2 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.8 (CH-13); 44.4 (CH₂-15); 48.0 (CH-7); 48.9 (CH₂-21); 49.2 (CH-5); 50.5 (CH-10); 50.9 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 55.3 (CH₃OC-4''); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 108.5 (CH-12'); 114.2 (CH-3'',5''); 116.2 (C-1'); 120.1 (CH-3'); 123.2 (CH-5'''); 128.7 (CH-2'',6''); 129.3 (C-1''); 130.2 (C-5'); 130.4 (CH-6'); 131.8 (CH-4'); 133.6 (C-1'''); 135.7 (CH-6'''); 143.6 (C-2'); 149.8 (CH-2'''); 150.6 (CH-4'''); 162.0 (C-7'); 162.1 (C-11'); 162.2 (C-4''); 164.3 (C-1'''); 167.2 (C-18a); 169.2 (CH₃CONH). Найдено, *m/z*: 787.3700 [M-CH₃ONH]⁺. C₄₇H₅₂N₅O₈. Вычислено, *m/z*: 845.3993.

4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-(пиримидин-2-ил)-11'-(4-фторфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (60)

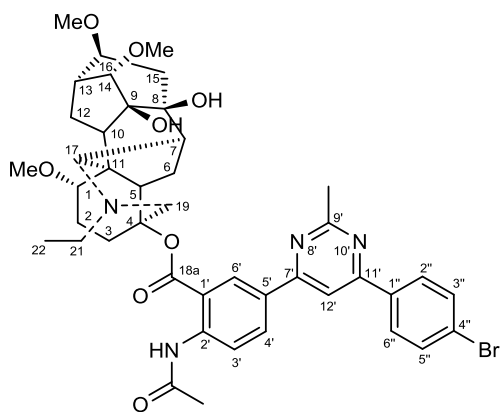


Выход 88 % (а), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 185.3 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.64 – 1.74 (м, 1H, CH_2 -6β); 1.87 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH_2 -3β); 1.98 (м, 1H, CH_2 -12β); 2.00 (м, 1H, CH_2 -15β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH_2 -2β, CH-7); 2.25 (с, 3H, CH_3CONH); 2.23 – 2.33 (м, 2H, CH_2 -2α, CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH_2 -15α, CH-5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH_2 -12α, 21α,

19β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH_2 -21β, OH); 2.69 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH_2 -3α); 2.76 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6α); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.30 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.40 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.43 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.46 (с, 1H, OH); 3.61 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 7.21 (т, $J = 8.8$, 2H, CH-3'', 5''); 7.44 (т, $J = 4.8$, 1H, CH-4'''), 8.07 (с, 1H, CH-12'); 8.26 (дд, $J = 8.8$, $J = 5.3$, 2H, CH-2'', 6''); 8.43 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'); 8.83 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.87 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'); 9.06 (д, $J = 4.8$, 2H, CH-3''', 5'''), 11.17 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 26.0 (CH_2 -12); 26.6 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH_2 -15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH_2 -21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH_2 -19); 56.0 (CH_3OC -16); 56.4 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 111.6 (CH-12'); 115.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.7$, CH-3'', 5''); 116.0 (C-1'); 120.5 (CH-3'); 121.0 (CH-5'''); 129.6 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.7$, CH-2'', 6''); 130.3 (CH-6'); 130.5 (C-5'); 133.0 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$, C-1''); 133.2 (CH-4'); 143.7 (C-2'); 157.8 (C-4''', 6'''); 163.2 (C-7'); 163.4 (C-11'); 164.2 (C-2'''); 164.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 251.0$, C-4''); 164.8 (C-9'); 166.9 (C-18a); 169.0 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 834.3752 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{FN}_6\text{O}_8$. Вычислено, m/z : 834.3754.

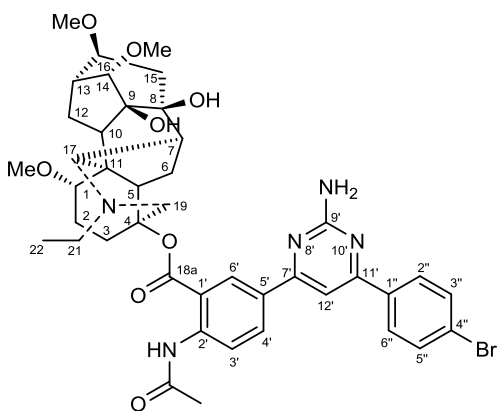
4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-(метил)-11'-(4-бромфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (67)

Выход 70 % (б), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 153.1 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.66 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6β); 1.85 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH_2 -3β); 1.98 (м, 1H, CH_2 -12β); 2.00 (м, 1H, CH_2 -15β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH_2 -2β, CH-7); 2.25 (с, 3H, CH_3CONH); 2.26 – 2.33 (м, 2H, CH_2 -2α, CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH_2 -15α, CH-5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH_2 -12α, 21α, 19β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH_2 -21β, OH); 2.69 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH_2 -3α); 2.76 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6α); 2.81 (с, 3H, с, CH_3C -9'); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.30 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.40 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.43 (д, J



= 4.7, 1H, CH-14); 3.53 (с, 1H, OH); 3.60 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19 α); 7.62 (д, $J = 8.5$, 2H, CH-3", 5"); 7.76 (с, 1H, CH-12'); 7.98 (д, $J = 8.5$, 2H, CH-2", 6"); 8.22 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'); 8.72 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.82 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.11 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.3 (CH₃C-9'); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 108.8 (CH-12'); 116.0 (C-1'); 120.4 (CH-3'); 125.2 (C-4"); 128.7 (C-2", 6"); 130.1 (CH-6'); 130.9 (C-5'); 132.0 (C-3", 5"); 132.6 (CH-4'); 136.2 (C-1"); 143.4 (C-2'); 163.2 (C-7'); 163.5 (C-11'); 166.9 (C-18a); 168.6 (C-9'); 169.0 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 799.2705 [M-CH₃O]⁺. С₄₂H₄₈N₄O₇Br Вычислено, m/z : 830.2889.

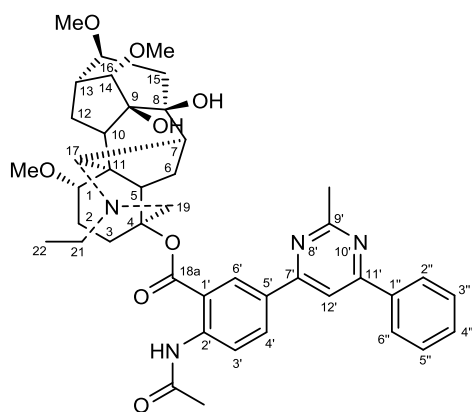
4 β -{2'-Ацетиламино-5'-[9'-(амино)-11'-(4-бромфенил)пиримидин-7'-ил]бензоат}-1 α ,14 α , 16 β -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (68)



Выход 75 % (б), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 164.8 °C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₃-22); 1.67 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH₂-6 β); 1.85 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH₂-3 β); 1.98 (м, 1H, CH₂-12 β); 2.00 (м, 1H, CH₂-15 β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH₂-2 β , CH-7); 2.25 (с, 3H, CH₃CONH); 2.23 – 2.33 (м, 2H, CH₂-2 α , CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH₂-15 α , CH-5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH₂-12 α , 21 α , 19 β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH₂-21 β , OH); 2.69 (уш. т, $J = 12.5$, 1H, CH₂-3 α); 2.76 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH₂-6 α); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.40 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.43 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.55 (уш. с, 1H, OH); 3.61 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19 α); 5.22 (с, 2H, NH₂); 7.34 (с, 1H, CH-12'); 7.60 (д, $J = 8.6$, 2H, CH-3", 5"); 7.91 (д, $J = 8.5$, 2H, CH-2", 6"); 8.15 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'); 8.63 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.80 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.14 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 102.9 (CH-12'); 115.8 (C-1'); 120.1 (CH-3'); 124.8

(C-4"); 128.5 (C-2",6"); 129.8 (CH-6'); 131.0 (C-5'); 131.7 (C-3",5"); 132.6 (CH-4'); 136.3 (C-1"); 143.1 (C-2'); 163.4 (C-7'); 164.5 (C-11'); 164.8 (C-9'); 166.9 (C-18a); 169.0 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 800.2666 [M-CH₃O]⁺. C₄₁H₄₇O₇N₅Br. Вычислено, m/z : 831.2852.

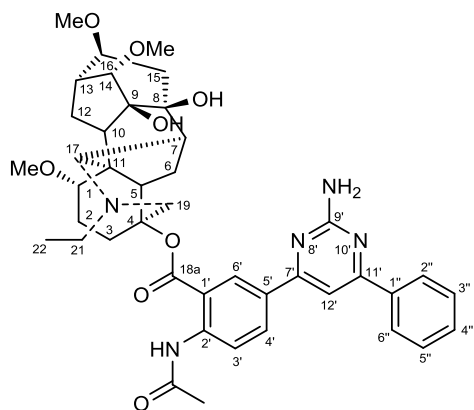
4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-метил-11'-фенилпиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (56)



Выход 90 % (а), 92 % (а'), 74 % (б), 62 % (в), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 141.3 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.63 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.85 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3β); 1.98 (м, 1H, CH₂-12β); 2.00 (м, 1H, CH₂-15β); 2.10 (дд, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH₂-2β, CH-7); 2.25 (с, 3H, CH₃CONH); 2.23 – 2.33 (м, 2H, CH₂-2α, CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH₂-15α, CH-5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH₂-12α, 21α, 19β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH₂-21β, OH); 2.69 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3α); 2.76 (дд, *J* = 14.8, *J* = 7.4, 1H, CH₂-6α); 2.84 (с, 3H, с, CH₃C-9'); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, *J* = 10.2, *J* = 7.1, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.40 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.43 (д, *J* = 4.7, 1H, CH-14); 3.54 (с, 1H, OH); 3.61 (д, *J* = 11.4, 1H, CH-19α); 7.50 (м, 3H, CH-3",4",5"); 7.82 (с, 1H, CH-12'); 8.10 (м, 2H, CH-2",6"); 8.23 (дд, *J* = 8.9, *J* = 2.2, 1H, CH-4'); 8.75 (д, *J* = 2.2, 1H, CH-6'); 8.84 (д, *J* = 8.9, 1H, CH-3'); 11.16 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.3 (CH₃C-9'); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 109.0 (CH-12'); 116.0 (C-1'); 120.3 (CH-3'); 127.1 (CH-2",6"); 128.7 (CH-3",5"); 130.0 (CH-6'); 130.4 (CH-4'); 131.1 (C-5'); 132.6 (CH-4'); 137.3 (C-1"); 143.2 (C-2'); 162.9 (C-7'); 164.7 (C-11'); 166.9 (C-18a); 168.4 (C-9'); 168.9 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 721.3612 [M-CH₃O]⁺. C₄₂H₄₉N₄O₇. Вычислено, m/z : 752.3796.

4β-{2'-Ацетиламино-5'-[9'-амино-11'-фенилпиримидин-7'-ил]бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (57)

Выход 90 % (а, а'), 72 % (б), 71 % (в), жёлтый аморфный порошок, т. пл. 169.0 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.66 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.85 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3β); 1.98 (м, 1H, CH₂-12β); 2.00 (м, 1H, CH₂-15β); 2.10 (дд, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 1H, CH-10); 2.15 – 2.22 (м, 2H, CH₂-2β, CH-7); 2.25 (с, 3H, CH₃CONH); 2.23 – 2.33 (м, 2H, CH₂-2α, CH-13); 2.34 – 2.44 (м, 2H, CH₂-15α, CH-5); 2.44 – 2.54 (м, 3H, CH₂-12α, 21α, 19β); 2.54 – 2.62 (м, 2H, CH₂-21β, OH); 2.69 (уш. т, *J* = 12.5, 1H, CH₂-3α); 2.75 (дд, *J* = 14.8, *J*



= 7.4, 1H, CH₂-6α); 3.01 (с, 1H, CH-17); 3.19 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.27 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.30 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.40 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.43 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.56 (с. уш., 1H, OH); 3.61 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 5.24 (с, 2H, NH₂); 7.39 (с, 1H, CH-12'); 7.47 (м, 3H, CH-3'',4'',5''); 8.03 (м, 2H, CH-2'',6''); 8.16 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'); 8.66 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.80 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'); 11.14 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C

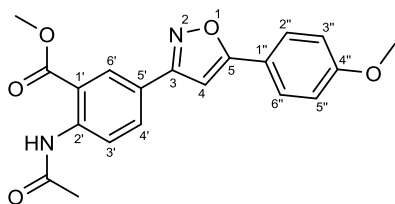
(125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.0 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.1 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.4 (CH-7); 48.4 (CH-5); 48.8 (CH₂-21); 49.6 (CH-10); 50.8 (C-11); 55.3 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (CH-16); 83.9 (CH-1); 85.0 (C-4); 89.9 (CH-14); 103.3 (CH-12'); 115.9 (C-1'); 120.2 (CH-3'); 126.9 (CH-2'',6''); 128.5 (CH-3'',5''); 129.8 (CH-6''); 130.3 (CH-4''); 131.3 (C-5''); 132.6 (CH-4''); 137.5 (C-1''); 143.0 (C-2''); 163.4 (C-7''); 164.3 (C-11''); 166.1 (C-9''); 167.0 (C-18a); 168.9 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 722.3561 [M-CH₃O]⁺. C₄₁H₄₈N₅O₇. Вычислено, m/z : 753.3745.

Метил 2-ацетиламино-5-(5-(4-метоксифенил)-изоксазол-3-ил)бензоат (77)

Метод а. К смеси 5 ммоль азидата натрия **79**, 5 ммоль уксусной кислоты, 0.2 ммоль триэтиламина добавляли 1 ммоль α – ацетиленового кетона **17** в 15 мл тетрагидрофурана и перемешивали при нагревании (65 °С температура бани) на магнитной мешалке. В процессе реакции полного растворения компонентов смеси не происходило и наблюдалось помутнение. Реакция протекала в течение 22 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим хлороформом, фильтрат упаривали до постоянной массы, получали соединение **77** (выход 30 %). Маточный раствор выдерживали в вакууме водоструйного насоса, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент CHCl₃). Фракцию с R_f 0.4 (CHCl₃) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы, получали соединение **78** (выход 30 %).

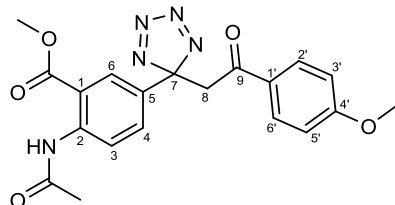
Метод б. К смеси 1.2 ммоль триметилсилилазида **76**, 1 ммоль триэтиламина добавляли 1 ммоль α – ацетиленового кетона **17** в 8 мл ацетонитрила и перемешивали при кипячении на магнитной мешалке. В процессе реакции наблюдалось помутнение. Реакция протекала в течение 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим хлороформом, фильтрат упаривали до постоянной массы, получали соединение **77** (выход 40 %). Маточный раствор выдерживали в вакууме водоструйного насоса, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент CHCl₃). Фракцию с R_f 0.4 (CHCl₃) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы, получали соединение **78** (выход 20 %).

