

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

Смолобочкин Андрей Владимирович

N-функционализированные аминокетали в синтезе пяти-, шести-, семичленных
азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и
дибензоксанта

1.4.3 Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук,
А.С. Газизов

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	5
ГЛАВА 1. Синтез пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксанта (литературный обзор)	14
1.1. Синтез производных пирролидина	15
1.1.1. Введение заместителя в пирролидиновый цикл.....	16
1.1.1.1. Декарбоксилирование пролина и его производных.....	16
1.1.1.2. Введение заместителя к связи С-Н пирролидина в результате кросс-сочетания.....	18
1.1.1.2.1. Кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями, катализируемое комплексами металлов.....	18
1.1.1.2.2. Реакция Негиши в синтезе 2-(гетероцикл)пирролидинов	21
1.1.1.2.3. Фотохимическое кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями	23
1.1.1.2.4. Кросс-сочетание производных пирролидина без использования металлокатализаторов	28
1.1.2. Синтез производных пирролидина из ациклических прекурсоров	29
1.1.2.1. [3+2] Циклоприсоединение в синтезе 2-гетероарилпирролидинов.....	30
1.1.2.2. Внутримолекулярная циклизация аминокленов и аминокспиртов.....	32
1.1.2.3. Внутримолекулярная циклизация амидов карбоновых кислот.....	36
1.1.2.4. Внутримолекулярная циклизация азидов.....	37
1.1.2.5. Внутримолекулярная циклизация аминокеталей	39
1.2. Синтез производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она	43
1.2.1. Синтез циклических мочевинок на основе соединений, содержащих карбонильную группу.....	44
1.2.1.1. Синтез замещённых циклических мочевинок на основе изоцианатов.....	44
1.2.1.2. Реакции диаминов с фосгеном и его аналогами	49
1.2.1.3. Синтез циклических мочевинок с использованием оксидов углерода.....	55
1.2.2. Циклизация ациклических мочевинок	57
1.2.2.1. Внутримолекулярная циклизация ациклических мочевинок	57
1.2.2.2. Межмолекулярная циклизация ациклических мочевинок.....	63
1.2.2.3. Синтез циклических мочевинок по реакции Биджинелли.....	69
1.3. Синтез производных диарилметана и дибензоксанта	73

ГЛАВА 2. ХИМИЯ N-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АМИНОАЦЕТАЛЕЙ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	82
2.1. Синтез исходных N-функционализированных аминокеталей	83
2.2. Синтез замещённых производных пирролидина.....	88
2.2.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипирролин-1-амина с C-нуклеофилами...	90
2.2.1.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипирролин-1-амина с фенолами ..	90
2.2.1.1.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипирролил)мочевин с фенолами.....	90
2.2.1.1.2. Взаимодействие N-(4,4-диэтоксипирролил)сульфонамидов с фенолами..	93
2.2.1.1.3. Взаимодействие N-(4,4-диэтоксипирролил)амидов кислот P(V) с фенолами.....	102
2.2.1.1.4. Взаимодействие N-(4,4-диэтоксипирролил)пиримидин-2-амина с фенолами.....	103
2.2.1.2. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипирролин-1-амина с гетероциклическими соединениями.....	105
2.2.1.2.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипирролил)мочевин с пирролин-5-онами.....	106
2.2.1.2.2. Взаимодействие N-(4,4-диэтоксипирролил)пиримидин-2-амина с хиноном и гетероциклическими нуклеофилами.....	114
2.2.1.2.3. Взаимодействие N-(4,4-диэтоксипирролил)амидов кислот P(V) с гетероциклическими нуклеофилами.....	116
2.2.1.3. Взаимодействие 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов и N-(4,4-диэтоксипирролил)сульфонамидов с кетонами.....	118
2.2.2. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипирролил)мочевин с P-нуклеофилами	126
2.2.2.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипирролин-1-амина с диарилхлорфосфинами	127
2.2.2.2. Взаимодействие 2-этокси-1-(сульфонил)пирролидинов с диарилхлорфосфинами	131
2.3. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов и 3-арилиденпирролидинов.....	135
2.3.1 Циклизация N-(4,4-диэтоксипирролил)-1-арилметаниминов. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов	135
2.3.2. Изучение реакционной способности 3-арилиден-1-пирролинов	147
2.3.2.1. Алкилирование атома азота. Синтез N-замещённых солей 3-арилиден-1-пирролина	147
2.3.2.2 Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с C-нуклеофилами.....	149

2.3.2.2.1. Реакции 3-арилиден-1-пирролинов с фенолами. Синтез 2-арилпирролидинов	150
2.3.2.2.2. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с гетероциклическими соединениями. Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов.....	152
2.3.2.2.3. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с карбонильными соединениями. Синтез 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов.....	156
2.4. Синтез 2,3-дизамещённых хинолинов и производных 1,2-дигидро-3 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-она.....	159
2.5. Синтез циклических мочевины	171
2.5.1 Взаимодействие 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины с <i>C</i> -нуклеофилами	172
2.5.2 Взаимодействие 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевины с <i>C</i> -нуклеофилами	177
2.5.3 Взаимодействие (1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо)метансульфонатов натрия с <i>C</i> -нуклеофилами.....	182
2.6. Синтез производных диарилметана и дибензоксантина	185
2.6.1 Взаимодействие аминокеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами.....	186
2.6.2 Взаимодействие амидокеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами.....	188
2.6.3 Взаимодействие уреидокеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами.....	190
2.6.4 Взаимодействие фенолов с 2-нафтилпирролидинами и <i>N</i> -(4,4-диэтоксипропил)сульфониламидами	193
2.7. Цитотоксичность некоторых полученных соединений	199
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	202
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	378
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	380

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Важной задачей органической химии является направленное конструирование молекулярных систем для создания на их основе эффективных лекарственных препаратов. Среди большой библиотеки синтетических и природных органических соединений пристальное внимание привлекают азотсодержащие гетероциклические соединения и функциональные производные диарилметана. Во многом это обусловлено тем, что среди этих соединений были найдены вещества, обладающие высокой биологической активностью различного типа, которые нашли применение в терапии заболеваний человека. Отметим противоопухолевые препараты, поскольку злокачественные новообразования являются одной из основных проблем современного здравоохранения. В качестве примера приведём используемые в медицинской практике пирролидинсодержащие препараты Алпелисиб, зарегистрированный в России в 2020 году, применяемый для лечения рака молочной железы; Типирацил, продаваемый под торговой маркой «Лонсурф», используемый для лечения колоректального рака; Ларотректиниб, применяемый для лечения саркомы мягких тканей, зарегистрированный Минздравом в 2022 году. Бозутиниб, содержащий фрагмент хинолина, используется для лечения лейкоза. Производное диарилметана – Летрозол – используется при лечении рака молочной железы и входит в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. Несмотря на большое количество примеров синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов и дибензоксантенов, в литературе не представлен единый универсальный синтетический подход, позволяющий меняя функциональные группы в исходной молекуле в зависимости от поставленной задачи получать тот или иной продукт. Таким образом, дальнейшее развитие целенаправленных методов синтеза новых функционализированных азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана, обладающих высокой биологической активностью привлекает большой интерес.

Особым классом органических соединений, имеющих огромный синтетический потенциал, позволяющий решать задачи в этом направлении, являются ацетали и их производные. Ацетали, являясь синтетическим эквивалентом альдегидов, в отличие от последних обладают высокой стабильностью, способностью к разнообразной функционализации, что делает их привлекательными для получения широкого круга соединений, в том числе производных диарилметана и гетероциклов. Введение в молекулу ацеталей аминогрупп обеспечивает появление новых свойств: реализацию

внутримолекулярных, межмолекулярных реакций, а также процессов, включающих эти стадии. Варьирование структуры аминокеталей позволяет управлять процессом и получать необходимые структуры, осуществляя дизайн биологически активных веществ.

Функционализированные аминокетали привлекают повышенное внимание химиков-синтетиков всего мира. Начиная с 2000 года, наблюдается бурный рост научных публикаций по этой теме, достигая значения более 8512 публикаций по базе SciFinder. За последние 25 лет почти в 9 раз увеличилось количество публикаций.

Все имеющиеся в литературе реакции азотсодержащих кеталей условно можно разделить на три большие группы. В первую группу входят внутримолекулярные реакции с одновременным участием кетальной группы и атома азота, приводящие к различным типам гетероциклических соединений. Это самый изученный тип реакций, о чем свидетельствует большое количество имеющихся обзорных публикаций.

Во вторую группу входят многочисленные межмолекулярные реакции функционализированных кеталей с ароматическими нуклеофильными реагентами; катализаторами при этом, как правило, являются кислоты Брёнстеда или Льюиса. Поскольку в присутствии кислот кетали выступают в качестве синтетических эквивалентов альдегидов, процессы с участием функционализированных альдегидов следует отнести к этому же типу реакций. Реакционным центром в этих процессах является кетальный фрагмент, а продуктами, в большинстве случаев, – производные диарилметана или макроциклические соединения – каликсарены. Здесь необходимо подчеркнуть, что реакции азотсодержащих кеталей с ароматическими нуклеофилами по сравнению с реакциями других кеталей изучены гораздо меньше. Это направление начало развиваться в нашем институте в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика и носило фрагментарный характер.

Наконец, к третьей группе можно отнести реакции, включающиеся в себя внутри и межмолекулярные превращения, в ходе которых происходит образование нескольких новых химических связей. Это так называемые каскадные реакции, которые являются наименее изученными. Необходимо отметить, что систематического исследования этих реакций с участием азотсодержащих кеталей до настоящего момента не проводилось, а известные реакции такого типа представлены единичными примерами.

Поэтому целенаправленный синтез новых типов биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений, а также производных диарилметана, дибензоксанта на основе новых функционализированных аминокеталей, является задачей важной и актуальной.

Целью диссертационной работы является создание стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксанта и диарилметана, основанной на новых реакциях *N*-функционализированных α -, β - и γ -аминоацеталей с ароматическими, гетероциклическими, фосфорсодержащими нуклеофилами.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработка метода синтеза новых замещённых пирролидинов с использованием реакции производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина с *C*- и *P*-нуклеофилами.
2. Разработка нового метода синтеза 2,3-дизамещённых хинолинов и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-онов взаимодействием производных 1,1-диэтоксипропана с анилинами и 3-амино-1-фенил-2-пиразолин-5-оном.
3. Разработка нового метода синтеза 3-арилиден-1-пирролинов, основанного на новой каскадной реакции *N*-(4,4-диэтоксипропил)иминов. Изучение химических свойств 3-арилиден-1-пирролинов.
4. Разработка метода синтеза новых представителей циклических мочевинок: производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она, базирующегося на реакциях производных 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 2,2-диметоксиэтан-1-амина, содержащих у атома азота карбоксамидные группы, с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами.
5. Разработка метода синтеза функционализированных производных дибензоксанта и ди(гет)арилметана, основанного на реакциях производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина, 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 2,2-диметоксиэтан-1-амина с фенолами и гетероциклическими соединениями.
6. Исследование цитотоксичности полученных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые проведено систематическое исследование реакционной способности *N*-функционализированных производных 2,2-диметоксиэтан-1-амина, 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 4,4-диэтоксипропан-1-амина в присутствии азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений, фенолов, кетонов и фосфорсодержащих нуклеофилов. Варьирование структуры исходных *N*-функционализированных аминоацеталей и нуклеофилов позволяет получить либо азотсодержащие гетероциклические соединения, либо производные дибензоксанта и диарилметана.

Разработан универсальный метод синтеза пирролидинов, содержащих во втором положении цикла ароматические, гетероциклические и фосфорорганические заместители,

на основе реакции производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин с *C*- и *P*-нуклеофилами. Установлено влияние электроноакцепторного заместителя у атома азота на результат гетероциклизации.

Впервые обнаружены и изучены региоселективные реакции производных 1,1-диэтоксипутана, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном, приводящие к формированию дизамещенных хинолинов и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-онов. Установлено, что при этом, в отличие от известного механизма реакции Дёбнера-Миллера, реализуется новый механизм образования хинолинов, что было подтверждено экспериментальными данными.

Впервые обнаружена и изучена каскадная кислотнo-катализируемая циклизация *N*-(4,4-диэтоксипутан)иминoв, приводящая к образованию производных 1-пирролина с экзоциклической двойной связью углерод-углерод. Установлено, что продуктами этой реакции являются исключительно *E*-изомеры 3-арилиден-1-пирролинов. Обнаружено, что соли 3-арилиден-1-пирролина реагируют с различными *C*-нуклеофилами с образованием новых 2-(гет)арилпирролидинов и 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов, содержащие в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C.

Впервые осуществлено систематическое изучение кислотнo-катализируемой реакции производных 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами, приводящей к циклическим мочевинам (имидазолидин-2-онам, тетрагидропиримидин-2-онам и диазепин-2-онам).

Обнаружена реакция 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов, сопровождающаяся раскрытием тетрагидропиррольного цикла, приводящая к новым дибензоксантинам, диарилбутанам и каликс[4]резорцинам, содержащим сульфонамидный фрагмент.

В результате всех проведенных исследований разработана синтетическая стратегия одностадийного синтеза получения ранее неизвестных дибензоксантинов, диарилметанов и дигетероарилметанов с использованием реакции функционализированных производных аминокетала с фенолами и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями. Предложенный нами модульный метод сборки целевых соединений отличается доступностью реагентов, мягкими условиями и возможностью вводить в структуру целевой молекулы необходимые функциональные группы.

Практическая значимость работы. Разработан комплекс эффективных для практической реализации методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов и дибензоксантинов основанных на циклизации *N*-функционализированных аминокеталей.

Разработан универсальный метод синтеза ранее неизвестных 1,2-дизамещённых пирролидинов, базирующийся на кислотно-катализируемом взаимодействии производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с кислород и азотсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами, фосфинистыми кислотами, диарилхлорфосфинами.

Впервые в одну стадию получены ценные конденсированные производные пиридина – замещённые хинолины и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-оны, на основе реакции ацеталей, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном.

Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза ранее неизвестных циклических мочевины – тетрагидропиримидин-2-онов и имидазолидин-2-онов, диазепин-2-онов, базирующийся на кислотно-катализируемой реакции уреидоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями.

Разработан оригинальный, новый метод синтеза (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, основанный на ранее неизвестной кислотно-катализируемой каскадной реакции *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)метаниминов и синтезирован широкий ряд этих соединений, содержащих различные арильные и гетероарильные заместители. Полученные соли 3-арилиден-1-пирролиния являются прекурсорами для синтеза производных пирролидина, содержащих в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C.

Разработан метод синтеза большого ряда новых функционализированных ди(гет)арилметанов и дибензоксантенов взаимодействием соответствующих производных α -, β -, γ -аминоацеталей с различными фенолами и гетероциклическими соединениями в присутствии трифторуксусной кислоты.

В результате проведенного исследования получено 448 новых соединений и показано, что некоторые из синтезированных структур обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, HuTu-80 сопоставимую или превышающую препарат сравнения Доксорибицин.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Свойства синтезированных соединений были исследованы при использовании оборудования Коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов ФГБУН Института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием большого ряда современных физико-химических методов: спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{31}P , 2D ЯМР, ИК, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. Автором совместно с научным консультантом сформулированы цели, задачи и направления исследования. Диссертант непосредственно участвовал в планировании и организации научного исследования, проведении экспериментов, обработке, обсуждении, интерпретации и обобщении результатов диссертационной работы. Выводы работы, отраженные в научных публикациях, базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательской работой студентов, магистрантов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». В ходе выполнения научных исследований под руководством автора настоящей диссертационной работы был защищен ряд магистерских диссертаций. Часть работ выполнена под руководством автора в рамках диссертационных работ аспирантов Института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Т.С. Ризбаевой, А.С. Меляшовой, а также аспирантов Казанского национального исследовательского технологического университета Е.А. Муравьевой, Р.А. Турманова, Л.Ж. Яхшиликовой, К.В. Матылицкого. Исследования цитотоксичности проводились совместно с к.б.н. А.Д. Волошиной в лаборатории Микробиологии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук. Рентгеноструктурные исследования выполнены в Лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, д.х.н., профессором Литвиновым, к.х.н. Д.Б. Криволаповым, к.х.н. О.А. Лодочниковой и младшим научным сотрудником Д.П. Герасимовой. Часть рентгеноструктурных исследований выполнены в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук к.х.н. Ю.К. Ворониной. ЯМР исследования проводились в Лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук к.х.н. В.В. Сякаевым, м.н.с. А.Г. Стрельник и ведущим инженером С.В. Ктомас. Масс-спектры и данные элементного анализа получены в лаборатории Физико-химического анализа Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук под руководством к.х.н. В.М. Бабаева.

Основные положения, выносимые на защиту:

Метод синтеза пирролидинов, на основе кислотно-катализируемой реакции *N*-функционализированных производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин с *C*- и *P*-нуклеофилами.

Метод синтеза 2,3-дизамещённых хинолинов и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-онов на основе функционализированных ацеталей, анилинов и аминопиразолона.

Метод синтеза трифторацетатов 3-арилиден-1-пирролиния гетероциклизацией *N*-(4,4-диэтоксипутил)иминов. Изучение химических свойств солей 3-арилиден-1-пирролиния.

Синтез производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она, на основе кислотно-катализируемой реакции уреидоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями.

Синтез функционализированных дибензоксантенов и ди(гет)арилметанов на основе реакции производных аминокеталей и 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов с фенолами и гетероциклическими соединениями.

Результаты полученные в рамках диссертационной работы, являются крупным достижением в химии гетероциклических соединений, которое заключается в создании новой стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений (пирролидинов, 1-пирролинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, диазепин-2-онов, хинолинов, пиразолопиридин-3-онов), производных диарилметана и дибензоксантина, основанной на реакциях *N*-функционализированных аминокеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами, фосфорсодержащими нуклеофилами.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах с опубликованием тезисов докладов: International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost (2015, г. Москва); XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (2016, г. Екатеринбург); Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (2016, г. Санкт-Петербург); XX Молодёжная школа-конференция по органической химии (2017, г. Казань); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» посвящённая 110-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова основателя и первого директора НИОХ СО РАН (2017, г. Новосибирск); XX Всероссийская

конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (2017, г. Нижний Новгород); Всероссийская молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (2018, Новосибирск-Шерегеш); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (2018, г. Владикавказ); 1-st Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry - RCWOSC-1 (2018, г. Казань); Марковниковский конгресс по органической химии (2019, Москва-Казань); II Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН (2020, г. Казань); Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (2021, г. Сочи); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (2021, г. Сочи); VI Северокавказский симпозиум по органической химии (2022, г. Ставрополь); III Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова (2022, г. Казань); Международная научно-практическая конференция «Актуальные направления развития науки и образования в области естествознания» (2022, г. Алматы); Международная конференция по химии «Байкальские чтения - 2023» (2023, г. Иркутск); Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (2023, г. Казань); II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (2024, г. Казань).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 51 статье в научных журналах, определенных ВАК и индексируемых международными базами данных Scopus и Web of Science, включая 12 обзоров, один патент РФ на изобретение. По материалам работы опубликовано 17 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Работа выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН, в рамках проектов Государственного задания Минобрнауки РФ. Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 16-13-10023, 21-13-00022, 21-73-00074, 21-73-20020), Российским фондом фундаментальных

исследований (грант № 18-33-00206 мол_а, 18-33-20023 мол_а_вед), грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных – кандидатов наук (№ МК-1944.2022.1.3) и грантом Академии наук Республики Татарстан, предоставляемого молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (Соглашение № 79/2024-ПД от 16.12.2024).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, представления полученных результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (578 наименований). Работа изложена на 439 страницах, содержит 28 рисунка, 219 схем и 20 таблиц.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность своему научному консультанту д.х.н. А.С. Газизову за всестороннюю поддержку, ценные рекомендации и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить искреннюю благодарность своему учителю д.х.н., проф. А.Р. Бурилову за полезные советы и помощь при проведении исследований. Отдельную благодарность автор выражает всем сотрудникам лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за поддержку и помощь при выполнении данного исследования. Автор благодарит заведующего кафедры Технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» д.х.н., проф. С.В. Бухарова. Автор выражает глубокую признательность к.х.н., с.н.с лаборатории Химии координационных полиядерных соединений ФГБУН ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН Ворониной Ю.К., сотрудникам лаборатории Физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН; сотрудникам лаборатории микробиологии за проведение биологических исследований.

ГЛАВА 1. Синтез пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксантена (литературный обзор)

Азотсодержащие гетероциклические соединения широко распространены в живой природе и имеют важное значение в медицине. В состав большинства используемых в настоящее время лекарственных препаратов входят гетероциклические соединения [1]. При этом наблюдается явная тенденция к усложнению структуры лекарственных средств, в том числе содержащих фрагмент гетероциклического соединения – структурно сравнительно простые соединения уступают место полифункциональным.

Среди азотсодержащих гетероциклических соединений особый интерес вызывают производные пирролидина, имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она. Фрагмент пирролидина входит в состав многих биологически активных соединений как природного (аминокислота пролин, алкалоиды гигрин, никотин, кускогигрин и т.д.), так и синтетического (лекарственные препараты, такие как асунапревир, дактиномицин, каптоприл и т.д.) происхождения, являясь одним из наиболее часто встречающихся гетероциклических фрагментов в лекарственных препаратах [2]. Об огромном интересе к замещённым пирролидинам так же свидетельствуют вышедшие в последние несколько лет обзорные статьи по биологической активности пирролидинов [3–6], в том числе и противоопухолевой [7]. Имидазолидиновый цикл входит в структуру антибиотиков Азлоциллина и Мезлоциллина [8,9], антигипертензивного препарата Имидаприла [10], нейролептика Сертиндола [11]. Фрагмент тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она входит в состав антиретровирусного препарата Лопинавира, используемого для лечения ВИЧ-инфекции [12–14]. Производное тетрагидропиримидинона ТАК-442 находится на стадии клинических исследований в качестве антикоагулянтного средства [15].

В последнее время пристальное внимание привлекают и функциональные производные диарилметана. Во многом это обусловлено тем, что среди этих соединений были найдены вещества, обладающие высокой биологической активностью различного типа, которые нашли применение в медицинской практике. Например, Дифенгидрамин или Димедрол – антигистаминный препарат [16], Летрозол [17,18], который используется при лечении рака молочной железы и входит в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Широкие возможности применения в медицине пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана свидетельствуют о том, что разработка удобных синтетических подходов к таким соединениям имеет важное

значение для современного органического синтеза. Однако, несмотря на увеличившийся объем исследований, направленных на получение и исследование этих классов соединений, их синтез встречает определённые затруднения.

В качестве перспективной основы для синтеза гетероциклических соединений и производных диарилметана могут выступать функционализированные аминоксетаи, что обусловлено наличием в их структуре нескольких реакционных центров. В первую очередь это ацетальная группа, которая является синтетическим эквивалентом альдегидной группы. Наличие нуклеофильного атома азота, по которому, как правило, происходит замыкание цикла, позволяет получать гетероциклические соединения. Немаловажной является и возможность функционализации молекулы по атому азота. С учетом этого, в литературном обзоре мы попытались обобщить данные по получению пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксанта, уделяя особое внимание синтезу этих соединений с использованием в качестве исходных соединений *N*-функционализированных аминоксетаи.

1.1. Синтез производных пирролидина

Азотосодержащие пятичленные гетероциклические соединения являются одним из наиболее важных и широко распространенных классов органических соединений. Особый интерес вызывают производные пирролидина. Этот структурный фрагмент является важной структурной частью многих природных алкалоидов [19,20]. В настоящее время резко увеличилось число производных 2-(гетеро)арилзамещённых пирролидинов, запатентованных в качестве лекарственных средств, что свидетельствует о возросшем интересе к практическому применению подобных соединений. Примерами являются противовирусные препараты Велпатасвир [21] и Даклатасвир [22], используемые для лечения гепатита С, противораковые препараты Акалабрутиниб [23] и Ларотректиниб [24]. Одним из ключевых факторов в создании новых типов биологических активных соединений является разработка удобных методов их получения. Однако, несмотря на увеличившийся объем исследований, направленных на получение и исследование 2-(гетеро)арилзамещённых пирролидинов, их синтез является нетривиальной задачей.

В настоящем разделе мы проиллюстрировали известные на текущий момент подходы к синтезу 2-(гетеро)арилпирролидинов на наиболее типичных примерах. Все имеющиеся в литературе методы синтеза этих соединений можно свести к двум основным

стратегиям. Первая заключается в модификации уже полученного тем или иным способом гетероциклического ядра. Вторая объединяет в себе методы, основанные на формировании 2-(гетероарил)замещённого пирролидинового кольца циклизацией соединений-предшественников, включающих в свой состав необходимый гетероарильный фрагмент.

1.1.1. Введение заместителя в пирролидиновый цикл

В рамках этого подхода широкое применение находят различные реакции кросс-сочетания с участием гетероароматического реагента и того или иного производного пирролидина. Типичными примерами являются реакции окислительного кросс-сочетания [25–27], в том числе фотоокислительные реакции [28–31]. Достаточно часто для синтеза 2-гетероарилпирролидинов используется декарбоксилирование производных пролина [32,33]. Особо следует отметить введение заместителя к неактивированной C–H-связи, приобретающее в последние годы все большее значение. Привлекательность этого пути обусловлена, в первую очередь, доступностью исходных соединений – как самого пирролидина, так и его *N*-замещённых производных, а также возможностью стереоселективного проведения этих реакций.

1.1.1.1. Декарбоксилирование пролина и его производных

Декарбоксилирование производных пролина достаточно часто используется для синтеза 2-(гетероарил)пирролидинов, в том числе энантиомерно чистых. Можно предположить, что одной из причин распространения этих реакций является доступность как самого пролина, так и его замещённых аналогов. Типичным примером является описанное в работах [34,35] взаимодействие производных *N*-бензилпролина **1** с индолами в присутствии бис(*трет*-бутил)пероксида, катализируемое бромидом меди (схема 1.1). Авторы отмечают, что полученные соединения **2** представляют интерес как лиганды для каталитических систем. Тем не менее, более подробных сведений об их потенциальном использовании не приводится.

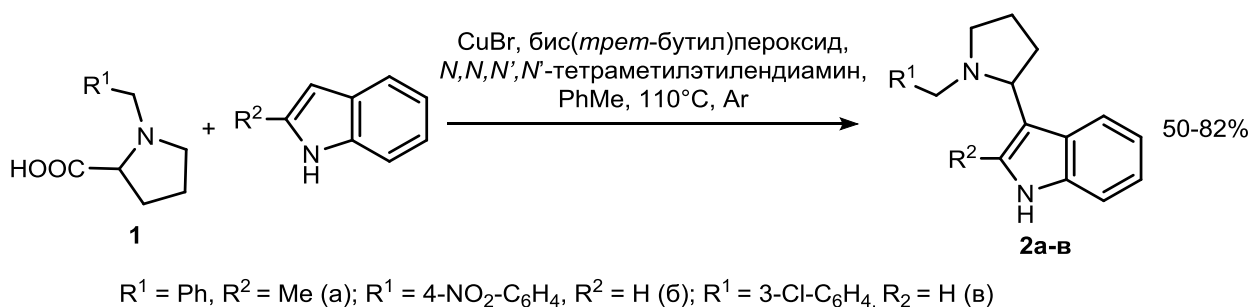


Схема 1.1

Авторами работ [36,37] описано взаимодействие пролина **3** с бензальдегидом и индолами, также приводящее к образованию 2-индолилпирролидинов **4а-д** (схема 1.2). Очевидно, первой стадией реакции при этом является взаимодействие пролина с бензальдегидом, приводящее к образованию иминиевой соли. Последующая перегруппировка, приводящая к циклическому иону 1-пирролиния, декарбоксилирование этого интермедиата и взаимодействие с электроноизбыточным индолом позволяют получить целевые соединения с выходами 72-80%. Следует отметить простоту метода и широкий ряд индолов, вступающих в эту трёхкомпонентную реакцию.

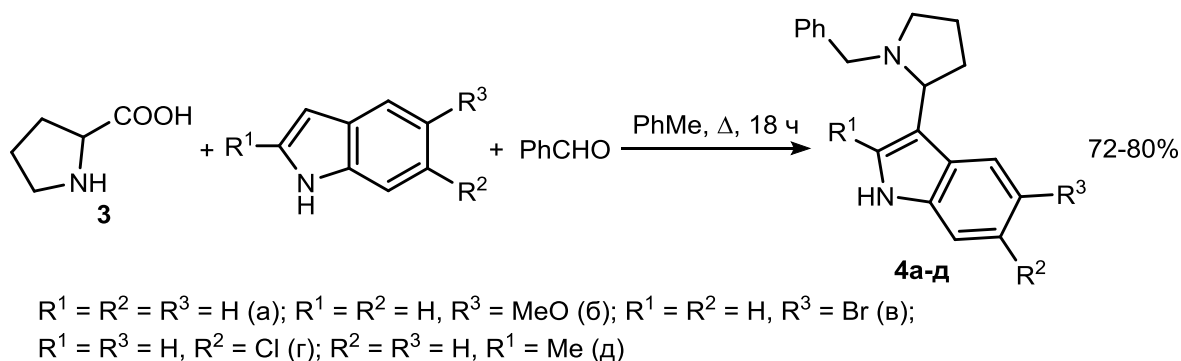


Схема 1.2

Описано декарбоксилирование производных пролина **5** под действием оксалилхлорида и ДМФА при комнатной температуре с последующим взаимодействием с гетероциклическими C-нуклеофилами, приводящим к 2-замещенным пирролидинам **6а-о** (схема 1.3). Следует отметить, что предложенный метод отличается мягкими условиями и хорошим выходом продуктов [32,38].

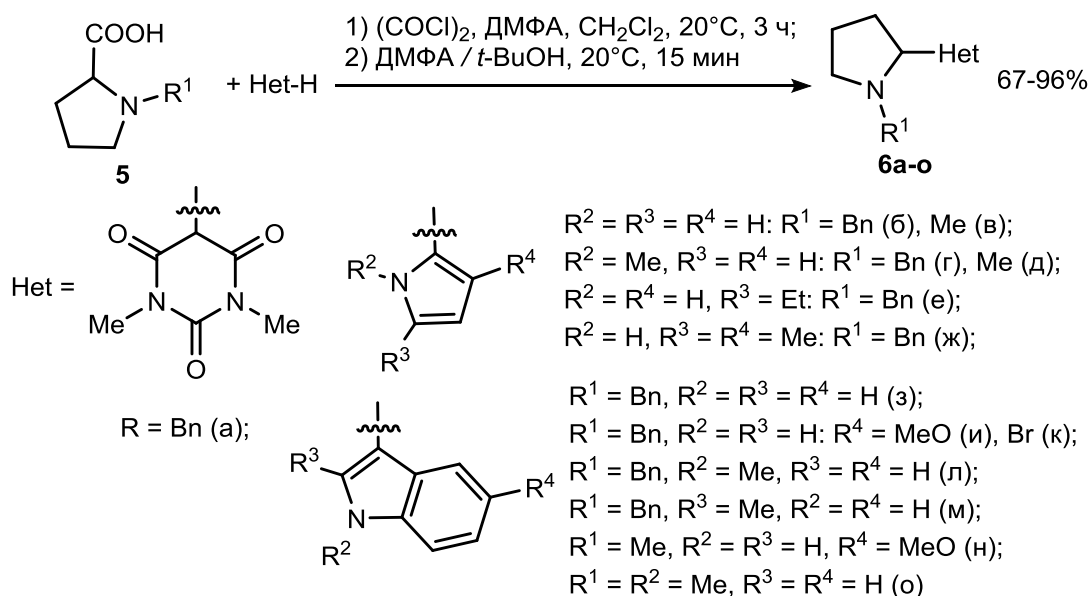


Схема 1.3

1.1.1.2. Введение заместителя к связи С–Н пирролидина в результате кросс-сочетания

Введение заместителей к неактивированной С–Н-связи в последние годы получает все большее распространение и привлекает пристальное внимание исследователей. Одним из важнейших достоинств этого подхода является возможность использования незамещённых производных пирролидина в качестве исходных соединений. Практически все эти методы требуют использования металлокомплексных катализаторов, и с этой точки зрения могут быть отнесены к одному типу превращений – катализируемому комплексами металлов кросс-сочетанию производных пирролидина с гетероциклическими соединениями. Тем не менее, мы сочли возможным выделить некоторые из этих реакций (реакция Негиши, фотоокислительное кросс-сочетание) в самостоятельные подразделы с целью подчеркнуть некоторые их особенности.

1.1.1.2.1. Кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями, катализируемое комплексами металлов

Этот класс реакций является наиболее обширным и представлен в литературе наибольшим количеством примеров. Как уже отмечалось, практически все методы модификации связи С–Н, используемые в синтезе 2-(гетероциклил)пирролидинов, можно отнести к этому типу реакций. В этом разделе представлены наиболее типичные примеры С–Н-функционализации производных пирролидина, описанные в литературе за последние несколько лет.

Так, авторами работы [39] было разработано катализируемое трифторацетатом палладия (II) окислительное гетероарилирование *N*-замещённых пирролидинов **7** гетероароматическими бороновыми кислотами. В качестве окислителя выступал кислород воздуха, при этом целевые 2-пиридилпирролидины **8а-д** были выделены с выходами 54-76% (схема 1.4).

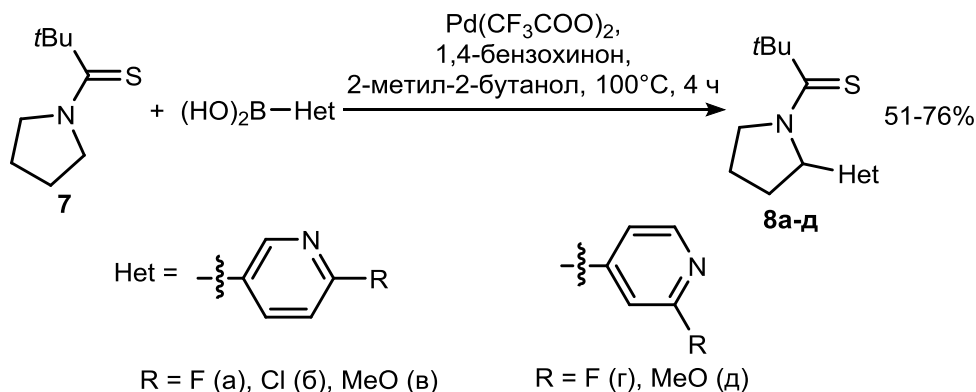


Схема 1.4

Эфиры бороновых кислот **10** были использованы в качестве гетероарилирующих реагентов и авторами следующей работы [40], в качестве катализатора при этом выступал додекакарбонилтрирутений (схема 1.5). Целевые продукты **11а-в** были выделены с хорошими выходами в виде смеси диастереомеров. Интересно, что достаточно реакционноспособный иминный фрагмент в ходе реакции не затрагивается.

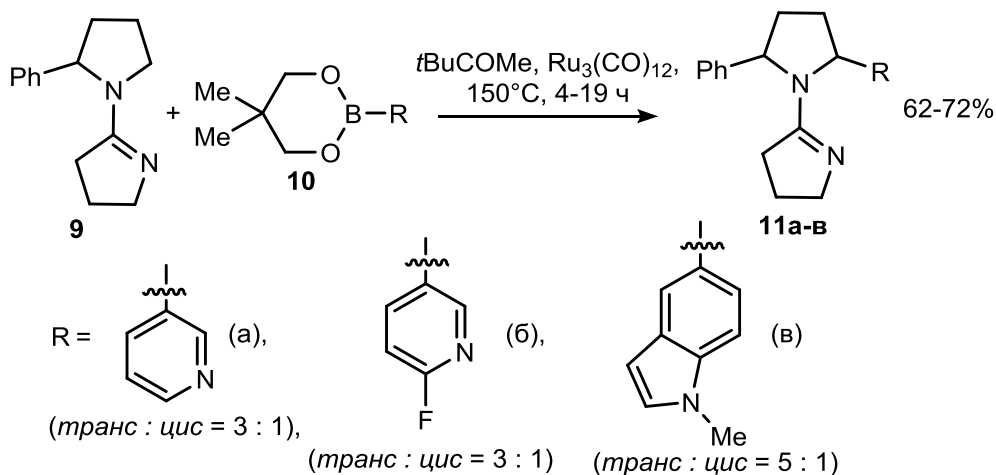
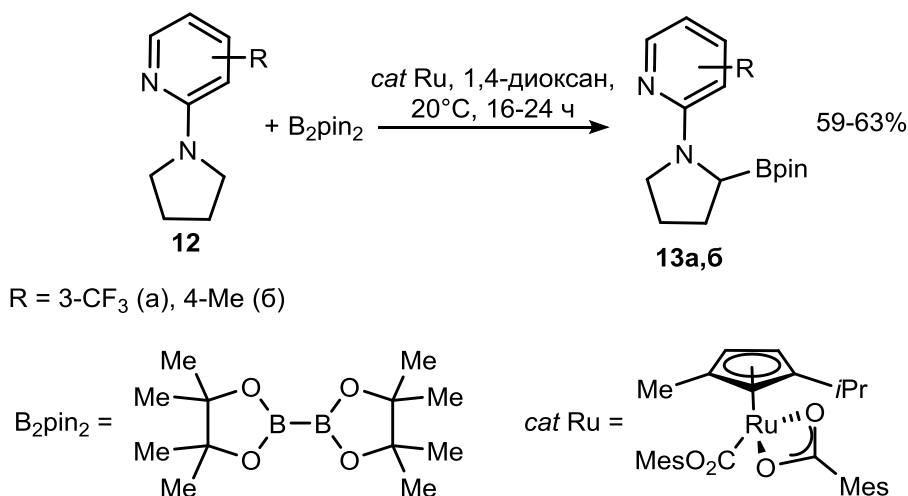


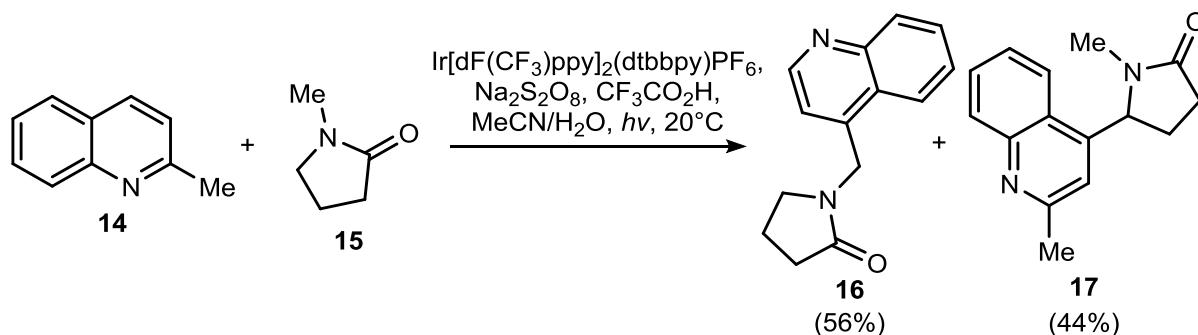
Схема 1.5

В качестве вводимого в пирролидиновый цикл гетероциклического фрагмента могут выступать и сами циклические эфиры бороновых кислот. Пример подобной реакции, приводящей к 2-(1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирролидинам, приведён на схеме 1.6 [41]. Очевидно, что полученные соединения **13а,б** в дальнейшем могут выступать как

субстраты в реакциях кросс-сочетания, приводя к 2-замещенным производным пирролидина.



Лактам 4-(метиламино)бутановой кислоты **15** – *N*-метил-2-пирролидон – также может подвергаться окислительному гетероарилированию в присутствии комплекса иридия и пероксодисульфата натрия (схема 1.7) [42]. Региоселективность реакции, однако, весьма невелика – гетероарилированию подвергается как сам пирролидиновый цикл, так и *N*-метильная группа, приводя к соединениям **16** и **17** примерно в равных соотношениях. Авторы утверждают, что предложенный подход является весьма привлекательным для синтеза различных биологически активных соединений. Однако уже отмеченная низкая региоселективность реакции вызывает некоторые сомнения в этом.



Использование в качестве субстратов производных 1,2,3-триазола **18**, а в качестве катализатора – несравненно более доступного ацетата меди (II), позволило авторам работы [43] провести гетероарилирование *N*-метил-2-пирролидона **15** с гораздо большей региоселективностью (схема 1.8). Продуктами реакции в этом случае оказались

практически исключительно 2-(1,2,3-триазол-2-ил)пирролидины **19a-e**, выделенные с выходами 82-92%.

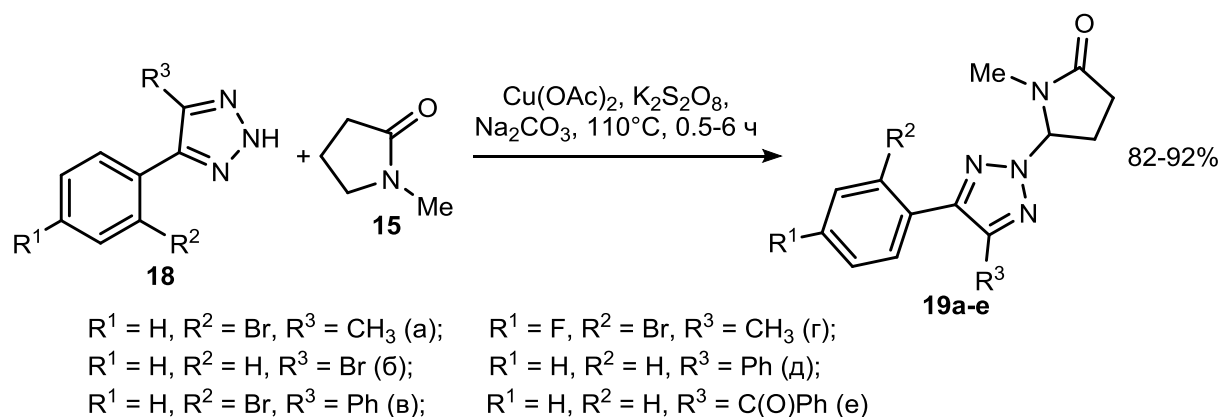


Схема 1.8

Наконец, в этом же разделе стоит упомянуть единственный пример электрохимического синтеза 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1-метилпирролидин-2-она **21** (схема 1.9) [44]. Реакция осуществлялась в ячейке с платиновыми электродами при токе 12мА в кипящем ацетонитриле и привела к образованию целевого соединения с выходом 85%.

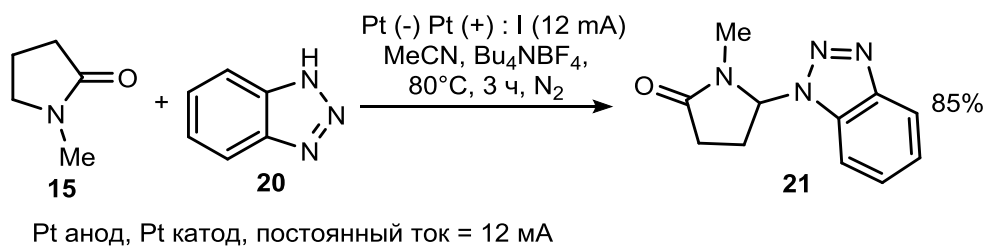


Схема 1.9

1.1.1.2.2. Реакция Негиши в синтезе 2-(гетероцикл)пирролидинов

Реакция Негиши – взаимодействие цинкорганического производного пирролидина с арил- и алкилгалогенидами в присутствии металлокомплексного катализатора – довольно часто используется для синтеза 2-гетероарилпирролидинов. Предварительный синтез цинкорганического производного пирролидина осуществляется, как правило, металлизированием альфа-положения пирролидинового цикла с использованием литийорганических соединений и последующим переметаллированием с использованием галогенидов цинка. При необходимости в схему синтеза дополнительно вводятся стадии защиты реакционноспособных функциональных заместителей и снятия защитных групп.

Так, в работе [45] описан катализируемый палладием (II) энантиоселективный синтез 2-индолил- и 2-пиридилзамещённых пирролидинов **23** (схема 1.10). В качестве

хирального промотора авторы используют алкалоид (-)-спартеин – тетрациклический третичный диамин с мостиковыми атомами азота. Следует отметить, что использование (-)-спартеина в этих реакциях является достаточно частым приёмом, используемым для увеличения энантиоселективности реакции. Целевые соединения **23а-в** были получены с хорошими выходами (77-81%) и отличной энантиоселективностью (энантиомерное соотношение составляло 96 : 4). Практическая ценность метода продемонстрирована авторами полным синтезом алкалоидов (*R*)-криспина А, (*S*)-никотина и аналога никотина – (*S*)-SIB-1508Y, проходящего в настоящий момент клинические испытания в качестве препарата для лечения болезни Паркинсона.

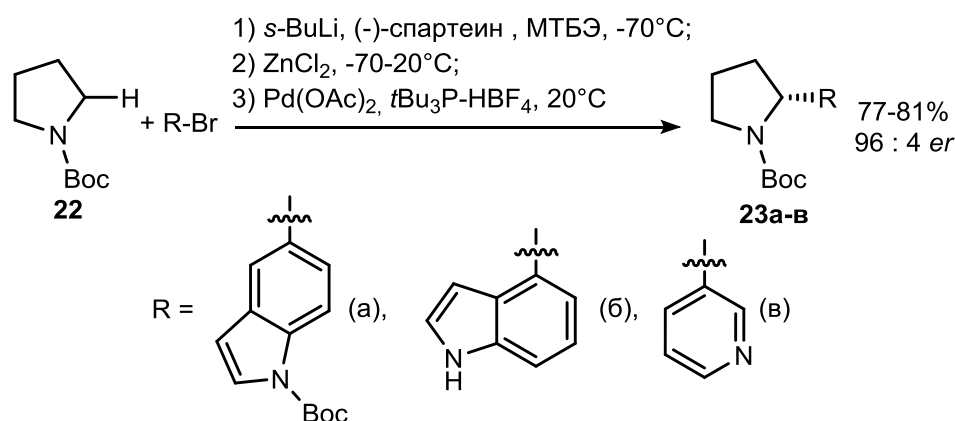


Схема 1.10

Примечательно, что в реакции Негиши могут быть использованы галогениды не только гетероароматических соединений, но и их насыщенных аналогов. Так, соединения **24а-г** были получены взаимодействием *N*-защищённого пирролидина **22** с циклическими аминами, содержащими атом галогена, в присутствии комплекса Ni (схема 1.11) [46]. Следует отметить высокий выход продуктов и достаточно хорошую энантиоселективность реакции (энантиомерный избыток составлял 88-94%).

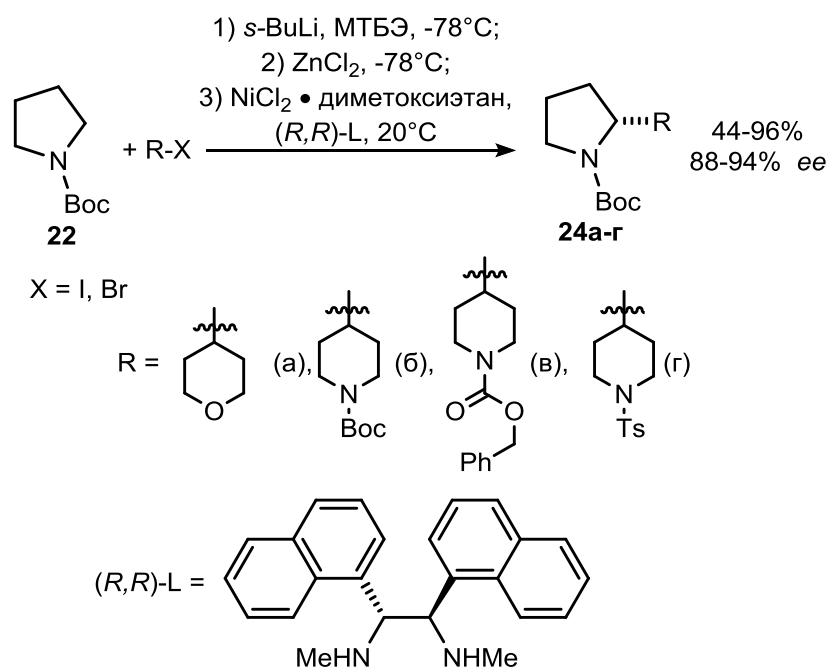


Схема 1.11

1.1.1.2.3. Фотохимическое кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями

Использование УФ-излучения для активации тех или иных реагентов является удобным приёмом, позволяющим проводить требуемые превращения в мягких условиях, без использования повышенных температур. В литературе имеется значительное количество работ, посвящённых синтезу 2-гетероарилпирролидинов путём фотоинициируемого окислительного кросс-сочетания.

В качестве примера можно привести алкилирование *N*-замещённого пирролидина **22** 4-бромтетрагидропираном и 3-бромоксетаном в присутствии комплексов иридия и никеля с образованием соединений **25a,б** (схема 1.12) [47]. Следует отметить низкую энантиоселективность реакции, приводящей к образованию целевых соединений в виде смеси оптических изомеров.

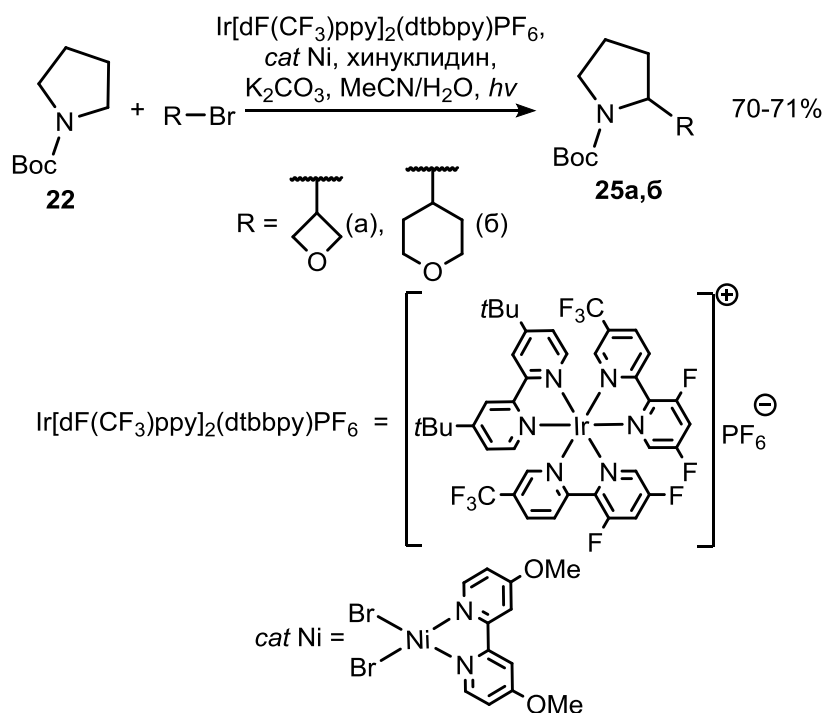


Схема 1.12

Аналогичным образом, с использованием комплекса иридия в качестве катализатора, был получен ряд *N*-замещённых производных 2-(перфторпиридин-4-ил)пирролидина **28a-e** (схема 1.13) [28]. Так же, как и в предыдущем случае, целевые соединения были получены в виде энантиомерной смеси.

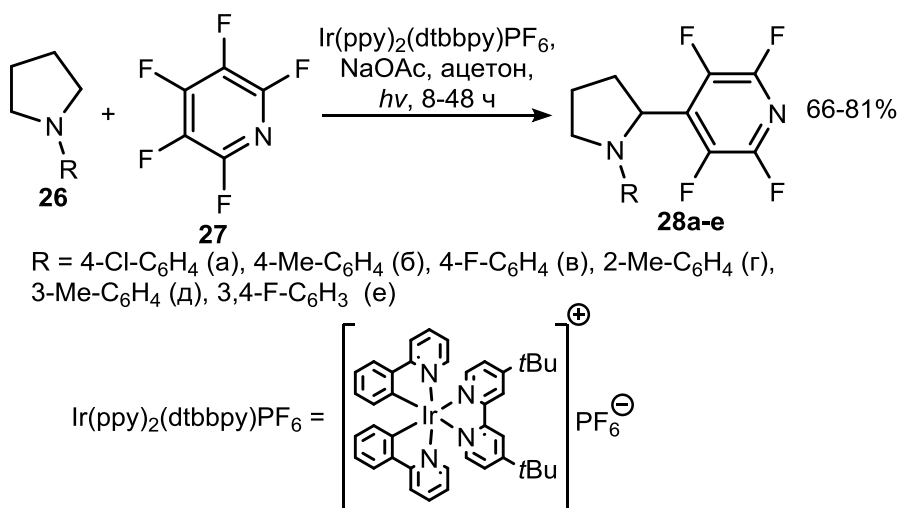


Схема 1.13

В качестве примера энантиоселективного синтеза 2-гетероарилпирролидина **31** с можно привести катализируемое комплексом иридия взаимодействие производного пролина **30** с бромпиридином **29** (схема 1.14) [48].

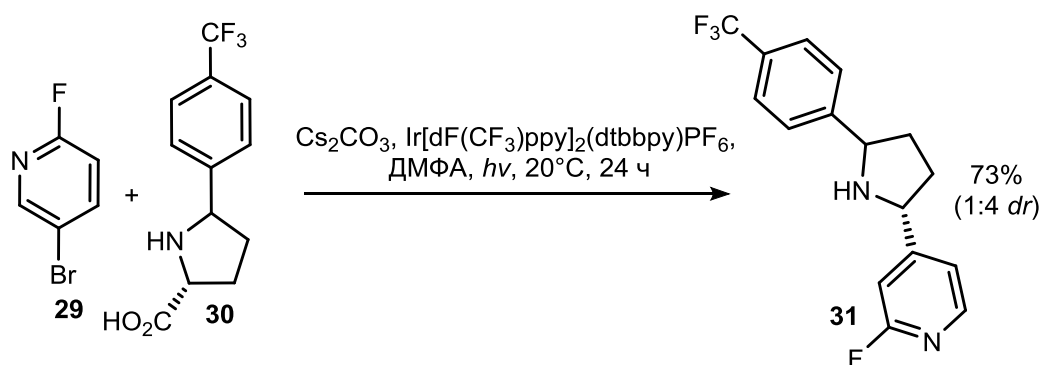


Схема 1.14

В качестве субстратов в этих реакциях могут быть использованы и гетероциклические нитрилы, при этом цианогруппа выступает в качестве псевдогалогена, замещаясь на пирролидиновый фрагмент (схема 1.15) [49]. Авторы отмечают, что предложенный метод отличается мягкими условиями реакции, хорошими выходами продуктов **33а-ж** и требует использования только коммерчески доступных реагентов.

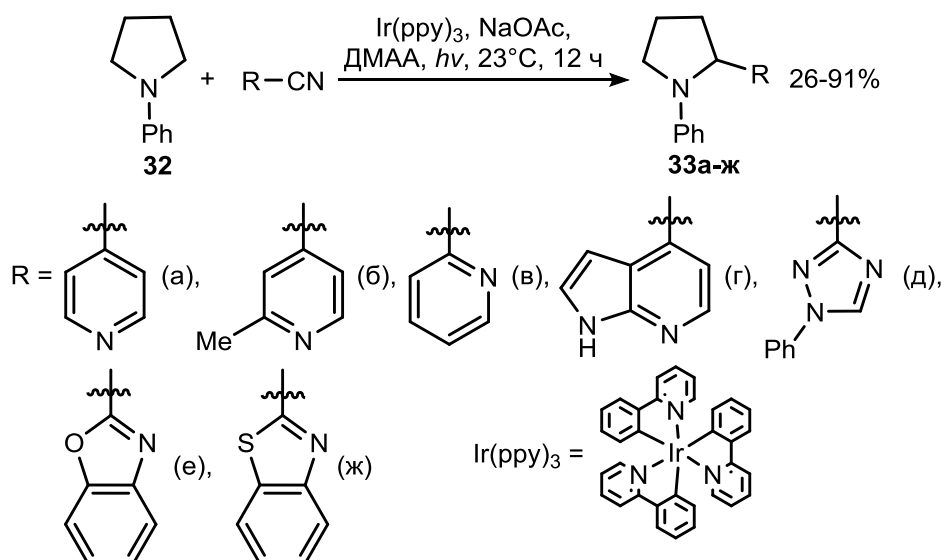


Схема 1.15

Весьма похожей является реакция 1-фенил-*N*-(пирролидин-1-ил)метанимина **34** с производными изоникотиннитрила, также катализируемая комплексом иридия, позволяющая с умеренными выходами получить 2-(пиридин-4-ил)пирролидины **35а,б** (схема 1.16) [30]. Отметим, что гидразонный фрагмент в ходе реакции не затрагивается.

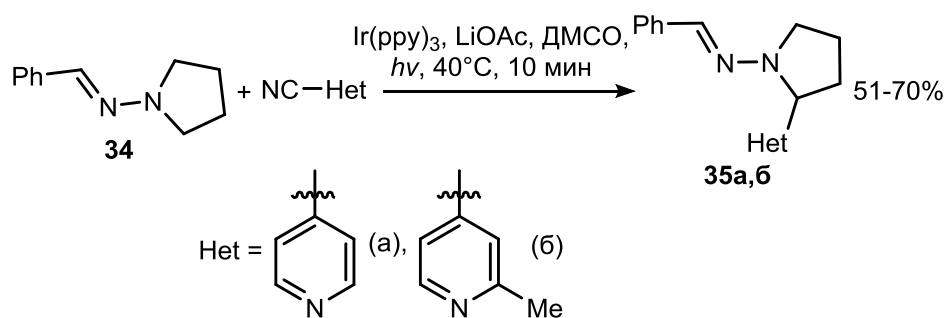


Схема 1.16

Интересным является взаимодействие пирролидина **25** с 4,6-дихлор-2-(метилсульфонил)пиримидином **36** (схема 1.17) [29]. Несмотря на наличие в молекуле пиримидина помимо метилсульфонильной группы двух атомов хлора, потенциально способных подвергаться замещению, реакция протекает с высокой степенью региоселективности, приводя к образованию исключительно 2-(пиримидин-2-ил)пирролидина **37**.

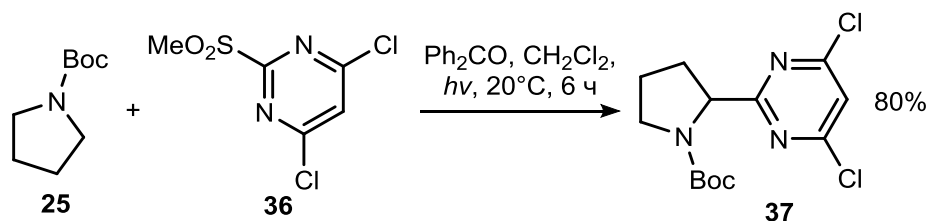


Схема 1.17

Описан синтез производных никотина **39a,b** взаимодействием 1-фенилпирролидина **32** с 3-иодпиридинами **38** в присутствии комплексов иридия и никеля (схема 1.18) [31]. Интересно, что природа заместителя в пиридиновом цикле не оказывает влияния на протекание реакции – как в случае электронодонорной метоксильной, так и в случае электроноакцепторной трифторметильной группы выход целевых соединений был практически одинаковым.

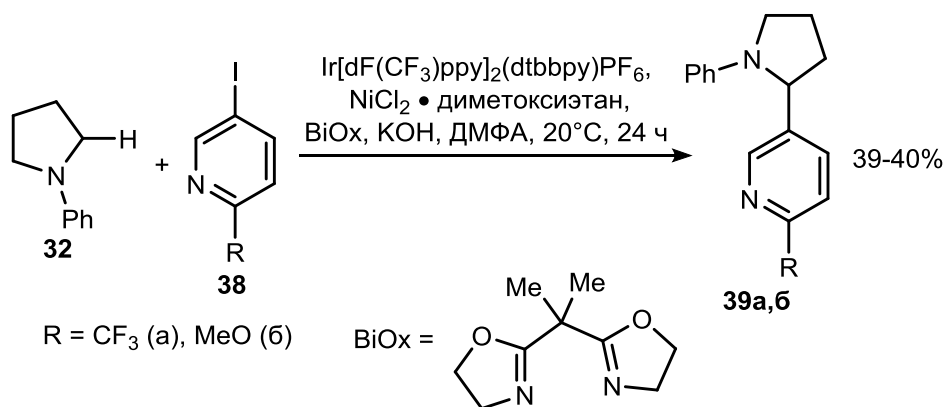


Схема 1.18

Фото-инициируемое окислительное кросс-сочетание *N*-замещённого 2-пирролидона **40** с электронодефицитными гетероаренами позволило осуществить синтез гетероарилпирролидонов **41a-з** [50]. В качестве катализатора и в этом случае выступал комплекс иридия (схема 1.19).

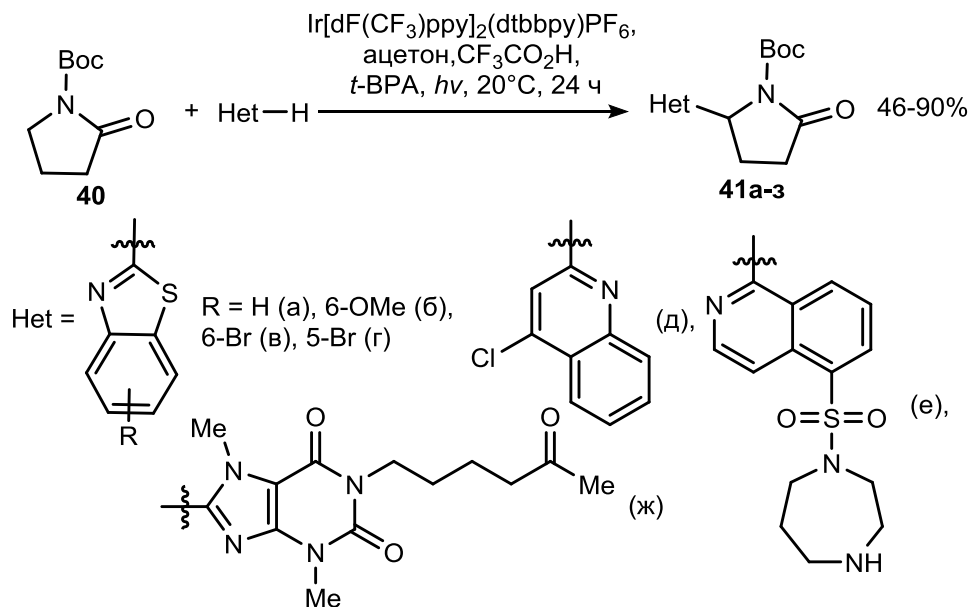


Схема 1.19

Интересно, что аналогичное превращение может быть осуществлено и без использования металлокомплексных катализаторов (схема 1.20) [33,51], в присутствии трифторуксусной кислоты и бензоилпероксида в качестве окислителя. Несмотря на образование смеси продуктов гетероарилрования **43** и **44**, отсутствие необходимости в дорогостоящем иридиевом катализаторе, безусловно, является достоинством этого подхода.

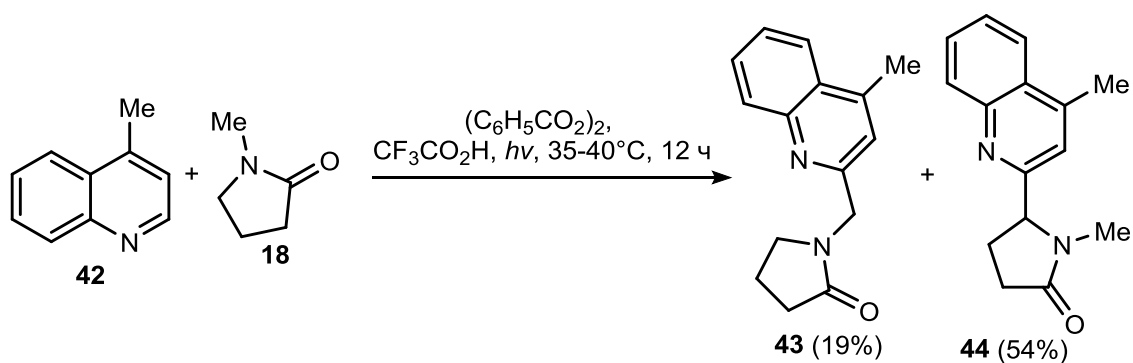


Схема 1.20

Ещё одним из немногих примеров подобных реакций, не требующих металлокомплексного катализа, является взаимодействие *N*-защищённого пирролидина **25** с рядом бензоаннелированных гетероциклов **45** – 2-хлорбензо[*d*]оксазолом, 2-хлорбензо[*d*]имидазолом и 2-хлорбензо[*d*]тиазолом (схема 1.21) [52]. В качестве фотосенсибилизатора при этом был использован дифенилкетон, хорошо известный своей способностью поглощать УФ-излучение.

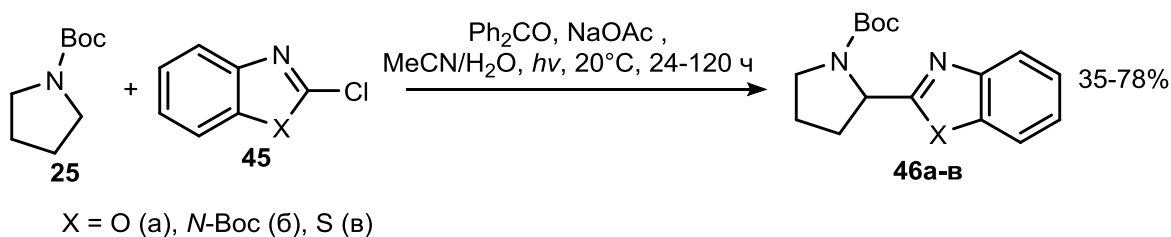


Схема 1.21

1.1.1.2.4. Кросс-сочетание производных пирролидина без использования металлокатализаторов

Методы функционализации связи С–Н пирролидинов, не предполагающие использования комплексов металлов в качестве катализаторов, достаточно немногочисленны и носят частный характер. Помимо уже упомянутых в предыдущем разделе работ [33,51,52], имеется пример синтеза соединения **48** (схема 1.22) взаимодействием *N*-метил-2-пирролидона **18** с кумарином **47** в присутствии йодида тетрабутиламмония, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) и *трет*-бутилгидропероксида [26]. Выход целевого соединения, однако, оказался крайне невелик – всего 11%.

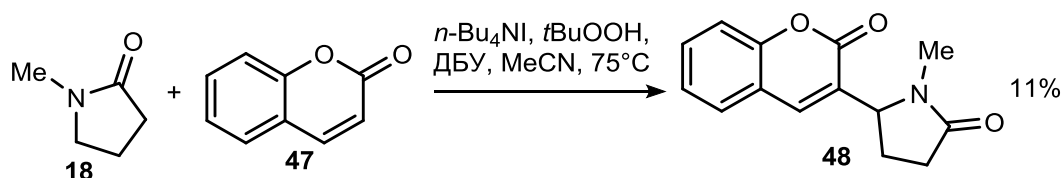


Схема 1.22

Описан также синтез 2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)- и 2-(изохинолин-1-ил)пирролидинов **50a,6** взаимодействием соответствующих 2-бромзамещенных гетероциклов с *N*-метилпирролидином **49** в присутствии ди-*трет*-бутилгипонитрита (схема 1.23) [53]. Наряду с гетероарилрованием пирролидинового цикла наблюдалось и гетероарилрование метильной группы с образованием побочных продуктов **51a,6**.

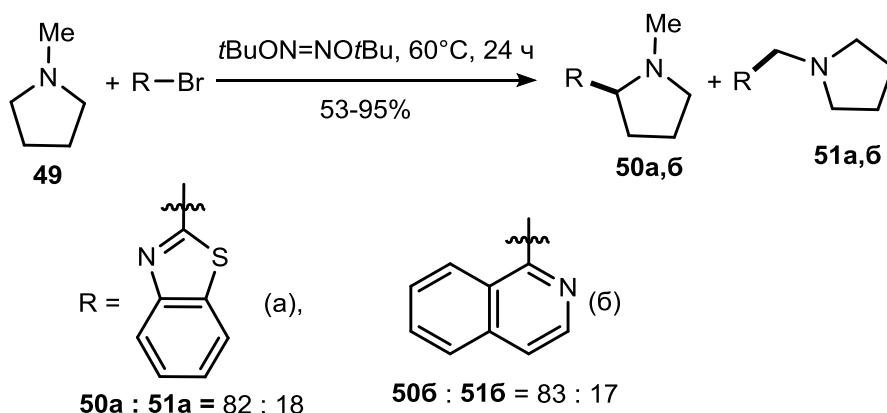


Схема 1.23

1.1.2. Синтез производных пирролидина из ациклических прекурсоров

Вторым подходом к синтезу 2-гетероарил-замещённых пирролидинов является циклизация соответствующим образом замещённых ациклических прекурсоров. Наиболее часто применяется [3+2] циклоприсоединение активированных алкенов к азометинидам. Активация кратной связи алкена достигается введением электроноакцепторного заместителя – карбоксильной либо карбонильной группы, нитрогруппы, реже – цианогруппы. Поскольку эта реакция является одним из классических методов построения пирролидинового цикла и обсуждается в целом ряде обзорных публикаций [54–57], здесь мы не рассматриваем её подробно, ограничившись лишь некоторыми примерами.

В отличие от [3+2] циклоприсоединения, внутримолекулярные циклизации аминокленов, аминоспиртов, амидов кислот и азидов используется в синтезе 2-гетероарилпирролидинов значительно реже. Подавляющее большинство этих реакций основано на генерировании тем или иным способом электрофильной частицы и

последующей внутримолекулярной атаке неподелённой электронной пары атома азота на катионный центр с замыканием пирролидинового цикла.

1.1.2.1.[3+2] Циклоприсоединение в синтезе 2-гетероарилпирролидинов

Классическим примером получения 2-гетероарилпирролидинов 1,3-диполярным циклоприсоединением является описанный в ряде работ [58–60] синтез производного никотина **53** (схема 1.24). 1,3-Диполь генерируется из имина α -аминокислоты в присутствии бромида лития и триэтиламина в качестве основания. Следует отметить, что этот способ является одним из наиболее распространённых и позволяет генерировать 1,3-диполи в довольно мягких условиях. В его основе лежит способность катиона металла координироваться с атомом азота имина, тем самым увеличивая поляризацию иминной связи и облегчая отрыв α -протона основанием. В качестве диполярофила авторами использован эфир акриловой кислоты – также один из наиболее широко распространённых реагентов, используемых в реакциях 3+2 циклоприсоединения.

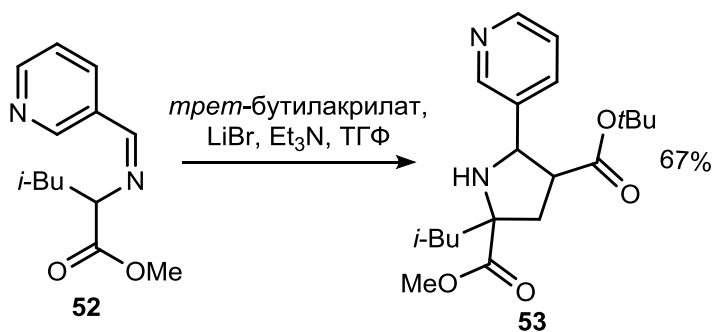


Схема 1.24

Для активации кратной связи алкена могут быть использованы и другие электроноакцепторные группы. В качестве примера можно привести синтез 2-(пиридин-3-ил)пирролидина **56**, полученного с выходом 72% при взаимодействии имина **54** с дивинилсульфоном **55** (схема 1.25) [61,62]. В качестве катализатора при этом был использован ацетат серебра (I). Интересно, что в реакцию вступает только один из двух винильных фрагментов. Полученное соединение необратимо ингибирует фермент сортазу А золотистого стафилококка и может быть использовано для разработки антибактериальных и противовирусных препаратов.

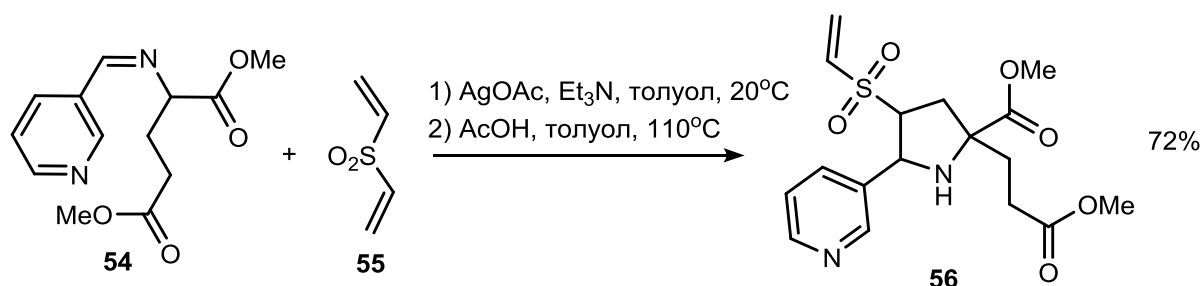


Схема 1.25

Пример асимметрического синтеза 2-гетероарилпирролидинов **59a,б** приведён на схеме 1.26 [63]. В качестве катализатора при этом был использован генерируемый *in situ* комплекс серебра с хиральным дифосфиновым лигандом. Следует отметить достаточно высокую диастерео- и энантиоселективность реакции.

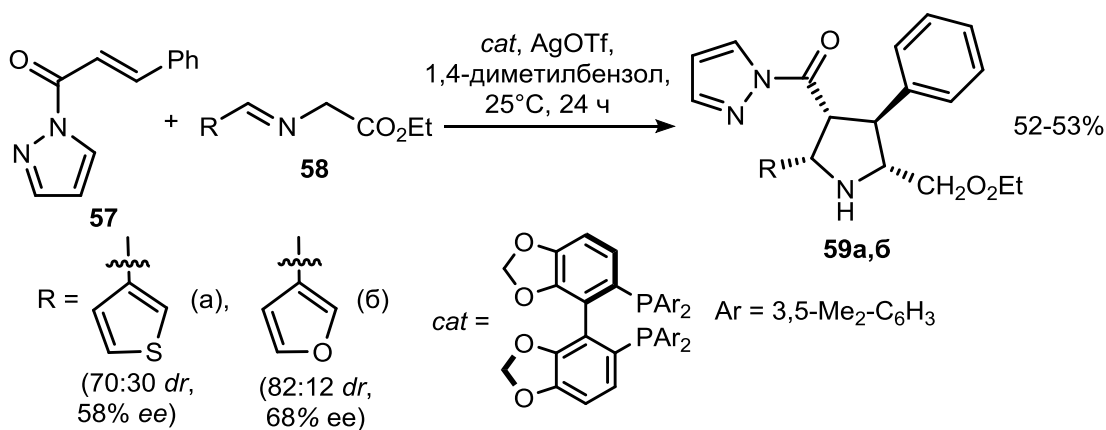


Схема 1.26

Требуемый имин может также быть получен *in situ*. Так, описан синтез производных пролина **63a-д**, основанный на реакции метилового эфира аминокислоты **61** с альдегидами **62** и активированным алкеном **60** с использованием трифлата кальция в качестве катализатора. Преимуществом предложенного метода является высокий выход продукта и превосходная диастереоселективность (схема 1.27) [64,65].

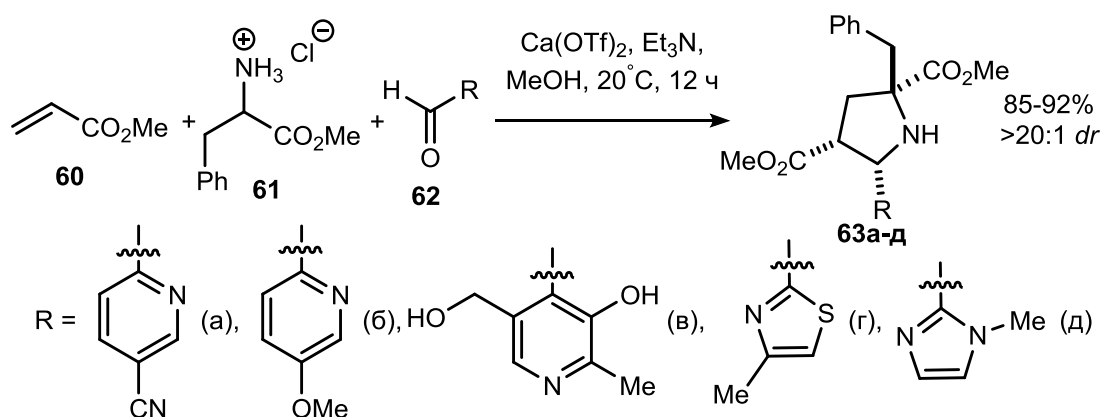


Схема 1.27

Весьма интересен синтез производных фосфопрolina **65a-г**, имеющих в своём составе помимо фосфорильной группы гетероциклический заместитель (схема 1.28) [66]. В качестве 1,3-диполя при этом были использованы имины α -аминофосфоноатов **64**. Следует отметить, что α -протон в этих имидах имеет менее кислый характер по сравнению с имидами α -аминокислот, что требует использования более сильного основания.

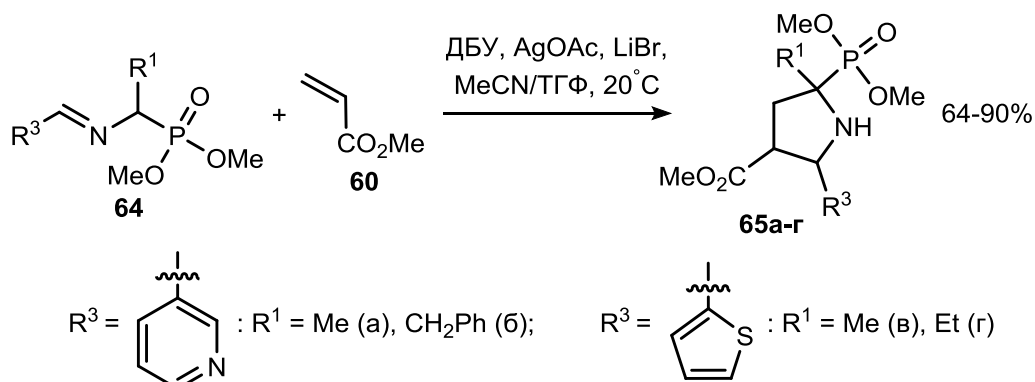


Схема 1.28

1.1.2.2. Внутримолекулярная циклизация aminoalkenes and aminospirits

Этот способ синтеза 2-гетероарилпирролидинов основан на внутримолекулярной циклизации соответствующим образом замещённых производных бут-3-ен-1-амин или пент-4-ен-1-амин. Процесс, по сути, представляет собой присоединение амина по кратной связи алкена.