Метод в. К смеси 1.2 ммоль гидрохлорида гидроксилamina **80**, 3 ммоль основания Na_2CO_3 добавляли 1 ммоль α – ацетиленового кетона **17** в 7 мл ацетонитрила и перемешивали при кипячении на магнитной мешалке. В процессе реакции наблюдалось помутнение. Реакция протекала в течение 16 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим хлороформом. Маточный раствор и фильтрат объединяли, на вакууме водоструйного насоса удаляли растворитель, выдерживали до постоянной массы, получали соединение **77** (выход 80 %).



Выход 80 % (в), 40 % (а), 30 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 252.0 – 252.1 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3Н, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 3.86 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC-4'}$), 3.96 (с, 3Н, $\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 6.69 (с, 1Н, CH-4), 6.98 (д, $J = 8.8$, 2Н, CH-3'',5''), 7.76 (д, $J = 8.8$, 2Н, CH-2'',6''), 7.98 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.0$, 1Н, CH-4'), 8.54 (д, $J = 2.0$, 1Н, CH-6'), 8.83 (д, $J = 8.8$, 1Н, CH-3'), 11.16 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 24.8 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 52.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 55.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-4'}}$), 97.1 (CH-4), 114.8 (CH-3'',5''), 118.5 (C-1'), 119.5 (C-1''), 121.7 (CH-3'), 123.4 (C-5'), 127.4 (CH-2'',6''), 128.4 (CH-6'), 131.8 (CH-4'), 140.9 (C-2'), 161.0 (C-4''), 161.4 (C-3), 167.2 (CH_3OCO), 168.9 (C-5), 170.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 366.1215 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 366.1210.

Метил 2-ацетиламино-5-(1-(1,4-тетразолил)-3-оксо-3-(4-метоксифенил)пропан-1-ил)бензоат (78)

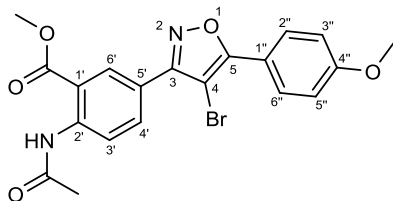


Выход 20 % (а), 30 % (б), белый аморфный порошок, т. пл. 114.5 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (с, 3Н, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 3.82 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC-4'}$), 3.90 (с, 3Н, $\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 5.85 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{-8}$), 7.00 (д, $J = 8.9$, 2Н, CH-3'',5''), 7.72 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.2$, 1Н, CH-4'), 7.94 (д, $J = 8.9$, 2Н, CH-2'',6''), 8.40 (д, $J = 2.2$, 1Н, CH-6'), 8.81 (д, $J = 8.9$, 1Н, CH-3'), 11.16 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$), 52.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$), 53.1 ($\text{CH}_2\text{-8}$), 55.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-4'}}$), 114.4 (CH-3'',5''), 115.1 (C-1), 117.4 (C-5), 120.8 (CH-3'), 126.3 (C-1'), 130.5 (CH-2',6'), 131.7 (CH-6), 133.6 (CH-4), 143.7 (C-2'), 154.4 (C-7), 164.7 (C-4''), 167.6 (CH_3OCO), 169.3 (CH_3CONH), 187.4 (C-5). Найдено, m/z : 409.1384 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 409.1381.

Метил 2-ацетиламино-5-(5-(4-метоксифенил)-4-бром-изоксазол-3-ил)бензоат (81)

К смеси 0.2 ммоль производного изоксазола **77** в 10 мл ацетонитрила добавляли 0.22 ммоль бромсукцинимид, 0.02 ммоль церийамоний нитрата и перемешивали при кипячении на магнитной мешалке. Реакция протекала в течение 8 часов, в процессе наблюдалось растворение исходной взвеси. Оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 20 часов. Наблюдалось выпадение осадка. Осадок отфильтровывали и экстрагировали хлороформом.

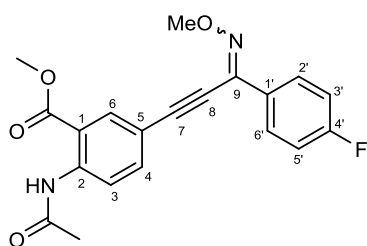
Хлороформ удаляли в вакууме водоструйного насоса и сушили сухой остаток до постоянной массы. Получали соединение **81** с выходом 70 %.



Выход 70 %, белый аморфный порошок, т. пл. 166.4 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.87 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC-4''}$), 3.94 (с, 3Н, CH_3OCO), 7.02 (д, $J = 8.8$, 2Н, CH-3'',5''), 8.00 (д, $J = 8.8$, 2Н, CH-2'',6''), 8.04 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.0$, 1Н, CH-4'), 8.55 (д, $J = 2.0$, 1Н, CH-6'), 8.86 (д, $J = 8.9$, 1Н, CH-3'), 11.18 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.5 (CH_3CONH), 52.5 (CH_3OCO), 55.3 (с, 3Н, $\text{CH}_3\text{OC-4''}$), 87.7 (C-Br-4), 114.2 (CH-3'',5''), 114.7 (C-1'), 119.1 (C-1''), 120.3 (CH-3'), 122.0 (C-5'), 128.6 (CH-2'',6''), 131.0 (CH-6'), 134.3 (CH-4'), 142.8 (C-2'), 160.6 (C-3), 161.3 (C-4''), 165.9 (C-5), 168.3 (CH_3OCO), 169.1 (CH_3CONH). Найдено, m/z : 444.0312 $[\text{M}]^{+}$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2\text{Br}$. Вычислено, m/z : 444.0315.

Метил 2-ацетиламино-5-(3-метоксиимин-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1ил)бензоат (**83**)

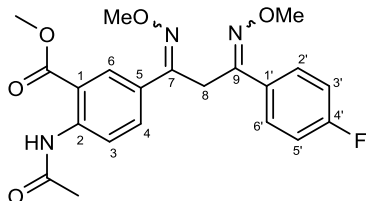
К смеси 2 ммоль гидрохлорида метоксиамина **82**, 2 ммоль безводного сульфата натрия, 2 ммоль пиридина в 20 мл метанола добавляли 1 ммоль алкинона **16** и перемешивали при кипячении на магнитной мешалке. Реакция протекала в течение 8 часов. Оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 20 часов. Выпавший осадок I отфильтровывали, экстрагировали хлороформом. В маточном растворе удаляли растворитель наполовину и убирали в морозильную камеру на 2 часа. Выпавший осадок II отфильтровывали, высушивали в вакууме водоструйного насоса и объединяли с сухим остатком экстракта осадка I. Образец, полученный такими процедурами, содержал соединение **83** и не требовал дальнейшей очистки. Маточный раствор от осадка II разбавляли двумя частями насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали 3x10 мл этилацетатом, сушили безводным сульфатом натрия, на вакууме водоструйного насоса удаляли растворитель. Сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2) с разделением фракций по R_f . Собирали фракцию с R_f 0.6 (CHCl_3), содержащую **83**, и фракцию с R_f 0.3 (CHCl_3), содержащую **84**. Суммарный выход соединения **83** составил 60 %, для соединения **84** выход составил 15 %.



Выход 60 %, белый аморфный порошок, т. пл. 126.5 – 126.8 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (с, 3Н, CH_3CONH), 3.94 (с, 3Н, CH_3OCO), 4.11 (с, 3Н, CH_3ONC), 7.08 (т, $J = 8.7$, 2Н, CH-3',5'), 7.73 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.0$, 1Н, CH-4), 7.87 (дд, $J = 8.7$, $J = 5.4$, 2Н, CH-2',6'), 8.26 (д, $J = 2.0$, 1Н, CH-6), 8.76 (д, $J = 8.8$, 1Н, CH-3), 11.17 (с, 1Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.3 (CH_3CONH), 52.4 (CH_3OCO), 63.0 (CH_3ONC), 79.0 (C-8), 99.9 (C-7), 114.6 (C-1), 115.3 (д, $J = 21.9$, CH-3',5'), 115.4 (C-5), 120.1 (CH-3), 128.2 (д, $J = 8.4$, CH-2',6'), 129.5 (д, $J = 3.2$, C-1'), 134.6

(CH-6), 137.7 (CH-4), 138.5 (C-9), 142.2 (C-2), 163.6 (д, $J = 250.4$, C-4'), 167.8 (CH₃OCO), 169.1 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 368.1169 [M]⁺. C₂₀H₁₇O₄N₂F. Вычислено, m/z : 368.1167.

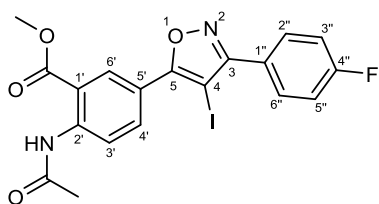
Метил 2-ацетиламино-5-(3-метоксиимин-3-(4-фторфенил)-1-метоксиимин-пропан-1-ил)бензоат (84)



Выход 15 %, белый аморфный порошок, т. пл. 143.6 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.21 (с, 3H, CH₃CONH), 3.90 (с, 3H, CH₃OCO), 3.96 (с, 3H, CH₃ONC), 3.97 (с, 3H, CH₃ONC), 4.20 (CH₂-8), 6.93 (т, $J = 8.5$, 2H, CH-3',5'), 7.44 (дд, $J = 8.5$, $J = 5.4$, 2H, CH-2',6'), 7.67 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4), 8.15 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6), 8.62 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 24.4 (CH₂-8), 25.4 (CH₃CONH), 52.3 (CH₃OCO), 62.0 (CH₃ONC), 62.0 (CH₃ONC), 114.3 (C-1), 115.1 (д, $J = 21.9$, CH-3',5'), 119.9 (CH-3), 128.2 (д, $J = 8.4$, CH-2',6'), 128.6 (CH-6), 128.8 (C-5), 130.8 (д, $J = 3.2$, C-1'), 132.4 (CH-4), 142.0 (C-2), 152.7 (CH₃ONC), 153.1 (CH₃ONC), 163.2 (д, $J = 248.8$, C-4'), 168.4 (CH₃OCO), 169.0 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 415.1536 [M]⁺. C₂₁H₂₂O₅N₃F. Вычислено, m/z : 415.1538.

Метил 2-ацетиламино-5-(3-(4-фторфенил)-4-иод-изоксазол-5-ил)бензоат (85)

К смеси 0.2 ммоль неопределённого метоксиимина **83** в 4 мл ацетонитрила добавляли 0.21 ммоль монохлорида иода и перемешивали при кипячении на магнитной мешалке. Реакция протекала в течение 4 часов, наблюдалось выпадение осадка. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, сухой остаток растворяли в 10 мл хлороформа и промывали 3x10 мл 10 % раствора тиосульфата натрия. Высушивали безводным сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы сухого остатка.



Выход 88 %, белый аморфный порошок, т. пл. 188.4 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.27 (с, 3H, CH₃CONH), 3.97 (с, 3H, CH₃OCO), 7.19 (т, $J = 8.8$, 2H, CH-3'',5''), 7.75 (дд, $J = 8.8$, $J = 5.4$, 2H, CH-2'',6''), 8.26 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'), 8.75 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'), 8.89 (д, $J = 8.9$, 1H, CH-3'). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 25.5 (CH₃CONH), 52.6 (CH₃OCO), 55.5 (C-4), 114.6 (C-1'), 115.7 (д, $J = 22.3$, CH-3'',5''), 120.2 (CH-3'), 121.0 (C-5'), 124.5 (д, $J = 3.3$, C-1''), 130.3 (CH-6'), 130.8 (д, $J = 8.6$, CH-2'',6''), 133.2 (CH-4'), 143.1 (C-2'), 163.7 (д, $J = 250.7$, C-4''), 163.8 (C-3), 167.5 (C-5), 168.0 (CH₃OCO), 169.2 (CH₃CONH). Найдено, m/z : 479.9980 [M]⁺. C₁₉H₁₄O₄N₂FI. Вычислено, m/z : 479.9977.

Синтез 5'-изоксазолпроизводных лаппаконитина из 5'-этиниллаппаконитина

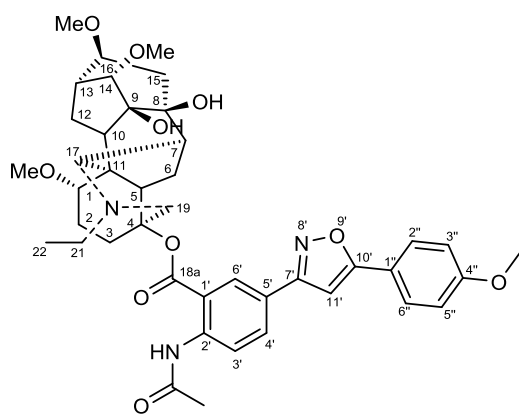
В токе аргона к смеси Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.005 ммоль), CuI (0.01 ммоль), PPh₃ (0.007 ммоль) в 3 мл бензола при перемешивании добавляли Et₃N (2 ммоль) и раствор свежеприготовленного

хлорангидрида карбоновой кислоты **12**, **13**, **69**, **86**, **87** (0.6 ммоль) в 2 мл бензола. При перемешивании и нагревании (температура бани 65°C) прикапывали раствор 5'-этиниллапаконитина **3** (0.5 ммоль) в 5 мл бензола в течение 1 ч. Нагревание продолжали 7 ч в инертной атмосфере, затем реакцию смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Добавляли 0.6 ммоль гидрохлорида гидроксилamina **80**, 1.5 ммоль основания Na₂CO₃, 7 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч (для продуктов, содержащих донорные 4-OMe и 3,4,5-(OMe)₃ группы, требовалось 16 ч кипячения для полного протекания реакции) с последующим перемешиванием без нагревания в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали CHCl₃ и объединяли фильтрат с маточным раствором. Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент CHCl₃ – EtOH, 50:1). Фракцию с R_f 0.5 (CHCl₃ – EtOH, 20:1) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой.

Синтез 5'-изоксазолилпроизводных лапаконитина из производных гидроксидигидроизоксазола

К раствору 0.17 ммоль производного гидроксидигидроизоксазола лапаконитина **93 – 95**, **97** в 4 мл бензола, добавляли 0.19 ммоль *n*-толуолсульфо кислоты моногидрата. Реакционную массу кипятили 6 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. К сухому остатку добавляли 10 мл хлороформа и промывали 3 раза раствором гидрокарбоната натрия. Раствор хлороформа сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой.

4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-метоксифенил)-изоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (**89**)

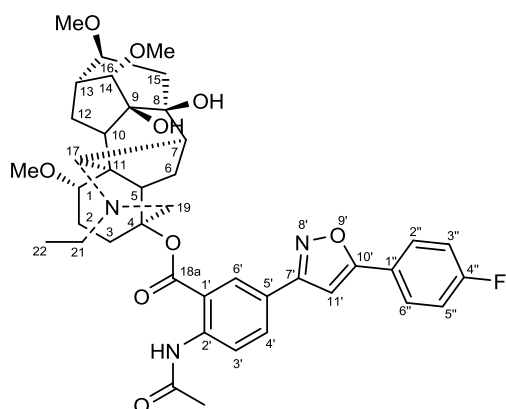


Выход 65 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 145.2 °C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (т, *J* = 7.1, 3H CH₃-22); 1.58 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.87 – 2.04 (м, 3H CH₂-3β, CH₂-12β, CH₂-15β); 2.10 (дд, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 1H, CH-10); 2.13 – 2.62 (м, 12H, CH₂-2β, CH-7, CH₂-2α, CH-13, CH₂-15α, CH-5, CH₂-12α, 21α, 19β, CH₂-21β, OH, CH₂-3α); 2.24 (с, 3H, CH₃CONH); 2.68 (дд, *J* = 14.8, *J* = 7.4, 1H, CH₂-6α);

2.99 (с, 1H, CH-17); 3.18 (дд, *J* = 10.2, *J* = 7.1, 1H, CH-1); 3.24 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.28 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.39 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.42 (д, *J* = 4.7, 1H, CH-14); 3.54 (д, *J*

= 11.4, 1H, CH-19 α); 3.57 (с, 1H, OH); 3.84 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{OC-4''}}$); 6.63 (с, 1H, CH-11'); 6.97 (д, $J = 8.9$, 2H, CH-3'',5''); 7.75 (д, $J = 8.9$, 2H, CH-2'',6''); 7.94 (дд, $J = 8.7$, $J = 1.6$, 1H, CH-4''); 8.32 (д, $J = 1.6$, 1H, CH-6''); 8.79 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3''); 11.18 (с, 1H, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{C(O)}}$); 26.1 (CH_2 -12); 26.7 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.2 (CH -13); 44.7 (CH_2 -15); 47.5 (CH -7); 48.0 (CH -5); 48.9 (CH_2 -21); 49.7 (CH -10); 51.0 (C-11); 55.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-4''}}$); 55.5 (CH_2 -19); 56.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-16}}$); 56.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-1}}$); 57.8 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-14}}$); 61.4 (CH -17); 75.5 (C-8); 78.4 (C-9); 82.8 (CH -16); 84.1 (CH -1); 85.4 (C-4); 90.0 (CH -14); 95.8 (CH -11'); 114.3 (CH -3'',5''); 115.9 (C-1'); 120.1 (C-1''); 120.5 (CH -3'); 123.3 (C-5'); 127.4 (CH -2'',6''); 129.1 (CH -6'); 132.5 (CH -4'); 142.7 (C-2'); 161.0 (C-4''); 161.6 (C-7'); 166.9 (C-18a); 169.1 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$); 170.4 (C-10'). Найдено m/z 726.3400 $[\text{M-OCH}_3]^+$. $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{N}_3$, Вычислено m/z 757.3569.

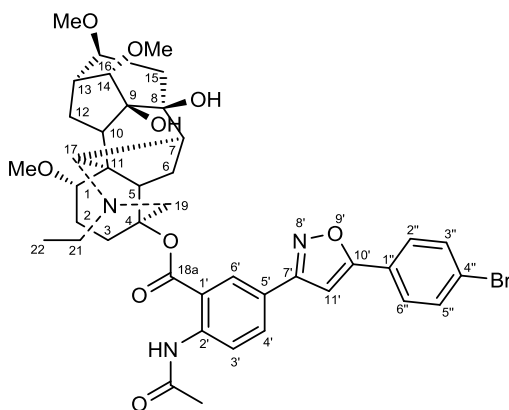
4 β -{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-фторфенил)-изоксазол-3''-ил)бензоат}-1 α ,14 α , 16 β -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (88)



Выход 73 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 147.7 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H CH_3 -22); 1.58 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6 β); 1.87 – 2.04 (м, 3H CH_2 -3 β , CH_2 -12 β , CH_2 -15 β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.13 – 2.62 (м, 12H, CH_2 -2 β , CH-7, CH_2 -2 α , CH-13, CH_2 -15 α , CH-5, CH_2 -12 α , 21 α , 19 β , CH_2 -21 β , OH, CH_2 -3 α); 2.24 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$); 2.68 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6 α); 2.99 (с, 1H, CH-

17); 3.18 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.24 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-1}$); 3.29 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-16}$); 3.39 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC-14}$); 3.42 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.54 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19 α); 3.57 (с, 1H, OH); 6.70 (с, 1H, CH-11'); 7.16 (т, $J = 8.8$, 2H, CH-3'',5''); 7.81 (дд, $J = 8.9$, $J = 5.3$, 2H, CH-2'',6''); 7.95 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4''); 8.32 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6''); 8.81 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3''); 11.18 (с, 1H, $\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$); 26.1 (CH_2 -12); 26.7 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.2 (CH -13); 44.7 (CH_2 -15); 47.5 (CH -7); 48.0 (CH -5); 48.9 (CH_2 -21); 49.7 (CH -10); 51.0 (C-11); 55.5 (CH_2 -19); 56.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-16}}$); 56.5 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-1}}$); 57.8 ($\underline{\text{CH}_3\text{OC-14}}$); 61.4 (CH -17); 75.5 (C-8); 78.4 (C-9); 82.8 (CH -16); 84.1 (CH -1); 85.4 (C-4); 90.0 (CH -14); 97.0 (CH -11'); 116.0 (C-1'); 116.1 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$, CH-3'',5''); 120.6 (CH-3'); 123.0 (C-5'); 123.6 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.2$ C-1''); 127.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$, CH-2'',6''); 129.1 (CH-6'); 132.5 (CH-4'); 142.8 (C-2'); 161.8 (C-7'); 163.7 (д, $^1J_{\text{CF}} = 251.1$, C-4''); 166.9 (C-18a); 169.1 ($\underline{\text{CH}_3\text{CONH}}$); 169.5 (C-10'). Найдено m/z 714.3200 $[\text{M-OCH}_3]^+$. $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}_3\text{F}$, Вычислено m/z 745.3369.

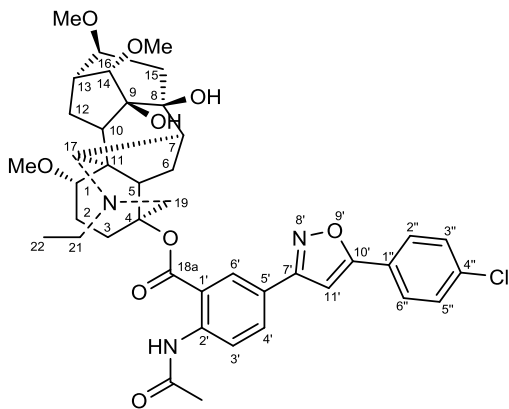
4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-бромфенил)-изоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (90)



Выход 70 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 152.4 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H CH_3 -22); 1.58 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6β); 1.87 – 2.04 (м, 3H CH_2 -3β, CH_2 -12β, CH_2 -15β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.13 – 2.62 (м, 12H, CH_2 -2β, CH-7, CH_2 -2α, CH-13, CH_2 -15α, CH-5, CH_2 -12α, 21α, 19β, CH_2 -21β, OH, CH_2 -3α); 2.24 (с, 3H, CH_3CONH); 2.68 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6α); 2.99

(с, 1H, CH-17); 3.18 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.24 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.28 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.29 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.39 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.42 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.54 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 3.57 (с, 1H, OH); 6.76 (с, 1H, CH-11'); 7.60 (д, $J = 8.5$, 2H, CH-3'',5''); 7.69 (д, $J = 8.5$, 2H, CH-2'',6''); 7.94 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'); 8.32 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.81 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.18 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 26.1 (CH_2 -12); 26.7 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.2 (CH-13); 44.7 (CH_2 -15); 47.5 (CH-7); 48.0 (CH-5); 48.9 (CH_2 -21); 49.7 (CH-10); 51.0 (C-11); 55.5 (CH_2 -19); 56.0 (CH_3OC -16); 56.5 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 61.4 (CH-17); 75.5 (C-8); 78.4 (C-9); 82.8 (CH-16); 84.1 (CH-1); 85.4 (C-4); 90.0 (CH-14); 97.7 (CH-11'); 116.1 (C-1'); 120.7 (CH-3'); 122.9 (C-5'); 124.6 (C-4''); 126.2 (C-1''); 127.3 (CH-2'',6''); 129.0 (CH-6'); 132.1 (CH-3'',5''); 132.4 (CH-4'); 142.8 (C-2'); 161.9 (C-7'); 166.9 (C-18a); 169.0 (CH_3CONH); 169.2 (C-10'). Найдено m/z 774.2380 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}_3\text{Br}$, Вычислено m/z 805.2568.

4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-хлорфенил)-изоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (98)

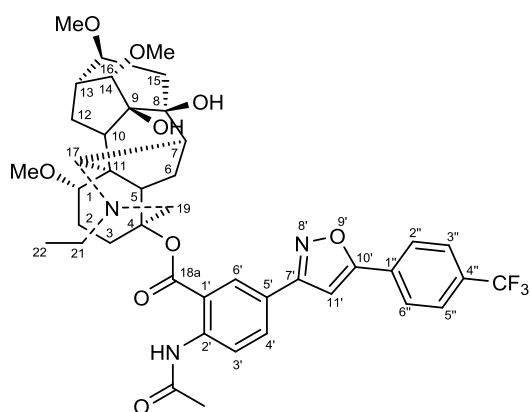


Выход 75 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 148.0 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H CH_3 -22); 1.58 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6β); 1.87 – 2.04 (м, 3H CH_2 -3β, CH_2 -12β, CH_2 -15β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.13 – 2.62 (м, 12H, CH_2 -2β, CH-7, CH_2 -2α, CH-13, CH_2 -15α, CH-5, CH_2 -12α, 21α, 19β, CH_2 -21β, OH, CH_2 -3α); 2.24 (с, 3H, CH_3CONH); 2.68 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6α); 2.99 (с, 1H, CH-17); 3.18 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.24 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.28 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.29 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.39 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.42 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.54 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 3.57 (с, 1H, OH); 6.76 (с, 1H, CH-11'); 7.45 (д, $J =$

4.7, 1H, CH-14); 7.94 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4'); 8.32 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.81 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.18 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 26.1 (CH_2 -12); 26.7 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.2 (CH-13); 44.7 (CH_2 -15); 47.5 (CH-7); 48.0 (CH-5); 48.9 (CH_2 -21); 49.7 (CH-10); 51.0 (C-11); 55.5 (CH_2 -19); 56.0 (CH_3OC -16); 56.5 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 61.4 (CH-17); 75.5 (C-8); 78.4 (C-9); 82.8 (CH-16); 84.1 (CH-1); 85.4 (C-4); 90.0 (CH-14); 97.7 (CH-11'); 116.1 (C-1'); 120.7 (CH-3'); 122.9 (C-5'); 124.6 (C-4''); 126.2 (C-1''); 127.3 (CH-2'',6''); 129.0 (CH-6'); 132.1 (CH-3'',5''); 132.4 (CH-4'); 142.8 (C-2'); 161.9 (C-7'); 166.9 (C-18a); 169.0 (CH_3CONH); 169.2 (C-10'). Найдено m/z 774.2380 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}_3\text{Cl}$, Вычислено m/z 805.2568.

8.4, 2H, CH-3",5"); 7.76 (д, $J = 8.4$, 2H, CH-2",6"); 7.94 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4"); 8.32 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6"); 8.81 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.18 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.1 (CH₂-12); 26.7 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.2 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.5 (CH-7); 48.0 (CH-5); 48.9 (CH₂-21); 49.7 (CH-10); 51.0 (C-11); 55.5 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.5 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.5 (C-8); 78.4 (C-9); 82.8 (CH-16); 84.1 (CH-1); 85.4 (C-4); 90.0 (CH-14); 97.7 (CH-11'); 116.1 (C-1'); 120.7 (CH-3'); 122.9 (C-5'); 125.6 (C-1"); 127.0 (CH-2",6"); 129.0 (CH-6"); 129.1 (CH-3",5"); 132.3 (CH-4'); 136.1 (C-4"); 142.8 (C-2'); 161.7 (C-7'); 166.9 (C-18a); 169.0 (CH₃CONH); 169.3 (C-10'). Найдено m/z 730.2892 [M-OCH₃]⁺. C₄₀H₄₅O₈N₃Cl, Вычислено m/z 761.3074.

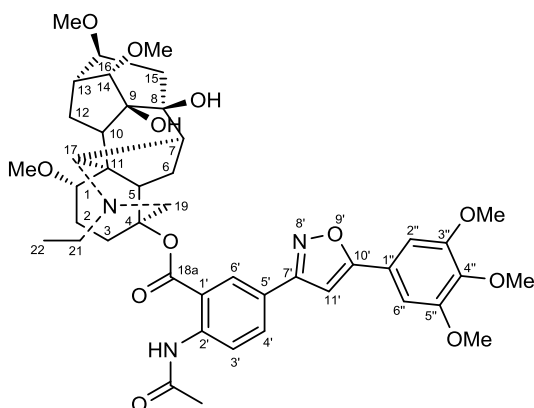
4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-трифторфенил)-изоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (91)



Выход 80 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 134.8 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H CH₃-22); 1.58 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH₂-6β); 1.87 – 2.04 (м, 3H CH₂-3β, CH₂-12β, CH₂-15β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH-10); 2.13 – 2.62 (м, 12H, CH₂-2β, CH-7, CH₂-2α, CH-13, CH₂-15α, CH-5, CH₂-12α, 21α, 19β, CH₂-21β, OH, CH₂-3α); 2.24 (с, 3H, CH₃CONH); 2.68 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH₂-6α); 2.99 (с, 1H, CH-17); 3.18 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-

1); 3.24 – 3.33 (м, 1H, CH-16); 3.28 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.29 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.39 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.42 (д, $J = 4.7$, 1H, CH-14); 3.54 (д, $J = 11.4$, 1H, CH-19α); 3.57 (с, 1H, OH); 6.85 (с, 1H, CH-11'); 7.73 (д, $J = 6.7$, 2H, CH-3",5"); 7.94 (д, $J = 6.7$, 2H, CH-2",6"); 7.95 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-4"); 8.33 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6"); 8.82 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.15 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 24.0 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.1 (CH₂-12); 26.7 (CH₂-2); 31.7 (CH₂-3); 36.2 (CH-13); 44.7 (CH₂-15); 47.5 (CH-7); 48.0 (CH-5); 48.9 (CH₂-21); 49.7 (CH-10); 51.0 (C-11); 55.5 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.5 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.4 (CH-17); 75.5 (C-8); 78.4 (C-9); 82.8 (CH-16); 84.1 (CH-1); 85.4 (C-4); 90.0 (CH-14); 98.7 (CH-11'); 116.1 (C-1'); 120.7 (CH-3'); 122.7 (C-5'); 123.6 (к, ¹ $J_{CF} = 272.4$, CF₃-4"); 126.0 (к, ³ $J_{CF} = 3.8$, CH-3",5"); 126.1 (CH-2",6"); 129.2 (CH-6"); 130.4 (C-1"); 131.9 (к, ² $J_{CF} = 33.1$, CH-4"); 132.5 (CH-4'); 143.0 (C-2'); 161.9 (C-7'); 166.8 (C-18a); 168.8 (C-10'). 169.0 (CH₃CONH). Найдено m/z 764.3150 [M-OCH₃]⁺. C₄₁H₄₅O₈N₃F₃, Вычислено m/z 795.3337.