Так, в серии работ [67–69] описан эффективный метод синтеза 2-замещённых пирролидинов **67a-в**, основанный на циклизации aminoalkenes **66** в присутствии комплекса циркония ($\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$) и молекулярного йода (схема 1.29).

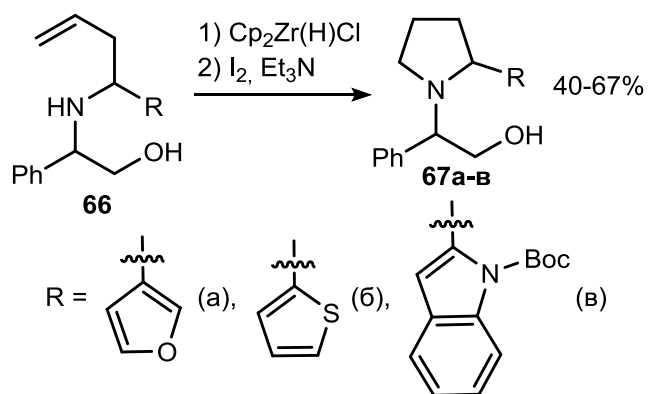


Схема 1.29

Путём внутримолекулярной реакции аза-Михаэля аминокетенов **68** авторами работы [70] были получены 2-(пиридин-3-ил)пирролидины **69a-г** (схема 1.30). Продукты удалось выделить с хорошими выходами только в присутствии каталитических количеств HCl в $i\text{-PrOH}$ при микроволновом излучении.

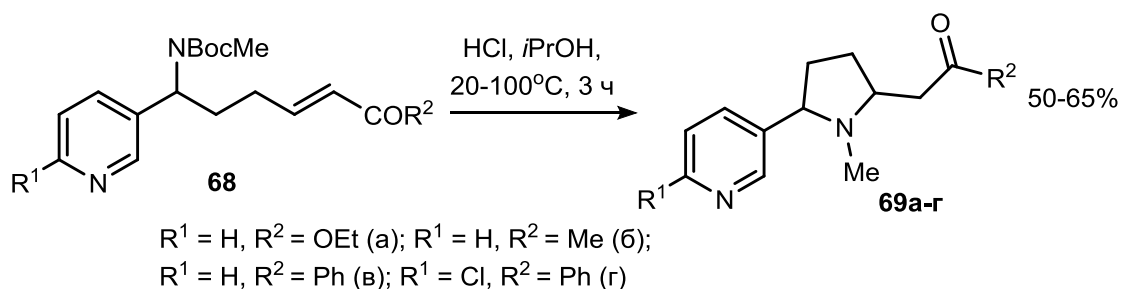


Схема 1.30

В работе [71] описан синтез производных никотина **71a,б** на основе катализируемой комплексом палладия внутримолекулярной циклизации алкена **70** с последующим взаимодействием с арилгалогенидами (схема 1.31).

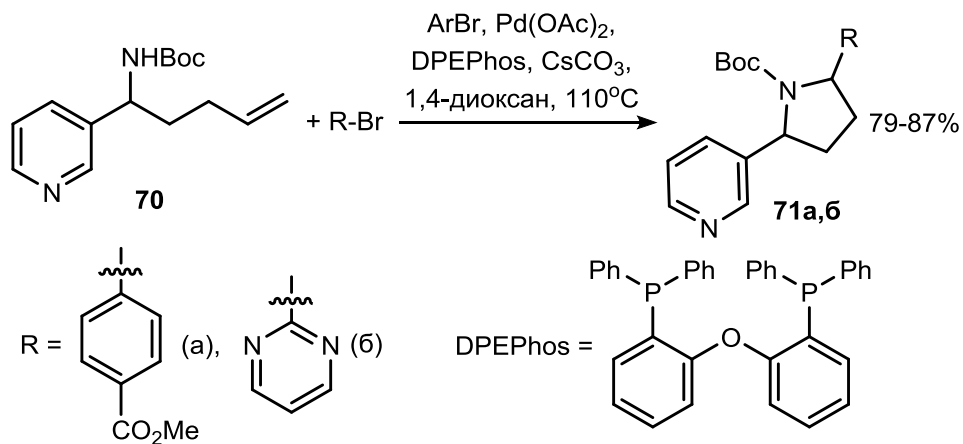


Схема 1.31

Наконец, окислительная внутримолекулярная циклизация аминоклена **72** в присутствии молекулярного йода позволила авторам работы [72] осуществить синтез 2-пирролидона **73**. Несмотря на довольно высокий выход целевого соединения (72%), реакция протекала практически нестереоселективно (схема 1.32).

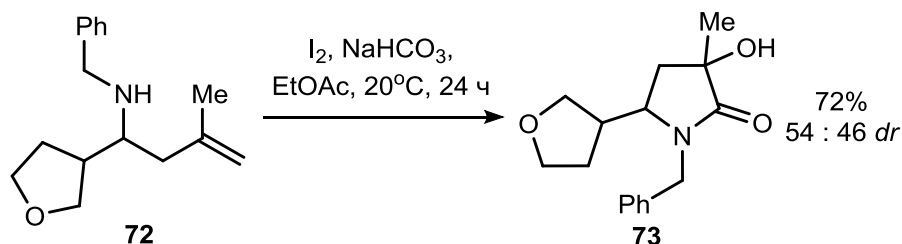


Схема 1.32

Внутримолекулярная циклизация аминспиртов, в общем-то, весьма напоминают реакции, описанных выше, и принципиально от них не отличаются. В качестве примера можно привести синтез (*S*)-норникотина **75** из аминспирта **74** в присутствии бромоводородной кислоты в качестве катализатора (схема 1.33) [73]. Интересно, что авторам удалось выделить искомый продукт с весьма высоким энантиомерным избытком (*ee* 91%), несмотря на отсутствие каких-либо хиральных катализаторов или промоутеров.

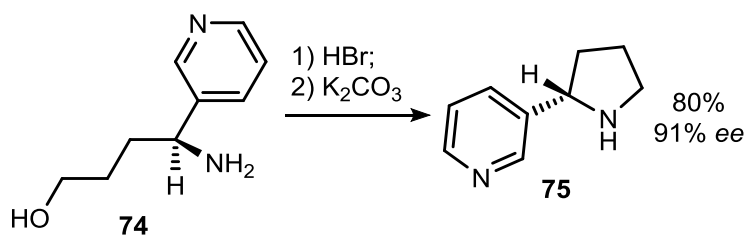


Схема 1.33

Весьма похожая реакция была осуществлена авторами работы [74]. В этом случае аминспирт генерировался *in situ* путём гидролиза имина **76** с последующим замещением гидроксигруппы на атом хлора и внутримолекулярным нуклеофильным замещением. (*S*)-Норникотин **77** был выделен с выходом 72% (схема 1.34).

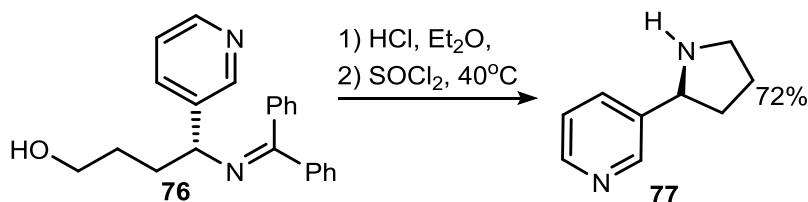


Схема 1.34

Аналогичным образом, (*R,R*)-2,2'-бипирролидин был получен из диола **78** обработкой его метансульфохлоридом в присутствии триэтиламина и последующей циклизацией. Опять обращает на себя внимание высокая стереоселективность реакции – энантиомерный избыток составил 99% (схема 1.35) [75,76].

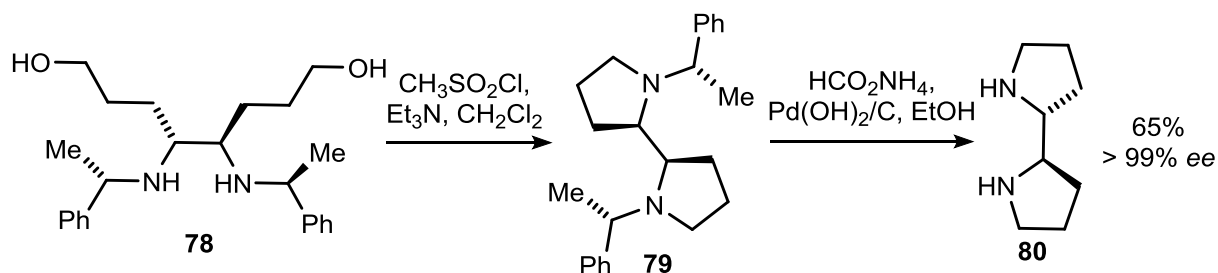
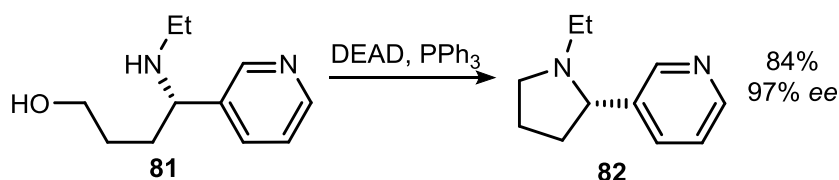


Схема 1.35

Этилнорникотин **82** был получен с выходом 84% и энантиомерным избытком 97% после успешной внутримолекулярной циклизации в условиях реакции Мицунобу (схема 1.36) [77].



DEAD = диэтилдiazендикарбоксилат

Схема 1.36

Похожая реакция описана в работе [78] (схема 1.37). Следует отметить, что в данном случае никотин **86** образуется в виде смеси энантиомеров с выходом 67%.

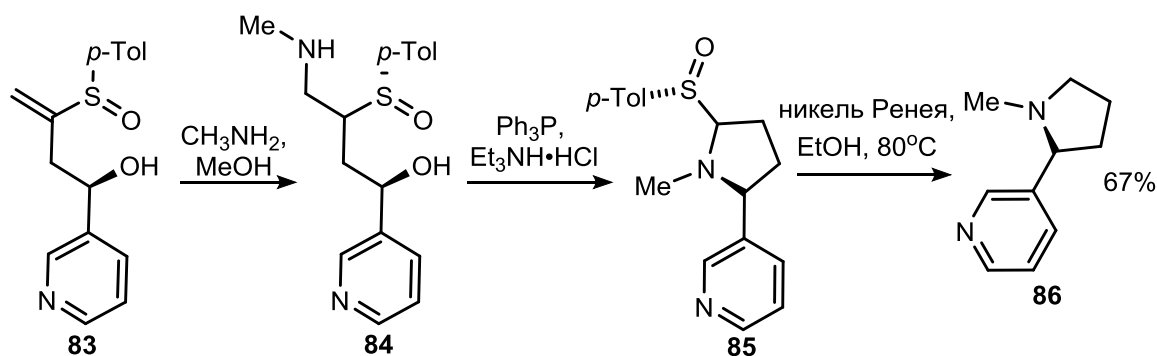


Схема 1.37

1.1.2.3. Внутримолекулярная циклизация амидов карбоновых кислот

Основой описанных в данном разделе методов синтеза 2-гетероарилпирролидинов является внутримолекулярное нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода, при этом в качестве нуклеофила выступает амидный атом азота.

Авторами [79] описан двухстадийный синтез 2,2'-бипирролидина **88** исходя из диамида **87** (схема 1.38). Первоначальное удаление бензильных групп и последующая внутримолекулярная циклизация в условиях реакции Мицунобу приводит к образованию целевого соединения с выходом 90%.

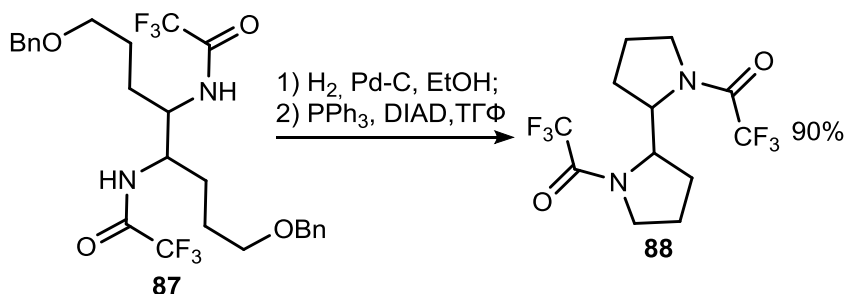


Схема 1.38

В ряде работ [80–82] приведён пример синтеза аналогичного соединения из амидоспирта **89**. Авторами первоначально был получен соответствующий мезилат. Последующая обработка этого соединения гидридом натрия в ДМФА и внутримолекулярное нуклеофильное замещение мезилоксигруппы привело к целевому бипирролидину **90** практически с количественным выходом (схема 1.39).

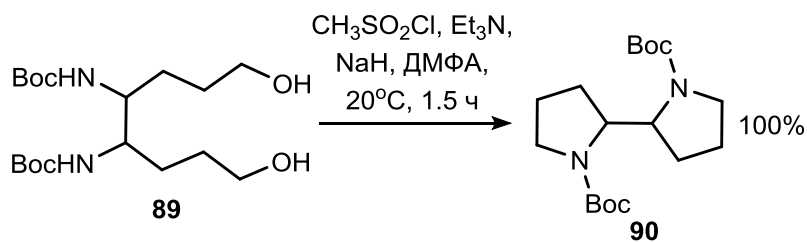


Схема 1.39

Наконец, следует отметить катализируемую трифторуксусной кислотой внутримолекулярную циклизацию амидов **91** в присутствии электроноизбыточных гетероциклов (индола, тиюфена, фурана, пиррола). Авторы сообщают, что продукты **92a-g** образуются в течении 5 минут с хорошими выходами (схема 1.40) [83]. Ключевыми стадиями этой реакции являются внутримолекулярное замыкание пирролидинового цикла, катализируемое кислотой, и последующее взаимодействие промежуточного

циклического иминиевого катиона с гетероароматическим соединением по схеме электрофильного ароматического замещения.

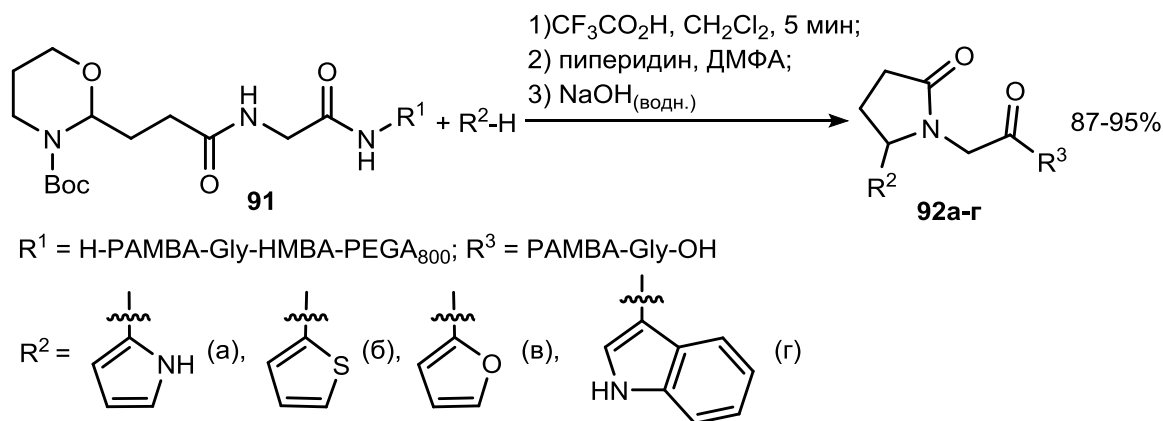


Схема 1.40

1.1.2.4. Внутримолекулярная циклизация азидов

Эта группа реакций основана на получении тем или иным образом амина из азида и его последующей внутримолекулярной циклизации с использованием имеющихся в молекуле функциональных групп. Примером может служить описанный в работе [84] синтез пирролидона **94** (схема 1.41). Обработка исходного азида **93** трифенилфосфином с последующим гидролизом (реакция Штаудингера) и дальнейшая внутримолекулярная циклизация (по сути, образование циклического амида из эфира кислоты) привела к целевому соединению **95** с выходом 89%.

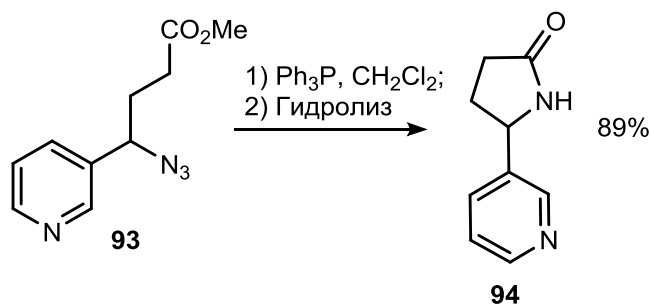


Схема 1.41

Весьма похожая реакция между сероуглеродом и азидом **95**, катализируемая трифенилфосфином, приводит к тиоксопирролидину **96** (схема 1.42) [85]. Так же, как и в предыдущем случае, первой стадией реакции является образование иминофосфорана из азида. Особенностью реакции являются её мягкие условия и хороший выход продукта.

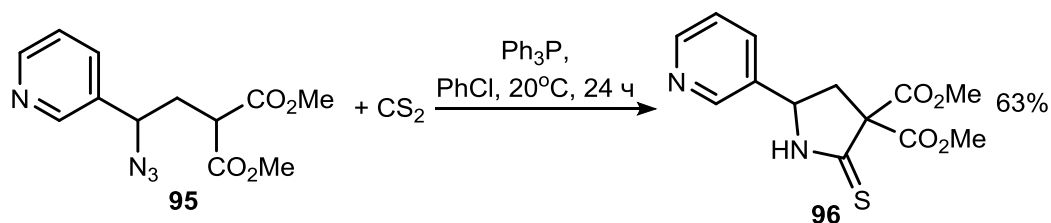


Схема 1.42

(*S*)-Никотин, известный своей биологической активностью [86–90], был получен из азида **97** в две стадии (схема 1.43). Синтез основан на разработанной авторами методике формилирования кратной связи с последующим восстановлением азида до аминогруппы и внутримолекулярном восстановительном аминировании альдегидного фрагмента. Целевой алкалоид был выделен с суммарным выходом 35% в практически энантиомерно чистом виде (94% *ee*) [91].

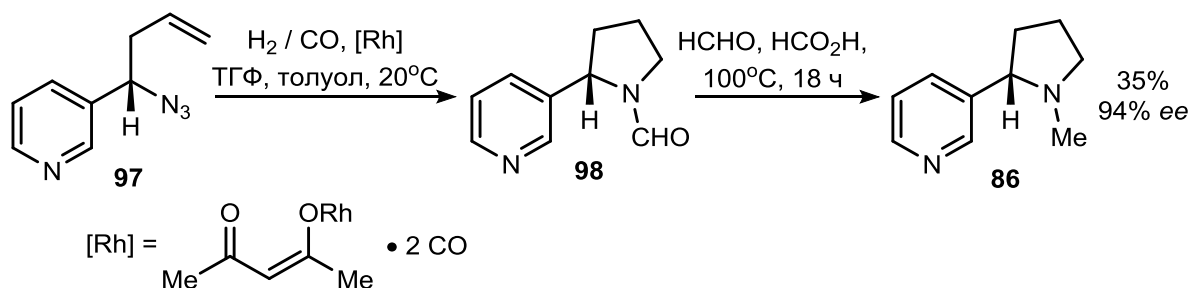


Схема 1.43

Интересным примером синтеза норникотина **100** является приведённое в работе [92] внутримолекулярное аминирование азида **99**, катализируемое порфириновым комплексом *N*-гетероциклического карбена с железом (III) (схема 1.44).

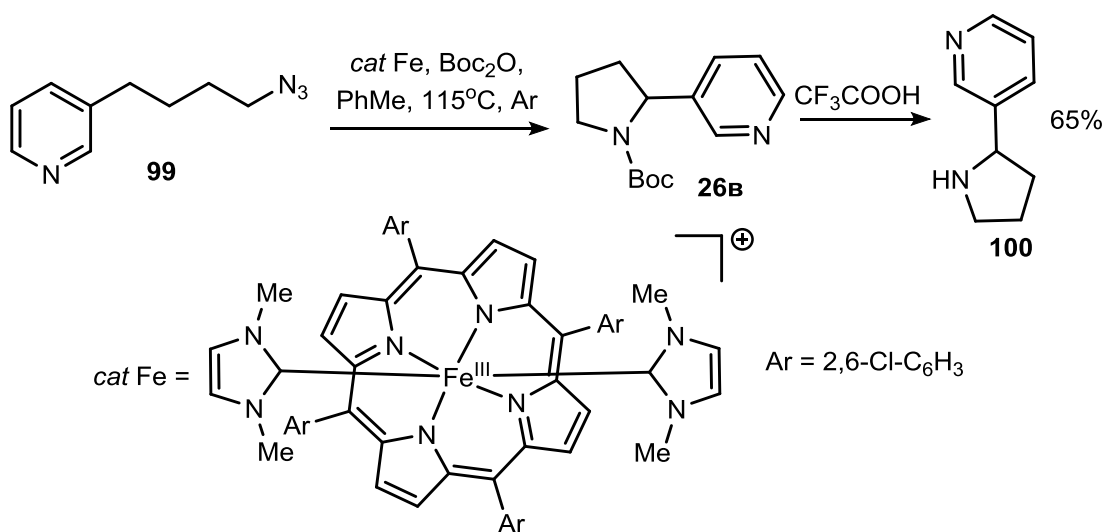


Схема 1.44

1.1.2.5. Внутримолекулярная циклизация аминокеталей

Достаточно удобным методом, позволяющим из ациклических исходных соединений, получать производные пирролидина является циклизация аминокеталей. В серии работ [93–95] сообщается о синтезе производных 2-гетарилпирролидина **102a,б**. Предложенный метод включает внутримолекулярную циклизацию амидокеталей **101a,б** с последующим снятием защитной группы, что приводит к пирролидинам **102a,б** (схема 1.45).

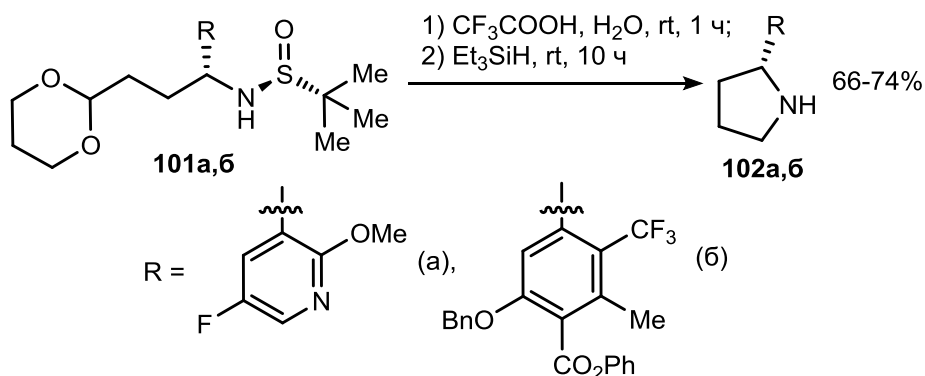


Схема 1.45

Sean M. Kerwin с соавторами [96] был осуществлён синтез *N'*-нитрозонорникотин-5-ацетата **104** исходя из соединения **103** путём первоначального снятия защитной сульфоксидной группы водной трифторуксусной кислотой с последующим нитрозоацилированием и одновременной внутримолекулярной циклизацией промежуточного соединения. Отметим, однако, что пирролидин **104** был выделен с низким выходом и в виде смеси диастереомеров (схема 1.46).

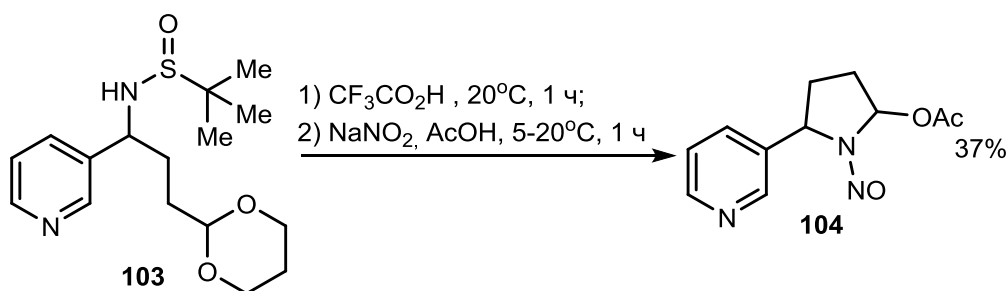


Схема 1.46

Заслуживает внимания синтез 1,3-дикарбонильного соединения, содержащего пирролидиновый фрагмент [97]. Исходным соединением служит ацеталь **105**, который циклизуется до промежуточного катиона *N*-метилпирролиния **106** (схема 1.47). При добавлении к последнему монометил-3-оксоглутарата и гидрокарбоната натрия при комнатной температуре образуется целевой продукт **107** с выходом продукта 53%.

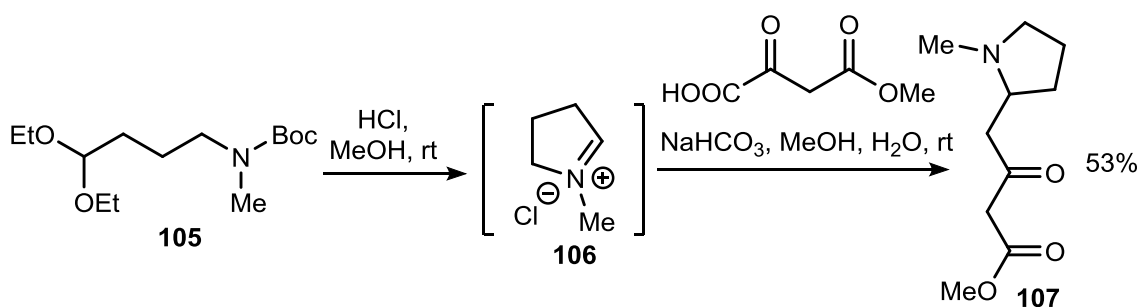


Схема 1.47

Авторами работы [98] описан метод синтеза производного 2-метоксипирролидина **109**, содержащего в своём составе карбонильную группу, включающий циклизацию тозиламида **108** и окисление кратной связи (схема 1.48). Преимуществом предложенного метода является высокий выход продукта и возможность введения изотопа углерода ^{13}C .

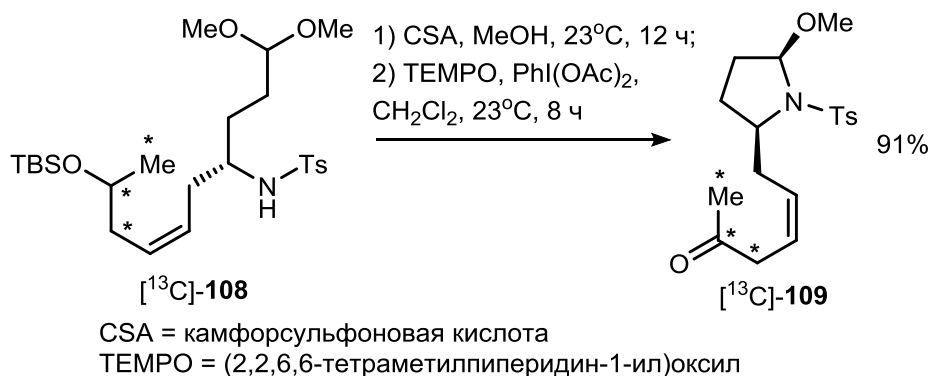


Схема 1.48

Циклизация амидоацеталей **110a,6** в ацетонитриле в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к гетероциклам **111a,6** с практически количественными выходами продукта [99,100] (схема 1.49).

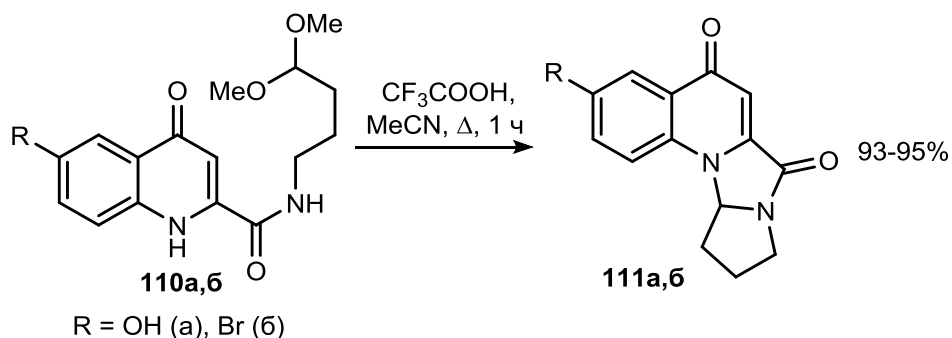


Схема 1.49

Синтез пирролидинов **114a,6** из ацетала **112a,6** включает циклизацию, с образованием в качестве промежуточного интермедиата 1-пирролина **113**, который

восстанавливают до целевых продуктов [101] (схема 1.50). Авторам удалось выделить *транс*-изомеры с низким выходом.

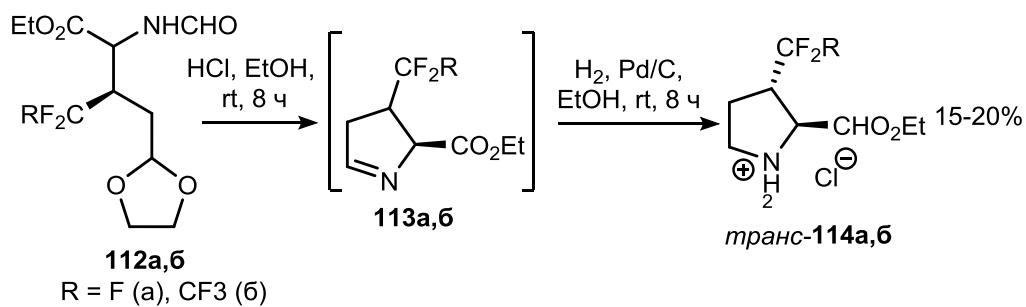


Схема 1.50

Удобным методом синтеза конденсированных производных пирролидина **117**, **118a,b** является внутримолекулярная циклизация амидоацеталей **115**, **116a,b** в присутствии трифторметансульфоновой кислоты в хлороформе при комнатной температуре [102,103] (схема 1.51).

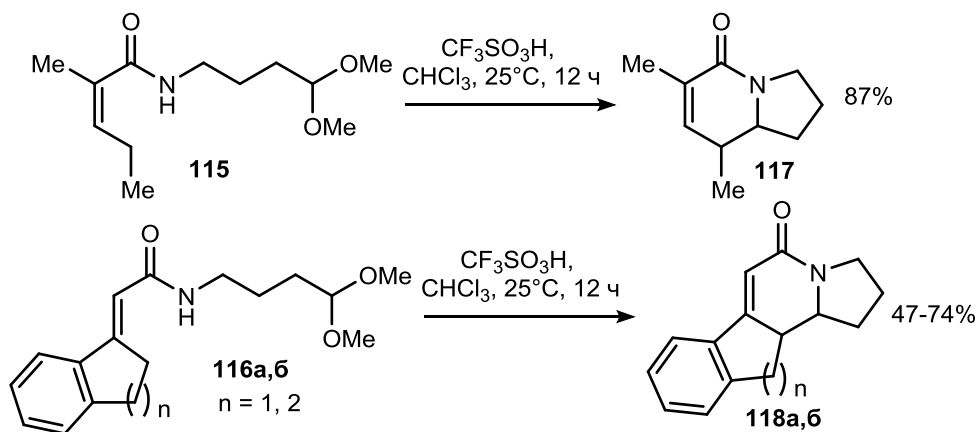


Схема 1.51

В работе [104] в качестве исходного соединения для получения производных *N*-оксида 3,4-дигидро-2*H*-пиррола **120a-в** служат нитросоединения **119a-в** (схема 1.52). Так, нитросоединения **119a-в** восстанавливают до аминокеталей, которые в свою очередь циклизуется до пирролидина. Последующая обработка основанием позволяет с хорошими выходами выделить *N*-оксиды **120a-в**.

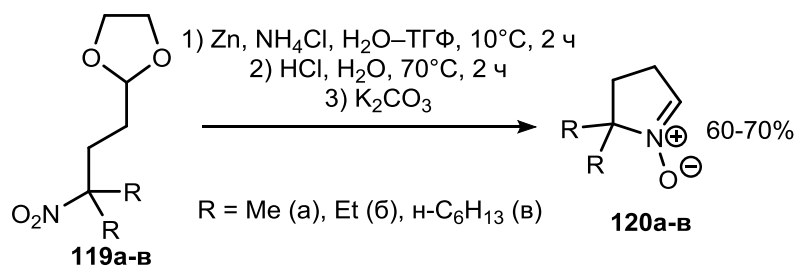


Схема 1.52

Внутримолекулярная циклизация амида **121** [105] с использованием в качестве катализатора трифлата алюминия позволяет синтезировать пирролидон **122**, из которого удалось получить пирацетам **123**, препарат для лечения деменции, депрессии, тревоги и других неврологических и психических заболеваний [106] (схема 1.53).

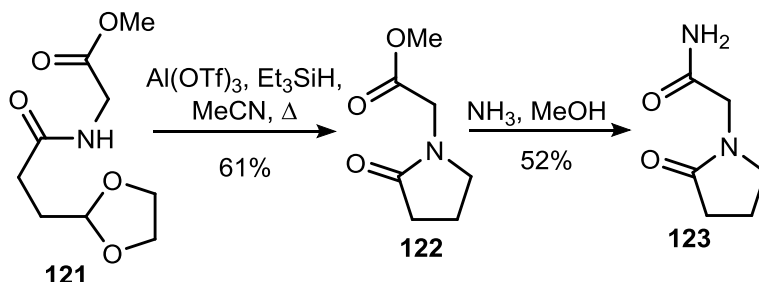


Схема 1.53

Приведённые в литературном обзоре данные свидетельствуют, что имеется два наиболее распространённых подхода к синтезу 2-гетероарилпирролидинов. Первый подразумевает введение в пирролидиновый цикл ароматических и гетероциклических заместителей с использованием различных реакций кросс-сочетания. В рамках этого подхода широкое применение находят реакции окислительного и фотоокислительного кросс-сочетания, реакция Негиши, а также введение заместителя к неактивированной C–H-связи пирролидина. Подавляющее большинство этих методов требует использования металлокомплексных катализаторов и/или жёстких условий реакции, что зачастую ограничивает круг доступных с их помощью соединений.

Второй подход заключается в формировании пирролидинового цикла из соответствующим образом замещённых ациклических соединений. Классическим методом, используемым для синтеза не только 2-гетероарилпирролидинов, является [3+2] циклоприсоединение иминов α -аминокислот к алкенам. Реже используются различного рода внутримолекулярные циклизации аминокленов, аминоспиртов, аминоацеталей, амидов кислот и азидов. Существенным недостатком этих подходов является необходимость предварительного синтеза исходных соединений, включающих в свою структуру требуемый гетероциклический заместитель, зачастую многостадийного и трудоёмкого. Это, в свою очередь, также создаёт препятствия для расширения круга синтезированных 2-(гетарил)пирролидинов.

За крайне редким исключением [107,108], отсутствуют методы, позволяющие формировать пирролидиновый цикл одновременно с введением в него гетероциклического заместителя. Между тем, весьма важным преимуществом таких превращений является лёгкость варьирования природы этого заместителя. Таким образом,

проведение исследований в этом направлении является актуальным и открывает широкие возможности для целенаправленного синтеза разнообразных, в том числе ранее неизвестных 2-(гетероциклил)пирроллинов, представляющих практический интерес, в частности с точки зрения их потенциальной биологической активности.

1.2. Синтез производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и diaзепин-2-она

В настоящее время ряд представителей производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и diaзепин-2-она, относящихся к циклическим мочевинам, нашли практическое применение для лечения различных заболеваний человека. Так, циклические мочевины могут быть использованы для лечения ВИЧ [109–116], гепатита С [117], обладают противогрибковой [118], противоопухолевой [119–122], антиоксидантной [123], противосудорожной [124], противовоспалительной [125], антибактериальной [126], ноотропной [127], антидепрессантной [128,129] активностями, являются антагонистами нейрокининовых рецепторов-1 (NK1) [130] и рецептора фибриногена [131]. Имеются данные о способности этих соединений ингибировать 5-альфа-редуктазу [132], блокировать кальциевые каналы [133,134] и проявлять антикоагулянтные свойства [135]. Ицилин и его аналоги стимулируют холодовые рецепторы кожи и слизистых [136]. Некоторые производные циклических мочевины используются в качестве лекарственных средств: антибиотик «Авибактам» [137], психотропный препарат «Мебикар» [138], противорвотное средство «Домперидон» [139–142]. Такая высокая биологическая активность этих систем обусловлена тем, что в ряде природных соединений, присутствуют сайты, содержащие в своей структуре фрагмент циклической мочевины. В качестве примера можно отметить биотин – водорастворимый витамин группы В [143–147], алкалоиды ряда эгеластатина [148,149], обладающие различной биологической активностью [150–154], алкалоид спиролейцетатин [155–157] и множество других.

Важно отметить, что кроме биологической активности, циклические мочевины обладают и рядом других практически полезных свойств: *N,N'*-диметилпропиленмочевины нашли применение в качестве полярного апротонного органического растворителя [158–160], а некоторые бициклические мочевины используются для создания полимерных электролитических мембран [161].

Приведённые данные о высокой практической значимости циклических мочевины обуславливают важность и актуальность дальнейшего развития методов их синтеза,

базирующихся на целевой модификации эндоциклических и экзоциклических функциональных заместителей, а также поиску новых регио/стереоселективных методов конструирования биологически активных циклических мочевины.

Методы синтеза циклических мочевины могут быть разделены на группы, которые различаются источником карбонильной группы. В рамках этой методологии будут рассмотрены методы синтеза циклических мочевины, основанные на реакциях с участием изоцианатов, реакциях диаминов с фосгеном и его более безопасными аналогами, а также с оксидами углерода. Последний подход является перспективным в синтезе гетероциклов, содержащих мочевиный фрагмент. Другим методом синтеза является внутримолекулярная или межмолекулярная циклизация мочевиного фрагмента. Еще один подход основан на реакции Биджинелли - химическом процессе в трёхкомпонентной системе: мочевина – карбонильное соединение – 1,3-дикетон, который позволяет синтезировать производные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, обладающие широким спектром биологической активности [162–164]. По реакции Биджинелли имеется ряд обзорных публикаций [165–167]. С учётом этого, в настоящем главе будут рассмотрены работы, вышедшие после 2016 г. В отдельные разделы выделен и синтез гетероциклов амидированием карбаматов.

1.2.1. Синтез циклических мочевины на основе соединений, содержащих карбонильную группу

1.2.1.1. Синтез замещённых циклических мочевины на основе изоцианатов

Ключевой метод синтеза циклических мочевины основан на использовании изоцианатов как базовых соединений. Так, диизоцианаты **124a-g** в водном ацетоне могут претерпевать внутримолекулярную циклизацию с образованием макроциклических мочевины **125a-g** с небольшими выходами (схема 1.54). Авторы [168] установили, что в этом процессе одна из изоцианатных групп гидролизует до аминного фрагмента, который реагирует со второй изоцианатной группой в молекуле с образованием циклической мочевины **2**.

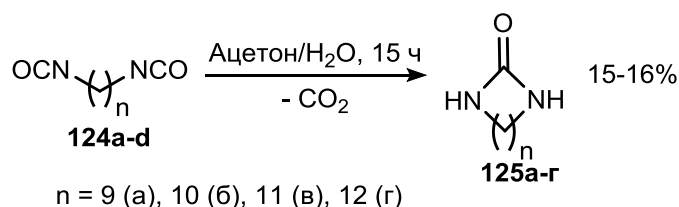


Схема 1.54

При действии изоцианатов на *N*-алкилазиридин-2-карбоксилаты **126** наблюдается расширение цикла последних, что открывает путь к синтезу производных имидазолидин-2-она **127а-и** (схема 1.55) с высокой регио- и стереоселективностью [169].

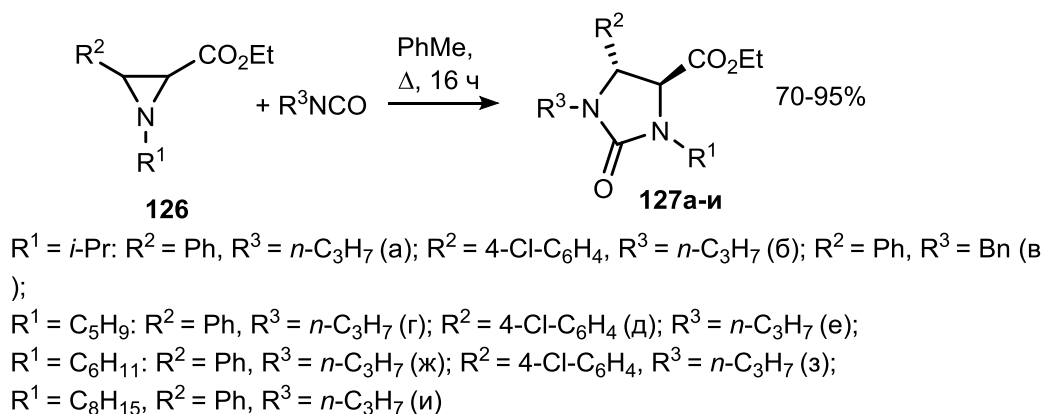


Схема 1.55

Расширение азиридинового цикла до имидазолидинового в реакции производных фуллерена C₆₀ **128** с широким кругом изоцианатов (схема 1.56), содержащих как алкильные, так и арильные заместители, в присутствии фосфониевых солей было показано в работе [170]. В настоящее время мочевины, аннелированные с фуллереном C₆₀, нигде не применяются. Однако, функционализированные фуллерены интересны проявляемыми уникальными физико-химическими свойствами, которые, возможно, в будущем позволят использовать их в различных областях экономики [171,172].

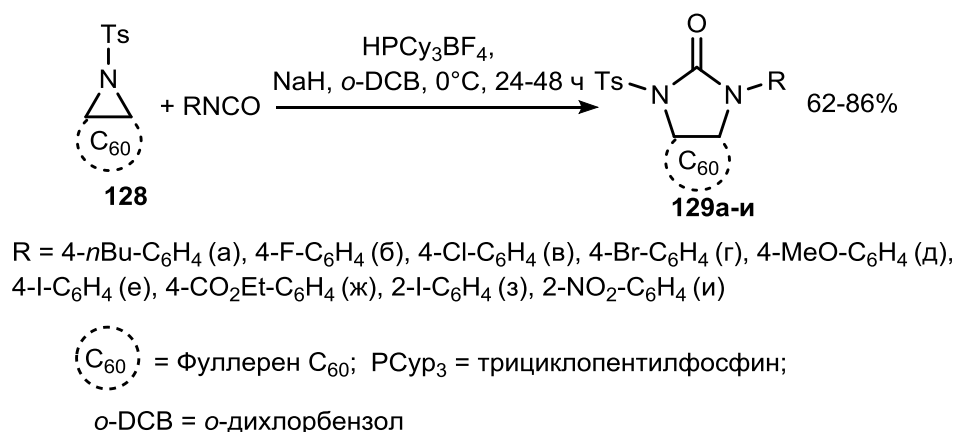


Схема 1.56

Реакция циклоприсоединения 2-винилазетидинов **130a-e** с тозилизоцианатом протекает по схеме [6+2] в хлористом метиле при комнатной температуре. Продукты **131a-e** и **132a-e** были выделены в виде смеси соединений, в которой преобладали циклические мочевины **131** (схема 1.57) [173].

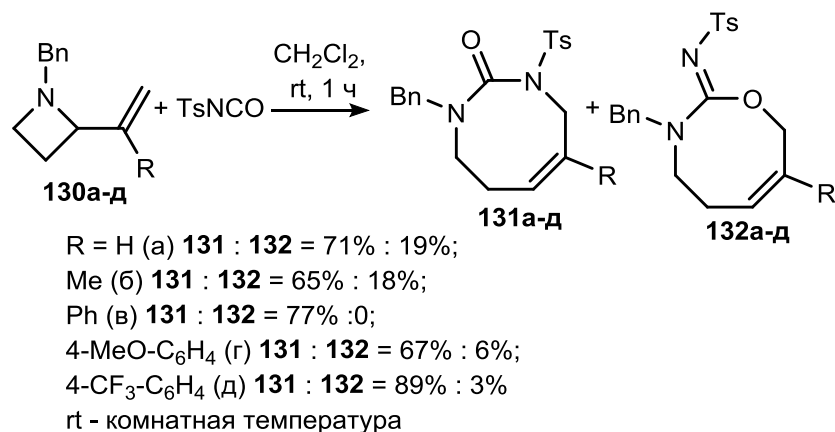
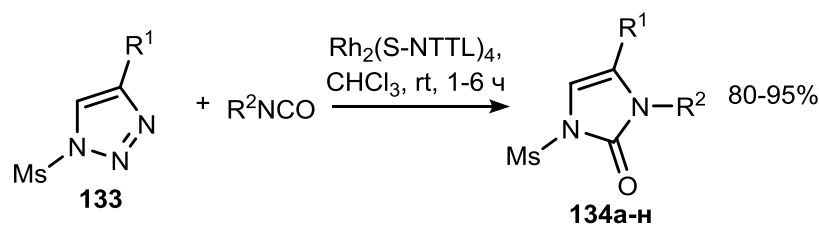


Схема 1.57

Доступные 1-метил-1,2,3-триазолы **133** эффективно вступают в родий-катализируемые реакции с изоцианатами, что позволяет получать с высокими выходами имидазолы **134a-n** (схема 1.58). Авторы предполагают, что в условиях реакции происходит образование реакционноспособных карбенов, которые реагируют с изоцианатом с образованием целевых соединений **134** [174].



$\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-MeO-C₆H₄ (в), 4-CF₃-C₆H₄ (г), 4-NO₂-C₆H₄ (д), 3-F-C₆H₄ (е), *n*Bu (ж);
 $\text{R}^1 = 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (з), Bn (и);
 $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (к), CH₂CH₂Cl (л), CH₂CH₂CH₂Br (м); $\text{R}^1 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$ (н)

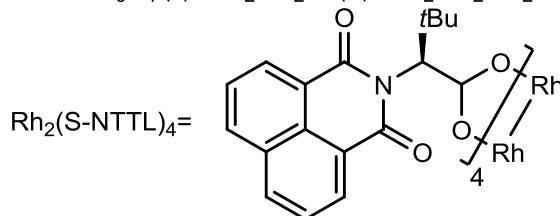


Схема 1.58

При взаимодействии фенилизоцианата с ациклическими диаминами **135a-e** в присутствии бис(триметилсилил)амида лантана наблюдается циклокарбонилирование последних до соответствующих циклических мочевин **136a-e** (схема 1.59) [175].

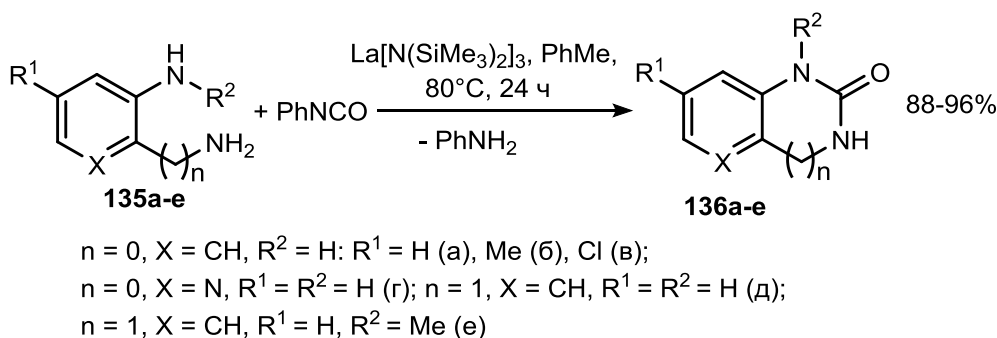
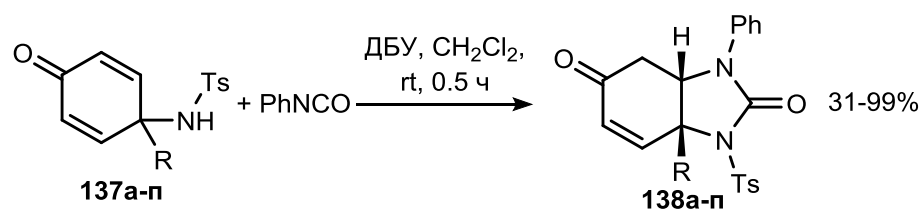


Схема 1.59

Реакция циклогексадиенонов **137**, содержащих вторичную аминогруппу, с фенилизоцианатом катализируется диазациклоундеценом и позволяет получать в мягких условиях с хорошим выходом и высокой диастереоселективностью тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2,6-дионы **138a-n** (схема 1.60) [176].



R = Me (а), Et (б), *n*Bu (в), CH=CH₂ (г), Ph (д), 4-F-C₆H₄ (е), 4-Cl-C₆H₄ (ж), 4-Br-C₆H₄ (з), 4-CF₃-C₆H₄ (и), 3-Cl-C₆H₄ (к), 4-Me-C₆H₄ (л), 3-Me-C₆H₄ (м), 2-Me-C₆H₄ (н), 4-MeO-C₆H₄ (о), 3-MeO-C₆H₄ (п)

Схема 1.60

В работах [177,178] предложен эффективный метод синтеза имидазолидин-2-онов **140a-м**, содержащих кратную связь в пятом положении гетероцикла (схема 1.61, таблица 1.1). Взаимодействие тозилизоционата с алкинами **139a-м**, содержащими аминогруппу, предполагает образование промежуточной ациклической мочевины, которая под действием трифлата серебра (I) циклизуется до имидазолидин-2-онов **140**.

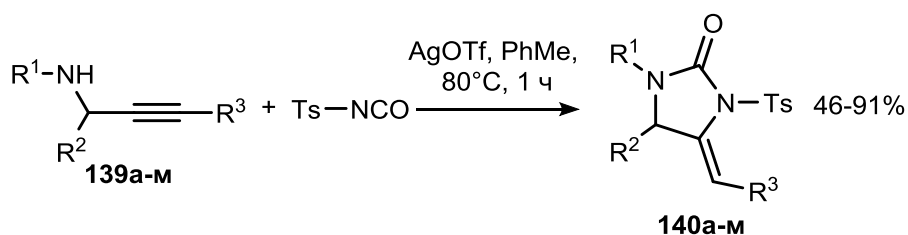


Схема 1.61

Таблица 1.1 Синтез имидазолидин-2-онов из (алкилметил)аминов

Соединения 140	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
а	4-MeO-C ₆ H ₄	<i>i</i> Bu	Ph	80
б	Bn	Pr	Ph	91
в	Bn	4-Me-C ₆ H ₄	Ph	67
г	Циклооктил	<i>n</i> C ₅ H ₆	Ph	83
д	4-MeO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-(<i>t</i> Bu)-C ₆ H ₄	72
е	4-MeO-C ₆ H ₄	Pr	Bn	77
ж	4-MeO-C ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂	Bn	57
з	4-MeO-C ₆ H ₄	Et	Тиофен-3-ил	47
и	MeOCH ₂ CH ₂	Pr	4-Pr-C ₆ H ₄	46
к	Bn	Ph	Суп	55
л	Ph	Ph	Ph	46

Соединения 140	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
м	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Bu	4-F-C ₆ H ₄	51

Оригинальный синтетический подход предложен [179,180] для получения конденсированных циклических мочевин **142**. Этот метод включает снятие защитной *трет*-бутоксикарбонильной группы (*Boc*) бицикла **141** трифторуксусной кислотой, а дальнейшая обработка образующегося аминного фрагмента фенилизоцианатом приводит к соответствующей ациклической мочевине (схема 1.62). Последняя за счет внутримолекулярной реакции аза-Михаэля приводит к образованию октагидроимидазоиндол-2-она **142** с высоким выходом.

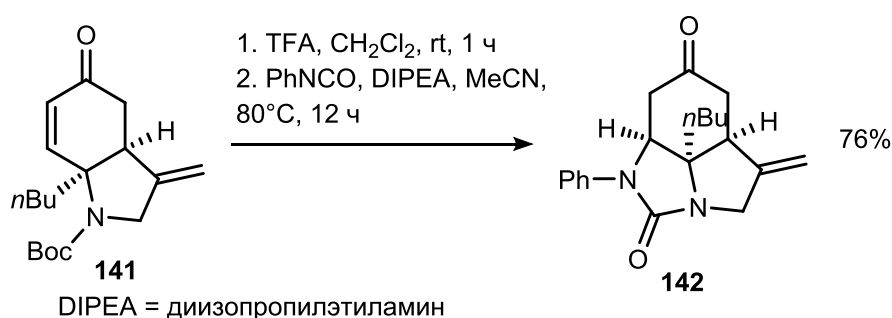


Схема 1.62

1.2.1.2. Реакции диаминов с фосгеном и его аналогами

Фосген широко используется в органической химии в качестве реагента, обеспечивающего достаточно лёгкое введение карбонильной группы [181,182]. В качестве примера приведем работу [183], в которой демонстрируется формирование имидазолидиноновой структуры **144** при циклизации гидразида **143** в присутствии фосгена. Преимущество данного процесса с использованием фосгена обусловлено высоким выходом продукта и значительной скоростью реакции (схема 1.63).

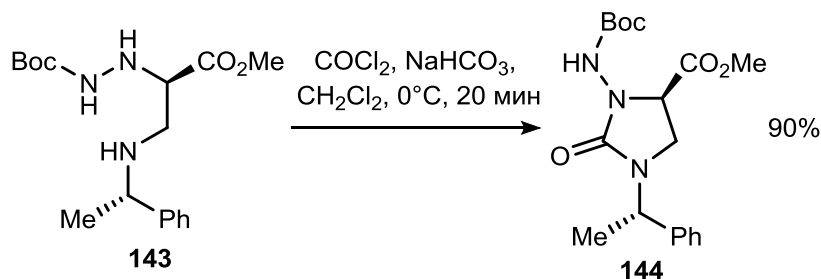


Схема 1.63

Однако, применение фосгена, как высокотоксичного соединения, имеет недостатки. Это, в первую очередь, обеспечение техники безопасности при работе с ним, а также образование в качестве побочного продукта соляной кислоты, что не позволяет отнести химические процессы на основе фосгена к «зеленой» химии. Поэтому в последние десятилетия уменьшилось число работ с использованием фосгена и наметилась тенденция его замены на более безопасные аналоги: алкилкарбонаты, 1,1-карбонилдиимидазол, оксалилхлорид, дифосген и трифосген. Последние являются твёрдыми веществами или жидкостями, что значительно упрощает работу с ними.

Так, смесь циклических мочевин **145** и **146** образуется при обработке этилендиамина диметилкарбонатом в ионной жидкости, которая дополнительно выступает в роли катализатора (схема 1.64) [184]. При этом незамещенный продукт **145** является основным. Данный метод соответствует принципам «зеленой» химии, поскольку обеспечивает с высокой скоростью значительный выход целевого продукта в отсутствие растворителя.

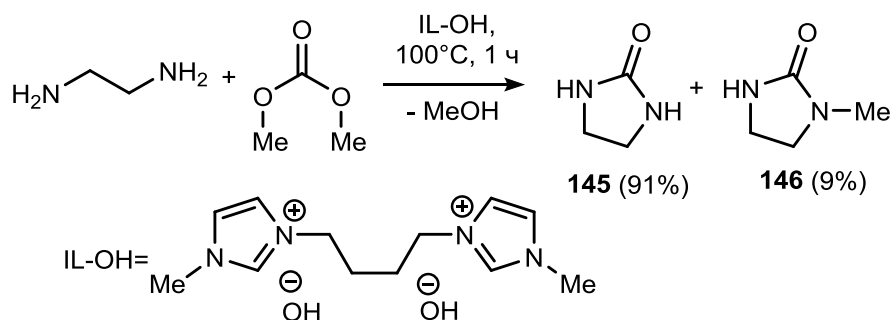


Схема 1.64

(*S*)-4-Метил-*N*-фенилпентан-1,3-диамин **147** циклизуется под действием трифосгена в присутствии поташа с образованием с высоким выходом (*S*)-4-изопропил-1-фенилтетрагидропиримидин-2(1*H*)-она **148** (схема 1.65) [185].

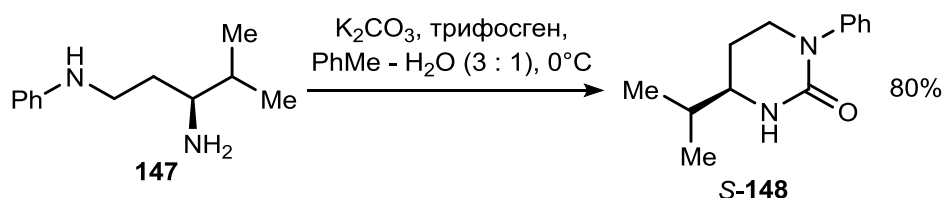


Схема 1.65

В работе [186] предложены методы синтеза производных тетрагидропиримидин-2-онов **150** (схема 1.66). Метод (*a*) основан на снятии *Woc*-защиты с соединения **149a** с

последующей обработкой трифосгеном до циклической мочевины **150a**. Метод (б) заключается в восстановлении нитрильной группы соединения **149б** до аминогруппы, которая участвует в циклизации под действием трифосгена и приводит к образованию тетрагидропиримидин-2-она **150б**.

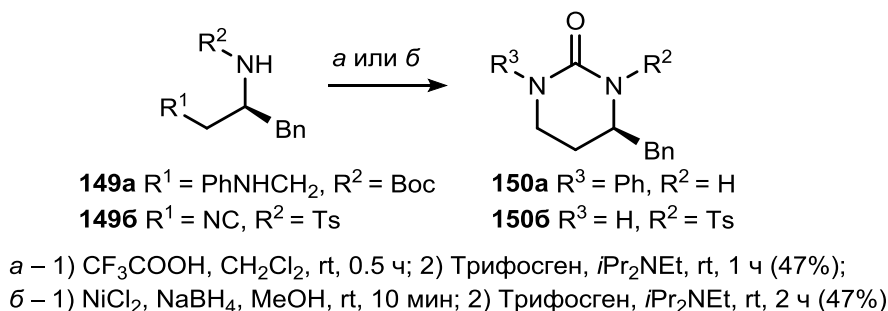


Схема 1.66

P.O'Leary с соавт. [187] описали синтез 4,6-дизамещенного тетрагидропиримидинона **152**, основанный на реакции диамина **151** с трифосгеном в хлористом метиле в присутствии пиридина (схема 1.67).

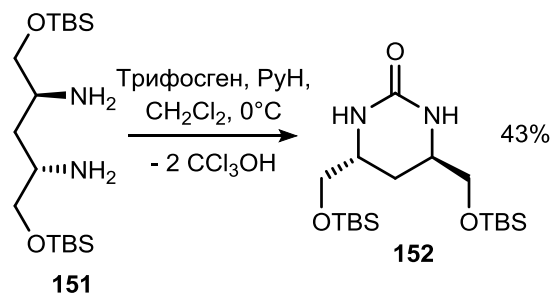


Схема 1.67

Ациклический диамин **154**, образующийся при восстановлении пиразола **153**, может взаимодействовать с трифосгеном, приводя к циклической мочеvine **155**. Следует отметить, что реакция протекает с высокой диастереоселективностью (схема 1.68) [188].

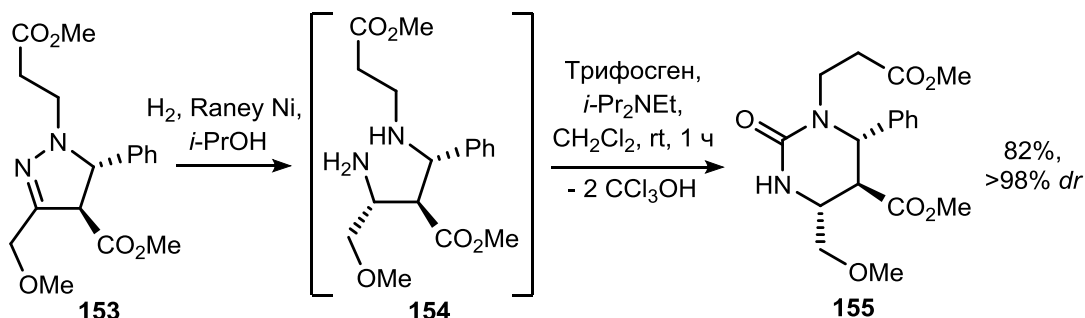


Схема 1.68

3,4-Дигидрохиназолин-2(1*H*)-он (**157a**) был получен циклизацией 2-(аминометил)анилина (**156a**) с трифосгеном в ТГФ при комнатной температуре с практически количественным выходом (схема 1.69) [189].

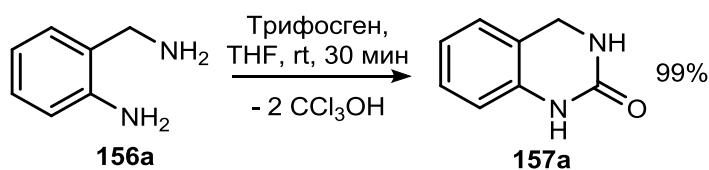


Схема 1.69

Авторами работы [190] описан двухстадийный метод синтеза циклической мочевины **159**, включающий первоначальное взаимодействие диимина **158** с реактивом Нормана в ТГФ и последующее добавление дифосгена в хлористом метиле в присутствии триэтиламина (схема 1.70).

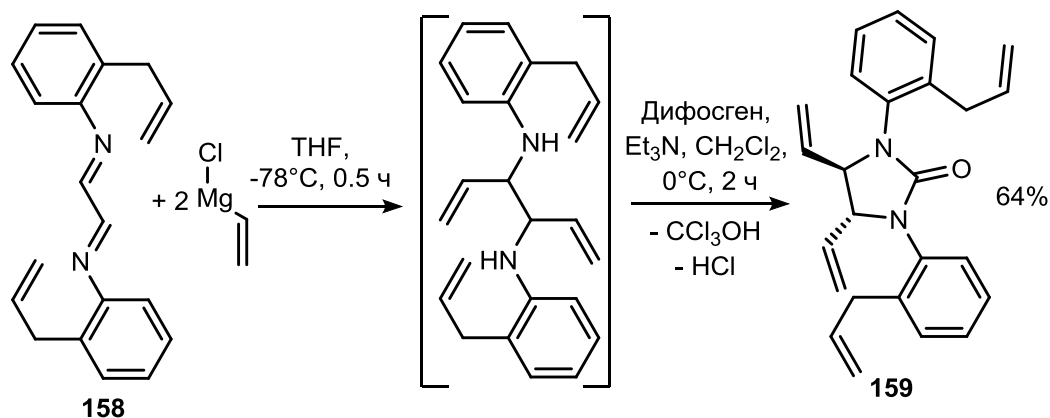


Схема 1.70

Взаимодействием ациклических диаминов **160a-к** с карбонилдиимидазолом (CDI), проводимом в ТГФ в течение 16 часов, получены циклические мочевины **161a-к** (схема 1.71), проявившие хорошую антигипергликемическую активность [191]. Эффективность предложенного метода сложно оценить, поскольку в оригинальной работе не указаны выходы продуктов.

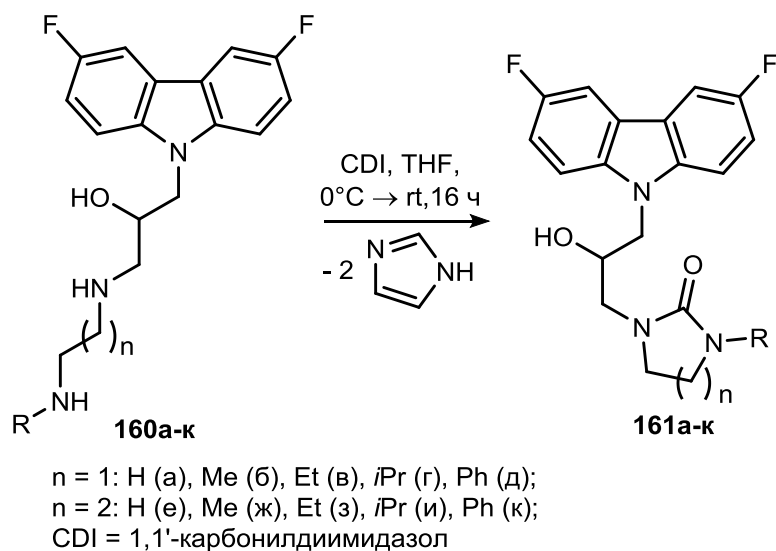


Схема 1.71

Авторы работы [192] при изучении реакции диамина **162** с карбонилдиимидазолом в хлористом метиле в присутствии пиридина выделили макроциклическое соединение **163**, содержащей фрагмент 1,1'-бинафталена, с невысоким выходом (схема 1.72).

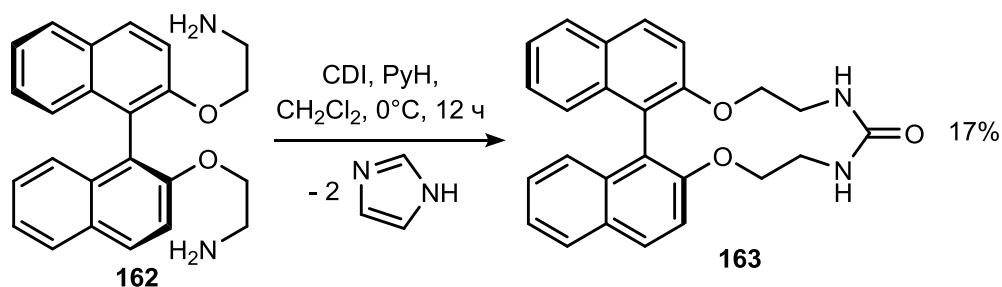


Схема 1.72

Отметим работу [193], в которой описана реакция трианглиаминов **164a,б** с 1,1'-карбонилдиимидазолом приводящая к гетеромакроциклам **165a,б** (схема 1.73). Особенностью полученных соединений является способность образовывать стабильные хиральные металлогели с солями Ag (I), Cu (I) и Cu (II) в *N,N*-диметилформамиде.

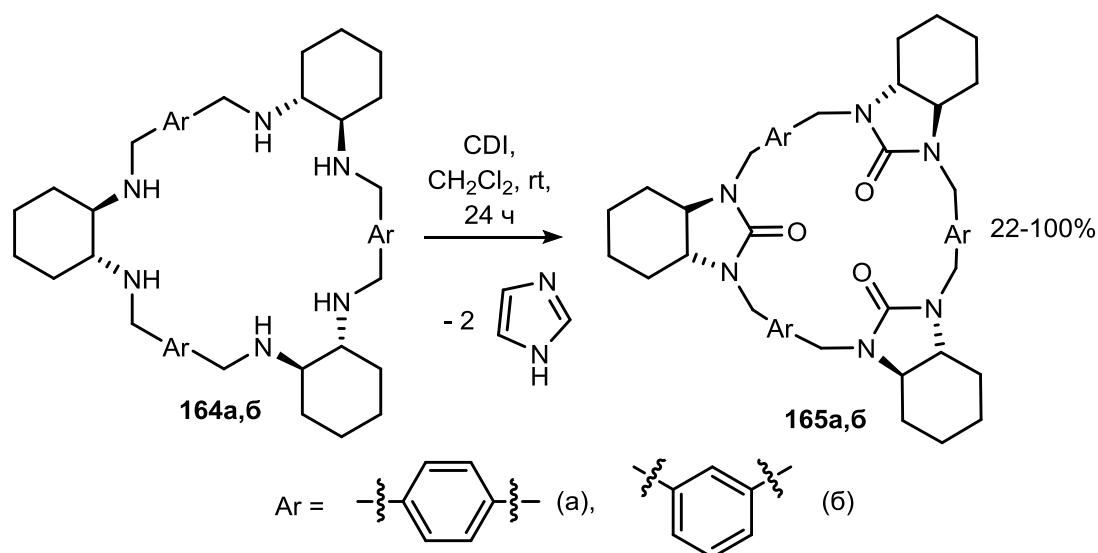


Схема 1.73

В цикле работ [194–196] описан многостадийный энантиоселективный синтез агеластатина В **167** (схема 1.74). Первоначальное бромирование пиррольного фрагмента с последующей обработкой оксалилхлоридом сопровождается циклизацией мочевинового фрагмента соединения **166** до идидазол-2-она. Далее через стадии *в-е* происходит образование целевого алкалоида **167**.

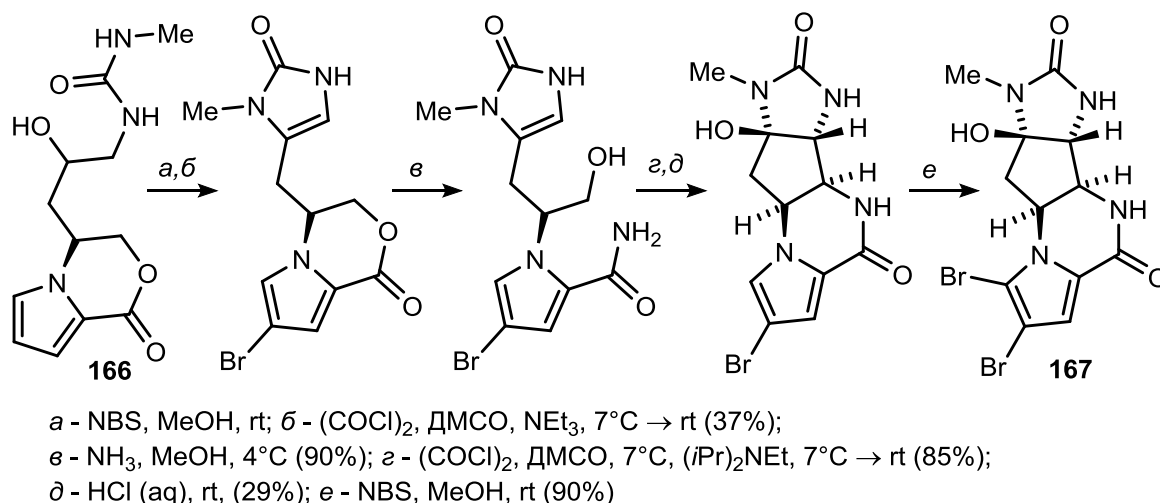


Схема 1.74

Приведённые в данном разделе методы получения циклических мочевин, основанные на реакциях различных аминов с изоцианатами, фосгеном или его аналогами, являются наиболее простыми в исполнении. Такие реакции обычно протекают в мягких условиях, с высокими скоростями и хорошими выходами продуктов. Несмотря на

токсичность некоторых реагентов, этот синтетический подход часто используется для получения сложных биологически активных соединений, в частности, алкалоидов.

1.2.1.3. Синтез циклических мочевин с использованием оксидов углерода

В последние десятилетия синтезы на основе монооксида углерода (карбонилирование [197,198]) и диоксида углерода (карбоксилирование [199–201]) приобретают важное значение. Это объясняется высокой доступностью оксидов углерода и появлением новых катализаторов, обеспечивающих хороший выход целевых продуктов в вышеуказанных процессах.

Так, описано окислительное карбонилирование этилендиамина, в присутствии хлорида меди (II), приводящее к имидазолидин-2-ону **145** (схема 1.75) [202].

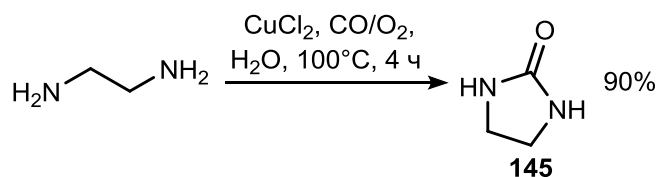


Схема 1.75

Окислительное карбонилирование хиральных диаминов **168a-г** до производных 1,3-дiazепан-2-она **169a-г** осуществлено в работах [203,204]. Процесс катализируется гексакарбонилвольфрамом, а в качестве окислителя выступает молекулярный йод (схема 1.76).

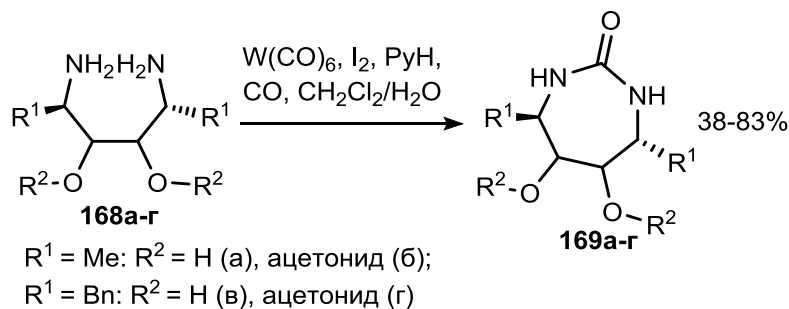
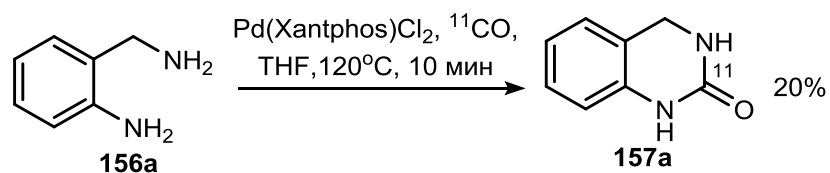


Схема 1.76

2-(Аминометил)анилин (**156a**) реагирует с CO, содержащим изотоп ^{11}C , в присутствии палладиевого катализатора с образованием 3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (**157a**) (схема 1.77). Предложенный метод позволяет получать циклические мочевины, содержащие изотопные метки [205].



Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфин)-9,9-диметилксантен

Схема 1.77

Вместе с тем, появляются исследования по синтезу циклических мочевин, которые не требуют использования металлокомплексного катализа. В 2010 году описана реакция [206] ациклических диаминов с CO_2 , позволяющая синтезировать производные циклических мочевин **145**, **170б,в** с хорошим выходом в отсутствие катализаторов и органических растворителей (схема 1.78).

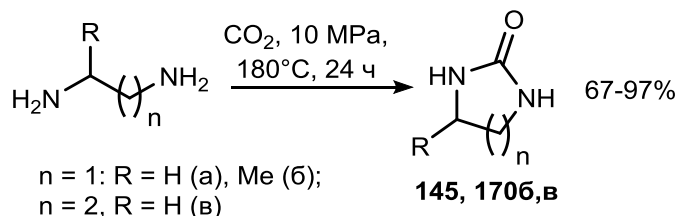


Схема 1.78

Установлено [207], что азиды **171а-в** реагирует с CO_2 в присутствии диметилфенилфосфина с образованием изоцианатов **172а-в**, которые в мягких условиях, с хорошими выходами внутримолекулярно циклизируются до мочевин **173а-в** (схема 1.79).

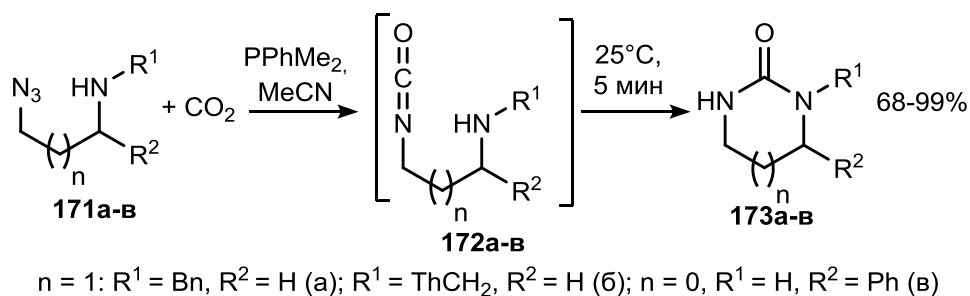


Схема 1.79

Бис-силилированный нафтилдиамин **174** реагирует CO_2 в присутствии пиридина с количественным образованием 1*H*-пиримидин-2(3*H*)-она (**175**) (схема 1.80) [208].

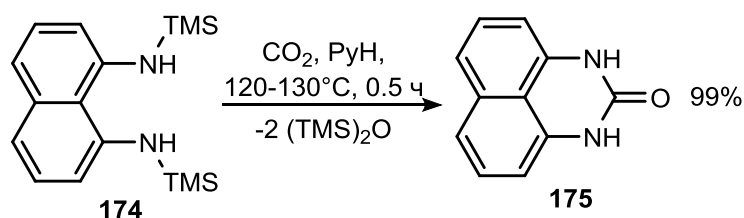


Схема 1.80

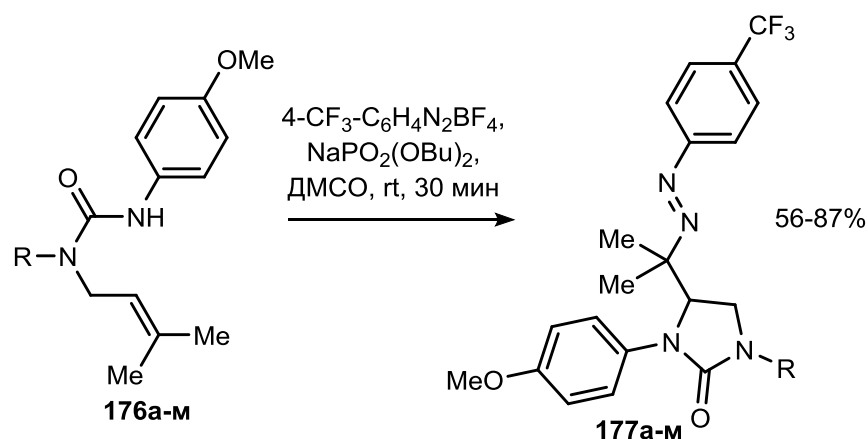
Получение карбамидов на основе CO и CO₂ в качестве карбонилирующих реагентов, в последние десятилетия привлекает внимание исследователей, в первую очередь вследствие доступности и возобновляемости оксидов углерода. Недостатком данного метода является использование высоких температур, давления. Однако следует отметить, что предложенный метод имеет перспективу развития в синтезе новых циклических мочевин, в том числе содержащих изотопные метки.