4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(3,4,5-триметоксифенил)-изоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (92)



Выход 75 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 147.4 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (т, $J = 7.1$, 3H CH_3 -22); 1.58 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6 β); 1.87 – 2.04 (м, 3H CH_2 -3 β , CH_2 -12 β , CH_2 -15 β); 2.10 (дд, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 1H, CH -10); 2.13 – 2.62 (м, 12H, CH_2 -2 β , CH -7, CH_2 -2 α , CH -13, CH_2 -15 α , CH -5, CH_2 -12 α , 21 α , 19 β , CH_2 -21 β , OH, CH_2 -3 α); 2.24 (с, 3H, CH_3CONH); 2.68 (дд, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 1H, CH_2 -6 α);

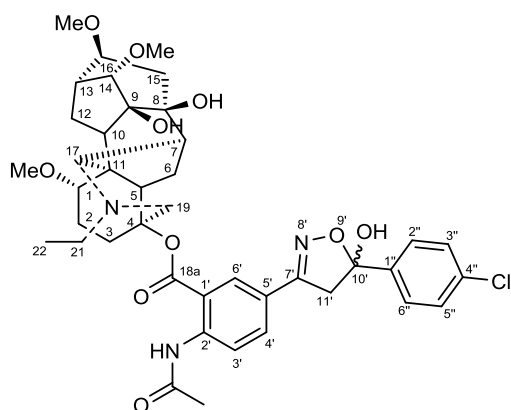
2.99 (с, 1H, CH -17); 3.18 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH -1); 3.24 – 3.33 (м, 1H, CH -16); 3.28 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.29 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.39 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.42 (д, $J = 4.7$, 1H, CH -14); 3.50 (с, 1H, OH); 3.52 (д, $J = 11.4$, 1H, CH -19 α); 3.89 (с, 3H, CH_3OC -4''); 3.93 (с, 6H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}$ -3'',5''); 6.68 (с, 1H, CH -11'); 7.04 (с, 2H, CH -2'',6''); 7.92 (дд, $J = 8.7$, $J = 1.6$, 1H, CH -4'); 8.37 (д, $J = 1.6$, 1H, CH -6'); 8.80 (д, $J = 8.8$, 1H, CH -3'); 11.12 (с, 1H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 24.0 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 26.1 (CH_2 -12); 26.7 (CH_2 -2); 31.7 (CH_2 -3); 36.2 (CH -13); 44.7 (CH_2 -15); 47.5 (CH -7); 48.0 (CH -5); 48.9 (CH_2 -21); 49.7 (CH -10); 51.0 (C -11); 55.6 (CH_2 -19); 56.0 (CH_3OC -16); 56.3 ($(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}$ -3'',5''); 56.4 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 60.9 (CH_3OC -4''); 61.4 (CH -17); 75.5 (C -8); 78.4 (C -9); 82.8 (CH -16); 84.1 (CH -1); 85.4 (C -4); 90.0 (CH -14); 97.0 (CH -11'); 103.4 (CH -2'',6''); 116.2 (C -1'); 120.6 (CH -3'); 122.7 (C -1''); 123.2 (C -5'); 129.2 (CH -6'); 132.5 (CH -4'); 140.0 (C -4''); 142.8 (C -2'); 153.6 (CH -3'',5''); 161.8 (C -7'); 166.9 (C -18a); 169.1 (CH_3CONH); 170.3 (C -10'). Найдено m/z 786.3600 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{O}_{11}\text{N}_3$. Вычислено m/z 817.3780.

Синтез 5'-гидроксидигидроизоксазолилпроизводных лаппаконитина из 5'-этиниллаппаконитина

В токе аргона к смеси $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.005 ммоль), CuI (0.01 ммоль), PPh_3 (0.007 ммоль) в 3 мл бензола при перемешивании добавляли Et_3N (2 ммоль) и раствор свежеприготовленного хлорангидрида карбоновой кислоты **12**, **69**, **86**, **96** (0.6 ммоль) в 2 мл бензола. При перемешивании и нагревании (температура бани 65°C) прикапывали раствор 5'-этиниллаппаконитина **3** (0.5 ммоль) в 5 мл бензола в течение 1 ч. Нагревание продолжали 7 ч в инертной атмосфере, затем реакцию смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Добавляли 0.6 ммоль гидрохлорида гидроксиламина **80**, 1.5 ммоль основания NEt_3 , 7 мл *изо*-пропанола. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч с последующим перемешиванием без нагревания в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали CHCl_3 и объединяли фильтрат с маточным

раствором. Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$, 50:1). Фракцию с R_f 0.2 ($\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$, 20:1) собирали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток сушили в вакууме масляного насоса при нагревании кипящей водой.

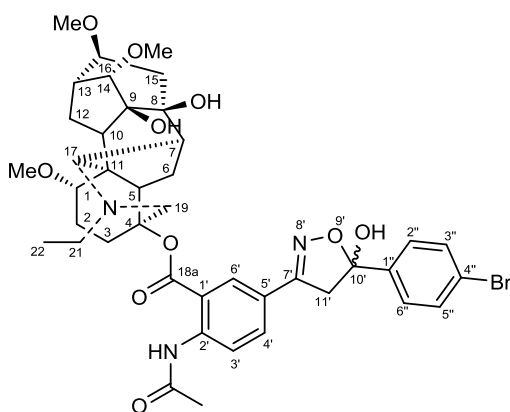
(5''R, 5''S)-4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-хлорфенил), 5''-гидроксидигидроизоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (97)



Выход 77 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 165.5 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08, 1.10 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.47, 1.50 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6β); 1.69 – 2.67 (м, 17H, CH_2 -3β, CH_2 -12β, CH_2 -15β, CH -10, CH_2 -2β, CH -7, CH_2 -2α, CH -13, CH_2 -15α, CH -5, CH_2 -12α, 21α, 19β, CH_2 -21β, OH, CH_2 -3α, CH_2 -6α); 2.21, 2.22 (с, 3H, CH_3CONH); 2.95 (с, 1H, CH -17); 3.12, 3.16 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH -1); 3.22 – 3.31 (м, 2H, CH -16, OH); 3.25, 3.26 (с, 3H, CH_3OC -1); 3.27, 3.28 (с, 3H, CH_3OC -16); 3.33, 3.35 (с, 3H, CH_3OC -14); 3.30 – 3.42 (м, 2H, OH, CH -14); 3.46 – 3.70 (м, 3H, CH -19α, CH_2 -11'); 4.67 (с. уш., 1H, OH); 7.31, 7.34 (д, $J = 8.6$, 2H, CH -3'', 5''); 7.55, 7.56 (д, $J = 8.6$, 2H, CH -2'', 6''); 7.76, 7.79 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH -4'); 7.95, 8.02 (д, $J = 2.2$, 1H, CH -6'); 8.64, 8.66 (д, $J = 8.8$, 1H, CH -3'); 11.13 (1H, с, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH_3 -22); 23.844, 23.889 (CH_2 -6); 25.5 (CH_3CONH); 25.926, 26.054 (CH_2 -12); 26.639, 26.668 (CH_2 -2); 31.325, 31.652 (CH_2 -3); 35.999, 36.036 (CH -13); 44.650, 44.673 (CH_2 -15); 47.304, 47.349 (CH -7); 47.827, 48.061 (CH -5); 48.505, 48.748 (CH_2 -21); 48.810, 48.843 (CH_2 -11'); 49.281, 49.554 (CH -10); 50.723, 50.878 (C-11); 55.2 (CH_2 -19); 56.0 (CH_3OC -16); 56.414, 56.456 (CH_3OC -1); 57.8 (CH_3OC -14); 61.365, 61.427 (CH -17); 75.475, 75.632 (C-8); 78.414, 78.632 (C-9); 82.655, 82.698 (CH -16); 83.789, 83.958 (CH -1); 85.326, 85.411 (C-4); 89.827, 89.879 (CH -14); 107.285, 107.315 (C-10'); 115.339, 115.643 (C-1'); 120.031, 120.256 (CH -3'); 122.947, 123.069 (C-5'); 127.248, 127.294 (CH -2'', 6''); 128.432, 128.458 (CH -3'', 5''); 129.123, 129.248 (CH -6'); 131.853, 132.003 (CH -4'); 134.6 (C-4''); 139.188, 139.260 (C-1''); 142.882, 142.986 (C-2'); 155.970, 156.107 (C-7'); 166.539, 166.636 (C-18a); 169.331, 169.359 (CH_3CONH). Найдено m/z 748.2970 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{O}_9\text{N}_3\text{Cl}$. Вычислено m/z 779.3179.

(5''R, 5''S)-4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-бромфенил), 5''-гидроксидигидроизоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α, 16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (94)

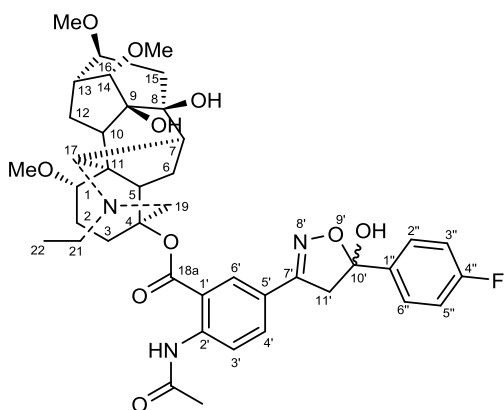
Выход 79 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 178.3 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.09, 1.10 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3 -22); 1.49, 1.50 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH_2 -6β); 1.79 – 2.67 (м, 17H, CH_2 -3β, CH_2 -12β, CH_2 -15β, CH -10, CH_2 -2β, CH -7, CH_2 -2α, CH -13,



CH₂-15 α , CH-5, CH₂-12 α , 21 α , 19 β , CH₂-21 β , OH, CH₂-3 α , CH₂-6 α); 2.21, 2.22 (с, 3H, CH₃CONH); 2.97 (с, 1H, CH-17); 3.13, 3.17 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.22 – 3.31 (м, 2H, CH-16, OH); 3.25, 3.26 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.27, 3.28 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.33, 3.35 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.30 – 3.42 (м, 2H, OH, CH-14); 3.46 – 3.70 (м, 3H, CH-19 α , CH₂-11'); 4.41 (с. уш., 1H, OH); 7.43 – 7.66 (м, 4H, CH-3'', 5'', 2'', 6''); 7.77, 7.79 (дд, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 1H, CH-

4'); 8.00 8.06 (д, $J = 2.2$, 1H, CH-6'); 8.66, 8.68 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.11 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (CH₃-22); 23.844, 23.889 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 25.926, 26.054 (CH₂-12); 26.639, 26.668 (CH₂-2); 31.520, 31.740 (CH₂-3); 36.226, 36.259 (CH-13); 44.705, 44.733 (CH₂-15); 47.488, 47.517 (CH-7); 47.936, 48.091 (CH-5); 48.620, 48.780 (CH₂-21); 48.8 (CH₂-11'); 49.484, 49.685 (CH-10); 50.895, 51.009 (C-11); 55.4 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.327, 56.354 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.290, 61.331 (CH-17); 75.517, 75.630 (C-8); 78.466, 78.619 (C-9); 82.749, 82.779 (CH-16); 83.857, 83.979 (CH-1); 85.447, 85.509 (C-4); 89.974, 90.011 (CH-14); 107.353, 107.371 (C-10'); 115.576, 115.792 (C-1'); 120.204, 120.360 (CH-3'); 122.9 (C-4''); 123.031, 123.114 (C-5'); 127.540, 127.578 (CH-2'',6''); 129.174, 129.256 (CH-6'); 131.467, 131.483 (CH-3'',5''); 131.953, 132.064 (CH-4'); 139.770, 139.820 (C-1''); 142.988, 143.043 (C-2'); 155.990, 156.089 (C-7'); 166.602, 166.665 (C-18a); 169.195, 169.216 (CH₃CONH). Найдено m/z 792.2469 [M-OCH₃]⁺. C₄₀H₄₇O₉N₃Br. Вычислено m/z 823.2674.

(5''R, 5''S)-4 β -{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-фторфенил), 5''-гидрокси)дигидроизоксазол-3''-ил}бензоат}-1 α ,14 α , 16 β -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (93)

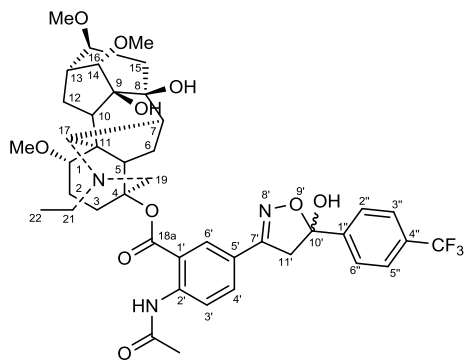


Выход 70 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 162.6 °C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.09 , 1.10 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₃-22); 1.49 , 1.53 (дд, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 1H, CH₂-6 β); 1.82 – 2.67 (м, 17H, CH₂-3 β , CH₂-12 β , CH₂-15 β , CH-10, CH₂-2 β , CH-7, CH₂-2 α , CH-13, CH₂-15 α , CH-5, CH₂-12 α , 21 α , 19 β , CH₂-21 β , OH, CH₂-3 α , CH₂-6 α); 2.22 (с, 3H, CH₃CONH); 2.98 (с, 1H, CH-17); 3.15, 3.17 (дд, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1H, CH-1); 3.24 – 3.32 (м, 2H, CH-16, OH); 3.26 , 3.27 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.28 , 3.29

(с, 3H, CH₃OC-16); 3.36 , 3.37 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.35 – 3.43 (м, 2H, OH, CH-14); 3.48 – 3.67 (м, 3H, CH-19 α , CH₂-11'); 4.00, 4.07 (с. уш., 1H, OH); 7.05, 7.06 (т, $J = 8.5$, 2H, CH-3'', 5''); 7.61, 7.62 (дд, $J = 8.5$, $J = 5.5$, 2H, CH-2'', 6''); 7.78, 7.80 (дд, $J = 8.8$, $J = 1.8$, 1H, CH-4'); 8.05, 8.09 (д, $J = 1.8$, 1H, CH-6'); 8.69, 8.70 (д, $J = 8.8$, 1H, CH-3'); 11.13 (1H, с, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125

МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (CH₃-22); 23.941, 23.968 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 26.116, 26.176 (CH₂-12); 26.7 (CH₂-2); 31.622, 31.784 (CH₂-3); 36.3 (CH-13); 44.8 (CH₂-15); 47.524, 47.558 (CH-7); 47.968, 48.070 (CH-5); 48.7 (CH₂-21); 48.8 (CH₂-11'); 49.578, 49.724 (CH-10); 50.970, 51.050 (C-11); 55.5 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.329, 61.351 (CH-17); 75.545, 75.619 (C-8); 78.478, 78.584 (C-9); 82.790, 82.812 (CH-16); 83.932, 84.025 (CH-1); 85.513, 85.602 (C-4); 90.033, 90.055 (CH-14); 107.421, 107.439 (C-10'); 115.3 (д, ²*J*_{CF} = 22.0 CH-3'',5''); 115.680, 115.821 (C-1'); 120.290, 120.399 (CH-3'); 123.154, 123.206 (C-5'); 127.689, 127.734 (д, ³*J*_{CF} = 8.5, CH-2'',6''); 129.163, 129.233 (CH-6'); 132.053, 132.122 (CH-4'); 136.6 (C-1''); 143.036, 143.066 (C-2'); 156.093, 156.176 (C-7'); 162.9 (д, ¹*J*_{CF} = 248.1, C-4''); 166.679, 166.721 (C-18a); 169.2 (CH₃CONH). Найдено *m/z* 732.3264 [M-OCH₃]⁺. C₄₀H₄₇O₉N₃F. Вычислено *m/z* 763.3475.