1.2.2. Циклизация ациклических мочевин

Один из распространённых способов синтеза циклических мочевин базируется на циклизации соединений, содержащих ациклический мочевиный фрагмент, причем данный процесс может реализоваться как внутри-, так и межмолекулярно. Внутримолекулярная циклизация характерна для мочевин, представляющих собой или непредельные системы, или соединения, способные образовывать кратные связи в ходе реакции. Поскольку нуклеофильность атома азота в мочевинах невелика [209,210], для протекания внутримолекулярной реакции необходимы либо жёсткие условия, либо использование основного катализа, что значительно увеличивает реакционную способность атомов азота. В качестве оснований используют как неорганические (гидрид натрия, карбонаты калия и цезия), так и органические (триэтиламин, диазабициклоундецен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), диизопропилэтиламин (DIPEA), формиат натрия, ацетат цезия, *трет*-бутилат калия) соединения.

1.2.2.1. Внутримолекулярная циклизация ациклических мочевин

Алкены **176а-м**, содержащие карбамидный фрагмент, внутримолекулярно циклизуются после обработки их солями арилдiazония. Таким методом в мягких условиях и с высокими выходами получен разнообразный круг имидазолидин-2-онов **177а-м** (схема 1.81) [211].



R = Ph (а), 4-MeO-C₆H₄ (б), 4-Cl-C₆H₄ (в), 4-Br-C₆H₄ (г), 4-F-C₆H₄ (д), 4-CF₃O-C₆H₄ (е), 4-AcNH-C₆H₄ (ж), 4-MeS-C₆H₄ (з), 4-NC-C₆H₄ (и), 3-Me-C₆H₄ (к), Bn (л), *n*-Bu (м)

Схема 1.81

Диастереоселективный синтез ($dr > 20:1$) производных тетрагидропиримидин-2-она **179** путем катализируемой палладием внутримолекулярной циклизации алкена **178**, содержащего мочевиный фрагмент, описан в работах [212–214]. Особенностью реакции является преимущественное образование того или иного диастереомера в зависимости от природы растворителя. При использовании ТГФ удаётся практически с количественным выходом выделить *син*-изомер (4*S*,6*R*), в то время как в хлористом метиле преимущественно образуется *анти*-изомер (4*R*,6*R*) (схема 1.82).

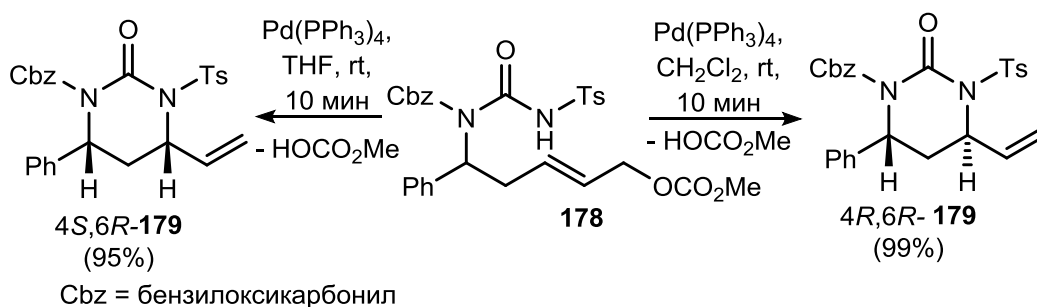


Схема 1.82

В работе [215] описан стереоселективный синтез соединений **181a-l** в результате циклизации мочевины **180a-l** в присутствии хирального катализатора – комплекса палладия, содержащего в качестве лиганда хиральный 1,3,2-диоксафосфепан (схема 1.83).

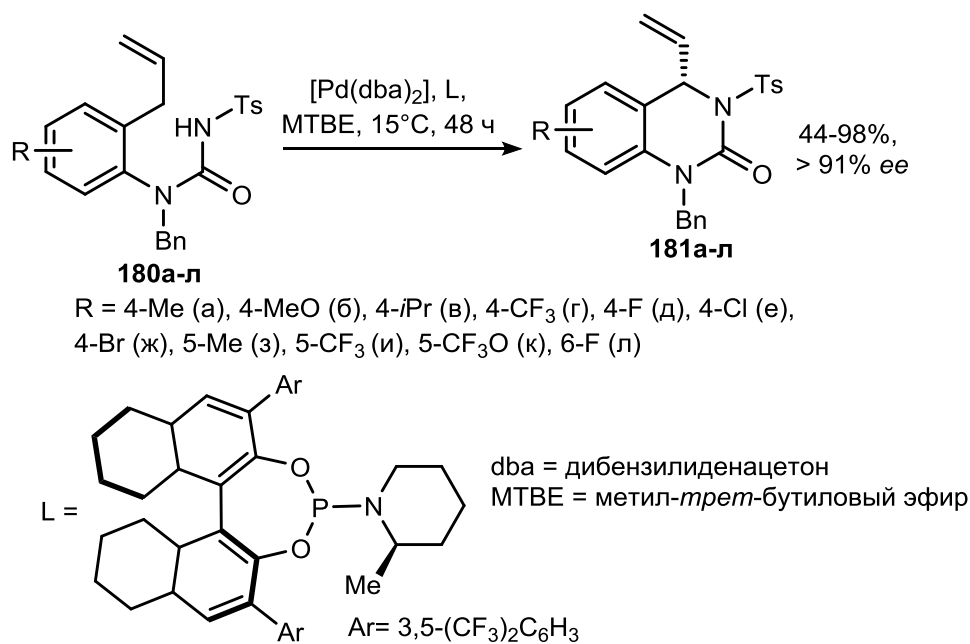
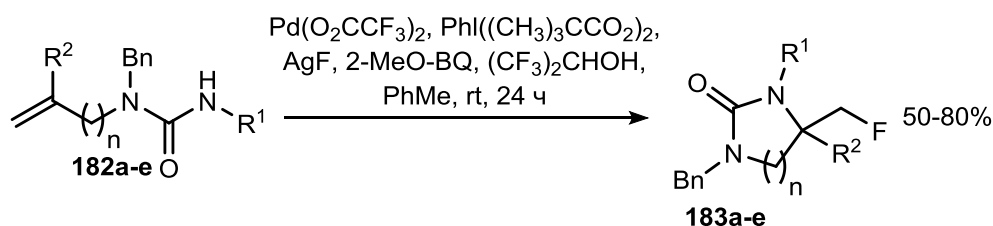


Схема 1.83

Внутримолекулярная циклизация алкенов **182a-e**, содержащих ациклическую мочевины, катализируемая трифторацетатом палладия (II) в толуоле, приводит к азотсодержащим гетероциклам **183a-e** с выходом 50-80% (схема 1.84) [216].



n = 1: R¹ = Et, R² = H (a); R¹ = Et, R² = Me (б); R¹ = Me, R² = H (в); R¹ = Bn, R² = H (г); R¹ = Ph, R² = H (д);
 n = 2, R¹ = Et, R² = H (е);
 2-MeOBQ = 2-метокси-1,4-бензохинон

Схема 1.84

Кипячением алкинов **184a-л** в водном изопропиловом спирте в течение 4 часов в присутствии дихлоробис(трифенилфосфин)палладия (II) получены производные 1,3-бензодиазепин-2-она **185a-л** (схема 1.85, таблица 1.2) [217], обладающие широким спектром биологической активности [218–221].

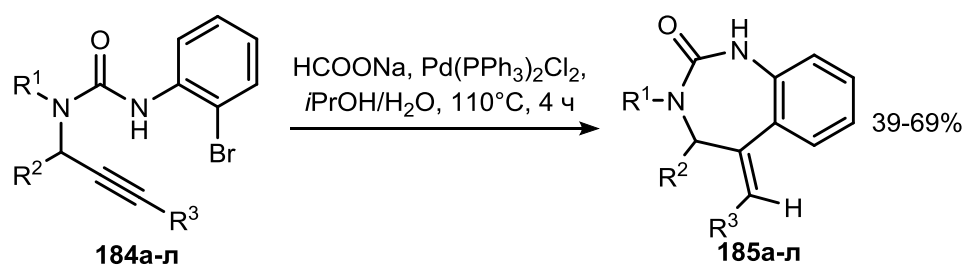
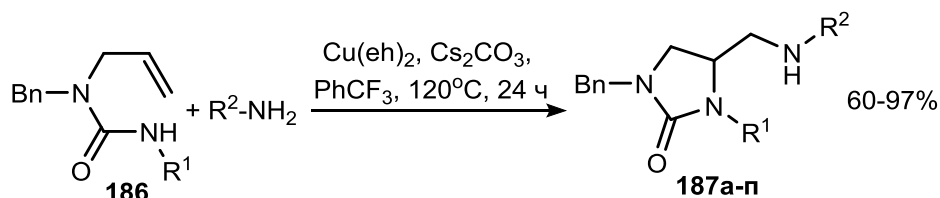


Схема 1.85

Таблица 1.2 Синтез циклических мочевин циклизацией алкинов

Соединения 185	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
а	Bn	Pr	Ph	61
б	Bn	<i>i</i> Bu	4-F-C ₆ H ₄	50
в	Bn	<i>i</i> Bu	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	64
г	Bu	Pr	Ph	62
д	Bu	<i>i</i> Bu	4-CN-C ₆ H ₄	62
е	4-Me-OC ₆ H ₄	Pr	Ph	51
ж	4-MeO-C ₆ H ₄	<i>i</i> Bu	Ph	42
з	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	Ph	39
и	4-MeO-C ₆ H ₄	Bu	Ph	50
к	4-MeO-C ₆ H ₄	Pr	Тиофен-3-ил	45
л	4-MeO-C ₆ H ₄	Pr	Pr	46

Катализируемая комплексами меди (II) внутримолекулярная циклизация *N*-аллилмочевин **186** в присутствии производных анилина позволяет синтезировать разнообразные имидазолидин-2-оны **187a-п** (схема 1.86) [222].



R¹ = Ph: R² = Ph (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-F-C₆H₄ (в), 4-Me-C₆H₄ (г), 4-CF₃-C₆H₄ (д), 4-*i*-Pr-C₆H₄ (е), 2-Cl-C₆H₄ (ж), 3-NO₂-C₆H₄ (з), 3-MeO-C₆H₄ (и), Ts (к), Bz (л);
 R¹ = Ts: R² = Ph (м), 4-Cl-C₆H₄ (н); R¹ = 1-naphthyl, R² = Ph (о); R¹ = Bz, R² = Ph (п);
 Cu(eh)₂ = 2-этилгексаноат меди (II)

Схема 1.86

В результате внутримолекулярной циклизации *N*-карбамоилтозиламида **188** в присутствии диазабициклоундецена в ацетонитриле при комнатной температуре с высоким выходом образуется имидазол-2-он **189** (схема 1.87) [223].

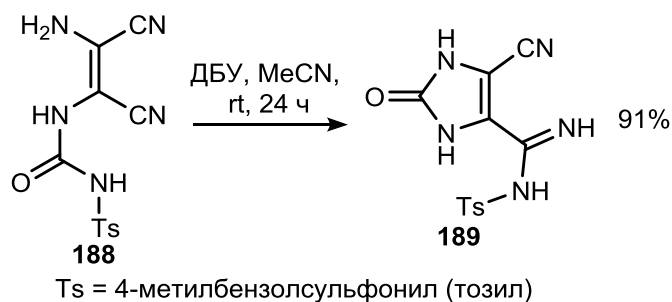


Схема 1.87

Ациклические мочевины **190a-г**, содержащие в молекуле сильные акцепторные заместители, легко циклизуются в иминопиримидиноны **191a-г** в присутствии триэтиламина, практически с количественным выходом (схема 1.88) [224].

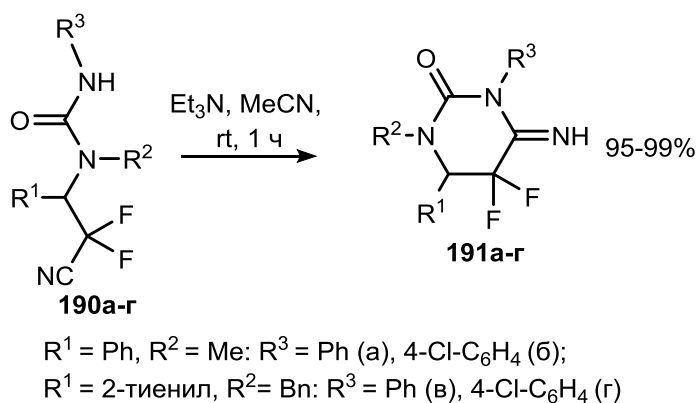


Схема 1.88

Мочевины **192a-м**, содержащие в качестве заместителя ферроценильный фрагмент, можно синтезировать путем внутримолекулярной циклизации гидроксимочевин **193a-м** в уксусной кислоте (схема 1.89) [225]. Предложенный метод отличается простотой и не требует использования дорогостоящих катализаторов.

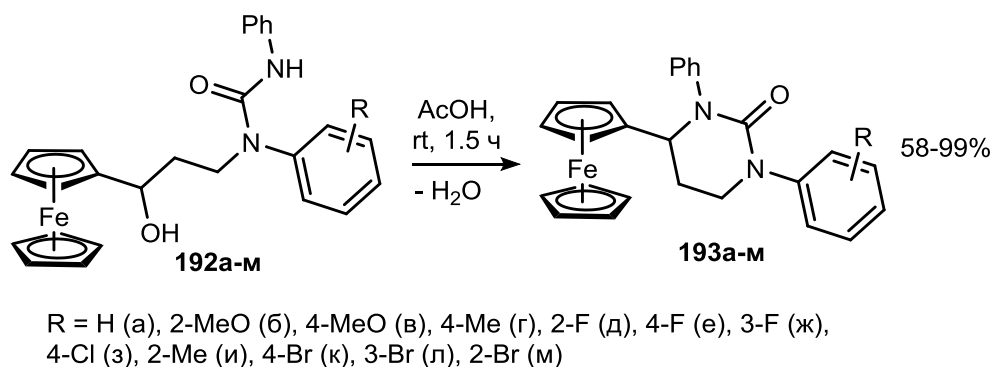


Схема 1.89

Оригинальная каскадная реакция 1-(2,2-диметоксиэтил)-1,3,3-триметилмочевины (**194**), катализируемая трифторметансульфоновой кислотой, в присутствии 2-метилрезорцина стала первым примером синтеза неизвестной ранее циклической мочевины **195**, содержащей эндоциклический четвертичный атом азота (схема 1.90) [226].

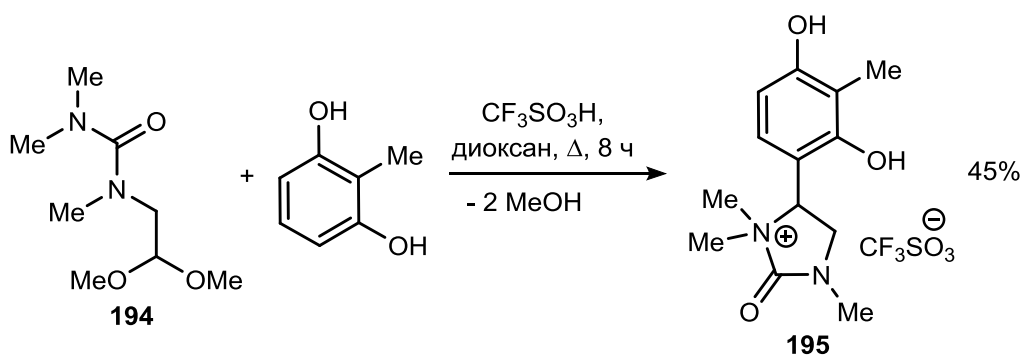
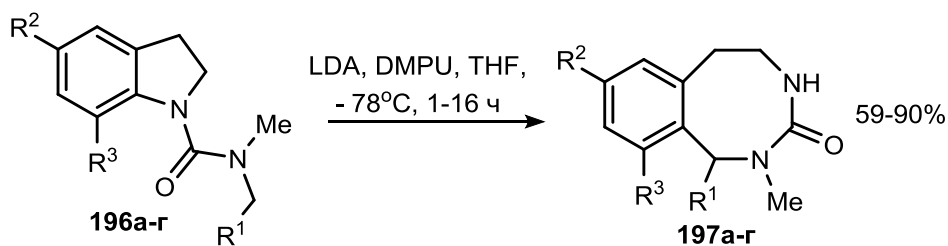


Схема 1.90

Следует отметить работы [227–229], в которых описано расширение гетероцикла в индолин-1-карбоксиамидах **196a-г** за счет их циклизации в присутствии диизопропиламида лития (LDA) и *N,N'*-диметилпропилиденмочевины (DMPU), приводящей к производным бензодиазочин-2-она **197a-г** (схема 1.91).



$R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = R^3 = \text{H}$ (a); $R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$ (б); $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$ (в);

$R^1 = 2\text{-тиенил}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$ (г)

LDA = Диизопропиламид лития

DMPU = *N,N'*-диметилпропилиден мочевины

Схема 1.91

Внутримолекулярная циклизация характерна для мочевины, представляющих собой или непредельные системы, или соединения, способные образовывать кратные связи в ходе реакции.

Важной особенностью представленных в этом разделе реакций является формирование циклических мочевины, с различным размером цикла, содержащих экзоциклические функциональные группы. Эти реакции отличает простота в исполнении, доступные реагенты, выходы образующих циклических мочевины близки к количественным, а в ряде случаев, эти реакции являются стереоселективными. Необходимо также отметить новое, перспективное направление в синтезе циклических мочевины, базирующееся на оригинальных каскадных реакциях линейных мочевины, содержащих в структуре ацетальный фрагмент, с резорцином и его производными. Эта реакция позволяет получать разнообразные циклические мочевины, содержащие экзоциклические фенольные или полифенольные группы.

1.2.2.2. Межмолекулярная циклизация ациклических мочевины

Еще одним распространённым способом получения циклических мочевины, является межмолекулярная циклизация открытоцепных мочевины и их производных. Для конденсации с мочевины в большинстве случаев необходимо, чтобы реагирующая молекула была, по меньшей мере, бифункциональна. В качестве таких соединений выступают диамины, α - и β -дикетоны, нингидрин и т.д.

Известно, что в карбамидах атомы азота имеют низкую реакционную способность, поэтому, как и в случае внутримолекулярной циклизации, в её межмолекулярном варианте, как правило, используют основания в качестве катализатора. Так, описан [230] пример переамидирования мочевины пропан-1,3-диамином (схема 1.92), в результате

которого был выделен тетрагидропиримидин-2(1*H*)-он (**1706**) практически с количественным выходом.

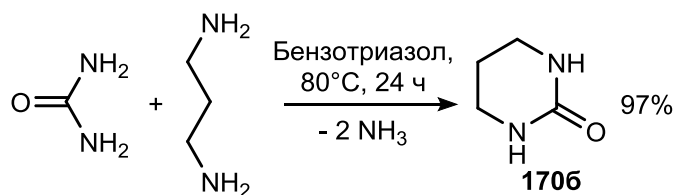


Схема 1.92

Авторы [231] осуществили переамидирование мочевины диамином **198** в кипящем этаноле в течение 10 ч, приводящее к образованию продукта **199** (схема 1.93).

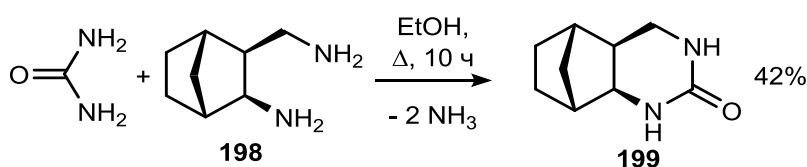
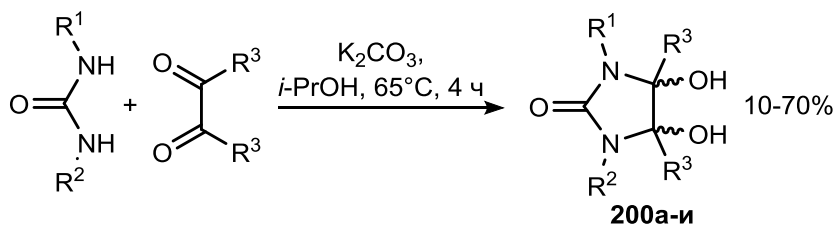


Схема 1.93

В работах [232–235] описан синтез 4,5-дигидроимидазолидин-2-онов **200а-и** на основе конденсации мочевины с 1,2-диоксо-1,2-дифенилэтаном, в кипящем изопропиловом спирте в присутствии поташа, который выполняет роль основного катализатора (схема 1.94). Производные имидазолидин-2-она были выделены в виде смеси диастереомеров.



$R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ph}$: $R^2 = \text{Me}$ (а), $t\text{-Bu}$ (б), Cy (в); $R^1 = R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{Ph}$ (г); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Cy}$, $R^3 = \text{Ph}$ (д);
 $R^3 = \text{H}$: $R^1 = R^2 = \text{H}$ (е); $R^1 = R^2 = \text{Me}$ (ж); $R^1 = R^2 = \text{Et}$ (з); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$ (и)

Схема 1.94

Аналогично реагирует с замещёнными мочевины 1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-дион, что приводит к образованию диастереомерной смеси имидазолидин-2-онов **201а-в** (схема 1.95) [236]. Следует отметить, что реакция идёт при охлаждении в отсутствие каких-либо катализаторов. Вероятно, это связано с влиянием сильных электроноакцепторных заместителей в перфтордиацетиле, увеличивающих

электрофильность карбонильных атомов углерода, что позволяет протекать реакции в мягких условиях.

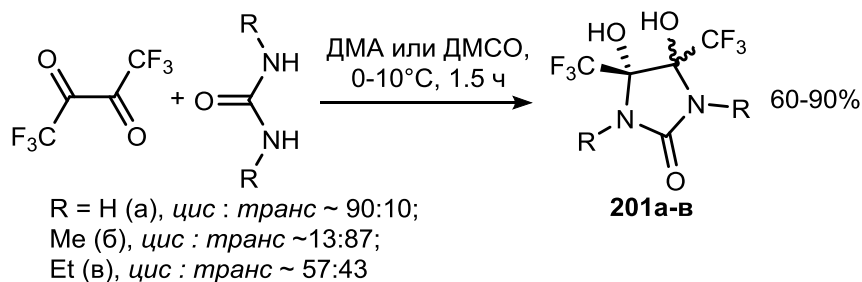


Схема 1.95

Тозилмочевины **202** вступают в реакцию с 1,3-дикетонами (схема 1.96), с образованием соответствующих дикарбонильных производных **203a-в**, содержащих фрагмент замещенной мочевины во 2-ом положении, которые были выделены в индивидуальном виде [237–242]. Подкисление последних *n*-толуолсульфоновой кислотой при комнатной температуре приводит к 4-гидрокситетрагидропиримидин-2-онам **204a-в**, которые при нагревании дегидратируются с образованием 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов **205a-в** в виде смеси диастереомеров.

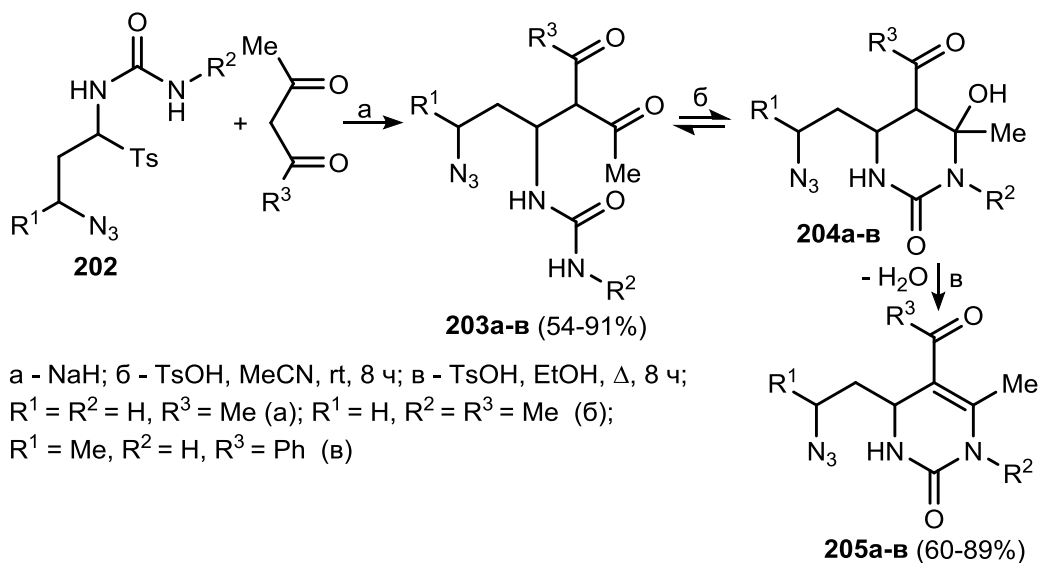


Схема 1.96

Взаимодействие β,γ-ненасыщенных кетокислот **206a-д** с 1,3-диметилмочевинной в присутствии *L*-(+)-винной кислоты приводит к функционализированным имидазолидин-2-онам **207a-д** с хорошей диастереоселективностью (*анти* : *син* = ~ 2 : 1) (схема 1.97) [243]. Особенностью является проведение реакции в отсутствие растворителя.

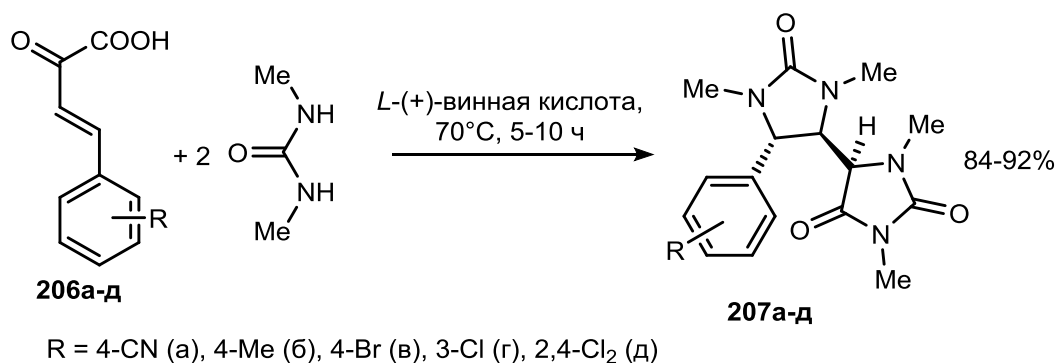
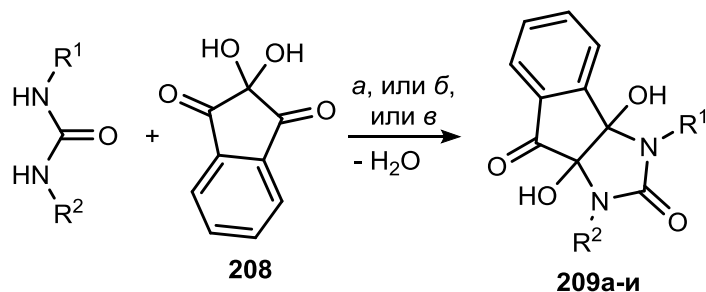


Схема 1.97

В работах [244–248] была показана возможность получения производных тетрагидроиндено[1,2-*d*]имидазола **209а-и** в реакции замещенных мочевины с нингидрином **208** (схема 1.98). Выход целевого продукта зависит от условий проведения процесса. Так соединение **105а** образуется количественно при проведении данной реакции в кипящем водном ТГФ (метод *а*) [244], в то время как соединение **209б** было синтезировано в кипящей уксусной кислоте (метод *б*) [245]. Другие аналоги **209в-и** были получены при реализации данного процесса в кипящем бензоле (метод *в*) [246,247,249]. К сожалению, авторы не привели выходы индивидуальных соединений, что затрудняет оценку влияния заместителей в исходных ациклических мочевинах на выход продуктов **209в-и**.



а - H₂O/THF, Δ (выход 100%); *б* - AcOH, Δ, 15 мин (100%);
в - C₆H₆, Δ, 1 ч (85–90%);
 R¹ = R² = H (*а*), Ph (*б*); R¹ = Et, R² = 4-NO₂-C₆H₄ (*в*);
 R¹ = *n*Pr: R² = 4-Et-C₆H₄ (*г*), Ph (*д*), 4-Cl-C₆H₄ (*е*);
 R¹ = Ph: R² = 4-Et-C₆H₄ (*ж*), 4-NO₂-C₆H₄ (*з*), 4-Cl-C₆H₄ (*и*)

Схема 1.98

Конденсация семикарбазонов **210а-л** с нингидрином **208** в кипящем диоксане приводит к гетероциклическим мочевинам **212а-л** (схема 1.99) [250–252], ряд из которых проявляют антимикробную и противогрибковую активности [252]. Авторы предполагают,

что целевые соединения образуются через промежуточные ациклические интермедиаты **211а-л**.

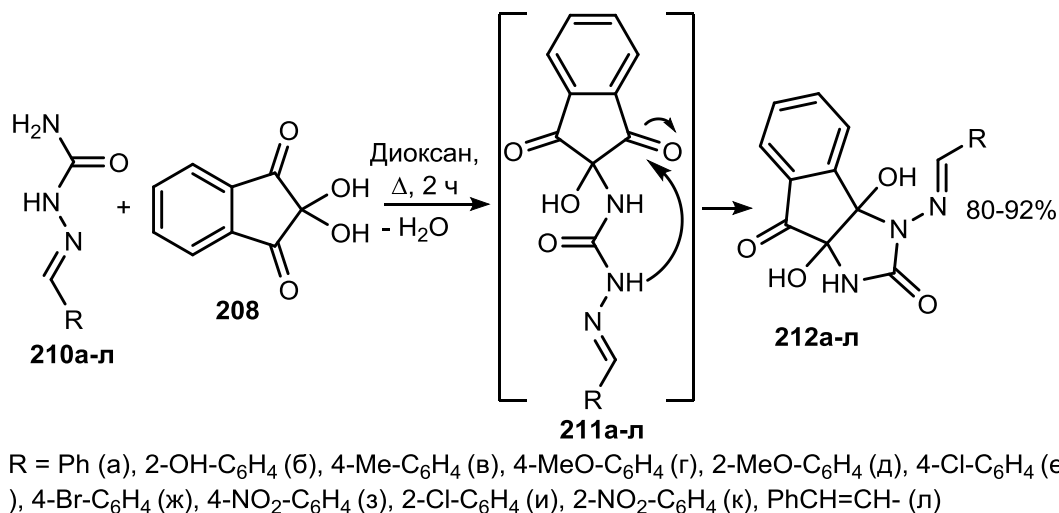


Схема 1.99

Реакция тозилмочевины с *N*-тозилазиридинофуллереном **128**, протекающая по схеме двойного нуклеофильного замещения, позволяет легко, с хорошими выходами получать фуллероимидазолидиноны **213а-д** (схема 1.100) [253]. Показано, что алкилзамещенные мочевины обладают большей реакционной способностью, чем арилзамещенные аналоги.

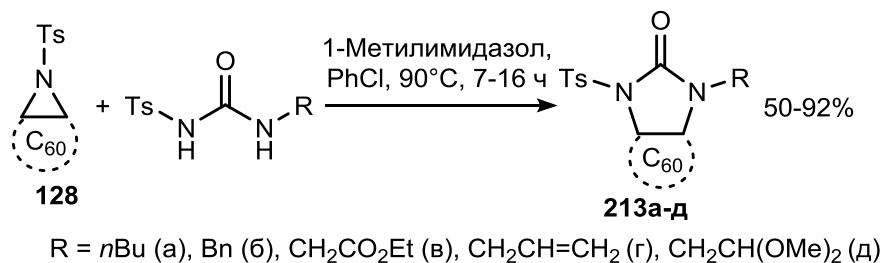
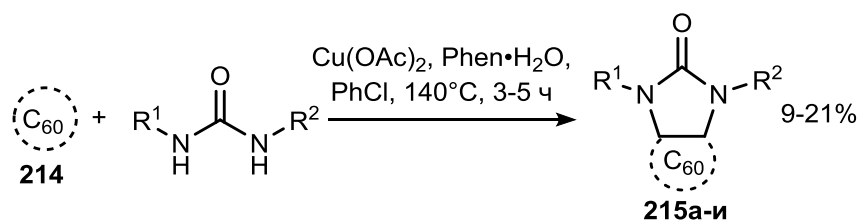


Схема 1.100

Диамидирование фуллерена C_{60} **214** замещёнными мочевинами, катализируемое ацетатом меди (II), позволяет в одну стадию синтезировать фуллероимидазолидиноны **215а-и** (схема 1.101) [254]. Серьёзным недостатком настоящего метода является низкий выход целевых продуктов.



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ (а); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Bn}$ (б); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Bu}$ (в); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (г);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (д); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ (е); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Bu}$ (ж);
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ (з); $\text{R}^1 = \text{Bu}, \text{R}^2 = 4\text{-CO}_2\text{Me-C}_6\text{H}_4$ (и);
 phen = фенантролин

Схема 1.101

Замещённые 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-оны **218a-и**, образуются в результате каскадной реакции производных 1-феноксимочевин **216** с 2-иоданилинами **217** (схема 1.102), катализируемой 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октаном (DABCO) или иодидом меди (I) [255].

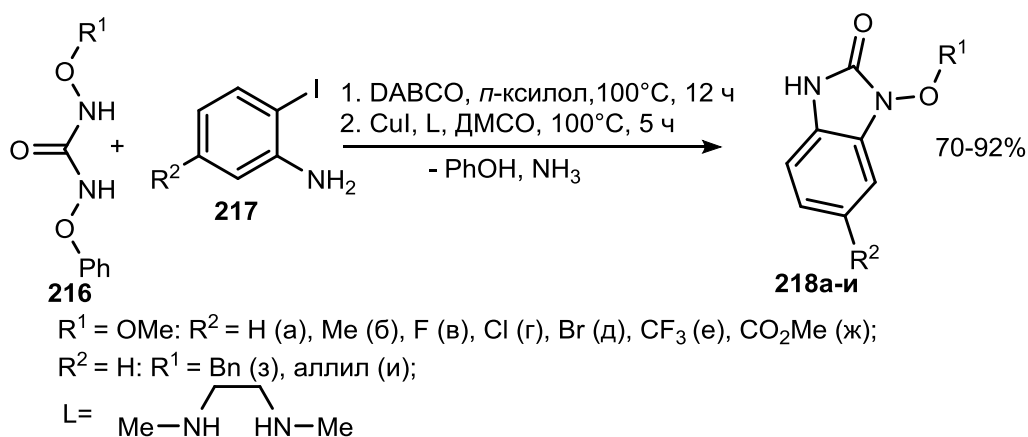


Схема 1.102

В работе [256] описан синтез конденсированных **220** и каркасных **221** мочевин с использованием реакции Дильса-Альдера. Во взаимодействие с 1,3-диаллил-1-фенилмочевинной **219** могут вступать как 2-бромфуран, так и 9-бромантроцен (схема 1.103). Авторами была проведена оптимизация условий реакции, в результате которого в качестве катализатора был выбран комплекс палладия, лиганда – ксантфос, основания – *трет*-бутилат калия, что позволило осуществить процесс с высокой диастереоселективностью ($dr > 20:1$).

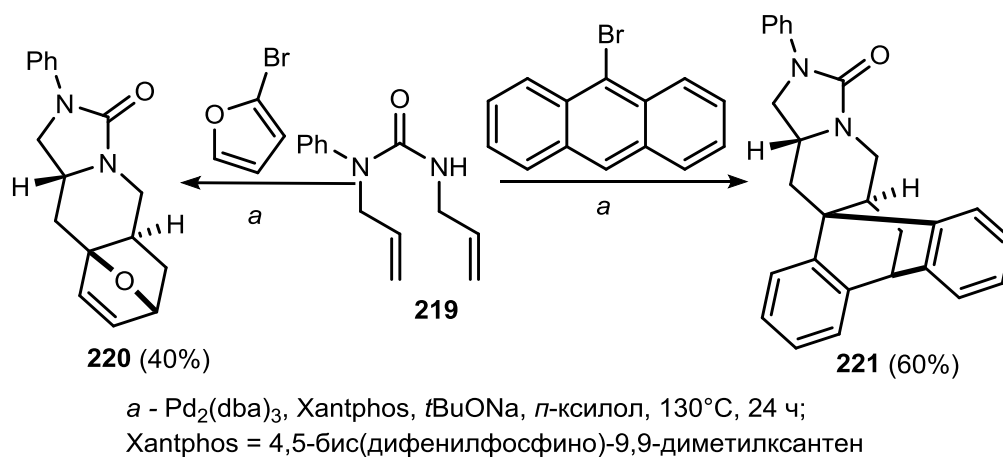


Схема 1.103

Описана необычная конденсация в тройной системе: мочевиная-альдегид-*n*-аминобензойная кислота, протекающая в кипящем этаноле и позволяющая достаточно просто получить производные 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-карбоновой кислоты **222a,б** (схема 1.104) [257,258].

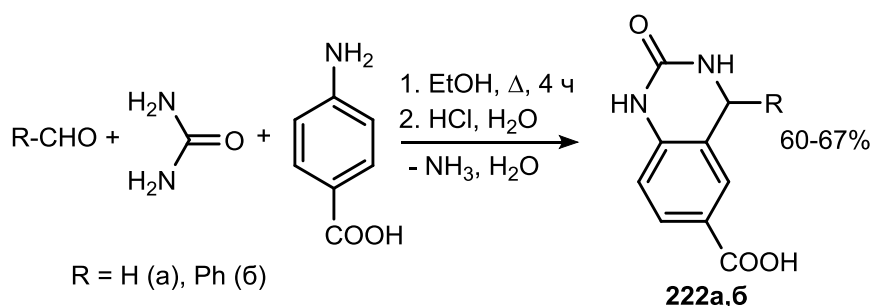


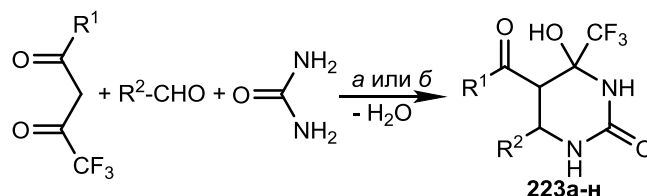
Схема 1.104

Приведённые данные по межмолекулярной циклизации ациклических мочевин, свидетельствуют о возможности конструирования сложных молекулярных систем. В рамках этого подхода следует отметить конденсацию коммерчески доступного нингидрина с мочевинами, что открывает широкие возможности для синтеза в одну стадию различных полициклических соединений.

1.2.2.3. Синтез циклических мочевин по реакции Биджинелли

Реакция Биджинели [259] – трехкомпонентная реакция мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегида, была открыта более ста лет назад, но интерес к ней только возрастает, поскольку ее целевые продукты – дигидропиримидиноны (циклические мочевины), нашли широкое применение в фармацевтической промышленности. Ряд производных 4-

гидрокситетрагидропиримидин-2-она **223а-н** предложено получать конденсацией ароматических альдегидов, 1,3-дикарбонильных соединений и мочевины в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты (метод *a*) [260,261] либо с использованием гетерополикислоты Прейссlera ($H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$) в качестве катализатора (метод *b*) (схема 1.105). В последнем случае реакция легко протекает без растворителя и позволяет получать соединения **121з-м** с высоким выходом [262,263].



a - TsOH, CH₃CN, Δ, 3 ч (79-90%);

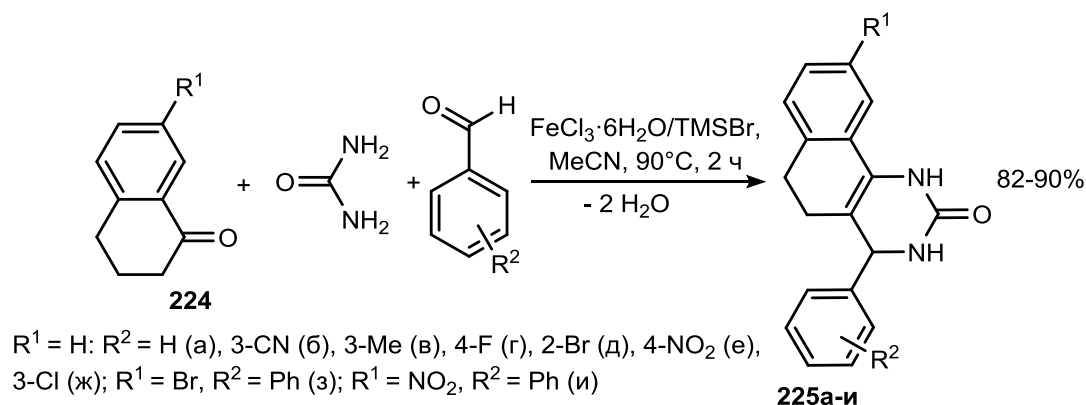
b - $H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}/SiO_2$, без растворителя, 80°C, 1.5 ч (91-97%);

R^1 = 2-тиенил: R^2 = Ph (а), 4-F-C₆H₄ (б), 4-MeO-C₆H₄ (в), 4-Br-C₆H₄ (г), 4-Me-C₆H₄ (д), 3,4-(MeO)₂-C₆H₃ (е), 3,4,5-(MeO)₃-C₆H₂ (ж);

R^1 = OEt: R^2 = Ph (з), 4-MeO-C₆H₄ (и), 4-Br-C₆H₄ (к), 4-Cl-C₆H₄ (л), 4-NO₂-C₆H₄ (м), 2-фурил (н)

Схема 1.105

В работе [264] описана трёхкомпонентная реакция производных 3,4-дигидронафтален-1(2*H*)-она **224**, мочевины и ароматических альдегидов, катализируемая $FeCl_3 \cdot 6H_2O/TMSBr$ (схема 1.106), легко протекающая в мягких условиях с образованием циклических мочевин **225а-и** с высокими выходами.

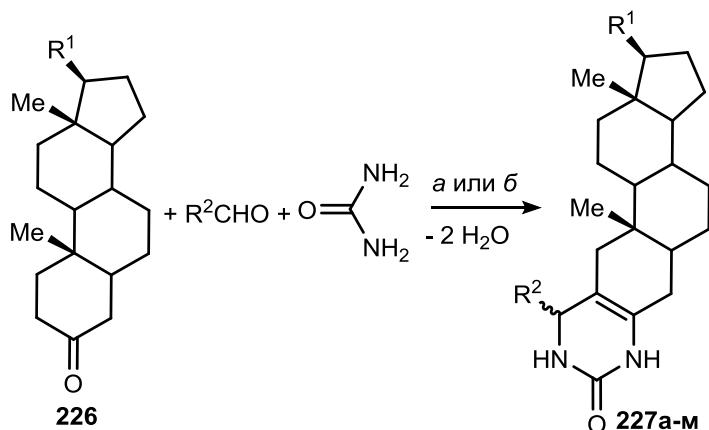


R^1 = H: R^2 = H (а), 3-CN (б), 3-Me (в), 4-F (г), 2-Br (д), 4-NO₂ (е), 3-Cl (ж); R^1 = Br, R^2 = Ph (з); R^1 = NO₂, R^2 = Ph (и)

Схема 1.106

Варьирование строения даже одного из компонентов реакции Биджинелли позволяет конструировать достаточно сложные структуры. Так, стероид, содержащий циклический мочевиный фрагмент, **227а-м**, синтезирован в результате конденсации

соответствующего кетона **226**, альдегидов и мочевины в присутствии алкоголята натрия в условиях ультразвукового (метод *а*) [265] или микроволнового (метод *б*) [266] воздействия (схема 1.107). В последнем случае удастся сократить время реакции до 10 минут, но при этом выход продуктов **227ж-д** снижается.



а - NaOEt, *i*-PrOH, ультразвук, rt, 15 мин (88-94%);
б - MW, 110°C, 10 мин (60-69%);
 $R^1 = \text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{CHMe}_2$; $R^2 = \text{Ph}$ (*а*), 4-F-C₆H₄ (*б*),
 4-Me-C₆H₄ (*в*), 3-Br-C₆H₄ (*г*), *n*Pr (*д*), Bu (*е*);
 $R^1 = \text{OAc}$; $R^2 = \text{Ph}$ (*ж*), 4-F-C₆H₄ (*з*), 4-Me-C₆H₄ (*и*),
 4-Br-C₆H₄ (*к*), 4-MeO-C₆H₄ (*л*), 4-NO₂-C₆H₄ (*м*)

Схема 1.107

В работе [267] описан синтез спирособъединения **230**, проявившего антимикробную активность, на основе реакции циклического 1,2-дикетона **228**, мочевины и 1,3-индандиона **229** в присутствии нанокатализатора - NiCo₂O₄@Ni(BDC) (схема 1.108).

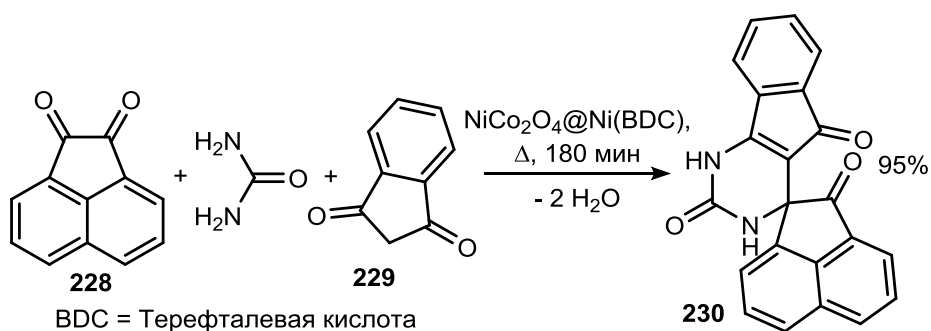


Схема 1.108

Реакция фенален-1,3-диона **231** с мочевиной и производными бензальдегида, катализируемая CuCl₂, приводит к образованию гетероциклов **232а-з**, содержащих фрагмент мочевины (схема 1.109) [268].

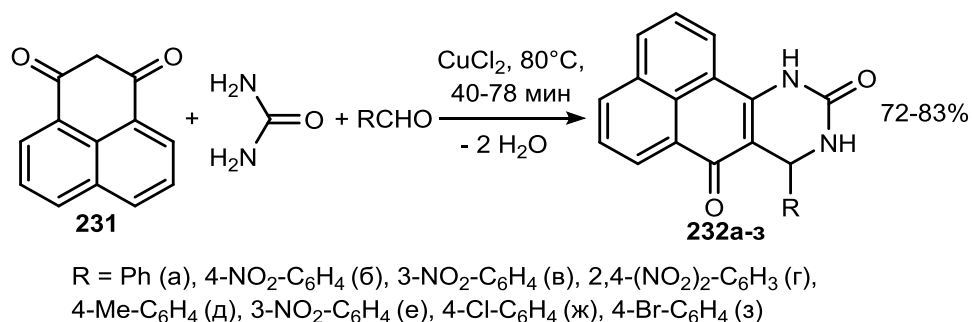


Схема 1.109

Взаимодействие цикlopentanона с мочевиной и ароматическими альдегидами позволяет получать бициклические соединения **233а-н** (схема 1.110) [269].

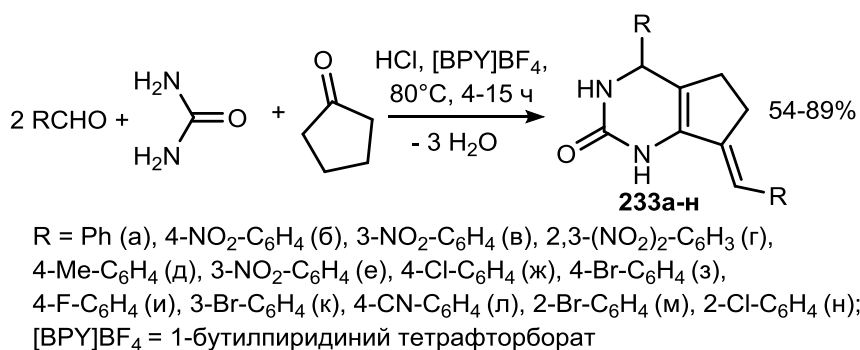


Схема 1.110

Проведенный обзор современной литературы по реакции Биджинели демонстрирует новые возможности этой уникальной трёхкомпонентной реакции: получать сложные циклические, полициклические соединения. Благодаря простоте этого синтетического подхода, высоких выходов целевых циклических мочевинов, различные вариации этой реакции еще долго будут являться привлекательным синтетическим методом.

Анализ приведенных литературных данных, посвященных синтезу циклических мочевинов, позволил нам оценить перспективы их дальнейшего развития. Одним из серьезных недостатков изоцианатного метода является трудоёмкость получения замещённых изоцианатов, связанная с использованием токсичного фосгена. Работа с последним требует особой осторожности и специальных условий, что значительно затрудняет применение этого метода в лабораторных условиях. Наиболее перспективными, с точки зрения «зеленой химии», являются методы, основанные на

применении безопасных, реакционноспособных синтетических аналогов фосгена – карбонатов, *N,N*-карбонилимидазола.

Необходимо отметить появление большого количества публикаций, посвященных синтезу циклических мочевин с использованием легкодоступных оксидов углерода. Тем не менее, серьёзным препятствием для их широкого применения в лабораторной практике служит использование высокого давления.

Многие годы не угасает интерес к трёхкомпонентной реакции мочевин, с различными дикарбонильными соединениями и альдегидами (реакция Биджинелли), поскольку этот подход позволяет в одну стадию синтезировать разнообразные тетрагидропиримидиноны, которые обладают широким спектром биологической активности. Отличительными особенностями этой уникальной реакции являются высокий выход целевого продукта, простота реализации и возможность протекания процесса в отсутствие растворителя, что позволяет отнести эти реакции к «зеленой химии».

Таким образом, разработка новых методов синтеза циклических, полициклических мочевин, в основе которых лежат современные подходы, основанные на новых каскадных, многокомпонентных реакциях, использование методов электрохимической активации, а также эффективных современных металлосодержащих катализаторов, в том числе нанокатализаторов, замена токсичных реагентов на малотоксичные, представляется весьма перспективным направлением исследований современной органической химии.

1.3. Синтез производных диарилметана и дибензоксантиена

Химия диарилметанов в наше время претерпевает бурный рост, поскольку многие соединения этого класса проявляют различную биологическую активность. Особое внимание уделяется диарилметанам, содержащим в своём составе два одинаковых фенольных фрагмента. Соединения этого класса являются ингибиторами рецептора CCR2b (C-C рецептор хемокина) [270], обладают противовоспалительной [271], антипролиферативной [272], противораковой [273], антимикробной [274], анти-ВИЧ активностями [275]. Производные диарилметана, содержащие в своём составе два фрагмента сесамола, проявляют противовирусную активность [276,277]. Следует отметить, что производные диарилметана, содержащие мочевиный фрагмент, могут быть использованы для лечения гиперпаратиреоза [278–280], малярии [281], атеросклероза [282], ингибируют лизин-специфическую деметилазу 1 (LSD1) [283], ДНК-топоизомеразу [284] и эпоксигидролазу [285].

Дигетарилметаны, как структурные аналоги диарилметанов, так же проявляют высокую биологическую активность. Дикумарин (дикумарол) – производное 4-гидроксикумарина, является природным антикоагулянтом [286]. Имеется достаточно много данных о его противоопухолевой активности [287]. Весьма интересно, что симметричные аналоги дикумарола проявляет наибольшую токсичность к клеткам опухоли поджелудочной железы MIA PaCa-2 и клеткам рака толстой кишки HCT116, по сравнению асимметричными аналогами [288,289]. Возможно это связано с тем, что примерно половина олигомерных белков существуют в виде гомодимеров [290], что обусловлено рядом преимуществ: генетическая сохранность, функциональная выгода и структурное преимущество. Таким образом, разработка методов синтеза производных дигетарилметана симметричного строения в качестве потенциальных лекарственных средств, способных связывать два отдельных сайта на одном рецепторе или определенном сайте на двух отдельных мономерах димерного белка весьма актуальна.

Синтезу производных диарилметана [291–294] и дибензоксантина [295–298], посвящено достаточно много обзорных публикаций. В связи с этим, в главе 1.4 мы ограничимся только данными по синтезу диарилметанов и дибензоксантинов симметричного строения за последние 5 лет.

Основной метод синтеза производных диарилметана основан на кислотно-катализируемой реакции альдегидов с нуклеофилом. В качестве примера приведём работу [299], в которой описан синтез диарилметанов **235** на основе альдегидов и аренов **234** в присутствии *n*-толуолсульфоновой кислоты (*p*TsOH) (схема 1.111).

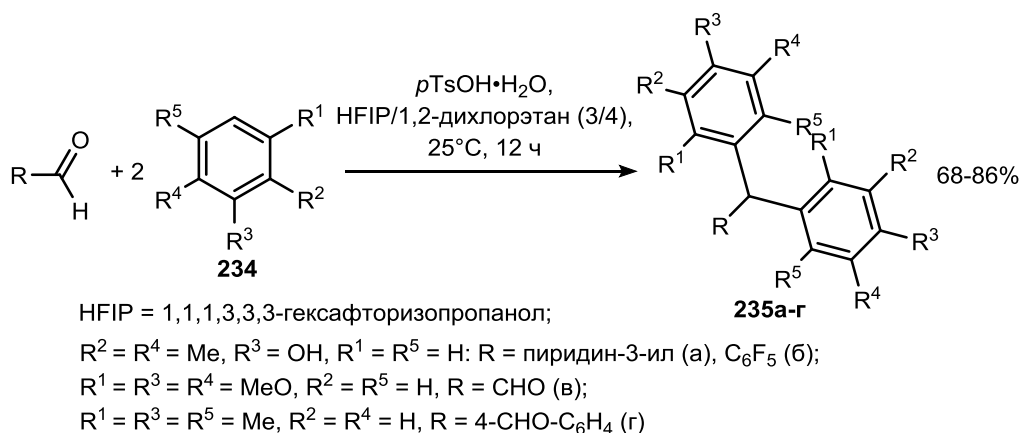


Схема 1.111

Дибензоксантины достаточно просто синтезируют из 2-нафтола и ароматических альдегидов, катализируя реакции как кислотой Бренстеда (Метод *а* [300], соединения **236а-и**), так и кислотой Льюиса (Метод *б* [301], соединения **236а-г**). Время реакции

составляет от 1 до 2 часов. Твердокислотный катализатор, полученный из карбонизированной багассы сахарного тростника (AHS@CSCB), способствует образованию ксантенов **236а-д, к,л** с хорошим выходом (Метод *в* [302], соединения **236а-д, к,л**). При этом время реакции сократилось до 15 минут (схема 1.112).

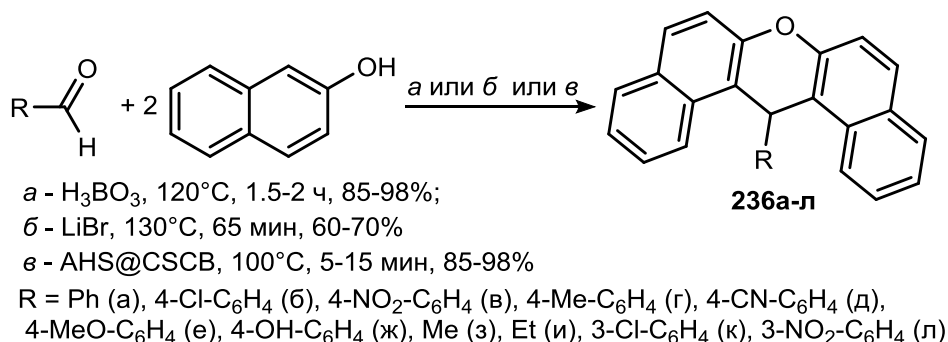


Схема 1.112

В последние несколько десятилетий появилось достаточно много публикаций описывающих методы синтеза диарилметанов на основе гетерогенно-каталитических реакций. В работах [303,304] описано катализируемое сульфированными нанолитами оксида графена (RGO-SO₃H) взаимодействие альдегидов с фенолами **237** без использования растворителя (схема 1.113). При этом полученные соединения **237а-м** показали хорошую антиоксидантную активность.

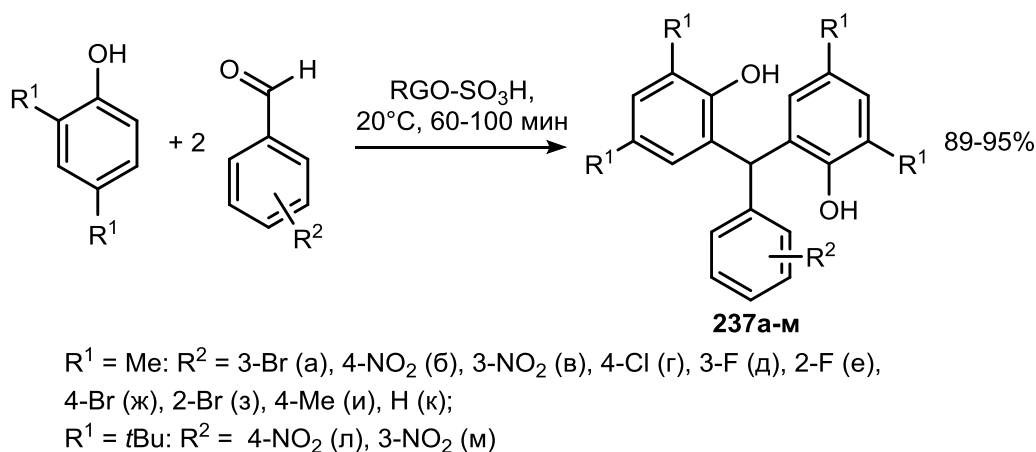


Схема 1.113

В аналогичную реакцию с фенолами вводили додеканаль. В качестве катализатора авторы использовали силикагель пропитанный водной ортофосфорной кислотой (схема 1.114) [305].

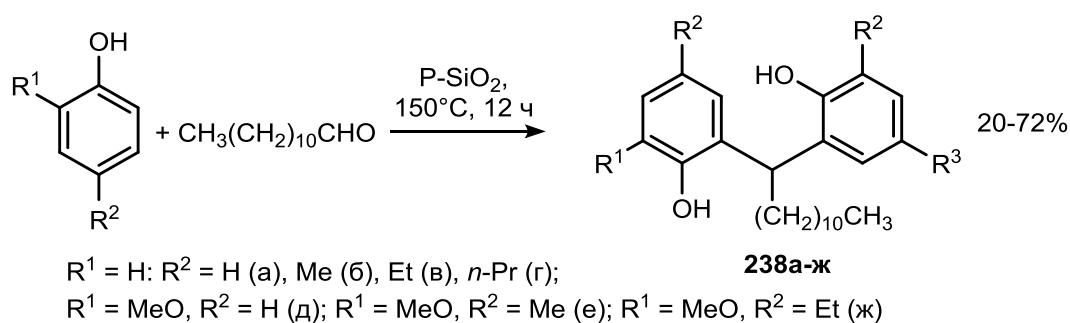


Схема 1.114

Реакция аренов и индола с параформом приводит к соединениям **239a-и** (схема 1.115). При этом гетерогенный катализатор на носителе (ILSO₃H-SnCl₅@Ti-MCM-41) легко извлекается фильтрованием и может использоваться в течение шести циклов без значительной потери каталитической активности [306].

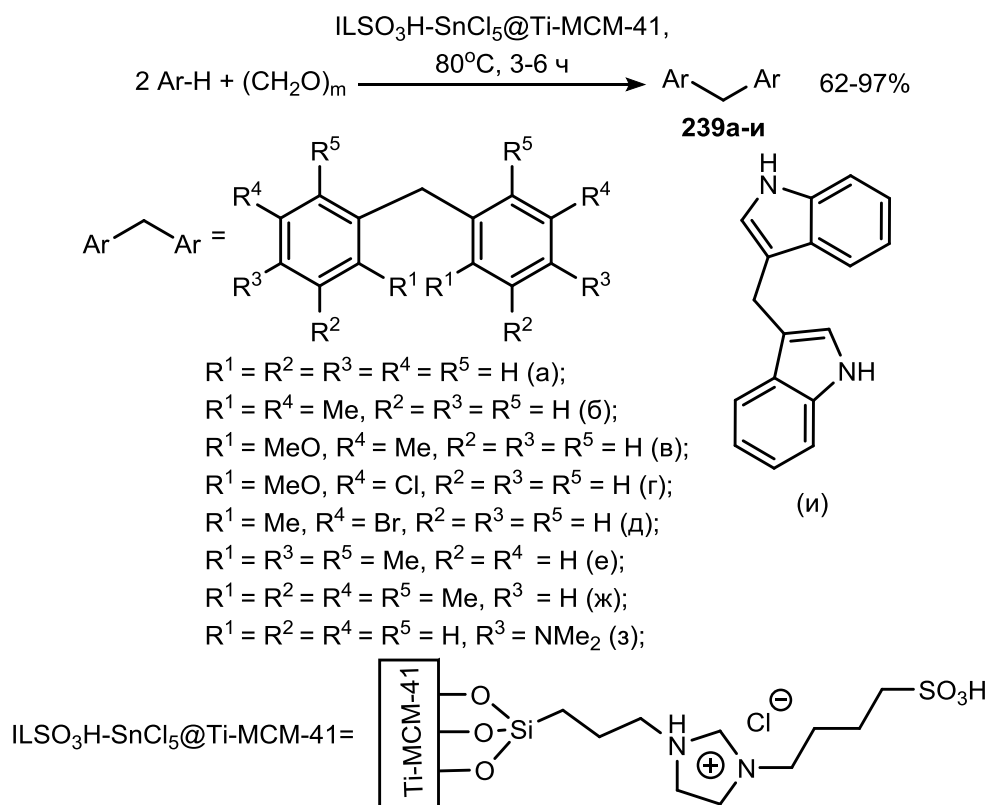


Схема 1.115

Ряд производных дибензоксанта **236a-д** и **240a-г** предложено получать из нафтолов и ароматических альдегидов в присутствии сульфата целлюлозы HS (схема 1.116). Катализатор получают обработкой целлюлозы жидким SO₃, при этом на поверхности остается большое количество SO₃-групп. Преимущество метода состоит в

том, что катализатор используется в небольшом количестве (4 ммоль%), время реакции составляет не более 2 ч, выход целевых соединений достигает 98% [307].

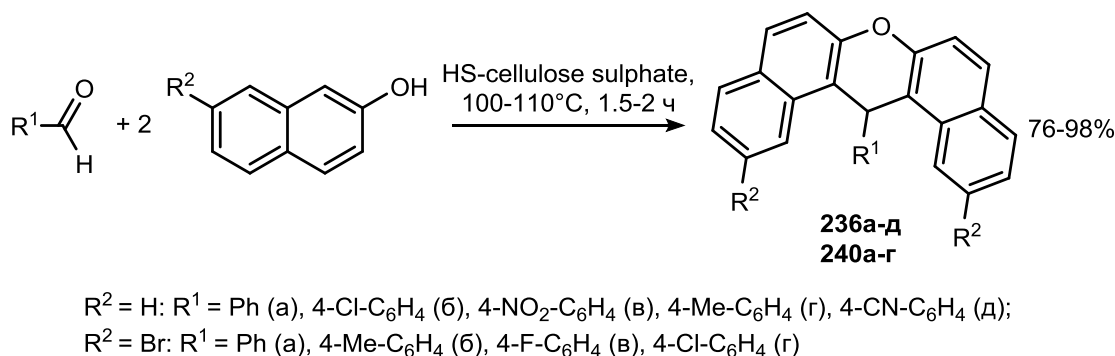


Схема 1.116

Chinmoy Kumar Hazra с соавторами [308] предложили метод синтеза симметричных диарилметанов **241a-o** и дигетарилметанов **241п-т**, который отличается мягкими условиями, доступными исходными реагентами и возможностью получать продукты в граммовых количествах (схема 1.117).

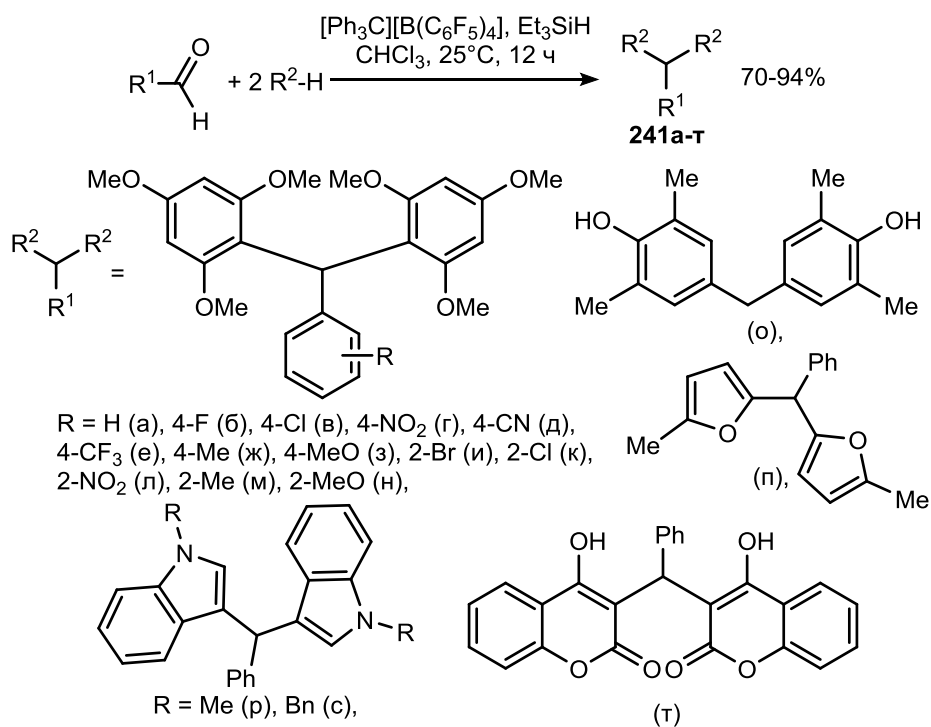
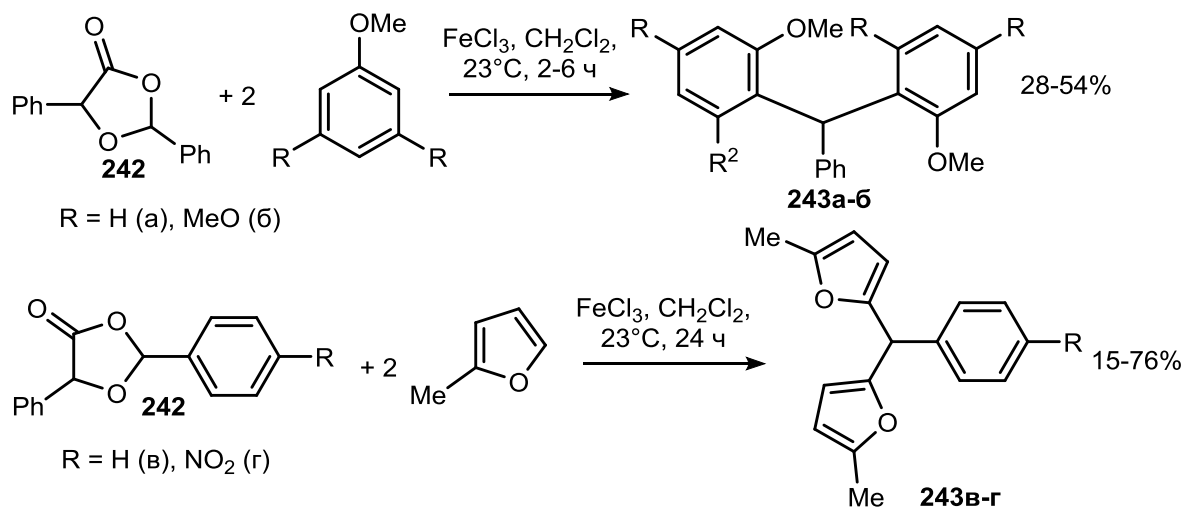


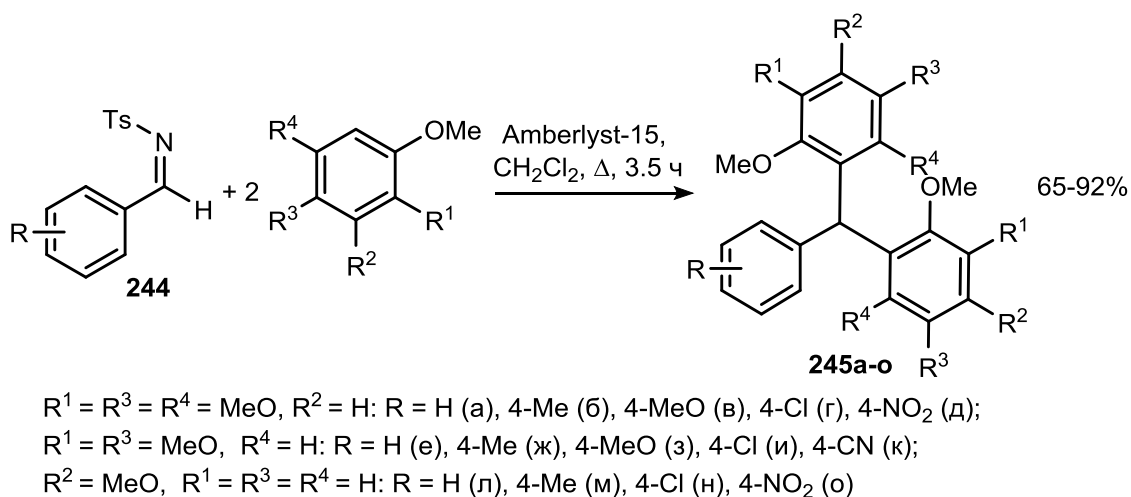
Схема 1.117

Отметим работу [309], посвящённую взаимодействию метиловых эфиров фенола и 2-метилфурана с 1,3-диоксолан-4-онами **242** в присутствии хлорида железа (III) при комнатной температуре (схема 1.118). Наличие электроноакцепторного заместителя в

исходном диоксоланоне **242** увеличивает время реакции и снижает выход продукта до 15%.



Авторы работы [310] обнаружили, что ионообменная смола Amberlyst-15 является эффективным и недорогим кислотным гетерогенным катализатором алкилирования метиловых эфиров фенола при помощи *N*-сульфонилальдиминов **244**, что приводит к соединениям **245a-o** (схема 1.119). К преимуществам метода можно отнести доступность катализатора и высокий выход продукта. Катализатор можно повторно использовать четыре раза без потери активности.



Оригинальным является метод синтеза ди(гет)арилметанов **246a-n**, где источником метиленовой группы и растворителем является ДМСО (схема 1.120). Несомненным

преимуществом метода является возможность применить широкий спектр субстратов, имеющих различные функциональные группы [311].

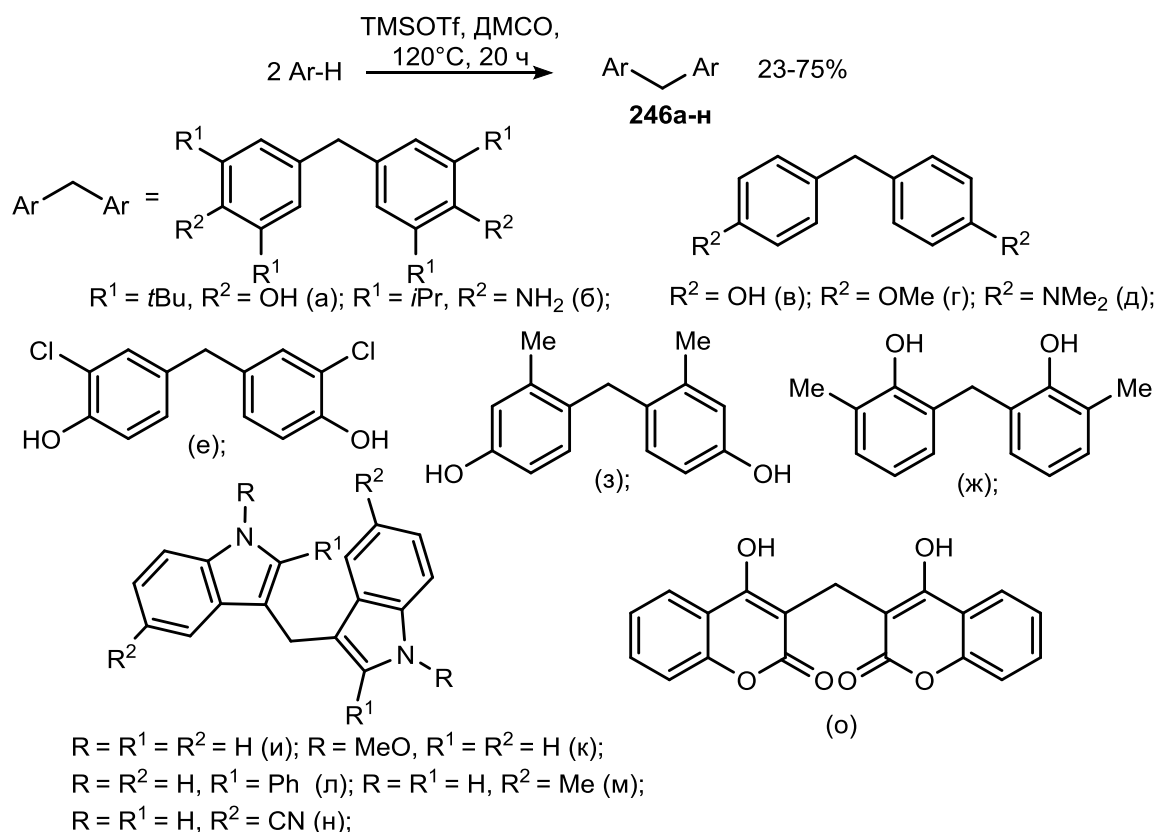


Схема 1.120

В следующей работе [312] источником метиленовой группы является нитрометан (схема 1.121). Следует отметить мягкие условия реакции и разнообразие используемых в реакции аренов. Было замечено, что наибольший выход продукта **247** наблюдается у аренов, содержащих электронодонорные группы.

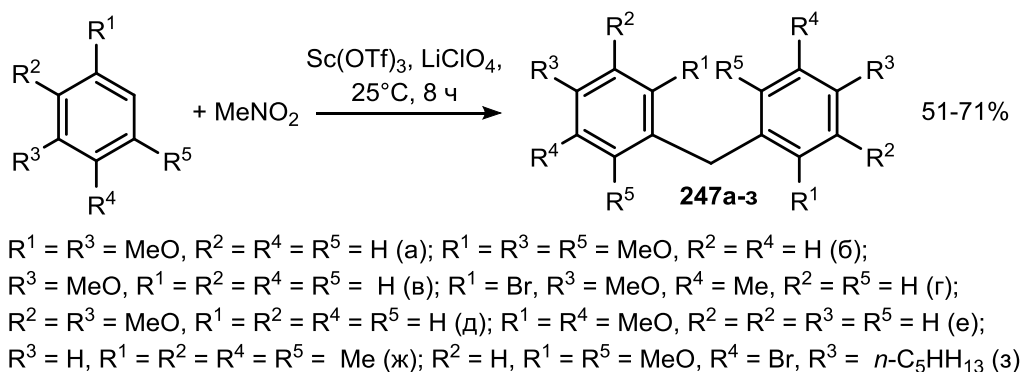


Схема 1.121

Обобщая данные, приведенные в настоящей главе, отметим, что самым распространённым методом синтеза диарилметанов и дибензоксантенов являются

кислотно-катализируемые реакции альдегидов, преимущественно ароматических, с аренами, в том числе и с фенолами. Необходимо отметить появление большого количества публикаций, посвященных синтезу диарилметанов в результате гетерогенно-каталитических реакций. Особенностью этих реакции являются высокий выход целевого продукта и возможность протекания процесса в отсутствие растворителя. При этом круг карбонильных соединений участвующих в реакции с аренами, ограничен производными бензальдегида и параформом. Это создаёт препятствия для расширения круга синтезируемых диарилметанов и дибензоксантенов. Таким образом, проведение исследований реакций функционализированных альдегидов/ацеталей с гетероароматическими нуклеофилами является актуальным и открывает возможности для синтеза новых производных диарилметана и дибензоксантиена.

Данные, приведённые в настоящем литературном обзоре, показывают, что к настоящему времени разработано достаточно много разнообразных методов синтеза пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксантиена. Очевидно, что это разнообразие связано с высокой биологической активностью среди представителей этих классов соединений.

Имеющиеся методы синтеза замещённых пирролидинов могут условно разделены на две большие группы: введение в пирролидиновый цикл гетероциклических заместителей с использованием различных реакций кросс-сочетания и формирование пирролидинового цикла из соответствующим образом замещённых ациклических прекурсоров. Следует отметить, что методы, основанные на реакциях кросс-сочетания, требуют использования металлокомплексных катализаторов либо жёстких условий реакции, что приводит к ограничению круга получаемых пирролидинов. Не лишён недостатков и второй подход. Так, синтез исходных соединений, включающих в свою структуру необходимый гетероциклический заместитель, зачастую многостадийный. Это также затрудняет получение обширного спектра 2-(гетарил)пирролидинов. Перспективный метод, позволяющий получать широкие ряды замещённых пирролидинов, основан на одновременном формировании пирролидинового цикла и введение в него необходимого заместителя. Однако в настоящее время имеется мало примеров таких методов, что делает проведение исследований в этом направлении актуальными и открывает широкие возможности для целенаправленного синтеза потенциально биологически активных производных пирролидина.

Основным методом синтеза производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она долгие годы, несмотря на токсичность некоторых реагентов, остаются реакции аминов с изоцианатами, фосгеном или с его более безопасными аналогами. Это обусловлено простотой исполнения, мягкими условиями реакции и хорошими выходами продуктов. Другим распространённым методом синтеза циклических мочевин является циклизация соединений, содержащих ациклический мочевиный фрагмент. При этом введение в мочевиный фрагмент функциональных групп, обеспечивающих внутримолекулярную циклизацию, является нетривиальной задачей.

С каждым годом увеличивается количество публикаций посвящённых синтезу производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она с использованием монооксида углерода и диоксида углерода. Однако в ближайшее время этот метод не сможет вытеснить «классические» лабораторные методы синтеза циклических мочевин, поскольку требует специального оборудования, что связано с использованием высоких температур и давления. К тому же этот метод затрудняет возможность варьирования заместителей в циклической мочеvine.

Необходимо отметить, что реакции ацеталей\альдегидов с аренами и гетероциклическими соединениями, позволяют осуществлять синтез как азотсодержащих гетероциклических соединений, так и производных диарилметана и дибензоксанта. Несомненным преимуществом этих реакций является доступность большинства используемых катализаторов, реагентов и высокий выход продукта. Тем не менее, несмотря на высокий потенциал этого метода, в литературе имеются лишь единичные примеры реакций подобного рода. Таким образом, исследования в области химии ацеталей представляются весьма перспективными с точки зрения синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений и диарилметанов, в том числе обладающих практически полезными свойствами. Всё это оставляет пространство для того чтобы внести свой вклад в синтетические методы органической химии.

ГЛАВА 2. ХИМИЯ *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АМИНОАЦЕТАЛЕЙ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Как было отмечено в литературном обзоре, химия пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксантена интенсивно исследуется на протяжении последних десятилетий. Большой интерес в первую очередь связан с наличием множества препаратов из этих классов соединений, которые широко применяются в настоящее время в медицине. Однако, несмотря на увеличение количества исследований, направленных на получение азотодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана, синтез этих соединений встречает определённые трудности.

Согласно литературным данным, большинство подходов к синтезу функционально замещённых пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов основано на модификации полученного тем или иным способом гетероцикла. Существенными недостатками этого подхода являются использование дорогостоящих катализаторов или реагентов, жёсткие условия реакции. Необходимость предварительного, зачастую многостадийного и трудоёмкого, синтеза исходных соединений также является препятствием для расширения круга синтезированных замещённых пирролидинов.

Основным методом синтеза диарилметанов и дибензоксантенов является конденсация альдегидов с аренами, в частности с фенолами. Однако большинство предложенных методов не позволяет получить полифункциональные производные диарилметана и дибензоксантена. Таким образом, в настоящий момент назрела необходимость в разработке нового, удобного метода синтеза подобных соединений, содержащих различные функциональные группы, не требующего токсичных и/или труднодоступных реактивов и исходных соединений.

В рамках диссертационной работы предложен и реализован оригинальный синтетический подход, основанный на каскадных реакциях *N*-функционализированных α -, β - и γ -аминоацеталей с *C*- и *P*-нуклеофилами, позволяющий получать широкий круг новых азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантена и диарилметана.

2.1. Синтез исходных *N*-функционализированных аминокеталей

Синтез исходных 1-(4,4-диэтоксипентил)мочевин осуществляли несколькими способами по ранее разработанным методикам [313]. Соединения **2а,б,ж** были синтезированы взаимодействием 4,4-диэтоксипентан-1-мина **1** с соответствующими изоцианатами в бензоле. 1-(4,4-Диэтоксипентил)мочевины **2в-е,з-л** были получены взаимодействием аминов с 1,1'-карбонилдиимидазолом (КДИ) и последующей обработкой образующихся 1*H*-имидазол-1-карбоксамидов 4,4-диэтоксипентан-1-амином. Реакцией аминокетала **1** с карбамоилхлоридами в бензоле в присутствии триэтиламина были синтезированы соединения **2м-о** (схема 2.1).

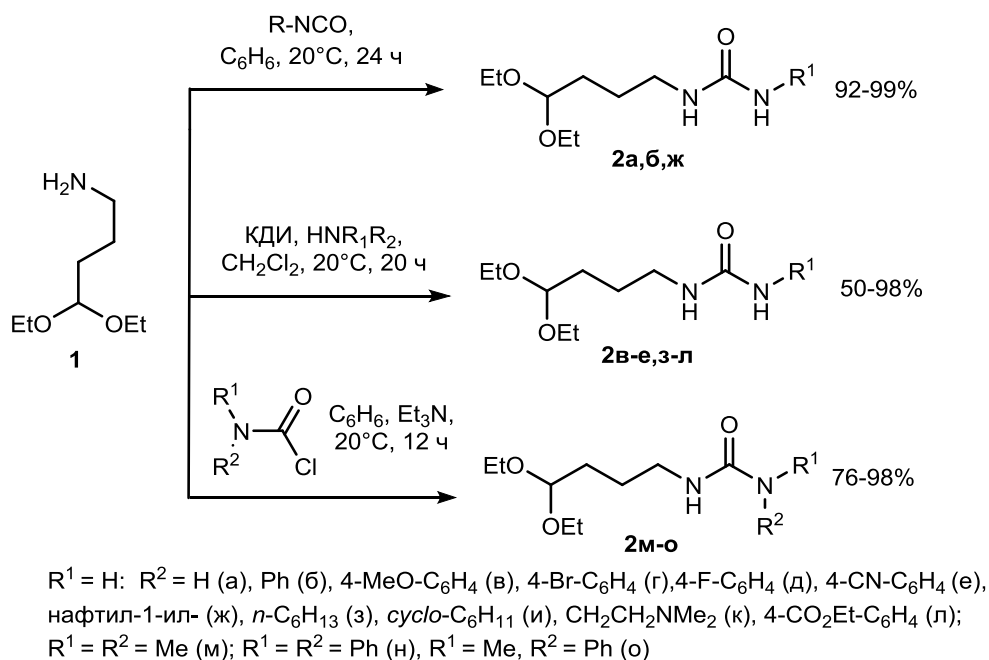


Схема 2.1

N-фосфорилзамещенные производные 4,4-диэтоксипентан-1-мина **3а-д** были получены взаимодействием аминокетала **1** с хлорангидридами кислот фосфора в соответствии с ранее описанной методикой [314] (схема 2.2).

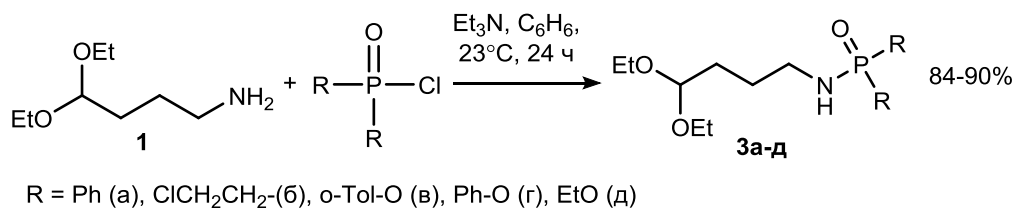


Схема 2.2

Для синтеза исходных *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)сульфониамидов нами был выбран хорошо известный подход, заключающийся во взаимодействии соответствующего сульфохлорида с первичным амином. Следует отметить, что ранее в литературе был описан синтез *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)-4-метилбензолсульфониамида взаимодействием 4,4-диэтоксипропан-1-амина с тозилхлоридом в присутствии триэтиламина [315]. Тем не менее, попытки воспроизвести этот литературный синтез неожиданно привели к образованию 2-этоксипирролидина **5a** с выходом 58% (схема 2.3) [316].

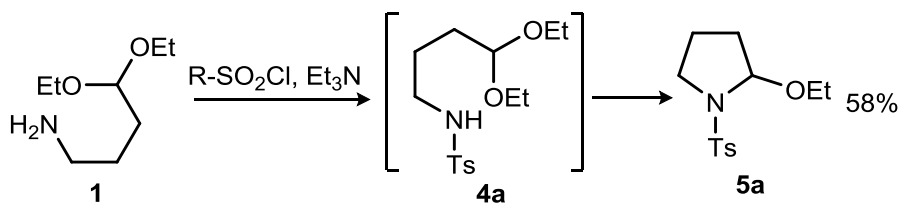


Схема 2.3

Дальнейшие исследования показали, что направление этой реакции зависит от порядка смешения реагентов. Постепенное добавление к смеси 4,4-диэтоксипропан-1-амина и триэтиламина тозилхлорида приводит к преимущественному образованию 2-этокси-1-тозилпирролидина **5a**. Вероятно, эта реакция протекает через промежуточное образование ацетала **4a**. При другом порядке смешения реагентов – добавлении 4,4-диэтоксипропан-1-амина к смеси тозилхлорида и триэтиламина – основным продуктом оказывается *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)-4-метилбензолсульфониамид **4a**. Можно предположить, что в этом случае первой стадией реакции является образование соли сульфониамидиния **6** [317], которая в дальнейшем подвергается нуклеофильному замещению с элиминированием триэтиламина (схема 2.4). Таким образом, нами были подобраны условия, позволяющие целенаправленно получать либо 2-этоксипирролидин **5a**, либо его ациклический прекурсор **4a**. Аналогичным образом были синтезированы сульфониамиды **4б-к** и 2-этокси-1-бензолсульфонилпирролидины **5б-к** (схема 2.4).

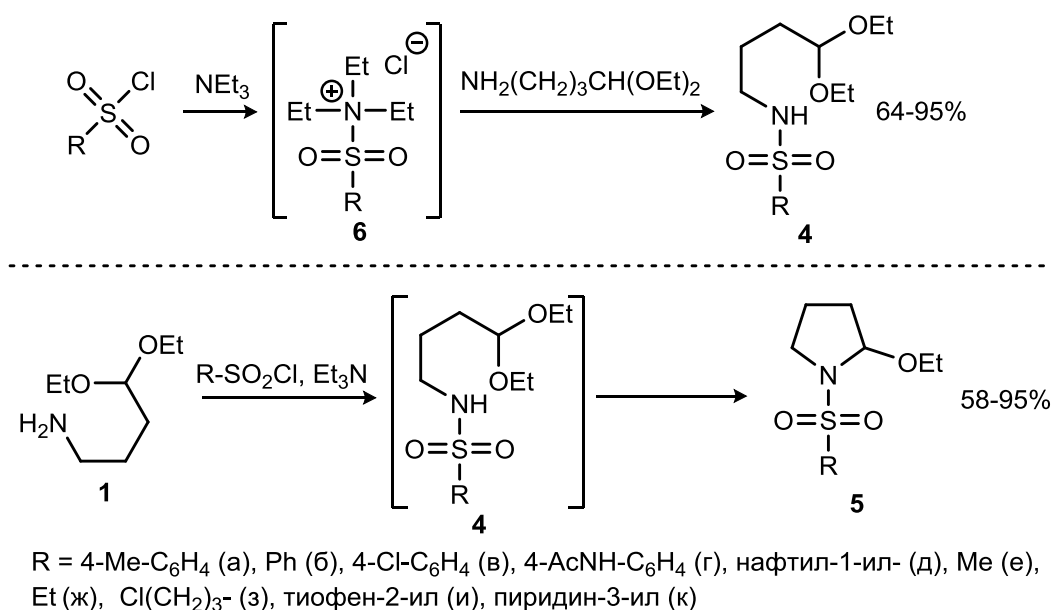


Схема 2.4

Синтез *N*-(4,4-диэтоксипентил)пиримидин-2-амин **7** осуществлялся по литературной методике [318], заключающейся во взаимодействии 4,4-диэтоксипентан-1-амин **1** с 2-хлорпиримидином в присутствии поташа в ацетонитриле (схема 2.5).

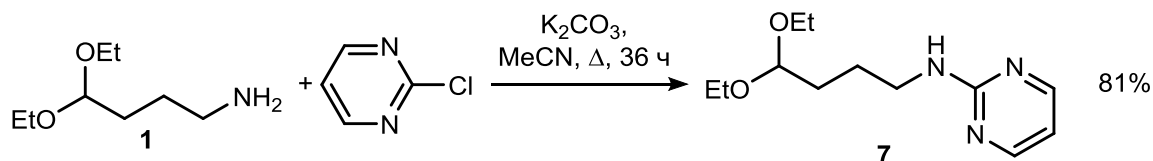
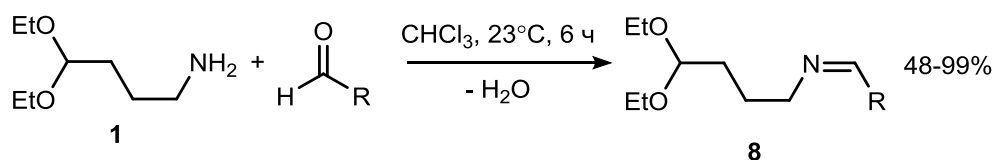


Схема 2.5

Синтез исходных *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов **8a-x**, осуществлялся на основе хорошо известной реакции – взаимодействия 4,4-диэтоксипентан-1-амин **1** с альдегидами (схема 2.6). Следует отметить, что этот процесс является обратимым и для полного протекания реакции требуется удаление образующейся в ходе реакции воды. Как правило, это достигается проведением реакции в кипящем бензоле с одновременной отгонкой азеотропной смеси вода-бензол. Как оказалось, не менее эффективным является и проведение этой реакции в хлороформе при комнатной температуре, при этом удаление из сферы реакции выделяющийся воды не является обязательным условием. Выход целевых соединений **8a-ф** весьма высок, за исключением соединения **8x**, которое было получено с выходом 48%.



R = Ph (а), 4-Cl-C₆H₄- (б), 4-MeO-C₆H₄- (в), 4-NO₂-C₆H₄- (г), 4-Br-C₆H₄- (д), 4-HO-C₆H₄- (е), 4-Me₂N-C₆H₄- (ж), 3-F-C₆H₄- (з), 3-I-C₆H₄- (и), 2-HO-C₆H₄- (к), 2-HO-5-Cl-C₆H₃- (л), 3,5-ди-*t*-Bu-4-HO-C₆H₂- (м), 2-HO-5-Br-C₆H₃- (н), 2-HO-3-MeO-5-Br-C₆H₂- (о), *n*-пентил (п), 4-пропаргилокси (р), 4-пиридил (с), 3-пиридил (т), 1-нафтил (у), антрацен-9-ил (ф), Fc- (х),

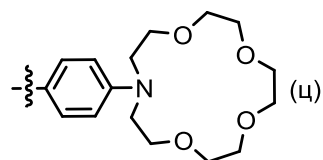
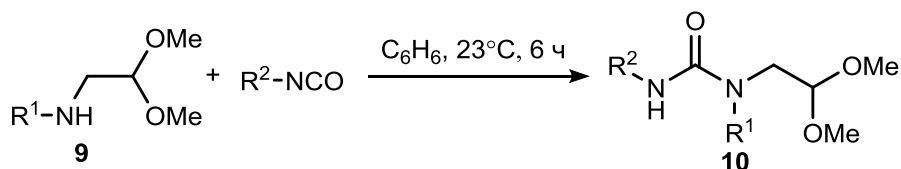


Схема 2.6

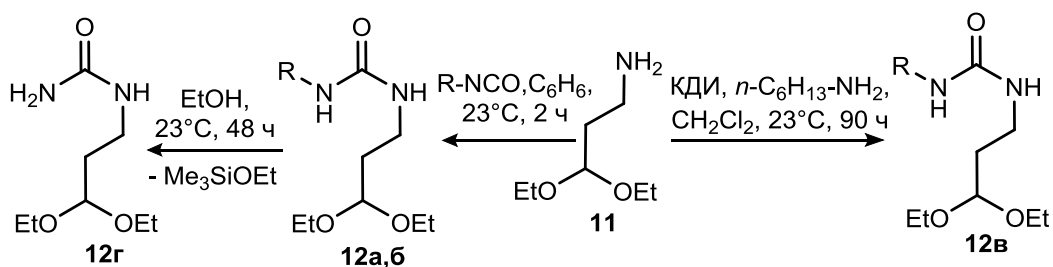
Ди- и тризамещенные мочевины **10**, содержащие ацетальный фрагмент, легко получали из соответствующих изоцианатов по известным методикам [313] (схема 2.7).



R¹ = H: R² = Ph (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-Me-C₆H₄ (в), 4-MeO-C₆H₄ (г), 3-Me-C₆H₄ (д), 3-Cl-C₆H₄ (е);
 R¹ = Me: R² = Ph (ж), 4-Cl-C₆H₄ (з), 4-Me-C₆H₄ (и), 4-MeO-C₆H₄ (к), 3-Me-C₆H₄ (л), 3-Cl-C₆H₄ (м)

Схема 2.7

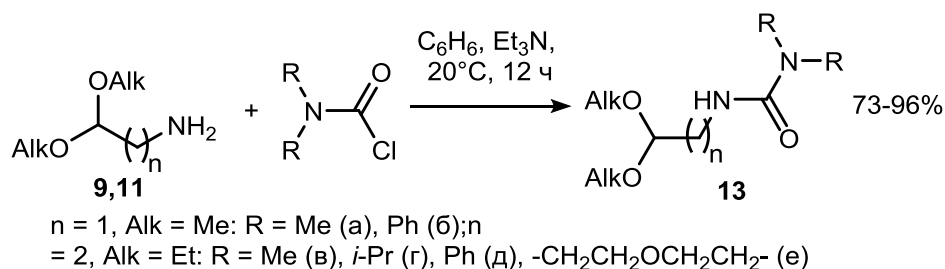
Синтез соединений **12а,б** осуществлялся реакцией 2,2-диэтоксипропан-1-амина **11** с фенилизотиоцианатом и 1-нафтилизотиоцианатом (схема 2.8). Мочевина **12г** была синтезирована аналогичным образом, взаимодействием аминокетала **11** с триметилсилилизотиоцианатом и последующей обработкой промежуточного соединения этанолом. Мочевину **12в** получили взаимодействием *n*-гексиламина с 1,1'-карбонилдиимидазолом и последующей обработкой образующегося *N*-гексил-1*H*-имидазол-1-карбоксамид ацеталем **11**.



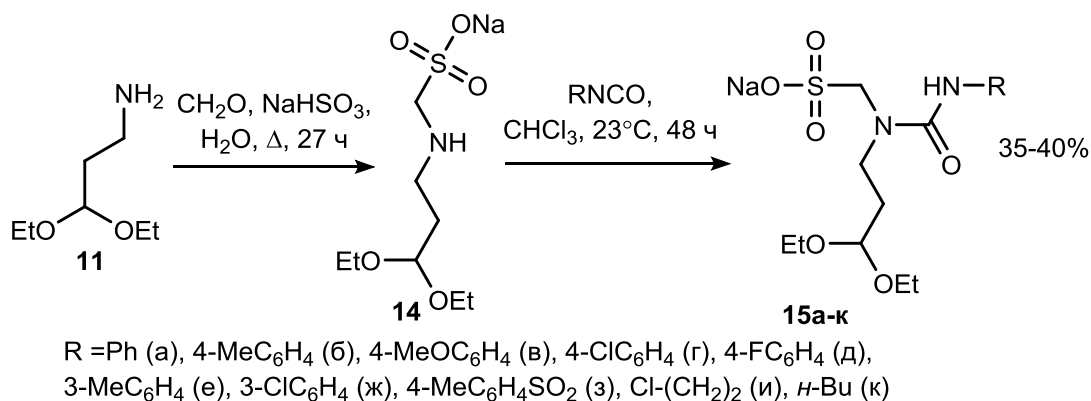
R = Ph (а), 1-нафтил (б), *n*-C₆H₁₃ (в), H (г)

Схема 2.8

Реакцией аминокеталей **9,11** с карбамоилхлоридами в бензоле в присутствии триэтиламина были синтезированы мочевины **13а-е** (схема 2.9).



Взаимодействием 3,3-диэтоксипропан-1-амина **11** с формальдегидом и гидросульфитом натрия в воде, были получены ((3,3-диэтоксипропил)амино)метансульфонаты натрия **14** [319,320], реакция которых с изоцианатами позволила получить (1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо)метансульфонаты натрия **15а-к** (схема 2.10). Следует отметить, что нами были выделены только ацетали **15е,ж,з**. Мочевины **15а-д,и,к** в индивидуальном виде не выделялись и были использованы в реакциях с нуклеофилами без дополнительной очистки.



Синтез вторичных аминов **18а-е** осуществляли в несколько стадий по ранее разработанной методике [321]. Взаимодействием 2-хлорэтансульфонилхлорида **16** с различными аминами в дихлорметане в присутствии триэтиламина были получены винилсульфонамиды **17а-д**. Последующее присоединение 4,4-диэтоксипропан-1-амина либо 3,3-диэтоксипропан-1-амина к кратной связи сульфонамидов **17** (реакция аза-Михаэля) привело к ацеталем **18а-е** (схема 2.11).

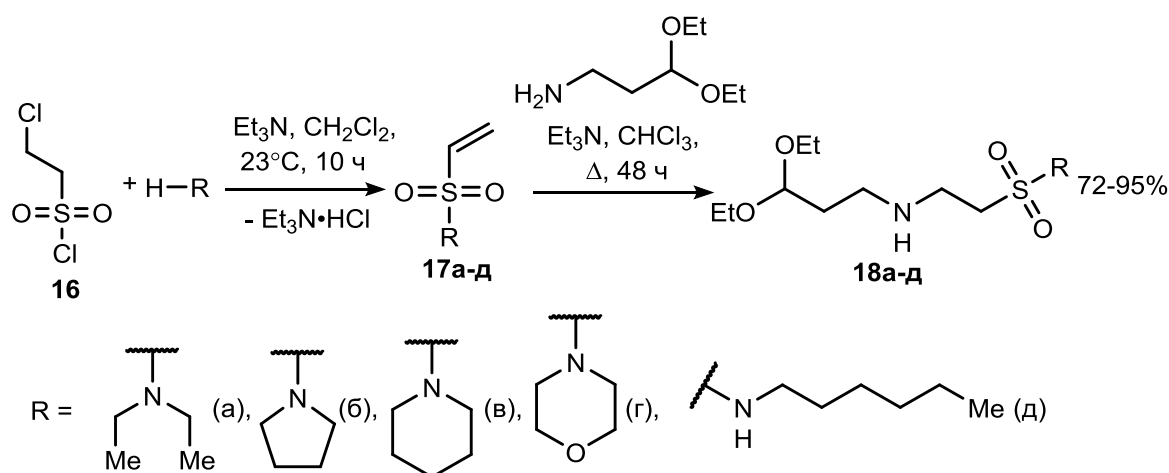


Схема 2.11

Взаимодействием аминокеталей с 2-хлорацетилхлоридом в присутствии основания в хлористом метиле при охлаждении были получены ацетали **19а-в** (схема 2.12).

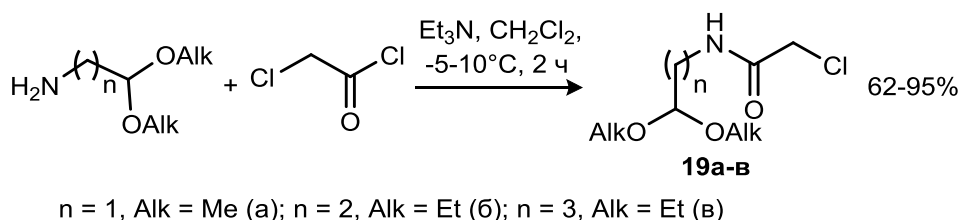


Схема 2.12

Таким образом, все исходные *N*-функционализированные аминокетали получают из коммерчески доступных аминокеталей в одну или две стадии. Синтезированные структуры представляют собой прекрасную платформу для дальнейшего создания перспективных полифункциональных соединений.

2.2. Синтез замещённых производных пирролидина

Несмотря на увеличение числа исследований, направленных на получение и изучение 2-(гетарил)пирролидинов, синтез этих соединений до сих пор сталкивается с определенными трудностями. Подходы к синтезу замещённых пирролидинов были обобщены нами в обзорных статьях [57,322–325] и условно подразделены на две большие группы. Первый включает модификацию существующего пирролидинового фрагмента. Различные реакции сочетания (гетеро)ароматических соединений с соответствующим образом замещёнными производными пирролидина [43,47,326–329], в том числе окислительные [25–27] и фотоокислительные [28–31], наиболее часто используются в

рамках этого пути. Синтез энантиомерно чистых 2-(гетарил)пирролидинов в ряде случаев осуществлялся также путем декарбоксилативного (гетеро)арилирования производных пролина [32,33,48,330–333]. Второй подход основан на образовании пирролидинового кольца из ациклических предшественников. В рамках этого подхода существенную роль играет межмолекулярное диполярное [3+2] циклоприсоединение активированных алкенов к азометинидам [66,334–338]. Существенными недостатками указанных подходов являются необходимость использования дорогостоящих металлсодержащих катализаторов и/или жестких условий проведения реакции, а также необходимость предварительного синтеза исходных соединений с соответствующими функциональными группами. Таким образом, особый интерес представляют методы, использующие недорогие, легкодоступные реагенты и катализаторы и позволяющие одновременно замыкать пирролидиновое кольцо и формировать экзоциклическую C-C-связь.

Ранее было показано, что *N*-(4,4-диэтоксипентил)мочевины могут взаимодействовать с некоторыми ароматическими нуклеофилами с образованием 2-арилпирролидинов [318,339–343]. Основными преимуществами этого метода являются использование легкодоступных исходных материалов и его модульность, что позволяет варьировать как ароматическую часть, так и заместитель у атома азота. Несмотря на эти преимущества, метод имеет существенное ограничение – узкий круг используемых нуклеофилов. В качестве ароматических нуклеофилов использовались исключительно фенолы, такие как 2-нафтол, резорцин и его производные. В связи с этим представляло интерес изучить возможность использования в реакциях с производными 4,4-диэтоксипентан-1-мина других нуклеофильных реагентов, в частности, кетонов, гетероциклических и фосфорорганических соединений, что позволило бы значительно расширить синтетический потенциал этого подхода и сделало бы его намного более универсальным (схема 2.13).

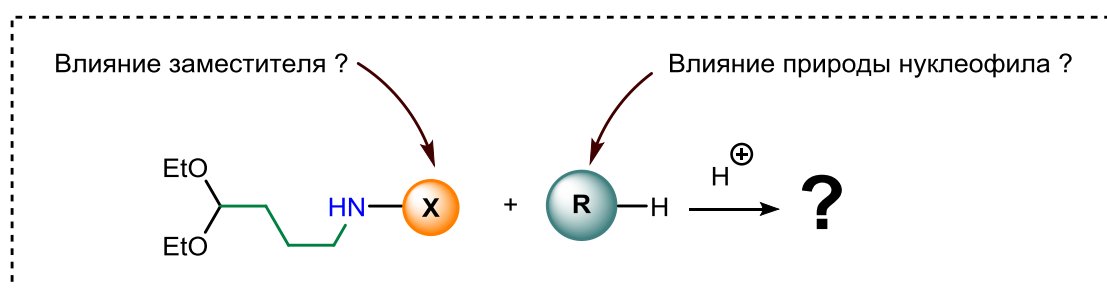


Схема 2.13

2.2.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с C-нуклеофилами

2.2.1.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с фенолами

2.2.1.1.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин с фенолами

Первый этап исследований включал в себя изучение влияния структуры C-нуклеофила на результат циклизации 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин. Согласно данным предварительных исследований [343–345], 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин способен подвергаться внутримолекулярной циклизации до производных пирролидина. В качестве модельных нуклеофилов нами были выбраны фенолы. Этот выбор был обусловлен несколькими факторами. Во-первых, ранее, на примере некоторого, хотя и весьма ограниченного, круга фенолов нами было показано, что их взаимодействие с 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевинами однозначно приводит к 2-арилпирролидинам. Отсутствие побочных продуктов в данном случае является весомым фактором, облегчающим анализ полученных данных. Наряду с этим, появляется возможность регулировать нуклеофильность фенола в весьма широких пределах путём введения в ароматический цикл электроноакцепторных либо электронодонорных заместителей. Наконец, производные фенола представляют собой хорошо известный класс соединений, встречающийся как в природных молекулах, так и в лекарственных препаратах [346].

Так, взаимодействие сесамола с мочевиной **2a** в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре привело к новому гетероциклическому соединению **20a**, с выходом 93%. В результате дальнейших исследований было установлено, что аналогичным образом протекает взаимодействие N-(3-гидроксифенил)ацетамида, 4-хлоррезорцина, 2,4-дигидроксibenзойной кислоты, 2-нафтола и 2,7-нафталиндиола с ацеталями **2**. Целевые продукты **20a-з**, **21a,б,г,е**, **22и**, **23и**, **24и**, **25и**, **26и** были выделены с выходом 30-98% [341,347,348]. Анализ спектральных данных позволил установить, что соединение **26и** было получено в виде смеси диастереомеров с незначительным преобладанием одного из них 1 : 1.3 (мольн.) (схема 2.14).

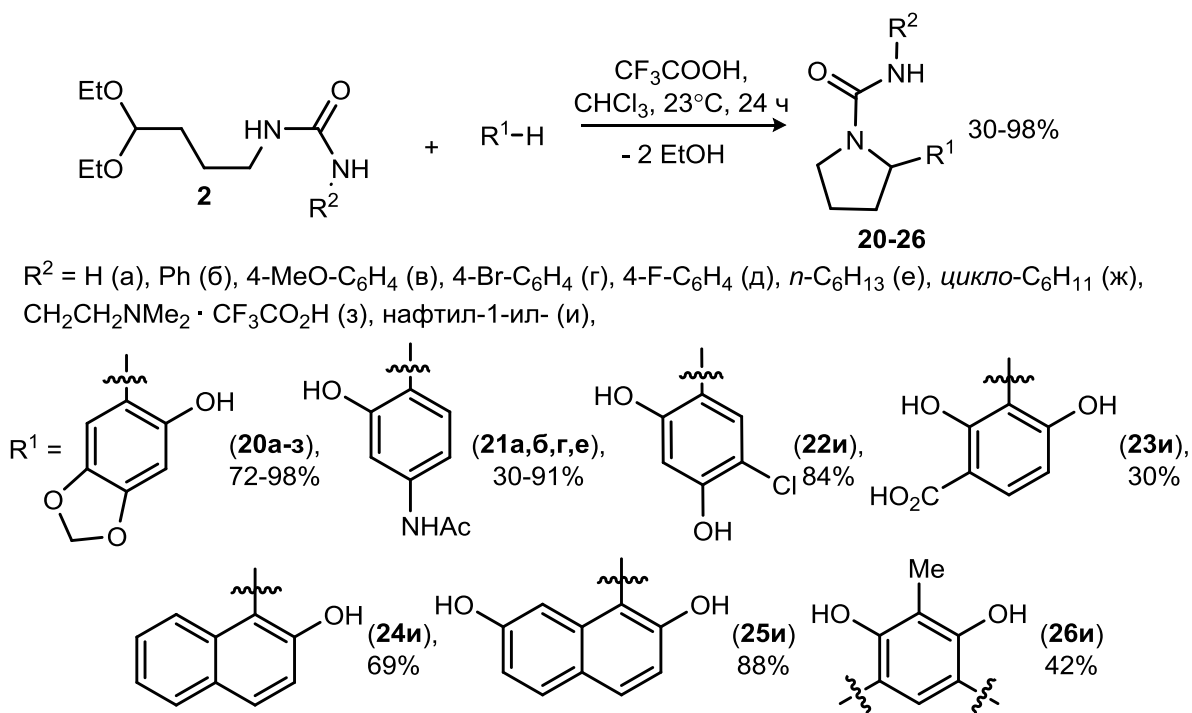


Схема 2.14

Следует отметить, что наибольший выход продукта, достигающий 98%, наблюдается в случае использования сесамола, что вероятно связано с увеличением его нуклеофильности за счёт наличия в ароматическом ядре электронодонорных заместителей. Взаимодействие β-резорциловой кислоты с 1-(4,4-диэтоксibuтил)мочевинной привело к образованию пирролидина **23и** лишь с выходом 30%. Мы полагаем, что это связано с наличием в ароматическом кольце сильной электроноакцепторной карбоксильной группы что, как следствие, приводит к уменьшению реакционной способности фенола. Фенолы, содержащие в своём составе атом хлора или амидную группу, занимают промежуточное положение, что мы наблюдаем при использовании *N*-(3-гидроксифенил)ацетамида и 4-хлоррезорцина (схема 2.14).

Структура соединения **22б** была подтверждена методом двумерной ЯМР-спектроскопии (Рисунок 2.1). Отнесение пиков в протонном и углеродном спектрах сделано на основе 2D COSY, ¹H-¹³C HSQC и 2 ¹H-¹³C HMBC экспериментов. Замещение в положение 6 ароматического кольца подтверждается наличием кросс-пика в HMBC спектре между атомами Н10 и С6 (153.8 м.д.). Сигналы атомов углерода С6 (153.8 м.д.) и С2 (138.6 м.д.) можно различить с помощью кросс-пика между атомами Н9 и С2. При этом отнесение сигнала Н9 практически однозначно сразу по нескольким критериям - характерному химическому сдвигу, узкому пику в протонном спектре, его интенсивности и кросс-пику с карбонильным углеродом.

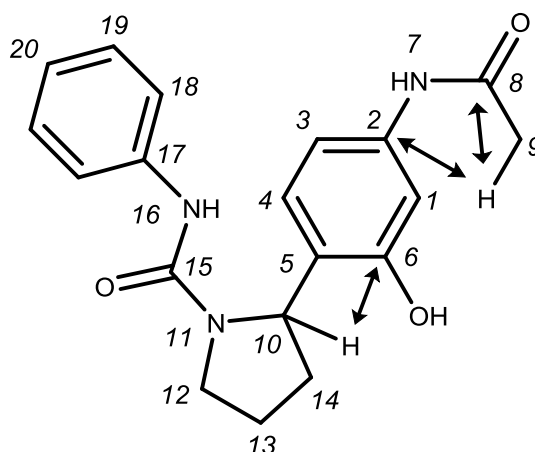


Рисунок 2.1 Определение структуры соединения **216**. Ключевые кросс-пики в спектре ^1H - ^{13}C HMBC указаны стрелками

Известно, что ионизация аминогруппы широко используется для повышения растворимости лекарственных средств [349,350]. С учетом этого мы исследовали реакцию (4,4-диэтоксибутил)мочевин с 2- и 3-аминофенолами. Взаимодействие 3-аминофенола с 2 эквивалентами (4,4-диэтоксибутил)мочевин **2** приводит к образованию трифторацетатов производных бис(пирролидин-1-карбоксиамида) **27** с выходами от хороших до высоких (схема 2.15). Соединения **27** получены в виде смеси диастереомеров. К сожалению, нам не удалось разделить их ни перекристаллизацией из различных растворителей, ни методом колоночной хроматографии. Диастереомерное соотношение определяли с помощью ЯМР-спектроскопии.

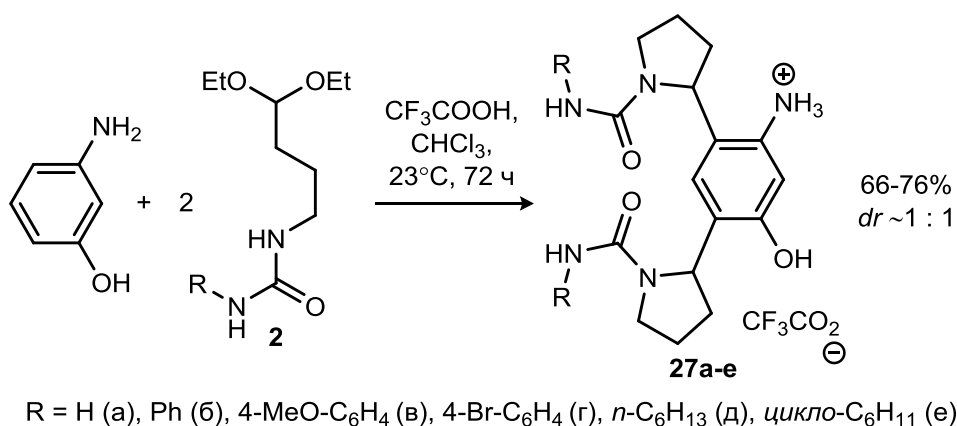


Схема 2.15

Реакция 2-аминофенола с мочевинами **2** приводит к образованию сложных смесей продуктов, разделить и идентифицировать которые нам не удалось. Варьирование растворителей и катализаторов, а также соотношения реагентов также не позволило получить желаемые продукты.

Обобщая результаты, полученные на данном этапе исследований, можно сделать вывод, что введение в молекулу фенола электронодонорных групп в целом приводит к увеличению выхода продукта. Это связано с активирующим влиянием электронодонорных групп в реакциях электрофильного замещения. Это объясняет высокий выход продукта в случае использования сесамола, достигающий 98%. Наименьший выход наблюдается при использовании β -резорциловой кислоты, что связано с дезактивирующим влиянием карбоксильной группы в ароматическом кольце.

2.2.1.1.2. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)сульфониамидов с фенолами

Для нас представлял интерес расширить ряд производных пирролидина, используя аналоги (4,4-диэтоксibuтил)мочевин. Известно, что амидная и сульфониламидная группы изостеричны и обладают сходными электронными характеристиками, поэтому мы предположили, что использование в этой реакции *N*-(4,4-диэтоксibuтил)сульфониамидов вместо 1-(4,4-диэтоксibuтил)мочевин позволит нам так же осуществить синтез 2-арилпирролидинов. Действительно, взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)сульфониамидов с фенолами на примере реакции ацетала **4a** с 2-нафтолом в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора привело к 1-сульфонил-2-нафтилпирролидину **28a**. Выбор модельных соединений был обусловлен доступностью используемого при синтезе ацетала **4a** тозилхлорида и наличием в молекуле 2-нафтола только одного реакционноспособного положения, что позволяло избежать образования в ходе реакции продуктов полимерного строения. Согласно данным ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии, продуктом этой реакции является 2-(2-гидрокси-нафтален-1-ил)пирролидин **28a** (схема 2.16) [351].

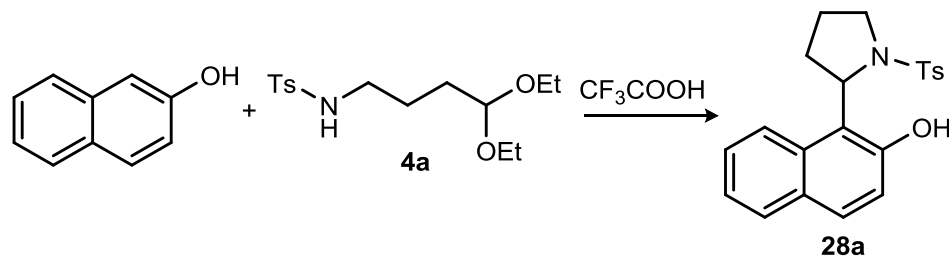


Схема 2.16

В спектре ЯМР ^1H соединения **28a** (Рисунок 2.2) присутствуют сигналы протонов трёх метиленовых групп пирролидинового кольца (1.23-1.37 м.д., 1.87- 1.97 м.д., 2.00-2.21 м.д., 3.59-3.67 м.д., 3.70-3.81 м.д.), метильной группы толильного фрагмента (2.41 м.д.), метиновой группы пирролидинового кольца (5.37-5.44 м.д.), шести протонов нафтильного фрагмента (7.16 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц; 7.29 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц; 7.46 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц; 7.69 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц; 7.79 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц; 8.15 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц) и четырёх протонов тозилъного фрагмента (7.40 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц; 7.73 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц); протона гидроксильной группы (9.81 м.д.).

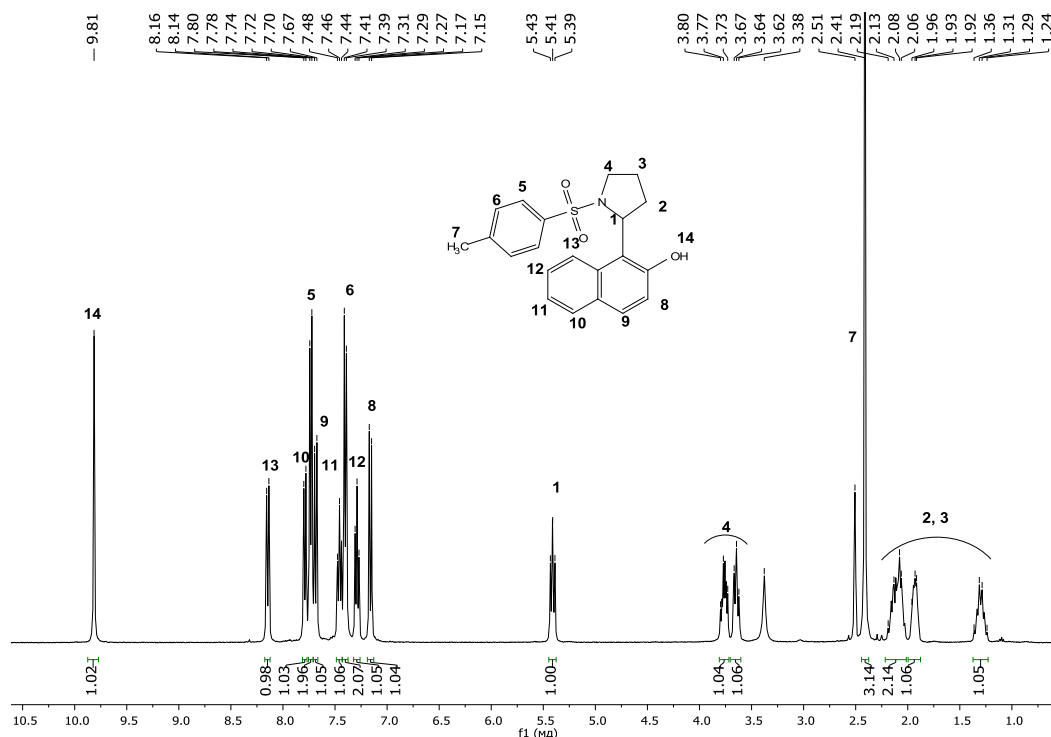


Рисунок 2.2 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) соединения **28a**

Пространственная геометрия соединения **28a** (номер CCDC 1487182) была установлена методом рентгеноструктурного анализа кристаллов, полученных после перекристаллизации из ДМСО. Данные рентгеноструктурного анализа показали, что длины связей, валентные и торсионные углы находятся в пределах значений, стандартных для каждого типа связи (Рисунок 2.3). Интересной особенностью молекулярного строения данного соединения является образование цикла $\text{C}^1\text{C}^2\text{O}^{23}\text{H}^{23}\text{N}^1\text{C}^{11}$ в плоскости нафталинового фрагмента за счёт внутримолекулярной водородной связи $\text{OH}\dots\text{N}$ типа: $\text{O}(23)\text{-H}(23)\dots\text{N}(15)$, (расстояния $\text{H}^{23}\dots\text{N}^{15}=1.80(6)\text{\AA}$, $\text{O}23\dots\text{N}15=2.647(6)\text{\AA}$, угол($\text{O}^{23}\text{-H}^{23}\dots\text{N}^{15}=155(5)^\circ$).

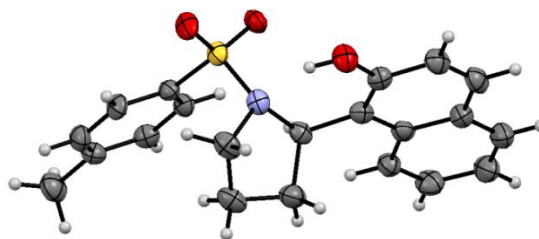
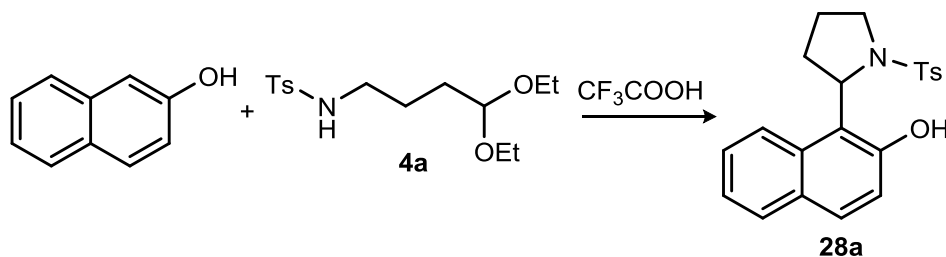


Рисунок 2.3 Молекулярная структура соединения **28a** в кристалле. Эллипсоиды показаны с вероятностью 50%

В дальнейшем нами была приведена оптимизация условий реакции (растворитель, температура, время реакции, концентрация исходных соединений) с целью достижения наибольшего выхода целевого продукта **28a**. Полученные результаты суммированы в таблице 2.1.

Таблица 2.1 Влияние условий реакции на выход 2-арилпирролидина **28a**^a



№	Время, ч	Растворитель,	Температура, °C	Количество ацетала, ммоль	Выход, %
1	1	хлороформ	20	0.32	60
2	4	хлороформ	20	1.59	71
3	24	хлороформ	20	1.59	95
4	1	диоксан	20	0.32	58
5	4	диоксан	20	0.32	75
6	1	хлороформ	60	1.59	70
7	4	хлороформ	60	0.32	78
8	1	диоксан	60	0.32	60
9	4	диоксан	60	1.59	65

^aУсловия реакции: катализатор – CF_3COOH , объем растворителя – 5 мл, количество катализатора эквивольно количеству ацетала.

Как видно из таблицы, используемый растворитель не оказывает существенного влияния на протекание этой реакции (Таблица 2.1, № 1,4 и № 2,5), так же, как и температура реакции (Таблица 2.1, № 2,7 и 4,8). Увеличение концентрации исходного ацетала **4а** и времени реакции с 1 часа до 4 часов приводит к некоторому увеличению выхода целевого соединения **28а** (Таблица 2.1, № 1,2). Наибольшего выхода удалось добиться при проведении реакции в хлороформе в течении 24 часов при комнатной температуре (Таблица 2.1, № 3). В дальнейшем эти условия были нами использованы в качестве оптимальных.

На следующем этапе исследований нами был расширен круг фенолов, вступающих в эту реакцию, а также изучена возможность варьирования заместителя у атома серы. С этой целью нами было осуществлено взаимодействие ацеталей **4а-з**, содержащих алкильные (**4е,ж**), арильные (**4а,б,д**) и гетероарильные (**4г**) заместители у атома серы, с 4-хлоррезорцином, 2-нафтолом и 2,7-нафталидиолом [351,352]. Продуктами реакции во всех случаях оказались соответствующие 1-сульфонил-2-арилпирролидины **28а-з**, **29а-з** и **30а-з** (схема 2.17). Выход целевых соединений составил 21-93% (**28а-з**), 40-84% (**29а-з**), 42-93% (**30а-з**). Следует отметить, что замещение в 2,7-нафталиндиоле протекает только в положение 1 нафталиновой системы, и образования 1,8-дизамещенных продуктов нами не наблюдалось даже при использовании избытка ацетала. Вероятно, это связано со стерическими затруднениями, создаваемыми пирролидин-1-сульфониловым фрагментом.

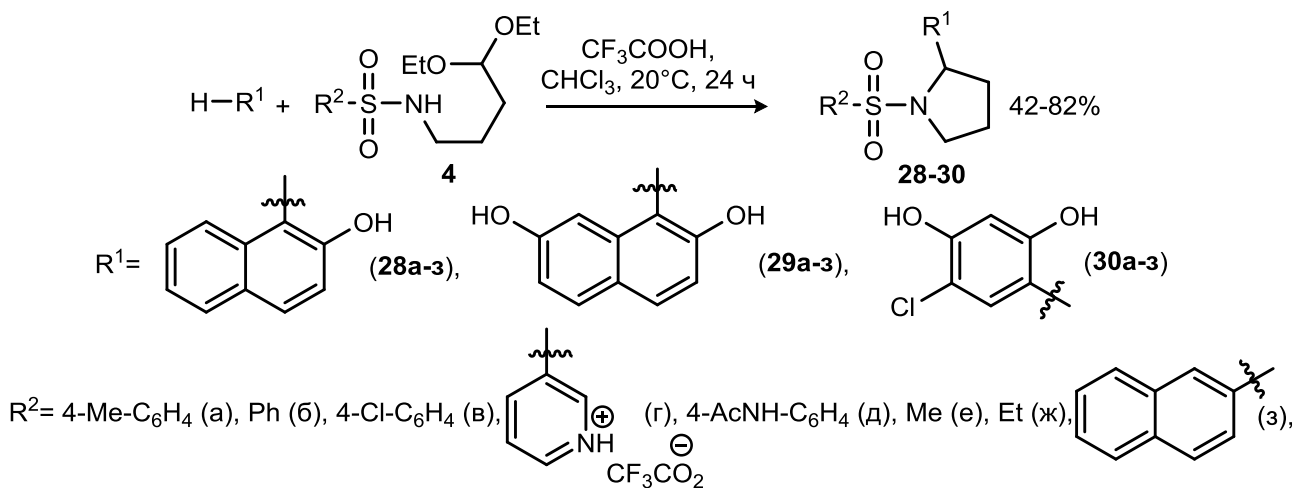


Схема 2.17

Согласно литературным данным, 2-алкоксипирролидины в присутствии кислот Льюиса способны вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами, в частности, кремнийорганическими соединениями [353–356], триалкилфосфитами [357],

изоцианидами [358] и триалкилбензолами [359] с образованием соответствующих 2-замещенных производных пирролидина. С учётом этих данных, мы изучили возможность взаимодействия полученных нами 2-этоксипирролидинов **5а-г** с 4-хлоррезорцином, 2-нафтолом и 2,7-нафталидиолом (схема 2.18) [351,360]. Реакция проводилась в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и также привела к образованию 1-сульфонил-2-арилпирролидинов **28-30(а-г)**. Так же, как и в случае ацеталей **4**, взаимодействие 2-этоксипирролидинов **5а-г** с 2,7-нафталиндиолом приводило к образованию исключительно продукта 1-замещения. Спектральные характеристики синтезированных соединений совпадают с характеристиками 1-сульфонил-2-арилпирролидинов, полученных из соответствующих ацеталей.

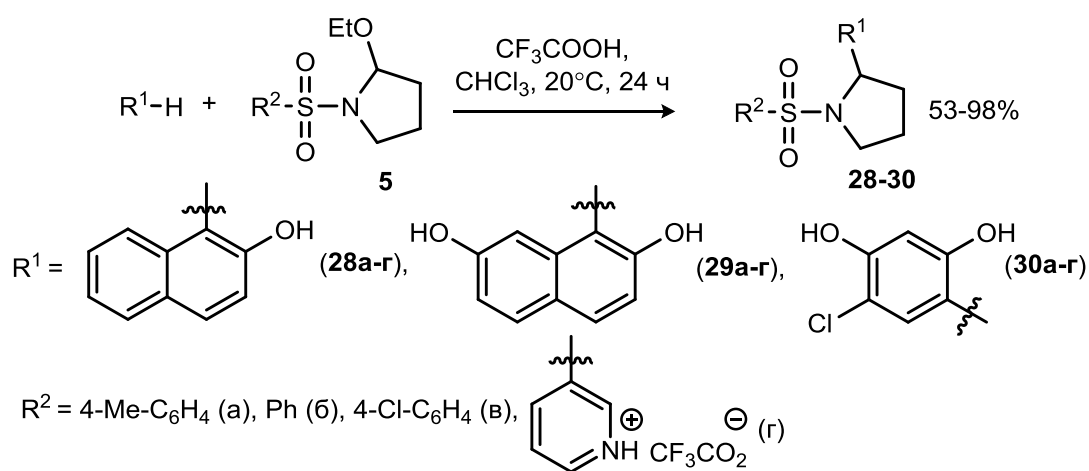


Схема 2.18

На следующем этапе исследований в качестве нуклеофилов нами были использованы многоатомные фенолы, имеющие два реакционноспособных положения в ароматическом цикле – резорцин, 2-метилрезорцин и пирогаллол. Первоначально нами было изучено взаимодействие этих фенолов с *N*-(4,4-диэтоксипирролил)-4-метилфенилсульфонамидом **4а** в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты. Продуктами реакции оказались производные пирролидина **31а**, **32а** и **33а**, имеющие в своём составе два пирролидиновых фрагмента (схема 2.19). Все три продукта были выделены в виде смеси диастереомеров, диастереомерное соотношение устанавливалось при помощи данных ¹H ЯМР-спектроскопии (Таблица 2.2, № 1-3).

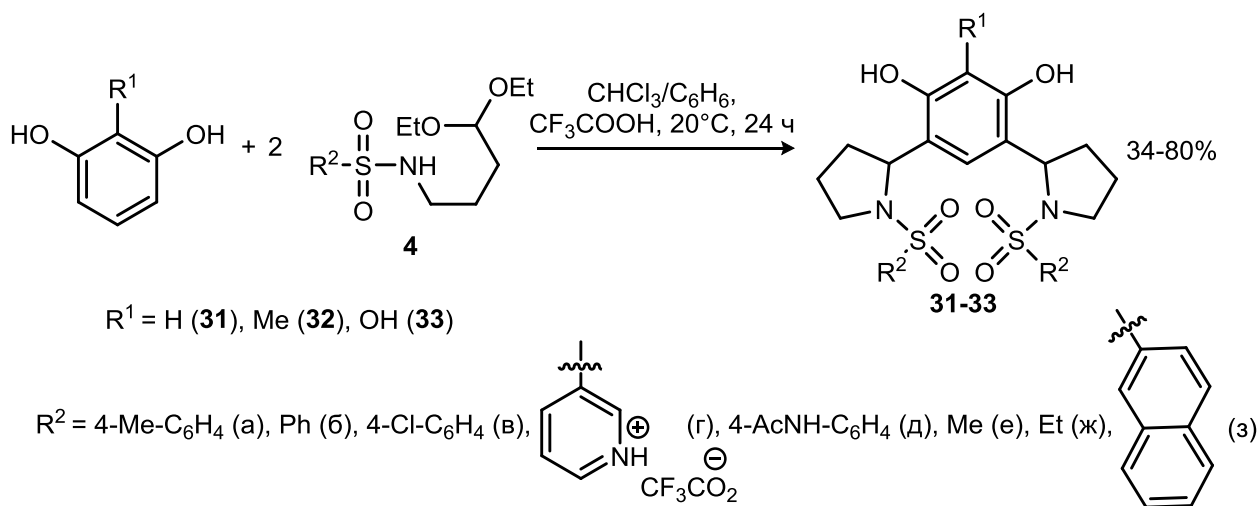
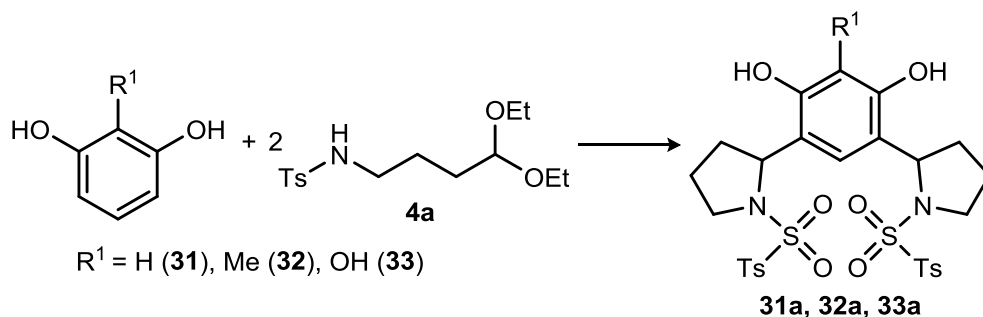


Схема 2.19

Эти же реакции были нами осуществлены с использованием в качестве растворителя бензола. Весьма примечательно, что в этом случае соединения **32a** и **33a** были выделены в виде единственного диастереомера (Таблица 2.2, № 4-6). Таким образом, нам удалось подобрать условия, позволяющие получать искомые соединения в диастереомерно чистом виде.

Таблица 2.2 Оптимизация условий реакции ацетала **4a** с фенолами

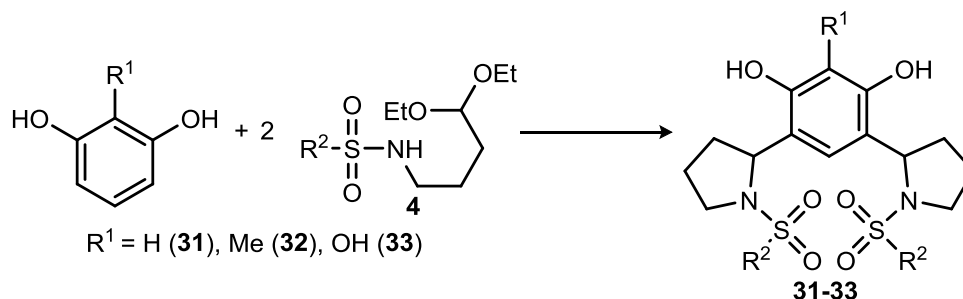


№	Соединение	R ¹	Растворитель	Выход, %	Диастереомерное соотношение, dr ^a
1	31a	H	хлороформ	47	1:1.5
2	32a	Me	хлороформ	63	8.3:1
3	33a	ОН	хлороформ	80	1:2
4	31a	H	бензол	33	6.9:1
5	32a	Me	бензол	77	< 99:1
6	33a	ОН	бензол	48	< 99:1

^a Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии

Определив наиболее оптимальные условия реакции, мы изучили взаимодействие резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола с ацеталами **4г-з**. Полученные результаты приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 Взаимодействие ацеталей **4г-з** с фенолами



№	Соединение	R ¹	R ²	Выход, %	Диастереомерное соотношение, <i>dr</i> ^a
7	31г	H		0 ^б	—
8	33г	OH		0 ^б	—
9	31д	H	4-AcNH-C ₆ H ₄	33	1:1
10	32д	Me	4-AcNH-C ₆ H ₄	28	1:2
11	33д	OH	4-AcNH-C ₆ H ₄	28	1:6.4
12	31е	H	Me	46	< 99:1
13	32е	Me	Me	0 ^б	—
14	33е	OH	Me	61	< 99:1
15	31ж	H	Et	73	< 99:1
16	32ж	Me	Et	0 ^б	—
17	33ж	OH	Et	42	<99:1
18	31з	H		78	87:13
19	33з	OH		28	55:45

^a Согласно данным ЯМР ¹H-спектроскопии

^б Выделить продукты в индивидуальном виде не удалось

В результате взаимодействия ацеталей **4г-з**, содержащих алкильные полиароматические и гетероциклические заместители у атома серы, с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом были получены соответствующие производные пирролидина **31-33**, за исключением соединений **31г**, **32г,е,ж,з** и **33г**. Эти соединения, согласно спектральным данным, присутствовали в реакционной смеси, однако выделить их в индивидуальном виде нам не удалось. Все полученные продукты были выделены в виде индивидуальных диастереомеров. Продуктами реакции ацетала **4д**, содержащего ацетамидный заместитель в ароматическом фрагменте, с фенолами также оказались целевые соединения **31-33д**, однако в этом случае наблюдалось значительное снижение диастереоселективности реакции.

Структура соединений **32а** (Рисунок 2.4, А, номер CCDC 1479992) и **33е** (Рисунок 2.4, Б, номер CCDC 1479991) была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

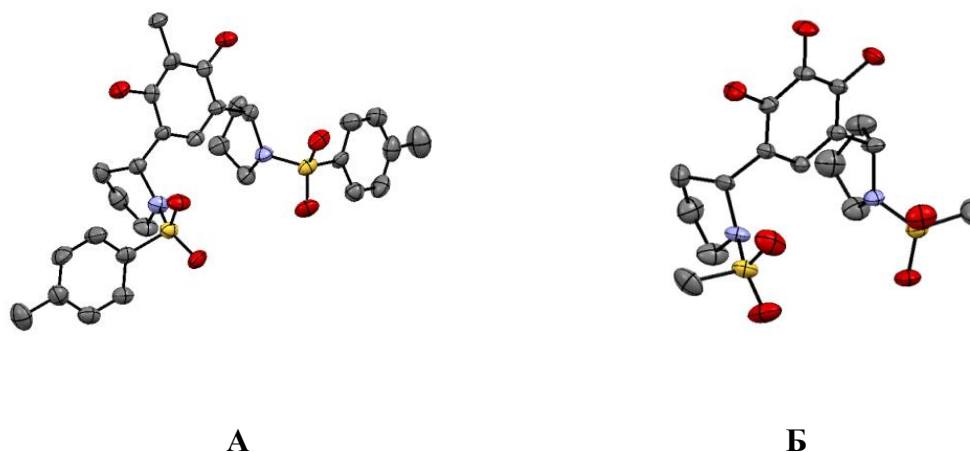


Рисунок 2.4 Структура соединения **32а** (А) и **33е** (Б) в кристалле, согласно данным РСА

Дальнейшие исследования показали, что взаимодействие 2-этоксипирролидинов **5а-в** с резорцином и его производными в соотношении 2 : 1 в бензоле или хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты также приводит к образованию производных пирролидина **31-33(а-в)** (схема 2.20).

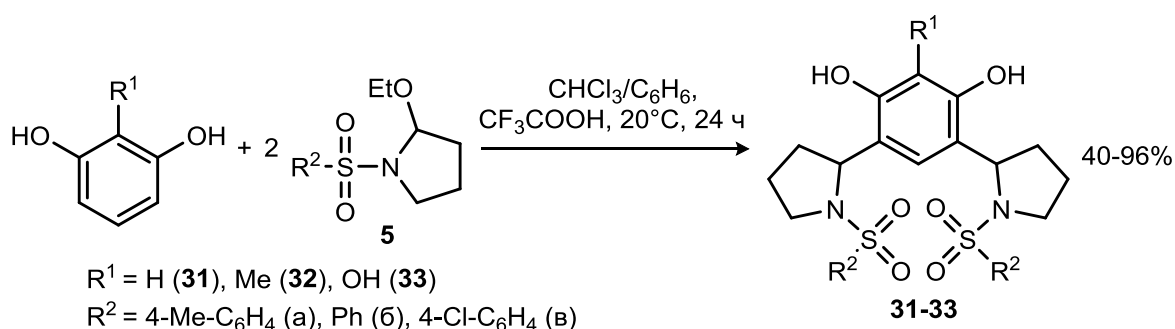


Схема 2.20

Структура полученных соединений подтверждалась данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Условия реакции, выходы и диастереомерное соотношение полученных соединений суммированы в таблице 2.5.

Также, как и в случае *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов **4а,г-з**, при проведении реакции в хлороформе продукты **31а**, **32а** и **33а** были выделены в виде смеси диастереомеров (Таблица 2.4, № 1-3). Использование в качестве растворителя бензола позволило выделить соединения **31б,в**; **32б,в** и **33б,в** в виде единственного диастереомера (Таблица 2.4, № 4-9) [361].

Таблица 2.4 Взаимодействие 2-этоксипирролидинов **5** с фенолами

№	Соединение	R^1	R^2	Растворитель	Выход, %	Диастереомерное соотношение, dr^a
1	31а	H	4-Me-C ₆ H ₄	хлороформ	80	1:1
2	32а	Me	4-Me-C ₆ H ₄	хлороформ	93	1:1.4
3	33а	OH	4-Me-C ₆ H ₄	хлороформ	64	1:1
4	31б	H	Ph	бензол	23	< 99:1
5	32б	Me	Ph	бензол	56	< 99:1
6	33б	OH	Ph	бензол	32	< 99:1
7	31в	H	4-Cl-C ₆ H ₄	бензол	93	< 99:1
8	32в	Me	4-Cl-C ₆ H ₄	бензол	82	< 99:1
9	33в	OH	4-Cl-C ₆ H ₄	бензол	96	< 99:1

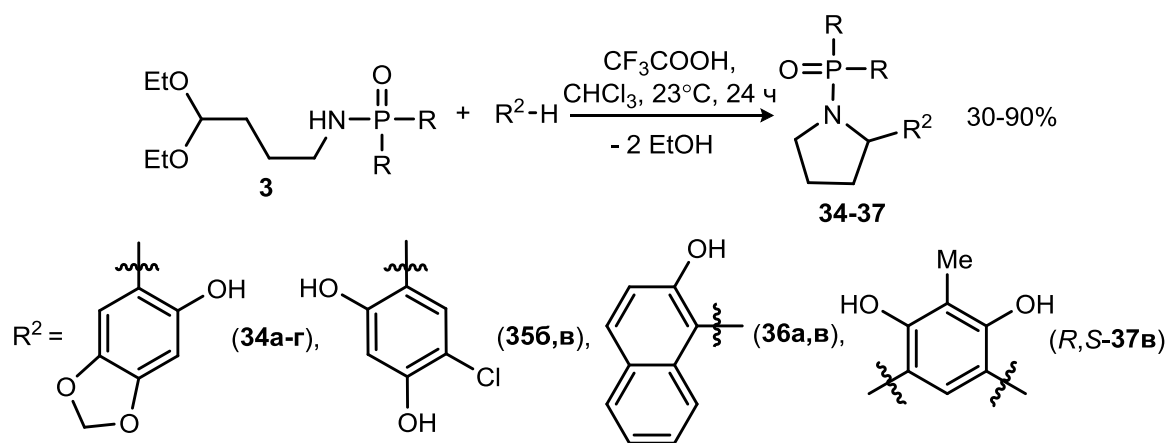
^a Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии

Таким образом, в результате проведённых исследований нами был разработан новый подход к синтезу 1-сульфонил-2-арилпирролидинов. Предлагаемый подход является одностадийным, не требует использования дорогостоящих реагентов и

катализаторов, отличается простотой исполнения и позволяет получать целевые соединения с хорошими выходами.

2.2.1.1.3. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)амидов кислот P(V) с фенолами

С целью выяснения влияния природы заместителя у атома азота у производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин на синтетический результат реакции нами было изучено взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипутан)амидов кислот P(V) с фенолами. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипутан)амидов кислот P(V) **3** с фенолами представлено на схеме 2.21. Реакции проводили в условиях, которые были признаны оптимальными для циклизации *N*-(4,4-диэтоксипутан)мочевин [343], т.е. в хлороформе при комнатной температуре в присутствии одного эквивалента трифторуксусной кислоты. Реакция сесамола, 4-хлоррезорцина и 2-нафтола с ацетальми **3** привели к образованию *N*-фосфорилпирролидинов **34а-г**, **35б,в**, **36а,в** с выходами 30-90%. Реакция 2-метилрезорцина, по данным ^{31}P ЯМР-спектроскопии привела к диастереомерной смеси дизамещенных продуктов с соотношением 1 : 1. После перекристаллизации из ацетона нам удалось выделить соединение **37в** в виде единственного *R,S*-диастереомера с выходом 35%. В целом прямых корреляций между структурой нуклеофила и выходом *N*-фосфорилпирролидинов не наблюдалось. Однако влияние заместителей при атоме фосфора более выражено. Так, 2-(6-гидроксibenзо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин **34а**, имеющий 2-хлорэтильный заместитель, получен с выходом 80%, тогда как в случае его аналогов пирролидины **34б-г** с фенокси-, *o*-толилокси- и этокси-группами при атоме фосфора выходы составили 30% (**34б**), 56% (**34в**) и 68% (**34г**). Аналогичная тенденция наблюдалась для 2-(2-гидрокси-нафталин-1-ил)пирролидинов **36**. Приведенные выше данные позволяют предположить, что фосфинамид **3б**, содержащий 2-хлорэтильный заместитель, в большинстве случаев обеспечивает более высокие выходы выделенных целевых соединений. Вероятно это связано с более высокой гидролитической устойчивостью связи P-N в аминок(диалкил)фосфорильной группе, чем в аминок(диарилокси)- и аминок(диалкилокси)фосфорильных группах [362].



R = ClCH₂CH₂ (a), PhO (б), o-Tol-O (в), EtO (г),

Схема 2.21

Строение соединения **37в** (номер CCDC 2008795) дополнительно подтверждено методом рентгеновской кристаллографии (Рисунок 2.5). Рентгеновское исследование соединения **37в** показали, что длины связей, валентные и торсионные углы в молекуле исследуемого соединения имеют значения, находящиеся в пределах стандартных для каждого типа химической связи.

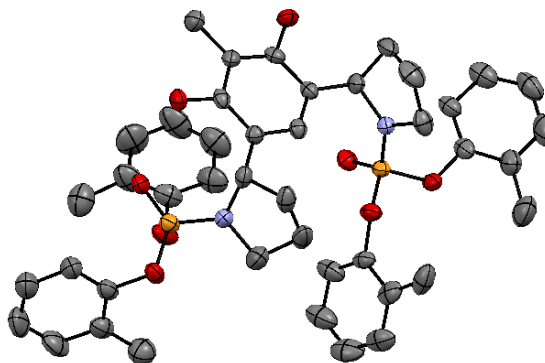


Рисунок 2.5 Структура соединения **37в** в кристалле, согласно данным РСА

2.2.1.1.4. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипиримидин-2-амин) с фенолами

Пиримидиновый фрагмент входит в состав многих известных природных и синтетических биологически активных соединений [363]. Особый интерес вызывают производные пирролидина, имеющие в своём составе пиримидиновое кольцо в связи с их высокой фармакологической активностью. Производные 2-(пирролидин-1-ил)пиримидина являются антагонистами ваниллоидного рецептора 1 [364], модуляторами инсулиноподобного фактора роста [365], способны ингибировать целый ряд ферментов,

таких как фосфодиэстеразы [366,367], дегидрогеназы [368], изоцитратдегидрогеназа [369], эндотелина-1 [370], белка-1 сосудистой адгезии [371]. Имеются данные о способности этих соединений проявлять антиоксидантные [372] и антибактериальные [373] свойства, а также влиять на клеточный цикл [374].

По аналогии с уже разработанной нами методикой взаимодействия 1-(4,4-диэтоксibuтил)мочевин, *N*-(4,4-диэтоксibuтил)сульфониамидов и *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидов кислот Р(V) с фенолами, реакции с участием *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-аминa так же осуществлялись в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре.

Так, взаимодействие ацетала **7** с сесамолом, известным своей антиоксидантной активностью [375,376] и входящим в состав лекарственного средства пароксетин, используемого для лечения депрессивных расстройств [377–379], привело к образованию производного пиримидина **38а** (схема 2.22). Аналогичным образом были получены соединения **38б** и **38в**.

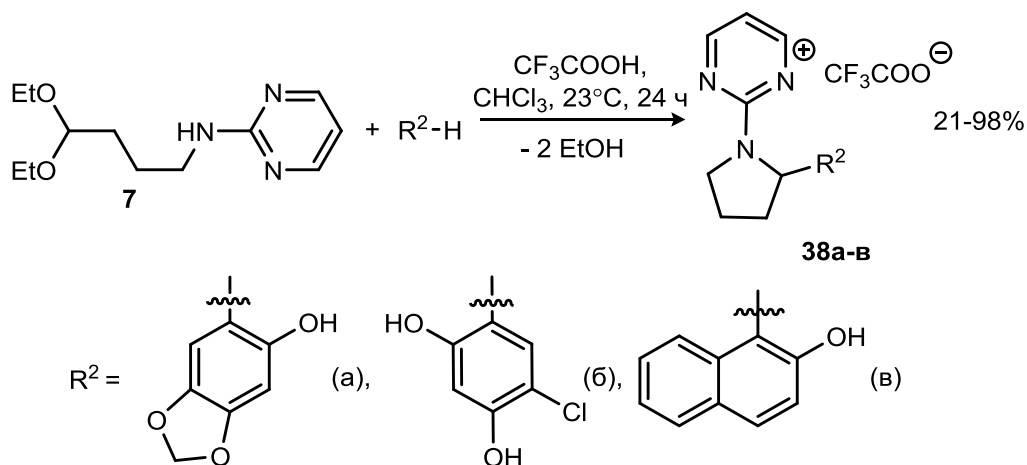


Схема 2.22

Чтобы выявить влияние электроноакцепторного фрагмента у атома азота на результат реакции мы дополнительно изучили внутримолекулярную циклизацию 4,4-диэтоксипутан-1-амин **1** и в присутствии сесамола (схема 2.23). Проведённые модельные эксперименты показали, что циклизация аминокислоты **1** в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты не приводит к образованию трифторацетата пирролидиния и соединению **39**. Можно предположить, что причиной этого является протонирование атома азота в присутствии кислоты, что препятствует гетероциклизации.

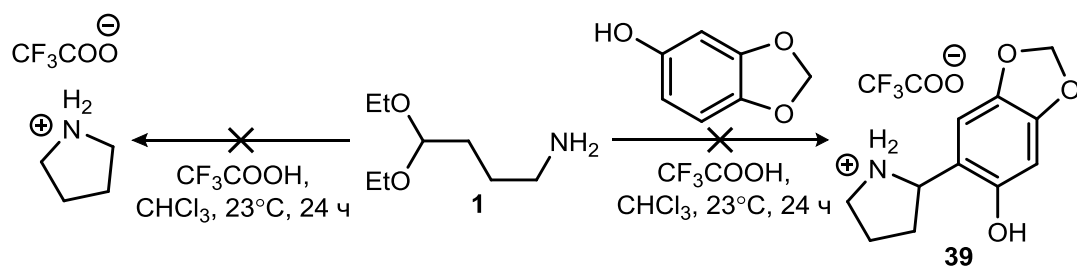


Схема 2.23

Ранее было показано, что ацеталь **40**, содержащий у атома азота фрагмент *сим*-триазина, не подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием пирролидина **42** [380]. Продуктом реакции является производное диарилметана **41**, выделенное с выходом 67% (схема 2.24). Вероятнее всего, сильный электроноакцепторный фрагмент *сим*-триазина понижает нуклеофильность атома азота, что делает предпочтительным протекание реакции исключительно по ацетальной группе.

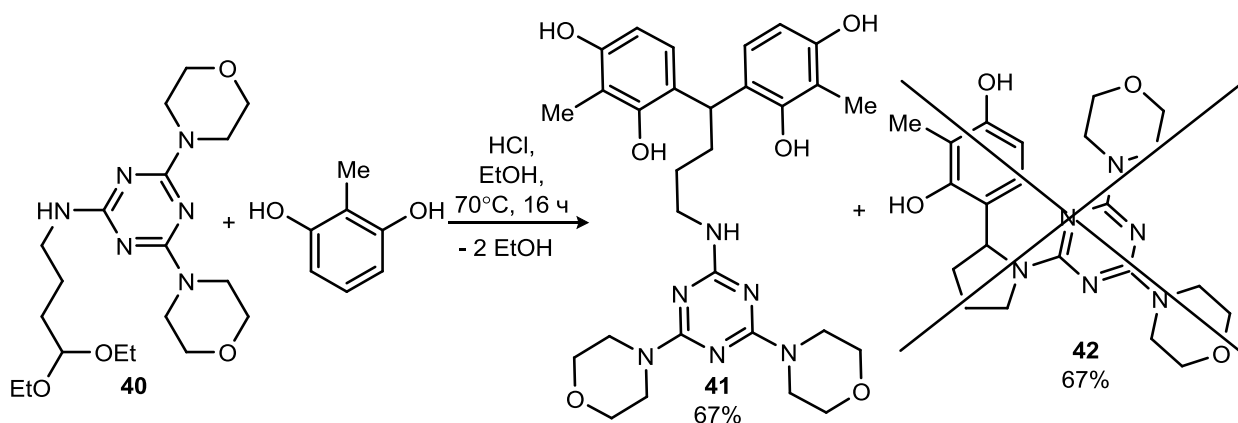


Схема 2.24

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что наличие электроноакцепторного (карбоксамидного, сульфонового, фосфорильного или пиримидинового) заместителя у атома азота в производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин является необходимым условием для замыкания пирролидинового цикла. Можно предположить, что электроноакцепторная группа снижает основность атома азота, тем самым предотвращая его протонирование в кислой среде. В то же время, чрезмерное снижение электронной плотности на атоме азота (как в случае с *сим*-триазиновым заместителем) также приводит к невозможности формирования связи C-N, т.е., необходимо соблюдение тонкого баланса между основностью и нуклеофильностью атома

азота — он должен оставаться достаточно нуклеофильным, чтобы обеспечить внутримолекулярное замыкание кольца.

2.2.1.2. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксибутан-1-амин с гетероциклическими соединениями

Как уже отмечалось, в основу настоящего исследования легло предположение, что внутримолекулярная циклизация функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амин в присутствии гетероциклических нуклеофилов может привести к 2-(гетероарил)замещённым пирролидинам. В качестве гетероциклических нуклеофилов нами были выбраны производные пиразол-5-она. Выбор этих соединений был обусловлен несколькими факторами: способностью вступать во взаимодействие с электрофильными реагентами [381], в том числе и синтетическими эквивалентами ацеталей — альдегидами [382–390]; биологической активностью этих соединений [391,392], а также их синтетической доступностью и возможностями для дальнейшей модификации [393,394]. Следует также отметить, что несмотря на широкий ряд описанных в литературе 2-(гетеро)арилпирролидинов, производные пирролидина, имеющие в своём составе пиразолоновый фрагмент, ранее известны не были.

2.2.1.2.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с пиразол-5-онами

Первоначально нами было изучено влияние условий (растворитель, концентрация реагентов, катализатор) на протекание реакции 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она с использованием в качестве модельных соединений 1-фенил-3-метилпиразол-5-она **43a** и 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевин **2a** (схема 2.25). Выбор модельных соединений был обусловлен доступностью как используемого при синтезе ацетала **2a** фенилизотиоцианата, так и пиразол-5-она **43a**. Полученные результаты суммированы в таблице 2.5.

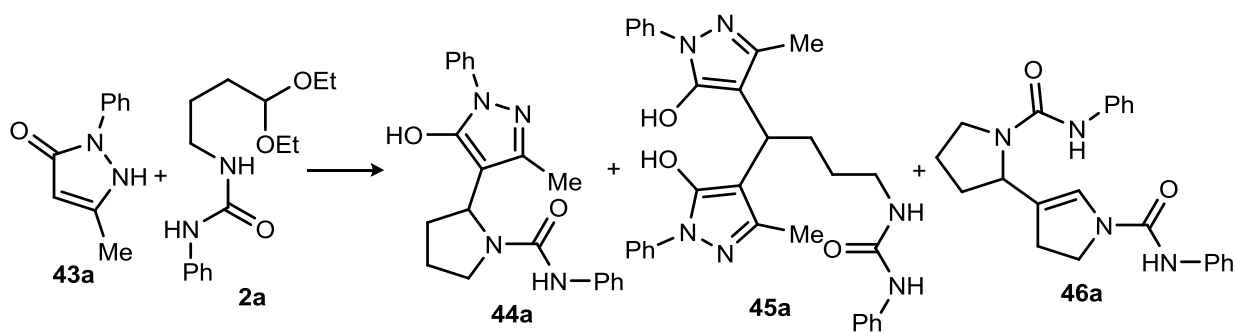


Схема 2.25

Таблица 2.5 Влияние условий реакции на выход 2-пиразолилпирролидина **44a**

№	Растворитель	Объем растворителя, мл	Катализатор	Выход соединения 44a , % ^a
1	CHCl ₃	5	CF ₃ COOH	— ^b
2	H ₂ O	5	HCl _(конц.)	10 ^B
3	EtOH	5	HCl _(конц.)	25 ^B
4	EtOH	5	CF ₃ COOH	15 ^B
5	CF ₃ COOH	5	CF ₃ COOH	— ^b
6	CH ₃ COOH	5	CH ₃ COOH	60
7	C ₆ H ₆	5	CF ₃ COOH	67
8	C ₆ H ₆	10	CF ₃ COOH	80
9	C ₆ H ₆	30	CF ₃ COOH	95

^a Условия реакции: количество ацетала – 1.79 ммоль, катализатора – 1.79 ммоль, 20°C, 24 часа; ^b Выделяли биспиррол **46a**; ^c Использовалось 5 мл кислоты

Проведение реакции ацетала **2a** с пиразол-5-оном **43a** в условиях, ранее определённых в качестве оптимальных для реакции мочевины **2a** с фенолами [343] – в растворе хлороформа в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре – не привело к целевому продукту **44a** (Таблица 2.5, №1). В качестве основного продукта реакции было выделено ранее описанное производное 2,3'-биспиррола **46a** [395]. Наблюдалось также образование следовых количеств соединения **45a** в качестве побочного продукта реакции, выделить которое в индивидуальном виде нам не удалось. Предполагаемый механизм образования соединений **44a**, **45a** и **46a** приведён на схеме 2.26 и обсуждается ниже.