(5''R, 5''S)-4β-{2'-Ацетиламино-5'-(5''-(4-трифторметил)фенил), 5''-гидроксидигидроизоксазол-3''-ил)бензоат}-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (95)



Выход 80 %, жёлтый аморфный порошок, т. пл. 167.5 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.09, 1.10 (т, *J* = 7.1, 3H, CH₃-22); 1.49, 1.52 (дд, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 1H, CH₂-6β); 1.76 – 2.73 (м, 17H, CH₂-3β, CH₂-12β, CH₂-15β, CH-10, CH₂-2β, CH-7, CH₂-2α, CH-13, CH₂-15α, CH-5, CH₂-12α, 21α, 19β, CH₂-21β, OH, CH₂-3α, CH₂-6α); 2.22, 2.23 (с, 3H, CH₃CONH); 2.97 (с, 1H, CH-17); 3.13, 3.18 (дд, *J* =

10.2, *J* = 7.1, 1H, CH-1); 3.22 – 3.31 (м, 2H, CH-16, OH); 3.25, 3.26 (с, 3H, CH₃OC-1); 3.27, 3.28 (с, 3H, CH₃OC-16); 3.34, 3.35 (с, 3H, CH₃OC-14); 3.32 – 3.46 (м, 2H, OH, CH-14); 3.48 – 3.73 (м, 3H, CH-19α, CH₂-11'); 4.44 (с. уш. 1H, OH); 7.60 – 7.70 (м, 2H, CH-3''',5'''); 7.72 – 7.84 (м, 3H, CH-4', CH-2''',6'''); 8.00, 8.05 (д, *J* = 2.2, 1H, CH-6'); 8.68, 8.70 (д, *J* = 8.8, 1H, CH-3'); 11.16 (с, 1H, CH₃CONH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (CH₃-22); 23.820, 23.886 (CH₂-6); 25.5 (CH₃CONH); 25.902, 26.028 (CH₂-12); 26.6 (CH₂-2); 31.315, 31.616 (CH₂-3); 36.3 (CH-13); 44.8 (CH₂-15); 47.524, 47.558 (CH-7); 47.840, 48.107 (CH-5); 48.7 (CH₂-21); 48.8 (CH₂-11'); 49.298, 49.560 (CH-10); 50.735, 50.874 (C-11); 55.5 (CH₂-19); 56.0 (CH₃OC-16); 56.4 (CH₃OC-1); 57.8 (CH₃OC-14); 61.322, 61.390 (CH-17); 75.465, 75.665 (C-8); 78.424, 78.640 (C-9); 82.631, 82.670 (CH-16); 83.758, 83.921 (CH-1); 85.340, 85.370 (C-4); 89.784, 89.838 (CH-14); 107.147, 107.174 (C-10'); 115.391, 115.641 (C-1'); 120.060, 120.260 (CH-3'); 122.4 (к, ¹*J*_{CF} = 272.4 CF₃C-4''); 122.864, 122.976 (C-5'); 125.2 (к, ³*J*_{CF} = 3.8, CH-3''',5'''); 126.3 (CH-2''',6'''); 129.127, 129.200 (CH-6'); 130.627, 130.683 (к, ²*J*_{CF} = 33.1, C-4''); 131.831, 131.930 (CH-4'); 142.857, 142.938 (C-2'); 144.580, 144.670 (C-1''); 155.801, 155.903 (C-7'); 166.487, 166.554 (C-20); 169.4 (CH₃CONH). Найдено *m/z* 795.3336 [M-H₂O]⁺, C₄₂H₄₈O₉N₃F₃, Вычислено *m/z* 813.3443.

Основные результаты и выводы

1. Кросс-сочетание метил-5-(этинил)антранилата с хлорангидридами бензойных или коричных кислот в условиях реакции Соногаширы приводит к соответствующим α , β -ацетиленовым кетонам, конденсацией которых с амидинами синтезировали 2,4,6-тризамещенные пиримидины. Установлено, что выход целевых соединений существенно зависит от природы каталитической системы и основания.

2. Предложен метод получения алкинонов лаппаконитина, содержащих фрагменты бензойной кислоты реакцией 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами бензойных кислот. Конденсацией с амидинами или гуанидином синтезировали соединения гибридной структуры, содержащие фрагменты дитерпенового алкалоида лаппаконитина и пиримидина, 2-(пиридин-3-ил)пиримидина или 2,2'-биспиримидина. Показана возможность получения гибридных структур "one-pot" методом.

3. Изучены условия карбонилирования-кросс-сочетания иодпроизводных антраниловой кислоты и лаппаконитина с фенилацетиленом в присутствии источника СО. Найдено, что удобными условиями формирования α , β -ацетиленовых кетонов является использование гексакарбонила молибдена в качестве источника оксида углерода, ди(1-адамантил)бензилфосфоний бромида в качестве лиганда и хлорида палладия в качестве источника палладия.

4. Предложены региоселективные пути синтеза 4-галогензамещенных региоизомерных изоксазолов, содержащих фрагменты метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты в положениях С-3 или С-5 изоксазольного цикла. Циклоконденсация/дегидратация субстрата с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии карбоната натрия в ацетонитриле с последующим окислительным бромированием приводит к 4-бром-3-антранилзамещенному изоксазолу. Превращение инона в инон-О-метилоксим и последующая реакция с монохлоридом иода позволяет синтезировать 4-иод-5-антранилзамещенные изоксазолы.

5. Разработаны подходы к одnoreакторному варианту синтеза производных лаппаконитина, содержащих 3,5-дизамещенный фрагмент изоксазола из 5'-этиниллаппаконитина.

6. На базе медицинского факультета НГУ, НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБУН ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины и лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН осуществлено первичное тестирование новых соединений в опытах *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Выявлены перспективные ингибиторы роста опухолевых клеток человека. В ряду пиримидинилпроизводных лаппаконитина найдены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего изучения анальгетической активности.

Список литературы

-
- 1 Najera, C., Sydnes, L.K., Yus, M. Conjugated Ynones in Organic Synthesis // *Chem. Rev.* – 2019. – V. 119. – P. 11110-11244.
 - 2 Li, Y., Yu, J., Bi, Y., Yan, G., Huang, D. Tandem Reactions of Ynones: via Conjugate Addition of Nitrogen-, Carbon-, Oxygen-, Boron-, Silicon-, Phosphorus-, and Sulfur-Containing Nucleophiles // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361. – P. 4839-4881.
 - 3 Albano, G., Aronica, L.A. Acyl Sonogashira Cross-Coupling: State of the Art and Application to the Synthesis of Heterocyclic Compounds // *Catalysts* – 2019. – V. 10. – N. 1. – # 25₁₋₃₆.
 - 4 Whittaker, R.E., Dermenci, A., Dong, G. Synthesis of Ynones and Recent Application in Transition-Metal-Catalyzed Reactions // *Synthesis*. – 2016. – V. 48. – P. 161-183.
 - 5 Li, H., Cheng, P., Jiang, L., Yang, J., Zu, L. Bio-Inspired Fragmentations: Rapid Assembly of Indolones, 2-Quinolinones, and (–)-Goniomitine // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – P. 2754-2757.
 - 6 Muller, T., Willy, B. Consecutive multi-component syntheses of heterocycles via palladium-copper catalyzed generation of alkynones // *ARKIVOC*. – 2008. (i) – P. 195-208.
 - 7 Gotzunger, A.C., Thebeling, F.A., Hoppe, C., Muller, T. One-Pot Coupling–Coupling–Cyclocondensation Synthesis of Fluorescent Pyrazoles // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – N. 21. – P. 10328-11338.
 - 8 Miller, R.D., Reiser, O. The Synthesis of Electron Donor-acceptor Substituted Pyrazoles // *J. Heterocyclic Chem.* – 1993. – V. 30. – N. 3. – P. 755-763.
 - 9 Bishop, B.C., Brands, K.J., Gibb, A.D., Kennedy, D.J. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Substituted Pyrazoles from Acetylenic Ketones and Hydrazines // *Synthesis*. – 2004. – N. 1. – P. 43-52.
 - 10 Savelev, V.A., Kotova, A.A., Rybalova, T.V., Shults, E.E. Regioselective synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles containing an anthranilic acid motif // *Chem. Heterocyclic Compd.* – 2019. – V. 55. – N. 10. – P. 943-955.
 - 11 Sengee, M., Sydnes, L. K. Synthesis. Michael Addition of Various Nitrogen and Oxygen Nucleophiles to 1,1-Diethoxybut-3-yn-2-one // *Synthesis*. – 2011. – N. 23. – P. 3899-3907.
 - 12 Martins, M.A.P., Emmerich, D.J., Pereira, C.M.P., Cunico, W., Rossato, M., Zanatta, N., Bonacorso, H.G. Synthesis of new halo-containing acetylenes and their application to the synthesis of azoles // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – N. 25. – P. 4935-4938.
 - 13 Ji, G., Wang, X., Zhang, S., Xu, Y., Ye, Y., Li, M., Zhang, Y., Wang, J. Synthesis of 3-trifluoromethylpyrazoles via trifluoromethylation/cyclization of α,β -alkynic hydrazones using a hypervalent iodine reagent // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 4361-4363.

14 Li, S., Li, Z., Peng, D., Li, Y., Zhu, J., Xie, H., Yuan, Y., Chen, Z., Wu, Y. Au(I)-Catalyzed Synthesis of 5-Bromodifluoromethyl Pyrazoles from Fluorinated Alkynyl Ketones and Hydrazine // *Chin. J. Chem.* – 2011. – V. 29. – N. 12. – P. 2695-2701.

15 Hsieh, M.T., Kuo, S.C., Lin, H.C. Solvent- and Transition Metal Catalyst-Dependent Regioselectivity in the [3+2] Cyclocondensation of Trifluoromethyl- α,β -ynones with Hydrazines: Switchable Access to 3- and 5-Trifluoromethyl-pyrazoles // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – N. 4. – P. 683-689.

16 Hsieh, M.T., Kuo, S.C., Lin, H.C. Synthesis of fluzolate via the application of regioselective [3+2] cyclocondensation and nucleophilic substitution-cyclization strategies // *Tetrahedron.* – 2016. – V. 72. – N. 39. – P. 5880-5885.

17 Muzalevskiy, V. M., Rulev, A. Yu., Romanov, A. R., Kondrashov, E. V., Ushakov, I. A., Chertkov, V. A., Nenajdenko, V. G. // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 14. – P. 7200-7214.

18 Голованов, А.А., Один, И.С., Вологжанина, А.В., Воронова, Е.Д., Аношина, О.С., Бекин, В.В. СИНТЕЗ ИЗОКСАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5 – ДИГИДРО-1H-ПИРАЗОЛА // *Журн. Орган. Химии.* – 2017. – Т. 53. – №. 4. – С. 1629-1631.

19 Голованов, А.А., Затынацкий, Е.А., Один, И.С., Дорогов, М.В., Викарчук, А.А. КОНДЕНСАЦИЯ 5-ФЕНИЛПЕНТ-1-ЕН-4-ИН-3-ОНА С АРИЛГИДРАЗИНАМИ // *Журн. Орган. Химии.* – 2018. – Т. 54. – №. 4. – С. 657-659.

20 Shiroodi, R.K., Soltani, M., Gevorgyan, V. Gold-Catalyzed 1,3-Transposition of Ynones // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – N. 28. – P. 9882-9885.

21 Narigae, R., Moriyama, K., Togo, H. Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines, and Hydroxylamine // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – N. 5. – P. 2049-2058.

22 Jeyaveeran, J.C., Praveen, C., Arun, Y., Prince, A.A.M., Perumal, P.T. Cycloisomerization of acetylenic oximes and hydrazones under gold catalysis: Synthesis and cytotoxic evaluation of isoxazoles and pyrazoles // *J. Chem. Sci.* – 2016. – V. 128. – N. 1. – P. 73-83.

23 Xie, M., Li, M., Liu, C., Zhang, J., Feng, C. Facile Regioselective Synthesis of 5-Hydroxy-4,5-dihydroisoxazoles from Acetylenic Ketones // *J. Heterocyclic Chem.* – 2012. – V. 49. – N. 6. – P. 1462-1465.

24 Sobenina, L.N., Tomilin, D.N., Gotsko, M.D., Ushakov, I.A., Mikhaleva, A.I., Trofimov, B.A. From 4,5,6,7-tetrahydroindoles to 3- or 5-(4,5,6,7-tetrahydroindol-2-yl)isoxazoles in two steps: a regioselective switch between 3- and 5-isomers // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – P. 5168-5174.

25 He, Y., Xie, Y., Wang, Y., Bin, X., Hu, D., Wang, H., Pan, Y. TEMPO-catalyzed synthesis of 5-substituted isoxazoles from propargylic ketones and TMSN₃ // *RSC Adv.* – 2016. – V. 64. – N. 6. – P. 58988-58993.

26 Kumar, G.R., Kumar, Y.K., Reddy M,S. A direct access to isoxazoles from ynones using trimethylsilyl azide as amino surrogate under metal/catalyst free conditions // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – P. 6589-6592.

27 Willy, B., Rominger, F., Müller, T. Novel Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Isoxazoles by a Three-Component Coupling–Cycloaddition Sequence // *Synthesis.* – 2008. – N. 2. – P. 293-303.

28 Shen, J., Cheng, G., Cui, X. «One pot» regiospecific synthesis of polysubstituted pyrroles from benzylamines and ynones under metal free conditions // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – P. 10641-10643.

29 Golubev, P.R., Pankova, A.S., Kuznetsov, M.A. Regioselective Transition-Metal-Free Synthesis of 2-(Trimethylsilylmethylene)pyrrol-3-ones by Thermal Cyclization of Acetylenic Enamines // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 9. – P. 4545-4552.

30 Wang, Z., Shi, Y., Luo, X., Han, D., Deng, W. Direct synthesis of pyrroles via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with ynones // *New J. Chem.* – 2013. – V. 37. – P. 1742-1745.

31 Meng, J., Wu, D., Shi, Y., Yu, X., Deng, W. Construction of 1H-pyrrol-2-ylphosphonates via [3+2]cycloaddition of phosphate azomethine ylides with ynones // *Tetrahedron* – 2015. – V. 71. – N. 7. – P. 1074-1079.