Проведение той же реакции в этаноле в присутствии концентрированной соляной или трифторуксусной кислот привело к 2-пиразолилпирролидину **44a** с небольшим выходом (Таблица 2.5, № 3,4). Использование трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя привело к образованию исключительно биспиррола **46a** (Таблица 2.5, №5), в то время как использование более слабой кислоты – уксусной, привело к преимущественному образованию 2-пиразолилпирролидина **44a** (Таблица 2.5, № 6). Проведение реакции в менее полярном растворителе – бензоле в присутствии трифторуксусной кислоты, взятой в эквимольном количестве, привело к незначительному увеличению выхода целевых соединений (Таблица 2.5, №7). Однако при уменьшении концентрации реагентов удалось увеличить выход соединения **44a** до 95% (Таблица 2.5,

№ 8,9). Так как в последнее время все большее значение приобретают методы «зелёной химии», нами была осуществлена попытка проведения этой же реакции с использованием воды в качестве растворителя в присутствии концентрированной соляной кислоты. Однако выход целевого 2-пиразолилпирролидина **44a** в этих условиях составил лишь 10% (Таблица 2.5, № 2). Следует отметить, что во всех случаях наряду с искомым соединением **44a** наблюдалось также образование соединения **46a** и незначительных количеств соединения **45a**.

Таким образом, наибольшего выхода целевого соединения **44a** удалось добиться при проведении реакции в бензоле при большом разбавлении в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре (Таблица 2.5, №9) [396]. Эти условия были выбраны нами в качестве оптимальных для дальнейших исследований.

Структура полученного соединения **44a** была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H соединения **44a** (Рисунок 2.6) присутствуют сигналы протонов метильной группы в виде синглета (2.30 м.д.), метиновой группы пирролидинового фрагмента в виде мультиплета в области 4.92–4.95 м.д. и магнитно-неэквивалентных протонов трёх метиленовых групп в виде мультиплетов в области 1.95–2.04 м.д., 2.18–2.24 м.д., 2.28–2.35 м.д. и 3.68–3.71 м.д. Сигналы протонов двух фенильных фрагментов проявляются в виде двух дублетов (7.38 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц; 7.64 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц) и четырех триплетов (6.99 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц; 7.26 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц; 7.30 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц; 7.47 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц).

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **44a** (Рисунок 2.6) наблюдаются сигналы атома углерода метильной группы (10.13 м.д.), атомов углерода трёх метиленовых групп пирролидинового кольца (24.45, 31.68, 47.06 м.д.), атома углерода метиновой группы пирролидинового кольца (51.96 м.д.), атомов углерода пиразолонового кольца (106.15, 118.77 и 146.53 м.д.), атомов углерода в *пара*-, *орто*- и *мета*-положениях фенильных заместителей (120.33, 120.87 м.д.; 122.55, 125.99 м.д.; 128.18, 128.83 м.д.; 136.25 и 139.44 м.д.), атома углерода, связанного с атомом кислорода (155.36 м.д.).

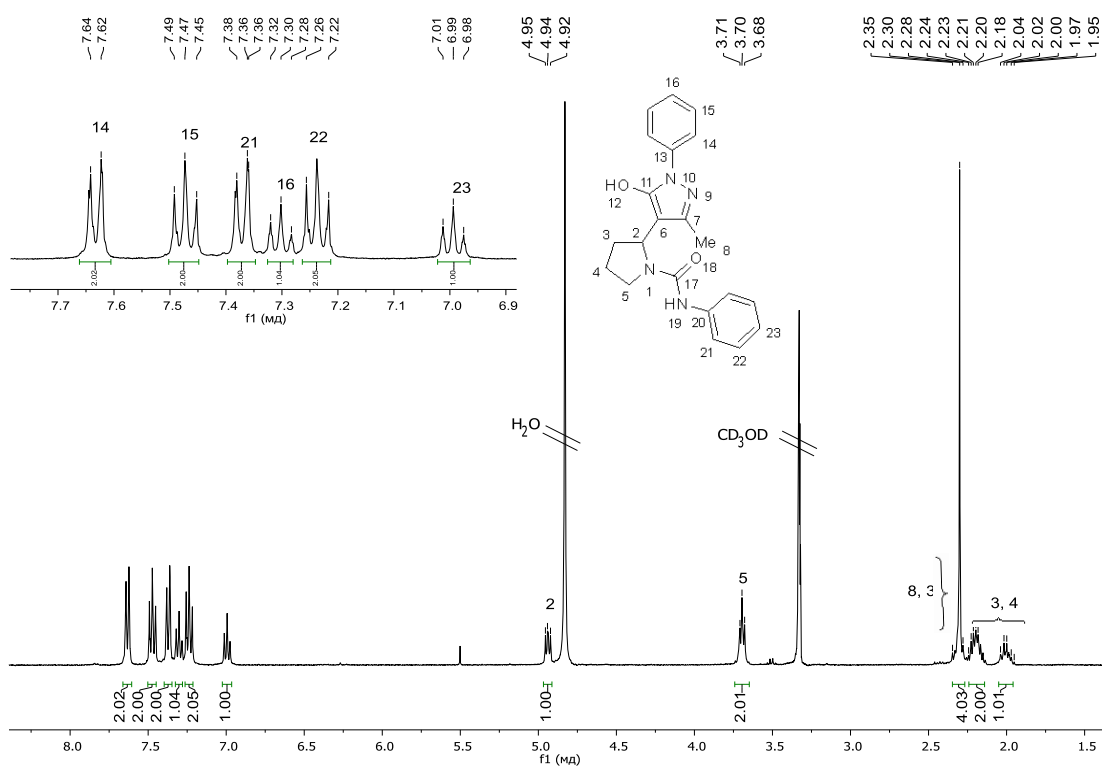


Рисунок 2.6 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD) соединения **44a**

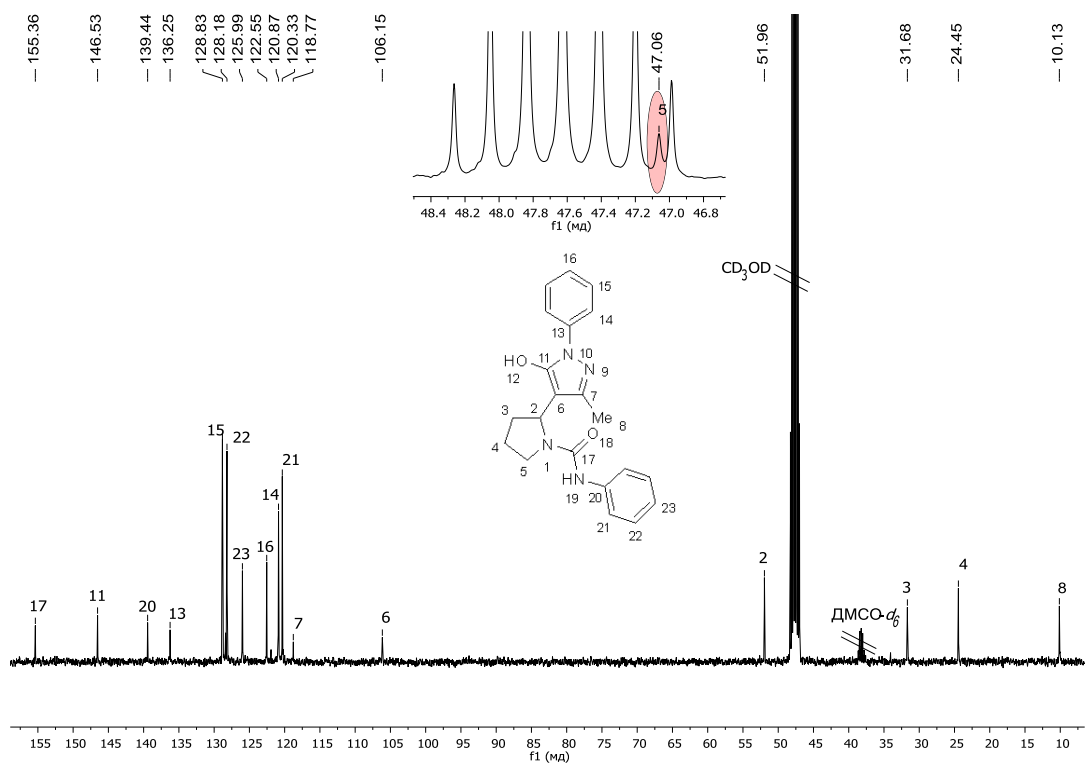


Рисунок 2.7 Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMCO}-d_6$ 90/10%) соединения **44a**

Замещение происходит в четвёртом положении пиразолонового кольца, что подтверждается отсутствием протона C^4H в спектрах ^1H ЯМР соединения **44a**, а также

данными 2D ЯМР-спектроскопии. Следует отметить, что соединение **44a** может существовать в виде кетонной и енольной таутомерных форм. Химический сдвиг атома углерода C^{11} в спектре ЯМР ^{13}C , зарегистрированном в смеси $CD_3OD/DMCO-d_6$, составляет 146.6 м.д., что типично для атомов углерода, связанных с гидроксильной группой. Химический сдвиг того же атома углерода C^{11} в спектре ЯМР ^{13}C , зарегистрированном в $(CD_3)_2CO$, равен 161.6 м.д., что характерно для атома углерода карбонильной группы. Таким образом, при переходе от смеси метанол/ДМСО к ацетону наблюдается сильное смещение сигнала этого атома углерода в слабые поля. Основываясь на этом, можно предположить, что в смеси $CD_3OD/DMCO-d_6$ соединение **44a** существует в енольной форме, а в растворе ацетона – в кетонной. При этом отсутствие в спектре ЯМР ^1H , зарегистрированном в смеси $CD_3OD/DMCO-d_6$, сигнала протона гидроксильной группы, скорее всего, связано с его быстрым обменом в условиях эксперимента ЯМР.

С учётом ранее полученных данных [316], нами был предложен механизм образования 2-пиразолилпирролидинов **44** (схема 2.26, I). Первой стадией реакции является образование катиона оксония **A** из исходного ацетала путём протонирования атома кислорода и элиминирования молекулы этанола. Последующая внутримолекулярная циклизация этого катиона приводит к иону иминия **B** через промежуточный 2-этоксипирролидин **Б**. Катион 1-пирролиния **B** в дальнейшем взаимодействует с молекулой пиразол-5-она **43** с образованием промежуточной частицы **Г**. Дальнейшее элиминирование протона приводит к образованию 2-пиразолилпирролидина **44**.

Конкурирующий процесс, в который может вступать катион **B**, заключается в его депротонировании с образованием енамида **Д** (схема 2.26, II). Последующая реакция этого промежуточного соединения со вторым катионом иминия **B** приводит к образованию производного биспиррола **46a**. Очевидно, что снижение нуклеофильности пиразол-5-она **43** приводит к уменьшению скорости его взаимодействия с катионом иминия **B**. При этом вклад направления реакции, приводящего к образованию биспиррола **46**, увеличивается.

Образование производного бис(пиразолил)метана **45** можно объяснить взаимодействием оксониевого катиона **A** с молекулой пиразол-5-она **43**, приводящим к промежуточному эфиру **З** (схема 2.26, III). Последующее протонирование этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к карбкатиону **И**. В дальнейшем этот карбкатион взаимодействует со второй молекулой пиразол-5-она, приводя к конечному соединению **45**. Поскольку скорость внутримолекулярной циклизации катиона

А выше, чем скорость межмолекулярной реакции этого же катиона с пиразол-5-оном **43**, вклад этого направления в общий результат реакции невелик, и соединение **45** образуется лишь в следовых количествах.

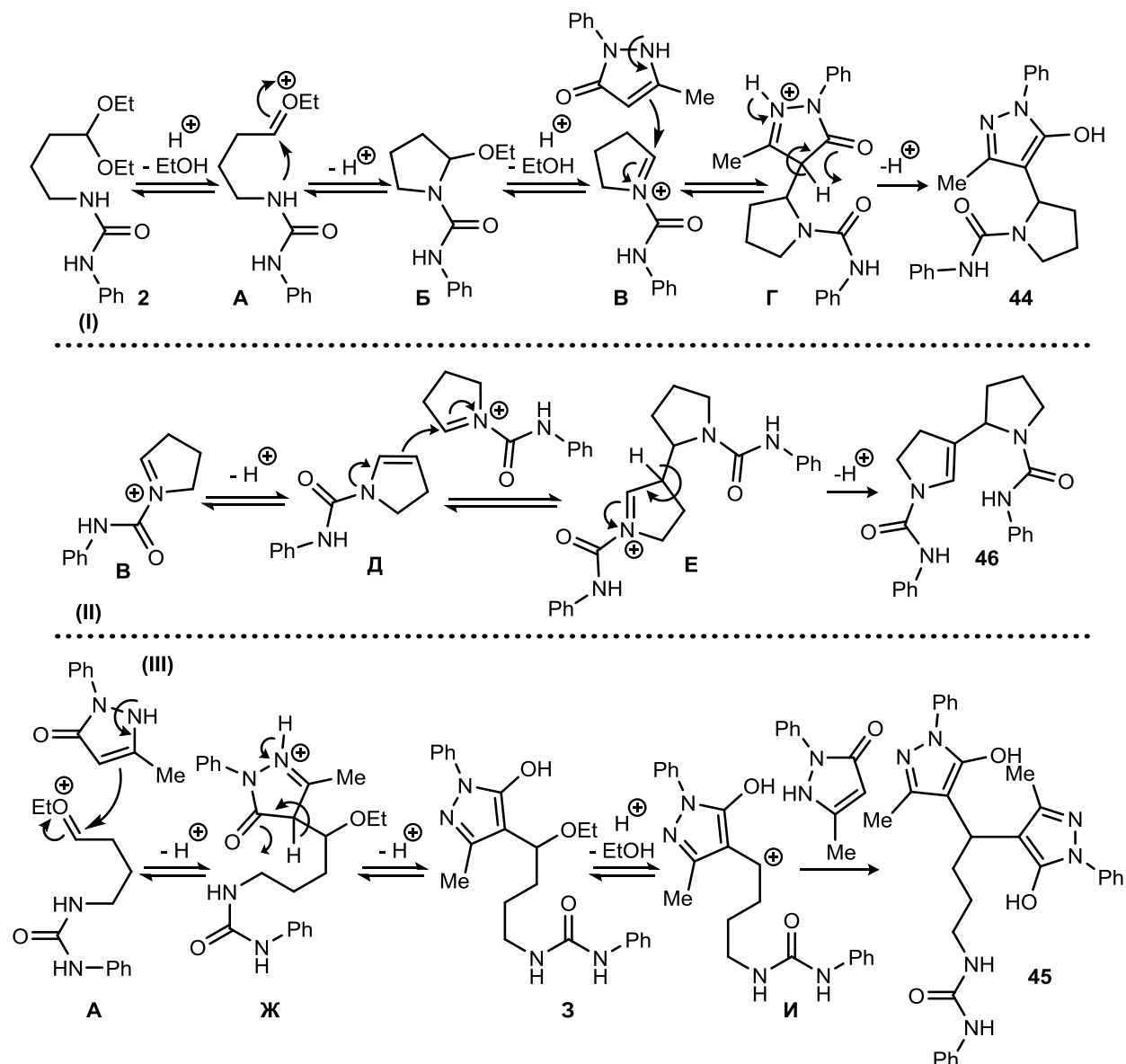


Схема 2.26

В дальнейшем нами было изучено влияние заместителей в мочевинах **2** на протекание реакции с использованием пиразол-5-она **43a** в качестве модельного соединения. Продуктами реакции во всех случаях оказались гетероциклические соединения **44a-ж** – производные 2-пиразолилпирролидина (схема 2.27). Структуры целевых соединений были подтверждены методами ИК и ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [396–398].

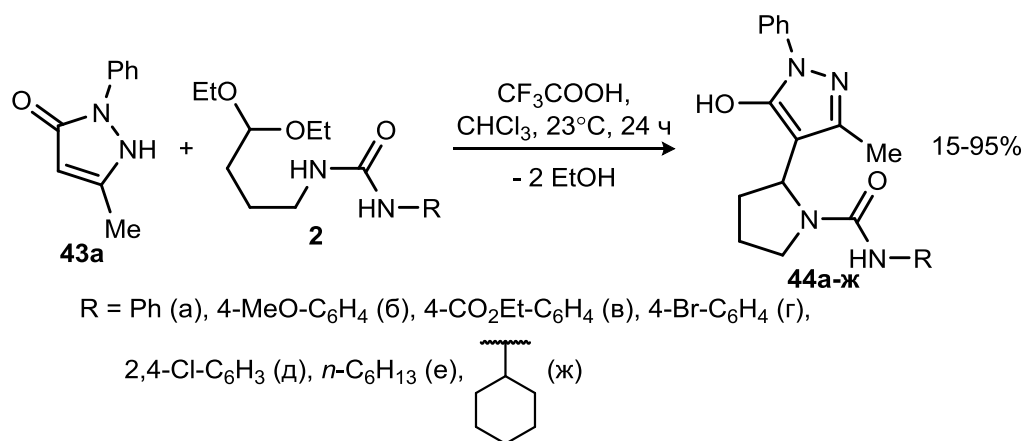


Схема 2.27

Следует отметить, что взаимодействие пиразолона **43a** с 1-(4,4-диэтоксibuтил)мочевинной **2б**, содержащей электронодонорную метоксигруппу, приводит к образованию продукта **44б** с выходом 80%, тогда как наличие электроноакцепторного карбоксильного заместителя в мочеvine **2в** снижает выход целевого продукта до 15%. Этот факт согласуется с нашими предыдущими наблюдениями [343] и может быть объяснён уменьшением электронной плотности на атомах азота мочевины, что препятствует внутримолекулярной циклизации, приводящей к замыканию пирролидинового кольца в соответствии со схемой 2.26 (направление I).

Далее нами было изучено влияние ароматического заместителя в пиразол-5-онах на протекание реакции (схема 2.28). Исходные пиразол-5-оны **43б-д** были получены по известной методике [399] взаимодействием соответствующих арилгидразinov с ацетоуксусным эфиром. В качестве модельного соединения была выбрана 1-(4,4-диэтоксibuтил)-3-фенилмочевина **2a**. Взаимодействие этого соединения с пиразол-5-оном **43б**, содержащим у атома азота 4-метилфенильный заместитель, привело к образованию производного пирролидина **47б** с выходом 57% (Таблица 2.6, №1). Взаимодействие ацетала **2a** с пиразол-5-оном **43в**, содержащим 4-хлорфенильный заместитель, привело к 2-пиразолилпирролидину **47в** с выходом 35% (Таблица 2.6, №2). Пиразол-5-оны **43г,д**, содержащие в фенильном заместителе нитрогруппу и карбоксильную группу, не вступили в реакцию с ацеталем **1a** (Таблица 2.6, №3,4). Из реакционной смеси были выделены исходные пиразол-5-оны **43г,д** и биспиррол **46a** – продукт циклизации 1-(4,4-диэтоксibuтил)-3-фенилмочевины. Вероятно, наличие электроноакцепторной группы в фенильном заместителе пиразол-5-она приводит к снижению электронной плотности на атоме углерода в четвёртом положении гетероцикла, и, таким образом, препятствует протеканию реакции. В соответствии со схемой 2.26, основным продуктом реакции при

этом становится производное 2,3'-бипиррола **46**. Структуры соединений **47б,в** были подтверждены методами ИК и ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [396].

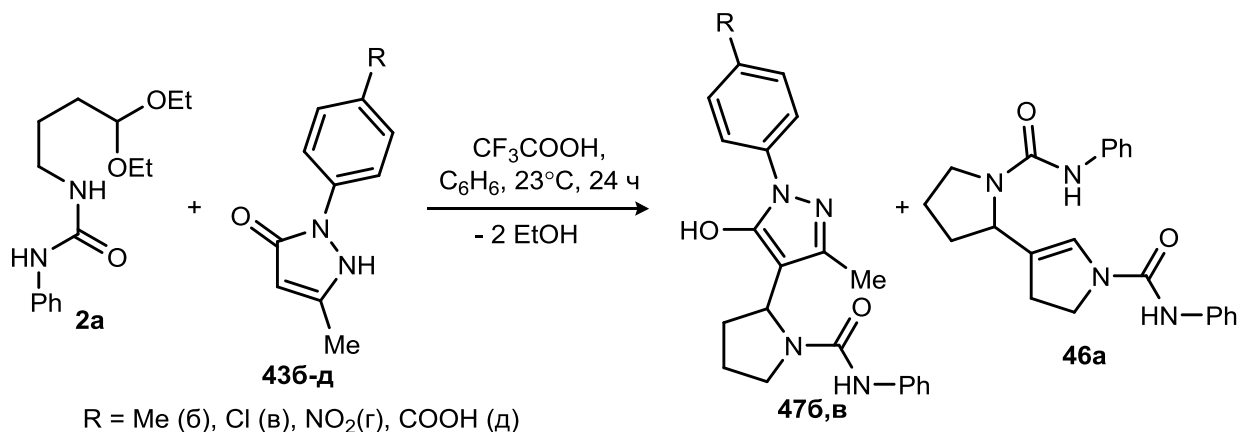


Схема 2.28

Таблица 2.6 Синтез 2-пиразолилпирролидинов **47б,в**

№	Шифр	R	Выход соединений 47б-д, %
1	47б	Me	57
2	47в	Cl	35
3	47г	NO ₂	— ^a
4	47д	COOH	— ^a

^aВыделяли биспиррол **46а**.

В ходе дальнейших исследований было установлено, что 1-фенил-2,3-диметилпиразол-5-он **43е** (феназон, торговая марка «антипирин», лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов) также вступает во взаимодействие с 1-(4,4-диэтоксипиррол)мочевинами **2**. Реакция проводилась в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты в бензоле при комнатной температуре и привела к образованию производных пирролидина **48а,б,д,ж,з** (схема 2.29) [400].

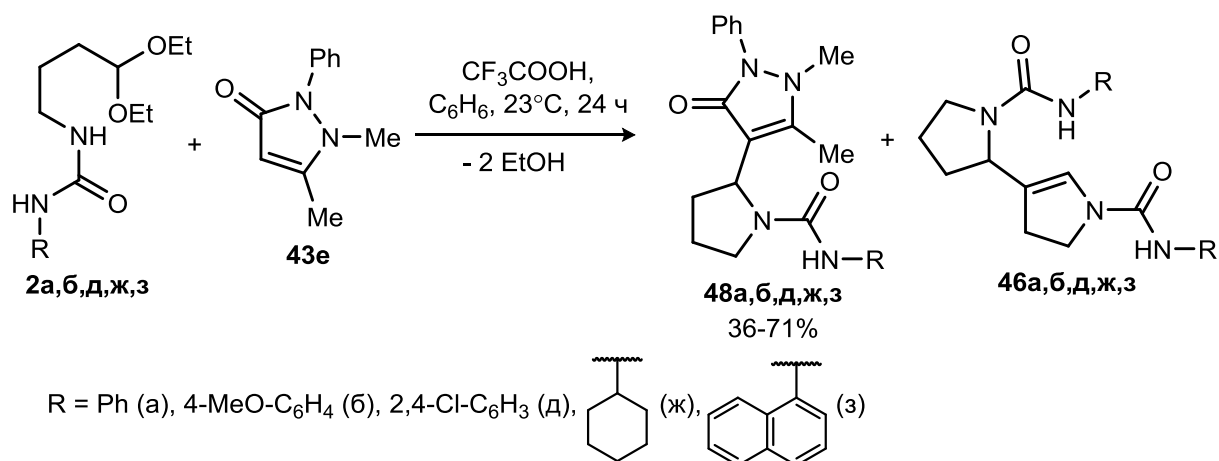


Схема 2.29

Структура всех полученных продуктов была подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [396,397]. Пространственная геометрия соединения **48б** (номер CCDC 1909796) была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.8).

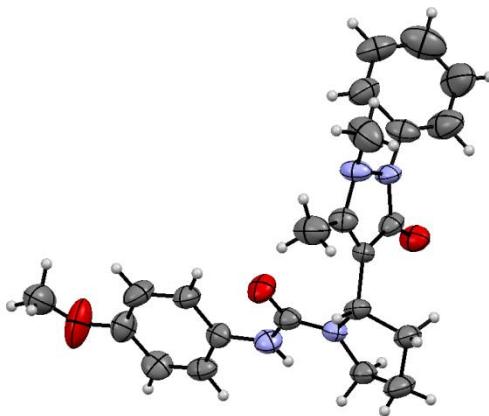


Рисунок 2.8 Структура соединения **48б** в кристалле согласно данным РСА

2.2.1.2.2. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипиримидин-2-амин) с хиноном и гетероциклическими нуклеофилами

Как указывалось в предыдущем разделе, проведение реакции 1-(4,4-диэтоксипиримидин-2-амин) с гетероциклическими соединениями в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию 2-гетероарилпирролидинов. В связи с этим, представляло интерес изучить взаимодействие ацетала **7**, содержащего пиримидиновый фрагмент, с гетероциклическими соединениями. В качестве *С*-

нуклеофилов были выбраны 4-гидроксикумарин, входящий в состав многих биологически активных соединений [401–403], 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он [404–408], структурный фрагмент которого является составной частью антибиотика миксопиронина [408], а также уже упоминавшийся феназон – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов. Реакция проводилась в бензоле при комнатной температуре в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты. Во всех случаях продуктами реакции являлись соответствующие 2-(пирролидин-1-ил)пиримидины **49а-в**, выделенные в виде трифторацетатов (схема 2.30) [396].

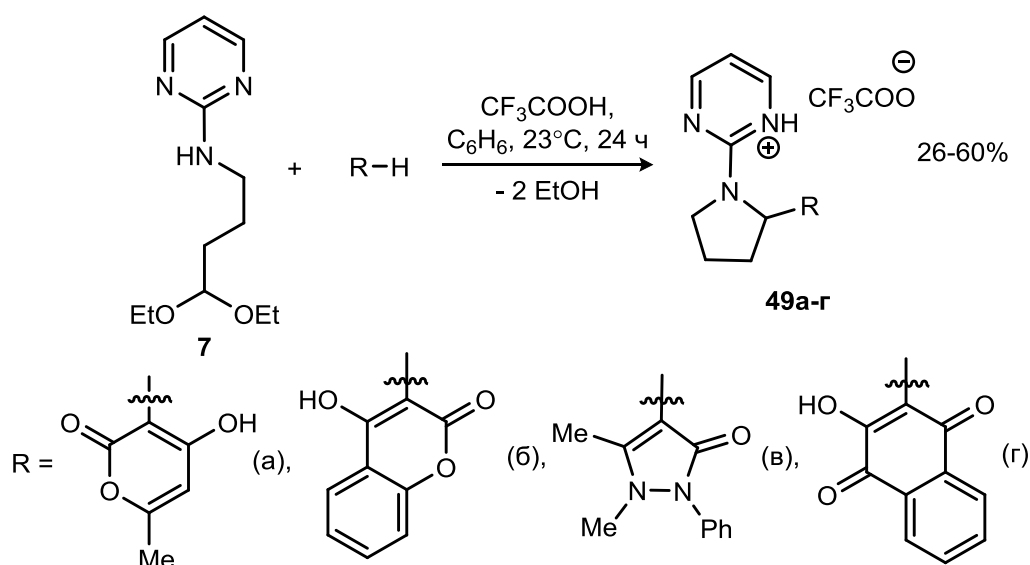


Схема 2.30

Структуры всех полученных продуктов были подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Рентгеноструктурное исследование позволило определить пространственную геометрию соединения **49в** [409]. На рисунке 2.9 представлена структура соединения **49в** (номер CCDC 1910418). 2-(Пирролидин-1-ил)пиримидиновый фрагмент имеют практически плоское строение за исключением атома С-10 пирролидинового цикла, который, выходя из плоскости на достаточно значительное расстояние в 0.229(2) Å, определяют конформацию пятичленного цикла. Это – "конверт" с экзорасположением выходящего из цикла атома углерода и объёмного заместителя.

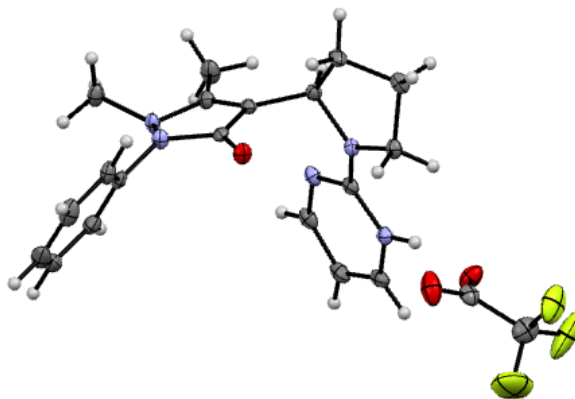


Рисунок 2.9 Структура соединения **49в** в кристалле, согласно данным РСА

Таким образом, нами было продемонстрировано, что в качестве нуклеофилов в реакции с *N*-(4,4-диэтоксипиримидин-2-амином с успехом могут быть использованы не только ароматические, но и гетероциклические соединения, в частности, производные пиразол-5-она и пиран-2-она, что позволило осуществить синтез ранее неизвестных 2-(2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-(2-(пиран-3-ил)пирролидин-1-ил)- и 2-(2-(хромен-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидинов. В отличие от большинства имеющихся к настоящему времени подходов к синтезу подобных соединений, описываемая реакция протекает в мягких условиях, не требует использования металлокомплексных катализаторов и позволяет получать целевые соединения в одну стадию, без необходимости выделения промежуточных продуктов.

2.2.1.2.3. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипиримидин-2-аминов кислот Р(V) с гетероциклическими нуклеофилами

По аналогии с уже разработанной нами методикой взаимодействия 1-(4,4-диэтоксипиримидин-2-амином и *N*-(4,4-диэтоксипиримидин-2-амином с гетероциклическими соединениями, реакция *N*-(4,4-диэтоксипиримидин-2-аминов кислот Р(V) **3** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном и 4-гидроксикумарином осуществлялась в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре. Во всех случаях продуктами реакции оказались фосфорилированные производные пирролидина **50а-в** и **51а,б,г** (схема 2.31).

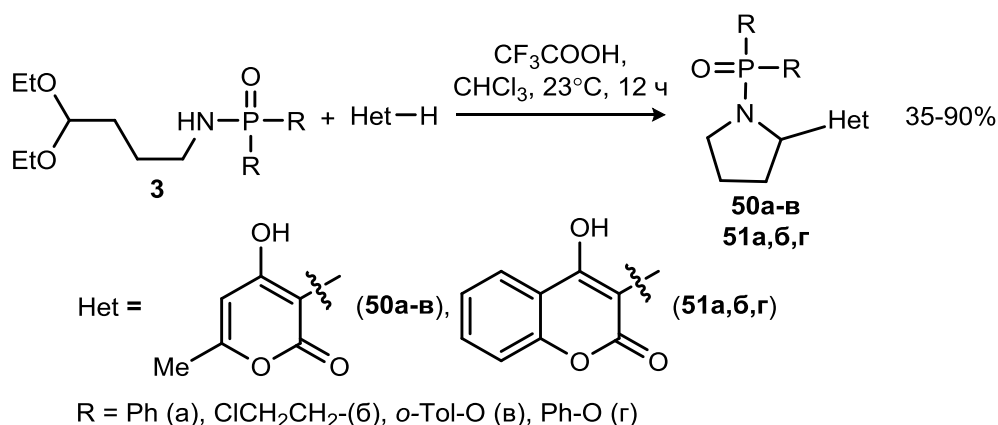


Схема 2.31

Взаимодействие ацетала **3д** с 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-оном, 4-гидрокси-2H-хромен-2-оном и 2-гидрокси-нафталин-1,4-дионом привело к смеси соединений. Вероятно, происходит гидролиз образовавшихся фосфорилированных пирролидинов **52**. Поэтому реакционные смеси обрабатывали водным раствором гидрокарбоната натрия, что позволило выделить 2-(гетероарил)пирролидины **53a-b** (схема 2.32) [410].

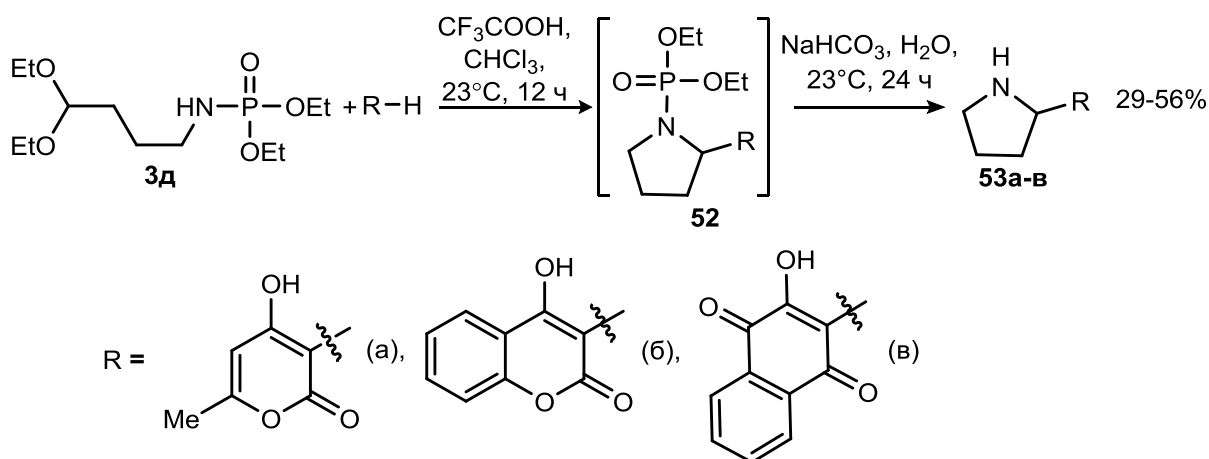


Схема 2.32

Таким образом, фрагмент фосфорной кислоты выступал в качестве защитной группы, позволяющей осуществить замыкание пирролидинового цикла с образованием 2-(гетероарил)пирролидинов. Несомненным преимуществом данного метода являются мягкие условия реакции и использование коммерчески доступной трифторуксусной кислоты в качестве катализатора.

2.2.1.3. Взаимодействие 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов и *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)сульфонамидов с кетонами

Внутримолекулярная циклизация производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина протекает с образованием электрофильной частицы – катиона 1-пирролиния. В целом, механизм этих реакций весьма похож на механизм реакции Манниха. С учетом этих данных, мы предположили, что в реакциях с ацеталями в качестве нуклеофилов могут быть использованы и карбонильные соединения – типичные субстраты для реакции Манниха. Мы предполагали, что продуктами реакции при этом будут производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она. Интерес к этим соединениям вызван как их биологической активностью [411], так и участием структурно родственных алкалоидов пирролидинового ряда – гигрина и норгигрина – в биосинтезе большого числа пирролидинсодержащих алкалоидов [412]. Следует отметить, что несмотря на имеющиеся в литературе примеры синтеза 2-(2-оксоалкил)пирролидина на основе реакции Манниха [38,413–416], большинство из них требует предварительного многостадийного синтеза исходных соединений и отличается использованием дорогостоящих и труднодоступных катализаторов, таких, как смешанный комплекс полиоксвольфрамата и гафния (IV) [413], или бис(имидодифосфат) на основе производного 2,2'-гидрокси-1,1'-бинафталина [414].

Предварительные эксперименты с использованием в качестве модельных соединений 1-тозил-2-этоксипирролидина **5a** и ацетона показали, что в присутствии трифторуксусной кислоты действительно наблюдается образование целевого 1-(1-тозилпирролидин-2-ил)пропан-2-она **54a** (не более 10% согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии) наряду с большим количеством побочных продуктов (Таблица 2.7, № 2) (схема 2.33). Отметим, что образование целевого соединения **54a** наблюдается только при кипячении реакционной смеси, при комнатной температуре реакция не протекает (Таблица 2.7, № 1). Проведённый анализ литературы показал, что использование в качестве исходных соединений енаминов вместо кетонов способствует более гладкому протеканию реакции [417], при этом зачастую возможно формирование енаминов *in situ* из соответствующих карбонильных соединений и вторичных аминов [418]. С учётом этих данных, нами было проведена серия экспериментов с использованием в качестве со-катализаторов вторичных аминов. Действительно, оказалось, что использование в качестве катализатора *L*-пролина позволяет повысить выход продукта, хотя и довольно незначительно – до 15% (Таблица 2.7, № 3). Мы предположили, что невысокий выход целевого пирролидина **54a** в этом случае связан с тем, что пролин является слабой кислотой, что препятствует образованию катиона пирролиния из 2-этоксипирролидина **5a**.

В эту же пользу свидетельствует и более низкий выход продукта **54a** в присутствии пиридина (Таблица 2.7, № 4). В то же время, добавление 1 эквивалента трифторуксусной кислоты значительно увеличивает выход целевого соединения – до 85% (Таблица 2.7, № 5). Отметим, что все эти реакции проводились с использованием ацетона в качестве и реагента, и растворителя, что может представлять неудобства при использовании других, более высококипящих и менее доступных кетонов. С учетом этого, мы попытались уменьшить количество используемого кетона, при этом в качестве растворителя был выбран диоксан. Проведение реакции в присутствии 10 мольных эквивалентов ацетона привело лишь к незначительному снижению выхода целевого соединения (Таблица 2.7, № 6). Примечательно, что реакция может быть проведена и в отсутствие пиридина, при этом выход целевого соединения несколько снижается (Таблица 2.7, № 7). Использование в качестве со-катализатора *D*-пролина вместо *L*-пролина не оказывает существенного влияния на выход целевого соединения **54a** (Таблица 2.7, № 8). Несмотря на то, что *L*-пролин является одним из наиболее часто используемых органокатализаторов в асимметрической реакции Манниха [419,420], в нашем случае какой-либо энантиоселективности реакции добиться не удалось.

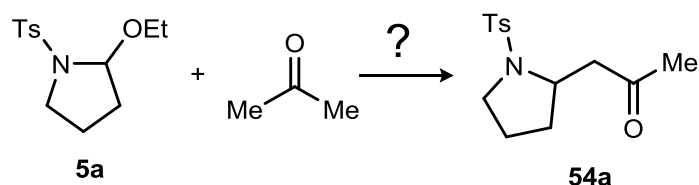


Схема 2.33

Таблица 2.7 Оптимизация условий реакции ацетона с 1-(1-тозилпирролидин-2-ил)пропан-2-оном

№	5a : ацетон : <i>L</i> -пролин : пиридин : CF ₃ CO ₂ H (экв)	Растворитель, температура, время	Выход (%) ^a
1	1 : - : 0 : 0 : 1	Ацетон (10 мл), 20°C, 16 ч	0
2	1 : - : 0 : 0 : 1	Ацетон (10 мл), Δ, 16 ч	10
3	1 : - : 1 : 0 : 0	Ацетон (10 мл), Δ, 18 ч	15
4	1 : - : 1 : 1 : 0	Ацетон (10 мл), Δ, 16 ч	7
5	1 : - : 1 : 1 : 1	Ацетон (10 мл), Δ, 12 ч	85
6	1 : 10 : 1 : 1 : 1	1,4-Диоксан, Δ, 15 ч	80

№	5a : ацетон : L-пролин : пиридин : CF ₃ CO ₂ H (экв)	Растворитель, температура, время	Выход (%) ^a
7	1 : - : 1 : 0 : 1	Ацетон (10 мл), Δ, 10 ч	75
8	1 : - : 1 ^б : 0 : 1	Ацетон (10 мл), Δ, 10 ч	90

^a Выход продукта согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии; ^б в качестве со-катализатора использовался D-пролин

Выявив наиболее оптимальные условия реакции, мы приступили к изучению границ её применимости с использованием в качестве карбонильной компоненты различных метилкетонов (схема 2.34). Первоначально, нами была осуществлена попытка синтеза соединения, имеющего в своем составе два пирролидиновых фрагмента, с использованием в качестве карбонильной компоненты ацетона. Целевой продукт **55** был выделен в виде смеси диастереомеров (*dr* = 1 : 1) с выходом 14%, основным продуктом при этом является соединение **54a**. Отметим, что полученное соединение **55** является аналогом одного из пирролидиновых алкалоидов – кускогигрина.

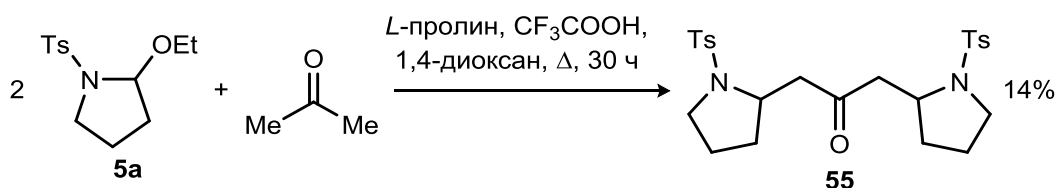


Схема 2.34

Взаимодействие 2-этоксипирролидина **5a** с другими кетонами позволило получить соединения **54б-к** (схема 2.35). Интересно, что реакция протекала исключительно региоселективно, с участием только метильной группы кетона. Аналогичным образом реагировал с соединением **5a** и циклический кетон – циклогексанон. Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии, соединение **54л** образуется в виде эквимольной смеси диастереомеров (*dr* = 1 : 1). С таким же успехом были использованы в реакции ароматические кетоны – производные ацетофенона, а также 1- и 2-ацетонафтоны. Использование в реакции 1,3-диацетилбензола привело к образованию сложной смеси продуктов, из которой был выделен монозамещенный продукт **54ж** с выходом 36%. В целом, ароматические кетоны реагируют несколько хуже алифатических, приводя к целевым соединениям с меньшими выходами. Это согласуется с литературными данными и может быть объяснено более низкой нуклеофильностью промежуточных ароматических енаминов [421].

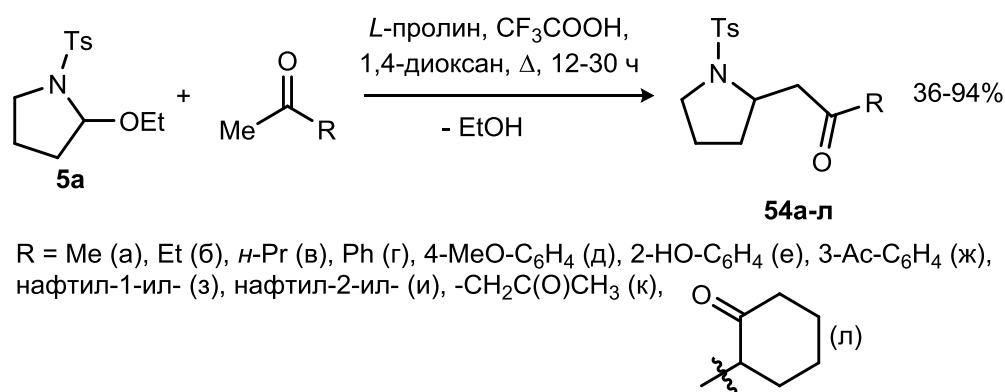


Схема 2.35

На следующем этапе исследований нами был расширен круг *N*-замещенных 2-этоксипирролидинов **5**, вступающих в эту реакцию (схема 2.36). Наличие в сульфонильном фрагменте 2-этоксипирролидина ароматических, полиароматических, гетероциклических, алифатических заместителей не мешает протеканию реакции. При этом какой-либо явно выраженной зависимости выхода целевого соединения от природы заместителя не наблюдается. Так, например, соединения **56в**, **56и**, **56ж** и **56д**, имеющие в своем составе *n*-хлорфенильный, 2-тиофенильный, этильный и 2-нафтильный фрагменты, соответственно, были получены со сравнимыми выходами – 72-79%. В то же время, сохраняется тенденция к снижению выхода целевого соединения при переходе от алифатических альдегидов к производным ацетофенона (например, выходы соединений **56б** и **56л**, **56д** и **56м** отличаются в два раза – 68 и 32%, 58 и 29%, соответственно) [422].

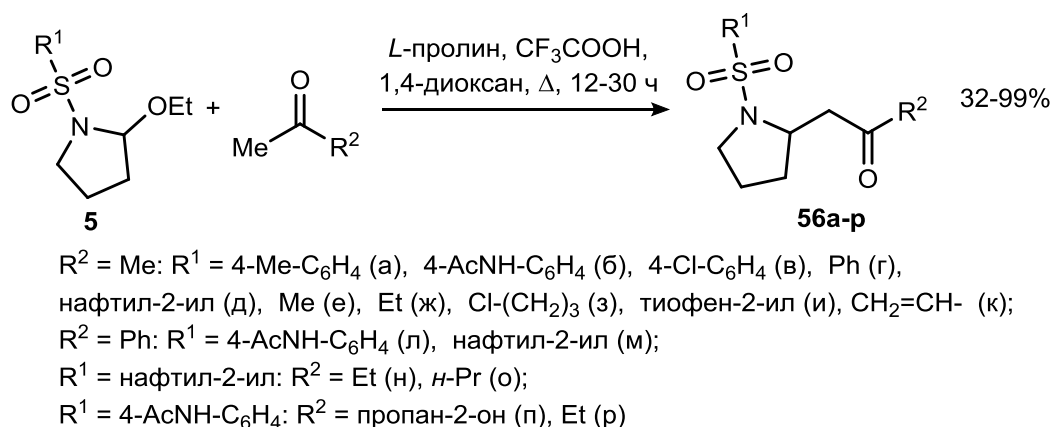


Схема 2.36

Структура полученных соединений была подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. В качестве примера на рисунке 2.10 приведен спектр ЯМР ¹H соединения **56в**. В спектре

присутствуют сигналы протонов метиленовых групп пирролидинового кольца в виде нескольких мультиплетов (1.39-1.51 м.д., 1.60-1.67 м.д., 1.70-1.78 м.д., 3.06-3.13 м.д., 3.28-3.34 м.д.), протона метиновой группы пирролидинового кольца (3.80-3.86 м.д.). Наблюдаются также сигналы магнитно-неэквивалентных протонов метиленовой группы, связанной с кетогруппой, в виде двух дублетов дублетов (2.77 м.д., $^2J_{\text{HH}}$ 17.2 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 9.4 Гц; 2.93 м.д., $^2J_{\text{HH}}$ 17.2 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц), протонов метильной группы в виде синглета (2.11 м.д.), протонов в *орто*- и *мета*-положениях ароматического кольца в виде дублетов (7.71 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц; 7.82 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц).

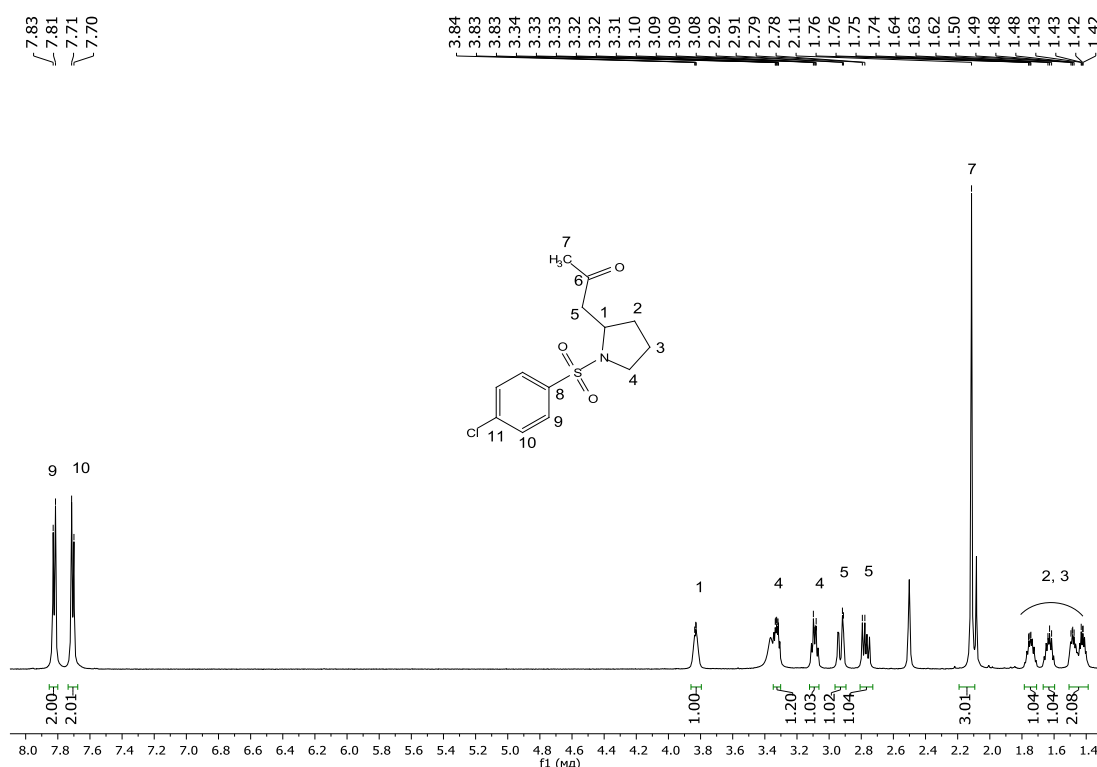


Рисунок 2.10 Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) соединения **56в**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **56в** (Рисунок 2.11) присутствуют сигналы атомов углерода метиленовых групп пирролидинового кольца (23.81, 30.78 и 56.46 м.д.), метиновой группы пирролидинового кольца (50.01 м.д.), метильной группы (31.77), метиленовой группы, связанной с кетогруппой (49.24 м.д.), атомов углерода в *орто*- и *мета*-положениях ароматического ядра (129.63 и 130.07 м.д.), четвертичного атома углерода связанного с атомом хлора (136.10 м.д.), четвертичного атома углерода связанного с атомом серы (138.53 м.д.), атома углерода карбонильной группы (207.09 м.д.).

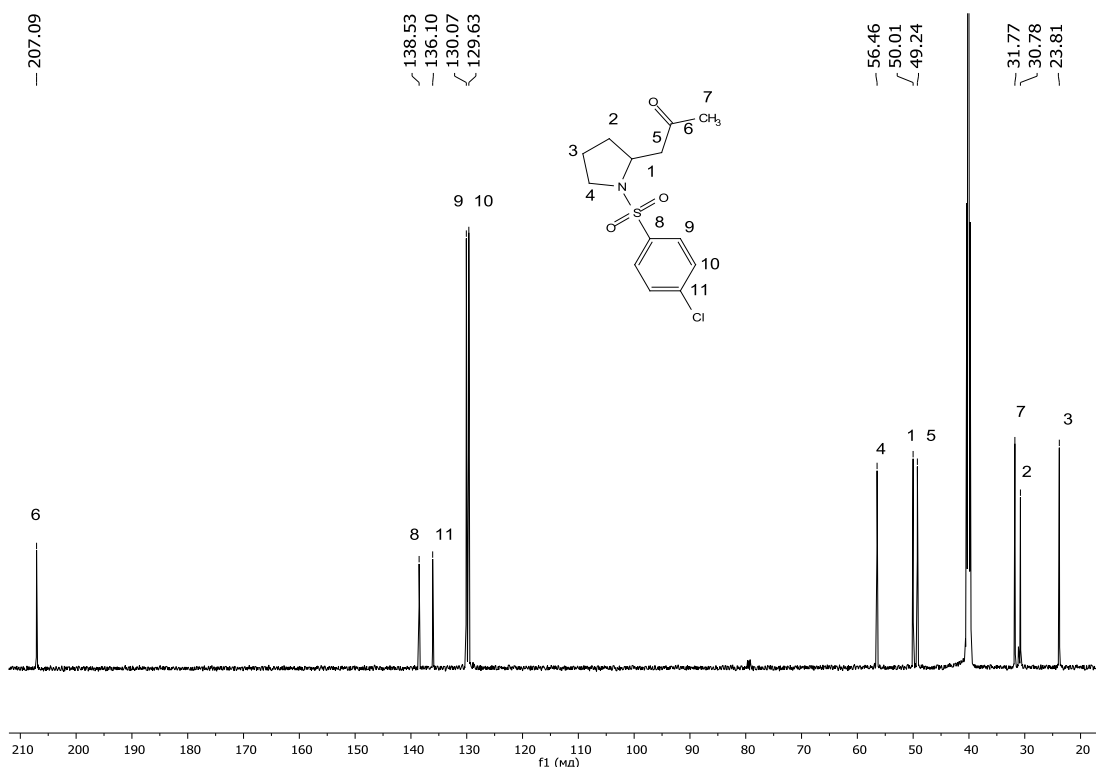


Рисунок 2.11 Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) соединения **56в**

Структура соединений **56в** (номер CCDC 2175117) была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.12).

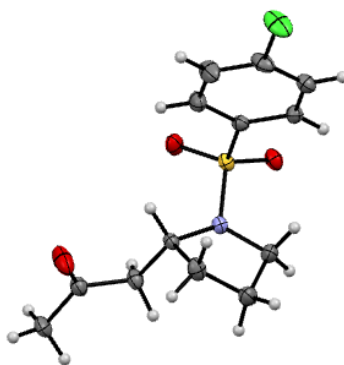


Рисунок 2.12 Структура соединения **56в** в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

В ходе наших предыдущих исследований было установлено, что *N*-(4,4-диэтоксипентил)мочевины, а также *N*-(4,4-диэтоксипентил)амиды кислот фосфора (V) также способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с образованием производных пирролидина [314,423,424]. Мы предположили, что использование этих соединений в реакциях с кетонами позволит нам получить соответствующие 2-замещённые

производные пирролидина. К сожалению, оказалось, что взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипентил)-3-фенилмочевины с ацетоном не приводит к желаемому продукту. В тоже время, реакция ацетона с фосфорсодержащим производным 4,4-диэтоксипентан-1-амина **3в** позволила получить соответствующий пирролидин **57**, содержащий у атома азота фосфорильный фрагмент, с выходом 72% (схема 2.37).

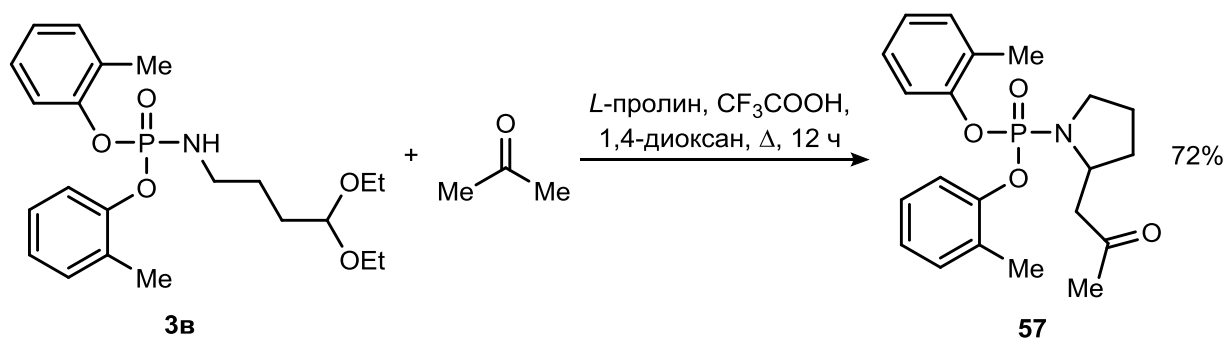


Схема 2.37

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 2.38. Первой стадией реакции является образование енамина **I** из кетона и *L*-пролина. Енамин **I** в дальнейшем взаимодействует с катионом иминия **II**, приводя к интермедиату **III**. Наконец, последняя стадия включает в себя гидролиз соли иминия **III**, приводящий к конечному производному пирролидина **54a**. Роль трифторуксусной кислоты при этом заключается в образовании катиона пирролиния **II** из 2-этоксипирролидина **5a** путем протонирования этоксильной группы и элиминирования молекулы этанола. Кроме того, кислота также может протонировать атом кислорода кетона, увеличивая электрофильность карбонильной группы и способствуя образованию енамина.

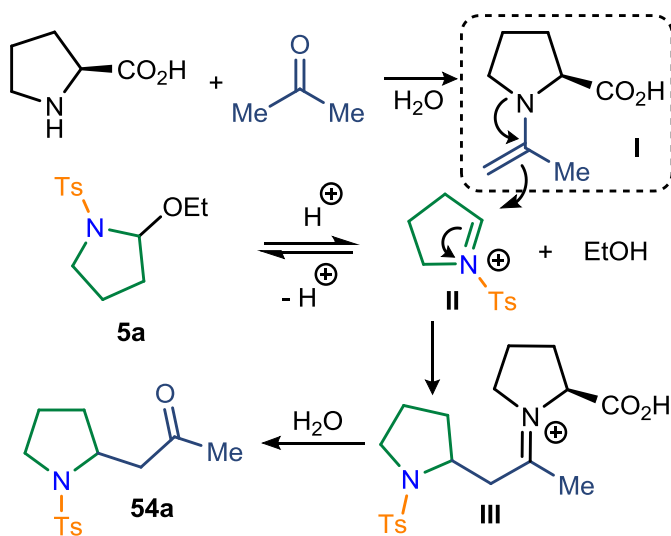


Схема 2.38

Несмотря на то, что эта схема в общем объясняет результат реакции, стадия образования енамина из *L*-пролина и карбонильного соединения является довольно сложной и заслуживает отдельного обсуждения. Первоначально, взаимодействие кетона и *L*-пролина приводит к образованию катиона иминия **IV**. Эта стадия является общей для всех вторичных аминов. В случае *L*-пролина интермедиат **IV** способен к внутримолекулярной циклизации благодаря наличию карбоксильной группы, и существует в равновесии с бициклическим оксазолидином **VI** (схема 2.39). Дальнейшее образование енамина **I** может протекать двумя путями – либо из оксазолидина **VI** по механизму E2-элиминирования (модель Зеебаха-Эшенмозера [425]), либо элиминированием протона из катиона иминия **IV** (модель Хоука-Листа [426]). Следует особо подчеркнуть, что енамин **I** в кислой среде существует преимущественно в протонированной форме, в виде слабонуклеофильной соли енаммония **V** [427]. Основной сокатализатор – пиридин – при этом может играть несколько ролей. Во-первых, он может способствовать образованию соли енаммония **V** из катиона иминия **IV**. Кроме того, он может стабилизировать соль енаммония **V** и увеличивать её нуклеофильность за счет образования водородной связи [427]. Имеются также данные о способности оснований способствовать образованию соли енаммония **V** из оксазолидинов **VI** [428]. На текущем этапе исследований трудно сказать, какой из этих факторов оказывает наибольшее влияние на протекание реакции в нашем случае.

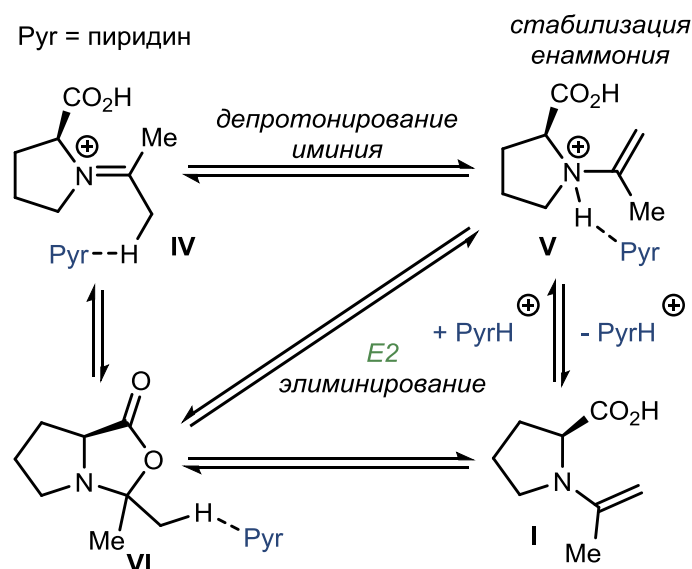


Схема 2.39

Таким образом, в результате проведенных исследований нами был разработан новый метод синтеза ранее не описанных *N*-функционализированных производных

пирролидина, имеющих во втором положении карбонильный заместитель – аналогов алкалоида гигрина, основанный на взаимодействии 2-этоксипирролидинов с карбонильными соединениями в присутствии органокатализатора – *L*-пролина. Разработанный подход отличается доступностью исходных соединений и катализаторов, хорошими выходами продуктов и широким кругом доступных с его использованием целевых соединений.

2.2.2. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипирролил)мочевин с *P*-нуклеофилами

Как уже говорилось, производные пирролидина, имеющие в своём составе фосфорорганический фрагмент – фосфорсодержащие аналоги аминокислоты пролина – вызывают особый интерес исследователей. Имеющиеся методы синтеза производных фосфопролина были обобщены нами в обзорной публикации [429] и могут быть разделены на два основных подхода. Первый базируется на фосфорилировании производных пирролидина и 1-пирролина. Основными ограничениями этого подхода служат доступность и стабильность соответствующим образом замещённых исходных производных пирролидина, а также зачастую необходимость использования дорогостоящих металлокомплексных катализаторов. Второй подход заключается в формировании требуемого фосфорзамещённого гетероцикла из линейных предшественников. Существенным недостатком этого подхода является необходимость предварительного введения в молекулы исходных соединений как фосфорильного фрагмента, так и функциональных групп, обеспечивающих возможность внутри- или межмолекулярной циклизации. Во многих случаях при этом требуется также одновременная защита других имеющихся групп, что ещё больше усложняет синтетическую схему и приводит к снижению выхода целевого соединения.

В главе 2.2.1 описан подход к синтезу 2-замещённых производных пирролидина, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксипирролин-1-амина – *N*-(4,4-диэтоксипирролил)мочевин [339,343,347,397,430], *N*-(4,4-диэтоксипирролил)сульфонамидов [431–433] и *N*-(4,4-диэтоксипирролил)пиримидин-2-амина [318] – с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами. Ключевой стадией этих реакций является образование циклического иминиевого катиона – 1-пирролиния – и его последующее взаимодействие с ароматическим нуклеофилом. Мы предположили, что замена ароматического нуклеофила на производные кислот Р (III) позволит нам осуществить синтез производных пирролидина, имеющих в своём составе фосфорорганический фрагмент.

2.2.2.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипиридина с диарилхлорфосфинами

Первоначально нами было изучено взаимодействие наиболее доступной 1-фенил-3-(4,4-диэтоксипиридин)мочевины **2a** с триэтилфосфитом в присутствии трифторуксусной кислоты или эфира трехфтористого бора в качестве катализатора. Согласно данным ^1H и ^{31}P ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовал фосфорсодержащий пиридин **58** наряду с продуктами частичного и полного гидролиза диэтоксифосфорильного фрагмента, а также большим количеством производного бипиридина **46**. Образование последнего можно объяснить конкурентной димеризацией промежуточного катиона иминия **A** в соответствии с механизмом, описанным нами ранее [347,398] (схема 2.40). Несмотря на предпринятые попытки, выделить целевое соединение **58** из этой смеси в индивидуальном виде нам не удалось.

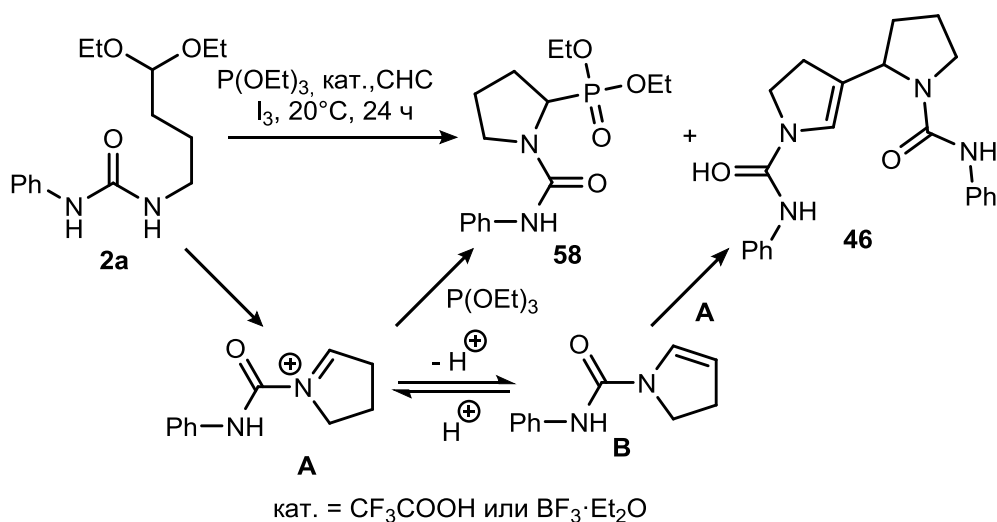


Схема 2.40

Опираясь на литературные данные [434–436], мы предположили, что в качестве фосфорсодержащего нуклеофила в этих реакциях могут быть использованы ацетокси-производные кислот Р (III), генерируемые *in situ* из хлорангидрида кислоты Р (III) и уксусной кислоты [437].

Для проверки этого предположения нами было изучено влияние условий на протекание реакции 1-(4,4-диэтоксипиридин)-3-фенилмочевины **2a** с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты (схема 2.41). Взаимодействие мочевины **2a** с дифенилхлорфосфином при комнатной температуре в присутствии 1.1 эквивалента ледяной уксусной кислоты привело к образованию 2-фосфорилпиридина **59a** с

выходом 69%. В тоже время, повышение температуры реакции приводит к снижению выхода производного пирролидина до 53%. Любопытно, что уменьшение количества кислоты в два раза практически не сказалось на выходе целевого соединения. Более того, реакция протекает и в отсутствии уксусной кислоты, хотя и с несколько меньшим выходом (52%).

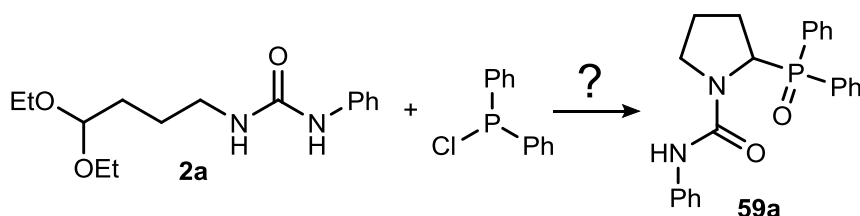


Схема 2.41

В ходе дальнейших исследований было установлено, что в реакцию с дифенилхлорфосфином с образованием соответствующих (пирролидин-2-ил)фосфиноксидов **59** вступают и другие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)мочевины, содержащие у атома азота как арильные, так и алкильные заместители (Таблица 2.10, схема 2.42). В случае алкильных заместителей выходы целевых соединений **59е**, **59л** ниже (≈45%) (Таблица 2.10, № 6,11), чем в случае арильных. Наличие в фенильном фрагменте галогенов (F, Br), а также метокси-группы также приводит к снижению выхода целевых соединений до 47-55% (Таблица 2.10, № 2,3 и 4, соответственно). В случае мочевин, содержащих 4-цианофенильный и незамещённый фенильный фрагмент, выход пирролидинов **59а,д**, составил 69-78% (Таблица 2.10, № 1,5). Одновременно с уменьшением выхода целевых соединений наблюдалось увеличение количества производного биспиррола **46** в реакционной смеси. Следует отметить, что при использовании в качестве нуклеофилов фенолов зависимость выхода 2-арилпирролидинов от электроноакцепторности/электронодонорности заместителя была прямо противоположной [438]. Объяснить такое влияние заместителей на протекание реакции *N*-(4,4-диэтоксibuтил)арилмочевин с дифенилхлорфосфином на данном этапе исследований затруднительно.

Использование более стерически загруженного бис(3,5-диметилфенил)хлорфосфина в качестве реагента также привело к получению 2-фосфорилпирролидина **59з**, однако с более низким выходом по сравнению с дифенилхлорфосфином. Несимметричный этилфенилхлорфосфин реагировал аналогичным образом. В этом случае благодаря наличию двух хиральных центров – атома углерода во втором положении пирролидинового цикла и атома фосфора – целевое

соединение **59и** образуется в виде смеси диастереомеров. Диастереомерное соотношение (*dr*) было определено при помощи данных ^1H и ^{31}P ЯМР-спектроскопии и составило 1 : 3. Многократная перекристаллизация из ацетона позволила получить один диастереомер с выходом 25%. К сожалению, все попытки получить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, потерпели неудачу, поэтому мы не смогли определить точные конфигурации хиральных центров (Таблица 2.8, схема 2.42) [439,440].

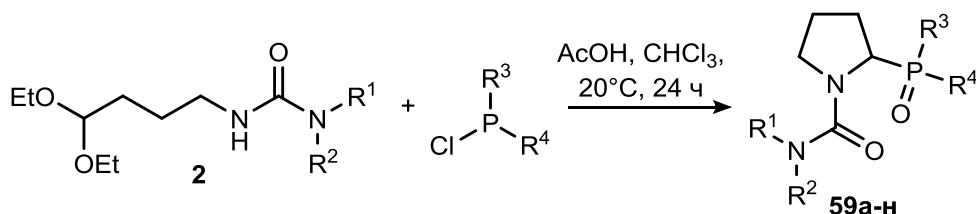


Схема 2.42

Таблица 2.8 Взаимодействие мочевин **2** с диарилхлорфосфинами

№	Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
1	59а	Ph	H	Ph	Ph	69
2	59б	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	47
3	59в	4-Br-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	55
4	59г	4-F-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	52
5	59д	4-NC-C ₆ H ₄	H	Ph	Ph	78
6	59е	CH ₃ (CH ₂) ₅	H	Ph	Ph	45
7	59ж	Ph	Ph	Ph	Ph	73
8	59з	Ph	H	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃	47
9	59и	Ph	H	Et	Ph	25
10	59к	1-нафтил	H	Ph	Ph	82
11	59л	Me	Me	Ph	Ph	44
12	59м	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		Ph	Ph	73
13	59н	Me	Ph	Ph	Ph	58

Структура соединений **59а** (номер CCDC 1997834), **59б** (номер CCDC 1997835), **59з** (номер CCDC 1997836) была дополнительно подтверждена данными

рентгеноструктурного анализа. В качестве примера на рисунке 2.13 приведена структура соединения **596**.

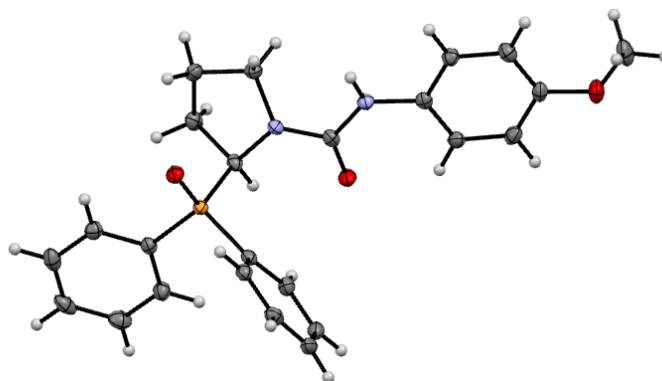


Рисунок 2.13 Структура соединения **596** в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

В дальнейшем эта реакция была нами расширена и на другие производные 4,4-диэтоксипутан-1-амин, в частности, *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)амиды кислот Р(V) **3а-г**. Взаимодействие этих соединений с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты позволило получить дифосфорильные производные пирролидина **60а-г** с выходами 48-82%. Последующая обработка синтезированных пирролидинов водным раствором гидрокарбоната натрия привела к образованию 2-(дифенилфосфорил)пирролидина **61** (схема 2.43) [441]. Присутствие фрагментов фосфорамидата и фосфиноксида в соединениях **60а-г** было подтверждено данными ^{31}P ЯМР-спектроскопии. В спектре ^{31}P ЯМР полученных соединений наблюдалось два дублета с химическими сдвигами 30.81-38.64 и (-1.37)-31.98 м.д. с КССВ $^3J_{\text{PP}} = 17.1\text{-}24.1$ Гц. Следует отметить, что соединения **60а-г** – это первые представители производных пирролидина, имеющих в своем составе две фосфорсодержащие группы.

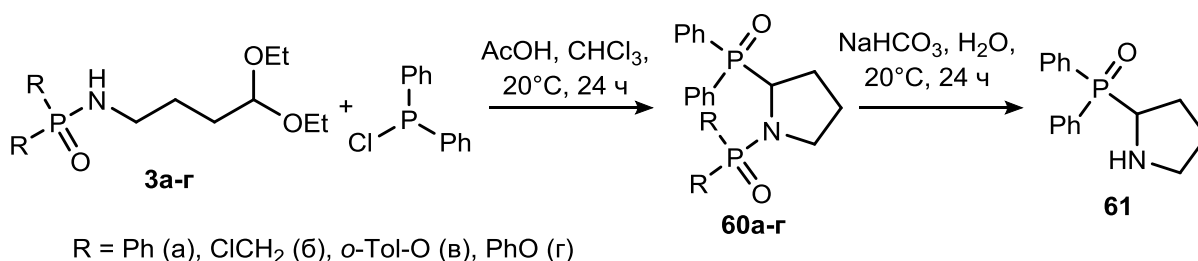


Схема 2.43

2.2.2.2. Взаимодействие 2-этокси-1-(сульфонил)пирролидинов с диарилхлорфосфинами

Нами также была предпринята попытка расширить эти реакции на серосодержащие аналоги *N*-(4,4-диэтоксибутил)мочевин – *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламиды [439]. В качестве модельного соединения был выбран наиболее легкодоступный *N*-(4,4-диэтоксибутил)-4-метилбензолсульфониламид **4a**. Поскольку ранее нами было показано, что 2-этокси-1-сульфонилпирролидины также могут выступать в качестве исходных соединений для синтеза 2-замещенных пирролидинов [442,443], нами дополнительно было изучено взаимодействие 1-сульфонил-2-этокси-1-пирролидина **5a** с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты (схема 2.44). В обоих случаях реакция привела к образованию целевого соединения **62a**. Тем не менее, при использовании *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламида **4a** реакция сопровождалась образованием заметных количеств неидентифицированных побочных продуктов, затруднявших выделение пирролидина **62a** в индивидуальном виде. 2-Этокси-1-сульфонилпирролидин **5a** взаимодействовал с дифенилхлорфосфином гораздо более гладко, приводя к продукту **62a** с большим выходом. С учётом этого, в дальнейшем в качестве исходных соединений нами были использованы 1-сульфонил-2-этокси-1-пирролидины **5**.

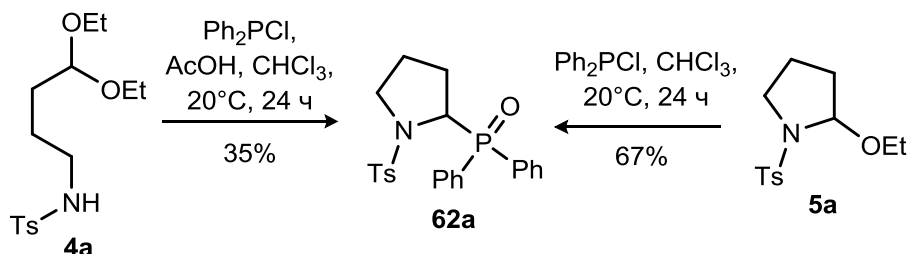


Схема 2.44

Расширение ряда исходных 1-сульфонил-2-этокси-1-пирролидинов **5** показало, что природа заместителя у атома серы не оказывает существенного влияния на протекание реакции (схема 2.45, таблица 2.9). Реакция протекала как при наличии ароматических заместителей, таких, как *n*-метилфенил и *n*-хлорфенил, так и алифатических (метил, этил), приводя к образованию пирролидинов **62a,в** и **62е,ж** с выходами 63-67%. Отметим, однако, что присутствие полиароматических и гетероароматических заместителей несколько снижало выходы производных пирролидина **62д** и **62и** до 50%. Использование в качестве реагента стерически загруженного бис(3,5-диметилфенил)хлорфосфина препятствует протеканию реакции, что хорошо видно при сравнении выходов соединений

62б и **62к** (86% и 58%, соответственно). Наименьший выход наблюдался в случае пирролидинов **62з** и **62г**, имеющих в своем составе фенильный и 3-хлорпропильный заместители (менее 40%). Учитывая, что в случае других арильных и алкильных заместителей выход продуктов заметно выше, эта разница обусловлена скорее высокой растворимостью и большими потерями при очистке соединений **62з** и **62г**, нежели электронными/стерическими эффектами заместителей (Таблица 2.9). Весьма любопытно также отметить, что в случае 2-этоксипирролидинов **5а-и**, в отличие от мочевин **2а-л**, более высокие выходы продуктов были достигнуты при проведении реакции в отсутствие уксусной кислоты.

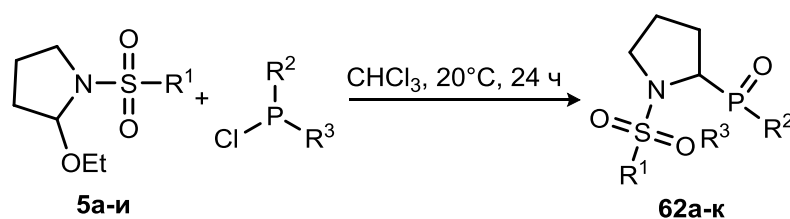


Схема 2.45

Таблица 2.9 Взаимодействие 2-этоксипирролидинов **5с** диарилхлорфосфинами

№	Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
1	62а	4-Me-C ₆ H ₄	Ph	Ph	67%
2	62б	4-AcNH-C ₆ H ₄	Ph	Ph	86%
3	62в	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	Ph	63%
4	62г	Ph	Ph	Ph	30%
5	62д	Нафтил-2-ил	Ph	Ph	52%
6	62е	Me	Ph	Ph	65%
7	62ж	Et	Ph	Ph	67%
8	62з	Cl-(CH ₂) ₃	Ph	Ph	41%
9	62и	Тиофен-2-ил	Ph	Ph	50%
10	62к	4-AcNH-C ₆ H ₄	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃	58%

Структура соединений **62г** (номер CCDC 1997837) и **62ж** (номер CCDC 1997838) была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.14).

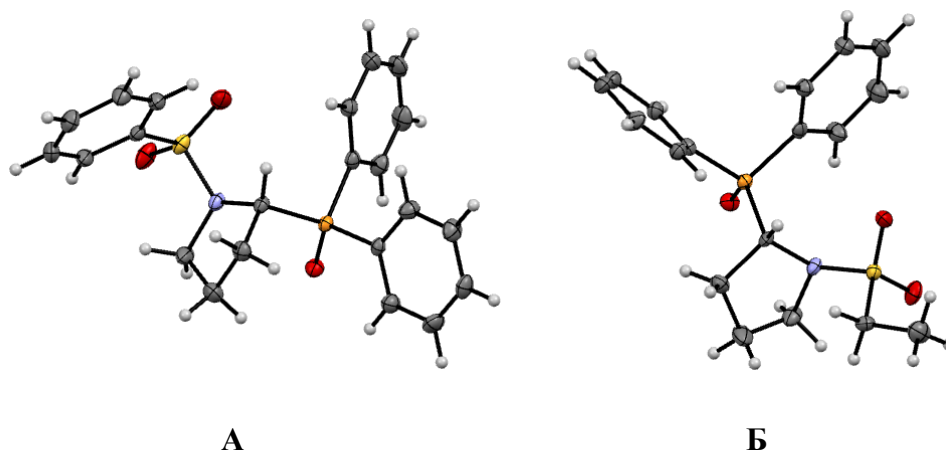


Рисунок 2.14 Структура соединений **62г** (А) и **62ж** (Б) в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

Предполагаемая схема реакции в присутствии уксусной кислоты включает в себя первоначальное взаимодействие дифенилхлорфосфина с уксусной кислотой с образованием ацетоксипроизводного **А** (схема 2.46). Выделяющийся при этом хлороводород служит катализатором внутримолекулярной циклизации *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)мочевины, которая приводит к 2-этоксипирролидину **5** через промежуточный катион оксония **Б**. Примечательно, что эта циклизация является обратимым процессом в кислых средах [431]. Последующее протонирование этоксильной группы соединения **5** и элиминирование молекулы этанола приводит к образованию катиона иона иминия **В**. Принимая во внимание возможность взаимодействия катиона иминия **В** с этанолом, этот этап также следует рассматривать как обратимый. Дальнейшая реакция катиона иминия **В** с ацетоксипроизводным **А** приводит к целевым 2-фосфорилпирролидинам **62** по механизму, типичному для реакции Арбузова. Первая стадия этого процесса представляет собой обратимое присоединение *P*-нуклеофила **А** к катиону иминия, приводящее к образованию квазифосфоновой соли **Г**. Вторая стадия – это необратимая перегруппировка промежуточного соединения **Г** в целевые 2-фосфорилпирролидины **62**, обусловленная образованием стабильной двойной связи $P=O$.

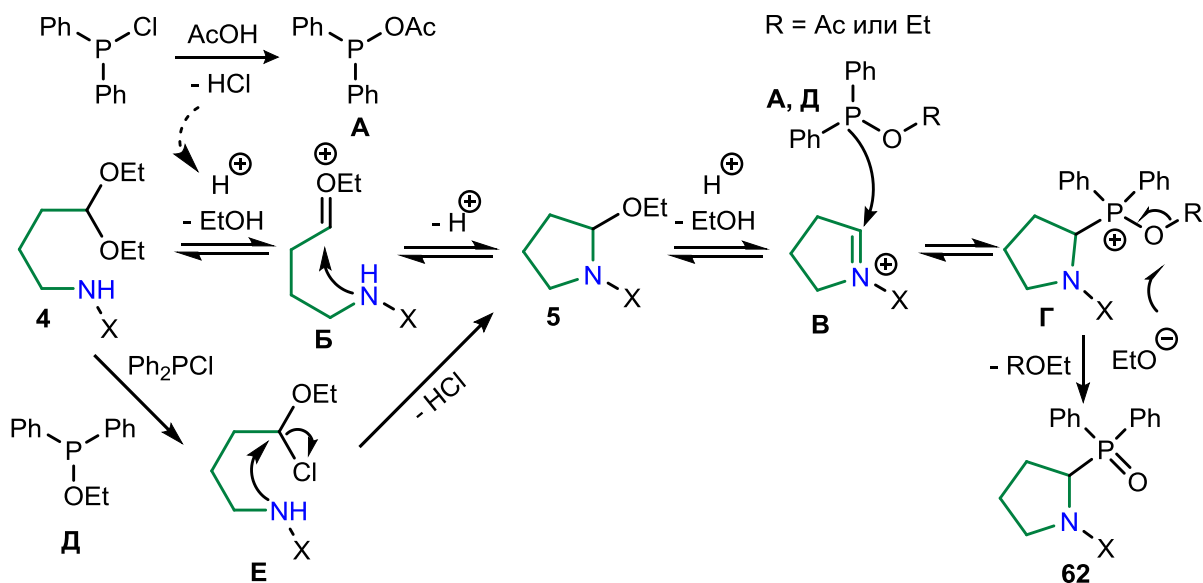


Схема 2.46

В отсутствие уксусной кислоты возможен альтернативный механизм реакции, первой стадией которого является взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипирролидин)мочевины с дифенилхлорфосфином с образованием α -хлорэфира **Е**. Хотя для хлорангидридов кислот фосфора (III) этот процесс не описан, аналогичная реакция ацилхлоридов хорошо известна и используется для синтеза α -галогенэфиров [444]. Образующийся таким образом α -хлорэфир является весьма реакционноспособным соединением и легко подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 2-этоксипирролидина **5**. Следующие стадии реакции одинаковы для обоих вариантов механизма, за исключением того, что в этом случае в качестве *P*-нуклеофила выступает этиловый эфир фосфинистой кислоты.

Как видно из приведенного механизма, одной из ключевых частиц, обеспечивающих образование 2-фосфорилпирролидинов, является смешанный ангидрид фосфинистой и уксусной кислот, образующийся *in situ* из хлорфосфина и уксусной кислоты. Мы предположили, что это же соединение может быть получено и другим путем – взаимодействием фосфинистой кислоты и ацетилхлорида. Действительно, оказалось, что реакция дитолилфосфинистой кислоты с мочевиной **2** в присутствии ацетилхлорида в хлороформе при комнатной температуре также приводит к ранее неизвестным фосфорилированным пирролидинам **63а-г** (схема 2.47).

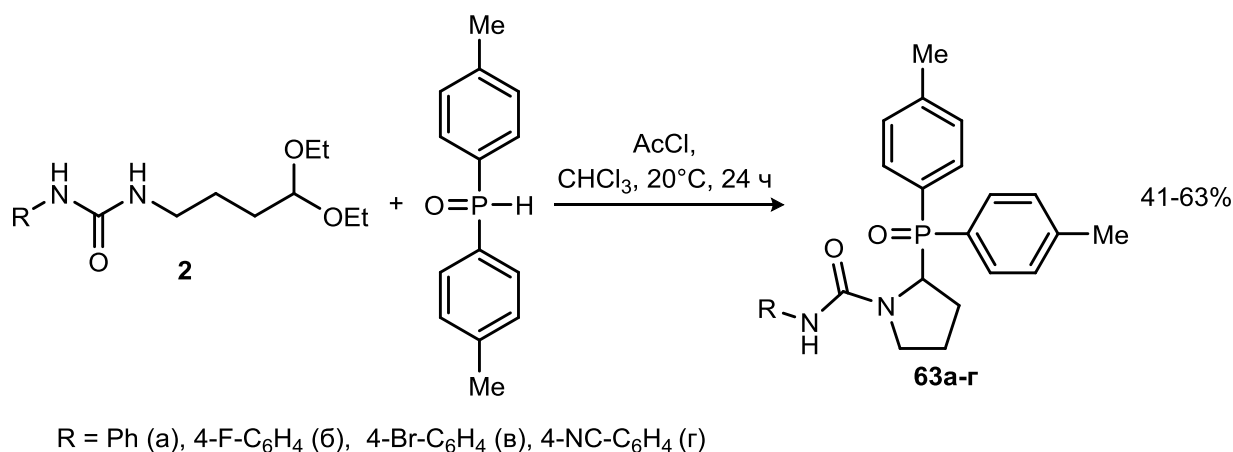


Схема 2.47

Таким образом, в ходе проведенных исследований нами был разработан новый одностадийный подход к синтезу ранее неизвестных фосфорсодержащих производных пирролидина, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин и 2-этоксипирролидина с производными кислот Р (III). Преимуществами предложенного подхода являются доступность как катализаторов, так и исходных соединений, мягкие условия реакции, хороший выход целевых 2-фосфорилпирролидинов. Подчеркнем, что предложенный метод позволяет легко варьировать как заместители у атома азота, так и фосфорсодержащий фрагмент и открывает удобный путь к синтезу новых 2-фосфорилпирролидинов, что подтверждается синтезом целого ряда ранее неизвестных соединений этого класса.

2.3. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов и 3-арилиденпирролидинов

2.3.1 Циклизация *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-арилметаниминов. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов

Использованные нами ранее *N*-замещённые производные 4,4-диэтоксипутан-1-амин содержали один электрофильный и один нуклеофильный центры, и продуктами реакции в кислой среде являлись производные пирролидина. При этом, вероятнее всего, реакция протекает через образование промежуточного катиона иминия. С учётом этого, представляло интерес изучить поведение в этой реакции иминоацеталей, содержащих так же один электрофильный и один нуклеофильный центры (схема 2.48).

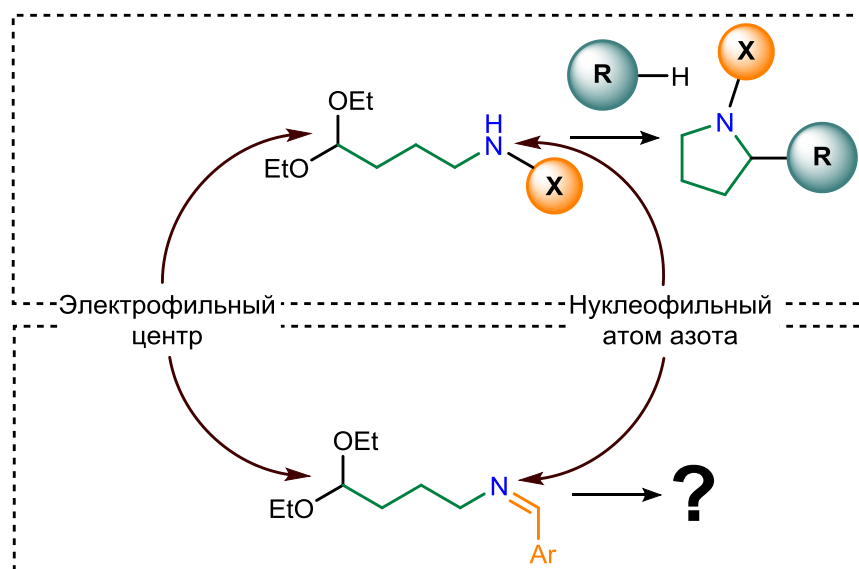


Схема 2.48

Так, нами была изучена возможность циклизации *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметаниминов в кислой среде на примере имина **8a** (схема 2.49). Неожиданно оказалось, что выдерживание раствора этого соединения в хлороформе при комнатной температуре в присутствии одного эквивалента трифторуксусной кислоты приводит не к производному пирролидина, а к его ненасыщенному аналогу – 3-бензилиден-1-пирролину **64a**. Проведённый анализ литературы показал, что эта реакция обнаружена нами впервые и ранее описана не была. С учётом этого, нами было дополнительно изучено влияние условий реакции на её протекание и синтетический результат. Полученные данные суммированы в таблице 2.10.

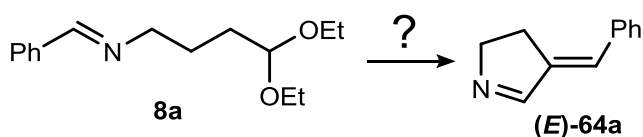


Схема 2.49

Таблица 2.10 Влияние условий реакции на внутримолекулярную циклизацию соединения **8a**

№	Растворитель	Катализатор	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход 64a , %
1	CHCl ₃	CF ₃ COOH (1 экв.)	25	6	~80 ^a (56 ^b)

№	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход 64a, %
2	бензол	-	кипячение	60	- ^в
3	бензол	TsOH (0.01 экв.)	кипячение	30	~5 ^а
4	CH ₃ COOH	-	25	20	~30 ^а
5	CH ₃ COOH	-	кипячение	20	~40 ^а
6	о-ксилол	TsOH (0.01 экв.)	кипячение	30	~30 ^а
7	о-ксилол	TsOH (0.01 экв.)	кипячение	60	~50 ^а
8	о-ксилол	PhCOOH (0.1 экв.)	кипячение	80	~60 ^а
9	о-ксилол	2,4-динитрорезорцин (0.1 экв.)	кипячение	50	~99 ^а
10	о-ксилол	TsOH (0.1 экв.)	кипячение	40	~99 ^а (81 ^г)
11	о-ксилол	Al ₂ O ₃ (0.1 экв.)	кипячение	40	~74 ^а

^а Содержание соединения (**E**)-**64a** в реакционной смеси согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии; ^б выход соединения (**E**)-**64a**, выделенного в виде трифторацетата;

^в реакция не протекала; ^г выход соединения (**E**)-**64a**, выделенного в виде свободного основания.

Проведение реакции в кипящем бензоле в присутствии 0.01 эквивалента *n*-толуолсульфоновой кислоты привело к образованию целевого соединения **64a** лишь в небольшом количестве (Таблица 2.10, № 3), при этом в отсутствии кислоты образования 1-пирролина **64a** не наблюдалось вовсе (Таблица 2.10, № 2). Замена растворителя на более высококипящий *о*-ксилол, а также увеличение времени реакции приводит к незначительному повышению выхода соединения **64a** (Таблица 2.10, № 6, 7). Увеличение количества катализатора до 10% позволило значительно увеличить выход 1-пирролина **64a** (Таблица 2.10, № 10). Использование уксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя, как при комнатной температуре, так и при кипячении, приводит к образованию целевого соединения с удовлетворительными выходами (Таблица 2.10, № 4, 5). Дальнейшие исследования показали, что возможно использование в качестве катализатора и бензойной кислоты (Таблица 2.10, № 8), а также кислоты Льюиса – оксида алюминия (Таблица 2.10, № 11). Выход целевого 1-пирролина **64a** при этом составил 60-74%. Неожиданно высокий выход соединения **64a** (~99% согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии) наблюдался при длительном кипячении имина **8a** в *о*-ксилоле в

присутствии 2,4-динитрорезорцина (Таблица 2.10, № 9). Тем не менее, выделение целевого соединения в индивидуальном виде оказалось весьма трудоёмким процессом, и полностью отделить его от катализатора нам не удалось, также, как и во многих других случаях (Таблица 2.10, № 3-8, 11). С учётом полученных данных, в качестве наиболее оптимальных с точки зрения как выхода целевого соединения, так и его выделения в индивидуальном виде, были выбраны условия, приведённые в таблице 2.10 под номерами 1 и 10.

Благодаря наличию кратных связей соединение **8a** может существовать в виде *E*- и *Z*-изомеров. Следует особо подчеркнуть, что во всех случаях речь идёт об образовании исключительно *E*-изомера соединения **64a**, образования *Z*-изомера нами не наблюдалось. Структура и состав соединения (*E*)-**64a** были однозначно подтверждены совокупностью данных ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа (Рисунки 2.15, 2.16, 2.17).

В спектре ЯМР ^1H соединения **64a** (Рисунок 2.15) присутствуют сигналы протонов метиленовых групп C^4H_2 и C^5H_2 в виде мультиплетов (3.36-3.50 м.д. и 4.32-4.38 м.д., соответственно). Сигналы протонов ароматического кольца $\text{C}^{8,12}\text{H}$, C^{10}H проявляются в виде двух перекрывающихся мультиплетов в области 7.50-7.56 м.д., а сигналы протонов ароматического кольца $\text{C}^{9,11}\text{H}$ – в виде мультиплета в области 7.69-7.72 м.д. Уширенные сигналы протонов метиновых групп C^6H и C^2H наблюдается в спектре при 7.76 м.д. и 8.87 м.д., соответственно.

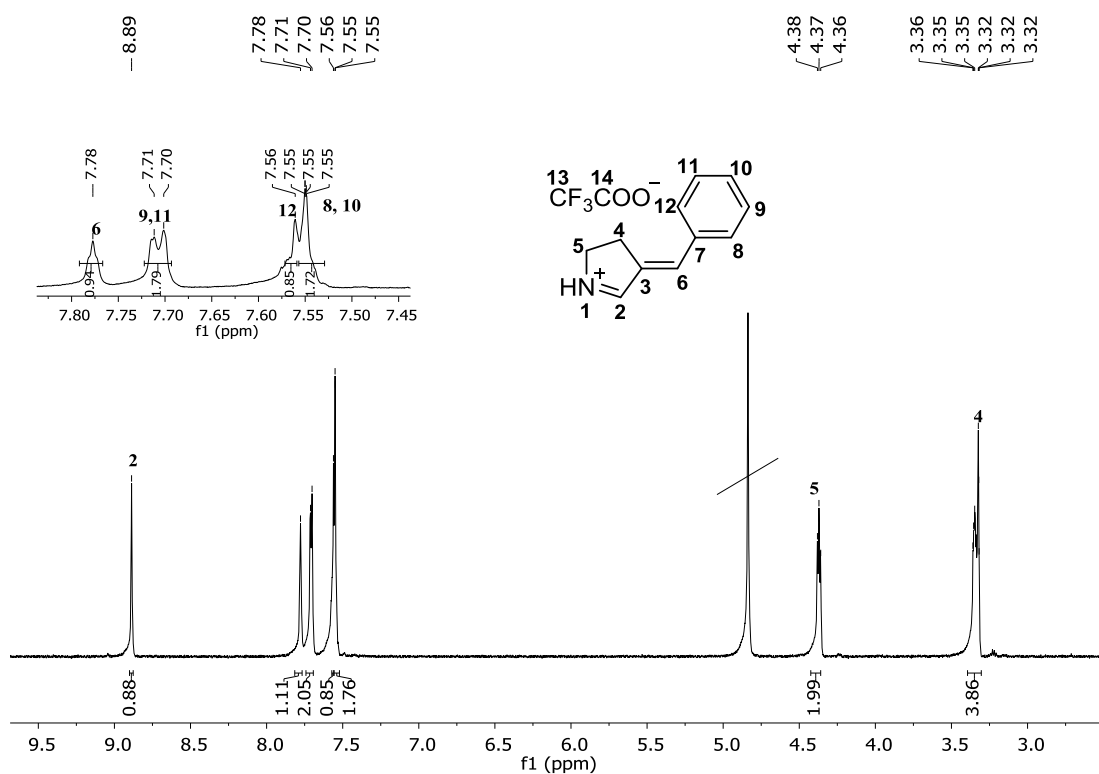


Рисунок 2.15 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD) соединения **64a**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **64a** (Рисунок 2.16) наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовых групп C^4H_2 и C^5H_2 (25.8 м.д. и 53.13 м.д., соответственно). В спектре имеются сигналы атомов углерода ароматического цикла $\text{C}^{8,12}$ (128.97 м.д.), $\text{C}^{9,11}$ (130.67 м.д.), C^7 (137.43 м.д.) и C^{10} (131.26 м.д.); сигналы атомов углерода метиновых групп C^6 (134.31 м.д) и C^2 (173.86 м.д.); атома углерода C^3 (144.51 м.д.). Сигналы атомов углерода трифтометильной группы C^{13}F_3 и карбонильной группы C^{14} наблюдаются в спектре в виде кватетов с химическими сдвигами 116.81 м.д., ($^1J_{\text{CF}}$ 292.6 Гц) и 161.52 м.д., ($^2J_{\text{CF}}$ 34.7 Гц).

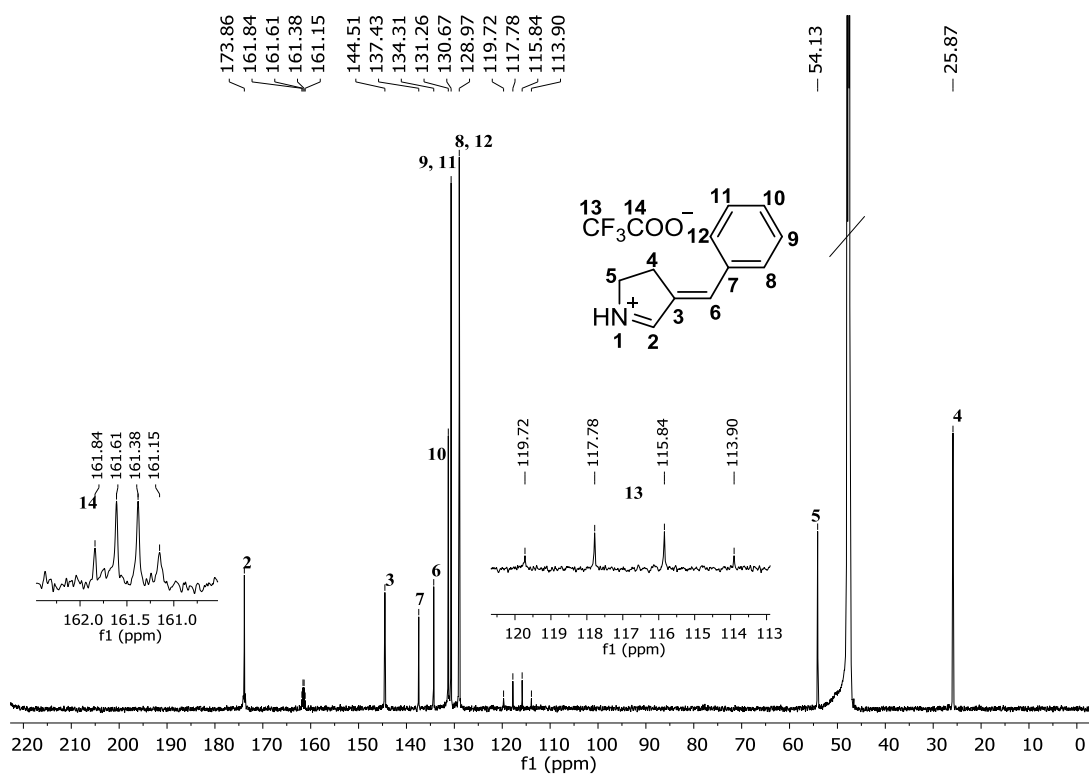


Рисунок 2.16 Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD) соединения **64a**

Строение соединения (*E*)-**64a** (номер CCDC 1544114) дополнительно подтверждено рентгеноструктурным исследованием (Рисунок 2.17). В кристалле катион 3-арилиден-1-пирролия практически плоский (отклонение от плоскости $0.046(2)^\circ\text{A}$). Катион связан с трифторацетат анионом классическими водородными связями $\text{NH}\cdots\text{O}$ (расстояния $\text{N}\cdots\text{O}$ составляет $2.698(3)^\circ\text{A}$).

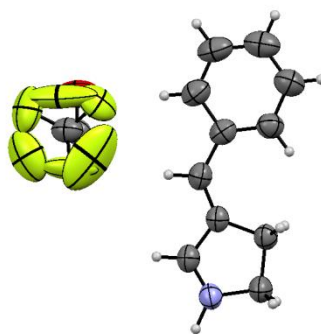
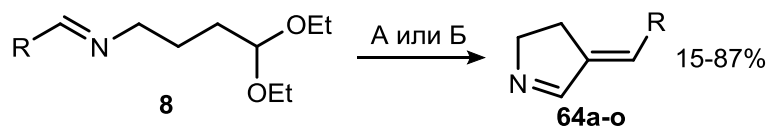


Рисунок 2.17 Структура соединения **64a** в кристалле согласно данным РСА

В дальнейшем нами был расширен круг используемых *N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-арилметаниминов (схема 2.50). Реакции проводились либо в хлороформе в присутствии

трифторуксусной кислоты при комнатной температуре (метод А), либо в кипящем ксилоле в присутствии 10% (мольн.) *n*-толуолсульфоновой кислоты (метод Б). Во всех случаях реакция приводила к образованию соответствующих 3-арилиден-1-пирролинов **64а-о** в виде *E*-изомеров. Необходимо заметить, что метод А приводит к образованию трифторацетатов целевых соединений, в то время как метод Б позволяет получать целевые 1-пирролины **64** в виде свободных оснований. Методы получения и выход целевых соединений указаны в таблице 2.11 [445].



Условия: А) CF₃COOH, CHCl₃, 25°C, 6 ч; Б) TsOH (0.1 экв.), *o*-ксилол, 144°C, 40 ч.

R= Ph (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-MeO-C₆H₄ (в), 4-NO₂-C₆H₄ (г), 4-Br-C₆H₄ (д),

4-HO-C₆H₄ (е), 4-Me₂N-C₆H₄ (ж), 3-F-C₆H₄ (з), 3-I-C₆H₄ (и), 2-HO-C₆H₄ (к),

2-HO-5-Cl-C₆H₃ (л), 4-пропаргилокси-C₆H₄ (м), 3-пиридил (н), 1-нафтил (о)

Схема 2.50

Таблица 2.11 Синтез 3-арилиден-1-пирролинов **64а-о**.

№	Соединение	R	Метод получения ^а	Выход, %
1	64а	Ph	А, Б	80 ^б , 56 ^в (А); 81 ^б , 52 ^в (Б)
2	64б	4-Cl-C ₆ H ₄	А, Б	73 ^б , 40 ^в (А); 71 ^в (Б)
3	64в	4-MeO-C ₆ H ₄	А, Б	90 ^б , 50 ^в (А); 94 ^в (Б)
4	64г	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	А	79, 37 ^в
5	64д	4-Br-C ₆ H ₄	А, Б	69 ^б , 26 ^в (А); 68 ^в (Б)
6	64е	4-HO-C ₆ H ₄	А	99 ^б , 70 ^в
7	64ж	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	А	66 ^б , 19 ^в
8	64з	3-F-C ₆ H ₄	А	77 ^б , 42 ^в
9	64и	3-I-C ₆ H ₄	А	85 ^б , 41 ^в
10	64к	2-HO-C ₆ H ₄	А	58 ^б , 19 ^в
11	64л	2-HO-5-Cl-C ₆ H ₃	А	51 ^б , 15 ^в
12	64м	4-пропаргилокси- C ₆ H ₄	А	89 ^б , 43 ^в
13	64н	3-пиридил	Б	84 ^в
14	64о	1-нафтил	А	61 ^б , 31 ^в (А), 50 ^в (Б)
15	-	<i>n</i> -пентил	А, Б	-

№	Соединение	R	Метод получения ^а	Выход, %
16	-	4-пиридил	А, Б	-
27	-	антрацен-9-ил	А, Б	-

^а Методы получения: А) CF_3COOH (1 экв.), $CHCl_3$, 25°C, 6 ч; Б) $TsOH$ (0.1 экв.), *о*-ксилол, 114°C, 40 ч; ^б содержание продукта в реакционной смеси согласно данным спектроскопии ¹H ЯМР; ^в выход индивидуального соединения

Как видно из таблицы 2.11, при наличии в *п*-положении ароматического цикла электронодонорных заместителей (пропаргилокси-, гидроксид-, метоксигруппа) наблюдается некоторое увеличение выхода целевых 3-арилиден-1-пирролинов (Таблица 2.11, № 1 и № 3, 6, 12). Наличие электроноакцепторных заместителей, напротив, приводит к его снижению (Таблица 2.11, № 2, 4, 5, 8, 9). Интересно отметить, что в случае имина, содержащего 3-пиридинильный фрагмент, целевое соединение **64н** было получено с достаточно хорошим выходом (Таблица 2.11, № 13), в то время как при наличии в структуре исходного имина 4-пиридинильного фрагмента образования соответствующего продукта не наблюдалось (Таблица 2.11, № 19). Этот факт можно объяснить более выраженным акцепторным влиянием атома азота, расположенного в *п*-положении пиридинового цикла.

Исключением из этого ряда является соединение **64ж**, имеющее в своём составе донорную диметиламиногруппу (Таблица 2.11, № 7). Вероятно, это связано с протонированием атома азота в кислой среде с образованием акцепторного аммониевого фрагмента. Наличие заместителей в *о*-положении ароматического цикла также приводит к заметному снижению выхода целевых соединений (Таблица 2.11, № 10, 11).

При использовании иминов, имеющих в своём составе алкильные заместители, реакция приводит к сложной смеси продуктов, выделить и идентифицировать которые нам не удалось. Причиной неоднозначного протекания реакции в этом случае, видимо, является таутомерия имин-енамин, вызывающая протекание значительного количества побочных процессов.

Отдельно следует отметить лёгкую внутримолекулярную циклизацию имина **8**, имеющего в своём составе фрагмент бензо-18-краун-6 эфира. Так, нами была предпринята попытка осуществить синтез этого соединения взаимодействием альдегида **65** с 4,4-диэтоксидан-1-амином в кипящем бензоле. Согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовал имин **8** наряду со значительными количествами 3-арилиден-1-пирролина **66**. Дальнейшее кипячение реакционной смеси в течении 1 часа

привело к полному исчезновению имина **8** и образованию соединения **66** в качестве единственного продукта реакции (схема 2.51). Причиной столь лёгкой циклизации имина **8**, по-видимому, является наличие двух донорных алкоксильных фрагментов в ароматическом цикле. Катализатором процесса при этом, вероятно, служит соответствующая кислота, присутствующая в исходном альдегиде **65** в следовых количествах.

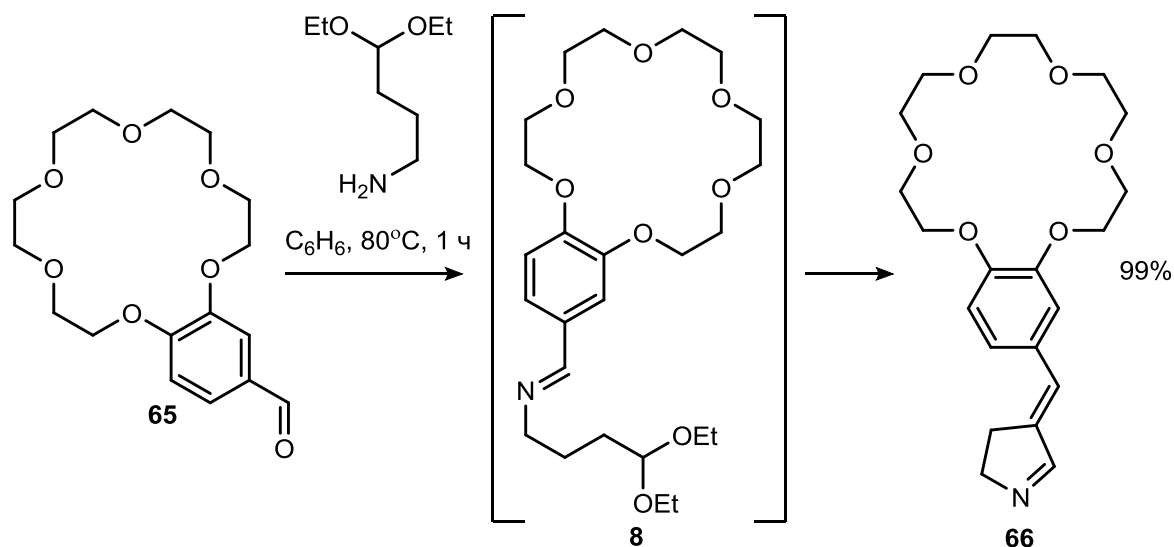


Схема 2.51

Хорошо известно, что атом азота в иминах может выступать в качестве нуклеофила в реакциях с карбокатионами. С учётом этого, образование 3-арилиден-1-пирролинов **64** из *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметаниминов **8** можно объяснить механизмом, показанном на схеме 2.52, I. В соответствии с ранее опубликованными данными [446], первыми стадиями реакции могут быть протонирование атома кислорода этоксильной группы и элиминирование этанола с образованием катиона оксония **A**. В дальнейшем происходит образование соли иминия **Б** путём внутримолекулярной атаки неподелённой электронной пары атома азота на катионный центр. Серия дальнейших превращений приводит к образованию 1-пирролина **В** и производного бензальдегида согласно имеющимся литературным данным [446]. Необходимо подчеркнуть, что необходимым условием протекания реакции по этому механизму является наличие на атоме азота неподелённой электронной пары.

Те же соединения – 1-пирролин **В** и производное бензальдегида – могут образовываться в результате первоначального гидролиза имина и последующей внутримолекулярной циклизации 4,4-диэтоксibuтан-1-аминa **Г** (схема 2.52, II).

Последней стадией реакции в обоих случаях является также ранее описанное [447,448] взаимодействие 1-пирролина **B** с производными бензальдегида, приводящее к конечным соединениям **64**.

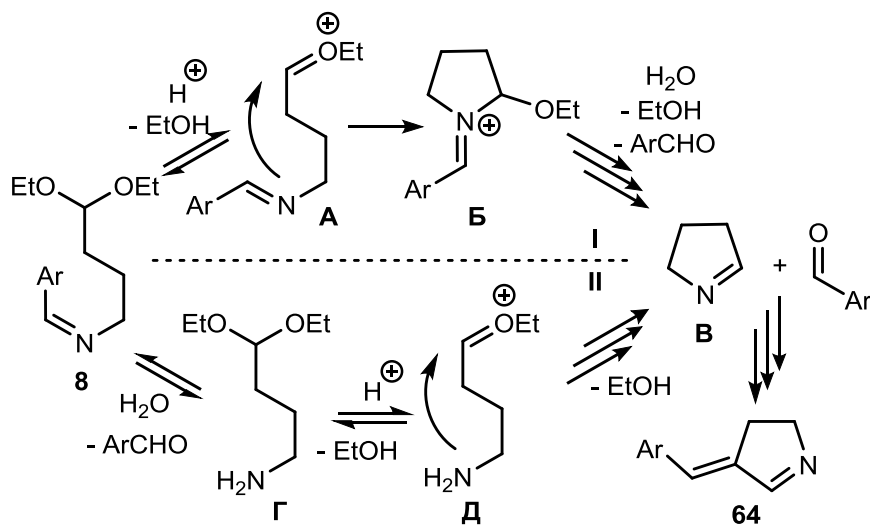


Схема 2.52

Для выбора между предложенными механизмами нами был проведен ряд модельных экспериментов. Во-первых, нами была изучена возможность внутримолекулярной циклизации 4,4-диэтоксипутан-1-амина в подобранных нами условиях реакции. Оказалось, что ни в растворе хлороформа в присутствии трифторуксусной кислоты, ни при кипячении в *o*-ксилоле в присутствии *n*-толуолсульфоновой кислоты образования 1-пирролина из 4,4-диэтоксипутан-1-амина не наблюдается (схема 2.53). Этот факт позволяет исключить из рассмотрения направление II (схема 2.52).

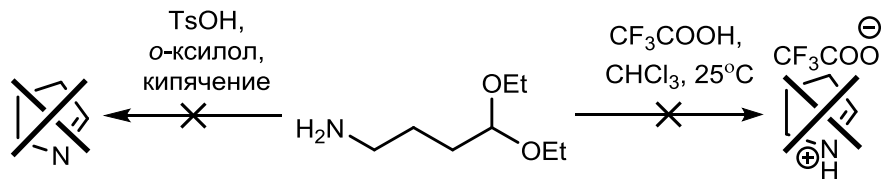


Схема 2.53

На следующем этапе мы изучили возможность образования 3-арилиден-1-пирролинов из 1-пирролина и бензальдегида. Для генерирования 1-пирролина *in situ* нами был использован ранее описанный [449] тример 1-пирролина (1,6,11-триазатетрацикло-[10.3.0.0.^{2,6}0^{7,11}]пентадекан). Несмотря на то, что реакция этого соединения с

бензальдегидами в нейтральной среде ранее была описана [447,448], данные об их взаимодействии в присутствии кислоты в литературе отсутствовали. Оказалось, что в этом случае реакция приводит к образованию сложной смеси продуктов независимо от её условий, образования целевых соединений **64** при этом не наблюдалось (схема 2.54). Эти данные позволяют сделать вывод о невозможности протекания реакции по обоим механизмам, представленным на схеме 2.52.

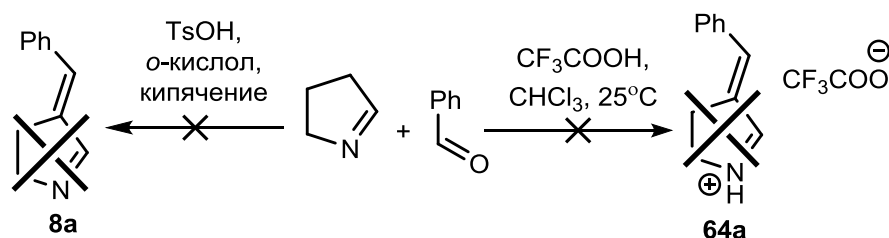


Схема 2.54

Как отмечалось выше, необходимым условием для протекания реакции по механизму, представленному на схеме 2.49, **I**, является наличие на атоме азота неподелённой электронной пары. Нами было решено изучить возможность внутримолекулярной циклизации соли иминия **67**, в которой эта неподелённая электронная пара отсутствует. Однако попытка получить это соединение путём алкилирования имида **8a** метилиодидом неожиданно привела к образованию соли 3-арилиден-1-пирролина **68** (схема 2.55). Несмотря на то, что согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии, искомая соль иминия **67** присутствовала в реакционной смеси, выделить её в индивидуальном виде нам не удалось ввиду её быстрой внутримолекулярной циклизации.

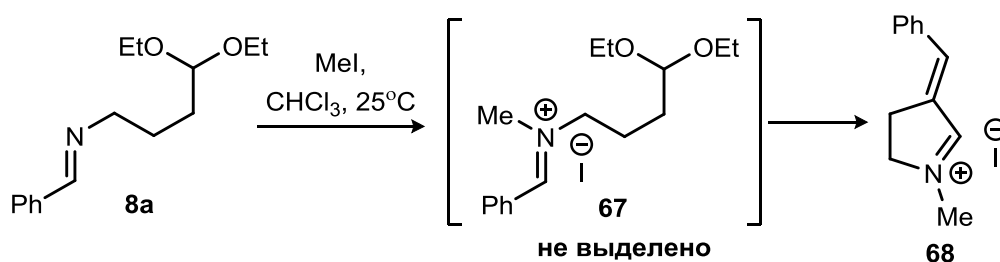


Схема 2.55

Таким образом, совокупность полученных экспериментальных данных свидетельствует о невозможности протекания реакции как по пути **I**, так и по пути **II**, представленных на схеме 2.52.

Учитывая полученные данные, мы предположили, что 3-арилиден-1-пирролины **60** могут образовываться в соответствии с механизмом приведённом на схеме 2.56. На первой стадии реакции происходит образование соли иминия **A** из исходного *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметанимина **8**. Последующее протонирование атома кислорода этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к катиону оксония **Б**. Элиминирование атома водорода из β -положения образовавшейся частицы приводит к производному енола **В**. Дальнейшая внутримолекулярная атака π -электронов кратной связи енола **В** на атом углерода иминиевого фрагмента приводит к циклическому интермедиату **Г**. Совокупность этих стадий является своеобразным внутримолекулярным аналогом реакции Манниха, при этом в качестве аминной/карбонильной компоненты выступает иминогруппа, а в качестве енолизирующей СН-кислоты – ацетальный фрагмент.

Следующую стадию можно рассматривать как внутримолекулярное *инсо*-замещение в ароматическом цикле. При этом становится очевидно, что наличие электронодонорных заместителей в ароматическом цикле должно способствовать перегруппировке, что и наблюдается в действительности. Движущей силой этой перегруппировки, по-видимому, является большая термодинамическая стабильность иминиевого катиона **Д** по сравнению с катионом оксония **Г**.

Дальнейшее протонирование этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к карбокатиону **Ж**. Последняя стадия реакции включает в себя элиминирование протона, приводящее к конечным 3-арилиден-1-пирролинам **64**. Образование при этом исключительно *E*-изомеров конечных продуктов, скорее всего, объясняется их большей термодинамической стабильностью [450].

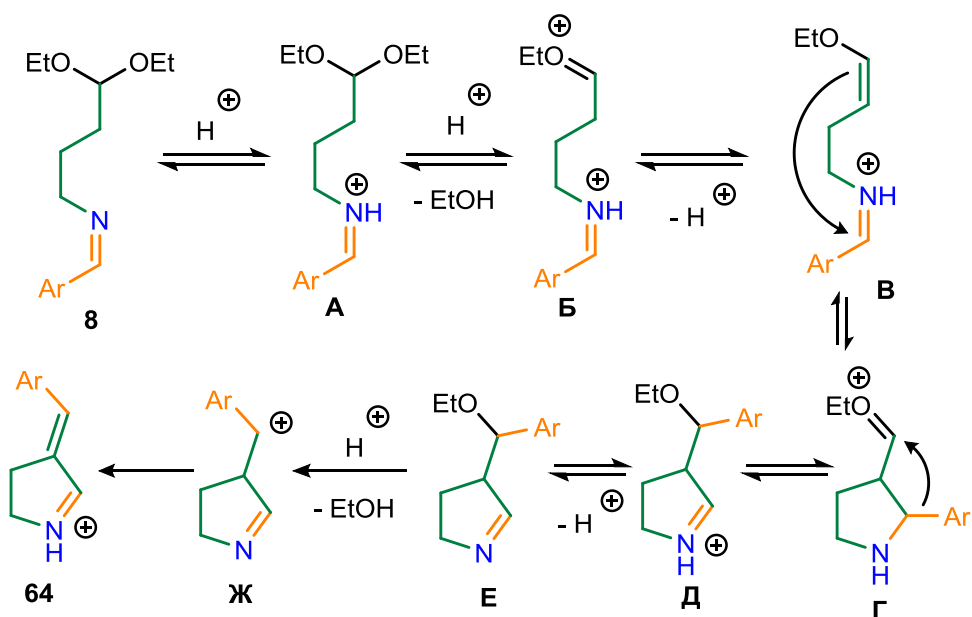


Схема 2.56

Обобщая результаты, полученные на данном этапе исследований, можно сказать, что нами была обнаружена новая, ранее неизвестная кислотно-катализируемая каскадная реакция в ряду *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов, приводящая к образованию 3-арилиден-1-пирролинов. На основе обнаруженной реакции осуществлён синтез широкого круга 3-арилиден-1-пирролинов.

2.3.2. Изучение реакционной способности 3-арилиден-1-пирролинов

3-Арилиден-1-пирролины могут выступать одними из перспективных исходных соединений для синтеза производных пирролидина благодаря наличию в их структуре нескольких реакционных центров – нуклеофильного атома азота, электрофильного атома углерода эндоциклической связи C=N, а также экзоциклической кратной связи C=C [451]. Тем не менее, химия этих соединений до настоящего времени остаётся сравнительно малоизученной, и проведение исследований в этой области представляет большой интерес с точки зрения создания новых, ранее неизвестных структур, потенциально обладающих ценными практическими свойствами.

2.3.2.1. Алкилирование атома азота. Синтез *N*-замещённых солей 3-арилиден-1-пирролиния

Соли 1-пирролиния, содержащие в третьем положении экзоциклическую кратную связь, представляют интерес в связи с широким разнообразием проявляемых ими свойств. Так, 3-илиден-1-пирролиниевый фрагмент входит в состав стероидных алкалоидов

локистероламинов [452], обладающих противогрибковой активностью, а также ланопилинов, способных ингибировать ланостерол-синтазу [453]. Некоторые производные 3-илиден-1-пирролина могут быть использованы в качестве инсектицидов [454]. Особо следует отметить имеющиеся многочисленные сведения о способности соединений этого класса гетероциклов к фотоизомеризации, что позволяет использовать их в качестве молекулярных фотопереключателей [447,455–461].

Для синтеза целевых солей 3-арилиден-1-алкил-1-пирролина нами был применён хорошо известный подход, основанный на взаимодействии иминов с галогеналканами. В качестве исходного соединения был использован (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **69**. На первом этапе нами было изучено влияние условий на протекание реакции соединения **69** с бромэтаном (температура, растворитель, время, соотношение реагентов). Наиболее оптимальным оказалось кипячение пирролина **69** с двумя эквивалентами бромэтана в течении 40 часов в изопропиловом спирте, при этом выход соли пирролина **70a** составил 71%. На следующем этапе мы изучили влияние структуры алкилбромидов на протекание реакции. Для этого (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **69** был вовлечён в реакцию с 1-бромбутаном и бензилбромидом [462]. Продуктами реакции оказались соли **70б,в**, выход которых составил 80 и 95%, соответственно (схема 2.57). Использование соответствующих алкилхлоридов также приводит к образованию целевых соединений, однако выходы продуктов в этом случае гораздо ниже, что хорошо согласуется с известным рядом реакционной способности алкилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения.

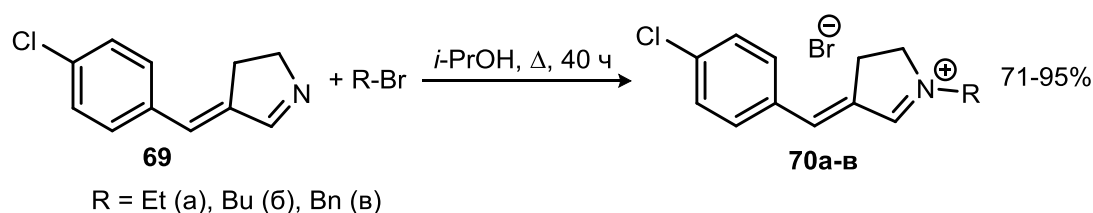


Схема 2.57

Дальнейшие исследования показали, что взаимодействие 1-пирролина **69** с 1,3-бис(бромметил)бензолом в соотношении 2:1 в кипящем изопропиловом спирте также приводит к образованию соли **71**, содержащей два гетероциклических фрагмента, с выходом 97% (схема 2.58). Следует отметить, что попытки провести эту реакцию селективно, с замещением лишь одного атома брома, успехом не увенчались.

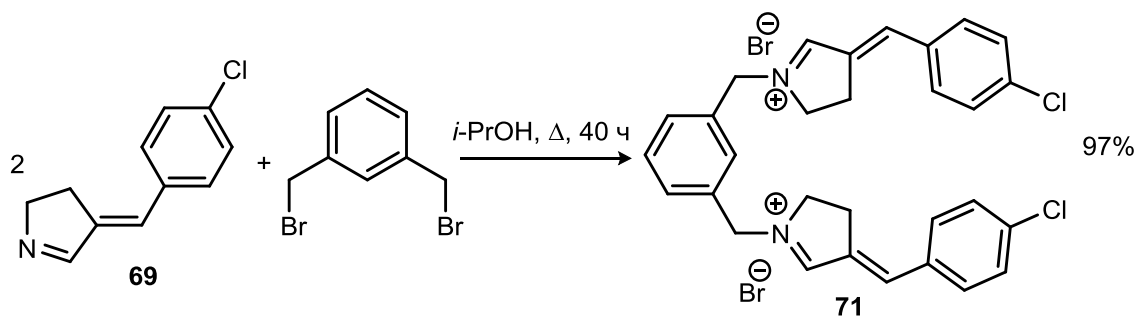


Схема 2.58

Таким образом, было показано, что (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **69** вступает в реакцию с различными бромалканами – бромэтаном, 1-бромбутаном, бензилбромидом и 1,3-бис(бромметил)бензолом, с образованием новых солей 1-пирролиния.

2.3.2.2 Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с *C*-нуклеофилами

2-Замещенные пирролидины являются весьма перспективным классом соединений с точки зрения их биологической активности. В качестве примеров биологически активных соединений этого типа могут быть приведены хорошо известные алкалоид никотин и аминокислота пролин, алкалоиды гигрин и норгигрин – производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, и множество других. Кроме того, за последние несколько лет появился целый ряд различных препаратов, включающих в себя 2-(гетеро)арильный фрагмент – противовирусные препараты Велпатасвир (Velpatasvir) [463], Даклатасвир (Daclatasvir) [22], противораковые препараты Акалабрутиниб (Acalabrutinib) [23] и Ларотректиниб (Larotrectinib). Таким образом, разработка новых подходов к синтезу этого класса соединений приобретает все большее значение.

3-Арилиден-1-пирролины благодаря своей стабильности и наличию реакционноспособной иминной группы являются перспективными исходными соединениями для синтеза 2-замещенных пирролидинов. Тем не менее, их реакции с *C*-нуклеофилами остаются практически неизученными и до настоящего момента были представлены лишь единичными публикациями.

2.3.2.2.1. Реакции 3-арилиден-1-пирролинов с фенолами. Синтез 2-арилпирролидинов

Первоначально, нами было изучено взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **64** с фенолами [464]. Выбор фенолов в качестве *C*-нуклеофилов был обусловлен их высокой реакционной способностью в реакциях электрофильного замещения.

На примере соли 3-арилиден-1-пирролиния **64a** и 4-хлоррезорцина нами было изучено влияние условий этой реакции на её протекание и синтетический результат. (схема 2.59, таблица 2.12).

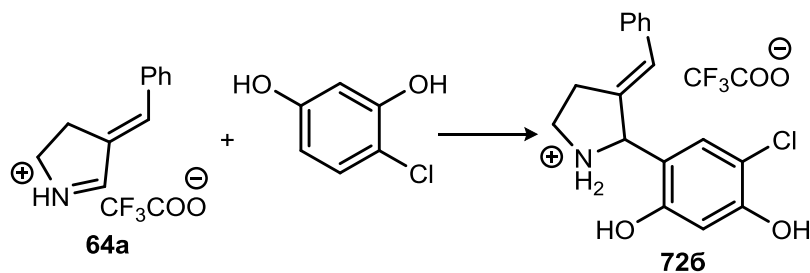


Схема 2.59

Таблица 2.12 Оптимизация условий реакции соли 3-арилиден-1-пирролиния **64a** с 4-хлоррезорцином.

№	Растворитель	Температура	Время реакции, ч	Выход, %
1	CHCl ₃	25°C	12	- ^a
2	CHCl ₃	кипячение	12	65
3	CHCl ₃	кипячение	24	72
4	CHCl ₃	кипячение	48	74
5	EtOH	кипячение	24	- ^a
6	C ₆ H ₆	кипячение	24	- ^a
7	<i>i</i> -PrOH	кипячение	24	- ^a
8	<i>o</i> -ксилол	кипячение	24	- ^a

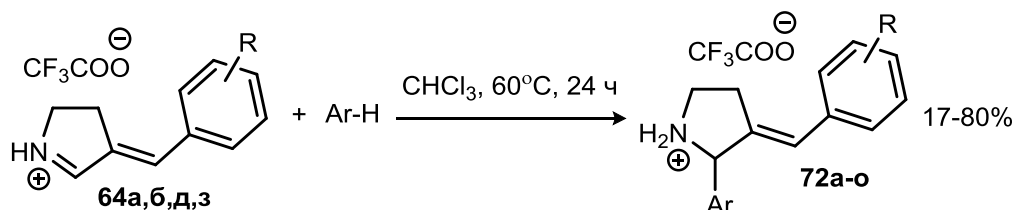
^a Реакция не протекала

Как видно из таблицы 2.12, проведение реакции в протонодонорных и неполярных растворителях не привело к успеху (Таблица 2.12, № 5-8). Не наблюдалось образования продукта и при взаимодействии соли 1-пирролиния **64a** с 4-хлоррезорцином в хлороформе при комнатной температуре (Таблица 2.12, № 1). Повышение температуры позволило получить 2-арилпирролидин **726** с выходом 65% (Таблица 2.12, № 2). Наиболее оптимальным оказалось кипячение реагентов в течении 24 часов в хлороформе, выход

пирролидина **72б** при этом составил 72% (Таблица 2.12, № 3). Дальнейшее увеличение времени существенного влияния на выход продукта не оказало (Таблица 2.12, № 4).

На следующем этапе мы расширили круг используемых в этой реакции фенолов и 3-арилиден-1-пирролинов **64** (схема 2.60). Установлено, что взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **64а,б,д,з** с 2-нафтолом, 4-хлоррезорцином, сесамолом во всех случаях приводит к образованию производных 2-арилпирролидина **72а-з**.

Представлялось также интересным изучить реакцию солей 1-пирролиния с 2-метилрезорцином и пирогаллолом, содержащими два реакционноспособных положения в молекуле. Основываясь на ранее полученных результатах [316,465], мы предполагали, что наличие двух реакционноспособных положений в молекуле фенола позволит получить соединения, которые содержат в своём составе два пирролидиновых фрагмента. Однако в данном случае реакция привела к образованию 2-арилпирролидинов **72и-о**, содержащих только один пирролидиновый цикл, даже при использовании двухкратного избытка соли 3-арилиден-1-пирролиния **64** (схема 2.58). Структура всех полученных соединений была подтверждена данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, состав – данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

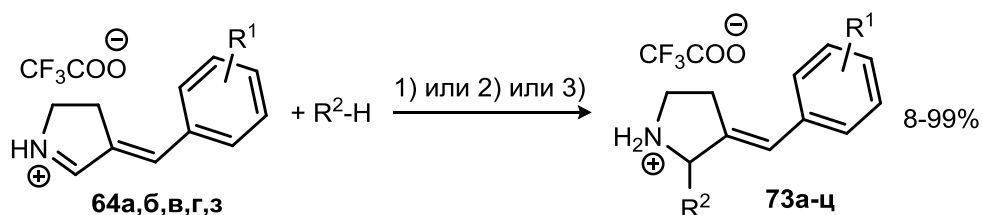


R = H, Ar = 2-гидроксинафт-1-ил (а);
 R = H, Ar = 2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (б);
 R = H, Ar = 2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (в);
 R = 4-Cl, Ar = 2-гидроксинафт-1-ил (г);
 R = 4-Cl, Ar = 2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (д);
 R = 4-Cl, Ar = 2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (е);
 R = 3-F, Ar = 2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (ж);
 R = 4-Br, Ar = 2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (з);
 R = H, Ar = 2,4-дигидрокси-3-метилфенил (и);
 R = H, Ar = 2,3,4-тригидроксифенил (к);
 R = 4-Cl, Ar = 2,4-дигидрокси-3-метилфенил (л);
 R = 4-Cl, Ar = 2,3,4-тригидроксифенил (м);
 R = 3-F, Ar = 2,4-дигидрокси-3-метилфенил (н);
 R = 3-F, Ar = 2,3,4-тригидроксифенил (о)

Схема 2.60

2.3.2.2.2. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с гетероциклическими соединениями. Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов

На следующем этапе исследований мы применили отработанный на фенолах подход к синтезу 2-(гетеро)арилпирролидинов (схема 2.61) [466]. Предварительные эксперименты с использованием в качестве модельных соединений соли 3-арилиден-1-пирролиния **64б** и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она показали, что в данном случае наиболее оптимальным является проведение реакции в хлороформе при комнатной температуре.



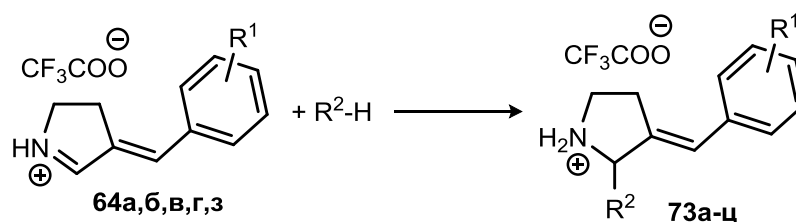
1) CHCl ₃ , 25°C, 24 ч,	R ¹ = H, R ² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (а);
2) CHCl ₃ , Δ, 24 ч,	R ¹ = 4-Cl, R ² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (б);
3) C ₆ H ₆ , Δ, 24 ч	R ¹ = 4-OMe, R ² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (в);
	R ¹ = 4-NO ₂ , R ² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (г);
	R ¹ = 3-F, R ² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (д);
	R ¹ = H, R ² = 4-гидроксикумарин-3-ил (е);
	R ¹ = 4-Cl, R ² = 4-гидроксикумарин-3-ил (ж);
	R ¹ = 4-NO ₂ , R ² = 4-гидроксикумарин-3-ил (з);
	R ¹ = 3-F, R ² = 4-гидроксикумарин-3-ил (и);
	R ¹ = H, R ² = индол-3-ил (к);
	R ¹ = 4-Cl, R ² = индол-3-ил (л);
	R ¹ = 4-OMe, R ² = индол-3-ил (м);
	R ¹ = 3-F, R ² = индол-3-ил (н);
	R ¹ = H, R ² = пиррол-2-ил (о);
	R ¹ = 4-Cl, R ² = пиррол-2-ил (п);
	R ¹ = 4-OMe, R ² = пиррол-2-ил (р);
	R ¹ = 3-F, R ² = пиррол-2-ил (с);
	R ¹ = H, R ² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (т);
	R ¹ = 4-Cl, R ² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (у);
	R ¹ = 4-OMe, R ² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (ф);
	R ¹ = 4-NO ₂ , R ² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (х);
	R ¹ = 3-F, R ² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (ц)

Схема 2.61

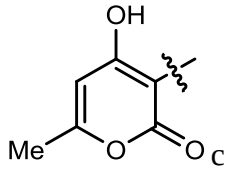
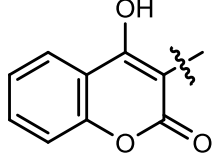
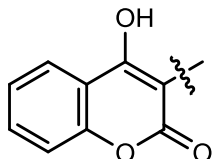
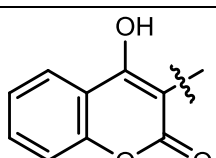
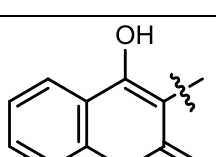
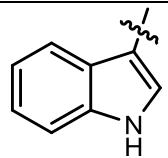
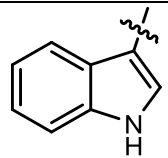
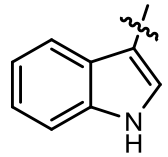
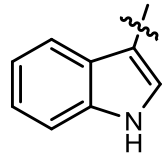
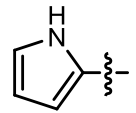
Затем нами было изучено влияние заместителей в ароматическом фрагменте исходной соли 1-пирролиния на протекание реакции на примере 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (Таблица 2.13, № 1-5). Наличие электронодонорной метоксильной группы

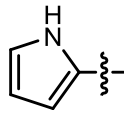
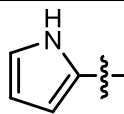
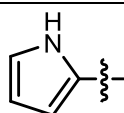
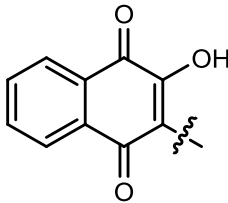
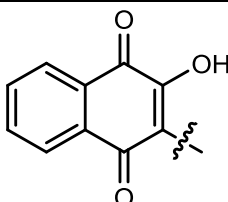
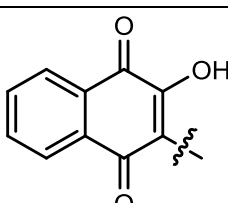
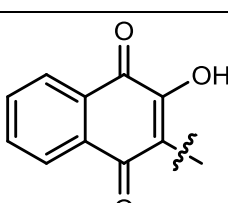
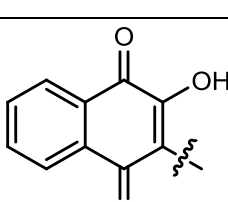
позволило получить соединение **73в** с достаточно хорошим выходом, так же, как и наличие атомов хлора и фтора (Таблица 2.13, № 2, 5). В то же время, наличие электроноакцепторной нитрогруппы привело к образованию целевого пирролидина **73г** с выходом всего 8%, при этом в реакционной смеси присутствовало значительное количество непрореагировавшего исходного соединения **64г** (Таблица 2.13, № 4). Мы предположили, что низкий выход соединения **73г** может быть связан не с низкой реакционной способностью соли пирролиния **64г**, а с её весьма плохой растворимостью. Таким образом, скорость-определяющей стадией реакции становится не взаимодействие соли **64г** с нуклеофилом, а её растворение в реакционной смеси. Действительно, увеличение времени реакции до 3-х месяцев позволило несколько увеличить выход пирролидина **73г**. Тем не менее, в реакционной смеси по-прежнему присутствовало значительное количество исходного соединения **64г**, и достигнуть выхода целевого продукта более 20% нам не удалось.

Таблица 2.13 Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов **73а-ц**



№	Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
1	73а	H		79 ^a
2	73б	4-Cl		90 ^a
3	73в	4-OMe		84 ^a
4	73г	4-NO ₂		8 ^a

№	Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
5	73д	3-F		81 ^a
6	73е	H		18 ^a
7	73ж	4-Cl		28 ^a
8	73з	4-NO ₂		22 ^a
9	73и	3-F		22 ^a
10	73к	H		83 ^б
11	73л	4-Cl		91 ^б
12	73м	4-OMe		45 ^б
13	73н	3-F		76 ^б
14	73о	H		82 ^б

№	Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
15	73п	4-Cl		86 ^B
16	73р	4-OMe		85 ^B
17	73с	3-F		85 ^B
18	73т	H		97 ^a
19	73у	4-Cl		99 ^a
20	73ф	4-OMe		62 ^a
21	73х	4-NO ₂		23 ^a
22	73ц	3-F		61 ^a

^a. Условия реакции: CHCl₃, 25°C, 24 ч ^б условия реакции: CHCl₃, кипячение, 24 ч; ^в условия реакции: бензол, кипячение, 24 ч

В дальнейшем нами был расширен ряд использованных C-нуклеофилов. Бензоаннелированный аналог гидрокси-2H-пиран-2-она, 4-гидрокси-2H-хромен-2-он,

оказался значительно менее реакционноспособным, и выход пирролидинов **73е-и** не превышал 20-30% (Таблица 2.13, № 6-9). Взаимодействие индола с солями 1-пирролиния **64** при комнатной температуре также привело к образованию целевых соединений **73к-н**, хотя и с низким выходом. Тем не менее, кипячение реагентов в хлороформе позволило значительно его повысить (Таблица 2.13, № 10-13). Пиррол оказался ещё менее реакционноспособным, получить искомые 2-(пиррол-2-ил)пирролидины **73о-с** удалось только при длительном кипячении реагентов в бензоле (Таблица 2.13, № 14-17). Соединения **73г-ц** были получены взаимодействием солей пирролиния **64** с 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном в хлороформе при комнатной температуре (Таблица 2.13, №18-22).

Следует отметить, что и пиррол, и индол являются основаниями и способны депротонировать исходные соли 1-пирролиния **64** с образованием равновесной смеси соответствующего 1-пирролина, соли 1-пирролиния и соли пиррола (индола). Это снижает как электрофильность иминного атома углерода в 1-пирролинах, так и нуклеофильность самих гетероциклов, что может объяснять сравнительно низкую реакционную способность пиррола и индола. Различие в реакционной способности пиррола и индола также может быть приписано более высокой основности пиррола.

Таким образом, в результате проведённых исследований нами был разработан удобный метод синтеза 2-(гетеро)арилпирролидинов, имеющих в своём составе экзоциклическую кратную связь, на основе реакции солей 3-арилиден-1-пирролиния с ароматическими и гетероароматическими C-нуклеофилами.

2.3.2.2.3. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с карбонильными соединениями. Синтез 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов

Реакция Манниха является одним из весьма распространённых способов создания новой связи C-C. Следует отметить, что полученные нами соли 3-арилиден-1-пирролиния **64** являются аналогами интермедиатов реакции Манниха – солей иминия. С учётом этого, представляло интерес изучить взаимодействие солей 1-пирролиния **64** с карбонильными соединениями. Мы предполагали, что результатом этой реакции будут производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она. Следует отметить, что этот структурный фрагмент входит в состав целого ряда пирролидиновых алкалоидов – норгигрина [467], гигрина [468], русполинона [469,470], кускогигрина и дигидрокускогрина [471,472].

На первом этапе исследования нами были проведён подбор оптимальных условий проведения реакции на примере модельной реакции между солью 1-пирролиния **64б** и ацетоном (схема 2.62) [473].

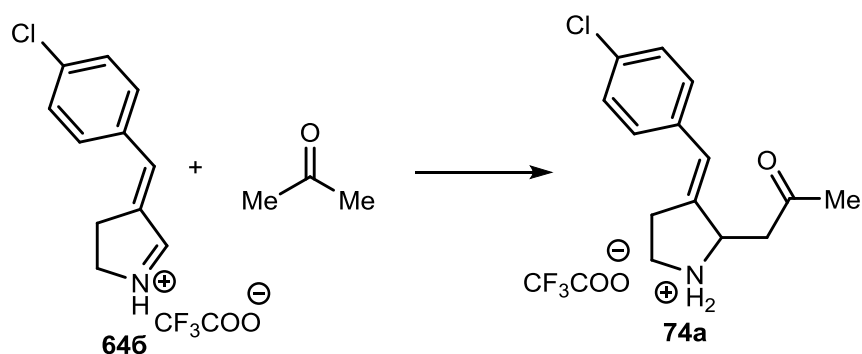


Схема 2.62

Данные о варьировании растворителя, катализатора, температуры и времени реакции, а также выходы целевого соединения приведены в таблице 2.14. Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, растворение исходного соединения **646** в абсолютном ацетоне и его перемешивание при комнатной температуре в течение 48 часов приводит к образованию целевого соединения **74a** с выходом всего лишь 3% (Таблица 2.14, № 1). Кипячение раствора соли 1-пирролина **646** в абсолютном ацетоне в течение 72 часов приводит к незначительному увеличению выхода соединения **74a** (Таблица 2.14, № 2). При использовании влажного растворителя образования целевого соединения **74a** вовсе не наблюдалось (Таблица 2.14, № 5, 6). Использование в качестве катализатора кислот Льюиса также не привело к образованию целевого соединения в сколь-нибудь значимых количествах (Таблица 2.14, № 3, 4). Наиболее оптимальным оказалось проведение реакции исходного 1-пирролина **646** с избытком ацетона в гексане при комнатной температуре, позволившее получить целевое соединение **74a** с выходом 73% (Таблица 2.14, № 7).

Таблица 2.14 Оптимизация условий реакции соли 3-арилиден-1-пирролина **646** с ацетоном

№	Растворитель	Катализатор	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход, %
1	Ацетон (абс.)	-	25	48	~3
2	Ацетон (абс.)	-	56	72	~7
3	Ацетон (абс.)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 экв.)	56	240	-
4	Ацетон (абс.)	Al_2O_3 (10% масс.)	56	72	~6

№	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход, %
5	Ацетон	-	56	72	-
6	Ацетон	силикагель (10% масс.)	56	72	~10
7	Ацетон, гексан	-	25	1	73

В дальнейшем было установлено, что аналогичным образом, с образованием производных 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов **74а-г**, взаимодействуют с ацетоном и другие 3-арилиден-1-пирролины (схема 2.63). Целевые соединения были выделены с выходами 73-79%. Структура полученных соединений была подтверждена данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

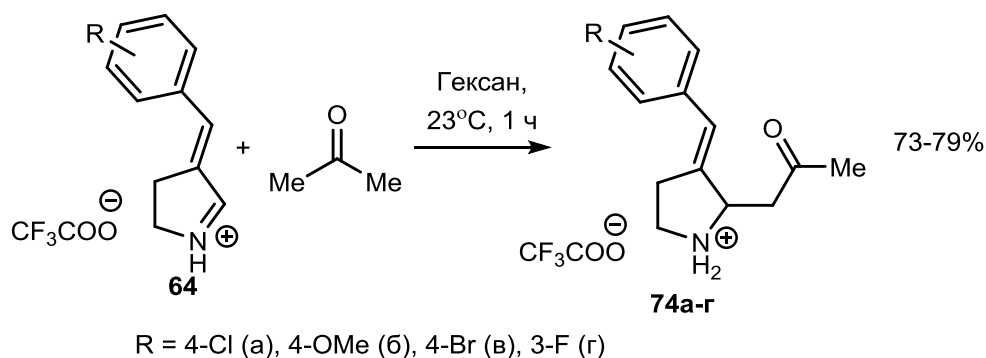


Схема 2.63

Структура соединения **74в** (номер CCDC 1544117) была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.18).

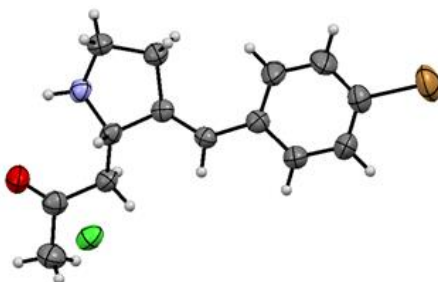


Рисунок 2.18 Структура соединения **74в** в кристалле согласно данным РСА

Таким образом, нами был разработан удобный и эффективный метод синтеза 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов – аналогов алкалоидов гигрина и норгигрина,

основанный на взаимодействии солей 3-арилиден-1-пирролина с ацетоном. Преимуществами предложенного подхода являются мягкие условия реакции, высокий выход целевых соединений.

Обобщая полученные в ходе проведённых исследований результаты, можно сказать что нами были впервые изучены реакции 3-арилиден-1-пирролинов с различными С-нуклеофилами (фенолами, гетероциклическими соединениями, ацетоном) и разработаны подходы к синтезу ранее неизвестных 2-арил-, 2-гетероарил-3-арилиденпирролидинов, а также 1-(3-арилиденпирролидин-2-ил)пропан-2-онов.

2.4. Синтез 2,3-дизамещённых хинолинов и производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она

В предыдущем разделе представлены данные о циклизации *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)аминов, содержащих два электрофильных центра, продуктами которой являются новые 3-арилиден-1-пирролины. Поэтому на следующем этапе мы решили изучить реакции ацеталей содержащих два нуклеофильных центра, что, как мы предполагали, может открыть путь к получению новых гетероциклических систем (схема 2.64). В качестве таких ацеталей можно использовать производные 4,4-диэтоксипропан-2-ина, содержащие у атома азота арильные заместители. При этом нуклеофильными центрами являются атом азота и фенильный фрагмент.

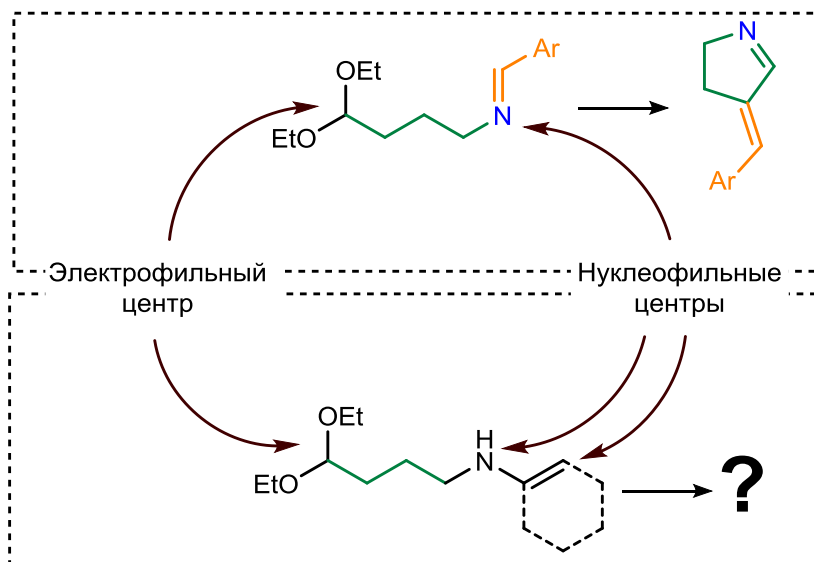


Схема 2.64

Для того, чтобы получить исходный *N*-(4,4-диэтоксипропан-2-ил)анилин **77** мы осуществили взаимодействие 4-хлор-1,1-диэтоксипропана **75** с анилином в кипящем

ацетонитриле. Оказалось, что в этих условиях, образуется гетероциклическое соединение – производное хинолина **76a**, вместо ожидаемого *N*-(4,4-диэтоксипентил)анилина [474]. Однако выделить хинолин **76a** удалось лишь с низким выходом (схема 2.65).

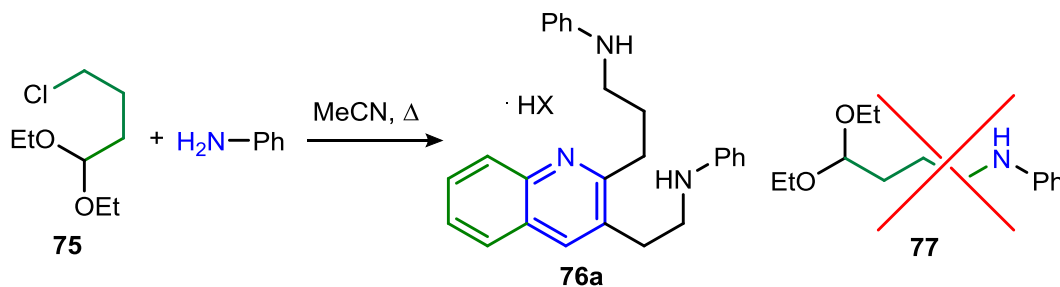


Схема 2.65

Хинолины являются одним из наиболее привлекательных классов гетероциклических соединений, поскольку входят в состав многих биологически активных соединений [475–477]. В качестве примера можно привести Босутиниб [478] используемый для лечения миелолейкоза, Хлорохин [479] – это лекарство, которое в основном используется для профилактики и лечения малярии. Весьма интересно, что он также изучается для лечения COVID-19 [480–482].

Благодаря широкому спектру активности было разработано несколько основных методов синтеза конденсированных производных пиридина [483]. Одним из традиционных методов получения хинолинов является реакция Дёбнера-Миллера. Синтез 2,3-дизамещенных хинолинов по реакции Дёбнера-Миллера, основан на конденсации анилинов с алифатическими альдегидами катализируемая как кислотами Льюиса [484], так и Брэнстеда [485]. Первой стадией реакции является взаимодействие анилина с альдегидом, что приводит к имину. Имин в свою очередь реагирует с енолом, образующимся за счёт кето-енольной таутомерии, с образованием оксониевого катиона. Внутримолекулярная циклизация оксониевого катиона приводит к промежуточному 1,2-дигидрохинолину, который окисляется кислородом воздуха с образованием 2,3-дизамещённого хинолина (схема 2.66).

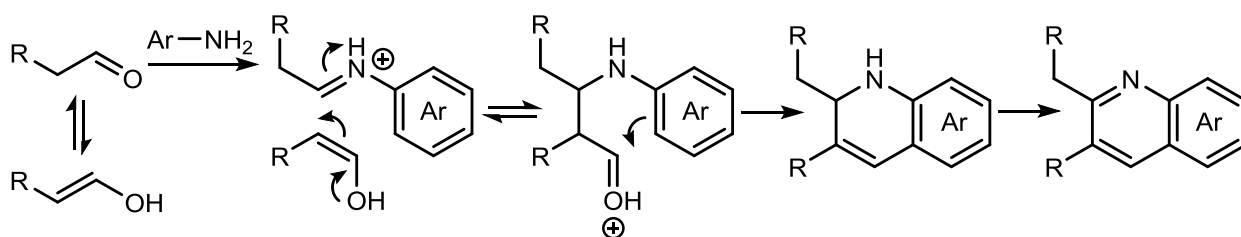


Схема 2.66

Поскольку нам удалось выделить хинолин **76a** с низким выходом, мы решили сосредоточить наше внимание на оптимизации условий этой реакции (схема 2.67). При комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии трифторуксусной кислоты реакция не протекала (Таблица 2.15, № 1). Однако при кипячении нами наблюдалось образование смеси соединений **76a**, **77a**, **78a**, с преимущественным содержанием хинолина **76a** (Таблица 2.15, № 2). Проведение реакции без трифторуксусной кислоты позволило выделить хинолин **76a** с выходом 49%. Однако в реакционной смеси увеличилось содержание соединений **77a**, **78a** (Таблица 2.15, № 3). Далее мы изучили влияние температуры и природы растворителя на выход продукта. Замена ацетонитрила на диоксан так же привела к умеренным выходам (Таблица 2.15, № 4,5). Увеличение количества анилина привело к образованию соединения **76a** с выходом 46% и резкому увеличению его содержания в реакционной смеси (Таблица 2.15, № 6). Увеличение количества анилина до 3 экв., а ацетала до 2 экв. привело к увеличению содержания хинолина **76a** в реакционной смеси, что позволило выделить его с выходом 75% (Таблица 2.15, № 7). Дальнейшее варьирование соотношения реагентов не привело к увеличению выхода продукта, поэтому эти условия были приняты за оптимальные.

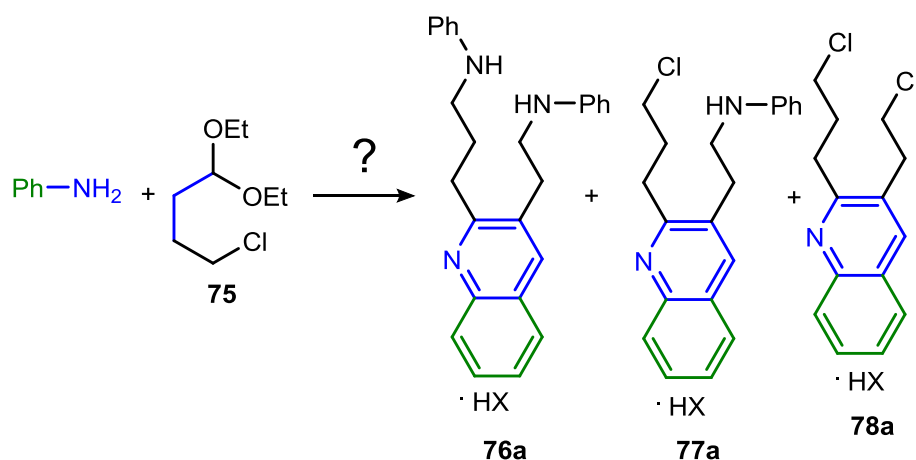


Схема 2.67

Таблица 2.15 Оптимизация условий реакции соли 4-хлор-1,1-диэтоксидан 75 с анилином

№	Соотношение (экв) PhNH ₂ :75:CF ₃ COOH	Растворитель, температура	Соотношение ^a хинолинов 76a : 77a : 78a	Выход ^б 76a (%)
1	1 : 2 : 1	MeCN, 23 °C	0 : 0 : 0	0

2	1 : 2 : 1	MeCN, Δ	22 : 1 : 6	25
3	1 : 2 : -	MeCN, Δ	6 : 1 : 1.7	49
4	1 : 2 : 1	1,4-диоксан, Δ	5.7 : 1 : 1.4	40
5	1 : 2 : -	1,4- диоксан, Δ	9 : 1.4 : 1	22
6	1 : 1 : -	1,4- диоксан, Δ	80 : 8 : 1	46
7	3 : 2 : -	1,4- диоксан, Δ	75 : 1 : 1	75

^a содержание продукта в реакционной смеси согласно данным спектроскопии ¹H ЯМР

^b выход индивидуального соединения

В оптимизированных условиях реакция была распространена на различные субстраты, чтобы изучить возможности этого подхода (схема 2.68). Анилины, замещенные в *n*-положении либо электронодонорными, либо электроноакцепторными группами, реагируют с 4-хлор-1,1-диэтоксипутаном **75** с образованием соответствующих хинолинов **76а-д**. Выходы варьировались от 40 до 75%. В качестве побочных продуктов образовывались соединения **77**, некоторые из которых удалось выделить в индивидуальном виде. Следует отметить, что в случае *n*-анизидина, хинолин **76е** не удалось выделить, в то время как монозамещённый аддукт **77е** удалось выделить с выходом 28%. При этом какой либо закономерности выхода продукта от структуры анилина не наблюдается.