32 Nordmann, J., Müller, T. A one-pot coupling–addition–cyclocondensation sequence (CACS) to 2-substituted 3-acylpyrroles initiated by a copper-free alkynylation // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – N. 38. – P. 6556-6561.

33 Nordmann, J., Breuer, N., Müller, T. Efficient Consecutive Four-Component Synthesis of 5-Acylpyrid-2-ones Initiated by Copper-Free Alkynylation // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – N. 20. – P. 4303-4310.

34 Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective «Ligation» of Azides and Terminal Alkynes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 41. – N. 14. – P. 2596-2599.

35 Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H.H.Y., Williams, I.D., Sharpless, K.B., Fokin, V.V., Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides // *J. AM. CHEM. SOC.* – 2005. – V. 127. – N. 46. – P. 15998-15999.

36 Yang, D., Fu, N., Liu, Z., Li, Y., Chen, B. A Convenient Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition/Coupling of Alkynes, Phenylboronic Acids, and Sodium

Azide Catalyzed by Cu(I)/Cu(II) Convenient Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles // *Synlett.* – 2007. – N. 2. – P. 278-282.

37 Tornøe, C.W., Christensen, C., Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – N. 9. – P. 3057-3064.

38 Li, J., Zhang, Y., Wang, D., Wang, W., Gao, T., Wang, L., Li, J., Huang, G., Chen, B. Metal- and Base-Free Three-Component Reaction of Ynones, Sodium Azide, and Alkyl Halides: Highly Regioselective Synthesis of 2,4,5-Trisubstituted 1,2,3-NH-Triazoles // *Synlett.* – 2010. – N. 11. – P. 1617-1622.

39 Farooq, T., Haug, B.E., Sydnes, L.K., Tornroos, K.W. 1,3-Dipolar cycloaddition of benzyl azide to two highly functionalized alkynes // *Monatsh. Chem.* – 2012. – V. 143. – N. 3. – P. 505-512.

40 Odom, A.L., McDaniel, T.J. Titanium-catalyzed multicomponent couplings: Efficient one-pot syntheses of nitrogen heterocycles // *Acc. Chem. Res.* – 2015. – V. 48. – P. 2822-2833.

41 Vadagaonkar, K.S., Kalmode, H.P., Prakash, S., Chaskar, A.C. Greener [3+3] tandem annulation–oxidation approach towards the synthesis of substituted pyrimidines // *New J. Chem.* – 2015. – V. 39. – P. 3639-3645.

42 Mahfoudh, M., Abderrahim, R., Leclerc, E., Campagne, J.M. Recent approaches to the synthesis of pyrimidine derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – N. 20. – P. 2856-2865.

43 Ding, Y., Ma, R., Hider, R.C. Acid-Catalyzed PseudoFive-Component Annulation for a General One-Pot Synthesis of 2,4,6-Triarylpyrimidines // *Asian J. Org. Chem.* – 2020. – V. 9. – P. 242–246.

44 Merkul, E., Oeser, T., Müller, T. Consecutive Three-Component Synthesis of Ynones by DecarbonylativeSonogashira Coupling // *Chem. Eur. J.* – 2009. – V. 15. – N. 20. – P. 5006-5011.

45 Karpov, A., Muller, T. Straightforward Novel One-Pot Enaminone and Pyrimidine Syntheses by Coupling-Addition-Cyclocondensation Sequences // *Synthesis.* – 2003. – N. 18. – P. 2815-2826.

46 Karpov, A., Muller, T. New Entry to a Three-Component Pyrimidine Synthesis by TMS–Ynones via Sonogashira Coupling // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – N. 19. – P. 3451-3454

47 Breuning, E., Ziener, U., Lehn, J., Wegelius, E., Rissanen, K. Two-Level Self-Organisation of Arrays of [2 x 2] Grid-Type Tetranuclear Metal Complexes by Hydrogen Bonding // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2001. – N. 6. – P. 1515-1521.

48 Huchet, Q.A., Kuhn, B., Wagner, B., Kratochwil, N.A., Fischer, H., Kansy, M., Zimmerli, D., Carreira, E.M., Müller, K. Fluorination Patterning: A Study of Structural Motifs That Impact Physicochemical Properties of Relevance to Drug Discovery // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – N. 22. – P. 9041-9060.

-
- 49 Verbitskiy, E.V., Baskakova, S.A., Kravchenko, M.A., Skorniyakov, S.N., Rusinov, G.L., Chupakhin, O.N., Charushin, V.N. Synthesis and evaluation of antitubercular activity of fluorinated 5-aryl-4-(hetero)aryl substituted pyrimidines // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 17. – P. 3771–3780.
- 50 Wang, R., Guan, W., Han, Z., Liang, F., Suga, T., Bi, X., Nishide, H. Ambient-Light-Promoted Three-Component Annulation: Synthesis of Perfluoroalkylated Pyrimidines // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – N. 9. – P. 2358-2361.
- 51 Romanov, A.R., Rulev, A.Y., Ushakov, I.A., Muzalevskiy, V.M., Nenajdenko, V.G. One-Pot, Atom and Step Economy (PASE) Assembly of Trifluoromethylated Pyrimidines from CF₃-Ynones // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – N. 28. – P. 4121-4129.
- 52 Dalinger, I.L., Vatsadse, I.A., Shevelev, S.A., Ivachtchenko, A.V. Liquid-Phase Synthesis of Combinatorial Libraries Based on 7-Trifluoromethyl-Substituted Pyrazolo[1,5- α]Pyrimidine Scaffold // *J. Comb. Chem.* – 2005. – V. 7. – N. 2. – P. 236-245.
- 53 Shen, J., Cai, D., Kuai, C., Liu, Y., Wei, M., Cheng, G., Cui, X. Base-Promoted β -C(sp³)-H Functionalization of Enaminones: An Approach to Polysubstituted Pyridines // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 13. – P. 6584-6589.
- 54 Dohe, J., Müller, T. Consecutive three- and four-component coupling-Bagley-Bohlmann-Rahtz syntheses of tri- and tetrasubstituted pyridines // *Z. Naturforsch. B.* – 2016. – V. 71. – N. 6. – P. 705-718.
- 55 Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., Rangaswami, J., Comprehensive, A. Review of Non-Steroidal AntiInflammatory Drug Use in The Elderly // *Aging and Disease.* – 2018. – V. 9. – N. 1. – P. 147-158.
- 56 Tamura, Y., Taniguchi, H., Miyamoto, T., Tsunekawa, M., Ikeda, M. Syntheses and some properties of 4-acyl-1-methylthiabenzene 1-oxides // *J. Org. Chem.* – 1974. – V. 39. – N. 24. – P. 3519-3525.
- 57 Ried, W., Saynovits, M. Thiazine und Thiabenzol-1-oxide durch Umsetzung von *S,S*-Dimethylsulfoximin bzw. Dimethyloxosulfoniummethanid mit 1,3-Biselektrophilen // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 1988. – N. 5. – P. 1505-1507.
- 58 Bonacorso, H.G., Bittencourt, S.R.T., Lourega, R.V., Flores, A.F.C., Zanatta, N., Martinsa, M.A.P. A Convenient Synthetic Method for Fully Conjugated 3-Alkyl- and 3-Aryl-5-trifluoromethyl-1-methyl-1,2-thiazine 1-Oxide from β -Alkoxyvinyl Trifluoromethyl Ketones // *Synthesis.* – 2000. – N. 10. – P. 1431-1434.
- 59 Bohmann, R.A., Bolm, C. Copper-Catalyzed C–N Cross-Coupling of Sulfondiimines with Boronic Acids // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – N. 17. – P. 4277-4279.

60 Williams, T.R., Cram, D.J. New ring systems of carbon, nitrogen, and chiral sulfur // *J. AM. CHEM. SOC.* – 1971. – V. 93. – N. 26. – P. 7333-7335.

61 Bohmann, R.A., Unoh, Y., Miura, M., Bolm, C. 1,2-Thiazines: One-Pot Syntheses Utilizing Mono and Diaza Analogs of Sulfones // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – N. 20. – P. 6783-6786.

62 Zinad, D.S., Mahal, A., Mohaparta, R., Sarangi, A.K., Pratama, M.R.F. Medicinal chemistry of oxazines as promising agents in drug discovery // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2020. – V. 95. – N. 1. – P. 16-47.

63 Francois-Endelmond, C., Carlin, T., Thuery, P., Loreau, O., Taran, F. A Phosphine-Mediated Construction of 1,4-Oxazepines and 1,3-Oxazines // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – N. 1. – P. 40-42.

64 Gabillet, S., Lecerclé, D., Loreau, O., Dézard, S., Gomis, J., Taran, F. Phosphine-Catalyzed Tandem α -O-Addition and Transesterification of Oxygen Pronucleophiles on Arylpropiolates: A New Route to Dioxygenated Heterocycles // *Synthesis.* – 2007. – N. 4. – P. 515-522.

65 Yale, H.L., Sowisky, F. Novel Polycyclic Heterocycles. Derivatives of 5,11-Dihydrodibenz[b,e][1,4]oxazepine // *J. Med. Chem.* – 1964. – V. 7. – N. 5. – P. 609-614.

66 Yale, H.L., Beer, B., Pluscec, J., Spitzmiller, E.R. Novel Polycyclic Heterocycles. Derivatives of 5,11-Dihydrodibenz[b,e][1,4]oxazepine and 5,11-Dihydrodibenzo[b,e][1,4] thiazepine // *J. Med. Chem.* – 1970. – V. 13. – N. 4. – P. 713-722.

67 Soloshonok, V.A., Ohkura, H., Yasumoto, M. Novel sequence of two base-catalyzed 1,3 proton shifts and [1,2] Wittig rearrangement in the synthesis of 2,4-bis-(trifluoromethyl)-6-phenylpyridine // *J. Fluor. Chem.* – 2006. – V. 127. – N. 6. – P. 708-711.

68 Archer, G.A., Sternbach, L.H. Chemistry of benzodiazepines // *Chem. Rev.* – 1968. – V. 68. – N. 6. – P. 747-784.

69 Colussi, G., Catena, C., Darsiè, D., Sechi, L.A. Benzodiazepines: An Old Class of New Antihypertensive Drugs // *Am. J. Hypertens.* . – 2018. – V. 31. – N. 4. – P. 402-404.

70 Ho, W., Kukla, M.J., Breslin, H. J., Ludovici, D. W., Grous, P. P., Diamond, C. J., Miranda, M., Rodgers, J. D., Ho, C. Y., Clercq, E. D., Pauwels, R., Andries, K., Janssen, M. A. C., Janssen, P. A. J. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-one (TIBO) Derivatives // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – N. 5. – P. 794-802.

71 Schnider, P., Bissantz, C., Bruns, A., Dolente, C., Goetschi, E., Jakob-Roetne, R., Künnecke, B., Mueggler, T., Muster, W., Parrott, N., Pinard, E., Ratni, H., Risterucci, C., Rogers-Evans, M., Kienlin, M., Grundschober, C. Discovery of Balovaptan, a Vasopressin 1a Receptor Antagonist for the Treatment of Autism Spectrum Disorder // *J. Med. Chem.* – 2020. – V. 63. – N. 4. – P. 1511-1525.

72 Ried, W., Torinus, E. Synthesen kondensierter 5-, 7- und 8-gliedriger Heterocyclen mit 2 Stickstoffatomen // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 1959. – V. 92 – N 11. – P. 2902-2916.

73 Ried, W., Stahlhofen, P. UMSETZUNG VON *o*-PHENYLENDIAMIN MIT α , β -UNGESÄTTIGTEN CARBONYLVERBINDUNGEN // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 1957. – V. 90 – N 5. – P. 815-824.

74 Popp, F.D., Noble, A.C. The Chemistry of Diazepines // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1967. – V. 8 – P. 21-82.

75 Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Praveenkumar, S., Nagaiah, K. Indium(III) Bromide: A Novel and Efficient Reagent for the Rapid Synthesis of 1,5-Benzodiazepines under Solvent-Free Conditions // *Synthesis*. – 2005. – N. 3. – P. 480-484.

76 Sabitha, G., Reddy, G.S.K.K., Reddy, K.B., Reddy, N.M., Yadav, J.S. A New, Efficient and Environmentally Benign Protocol for the Synthesis of 1,5-Benzodiazepines using Cerium(III) Chloride/Sodium Iodide Supported on Silica Gel // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346 – P. 921-923.

77 Curini, M., Epifano, F., Marcotullio, M.C., Rosati, O. Ytterbium triflate promoted synthesis of 1,5-benzodiazepinederivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42 – N. 18. – P. 3193-3195.

78 Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Eshwaraiiah, B., Anuradha K. Amberlyst-15®: a novel and recyclable reagent for the synthesis of 1,5-benzodiazepines in ionic liquids // *Green Chemistry* – 2002. – V. 4 – N. 6. – P. 592-594.

79 Kaboudin, B., Navaee, K. ALUMINA/PHOSPHORUS PENTOXIDE (APP) AS AN EFFICIENT REAGENT FOR THE SYNTHESIS OF 1,5-BENZODIAZEPINES UNDER MICROWAVE IRRADIATION // *Heterocycles* – 2001. – V. 55 – N. 8. – P. 1443-1446.

80 Pozaretti, M., Stephanatou, J.S., Tsoleridis, C.A. An efficient method for the synthesis of 1,5-benzodiazepinederivatives under microwave irradiation without solvent // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43 – N. 9. – P. 1755-1758.

81 Jarikote, D.V., Siddiqui, S.A., Rajagopal, R., Daniel, T., Lahoti, R.J., K. Srinivasan, K.V. Room temperature ionic liquid promoted synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives under ambient conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44 – N. 9. – P. 1835-1838.

82 Balakrishna, M.S., Kaboudin, B. A simple and new method for the synthesis of 1,5-benzodiazepinederivatives on a solid surface // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42 – N. 6. – P. 1127-1129.

83 Willy, B., Dallos, T., Rominger, F., Schönhaber, J., Müller, T. Three-Component Synthesis of Cryofluorescent 2,4-Disubstituted 3H-1,5-Benzodiazepines – Conformational Control of Emission Properties // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – N. 28. – P. 4796-4805.

84 Bariwal, J.B., Upadhyay, K.D., Manvar, A.T., Jalpa C. Trivedi J.C., Singh J.S., Jain, K.S., Shah, A.K. 1,5-Benzothiazepine, a versatile pharmacophore: A review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – V. 43 – N. 11. – P. 2279-2290.

85 Lévai, A. Synthesis of benzothiazepines (review). // *Chem. Heterocyclic Compd.* – 1986. – V. 22. – N. 11. – P. 1161-1170.

86 Ried, W., Marx, W. SYNTHESSEN KONDENSIERTER 7-GLIEDRIGER HETEROCYCLLEN MIT I STICKSTOFF- UND I SCHWEFELATOM // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 1957. – V. 90 – N. 11. – P. 2683-2687.

87 Blitzke, T., Sicker, D., Wilde, H. Diethyl 2-oxopent-3-ynedioate: synthesis and first cyclizations of a novel, reactive alkyne // *Synthesis.* – 1995. – N. 3. – P. 236-238.

88 Willy, B., Müller, T. Three-component synthesis of benzo[b][1,5]thiazepines via coupling–addition–cyclocondensation sequence // *Mol. Divers.* – 2010. – V. 14 – N. 3. – P. 443-453.

89 Wang, F., Chen, Q., Liu, X. Diterpenoid alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* – 2010. – V. 27. – N. 4. – P. 529-570.

90 Ono, M., Satoh, T. Pharmacological studies of lappaconitine. Analgesic activities. // *Arzneimittel-forschung.* – 1988. – V. 38. – N. 7. – P. 892-895.

91 Guo, X., Tang, X.C. Lappaconitine and N-deacetylappaconitine Potentiate Footshock-Induced Analgesia in Rats // *Life Sciences.* – 1991. – V. 48. – N. 14. – P. 1365-1370.

92 Wang, Y., Xiao, Y., Zhang, C., Sun, X. Study of Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Lappaconitine Gelata // *Journal of Traditional Chinese Medicine.* – 2009. – V. 29. – N. 2. – P. 141-145.

93 Shaheen, F., Ahmad, M., Khan, M.T., Jalil, S., Ejaz, A., Sultankhodjaev, M.N., Arfan, M., Choudhary, M.I., Rahman, A. Alkaloids of *Aconitum laeve* and their anti-inflammatory, antioxidant and tyrosinase inhibition activities // *Phytochemistry.* – 2005. – V. 66. – N. 8. – P. 935-940.

94 Sun, W., Zhang, S., Wang, H., Wang, Y. Synthesis, characterization and antinociceptive properties of the lappaconitine salts // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – N. 9. – P. 3474-3482.

95 Qu, D., Zhang, X., Sang, C., Zhou, Y., Ma, J., Hui, L. Lappaconitine sulfate induces apoptosis in human colon cancer HT-29 cells and down-regulates PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway // *Med. Chem. Res.* – 2019. – V. 28. – N. 6. – P. 907-916.

96 Heubach, J. F., Schüle, A. Cardiac Effects of Lappaconitine and N-deacetylappaconitine, Two Diterpenoid Alkaloids From Plants of the *Aconitum* and *Delphinium* Species // *Planta Med.* – 1998. – V. 64. – N. 1. – P. 22-26.

97 Машковский М. Д. Лекарственные средства, 15-е издание. – М: Новая волна, 2006. – 389с.

98 Юнусов, М.С. Антиаритмики на основе дитерпеновых алкалоидов // Известия академии наук. Серия химическая. – 2011. – №. 4. – Р. 620-624.

99 Yunusov, M. S. Diterpenoid alkaloids // Nat. Prod. Rep. – 1991. – V. 8. – N. 5. – P. 499-526.

100 Guo, T., Zhang, Y., Zhao, J., Zhu, C., Feng, N. Nanostructured Lipid Carriers for Percutaneous Administration of Alkaloids Isolated From *Aconitum Sinomontanum* // J. Nanobiotechnology. – 2015. – V. 47. – N. 47. – P. 1-14.

101 Панкрушина, Н. А., Никитина, И. А., Анферова, Н. В., Осадчий, С. А., Шакиров, М. М., Шульц, Э., Толстикова, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщение 10. Синтез производных лаппаконитина, замещенных по гетероциклическому атому азота N-(20) // Известия АН. Серия химическая. – 2003. – № 11. – С. 2354-2362.

102 Габбасов, Т.М., Цырлина, Е.М., Спирихин, Л.В., Юнусов, М.С. ОКИСЛЕНИЕ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ КОМПЛЕКСОМ ПРЕКИСЬ ВОДОРОДА – МОЧЕВИНА // Химия природных соединений. – 2016. – №. 2. – С. 246-249.

103 Цырлина, Е.М., Габбасов, Т.М., Спирихин, Л.В., Юнусов, М.С. ИЗОКСАЗОЛИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЛАППАКОНИТИНА И ТАЛАТИЗАМИНА // Химия природных соединений. – 2018. – №. 3. – С. 436-439.

104 Габбасов, Т.М., Цырлина, Е.М., Спирихин, Л.В., Юнусов, М.С. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОНА НА ОСНОВЕ ЛАППАКОНИТИНА С АЛЛИЛАМИНАМИ // Химия природных соединений. – 2018. – №. 6. – С. 1024-1025.

105 Tsyrlina, E.M., Gabbasov, T.M., Spirikhin, L.V. Reaction of Lappaconitine Nitrone with Acrylamides and N-Vinylpyrrolidone // Chemistry of Natural Compounds – 2020. – V. 56. – N. 2. – P. 185-187.

106 Wanw, J.L., Shen, X.L., Chen, Q.H., Qi, G., Wang, W., Wang, F.P. Structure–Analgesic Activity Relationship Studies on the C18- and C19-Diterpenoid Alkaloids // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – V. 57. – N. 8. – P. 801-807.

107 Pang, L., Liu, C.Y., Gong, G.H., Quan, Z.S. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* biological evaluation of novel lappaconitine derivatives as potential anti-inflammatory agents // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2020. – V. 10. – N. 4. – P. 628-645.

108 Романов В.А. Синтетические трансформации дитерпенового алкалоида лаппаконитина. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Новосибирск, 2011. – 20 с.

109 Осадчий, С.А. Потенциально ценные для медицины нативные и синтетически трансформированные алкалоиды, кумарины и гликозиды флоры Сибири и Алтая. Автореф. дис. ... док. хим. наук. – Новосибирск, 2008. – 49 с.

110 Романов, В.Е., Сабанкулова, Г.Р., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э. Исследование алкалоидов флоры сибиря и алтая. хх. Синтез 5-арил(гетарил)замещенных антралилатов // Журн. Орган. Химии.. – 2014. – Т. 50. – №. 7. – С. 979-990.

111 Romanov, V.E., Shults, E.E. Alkaloids of the Flora of Siberia and Altai. XXI. 5'-(1,2,3-Triazolyl)-Substituted Lappaconitine Derivatives // Chemistry of Natural Compounds – 2015. – V. 51. – N. 6. – P. 1142-1146.

112 Степанов, А.А., Василевский, С.Ф., Толстиков, Г.А. Этилирование лаппаконитина как путь модификации алкалоидов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – №. 4. – С. 505-510.

113 Романов, В.Е. Шульц, Э.Э. Шакиров, М.М.. Толстиков Г.А. Синтез “гибридных” структур на основе дитерпенового алкалоида лаппаконитина // Доклады Академии наук. – 2010. – Т. 430. – № 3. – С. 337-341

114 Толстикова, Т.Г., Шульц, Э.Э., Брызгалов, А.О., Хвостов, М.В., Романов, В.Е., Осадчий, С.А., Толстиков, Г.А. // Химия в интересах устойчивого развития – 2007. – №. 5. – С. 599-607.

115 Bryzgalov, A.O., Romanov, V.E., Tolstikova, T.G., Shults, E.E. Lappaconitine: Influence of Halogen Substituent on the Antiarrhythmic Activity // Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. – 2013. – V. 11. – N. 3. – P. 211-217.

116 Bryzgalov, A.O., Tolstikova, T.G., Shults, E.E., Petrova, K.O. Natural Products as a Source of Antiarrhythmic Drugs // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2018. – V. 18. – N. 4. – P. 345-362.

117 Осадчий, С.А. Шульц, Э.Э. Полухина, Е.В., Васильев, В.Г., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибиря и Алтая. Синтез бивалентных лигандов аконитанового типа // Доклады Академии наук. – 2007. – Т. 416. – № 6. – С. 769-774

118 Cocco, M.T., Congiu, C., Lilliu, V., Onnis, V. Synthesis of new N-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)anthranilic acid derivatives and their evaluation as anticancer agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – V. 14. – N. 23. – P. 5787-5791.

119 Ihmaid, S., Ahmed, H. E. A., Zayed, M. F. The Design and Development of Potent Small Molecules as Anticancer Agents Targeting EGFR TK and Tubulin Polymerization // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – V. 19. – N. 2. – #. 4081-14.

120 Thomson, S.A., Banker, P., Bickett, D.M., Boucheron, J.A., Carter, H.L., Clancy, D.C., Cooper, J.P., Dickerson, S.H., Garrido, D.M., Nolte, R.T. Anthranilimide based glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. Part 3: X-ray crystallographic characterization, core and urea optimization and in vivo efficacy // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – N. 4. – P. 1177-1182.

121 Merk, D., Lamers, C., Weber, J., Flesch, D., Gabler, M., Proschak, E., Schubert-Zsilavec, M. Anthranilic acid derivatives as nuclear receptor modulators—Development of novel PPAR selective and dual PPAR/FXR ligands // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N. 3. – P. 499-514.

122 Cheremnykh, K.P., Savelyev, V.A., Pokrovskii, M.A., Baev, D.S., Tolstikova, T.G., Pokrovskii, A.G., Shults, E.E. Design, synthesis, cytotoxicity, and molecular modeling study of 2,4,6-trisubstituted pyrimidines with anthranilate ester moiety // *Med. Chem. Res.* – 2019. – V. 28. – N. 4. – P. 545-558.

123 Fleckenstein, C.A., Plenio, H. Sterically demanding trialkylphosphines for palladium-catalyzed cross coupling reactions—alternatives to $PtBu_3$ // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – P. 694-711.

124 Shaveta, Mishra, S., Singh, P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 124. – N. 29. – P. 500-536.

125 Feng, L.S., Xu, Z., Chang, L., Li, C., Yan, X.F., Gao, C., Ding, C., Zhao, F., Shi, F., Wu, X. Hybrid molecules with potential in vitro antiplasmodial and in vivo antimalarial activity against drug-resistant *Plasmodium falciparum* // *Med. Res. Rev.* – 2020. – V. 40. – N. 3. – P. 931-971.

126 Qin, H.L., Zhang, Z.W., Lekkala, R., Alsulami, H., Rakesh, K.P. Chalcone hybrids as privileged scaffolds in antimalarial drugdiscovery: A key review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 193. – #. 1122151-17.

127 Ding, Y., Li, S., Ge, W., Liu, Z., Zhang, X., Wang, M., Chen, T., Chen, Y., Zhang, Q. Design and synthesis of parthenolide and 5-fluorouracil conjugates as potential anticancer agents against drug resistant hepatocellular carcinoma // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 183. – #. 1117061-14.

128 Galal, S. A., Khattab, M., Shouman, S. A., Ramadan, R., Kandil, O. M., Kandil, O. M., Tabll, A., El Abd, Y. S., El-Shenawy, R., Attia, Y. M., El-Rashedy, A. A., El Diwani, H. I. Part III: Novel checkpoint kinase 2 (Chk2) inhibitors, design, synthesis and biological evaluation of pyrimidine-benzimidazole conjugates // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 146. – P. 687-708.

129 Wang, Y., Chen, Y., Cheng, X., Zhang, K., Wang, H., Liu, B., Wang, J. Design, synthesis and biological evaluation of pyrimidine derivatives as novel CDK2 inhibitors that induce apoptosis and cell cycle arrest in breast cancer cells // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26. – N. 12. – P. 3491-3501.

130 Li, X., Huang, Y., Cheng, J., Zhang, L., Mao, F., Zhu, J., Sheng, C., Li, J. Discovery of novel Syk/PDGFR- α /c-Kit inhibitors as multi-targeting drugs to treat rheumatoid arthritis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26. – N. 15. – P. 4375-4381.

131 Lan, Y., Chen, Y., Cao, X., Zhang, J., Wang, J., Xu, X., Qiu, Y., Zhang, T., Liu, X., Liu, B.F., Zhang, G. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Sigma-1 Receptor Antagonists Based on Pyrimidine Scaffold As Agents for Treating Neuropathic Pain // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – N. 24. – P. 10404-10423.

132 Kumar, B., Kumar, M., Dwivedi, A. R., Kumar, V. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of Propargyl-Containing 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidine Derivatives as Potential Anti-Parkinson Agents // *Chem. Med. Chem.* – 2018. – V. 13. – N. 7. – P. 705-712.

133 Черемных, К.П., Савельев, В.А., Шкурко, О.П., Шульц, Э.Э. Синтез гибридных молекул, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лаппаконитина // *Химия гетероцикл. соединений* – 2018. – V. 54. – N. 12. – P. 1131-1138.

134 Sorrenti, V., Pittala, V., Romeo, G., Amata, E., Dichiaro, M., Marrazzo, A., Turnaturi, R., Prezzavento, O., Barbagallo, I., Vanella, L., Rescifina, A., Floresta, G., Tibullo, D., Di Raimondo, F., Intagliata, S., Salerno, L. Targeting heme Oxygenase-1 with hybrid compounds to overcome Imatinib resistance in chronic myeloid leukemia cell lines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 158. – P. 937-950.

135 Pedersen, J., Hedegaard, E. R., Simonsen, U., Krueger, M., Infanger, M., Grimm, D. Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2018. – V. 123. – N. 4. – P. 392-406.

136 Shen, C., Wu, X. F. Palladium-Catalyzed Carbonylative Multicomponent Reactions // *Chem. Eur. J.* – 2017. – V. 23. – N. 13. – P. 2973-2987.

137 Peng, J.B., Qi, X., Wu, X.F. Recent Achievements in Carbonylation Reactions: A Personal Account // *Synlett.* – 2017. – V. 28. – N. 2. – P. 175-194.

138 Odell, L.R., Russo, F., Larhed, M. Molybdenum Hexacarbonyl Mediated CO Gas-Free Carbonylative Reactions // *Synlett.* – 2012. – V. 23. – N. 5. – P. 685-698.

139 Akerbladh, L., Odell, L.R., Larhed, M. Palladium-Catalyzed Molybdenum Hexacarbonyl-Mediated Gas-Free Carbonylative Reactions // *Synlett.* – 2019. – V. 30. – N. 2. – P. 141-155.

140 Iizuka, M., Kondo, Y. Palladium-Catalyzed Alkynylcarbonylation of Aryl Iodides with the Use of Mo(CO)₆ in the Presence of *t* Bu₃P Ligand // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – N. 31. – P. 5180-5182.

141 Görgen, C., Müller, T.J.J. Facile consecutive three-component synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles // *Химия гетероцикл. соединений* – 2017. – V. 53. – N. 4. – P. 422-429.

142 Hu, F., Szostak, M. Recent Developments in the Synthesis and Reactivity of Isoxazoles: Metal Catalysis and Beyond // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – V. 357. – N. 12. – P. 2583-2614.

143 Zimecki, M., Bachor, U., Maczyński, M. Isoxazole Derivatives as Regulators of Immune Functions // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – N. 10. – #. 27241-17.

144 Pairas, G. N., Perperopoulou, F., Tsoungas, P. G., Varvounis, G. The Isoxazole Ring and Its N-Oxide: A Privileged Core Structure in Neuropsychiatric Therapeutics // *ChemMedChem.* – 2017. – V. 12. – N. 6. – P. 408-419.

145 Liu, X., Hong, D., She, Z., Hersh, W.H., Yoo, B., Chen, Y. Complementary regioselective synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles from ynones // *Tetrahedron*. – 2018. – V. 74. – N. 45. – P. 6593-6606.