Наличие заместителей в молекуле анилина в *орто*- или *мета*-положении способствовало образованию либо хинолинов **76**, либо **77**. Весьма примечательно, что наличие в *мета*-положении анилина метильной группы, а в *орто*-положении атома фтора способствует образованию преимущественно монозамещённых аддуктов **77ж**, **77и**, **77к**. Только в случае использования 2-изопропиланилина удалось выделить дизамещённый аддукт **76з**.

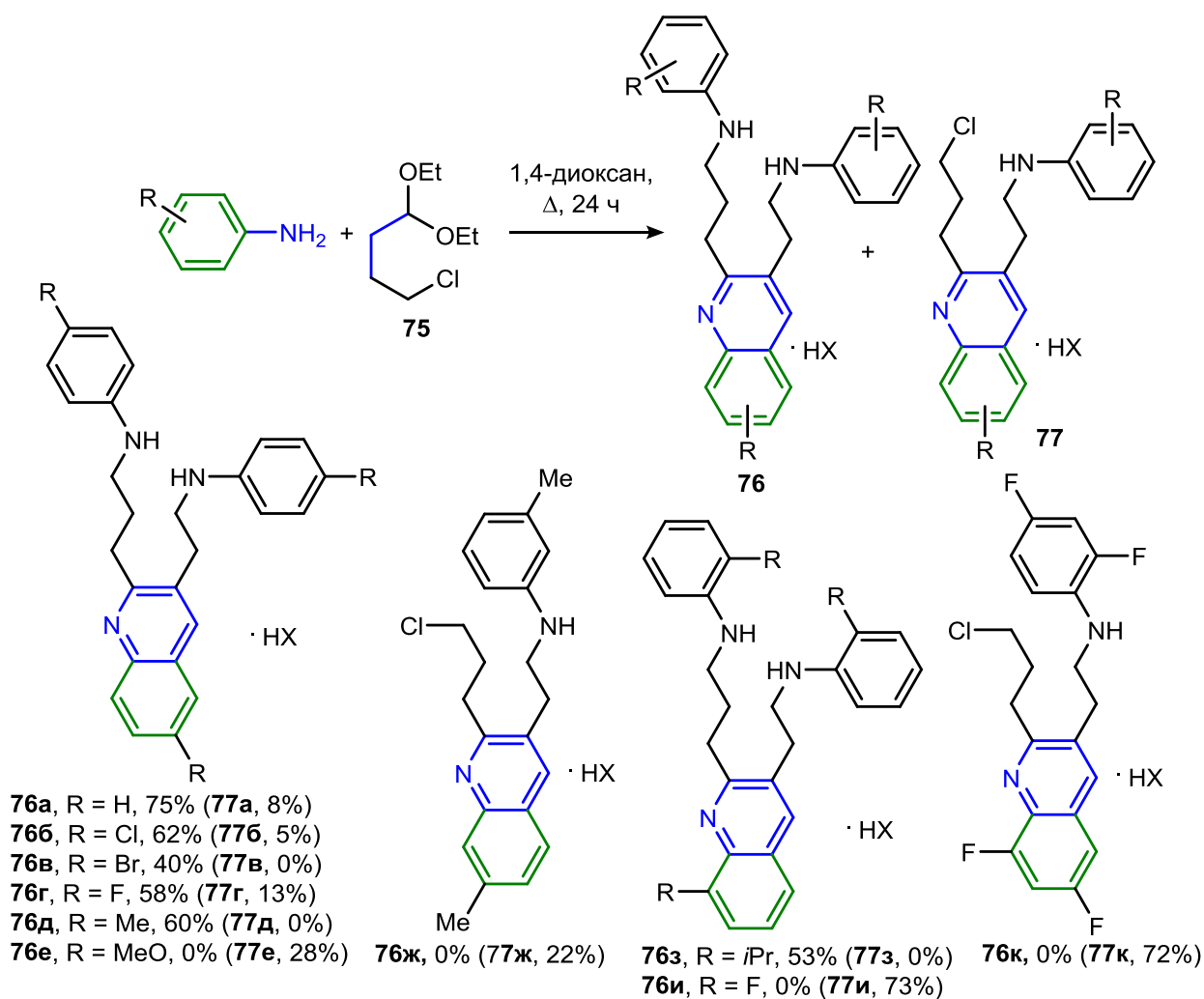


Схема 2.68

Строение полученных соединений **76** и **77** подтверждено данными 2D ЯМР-спектроскопии (COSY, HSQC(^1H - ^{13}C), HMBC(^1H - ^{13}C) HMBC(^1H - ^{15}N)). На рисунке 2.19 изображены ключевые взаимодействия в соединении **76в**. Наличие в пиридиновом фрагменте полученных хинолинов двух заместителей легко подтверждается с помощью COSY спектров. Положение *N*-этиланилинового фрагмента в хинолиновом цикле подтверждается наличием кросс-пиков в HMBC(^1H - ^{13}C) спектре между атомами водорода терминальной метиленой группы алкильного заместителя и атомом углерода в третьем положении. Положение *N*-пропиланилинового фрагмента подтверждается наличием кросс-пиков в HMBC(^1H - ^{15}N) спектре между протонами терминальной метиленовой группы алкильного заместителя и хинолиновым атомом азота, а так же кросс-пиками между протонами терминальной метиленовой группы алкильного заместителя и атомом углерода во втором положении в HMBC(^1H - ^{13}C) спектре (Рисунок 2.19).

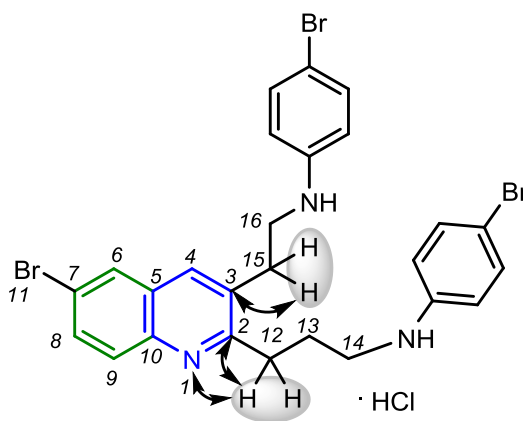


Рисунок 2.19 Определение структуры соединения **76в**. Ключевые кросс-пики в спектре ^1H - ^{13}C HMBC указаны стрелками

Следующим этапом наших исследований являлось расширение круга ацеталей, вступающих во взаимодействие анилинами, с целью изучения возможности варьирования алкильного заместителя во втором и третьих положениях гетероциклического кольца. При кипячении в диоксане в присутствии трифторуксусной кислоты 4-броманилина и *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфониламида **4a**, продукт не образовывался. К нашему удивлению в качестве основного продукта был выделен продукт самоконденсации сульфониамида **4a** (2*R*,2'*R*)-2,2'-оксибис(1-(фенилсульфонил)пирролидин) **79** в виде одного диастереомера с выходом 48% (схема 2.69). С небольшим выходом удалось выделить гетероцикл **80**, в виде смеси диастереомеров (1 : 6.7), который является вероятно промежуточным продуктом на пути образования хинолинов.

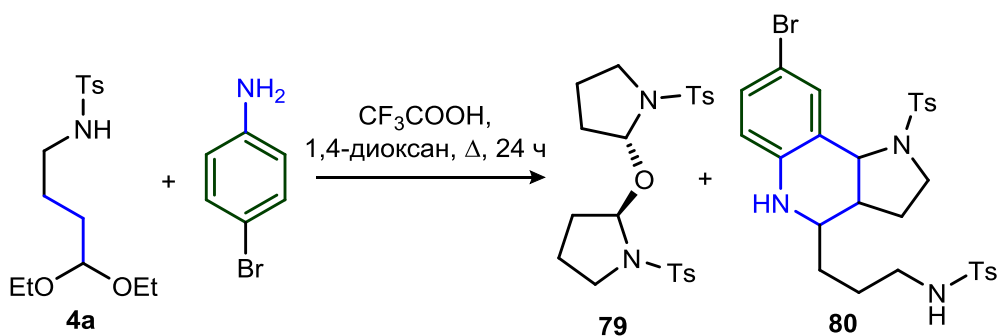


Схема 2.69

Структура соединения **80** (номер CCDC 2160543) установлена данными РСА (Рисунок 2.20).

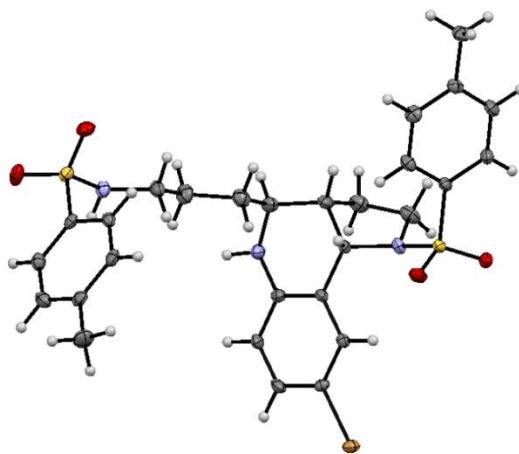


Рисунок 2.20 Структура соединения **80** в кристалле согласно данным РСА

Замена трифторуксусной кислоты на эфират трехфтористого бора, который часто используется в реакциях ацеталей с нуклеофилами [486–488], привела к хинолину **81** (схема 2.70). Весьма примечательно, что при кипячении соединения **80** в толуоле в присутствии эфирата трехфтористого бора удалось так же выделить хинолин **81** с выходом 81%. Этот факт говорит о том, что сульфонамид **80** является промежуточным соединением в синтезе хинолина **81**.

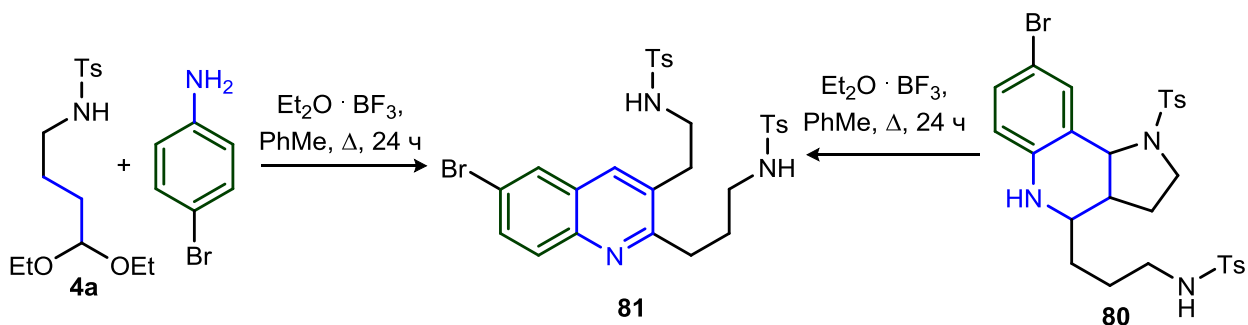


Схема 2.70

Взаимодействие ацеталей **82** и **83** с 4-броманилином не привело к образованию хинолинов. Следует отметить, что ацетали **82** и **83** не способны образовывать производные пирролидина (схема 2.71).

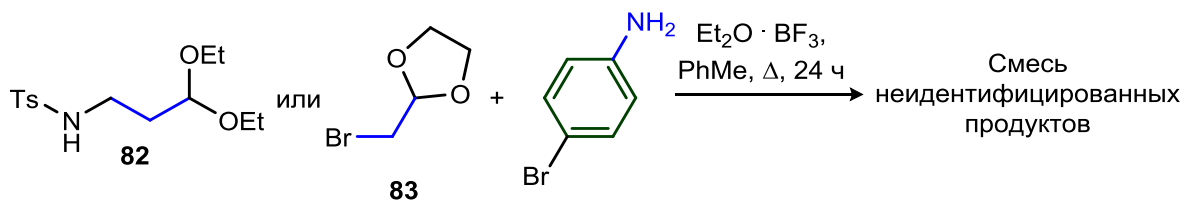


Схема 2.71

С учетом полученных данных, нами был предположен механизм образования конденсированных производных пиридина **76**, приведенный на схеме 2.72. В случае хлорзамещенного ацетала **75** первой стадией реакции является его взаимодействие с ароматическим амином, приводящее к производному 4,4-диэтоксипирролин-1-амин **А**. Выделяющийся при этом хлороводород служит катализатором дальнейшей внутримолекулярной циклизации соединения **А** в соответствии с механизмом, описанным нами ранее [347]. Аналогичным образом протекает внутримолекулярная циклизация ацеталей **4** (схема 2.72, I). Отметим, что в этом случае дополнительно требуется использование кислотного катализатора. Первоначальными продуктами внутримолекулярной циклизации являются 2-этоксипирролидины **Б**. 2-Этоксипирролидины **Б** в присутствии кислот могут элиминировать молекулу этанола с образованием катиона пирролиния **В**, который, в свою очередь, может подвергаться депротонированию, приводящему к енамину **Г**.

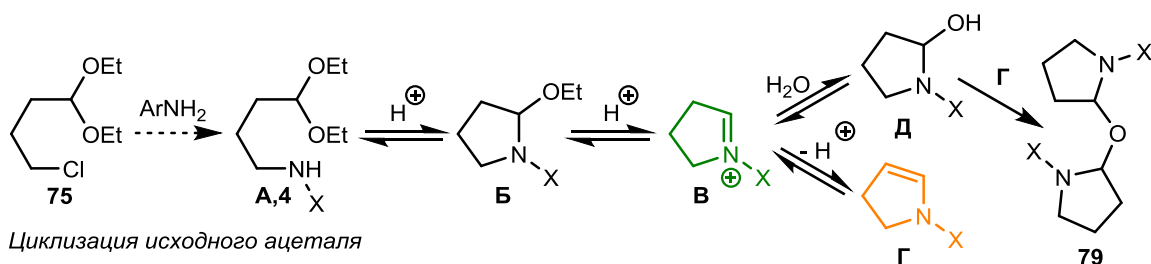
В дальнейшем катион пирролиния **В** может вступать во взаимодействие с атомом азота амина, приводящее к интермедиату **Е** (схема 2.72, II). Последующее раскрытие пирролидинового цикла в соответствии с механизмом, описанным ранее [339,431] приводит к промежуточному продукту **З**. Дальнейшее взаимодействие этого соединения с енамином **Г** приводит к промежуточному продукту **И**. В принципе, эта стадия соответствует хорошо известной реакции Поварова [489]. Возможность протекания этой стадии подтверждается выделением интермедиата **80**. Дальнейшие стадии включают в себя раскрытие пирролидинового цикла с образованием интермедиата **Л**, элиминирование протона и окисление образовавшегося таким образом дигидропиридина **М** до конечного производного пиридина **76**.

Альтернативным вариантом является взаимодействие катиона пирролиния **В** с ароматическим амином в соответствии с механизмом электрофильного ароматического замещения, приводящее к промежуточному продукту **Н** (схема 2.72, III). Протонирование атома азота этого соединения и последующее раскрытие пирролидинового цикла приводят к аза-диену **П**. Отметим, что возможность подобного разрыва связи C-N в 2-арилпирролидинах под действием кислот была описана нами ранее [339,431]. Взаимодействие соединения **П** с енамином **Г** приводит к образованию интермедиата **Р**. Формально этот процесс можно описать как реакцию аза-Дильса-Альдера. Последующие стадии включают в себя раскрытие второго пирролидинового цикла с образованием дигидропиридина **Т** и, наконец, его окисление кислородом воздуха до конечного продукта **84**. Следует отметить, что в зависимости от реализации того или иного механизма

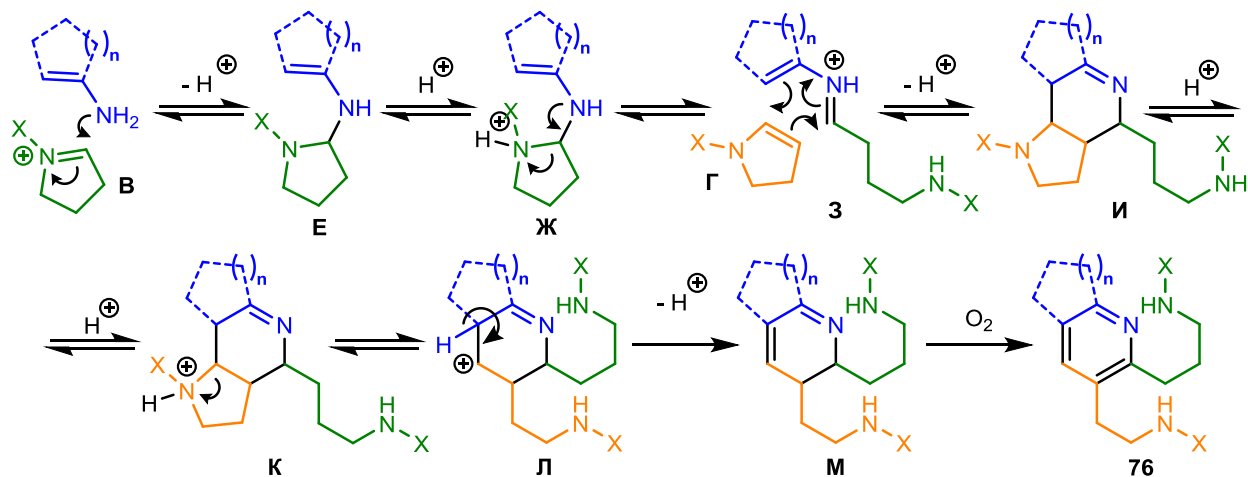
образования конденсированных производных пиридина, реакция может приводить к различным региоизомерным хинолинам.

Образование побочных продуктов **77** можно объяснить конкурирующим взаимодействием исходного хлорацетала **75** с амином, приводящим к соли иминия **У** (схема 2.72, IV), и последующей реакцией этого соединения с енамином **Г** в соответствии с механизмом, представленным на схеме 2.72, III. Образование биспирролидина **79** в рамках предлагаемого механизма объясняется взаимодействием катиона пирролиния **В** с молекулой воды, что приводит к 2-гидроксипирролидину **Д** и последующей реакцией этого соединения со вторым катионом иминия **В** (схема 2.72, I).

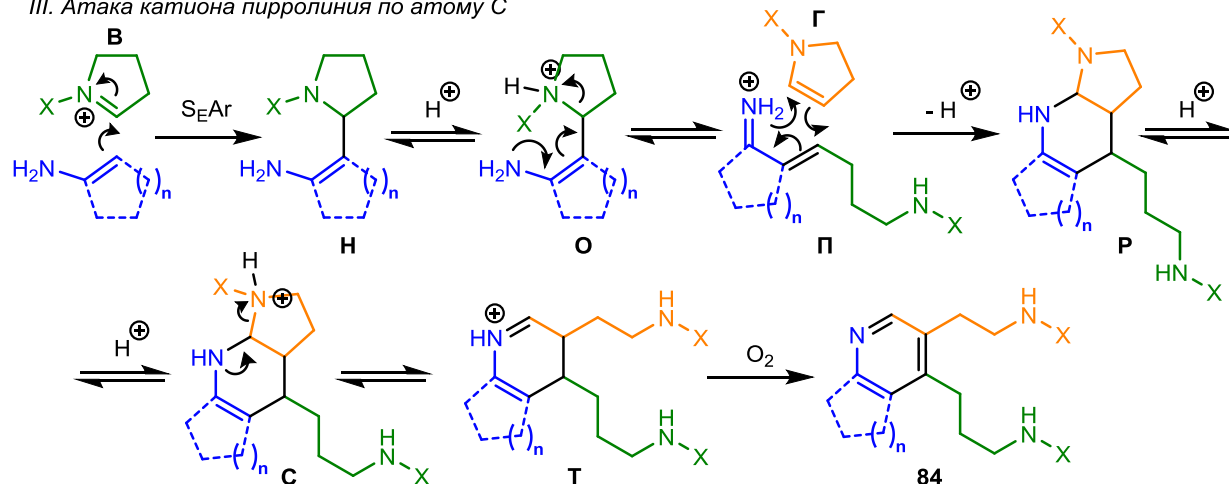
Отметим, что этот механизм также объясняет отсутствие желаемых производных пиридина при использовании в качестве исходных соединений ацеталей **82** и **83**. Очевидно, что в этом случае невозможно протекание ключевой стадии реакции – внутримолекулярной циклизации с образованием циклического катиона иминия.



II. Атака катиона пирролиния по атому N



III. Атака катиона пирролиния по атому C



IV. Образование соединений 77

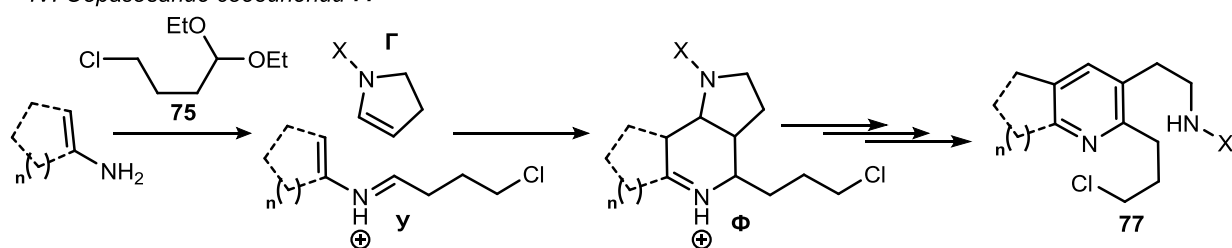


Схема 2.72

Поскольку в предложенном нами механизме образование 2,3-дизамещённых хинолинов протекает через промежуточный 2-этоксипирролидин **Б**, мы решили использовать в качестве исходного соединения 1-сульфонил-2-этоксипирролидины **5**. В

качестве аминного фрагмента нами был выбран коммерчески доступный 1-фенил-4-аминопиразол-5-он **85**. Взаимодействие 1-тозил-2-этоксипирролидина **5а** с аминопиразолоном **85** в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты привело к 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ону **84а**, выделенному из реакционной смеси с выходом 42% (схема 2.73). В ходе проведённых исследований было установлено, что 1-сульфонил-2-этоксипирролидины **5**, содержащие как арильные, так и алкильные заместители у атома серы, также взаимодействуют с аминопиразолоном **85** с образованием 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов **84б-е**. В реакциях сульфонамидов какого-либо явно выраженного влияния заместителя у атома серы на протекание реакции и выход целевых соединений не наблюдается. Во всех случаях выход продуктов колеблется в пределах 42-67%, за исключением соединений **84в** и **84е**, выделенных с выходом 35 и 17%, соответственно.

На примере соединений **4** была дополнительно изучена возможность использования в этой реакции *N*-(4,4-диэтоксипирролидин-2-ил)сульфонамидов. Оказалось, что продуктом взаимодействия ацеталей **6** и аминопиразолона **85** также являются бициклические соединения **84** (схема 2.73). В отличие от взаимодействия анилинов с ацеталами, реакции аминопиразолона **85** с ацеталами **4** и 2-этоксипирролидинами **5** приводят к другим региоизомерам конденсированных производных пиридина. Таким образом, предложенный нами альтернативный вариант протекания реакции (Схема 2.72, III) объясняет образование 3,4-дизамещённых производных пиразолопиридиныона **84**.

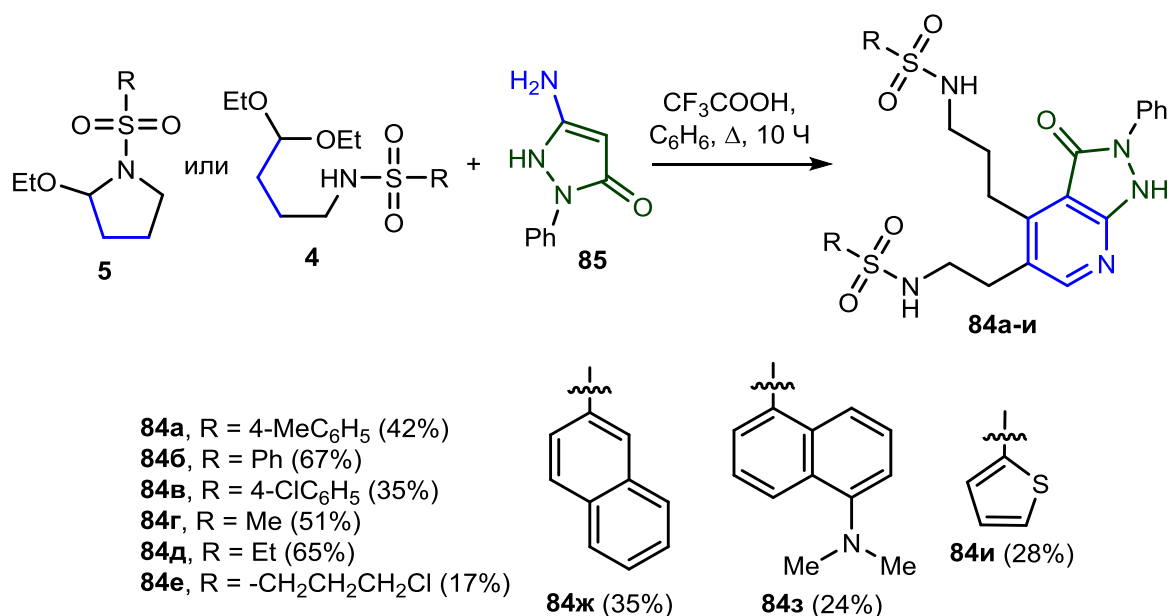


Схема 2.73

Следует отметить, что в литературе отсутствуют примеры синтеза производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов в результате двухкомпонентной реакции функционализированных производных 1,1-диэтоксипутана с аминопиразолонами, равно как и сведения о пиразоло[3,4-*b*]пиридинах, имеющих в своём составе алкилсульфониламидные фрагменты.

Структура соединения **84в** (номер CCDC 2160542) была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.21).

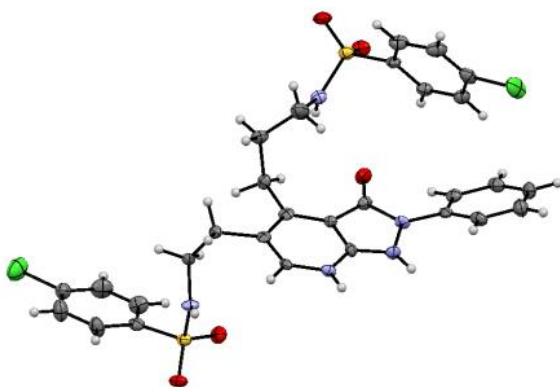


Рисунок 2.21 Структура соединения **84в** в кристалле согласно данным РСА

Таким образом, в результате проведённых исследований была обнаружена региоселективная реакция 4-хлор-1,1-диэтоксипутана с различными анилинами, позволяющая получать без использования катализаторов 2,3-дизамещённые хинолины с хорошими выходами. При этом следует отметить возможность выделения хинолинов, содержащих во 2 и 3 положениях гетероцикла сульфонамидную, аминогруппу и атом хлора. Выделенные хинолины аналогичны продуктам, полученным по реакции Дёбнера-Миллера. При этом механизмы реакций отличаются, что подтверждают наши экспериментальные данные. Также предложена кислотно-катализируемая реакция *N*-(4,4-диэтоксипутил)сульфониамидов и 2-этоксипирролидинов с 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном, приводящая к образованию ранее неизвестных производных дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов, имеющих в своём составе сульфонамидные фрагменты.

2.5. Синтез циклических мочевины

Циклические мочевины входят в число одних из часто встречающихся фрагментов в различных системах. Так фрагменты циклических мочевины входят в состав лекарственных средств, например антибиотик «Авибактам», психотропный препарат «Мебикар», противорвотное средство «Домперидон». Так же можно отметить биотин – водорастворимый витамин группы В, алкалоиды ряда эгеластатина, алкалоид спиролейцетатин и множество других.

Существует достаточно много методов синтеза замещённых производных циклических мочевины, которые условно можно разделить на функционализацию готового циклического исходного соединения и циклизацию ациклических предшественников [490,491]. Синтез производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она из циклических прекурсоров является менее распространённым, поскольку имеет ряд ограничений: многостадийность, низкий выход продукта и отсутствие возможности получать большие ряды, что в дальнейшем затруднит поиск потенциально биологически активных соединений. Циклизация ациклических исходных соединений является основным подходом к синтезу циклических мочевины. К преимуществам этого подхода можно отнести отсутствие необходимости синтеза исходных циклических соединений, что уменьшает количество стадий, значительно упрощается введение заместителей в гетероциклический фрагмент. Недостатком второго подхода является необходимость использования дорогостоящих и труднодоступных катализаторов. Поэтому разработка новых методов синтеза циклических мочевины является актуальной задачей.

Как уже было показано в разделе посвящённом синтезу замещённых пирролидинов, производные 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевины циклизуются по атому азота в положении 1 с образованием соединений, содержащих экзоциклический мочевиновый фрагмент. Мы предположили, что вовлечение в реакцию второго атома азота мочевинового фрагмента позволит существенно расширить синтетический потенциал функционализированных аминокислот и получить новые производные циклических мочевины (схема 2.74).

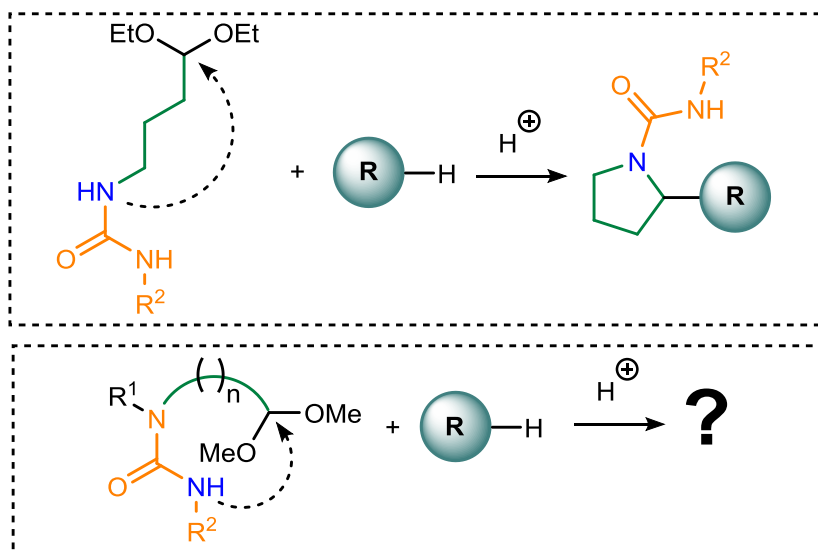


Схема 2.74

2.5.1 Взаимодействие 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины с *C*-нуклеофилами

Из литературных данных известно, что 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевины в присутствии кислоты реагируют с резорцином и его производными с образованием имидазолидин-2-онов [492–494]. Мы предположили, что помимо фенолов можно использовать другие по природе нуклеофилы, а у атома азота можно использовать другие заместители, что позволит получить неизвестные ранее производные имидазолидин-2-она и тетрагидропиримидин-2-она [495].

Мы исследовали реакцию мочевины **10** с различными ароматическими и гетероциклическими *C*-нуклеофилами (схема 2.75). Во всех случаях реакции приводили к имидазолидинонам **86-92**. Реакции проводили в кипящем толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты. Во всех случаях наблюдается образование исключительно одного 4-замещенного региоизомера. Следует отметить, что мочевины, содержащие незамещенный атом азота, обеспечивают более высокие выходы имидазолидинонов. При этом корреляции между выходами и заместителями в арильном фрагменте исходных мочевины не наблюдалось.

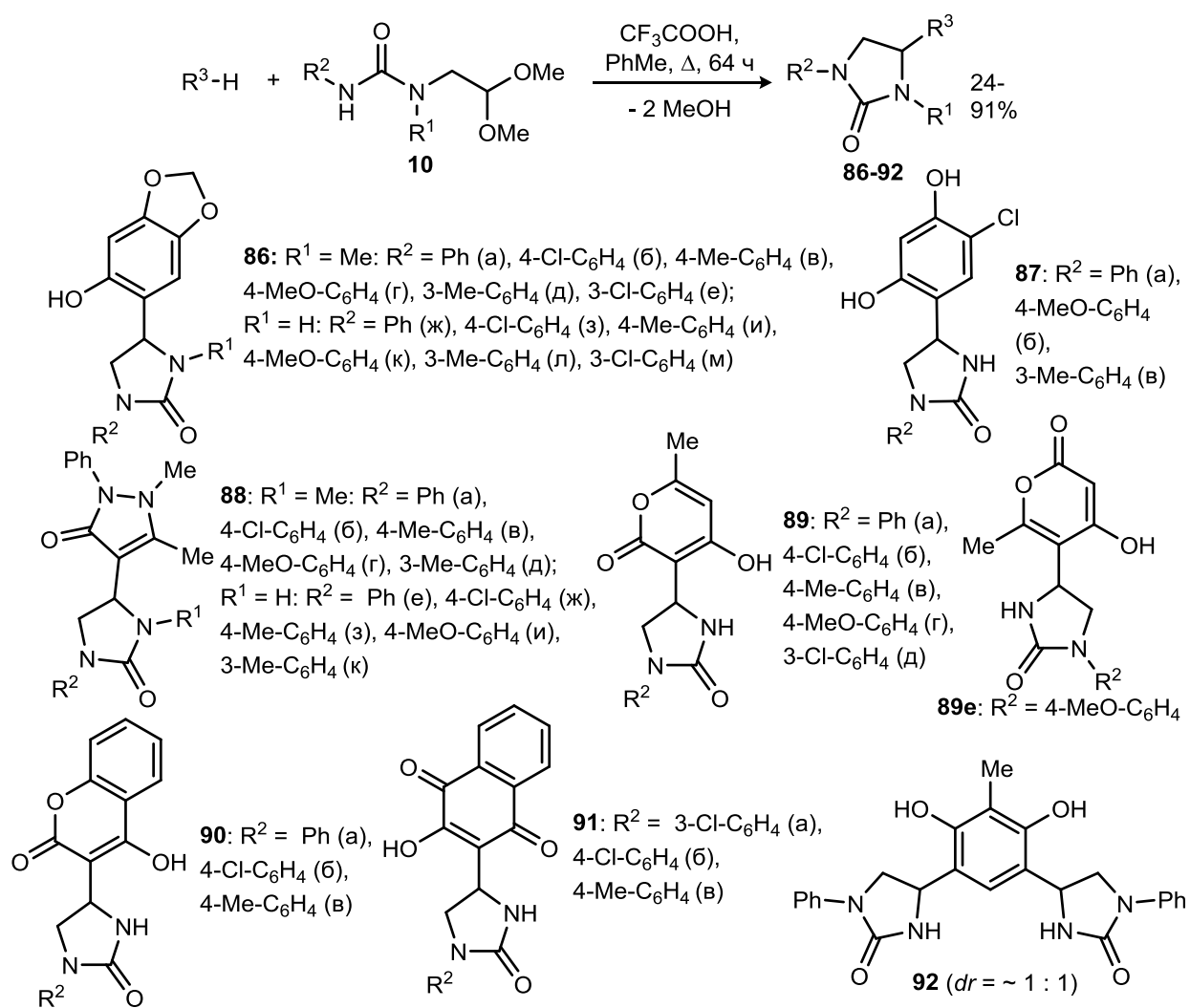


Схема 2.75

Строение соединения **88з** (номер CCDC 2068964) подтверждено рентгеноструктурным анализом (Рисунок 2.22).

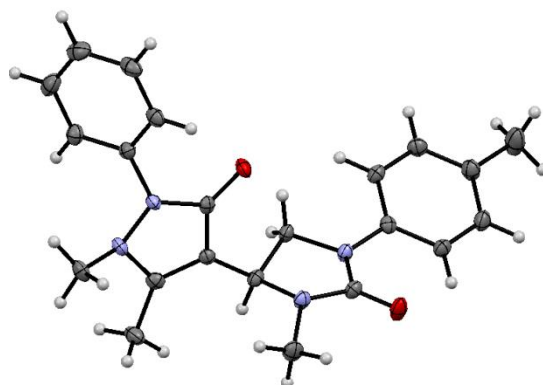


Рисунок 2.22 Структура соединения **88з** в кристалле согласно данным РСА

Интересно, что реакция ацетала **10g** с 4-гидрокси-6-метилпиран-2-оном привела к образованию смеси региоизомеров 4-(2-оксопиран-3-ил)- и 4-(2-оксопиран-5-ила) имидазолидинона **89g** и **89e** (мольное соотношение ~10 : 1 по данным ^1H ЯМР). Структура каждого изомера было однозначно установлена экспериментами с ^1H - ^{13}C НМВС (Рисунок 2.23). Так, в соединении **89g** наблюдается кросс-пик между протонами метильной группы пиран-2-онового фрагмента и 5'-С атомом углерода, связанным с водородом. В то же время в соединении **89e** присутствует кросс-пик между протонами одной и той же метильной группы и замещенным атомом углерода 5'-С. Кроме того, наблюдаются кросс-пики между 5'-С атомом углерода и протонами метиновой (4-CH) и метиленовой (5-CH₂) групп имидазолидин-2-онового кольца [496].

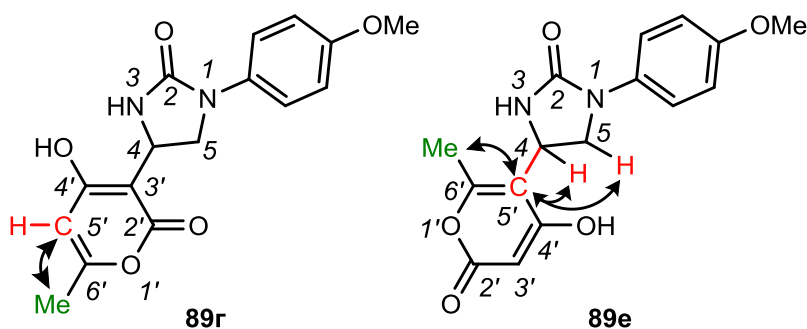


Рисунок 2.23 Определение структуры соединений **85g** и **85e**. Ключевые кросс-пики в спектре ^1H - ^{13}C НМВС указаны стрелками

Взаимодействие мочевины **10a** с 2-метилрезорцином, имеющим два реакционных центра, привело к образованию дизамещенного имидазолинона **92**. Соединение **92** было получено в виде смеси (*R,S*)- и (*S,S*)-, (*R,R*)-диастереомеров (*dr* = 1 : 1 по данным ^1H ЯМР), из которой был выделен один диастереомер с выходом 18%. К сожалению, нам не удалось получить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, поэтому абсолютную конфигурацию выделенного соединения определить не удалось.

Исследование реакционных смесей с помощью масс-спектрометрии (MALDI) выявило образование следовых количеств гетарилзамещенных 1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-онов наряду с производными имидазолидинона. Мы предположили, что эти побочные продукты могут быть образованы путем конкурентной межмолекулярной реакции Фриделя-Крафтса с последующей реакцией производного 5-метоксибензо[*d*][1,3]дiazепин-2-она с гетероциклическим нуклеофилом. Это предположение было дополнительно подтверждено циклизацией производной 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевины до 5-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-

бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-она, которая была описана Форрест с коллегами [108]. Следует отметить, что бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-оны, содержащие гетероциклические заместители в 7-членном кольце, до сих пор неизвестны. Поэтому мы попытались сместить реакцию в сторону побочных продуктов. В качестве субстрата была выбрана (2,2-диэтоксиэтил)мочевина **136**, с полностью замещенными атомами азота, чтобы предотвратить циклизацию, приводящую к производным имидазолидинона. Соединение **136** получали по известной методике [109] из дифенилкарбамоилхлорида и 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амин.

Нами была проведена оптимизация условий реакции мочевины **136** с 4-хлоррезорцином (Таблица 2.16, схема 2.76). Незначительные количества целевого бензазепинона **93a** наблюдали при комнатной температуре в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты (Таблица 2.16, № 1-3). Использование кислотного катализатора в большом избытке, а также проведение реакции в чистой трифторуксусной кислоте привело к небольшим количествам целевого соединения (Таблица 2.16, № 4,5). Кипячением в хлороформе удалось увеличить выход бензидазепинона до 50% (Таблица 2.16, № 6,7). Несколько больший выход был достигнут при использовании трифторметансульфоновой кислоты в качестве катализатора (Таблица 2.16, № 8). Кипячение мочевины **136** и 4-хлоррезорцина в присутствии 1 эквивалента трифторметансульфоновой кислоты в течение 12 часов приводит к целевому соединению с выходом 87% (Таблица 2.16, № 9, 10).

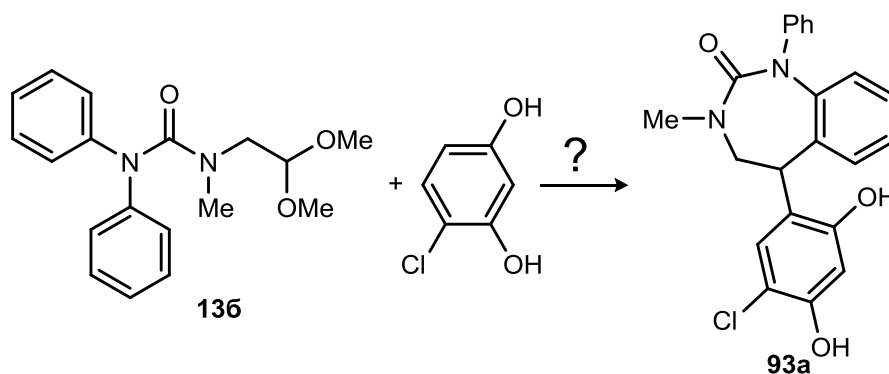


Схема 2.76

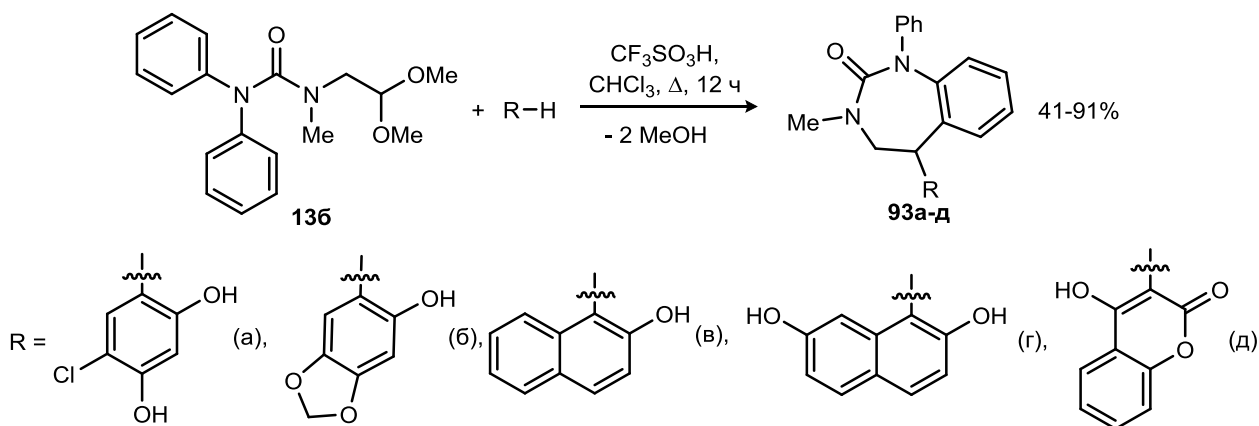
Таблица 2.16 Реакция мочевины **136** с 4-хлоррезорцином

№	Растворитель, температура	Кислота	Время, ч	Выход, %
1	CHCl ₃ , 23°C	CF ₃ COOH (1 экв)	6	15 ^a

2	CHCl ₃ , 23°C	CF ₃ COOH (1 экв)	12	17 ^a
3	CHCl ₃ , 23°C	CF ₃ COOH (1 экв)	96	19 ^a
4	CHCl ₃ , 23°C	CF ₃ COOH (20 экв)	12	25 ^б
5	TFA, 23°C	-	6	20 ^б
6	CHCl ₃ , Δ	CF ₃ COOH (1 экв)	12	33 ^б
7	CHCl ₃ , Δ	CF ₃ COOH (20 экв)	12	50 ^б
8	CHCl ₃ , Δ	CF ₃ SO ₃ H (1 экв)	6	54 ^б
9	CHCl ₃ , Δ	CF ₃ SO ₃ H (1 экв)	12	87 ^б
10	CHCl ₃ , Δ	CF ₃ SO ₃ H (1 экв)	24	89 ^б

^a По данным ¹H ЯМР. ^б Выход индивидуального соединения

На следующем этапе мы расширили круг C-нуклеофилов, которые вступают в эту реакцию (схема 2.77). Реакция сесамола с ацеталем **136** приводит к 5-замещенному бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-ону **93б** с 91% выходом. 2-Нафтол и нафталин-2,7-диол также вступали в эту реакцию приводя к гетероциклам **93в,г** с выходом от умеренного до хорошего. Использование 4-гидроксикумарина в реакции привело к получению соединения **93д** с гетероциклическим заместителем в положении 5 diaзепинонового кольца.



Взаимодействие 2-метилрезорцинола с 2 эквивалентами мочевины **136** приводит к бис(бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-ону) **94** в виде смеси диастереомеров (соотношение 1:3) с выходом 85% (схема 2.78).

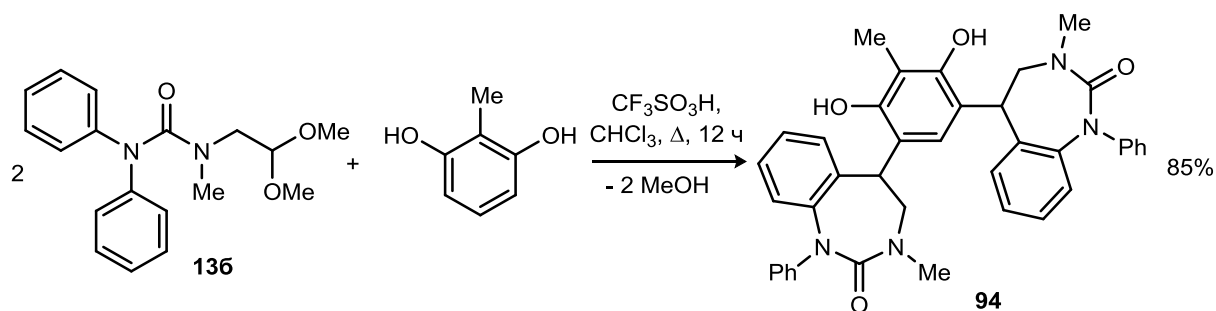


Схема 2.78

Структура соединения **936** (номер CCDC 1971343) была подтверждена рентгеноструктурным анализом. Было показано, что молекула бензодиазепина **936** в кристалле находится в конформации лодка (Рисунок 2.24).

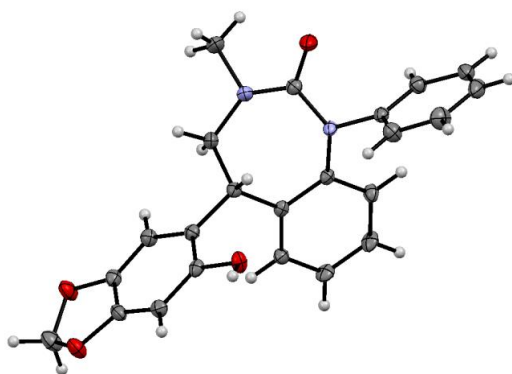


Рисунок 2.24 Структура соединения **936** в кристалле согласно данным PCA

Таким образом, в результате проведенных исследований был разработан удобный и простой в реализации региоселективный метод позволяющий в одну стадию получать производные имидазолидин-2-она, бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-она, основанный на кислотно-катализируемой реакции (гетеро)ароматических нуклеофилов с производными 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины. Предложенный метод не требует использования дорогостоящих либо токсичных реагентов и катализаторов и предоставляет возможность формирования гетероциклического кольца и экзоциклической связи углерод-углерод в одну стадию, без необходимости выделения промежуточных соединений.

2.5.2 Взаимодействие 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевины с *C*-нуклеофилами

Производные циклической мочевины – тетрагидропиримидин-2(1*H*)-оны – известны своей фармакологической активностью. Согласно литературным данным, представители этого класса гетероциклических соединений являются ингибиторами дигидрооротазы [497], протеазы ВИЧ-1 [498–501] и топоизомеразы I [502].

Синтез производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она осуществляется преимущественно двумя способами. Первый основан на межмолекулярной циклизации 1,3-диаминопропана с различными донорами СО-группы [497,503–506]. Второй метод включает в себя внутримолекулярную циклизацию функционализированной мочевины. В качестве функциональной группы, обеспечивающей формирование эндоциклической связи С-N могут выступать карбоксильная группа [497], кратные углерод-углеродные связи [213,507,508], галоген [509] и т.д. Одним из недостатков этих подходов являются трудности, возникающие при варьировании заместителей в гетероциклическом кольце, что обусловлено необходимостью предварительного получения соответствующим образом замещённого исходного соединения.

Следует отметить единственный пример одностадийного синтеза 2-замещенного тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она циклизацией ацетала, содержащего мочевиный фрагмент [510], датированный 1961 годом. Тем не менее, дальнейшего развития эта работа не получила.

Учитывая вышесказанное, разработка простого и универсального метода синтеза тетрагидропиримидинонов является важной и актуальной задачей. Предпосылкой к решению этой задачи является предложенный нами ранее метод получения циклических мочевины – производных имидазолидин-2-онов, основанный на внутримолекулярной циклизации (2,2-диэтоксиэтил)мочевины в присутствии фенолов [492–494]. Мы предположили, что увеличение длины полиметиленового фрагмента между ацетальной и мочевиной группами позволит нам аналогичным образом осуществить синтез производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она.

Взаимодействие полученных ацеталей **12а-г** с 4-хлоррезорцином и β-резорциловой кислотой в соотношении 1:1 в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты привело к образованию новых производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она **95а-г**, **96а,б**, содержащих в положении 6 гетероциклического кольца фенольный фрагмент (схема 2.79).

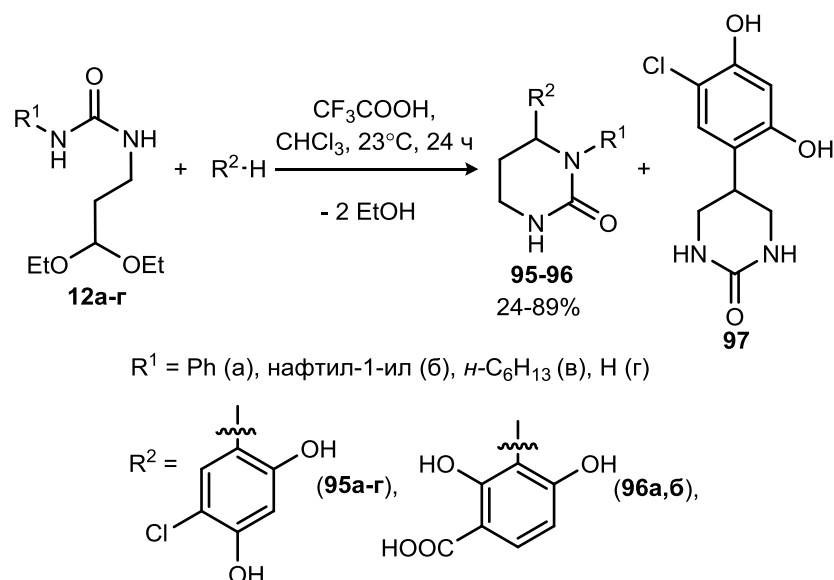


Схема 2.79

Следует отметить, что в ходе реакции ацетала **12г** с 4-хлоррезорцином была получена смесь двух региоизомеров **95г** и **97** (соотношение 1.4:1) (схема 2.79). На основании данных ЯМР экспериментов удалось разделить сигналы соответствующих компонентов и установить структуру обоих. В первую очередь выделяются характеристичные сигналы метиновой группы в области 4-5 м.д. в ^1H спектре, а также соответствующие им сигналы в углеродном спектре 48.0 (структура **95г**) и 34.3 м.д. (структура **99**). Затем на основании двумерных корреляционных экспериментов была доказана связь фрагментов между собой, что позволяют однозначно дифференцировать сигналы обоих изомеров. Кроме того, соединение **95г** удалось выделить в индивидуальном виде.

Длины связей, валентные и торсионные углы в молекулах **95а** и **96б** (номер CCDC 1918357 и 1918358) в кристалле находятся в диапазонах, характерных для каждого типа связей. Конформационный анализ шестичленных циклов показал, что их конформация представляет собой полукресло (Рисунок 2.25).



Рисунок 2.25 Структура соединений **95a** (А) и **96b** (Б) в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа.

Реакция ацетала **12a** с 2-нафтолом в хлороформе в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты привела к образованию смеси продуктов. На основе данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии MALDI реакционной смеси этим соединениям были приписаны структуры тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она **100a** и дибензоксантена.

Следует отметить, что ранее нами был описан синтез дибензоксантенов взаимодействием 2-нафтола с *N*-(4,4-диэтоксипропил)сульфониламидами [431]. Ключевым фактором, влияющим на образование дибензоксантенов, при этом являлось использование избытка кислотного катализатора. С учётом этого, нами была дополнительно изучена реакция 1-(3,3-диэтоксипропил)-3-фенилмочевины **12a** с 2-нафтолом в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты. Оказалось, что в этом случае основным продуктом реакции является дибензоксантен **98a**, полученный с выходом 72%. Аналогичным образом был получен дибензоксантен **98b** (схема 2.80). Введение в эту реакцию 2,7-нафталиндиола привело к образованию смеси дибензоксантена и тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она, разделить которую нам не удалось. Тем не менее, в случае ацетала **12b** нам удалось выделить дибензоксантен **99b** в индивидуальном виде, хотя и с небольшим выходом (40%). При использовании ацетала **12в** из реакционной смеси был выделен тетрагидропиримидин-2(1*H*)-он **100** с выходом 46%.

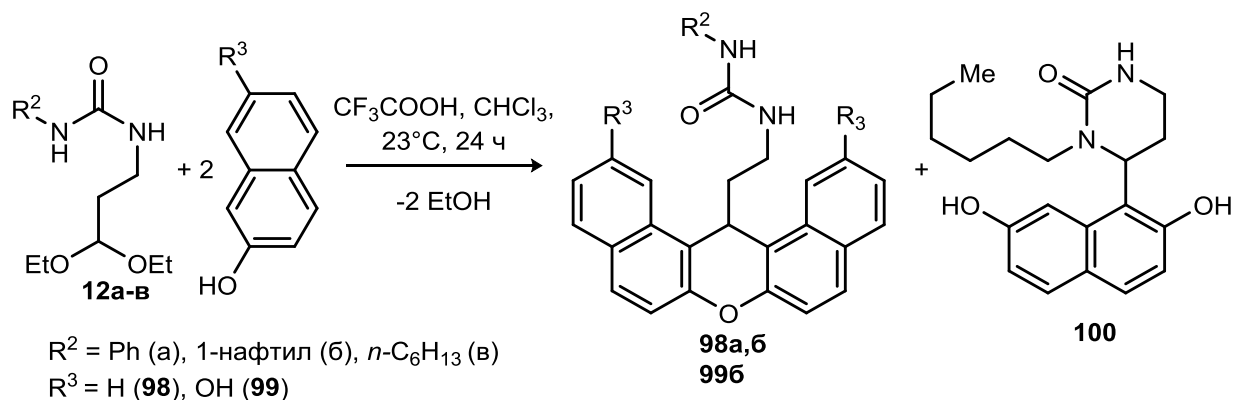


Схема 2.80

Предполагаемый механизм реакции аналогичен описанному ранее механизму образования полифенолов из 1-(3,3-диэтоксипропил)-3,3-ди(арил,алкил)мочевин (схема 2.81) [511]. Ключевым этапом реакции является элиминирование молекулы этанола из ацеталя **12**, что приводит к образованию катиона **А**. Образовавшийся катион **А** в дальнейшем может претерпевать несколько конкурентных превращений. Первое направление – это межмолекулярное взаимодействие с молекулой нафтола, приводящее к промежуточному соединению **Б**. Конечными продуктами этого направления являются производные дибензоксантена **98,99**. Второе направление – это внутримолекулярная атака НЭП атома азота на катионный центр с замыканием тетрагидропиримидинового цикла и образованием интермедиата **Г**. Последующее элиминирование молекулы этанола приводит к катиону иминия **Д**. Последующее взаимодействие этой частицы с молекулой фенола приводит к тетрагидропиримидин-2(1H)-онам **95,96**. Наблюдаемое образование изомерного тетрагидропиримидин-2(1H)-она **97** может быть объяснено депротонированием катиона **Д**, последующим протонированием промежуточного неопределенного гетероцикла **Е** и взаимодействием карбокатиона **Ж** с фенолом.

Очевидно, что наибольшее влияние на образование тех или иных продуктов оказывает нуклеофильность используемого фенола. В случае высокореакционноспособных фенолов (2-нафтол, 2,7-нафталиндиол) основным направлением реакции является их межмолекулярное взаимодействие с карбокатионом **А**, приводящее в конечном итоге к дибензоксантенам **98,99**. Уменьшение нуклеофильности фенола (4-бромрезорцин, β-резорциловая кислота) приводит к уменьшению скорости межмолекулярной реакции. Поскольку скорость внутримолекулярной циклизации катиона **А** при этом существенно не меняется, основными продуктами реакции становятся производные тетрагидропиримидин-2(1H)-она **95,96** и **100**.

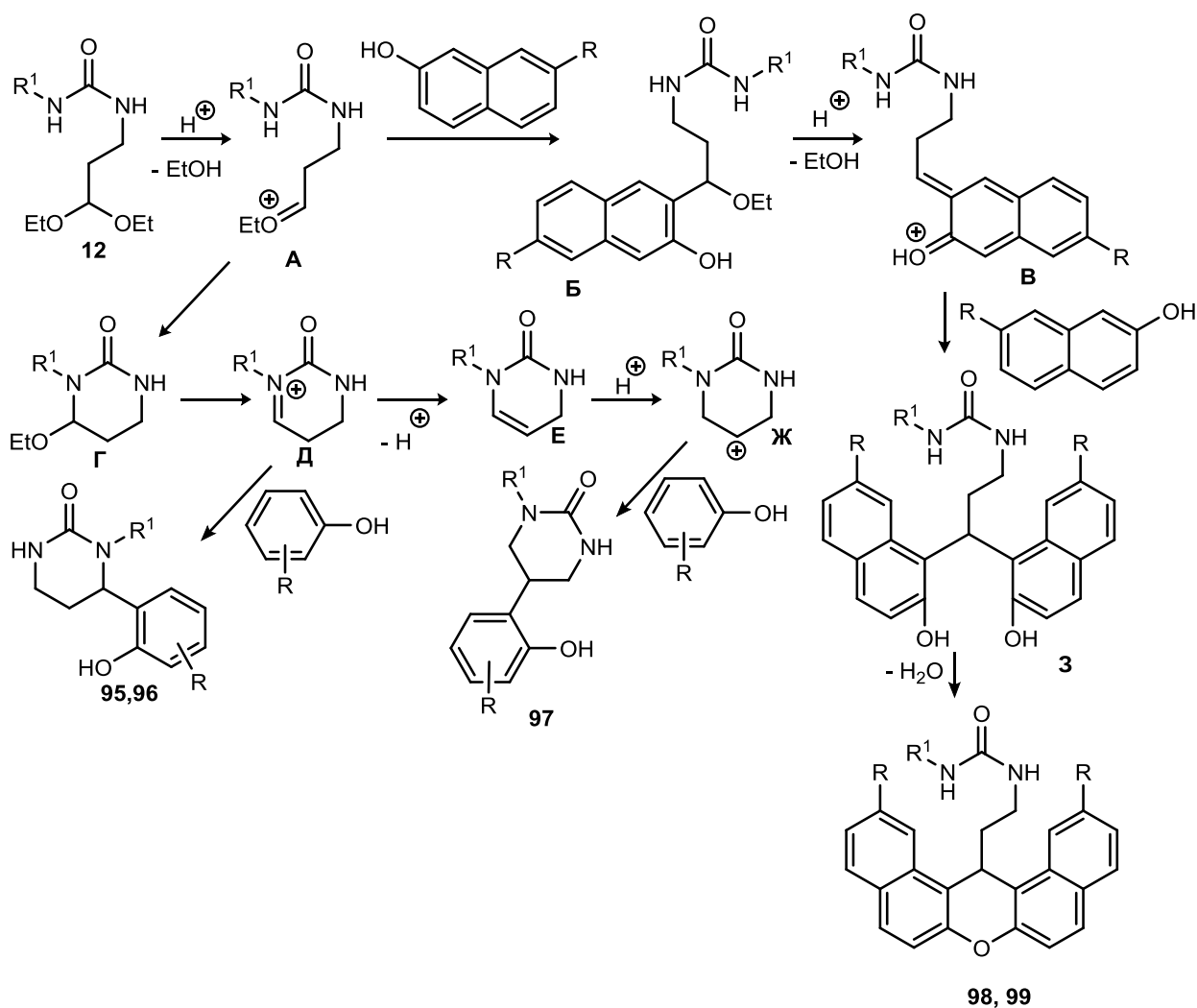


Схема 2.81

Таким образом, в результате проведённых исследований был разработан удобный и простой в реализации метод синтеза циклических мочевин – производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она и дибензоксантенов, позволяющий получать целевые соединения в одну стадию, без использования дорогостоящих реагентов и катализаторов.

2.5.3 Взаимодействие (1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо)метансульфонатов натрия с *C*-нуклеофилами

В главе 2.5.2 описали метод синтеза 1,6-дизамещённых тетрагидропиримидин-2(1*H*)-нонов основанный на кислотно-катализуемой реакции производных 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с ароматическими нуклеофилами [512]. Следует отметить, что в качестве нуклеофилов были использованы исключительно фенолы. Более существенным недостатком метода является низкая региоселективность процесса. Полученные 1,6-дизамещённые продукты имели низкую растворимость в большинстве органических

растворителях и в воде, как наиболее важном растворителе с точки зрения их потенциальной биологической активности.

Мы предположили, что введение в молекулу 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин фрагмента сульфоната натрия позволит увеличить растворимость этих соединений в воде. Наиболее удобным и целесообразным представляется введение функциональных групп, способствующих растворению продукта в воде, в молекулу исходного ацетала, что позволит варьировать заместители у атома азота и в четвёртом положении гетероцикла. Всё это позволит получить широкий ряд производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она.

Мы начали с оптимизации условий реакции на примере ацетала **15a**, содержащего фрагмент сульфоната натрия, и 4-хлоррезорцина (схема 2.82, таблица 2.17). Поскольку в последние годы возросла роль «зелёной химии», в качестве растворителя нами была выбрана вода. В качестве катализатора использовали концентрированную соляную кислоту. Проведение реакции, как при комнатной температуре, так и при кипячении привело к трудноразделимым смесям (Таблица 2.17, № 1,2). Все попытки выделить их в индивидуальном виде не привели к успеху. При этом образования целевых гетероциклических соединений не наблюдалось. При проведении реакции в хлороформе при комнатной температуре с использованием трифторуксусной кислоты в качестве катализатора происходило образование тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она **101a** с низким выходом (Таблица 2.17, № 3). Повышение температуры реакции не привело к увеличению выхода продукта (Таблица 2.17, № 4). В связи с этим, мы увеличили количество трифторуксусной кислоты в 13 раз, что неожиданно привело к увеличению выхода целевого соединения до 74% (Таблица 2.17, № 5). При увеличении количества трифторуксусной кислоты до 26 эквивалентов позволило увеличить выход продукта до 88% (Таблица 2.17, № 6). Дальнейшее увеличение количества кислоты не привело к увеличению выхода продукта. Таким образом, эти условия реакции оказались наиболее оптимальными [513].

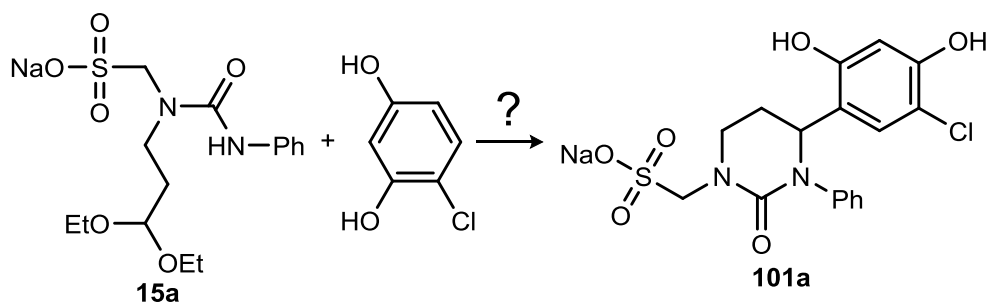


Схема 2.82

Таблица 2.17 Влияние условий реакции на выход тетрагидропиримидинона **101a**

№	Растворитель, температура	Кислота	Выход (%)
1	H ₂ O, 23°C	HCl _{водный}	-
2	H ₂ O, кипячение	HCl _{водный}	-
3	CHCl ₃ , 23°C	CF ₃ COOH (1 экв)	36
4	CHCl ₃ , кипячение	CF ₃ COOH (1 экв)	27
5	CHCl ₃ , 23°C	CF ₃ COOH (13 экв)	74
6	CHCl ₃ , 23°C	CF ₃ COOH (26 экв)	88

Далее мы исследовали взаимодействие мочевин **15a-к** с фенолами (схема 2.83), которые входят в состав различных биологически активных соединений [514–517]. Во всех случаях реакция давала желаемые продукты **101a-з**, **102a,д**, **103a**, с выходом от хорошего до высокого. Наименьший выход продукта наблюдался для соединения **103a**, что вероятно связано с уменьшением нуклеофильности β-резорциловой кислоты в следствии наличия в молекуле фенола сильной электроноакцепторной группы. Прямой корреляции между выходами и заместителями в арильном фрагменте исходных мочевин не наблюдалось. Однако, было замечено, что наличие заместителей в *м*-положении ароматического кольца в мочевинах способствовало значительному уменьшению выхода продукта.

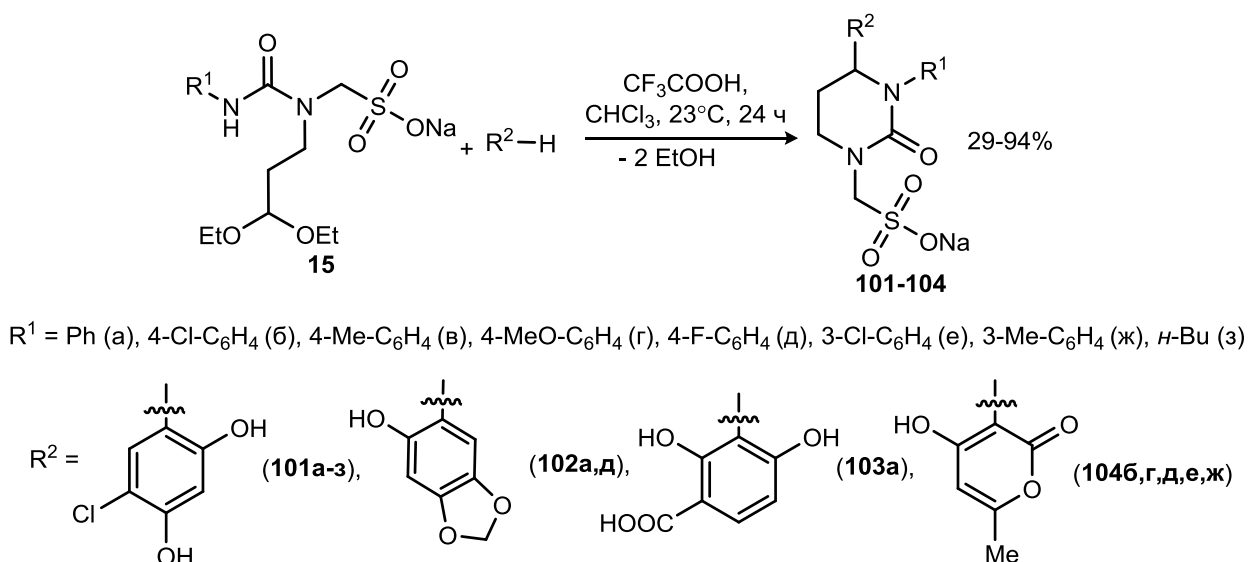


Схема 2.83

Нами было обнаружено, что помимо ароматических нуклеофилов в реакцию может вступать гетероциклический аналог фенолов – 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он. Так взаимодействие мочевин **15** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном в хлороформе в

присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре привело к ряду тетрагидропиримидинов **106б,г,д,е,ж**. Следует отметить, что, как и в предыдущем случае, наличие заместителей в *м*-положении ароматического кольца в мочевинах способствовало так же уменьшению выхода продукта [518].

Таким образом, кислотно-катализируемая реакция (1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо)метансульфонатов натрия с ароматическими и гетероциклическим нуклеофилами позволяет в мягких условиях получать новые замещённые производные тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она. Преимуществом данного метода являются мягкие условия реакции, использование коммерчески доступных реагентов и катализатора.

2.6. Синтез производных диарилметана и дибензоксантена

В описанных в предыдущих разделах реакциях, посвящённых синтезу гетероциклических соединений, ключевым моментом является наличие свободной NH-группы в молекуле ацетала, по которой происходит гетероциклизация и формируется новая связь C-N. Мы предположили, что если исключить возможность участия атома азота во внутримолекулярной циклизации, то аминокетали послужат исходными соединениями для синтеза функционализированных производных диарилметана и дибензоксантена (схема 2.84). В тоже время, наличие атома азота и возможность регулирования длины полиметиленового спейсера открывает путь к усложнению исходной молекулы и к тонкой настройке свойств соединения, в том числе биологической активности.

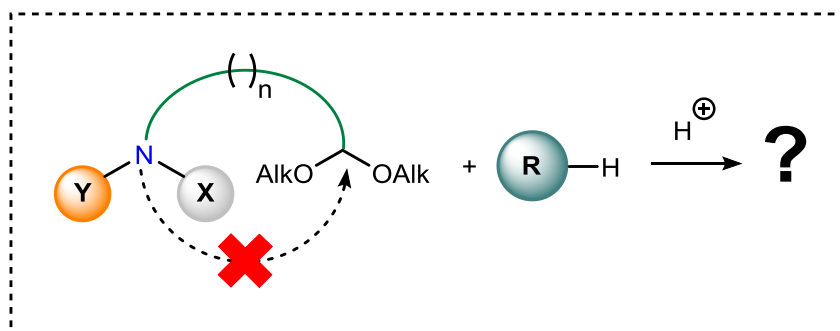


Схема 2.84

2.6.1 Взаимодействие аминокеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

Производные диарилметана обладают высокой биологической активностью, что позволяет их применять при лечении заболеваний человека. В качестве примера можно привести летрозол, который используется для лечения рака молочной железы у женщин [519], фендилин - антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое средство [520], дихлорфен противогельминтное средство [521]. Производные бензоксантина так же являются не менее интересным классом органических соединений. Они обладают противовоспалительной [522,523], противомалярийной [524], противовирусной [525], противораковой [526,527] активностями.

Одним из методов снижения нуклеофильности атома азота является его протонирование, вследствие чего затрудняются процессы гетероциклизации. Известно, что реакции фенолов с аминокеталами в присутствии кислоты могут приводить к производным диарилметана и дибензоксантина [431,528,529]. Основными преимуществами такого подхода являются использование коммерчески доступных реагентов, катализаторов, высокий выход продукта и лёгкость очистки. Однако следует отметить, что в этих реакциях функционализированные аминокеталы не использовались.

В качестве C-нуклеофилов нами были выбраны фенолы (сесамол, 4-хлоррезорцин, 2-метилрезорцин) и гетероциклы (антипирин, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он), которые достаточно легко вступают в реакции электрофильного замещения. Взаимодействие кеталей **19** с сесамолом, известным своей биологической активностью [375,377,378,530,531], в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты при комнатной температуре привело к образованию производных диарилметана **105а-д** (схема 2.85). Аналогичным образом были получены соединения **106г,д** и **107а** в результате реакции кеталей **19а,г,д** с 4-хлоррезорцином и 2-метилрезорцином, соответственно. Следует отметить, что соединение **107а** было выделено с выходом всего лишь 12%. Вероятно, это связано с образованием большого количества продуктов олигомерного и полимерного строения. Использование в качестве нуклеофила 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она позволило получить дигетарилметан **108г** [532,533].

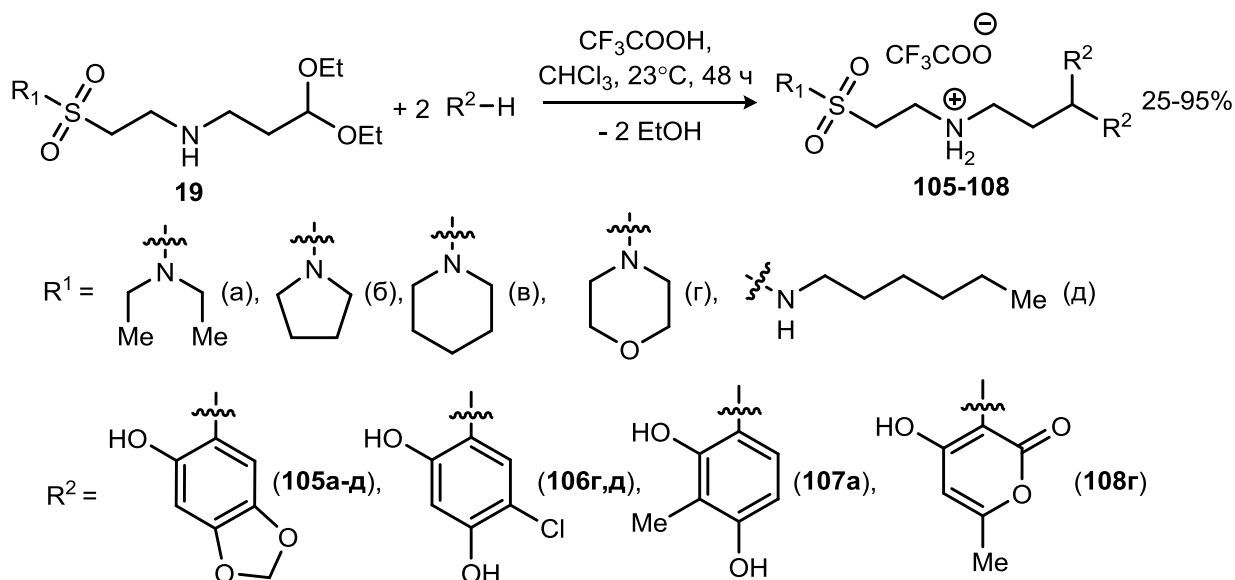


Схема 2.85

Наибольшие выходы целевых соединений наблюдаются при использовании ацеталей **196-г**, содержащие фрагменты циклических аминов (до 95%), тогда как присутствие диэтиламинного и гексиламинного фрагментов снижало выход до 12%. Вероятно, это связано с более высокой растворимостью этих соединений, что приводило к значительным потерям продукта при выделении.

Использование в качестве нуклеофила 2-нафтола позволило выделить с хорошими выходами дибензоксаны **109а-д** (схема 2.86). Использование ацеталей, содержащих в своём составе фрагмент циклических аминов, как и в случае диарилметанов, позволяет выделить дибензоксантены с высоким выходом. Наличие ациклических алкильных заместителей у атома азота в ацеталях способствует уменьшению выхода продукта. Образование производных дибензоксантена подтверждается отсутствием сигнала протонов гидроксильных групп в спектрах ЯМР ^1H . Это контрастирует со спектрами ЯМР ^1H производных диарилметана, где отчетливо видны сигналы этих протонов. Кроме того, данные масс-спектров также указывают на замыкание ксантенового кольца.

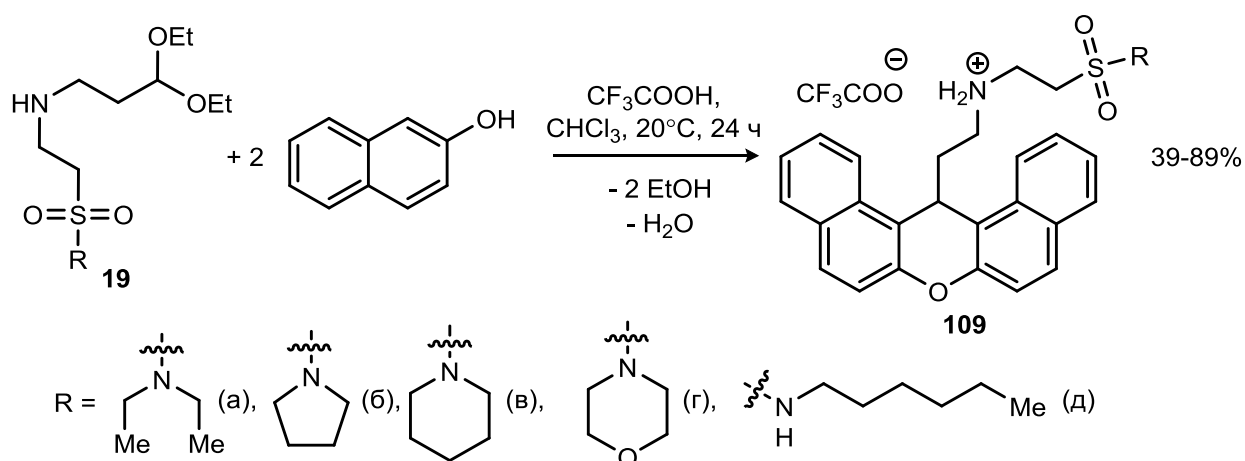


Схема 2.86

Таким образом, с использованием реакций функционализированных аминокеталей с *C*-нуклеофилами синтезированы новые производные ди(гет)арилметана и дибензоксантиена. Предлагаемый путь синтеза этих соединений отличается простотой исполнения и позволяет в широких пределах варьировать заместители как в тауриновом, так и диарилметановом фрагменте.