146 Waldo, J.P., Larock, R.C. Synthesis of Isoxazoles via Electrophilic Cyclization // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – N. 23. – P. 5203-5205.

147 Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *J. Immunol Methods* – 1983. – V. 16. – N. 1. – P. 55-63.

148 Chu, X.J., DePinto, W., Bartkovitz, D., So S.S., Vu, B.T, Packman, K., Lukacs, C., Ding, Q., Jiang, N., Wang, K., Goelzer, P., Yin, X., Smith, M.A., Higgins, B.X., Chen, Y., Xiang, Q., Moliterni, J., Kaplan, G., Graves, B., Lovey, A., Fotouhi, N. Discovery of [4-amino-2-(1-Methanesulfonylpiperidin-4-ylamino)pyrimidin-5-yl]-(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methanone (R547), a Potent and Selective Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor With Significant in Vivo Antitumor Activity // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – N. 22. – P. 6549-6560.

149 Singh, U., Chashoo, G., Khan, S.U., Mahajan, P., Nargotra, A., Mahajan, G., Singh, A., Sharma, A., Mintoo, M.J., Guru, S.K., Aruri, H., Thatikonda, T., Sahu, P., Chibber, P., Kumar, V. Design of Novel 3-pyrimidinylazaindole CDK2/9 Inhibitors With Potent In Vitro and in Vivo Antitumor Efficacy in a Triple-Negative Breast Cancer Model // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – N. 23. – P. 9470-9489.

150 Czudor, Z., Balogh, M., Bánhegyi, P., Boros, S., Breza, N., Dobos, J., Fábíán, M., Horváth, Z., Illyés, E., Markó, P., Sipos, A., Szántai-Kis, C., Szokol, B., Örfi, L. Novel compounds with potent CDK9 inhibitory activity for the treatment of myeloma // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – N. 4. – P. 769-773.

151 Sielecki, T. M., Boylan, J. F., Benfield, P. A., Trainor, G. L. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Useful Targets in Cell Cycle Regulation // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 43. – N. 1. – P. 1-18.

152 Chen, P., Lee, N.V., Hu, W., Xu, M., Ferre, R.A., Lam, H., Bergqvist, S., Solowiej, J., Diehl, W., He, Y.A., Yu, X., Nagata, A., VanArsdale, T., Murray, B.W. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance // *Mol. Cancer Ther.* – 2016. – V. 15. – N. 10. – P. 2273-2281.

153 Kalra, S., Joshi, G., Munshi, A., Kumar, R. Structural Insights of Cyclin Dependent Kinases: Implications in Design of Selective Inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 142. – P. 424-458.

154 Sonawane, Y.A., Taylor, M.A., Napoleon, J.V., Rana, S., Contreras, J.I., Natarajan A. Cyclin dependent kinase 9 inhibitors for cancer therapy // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – N. 19. – P. 8667-8684.

155 Schrödinger Release 2016-1, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016:
<https://www.schrodinger.com/citations>

156 Ono, M., Satoh, T. Pharmacological Studies on Lappaconitine: Possible Interaction with Endogenous Noradrenergic and Serotonergic Pathways to Induce Antinociception // *Japan J. Pharmacol.* – 1992. – V. 58. – N. 3. – P. 251-257.

157 Sondhi, S.M., Goyal, R.N., Lahoti, A.M., Singh, N., Shukla, R., Raghubir, R. Synthesis and biological evaluation of 2-thiopyrimidine derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – N. 9. – P. 3185-3195.

158 Joshi, V.D., Kshirsagar, M.D., Singhal, S. Synthesis and Pharmacological Study of Some Novel Pyrimidines // *Der Pharmacia Sinica.* – 2012. – V. 3. – N. 3. – P. 343-348.

159 Andhale, G.S., Giles, D., Gurubasavrajswamy, P.M., Rishikesh, V.A. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Pyrimidine Fused Indane-1,3-dione Derivatives // *Der Pharmacia Sinica.* – 2017. – V. 9. – N. 9. – P. 145-151.

160 Anferova, N.V., Bagryanskaya, I.Y., Gatilov, Y.V., Osadchii, S.A., Shakirov, M.M., Shults, E.E., Tolstikov, G.A. Study of alkaloids of the Siberian and Altai flora 11. Synthesis of new lappaconitine derivatives // *Chem. Bull., Int. Ed.* – 2003. – V. 52. – N. 11. – P. 2500-2506.

161 Du, X.J., Bian, Q., Wang, H.X., Yu, S.J., Kou, J.J., Wang, Z.P., Lia, Z.M., Zhao, W.G. Design, synthesis, and fungicidal activity of novel carboxylic acid amides represented by N-benzhydryl valinamide carbamates // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – N. 29. – P. 5427-5434.

162 Джемилев, У.М., Поподько, Н.Р., Козлова, Е.В. Металлокомплексный катализ в органическом синтезе. – М: Химия, 1999, – 104с.

163 Medwid, J.B., Paul, R., Baker, J.S., Brockman, J.A., Du, M.T., Hallett, W.A., Hanifin, J.W., Hardy, R.A. // *J. Med. Chem.* – 1990. – V. 33. – N. 4. – P. 1230-1241.

164 J. Goerlich, R. Schmutzler. ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS WITH TERTIARY ALKYL SUBSTITUENTS. VI : A CONVENIENT METHOD FOR THE PREPARATION OF DI-1-ADAMANTYLPHOSPHINE AND DI-1-ADAMANTYLCHLOROPHOSPHINE // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* – 1995. – V. 102. – P. 211-215.

165 Tewari, A., Hein, M., Zarf, A. General Synthesis and Catalytic Applications of Di(1-adamantyl)alkylphosphines and their Phosphonium Salts // *Synthesis.* – 2004. – N. 6. – P. 935-941.

Приложение 1. Экспериментальная биологическая активность

Изучение цитотоксичности

Для определения цитотоксичности исследуемых соединений **22 – 24, 26 – 31, 34 – 39, 46 – 49** и **53 – 55, 60 – 64, 67, 68** использовали линии опухолевых клеток человека СЕМ-13 (клетки Е-клеточных лейкозов человека), U-937 (гистиоцитарная лимфома), MDA-MB-231 (рак молочной железы с низким уровнем экспрессии HER-2), BT-474 (рак молочной железы с высоким уровнем экспрессии HER-2), DU-145 (рак простаты), МТ-4 (Т-клеточной лейкемии), клеточных линий глиомы (Т-98G, U-87 и SNB-19). Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота, 2 ммоль/л *L*-глутамина, 80 мкг/мл гентамицина и 30 мг/мл линкомицина при температуре 37°C в атмосфере 5%-ного CO₂ в инкубаторе. Исследуемые вещества растворяли в DMSO и добавляли к клеточной культуре в необходимых концентрациях. Использовали по 3 лунки на каждую концентрацию: 0.1, 1, 10 и 100 мкг/мл. Клетки, инкубируемые без добавления исследуемых соединений, использовались в качестве контроля. Клетки культивировали 72 часа. Водный раствор МТТ-реагента [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромида] (5 мг/мл) профильтровывали через 0.22 мкм фильтр («Flow laboratories», Англия), добавляли в каждую исследуемую культуру в соотношении 1:10 к ее объему, смесь инкубировали 3 – 4 часа при температуре 37°C в CO₂ инкубаторе. По окончании инкубации супернатант осторожно удаляли, затем в каждую анализируемую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО. Осадок ресуспендировали и 30 мин инкубировали в темноте при комнатной температуре до полного растворения кристаллов формазана.

Оптическую плотность (OD) образцов измеряли на мультилучном спектрофотометре BioRad 680 (США) при длине волны равной 490 нм. Процент ингибирования роста клеток определяли по формуле $100 - (\text{среднее значение OD в опыте} / \text{среднее значение OD в контроле}) \times 100$. Полученное значение для контрольного триплета (первые три лунки без добавления соединений, параллельных для каждого исследуемого экспериментального агента) принималось за 100%. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего для каждой концентрации анализируемого соединения. По результатам строили диаграмму зависимости жизнеспособности клеток, выраженную в % от концентрации исследуемого цитотоксического вещества, определяли дозу, на 50% ингибирующую жизнеспособность клеток (CCID₅₀), а также стандартную ошибку (SE) показателя CCID₅₀. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0, GraphPad Prism 5.0 157. Результаты представлены как среднее значение ± отклонение от среднего. Для оценки достоверности различий (p) использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали

различия при $p < 0,05$. Результаты экспериментов представлены в виде среднего значения данных, полученных из 3-х независимых повторов экспериментов в таблицах 9 и 12.

Для соединений **64, 67, 68** исследование проводилось на клеточных линиях человека HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), Hek293 (эмбриональная почка), U937 (гистиоцитарная лимфома) и Hep2 (карцинома гортани). Клетки культивировались в питательных средах (IMDM (Sigma-Aldrich, США) для Hep2, HepG2 и Hek293, RPMI (HyClone, Германия) для U937) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone, Германия) в CO₂-инкубаторе при 37°C.

Жизнеспособность клеток оценивалась методом двойного окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33342 и пропидий йодидом (PI). Клетки высевали на 96-ти луночные планшеты и после 24 часов добавляли соединения, растворенные в DMSO (конечная концентрация растворителя менее 1 %) в диапазоне концентраций 10 – 100 мМ и инкубировали 48 часов. Клетки окрашивали Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и пропидием йодидом (Invitrogen) в течение 30 минут при 37 ° С. Съемку проводили на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK) в автоматическом режиме по 4 поля на лунку. Полученные изображения анализировали с помощью программы «In Cell Investigator» для определения живых, мертвых и апоптотических клеток во всей популяции. Результат представлен в виде процентного содержания клеток из двух независимых экспериментов ± стандартное отклонение.

Анальгетическая активность

В экспериментах использовали белых беспородных мышей обоих полов весом 25-30 г. Животные были получены из вивария института цитологии и генетики СО РАН, содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму. После карантина животные были рандомизированы по весу и разделены на группы по 8 мышей одного пола.

Все опытные вещества вводили в дозе 5 мг/кг. В качестве референсного препарата использовали диклофенак-натрий в дозе 10 мг/кг. Все вещества растворяли в водно-твиновой смеси и вводили внутрижелудочно и внутрибрюшинно.

Для оценки анальгетической активности соединений использовали две фармакологические модели экспериментальной боли:

«Горячая пластина»: Горячая пластина является моделью термического болевого раздражения. Через час после введения агентов животное помещали на нагретую до 54 °С металлическую пластину и фиксировали латентное время болевой реакции до первого облизывания мышью задней лапы, либо до прыжка. Анальгетическую активность представляли в виде среднего значения времени до болевой реакции по группе.

Оценка активности осуществлялась по определению процента анальгетического эффекта по формуле $ПАЭ = 100 - (t_{\text{контроль}}) / t_{\text{соед}} \times 100$ (где t - время нахождения на пластине животных получавших агент; $t_{\text{контроль}}$ – время нахождения животных на пластине животных контрольной группы). Результаты представлены в таблицах 2.16, 2.17

«Уксусные корчи»: Уксусные корчи представляют собой модель химической висцеральной боли. Через час после введения агентов мышам вводили внутривентриально 0,75% уксусную кислоту из расчета 0,1мл/10г веса. Через 5 минут после введения уксусной кислоты в течение трех минут измеряли количество корчей. Корчи являются специфическими болевыми реакциями, выражающимися в вытягивании животным задних лап и прогибом спины. Анальгетическая активность была представлена в виде среднего количества корчей для каждой группы.

Уменьшение болевой реакции определяли по отношению количества корчей в группе изучаемых животных к количеству корчей в контрольной группе и вычисляли по формуле: % УБР = $(A - B) / A$, где A — среднее число корчей в контрольной группе и B — среднее число корчей в группе животных, получавших тестируемый агент. Результаты представлены в таблицах 2.14, 2.15

Молекулярное моделирование возможного механизма ингибирования CDK6 и CDK9 новыми производными

CDK6. Молекулярное моделирование осуществлялось в среде визуализации SchrodingerMaestro с использованием приложений из пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite 2017-1. Трехмерные структуры производных пиримидина были получены эмпирически в приложении LigPrep с использованием силового поля OPLS3. Принимались во внимание все возможные таутомерные формы соединений, а также различные состояния полярных протонов молекул в диапазоне pH 7.0 ± 2.0 . Был проведен поиск рентген-кристаллографических моделей CDK6 в базе данных PDB. Был выбран комплекс моделей коллектива авторов [Che, P., Lee, N.V., Hu, W., Xu, M., Ferre, R.A., Lam, H., Bergqvist, S., Solowiej, J., Diehl, W., He, Y.A., Yu, X., Nagata, A., VanArsdale, T., Murray, B.W. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance // Mol. Cancer. Ther. – 2016. – V. 15. – N. 10. – P. 2273-2281], исследовавших особенности связывания CDK6 с известными ингибиторами Abemaciclib, Palbociclib и Ribociclib. Для расчетов применялась модель 5L2T (разрешение 2.37 Å). Для моделирования возможного механизма ингибирования CDK6 выполнялся молекулярный докинг новых соединений в сайт связывания известных ингибиторов в приложении Glide. Область поиска для расчетной функции докинга была выбрана автоматически, исходя из размеров и физико-химических свойств лиганда ribociclib.

Применялся алгоритм повышенной точности докинга XP (extraprecision). Докинг проводился в сравнении с известным ингибитором Ribociclib. Его трехмерная структура была получена в базе данных PubChem и подготовлены в приложении LigPrep.

CDK-9 Молекулярное моделирование осуществлялось в среде визуализации Schrodinger Maestro с использованием приложений из пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite 2017-1. Трехмерные структуры производных были получены эмпирически в приложении LigPrep с использованием силового поля OPLS3. Принимались во внимание все возможные таутомерные формы соединений, а также различные состояния полярных протонов молекул в диапазоне pH 7.0 ± 2.0 . Был проведен поиск рентген-кристаллографических моделей CDK9 в базе данных PDB. В базе данных представлено множество моделей комплекса CDK9/Циклин T с различными ингибиторами в сайте связывания. Важным является отсутствие иона магния, необходимого для взаимодействия с АТФ, в моделях связывания CDK9 и известных ингибиторов. Для расчетов была выбрана модель 3TN8 (разрешение 2.95 Å), содержащая ингибитор CAN508 в сайте связывания [Baumli, S., Hole, A.J., Noble, M.E.M., Endicott, J.A. The CDK9 C-helix Exhibits Conformational Plasticity That May Explain the Selectivity of CAN508 // ACS. Chem. Biol. – 2012. – V. 7. – N. 5. – P. 811-816]. Для моделирования возможного механизма ингибирования CDK9 выполнялся молекулярный докинг новых соединений в сайт связывания известных ингибиторов в приложении Glide. Область поиска для расчетной функции докинга была выбрана автоматически, исходя из размеров и физико-химических свойств молекулы CAN508. Применялся алгоритм повышенной точности докинга XP (extra precision). Докинг проводился в сравнении с АТФ и ингибиторами флавопиридолом, DRB, CAN508, S-CR8, VDBM, A86. Их трехмерные структуры были получены в базе данных PubChem и подготовлены в приложении LigPrep.