2.6.2 Взаимодействие амидоацеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

Снизить нуклеофильность атома азота можно не только протонированием, но и электроноакцепторными заместителями. Известно, что в амидах нуклеофильность атома азота значительно ниже чем в мочевилах [534]. С целью расширения библиотеки синтезированных соединений мы обратили внимание на амиды, содержащие хлорметильную группу. Присутствие в молекуле подвижного атома хлора обеспечивает легкую функционализацию образующихся структур [535].

Взаимодействием хлорацетамидов **20а-в** с фенолами в хлороформе, в присутствии трифторуксусной кислоты, при комнатной температуре получены производные дибензоксантиена **110а-е** (схема 2.87). С наименьшим выходом выделены дибензоксантиены, содержащие лишь один метиленовый спейсер между амидной и метиновой группами. Вероятно, такое строение соединения влияет на растворимость конечного продукта в органических растворителях, что приводит к потерям при выделении.

С целью синтеза потенциально биологически активных соединений путем взаимодействия производных дибензоксантиена **110в,д** с замещенными фосфинами при кипячении в этаноле были получены фосфониевые соли **111а-г** (схема 2.87). Разработка методов синтеза практически важных солей фосфония, содержащих дополнительные

функциональные группы, а также их различных производных, является на сегодняшний день одним из наиболее перспективных направлений в химии фосфорорганических соединений. Четвертичные фосфониевые соли находят применение в качестве противоопухолевых [536,537] и антимикробных соединений [538,539], ионных жидкостей [540,541]. На основе четвертичной соли фосфония группой российских ученых из Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского под руководством академика РАН Скулачева В.М. был создан и проходит дальнейшие исследования препарат, замедляющий старение [542,543].

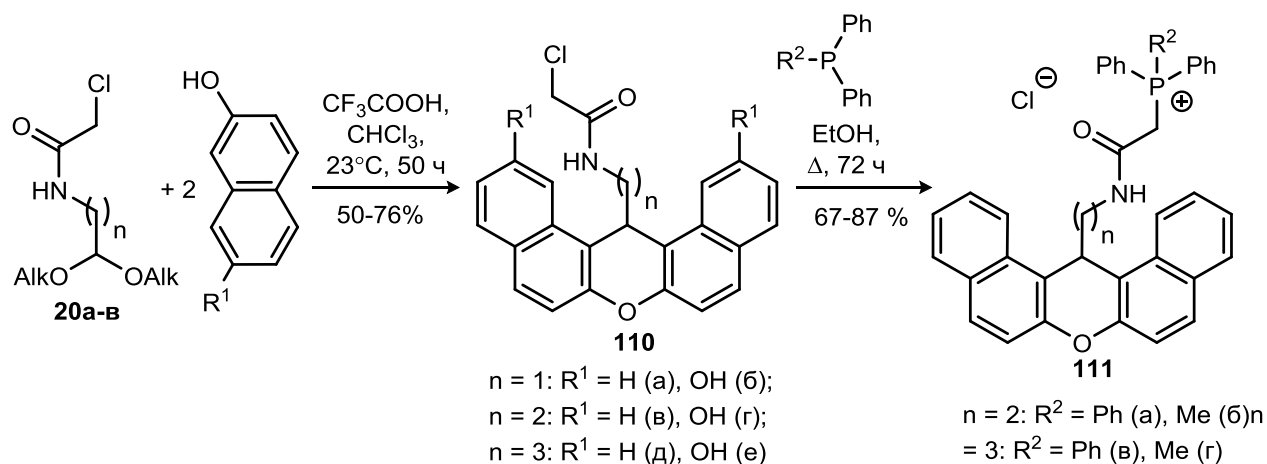


Схема 2.87

Структура соединений **111a** и **111б** (номер CCDC 2296793 и 2296794) была также подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.26).

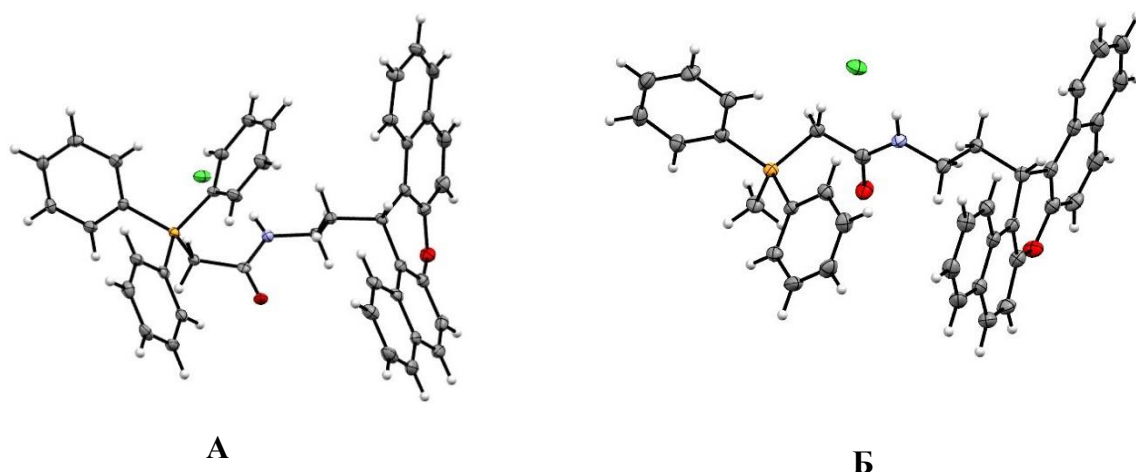


Рисунок 2.26 Структура соединений **111a** (А) и **111б** (Б) в кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

С целью расширить границы применимости нашего метода мы использовали в качестве *С*-нуклеофилов 4-гидроxicумарин, 4-гидрокси-6-метил-2*Н*-пиран-2-он и

сесамол. Вышеуказанные нуклеофилы взаимодействовали с ацетальми **20** с образованием новых 2-хлорацетамидов **112б**, **113б** и **114а-в** (схема 2.88) [544].

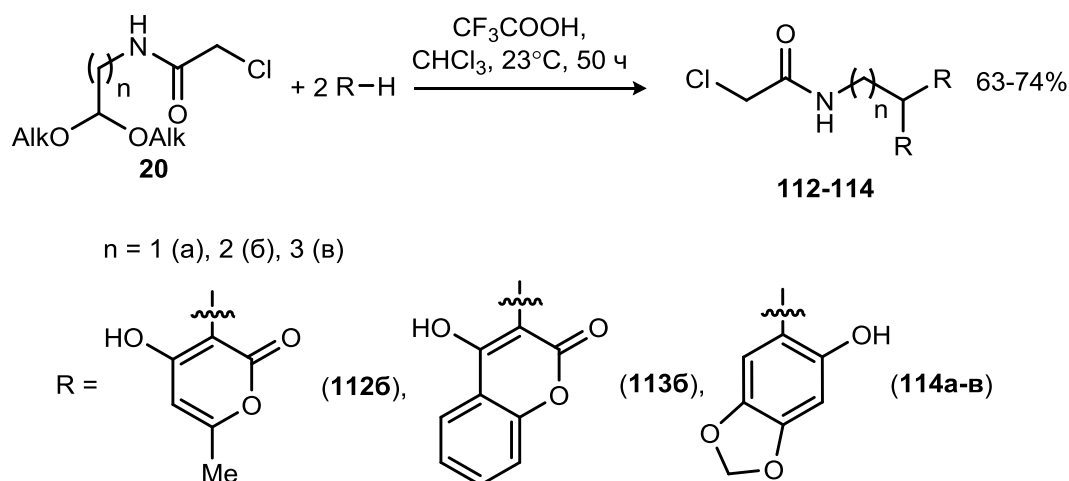


Схема 2.88

Таким образом, реакции замещенных аминокеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами приводят к новым производным диарилметана и дибензоксантиена, модифицированных фосфорорганическими или хлорацетамидным фрагментами.

2.6.3 Взаимодействие уреидоацеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

В разделе 2.2.1 был описан метод синтеза 2-арилпирролидинов основанный на кислотно-катализируемой реакции 1-(4,4-диэтоксипропил)мочевин с различными фенолами [465,529,545,546]. Следует отметить, что ключевым моментом для протекания этой реакции и формирования новой связи C-N является наличие NH-фрагмента в молекуле мочевины.

Мы предположили, что наличие второго заместителя у атома азота в 1-(3,3-диэтоксипропил)-3,3-ди(арил,алкил)мочевинах будет препятствовать их внутримолекулярной циклизации, и реакция будет приводить к образованию исключительно ациклических мочевины.

Реакция между 4-хлоррезорцином и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевинами **12а-г** привела к соответствующим производным диарилпропана **115а-г** и **116а-г**, содержащие в своём составе мочевиновые фрагменты (схема 2.89) [547].

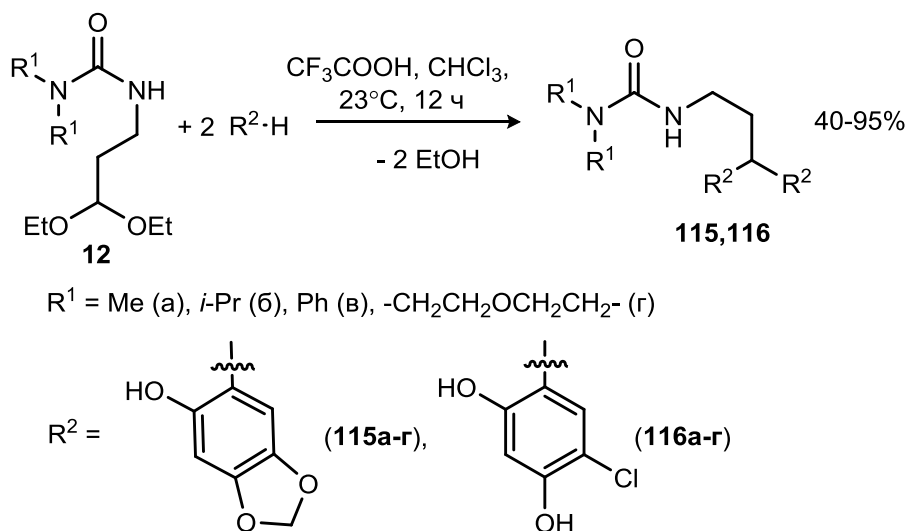


Схема 2.89

Синтезированные ацетали **12a-г** были вовлечены в реакцию с 2-нафтолом. Процесс проводили в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты. Продуктами оказались соответствующие дибензоксантены **117a-г** (схема 2.90).

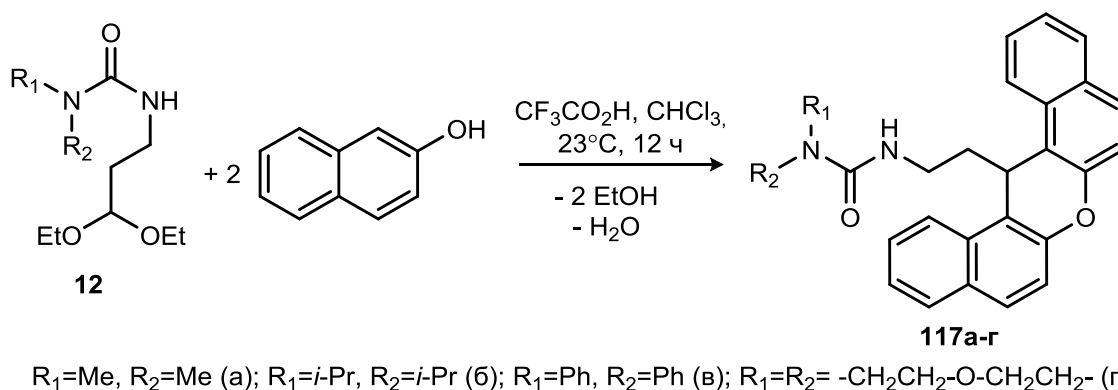


Схема 2.90

Взаимодействие синтезированных ацеталей **13a,б** с 4-хлоррезорцином и сесамолом привело к производным диарилэтана **118a,б**, содержащие в своём составе фрагмент мочевины (схема 2.91). Нами также было изучено взаимодействие ацеталей **13a,б** с 2-нафтолом и 2,7-нафталиндионом в хлороформе в присутствии большого избытка трифторуксусной кислоты. Было установлено, что продуктами реакции являются дибензоксантены **119a-г**, выделенные с хорошими выходами [548].

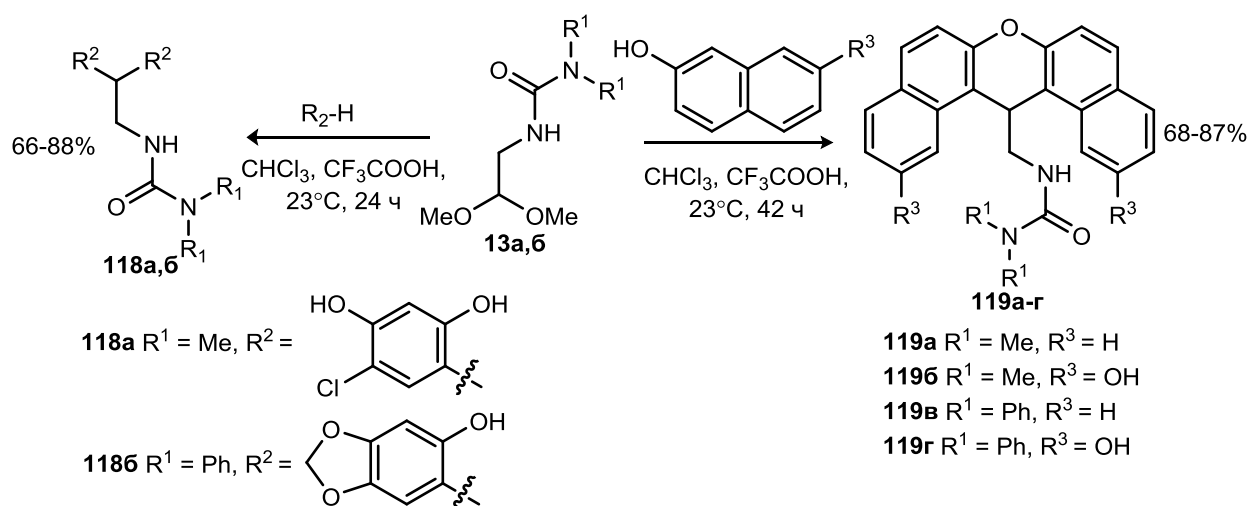


Схема 2.91

Структура соединения **119в** (номер CCDC 1950456) была также подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.27). Длины связей, валентные и торсионные углы в дибензоксантене **119в** в кристалле находятся в диапазонах, характерных для каждого типа связей. Конформация молекулы **119в** свернута и стабилизирована за счет $CH(Ph) \dots \pi$ и $\pi \dots \pi$ взаимодействий (Рисунок 2.27).

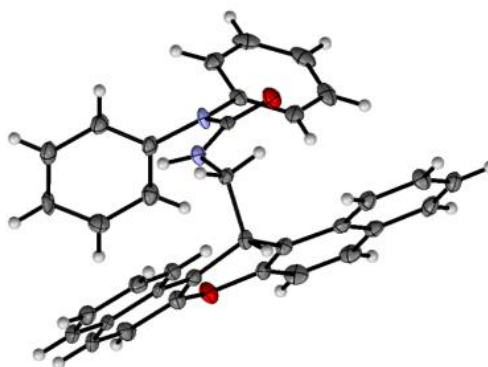


Рисунок 2.27 Структура соединения **119в** кристалле согласно данным рентгеноструктурного анализа

Таким образом, нами предложен удобный метод синтеза мочевин, содержащих у атома азота алкилароматические фрагменты (диарилпропаны, дибензоксантены) на основе реакции уреидоацеталей с различными фенолами. К преимуществам метода следует отнести хорошие выходы целевых соединений, мягкие условия реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящих реактивов.

2.6.4 Взаимодействие фенолов с 2-нафтилпирролидинами и *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфониламидами

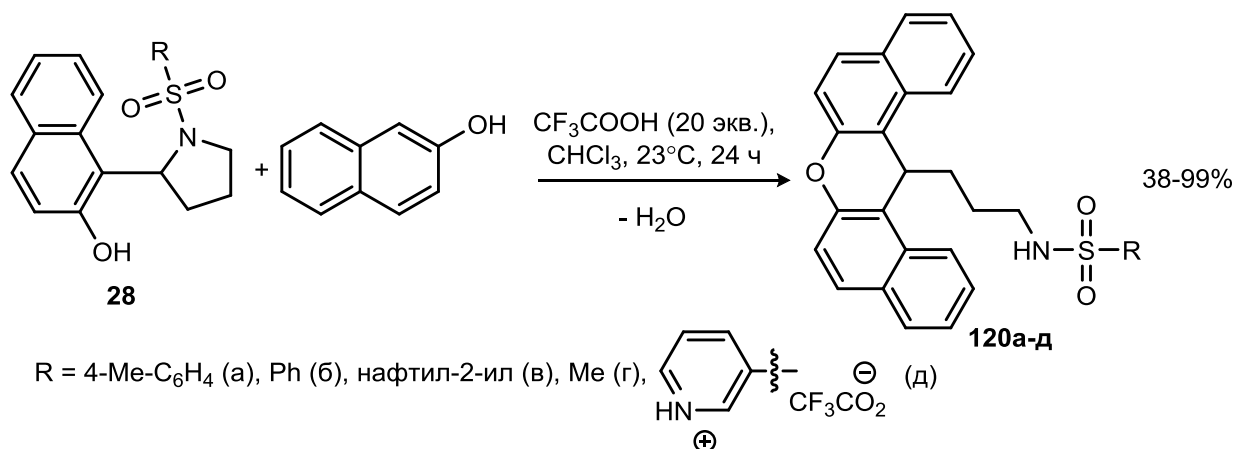
Процесс раскрытия тетрагидропиррольного цикла в *N*-сульфонилпирролидинах как метод синтеза сульфамидных производных менее распространён по сравнению с конденсацией аминов с хлорсульфохлоридами. Тем не менее, метод, где происходит разрыв связи C-N, представляет несомненный интерес, поскольку в процессе раскрытия цикла, атомы на концах разрывающейся связи, будут связаны с функциональными группами, что обеспечивает получение бифункциональных молекул, в которых эти группы будут разделены несколькими метиленовыми фрагментами. Это позволяет в одну стадию из *N*-сульфонилпирролидинов получить с хорошими выходами бифункциональные соединения [549–557]. Большинство реакций с раскрытием цикла протекает стереоселективно, что делает возможным синтезировать индивидуальный стереоизомер [550,551,558–560].

Описано раскрытие пирролидинового цикла в присутствии реактива Гриньяра [561,562], натрия и нафталина [563], боргидрида натрия [553], алюмогидрида лития [551], кислот Льюиса [554,555], в токе водорода над палладиевым катализатором [564]. Размыкание цикла возможно в процессе реакции Арндта-Эйстерта, катализируемой оксидом серебра [565]. Нами обнаружена только одна работа, где размыкание цикла в *N*-сульфонилпирролидине происходит под воздействием кислоты Бренстеда [315]. Тем не менее, в этом случае требуется длительное кипячение реагентов в присутствии трифторметансульфоновой кислоты.

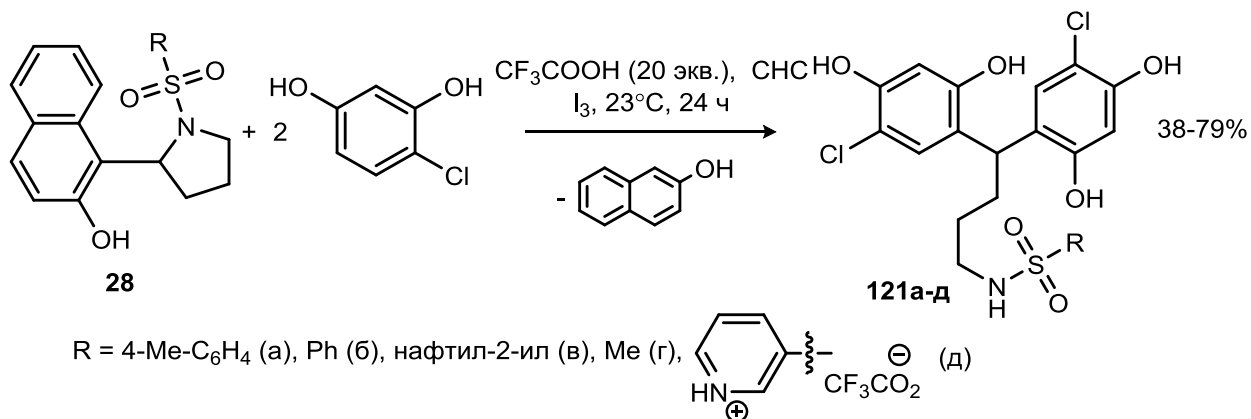
Ранее мы изучили кислотно-катализируемое раскрытие пирролидинового кольца в 1-карбоксамид-2-нафтилпирролидинах в присутствии 2-нафтола, позволяющее осуществлять одностадийный синтез дибензоксантенов, диарилбутанов и каликс[4]резорцинов, модифицированных мочевиными фрагментами [339,566,567]. Основываясь на этих данных, мы предположили, что тетрагидропиррольный цикл в 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинах **28** также способен раскрываться под действием сильных кислот.

Изучение взаимодействия соединения **28a** с 2-нафтолом в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты показало, что в этих условиях, как и в случае 1-карбоксамид-2-нафтилпирролидинов, действительно происходит размыкание пирролидинового цикла с образованием дибензоксантиена **120a**, имеющего в своём составе сульфонамидный фрагмент. В результате дальнейших исследований было установлено, что аналогичным образом протекает взаимодействие 2-нафтола с 1-сульфонил-2-

нафтилпиirroлидинами, имеющими у атома серы фенильный **28б**, метильный **28е**, нафтильный **28з** и пиридиновый **28г** заместители, с образованием соответствующих дибензоксантенов **120а-д** (схема 2.92) [431].



В продолжение исследований мы использовали в качестве фенольной компоненты 4-хлоррезорцин. Проведение реакции соединений **28** с двумя эквивалентами 4-хлоррезорцина привело к образованию диарилбутанов **121**, с выходом 38-67% (схема 2.93) [431]. Структура полученных продуктов также была подтверждена комплексом физических методов исследования.



Следует отметить, что в этом случае происходит замещение в положение 6 ароматического кольца. Факт образования 6-замещенного региоизомера подтверждается данными ЯМР ^1H -спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **121а** (Рисунок 2.28) присутствуют сигналы протонов трёх метиленовых групп (1.13-1.29 м.д., 1.67-1.77 м.д., 2.67-2.75 м.д.), метильной группы тозильного фрагмента (2.37 м.д.), метиновой группы в виде триплета (4.16 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), протонов резорцинольного фрагмент в виде двух

синглетов (6.43 м.д. и 6.84 м.д.), протонов в *орто*- и *мета*- положениях ароматического ядра толильного заместителя (7.34 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.00 Гц и 7.61 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.02 Гц) в виде двух дублетов.

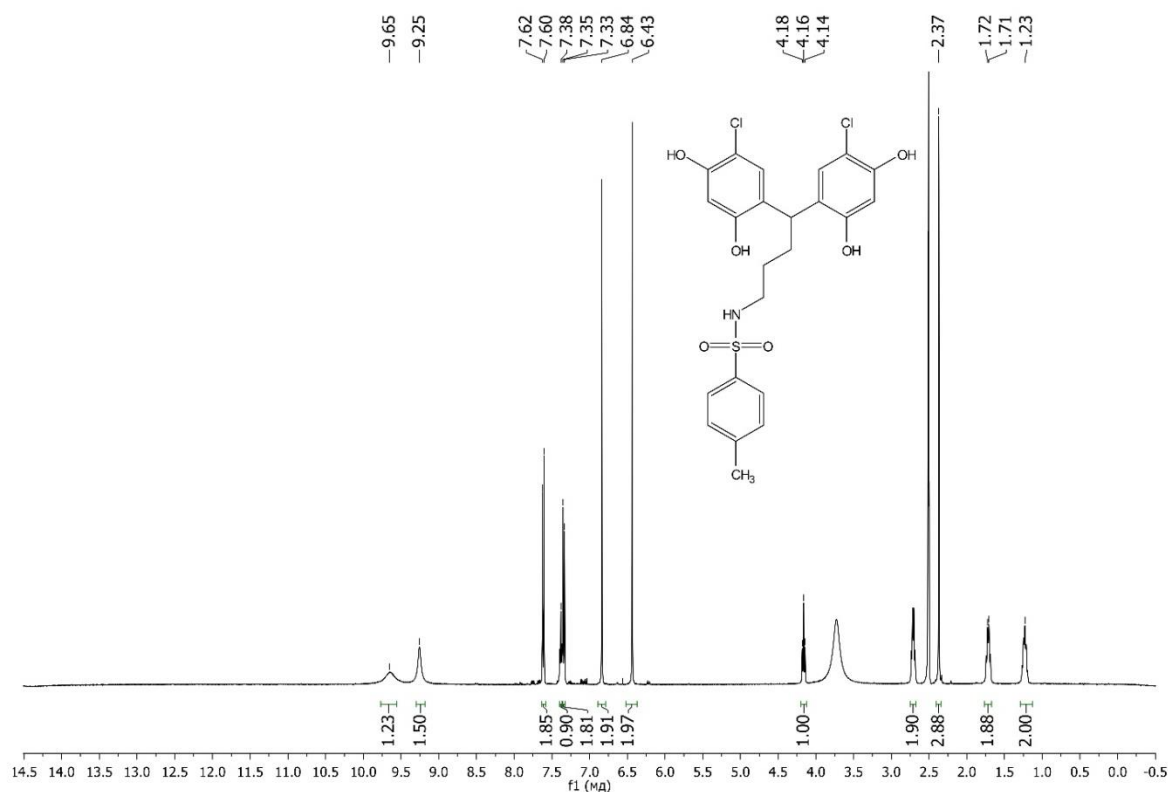


Рисунок 2.28 Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) соединения **121a**

Поскольку реакция 1-карбоксамид-2-нафтилпирролидинов с 2-метилрезорцином, взятым в эквимольном количестве, в присутствии избытка трифторуксусной кислоты привела к каликс[4]резорцинам [339,566], модифицированным мочевиными фрагментами, мы предположили, что взаимодействие 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов с этими фенолами также может быть использовано для синтеза каликс[4]резорцинов, несущих сульфамидные фрагменты на нижнем «обода» молекулы. Действительно, проведение реакции соединений **28** с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом, взятыми в эквимольных количествах, в хлороформе, в присутствии избытка трифторуксусной кислоты, позволило получить соответствующие макроциклы **122a-д** и **123a-д** (схема 2.94) [431,568]. Структура полученных соединений была подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.



На следующем этапе исследований нами была изучена возможность проведения этих реакций без выделения промежуточных 2-нафтилпирролидинов. Мы провели модельную реакцию соединения **4a** с двумя эквивалентами 2-нафтола в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты (схема 2.95). Оказалось, что в этих условиях реакция действительно приводит к образованию дибензоксантена **120a**. Взаимодействие ацеталей **4** с 2-нафтолом так же привело к дибензоксантенам **120a,в,д** [339]. Следует особо отметить, что проведение этих же реакций в присутствии эквимольного количества кислоты приводит к образованию исключительно 2-арилпирролидинов.



Опираясь на полученные результаты, мы предположили, что проведение реакции в присутствии избытка трифторуксусной кислоты позволит нам осуществить синтез производных диарилбутана **121** исходя из соответствующих ацеталей. Действительно, проведение реакции ацеталей **4** с 4-хлоррезорцином в присутствии избытка трифторуксусной кислоты привело к образованию производных диарилбутана **121a,в,д** (схема 2.96) с выходом 65-72% [339].

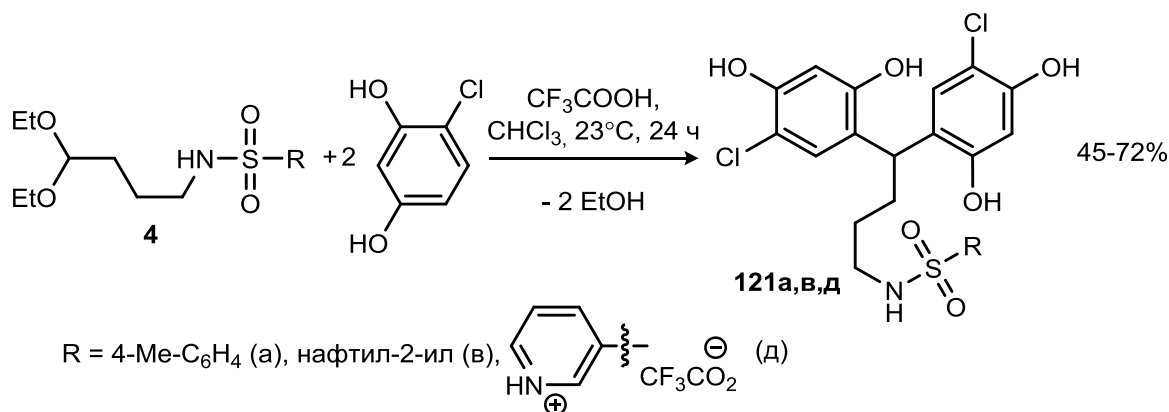


Схема 2.96

Как мы и предполагали, проведение реакции ацеталей **4** с 2-метилрезорцином и пиррогаллолом, взятыми в эквимольных количествах, привело к образованию соответствующих каликс[4]резорцинов **122a,в,д** и **123a,в,д** с выходом 78-95% (схема 2.97) [339].

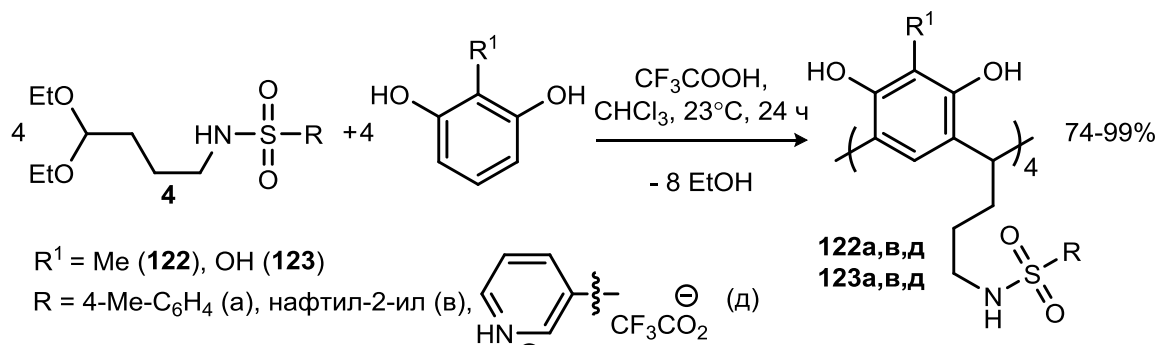
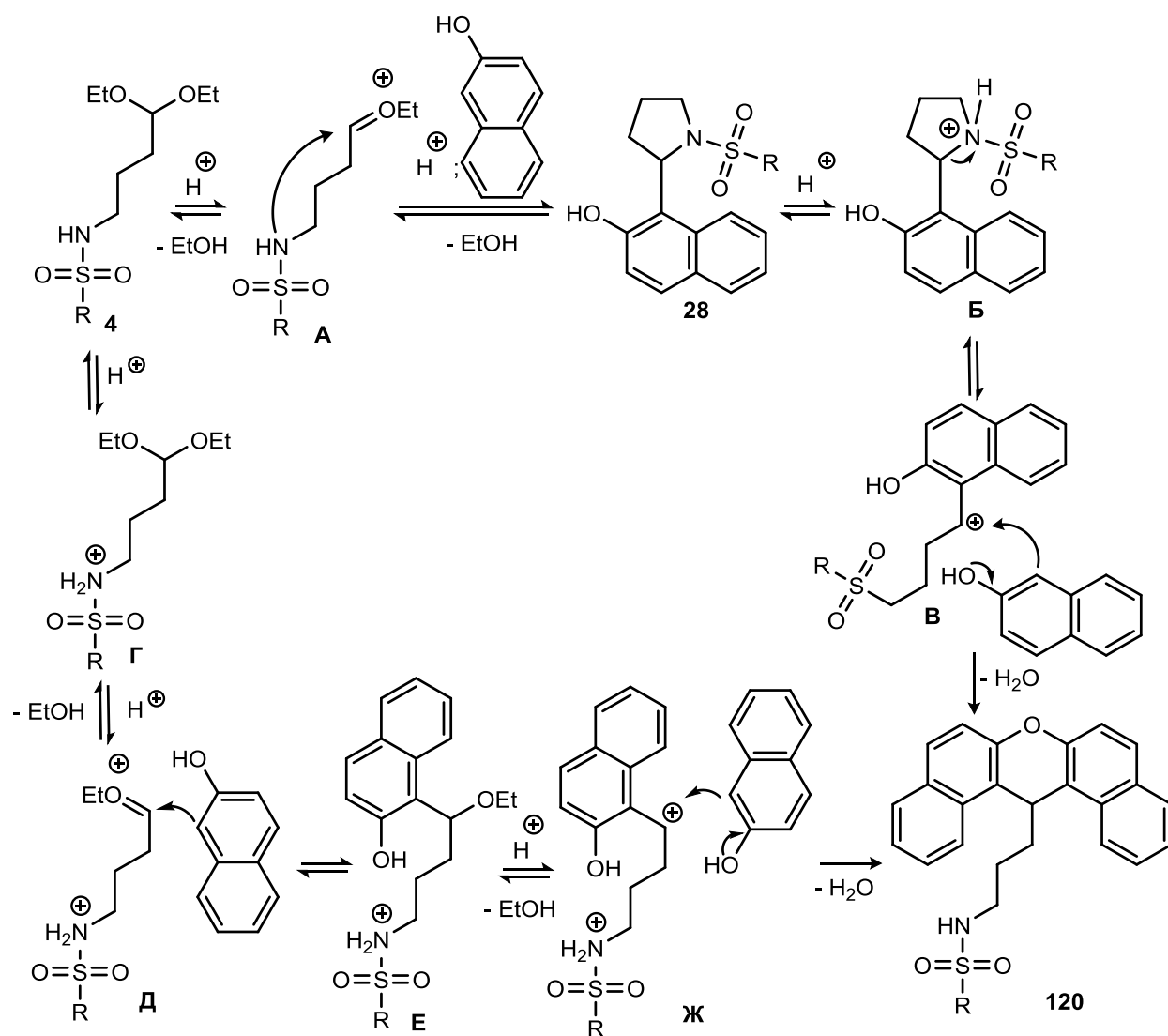


Схема 2.97

В случае использования ацеталей для синтеза дибензоксантенов возможны две схемы протекания реакции. Одна из них заключается в первоначальном взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамида с 2-нафтолом [342] с образованием 2-нафтилпирролидина **28** и последующем раскрытии пирролидинового цикла в соответствии со схемой 2.98.

Поскольку атом азота в сульфидах достаточно основен [572,573], становится возможным второй механизм реакции. В соответствии с этой схемой, в избытке кислоты происходит протонирование атома азота с образованием катиона Г, что препятствует внутримолекулярной циклизации ацетала **4**. Последующее протонирование этоксиальной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к дикатиону Д. Его взаимодействие с молекулой 2-нафтола по схеме электрофильного ароматического замещения приводит к промежуточному соединению Е. На последней стадии, как и в предыдущем случае, происходит элиминирование молекулы воды с образованием дибензоксанта **122**. Имеющиеся на данный момент экспериментальные данные не позволяют сделать однозначный выбор в пользу одного из этих двух механизмов.



Таким образом, в результате проведённых исследований нами впервые было обнаружено, что пирролидиновый цикл 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов способен

раскрываться под действием избытка трифторуксусной кислоты и был разработан новый подход к синтезу диарилбутанов, каликс[4]резорцинов и дибензоксантенов, функционализированных сульфамидными фрагментами, основанный на кислотно-катализируемой реакции фенолов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидами.

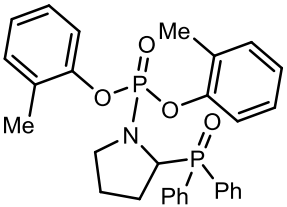
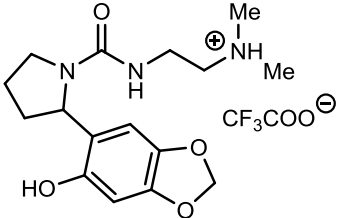
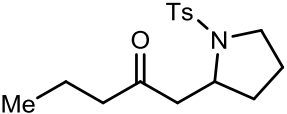
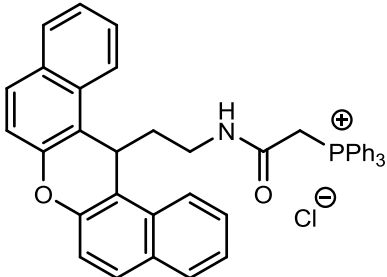
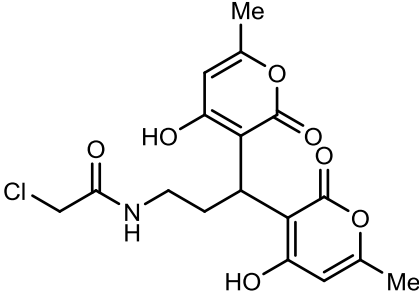
2.7. Цитотоксичность некоторых полученных соединений

Злокачественные новообразования занимают второе место среди причин смерти во всем мире, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Первым этапом оценки противоопухолевых свойств соединений является изучение цитотоксичности. Получив большую библиотеку соединений, мы протестировали их на цитотоксичность в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека. Исследование цитотоксичности всех синтезированных соединений проведены сотрудниками лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Оценку их цитотоксического действия проводили путём подсчёта жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы CytellCellImaging (GE HelthcareLifeScience, Швеция), используя приложение CellViabilityBioApp, которое позволяет точно подсчитать количество клеток, оценить их жизнеспособность на основании интенсивности флуоресценции.

Испытанные соединения в большинстве своём проявили среднюю цитотоксическую активность в отношении линий раковых клеток и низкую цитотоксичность в отношении нормальных клеток. Значения IC_{50} и SI для соединений-лидеров приведены в таблице 2.18. Значения IC_{50} самых активных соединений находятся в диапазоне 20-50 мкМ. Наиболее значимые результаты были получены в случае соединений **111a** и **112b**, IC_{50} которых равен 1.7 мкМ и 1.9 мкМ в отношении линии клеток к аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80). Следует отметить, что IC_{50} соединений **111a** и **112b** меньше, чем у препарата сравнения – Доксорубина.

Тестируемые соединения были менее активны в отношении линии клеток рака шейки матки человека (M-HeLa). Однако важно отметить, что по отношению к линии нормальных клеток печени все протестированные соединения показали значительно более низкую токсичность по сравнению с Доксорубином.

Таблица 2.18 Цитотоксическое действие соединений-лидеров по отношению к нормальным и опухолевым клеточным линиям человека

Соединения	Раковые клеточные линии (μM)				Нормальные клетки
	M-HeLa		HuTu 80		Chang liver
	IC ₅₀	SI	IC ₅₀	SI	IC ₅₀
 60b	32.8±1.3	2.6	-	-	86.2±2.9
 20z	26.0±1.9	2.4	-	-	62±4.3
 54b	54.5±4.3	1.7	98.3±8.7	-	90.0±8.4
 111a	11.0±8.7	3.7	1.7±0.1	24	41±3.5
 1126	56.2±4.7	2.5	1.9±0.2	73	139.0±11

Соединения	Раковые клеточные линии (μM)				Нормальные клетки
	M-HeLa		HuTu 80		Chang liver
	IC ₅₀	SI	IC ₅₀	SI	IC ₅₀
Доксорубин	3.0±0.2	1	3.0±0.1	1	3.0±0.1

- отсутствие активности. M-HeLa - Рак шейки матки человека; HuTu 80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека; Chang liver - клетки печени человека.

Селективность соединений в отношении раковых клеток является важным критерием оценки цитотоксического действия. Для оценки селективности действия полученных соединений был рассчитан индекс селективности (SI) как отношение между значением IC₅₀ для нормальных клеток и значением IC₅₀ для раковых клеток. По данным литературы можно говорить о селективности исследуемого соединения, если его индекс селективности выше 1 [574]. В связи с этим можно считать, что все соединения, представленные в таблице 2.18, проявляют селективность в отношении клеточной линии M-HeLa. Значения индекса селективности для этой линии находятся в диапазоне от 1.7 до 3.7. Препарат сравнения Доксорубин значительно уступал ведущим соединениям по селективности в отношении M-HeLa.

Примечательно, что фосфорилированный дибензоксантен **111a** активнее Доксорубина в отношении клеточной линии HuTu (1.7 мкМ) и его индекс селективности составил 24. Весьма интересно, что производное 2-хлорацетамида **112b**, содержащий в своём составе два фрагмента пиранона, оказалось крайне токсично по отношению к HuTu (1.9 мкМ) и практически не токсично к нормальным клеткам (139 мкМ). При этом индекс селективности этого соединения составил 73. Обобщая полученные данные, можно сказать, что производные дибензоксантина, содержащие в своём составе фосфониевую группу, и производное дигетарилметана, содержащее хлорацетамидный фрагмент, обладают селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток линии HuTu 80, что делает эти классы соединений весьма перспективными для дальнейшего изучения.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Физико-химические методы исследования

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Bruker Avance-600 (600 МГц), Bruker Avance-500 (500 МГц) и Bruker MSL 400 (400 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей (CDCl_3 , CD_3OD , ацетон- d_6 , ДМСО- d_6). Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance-600 (151 МГц), Bruker Avance-500 (126 МГц) и Bruker MSL 400 (100 МГц) относительно сигналов ядер углерода дейтерорастворителя (CDCl_3 , CD_3OD , ацетон- d_6 , ДМСО- d_6). Спектры ЯМР ^{31}P записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (161.9 МГц) с использованием 85% водного раствора H_3PO_4 в качестве внешнего стандарта. ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометрах Tenzor 27 и Vector 22 фирмы Bruker в интервале $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Кристаллические образцы исследовались в виде эмульсии в вазелиновом масле, в таблетках KBr. Масс-спектры электроспрей ионизации (ESI) записаны на приборе AmzonX (Bruker Daltonik GmbH). Контроль полноты протекания реакций и чистоты синтезированных соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Silufol UV-254», проявитель - УФ-облучение, пары йода. Температуры плавления определены на приборе X4 Melting Point. Элементный анализ соединений был выполнен на C, H, N-анализаторе фирмы Carlo Erba марки EA 1108. Содержание галогенов определяли по методу Шенигера. Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **28a** (номер CCDC 1487182), **32a** (номер CCDC 1479992), **33e** (номер CCDC 1479991), **37b** (номер CCDC 2008795), **48b** (номер CCDC 1909796), **49b** (номер CCDC 1910418), **56b** (номер CCDC 2175117), **59a** (номер CCDC 1997834), **59b** (номер CCDC 1997835), **59z** (номер CCDC 1997836), **62г** (номер CCDC 1997837), **62ж** (номер CCDC 1997838), **(E)-64a** (номер CCDC 1544114), **74b** (номер CCDC 1544117), **80** (номер CCDC 2160543), **84b** (номер CCDC 2160542), **88z** (номер CCDC 2068964), **93b** (номер CCDC 1971343), **95a** (номер CCDC 1918357), **96b** (номер CCDC 1918358), **113a** (номер CCDC 2296793), **113b** (номер CCDC 2296794), **121b** (номер CCDC 1950456) выполнен на автоматическом дифрактометре Smart Apex II и KAPPA Apex ($\lambda\text{CuK}\alpha$ излучение, λ 1.54184 Å, графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ сканирование, интервал $4.2 \leq \theta \leq 78.40$, угол сканирования ω $1.2+0.35\cdot\text{tg}\theta$, скорость сканирования - переменная, $1 \div 16.4$ град./мин по θ).

Растворители очищали и обезвоживали по известным методикам [575]. Резорцин, 2-метилрезорцин, пирогаллол, 4-хлоррезорцин, 2-нафтол, 2,7-дигидроксинафталин, гидрохинон, 3-метоксифенол, флороглюцин, *N*-(3-гидроксифенил)ацетамид, аллиламин,

пропаноламин, диэтиламин, дибутиламин, пиперидин, морфолин, пиперазин, *n*-гексиламин, фенилгидразин, изониазид, никотингидразид, ципрофлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, диэтилацеталь 4-аминобутиральдегида использовались промышленного производства.

Исходные 1-(4,4-диэтоксibuтил)мочевины **2a-o** [438] и *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-амин **7** [546] были получены по известным методикам.

Общий метод синтеза соединений **3a-d**.

К раствору 1.22 г (7.56 ммоль) 4,4-диэтоксibuтан-1-амина и 3 мл триэтиламина в 20 мл абсолютного бензола при охлаждении (5-8°C) добавляют хлорангидрид фосфорной кислоты (7.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Продукт получен в виде жёлтого масла.

***N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидодифенилфосфинат (3a).** Выход 3.84 г (71%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.11 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.57-1.65 (м, 4H, CH_2), 2.88-2.99 (м, 2H, CH_2), 3.32-3.45 (м, 2H, CH_2), 3.48-3.62 (м, 2H, CH_2), 4.36-4.42 (м, 1H, CH), 7.32-7.46 (м, 6H, Ar-H), 7.78-7.89 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.29, 27.24 (д, $^3J_{\text{CP}} = 7.3$ Гц), 31.05, 40.61, 61.38, 102.71, 128.49 (д, $^2J_{\text{CP}} = 12.5$ Гц), 131.74, 132.09 (д, $^3J_{\text{CP}} = 9.4$ Гц), 132.67 (д, $^1J_{\text{CP}} = 129.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.58.

***N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидоди(2-хлорэтил)фосфинат (3б).** Выход 3.01 г (84%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.17 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.55-1.70 (м, 4H, CH_2), 3.01-3.11 (м, 2H, CH_2), 3.43-3.53 (м, 3H, CH_2 , NH), 3.57-3.67 (м, 4H, CH_2), 3.69-3.76 (м, 2H, CH_2), 4.46 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.30, 27.23 (д, $^3J_{\text{CP}} = 5.0$ Гц), 30.69, 34.41 (д, $^1J_{\text{CP}} = 95.8$ Гц), 39.82, 61.47, 102.60. Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 32.46.

***N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидоди(*n*-толил)фосфат (3в).** Выход 3.11 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.18 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.56-1.67 (м, 4H, CH_2), 2.23 (с, 6H, CH_3), 3.07-3.17 (м, 2H, CH_2), 3.38-3.49 (м, 2H, CH_2), 3.54-3.65 (м, 2H, CH_2), 4.43 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Гц), 7.00-7.07 (м, 2H, Ar-H), 7.10-7.19 (м, 4H, Ar-H), 7.36-7.40 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.28, 16.31, 26.63, 30.75, 41.66 (д, $^2J_{\text{CP}} = 0.9$ Гц), 61.24, 102.59, 119.90 (д, $^4J_{\text{CP}} = 2.6$ Гц), 124.66 (д, $^4J_{\text{CP}} = 0.9$ Гц), 126.93 (д, $^4J_{\text{CP}} = 1.3$ Гц), 129.19 (д, $^3J_{\text{CP}} = 6.6$ Гц), 131.20, 149.55 (д, $^2J_{\text{CP}} = 7.2$ Гц). ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -0.61.

***N*-(4,4-диэтоксипентил)амидодифенилфосфат (3г).** Выход 3.30 г (90%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.17 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.52-1.62 (м, 4H, CH_2), 3.06-3.14 (м, 2H, CH_2), 3.41-3.49 (м, 2H, CH_2), 3.57-3.64 (м, 3H, CH_2 , NH), 4.42 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц), 7.13-7.18 (м, 2H, Ar-H), 7.25-7.28 (м, 4H, Ar-H), 7.30-7.35 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.31, 26.57 (д, $^2J_{\text{CP}} = 6.3$ Гц), 30.71, 41.61, 61.26, 102.58, 120.23 (д, $^3J_{\text{CP}} = 5.2$ Гц), 124.81, 129.84, 150.94 (д, $^3J_{\text{CP}} = 6.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -0.52.

***N*-(4,4-диэтоксипентил)амидодиэтилфосфинат (3д).** Выход 2.16 г (97%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.12 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.24 (тд, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{HP}} = 0.8$ Гц), 1.46-1.62 (м, 4H, CH_2), 2.79-2.89 (м, 2H, CH_2), 3.35-3.46 (м, 2H, CH_2), 3.51-3.62 (м, 2H, CH_2), 3.89-4.08 (м, 4H, CH_2), 4.40 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.20, 16.10 (д, $^3J_{\text{CP}} = 7.1$ Гц), 28.81 (д, $^4J_{\text{CP}} = 6.0$ Гц), 30.72, 41.11, 61.10, 61.97 (д, $^2J_{\text{CP}} = 5.3$ Гц), 102.56. ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.21.

Общий метод синтеза *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамидов 4.

К раствору 20 ммоль сульфонилхлорида и 3.5 мл триэтиламина в 100 мл хлористого метилена при охлаждении (5–8°C) добавляют 3.4 г (20 ммоль) 4,4-диэтоксипентан-1-амин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл). Отделяют органическую часть от неорганической. Хлористый метилен удаляют в вакууме. Продукт получен в виде жёлтого масла.

***N*-(4,4-диэтоксипентил)-4-метилбензолсульфонамид (4а).** Выход 6.2 г (93%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.19 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.54-1.64 (м, 4H, CH_2), 2.44 (с, 3H, CH_3), 2.94-3.01 (м, 2H, CH_2), 3.42-3.51 (м, 2H, CH_2), 3.58-3.66 (м, 2H, CH_2), 4.42 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Гц), 4.88 (уш. с, 1H, NH), 7.31 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.76 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц). Спектр ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C соответствует ранее описанному [315].

***N*-(4,4-диэтоксипентил)бензолсульфонамид (4б).** Выход 4.82 г (80%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.11 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.44-1.59 (м, 4H, CH_2), 2.92 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 3.35-3.42 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.59 (м, 2H, CH_2), 4.36 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Гц), 5.41 (с, 1H, NH), 7.44 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.50 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.81 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.24, 24.56, 30.80, 43.06, 61.44, 102.48, 126.96, 129.03, 132.44, 140.19.

N-(4-(N-(4,4-диэтоксипропил)сульфамонил)фенил)ацетамид (4г). Выход 4.58 г (64%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.17 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.51-1.66 (м, 4H, CH_2), 1.19 (с, 3H, CH_3), 2.87-2.98 (м, 2H, CH_2), 2.39-3.51 (м, 2H, CH_2), 3.55-3.69 (м, 2H, CH_2), 4.42 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 5.35 (уш. с, 1H, NH), 7.66 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.72 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.49 (уш с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.11, 15.25, 24.48, 29.66, 30.92, 42.08, 43.12, 61.65, 102.54, 119.53, 128.06, 134.38, 142.25, 169.44.

N-(4,4-диэтоксипропил)нафтален-2-сульфонамид (4д). Выход 3.35 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.11 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.53-1.60 (м, 4H, CH_2), 2.97-3.04 (м, 2H, CH_2), 3.34-3.43 (м, 2H, CH_2), 3.49-3.59 (м, 2H, CH_2), 4.34-4.39 (м, 1H, CH), 5.50 (с, 1H, NH), 7.34-7.65 (м, 2H, Ar-H), 7.84-7.91 (м, 2H, Ar-H), 7.91-7.98 (м, 2H, Ar-H), 8.45 (с, 1H, Ar-H). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.22, 24.58, 30.81, 43.14, 61.43, 102.45, 122.39, 127.47, 127.86, 128.29, 128.67, 129.17, 129.44, 132.17, 134.74, 137.00.

N-(4,4-диэтоксипропил)метансульфонамид (4е). Выход 3.76 г (97%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.97 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.35-1.51 (м, 4H, CH_2), 2.72 (с, 3H, CH_3), 2.84-2.93 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.33 (м, 2H, CH_2), 3.36-3.50 (м, 2H, CH_2), 4.23-4.31 (м, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.09, 24.90, 30.62, 39.59, 42.81, 61.25, 102.37.

N-(4,4-диэтоксипропил)этансульфонамид (4ж). Выход 4.60 г (90%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.17 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.20 (т, 3H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 1.45-1.59 (м, 4H, CH_2), 2.89 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 2.96 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 3.29-3.41 (м, 2H, CH_2), 3.45-3.58 (м, 2H, CH_2), 4.34 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Гц), 5.12 (т, 1H, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Гц). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.09, 15.15, 25.24, 30.69, 42.85, 46.47, 61.33, 102.43.

N-(4,4-диэтоксипропил)пирролидин-3-сульфонамид (4к). Выход 2.37 г (99%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.94-1.04 (м, 6H, CH_3), 1.39-1.49 (м, 4H, CH_2), 2.84-2.90 (м, 2H, CH_2), 3.25-3.30 (м, 2H, CH_2), 3.39-3.48 (м, 2H, CH_2), 4.24-4.31 (м, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, NH), 7.31-7.37 (м, 1H, Ar-H), 8.00-8.04 (м, 1H, Ar-H), 8.61-8.66 (м, 1H, Ar-H), 8.88-8.91 (м, 1H, Ar-H). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.15, 24.54, 30.75, 42.95, 61.47, 102.36, 123.85, 134.74, 137.08, 147.59, 152.74.

Общий метод синтеза 2-этоксипирролидинов 5.

К раствору 3.4 г (20 ммоль) 4,4-диэтоксипропан-1-амина в 100 мл хлористого метилена добавляют 3.5 мл Et_3N . При охлаждении (5–8°C) добавляют 20 ммоль сульфохлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

12 ч. Промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл). Отделяют органическую часть от неорганической. Хлористый метилен удаляют в вакууме. Продукт получен в виде бежевого порошка.

2-Этокси-1-тозилпирролидин (5a). Выход 2.21 г (58%). Т. пл. 85-86°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.20 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.35-1.52 (м, 1H, CH_2), 1.69-1.80 (м, 1H, CH_2), 1.82-1.92 (м, 1H, CH_2), 1.95-2.09 (м, 1H, CH_2), 2.44 (с, 3H, CH_3), 3.09-3.20 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.44 (м, 1H, CH_2), 3.54-3.60 (м, 1H, CH_2), 3.78-3.84 (м, 1H, CH_2), 5.20-5.25 (м, 1H, CH), 7.32 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.74 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.99, 21.47, 23.20, 32.89, 47.24, 63.08, 90.17, 127.37, 129.59, 136.07, 143.35.

2-Этокси-1-(фенилсульфонил)пирролидин (5б). Выход 4.59 г (95%). Т. пл. 81-82°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.11 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.30-1.42 (м, 1H, CH_2), 1.64-1.73 (м, 1H, CH_2), 1.76-1.85 (м, 1H, CH_2), 1.90-2.07 (м, 1H, CH_2), 3.06-3.15 (м, 1H, CH_2), 3.30-3.40 (м, 1H, CH_2), 3.42-3.53 (м, 1H, CH_2), 3.68-3.78 (м, 1H, CH_2), 5.12-5.20 (м, 1H, CH), 7.39-7.47 (м, 2H, Ar-H), 4.48-7.56 (м, 1H, Ar-H), 7.75-7.82 (м, 2H, Ar-H). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.98, 23.18, 32.86, 47.26, 63.13, 90.19, 127.31, 128.99, 132.61, 139.02.

1-((4-Хлорфенил)сульфонил)-2-этоксипирролидин (5в). Выход 5.40 г (93%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.12 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.38-1.48 (м, 1H, CH_2), 1.69-1.77 (м, 1H, CH_2), 1.81-1.87 (м, 1H, CH_2), 1.91-2.09 (м, 1H, CH_2), 3.07-3.15 (м, 1H, CH_2), 3.30-3.39 (м, 1H, CH_2), 3.42-3.50 (м, 1H, CH_2), 3.66-3.72 (м, 1H, CH_2), 5.15-5.19 (м, 1H, CH), 7.43 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.75 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.98, 23.12, 32.76, 47.22, 63.17, 90.21, 128.84, 129.25, 137.73, 139.01.

Общий метод синтеза N-(4,4-диэтоксипирролил)иминов 8.

К раствору альдегида (8.39 ммоль) в 10 мл хлороформа добавляют 1.35 г (8.39 ммоль) 4,4-диэтоксипирролил-1-амин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр.). Соединения 8 использовали без дальнейшей очистки. Продукт получен в виде жёлтого масла.

N-(4,4-диэтоксипирролил)-1-фенилметанимин (8a). Выход 2.09 г (96%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.22 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.07$ Гц), 1.68-1.75 (м, 2H, CH_2), 1.76-1.86 (м, 2H, CH_2), 3.46-3.57 (м, 2H, CH_2), 3.60-3.74 (м, 4H, CH_2), 4.56 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.51$ Гц), 7.39-7.46 (м, 3H, Ar-H), 7.70-7.77 (м, 2H, Ar-H), 8.29 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (151

МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.30, 26.13, 31.40, 60.89, 61.79, 102.78, 127.67, 128.45, 130.38, 136.30, 160.77.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(4-хлорфенил)метанимин (8б).** Выход 1.95 г (81%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.22 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.66-1.74 (м, 2H, CH₂), 1.75-1.84 (м, 2H, CH₂), 3.45-3.56 (м, 2H, CH₂), 3.60-3.72 (м, 4H, CH₂), 4.55 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.6 Гц), 7.41 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 8.25 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.33, 25.60, 31.18, 60.54, 61.25, 102.95, 128.60, 129.27, 134.55, 136.47, 161.19.

***N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(4-метоксифенил)метанимин (8в).** Выход 2.08 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.17 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.62-1.70 (м, 2H, CH₂), 1.70-1.81 (м, 2H, CH₂), 3.41-3.52 (м, 2H, CH₂), 3.53-3.67 (м, 4H, CH₂), 3.78 (с, 3H, CH₃), 4.50 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.3 Гц), 6.87 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.63 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 8.16 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.31, 26.24, 31.43, 55.23, 60.94, 61.22, 102.84, 113.91, 129.25, 129.52, 160.23, 161.50.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(4-нитрофенил)метанимин (8г).** Выход 2.20 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 1.08 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 1.55-1.63 (м, 2H, CH₂), 1.64-1.75 (м, 2H, CH₂), 3.34-3.43 (м, 2H, CH₂), 3.49-3.61 (м, 4H, CH₂), 4.43 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.5 Гц), 7.77 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 8.10 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 8.25 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 15.23, 25.87, 31.35, 60.97, 61.33, 102.66, 123.61, 128.58, 129.55, 130.92, 162.11.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(4-бромфенил)метанимин (8д).** Выход 2.60 г (93%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.19 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.64-1.71 (м, 2H, CH₂), 1.72-1.82 (м, 2H, CH₂), 3.44-3.54 (м, 2H, CH₂), 3.58-3.69 (м, 4H, CH₂), 4.53 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.6 Гц), 7.52 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.58 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 8.20 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 26.06, 31.43, 60.02, 61.30, 102.79, 124.82, 129.44, 131.75, 135.19, 159.66.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(4-гидроксифенил)метанимин (8е).** Выход 1.98 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.18 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.63-1.70 (м, 2H, CH₂), 1.75-1.83 (м, 2H, CH₂), 3.43-3.53 (м, 2H, CH₂), 3.58-3.67 (м, 4H, CH₂), 4.56 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.6 Гц), 6.73 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.52 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 8.16 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.28, 25.93, 31.31, 60.37, 61.26, 102.84, 116.10, 126.35, 130.39, 160.63, 162.65.

4-(((4,4-Диэтоксибутил)имино)метил)-*N,N*-диметиланилин (8ж). Выход 2.18 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 1.18 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.62-

1.70 (м, 2H, CH₂), 1.71-1.80 (м, 2H, CH₂), 2.96 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.43-3.51 (м, 2H, CH₂), 3.52-3.58 (м, 2H, CH₂), 3.59-3.67 (м, 2H, CH₂), 4.51 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.4 Гц), 6.66 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.58 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 8.11 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 15.34, 26.41, 31.45, 40.15, 60.93, 61.21, 102.90, 111.59, 124.74, 129.43, 151.98, 160.84.

N-(4,4-диэтоксибутил)-1-(3-фторфенил)метанимин (8з). Выход 2.02 г (90%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.18 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.64-1.72 (м, 2H, CH₂), 1.74-1.81 (м, 2H, CH₂), 3.45-3.55 (м, 2H, CH₂), 3.59-3.70 (м, 4H, CH₂), 4.51 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.7 Гц), 7.03-7.10 (м, 1H, Ar-H), 7.30-7.38 (м, 1H, Ar-H), 7.41-7.49 (м, 2H, Ar-H), 8.21 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.33, 26.07, 31.44, 61.03, 61.70, 102.81, 114.07 (д, ²J_{CF} = 22.1 Гц), 117.35 (д, ²J_{CF} = 21.6 Гц), 124.08, 130.02 (д, ³J_{CF} = 8.1 Гц), 138.68 (д, ⁴J_{CF} = 7.2 Гц), 159.54, 163.04 (д, ¹J_{CF} = 246.2 Гц).

N-(4,4-диэтоксибутил)-1-(3-йодфенил)метанимин (8и). Выход 2.80 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.17 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.61-1.71 (м, 2H, CH₂), 1.72-1.86 (м, 2H, CH₂), 3.42-3.52 (м, 2H, CH₂), 3.57-3.67 (м, 4H, CH₂), 4.50 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.6 Гц), 7.09 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 7.57-7.61 (м, 1H, Ar-H), 7.66-7.70 (м, 1H, Ar-H), 8.07 (с, 1H, Ar-H), 8.13 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.36, 26.06, 31.42, 61.02, 61.26, 94.51, 102.77, 127.44, 130.18, 136.55, 138.28, 139.24, 159.16, 163.86.

2-(((4,4-Диэтоксибутил)имино)метил)фенол (8к). Выход 2.14 г (96%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.21 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.65-1.75 (м, 2H, CH₂), 1.76-1.86 (м, 2H, CH₂), 3.45-3.57 (м, 2H, CH₂), 3.60-3.78 (м, 4H, CH₂), 4.52 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.7 Гц), 6.86 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 6.95 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.23 (дд, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, ⁴J_{HH} = 1.4 Гц), 7.27-7.31 (м, 1H, Ar-H), 8.33 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.36, 26.12, 31.29, 59.36, 61.19, 102.71, 117.01, 118.22, 131.16, 132.16, 161.12, 164.85.

4-Хлор-2-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)фенол (8л). Выход 1.40 г (63%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.21 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.65-1.75 (м, 2H, CH₂), 1.76-1.86 (м, 2H, CH₂), 3.45-3.57 (м, 2H, CH₂), 3.60-3.78 (м, 4H, CH₂), 4.52 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.7 Гц), 6.86 (уш с, 1H, Ar-H), 7.27-7.31 (м, 2H, Ar-H), 8.33 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.36, 26.12, 31.29, 59.36, 61.19, 102.71, 116.29, 117.07, 118.22, 131.16, 132.16, 161.12, 164.8.

2,6-Ди-трет-бутил-4-(((4,4-диэтоксибутил)имино)метил)фенол (8м). Выход 3.10 г (98%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.21 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.46 (с,

18H, CH₃), 1.67-1.73 (м, 2H, CH₂), 1.74-1.81 (м, 2H, CH₂), 3.48-3.54 (м, 2H, CH₂), 3.56-3.62 (м, 2H, CH₂), 3.64-3.72 (м, 2H, CH₂), 4.52-4.58 (м, 1H, CH), 7.53 (уш с, 2H, Ar-H), 8.17 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.38, 26.31, 30.19, 31.42, 34.42, 61.08, 61.26, 102.89, 125.23, 127.66, 136.12, 156.20, 161.54.

4-Бром-2-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)фенол (8н). Выход 2.20 г (76%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.21 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 1.63-1.75 (м, 2H, CH₂), 1.76-1.86 (м, 2H, CH₂), 3.46-3.55 (м, 2H, CH₂), 3.58-3.70 (м, 4H, CH₂), 4.52 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.5 Гц), 6.85 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.33-7.39 (м, 2H, Ar-H), 8.26 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.34, 26.00, 31.24, 59.29, 61.24, 77.26, 102.63, 109.83, 119.08, 120.13, 134.78, 160.43, 163.59.

4-Бром-2-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)-6-метоксифенол (8о). Выход 2.61 г (83%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 1.19 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.67-1.72 (м, 2H, CH₂), 1.74-1.80 (м, 2H, CH₂), 3.45-3.53 (м, 2H, CH₂), 3.60-3.66 (м, 4H, CH₂), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 4.50 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.6 Гц), 6.94-6.97 (м, 2H, Ar-H), 8.20 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 15.33, 25.91, 31.09, 56.82, 58.19, 61.26, 102.58, 108.56, 116.88, 118.80, 124.43, 149.80, 153.96, 163.71.

N-(4,4-диэтоксibuтил)гексан-1-имин (8п). Выход 1.88 г (92%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 0.89 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 1.18 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 1.26-1.35 (м, 2H, CH₂), 1.46-1.58 (м, 2H, CH₂), 2.13 (т, 4H, CH₂, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 2.79 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 6.8 Гц), 3.40-3.53 (м, 2H, CH₂), 3.55-3.68 (м, 4H, CH₂), 4.45 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.0 Гц), 7.69 (с, 2H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 13.88, 15.24, 22.66, 24.25, 28.54, 30.89, 37.62, 39.62, 61.25, 102.36, 181.10.

N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метанимин (8р). Выход 2.50 г (98%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 1.13 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.57-1.64 (м, 2H, CH₂), 2.47 (т, CH, ³J_{HH} = 2.4 Гц), 3.37-3.48 (м, 2H, CH₂), 3.50-3.63 (м, 2H, CH₂), 4.42-4.49 (м, 1H, CH), 4.64 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.4 Гц), 6.62 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.60 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 8.13 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 15.33, 25.22, 31.43, 55.80, 60.97, 61.24, 61.97, 75.82, 78.19, 102.84, 114.89, 129.50, 130.08, 159.37, 160.11.

N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(пиридин-3-ил)метанимин (8с). Выход 1.41 г (67%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.41 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.64-1.72 (м, 2H, CH₂), 1.73-1.82 (м, 2H, CH₂), 3.45-3.55 (м, 2H, CH₂), 3.60-3.75 (м, 4H, CH₂), 4.50 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.5 Гц), 7.49 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.9 Гц), 8.64 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.8 Гц), 8.21 (с, 1H,

CH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.53, 25.61, 31.27, 60.85, 61.19, 102.90, 122.19, 143.78, 149.64, 159.82.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(пиридин-3-ил)метанимин (8г).** Выход 1.70 г (81%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.18 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.63-1.72 (м, 2H, CH_2), 1.74-1.82 (м, 2H, CH_2), 3.48-3.55 (м, 2H, CH_2), 3.63-3.70 (м, 4H, CH_2), 4.56 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 7.50 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 8.20 (дт, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц), 8.43 (с, 1H, CH), 8.60 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц), 8.70 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.32, 25.56, 31.18, 60.77, 61.24, 102.94, 124.05, 132.16, 135.31, 148.98, 150.56, 159.24.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(нафтаден-1-ил)метанимин (8у).** Выход 1.99 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.24 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.79-1.85 (м, 2H, CH_2), 1.88-1.93 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.58 (м, 2H, CH_2), 3.65-3.73 (м, 4H, CH_2), 3.77 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 4.60 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 7.46-7.55 (м, 2H, Ar-H), 7.59 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.85-7.93 (м, 1H, Ar-H), 8.92 (с, 1H, CH), 8.95 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 15.43, 26.42, 31.60, 61.17, 62.37, 103.01, 124.49, 125.27, 126.01, 127.07, 128.62, 128.73, 130.85, 131.36, 131.80, 133.90, 160.65.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(антрацен-9-ил)метанимин (8ф).** Выход 2.79 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.27 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.87-1.95 (м, 2H, CH_2), 1.99-2.09 (м, 2H, CH_2), 3.46-3.57 (м, 2H, CH_2), 3.59-3.64 (м, 2H, CH_2), 3.68-3.77 (м, 2H, CH_2), 4.66 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 7.41-7.49 (м, 4H, Ar-H), 7.92-7.95 (м, 2H, Ar-H), 8.18-8.27 (м, 2H, Ar-H), 8.40 (с, 1H, CH), 9.46 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.41, 25.79, 31.36, 61.31, 61.52, 103.02, 124.29, 125.02, 126.29, 128.06, 128.57, 128.90, 129.47, 131.19, 162.23.

***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(1-ферроцил)метанимин (8х).** Выход 1.44 г (48%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.17 (уш с, 6H, CH_3), 1.57-1.74 (м, 4H, CH_2), 3.36-3.47 (м, 4H, CH_2), 3.64 (уш с, 2H, CH_2), 4.13 (уш с, 5H, CH_{Fc}), 4.31 (уш с, 2H, CH_{Fc}), 4.50 (уш с, 1H, CH), 4.57 (уш с, 2H, CH_{Fc}), 8.07 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 15.37, 26.21, 31.42, 60.98, 61.49, 68.36, 70.24, 80.73, 102.82, 160.81.

1-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)фенил)-*N*-(4,4-диэтоксибутил)метанимин (8ц). Выход 2.04 г (52%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.19 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.62-1.66 (м, 2H, CH_2), 1.70-1.74 (м, 2H, CH_2), 3.49-3.55 (м, 4H, CH_2), 3.59-3.69 (м, 16H, CH_2), 3.72-3.79 (м, 4H, CH_2), 4.54 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 6.74 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.57 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.14 (с, 1H, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 14.32, 25.84, 31.19, 52.13, 60.27, 61.29, 68.33, 69.92, 70.74, 103.04, 111.10, 123.21, 129.73, 150.15, 162.99.

Общий метод синтеза *N*-(2,2-диметоксиэтил)мочевин **10.**

К раствору аминокетала **9** (11 ммоль) в 10 мл бензола при охлаждении (8-10°C) добавляют изоцианат (11 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр.). Соединения **10** использовали без дальнейшей очистки.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-фенилмочевина (10а). Выход 2.65 г (93%). Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C соответствует ранее описанному [576].

1-(4-Хлорфенил)-3-(2,2-диметоксиэтил)мочевина (10б). Выход 2.99 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 3.41 (с, 6H, CH_3), 3.36-3.45 (м, 2H, CH_2), 4.40 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 5.68 (уш с, 1H, NH), 7.17-7.25 (м, 4H, Ar-H), 7.48 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 41.87, 54.73, 103.69, 121.24, 128.18, 128.98, 137.52, 156.12.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(*n*-толил)мочевина (10в). Выход 2.82 г (93%). Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C соответствует ранее описанному [577].

1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(4-метоксифенил)мочевина (10г). Выход 2.88 г (97%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.39 (с, 6H, CH_3), 3.32-3.44 (м, 2H, CH_2), 3.77 (с, 3H, CH_3), 4.40 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 5.44 (уш с, 1H, NH), 6.82 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.08 (уш с, 1H, NH), 7.19 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 41.90, 54.53, 55.51, 103.56, 114.45, 123.49, 131.47, 156.43, 156.83.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(*m*-толил)мочевина (10д). Выход 3.04 г (86%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.27 (с, 3H, CH_3), 3.40 (с, 6H, CH_3), 3.35-3.45 (м, 2H, CH_2), 4.42 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 5.82 (уш с, 1H, NH), 6.84 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.07-7.18 (м, 3H, Ar-H), 7.51 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.39, 41.84, 54.48, 103.56, 117.37, 120.99, 124.02, 128.84, 138.83, 138.89, 156.49.

1-(3-Хлорфенил)-3-(2,2-диметоксиэтил)мочевина (10е). Выход 3.46 г (82%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.42 (с, 6H, CH_3), 3.37-3.46 (м, 2H, CH_2), 4.41 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 5.77 (уш с, 1H, NH), 6.96 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.10-7.19 (м, 2H, Ar-H), 7.39 (с, 1H, Ar-H), 7.65 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 41.86, 54.69, 103.66, 117.59, 119.62, 122.84, 129.92, 134.56, 140.37, 155.98.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевина (10ж). Выход 2.73 г (96%). Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C соответствует ранее описанному [493].

3-(4-Хлорфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метилмочевина (10з). Выход 3.29 г (91%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.03 (с, 3H, CH_3), 3.43 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 3.51 (с, 6H, CH_3), 4.48 (т, 6H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 7.20-7.24 (м, 2H, Ar-H), 7.25-7.30 (м, 2H, Ar-H), 7.69 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 35.55, 52.29, 55.04, 103.81, 119.95, 126.72, 128.20, 137.83, 155.97.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-1-метил-3-(*n*-толил)мочевина (10и). Выход 3.08 г (90%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.03 (с, 3H, CH_3), 3.43 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 3.50 (с, 6H, CH_3), 4.48 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 7.07 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.22 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 7.47 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.72, 36.06, 52.75, 55.45, 104.39, 119.55, 129.30, 131.92, 137.07, 156.76.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(4-метоксифенил)-1-метилмочевина (10к). Выход 3.07 г (96%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.00 (с, 3H, CH_3), 3.40 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 3.47 (с, 6H, CH_3), 3.75 (с, 3H, CH_3), 4.46 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 6.80 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.21 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.36 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 36.05, 52.61, 55.38, 55.51, 104.34, 114.08, 121.53, 132.78, 155.42, 157.00.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-1-метил-3-(*m*-толил)мочевина (10л). Выход 3.51 г (79%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.32 (с, 3H, CH_3), 3.03 (с, 3H, CH_3), 3.43 (д, 2H, $J=4.7$ Гц, CH_2), 3.50 (с, 6H, CH_3), 4.48 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 6.81 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.02-7.11 (м, 1H, Ar-H), 7.12-7.17 (м, 1H, Ar-H), 7.21 (с, 1H, Ar-H), 7.53 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.50, 36.05, 52.76, 55.47, 104.37, 116.46, 120.10, 123.30, 128.60, 138.60, 139.58, 156.67.

3-(3-Хлорфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метилмочевина (10м). Выход 3.75 г (80%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.03 (с, 3H, CH_3), 3.42 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 3.31 (с, 6H, CH_3), 4.48 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 6.93-6.98 (м, 1H, Ar-H), 7.14-7.21 (м, 2H, Ar-H), 7.43 (с, 1H, Ar-H), 7.75 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 36.09, 52.82, 55.59, 104.31, 117.24, 119.28, 122.36, 129.73, 134.42, 140.99, 156.37.

Общий метод синтеза *N*-(3,3-диэтоксипропил)мочевин 12а,б.

К раствору 1.27 г (8.6 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амина **11** в 10 мл бензола при охлаждении (8-10°C) добавляют изоцианат (8.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр).

1-(3,3-Диэтоксипропил)-3-фенилмочевина (12а). Выход 2.36 г (97%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.13 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.79 (к, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 3.29 (к, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 3.38-3.49 (м, 2H, CH_2), 3.55-3.65 (м, 2H, CH_2), 4.51 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 5.99 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 6.99 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.22 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.29 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.71 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.24, 33.92, 36.19, 61.71, 101.77, 120.32, 123.03, 128.97, 139.12, 156.58.

1-(3,3-Диэтоксипропил)-3-(нафталин-1-ил)мочевина (12б). Выход 2.83 г (96%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.99 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.65-1.77 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.27 (м, 4H, CH_2), 3.39-3.52 (м, 2H, CH_2), 4.39 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц), 7.33-7.47 (м, 4H, Ar-H), 7.58-7.69 (м, 2H, Ar-H), 7.80 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 8.02 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.10, 33.65, 36.28, 61.53, 101.88, 122.09, 125.63, 125.75, 126.07, 126.14, 126.21, 128.30, 128.93, 133.69, 134.37, 157.38

1-(3,3-Диэтоксипропил)-3-гексилмочевина (12в). К раствору 1.13 г (11.2 ммоль) *n*-гексиламина в 11 мл CH_2Cl_2 добавляют 2.0 г (12.3 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. Реакционную смесь перемешивают 48 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 1.65 г (11.3 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амина и перемешивают 48 ч при комнатной температуре. Реакционную массу экстрагируют водой (3×10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили в вакууме. Выход 2.42 г (79%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.82 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 1.15 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.20-1.31 (м, 6H, CH_2), 1.37-1.47 (м, 2H, CH_2), 1.72-1.79 (м, 2H, CH_2), 3.06 (к, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 3.19 (к, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц), 4.51 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 5.15 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Гц), 5.43 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.90, 15.25, 22.50, 26.55, 30.22, 31.51, 34.06, 36.27, 40.41, 61.53, 101.85, 158.86.

1-(3,3-Диэтоксипропил)мочевина (12г). К раствору 1.27 г (8.6 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амина в 10 мл бензола при охлаждении (8-10°C) прикапывают 0.99 г (8.6 ммоль) триметилсилилизоцианата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 30 мл этанола, выдерживают в течение 48 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель, воскообразный остаток высушивают в вакууме (3 ч, 0.01 торр). Выход 2.12 г (77%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.10 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.56-1.66 (м, 2H, CH_2), 2.87-3.09 (м, 2H, CH_2), 3.39-3.46 (м, 2H, CH_2), 3.52-3.61 (м, 2H, CH_2), 4.48 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц), 5.42 (с, 2H, NH), 5.95 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 15.72, 34.69, 35.90, 61.09, 101.16, 159.30.

Общий метод синтеза ацеталей 13.

К раствору аминокетала **9** или **11** (8.6 ммоль) и 1.74 г (17.21 ммоль) триэтиламина в 30 мл бензола прикапывают при охлаждении (8-10°C) карбоамиохлорид (8.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при охлаждении в течение 2 ч, осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме. В остатке желтый маслообразный продукт.

3-(2,2-Диметоксиэтил)-1,1-диметилмочевина (13а). Выход 1.35 г (89%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.78 (с, 3H, CH_3), 3.22 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 3.27 (с, 6H, CH_3), 4.27 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц), 4.69 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 36.05, 42.44, 54.32, 103.40, 158.32.

3-(2,2-Диметоксиэтил)-1,1-дифенилмочевина (13б). Выход 2.35 г (91%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.39 (с, 6H, CH_3), 4.43 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Гц), 4.81 (с, 1H, NH), 7.25-7.21 (м, 2H, ArH), 7.39-7.27 (м, 4H, ArH), 7.35-7.37 (м, 4H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 42.39, 54.55, 103.24, 126.22, 127.36, 129.37, 142.78, 156.22.

3-(3,3-Диэтоксипропил)-1,1-диметилмочевина (13в). Выход 1.72 г (92%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.15 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.75-1.81 (м, 2H, CH_2), 2.81 (с, 6H, CH_3), 3.25-3.29 (м, 2H, CH_2), 3.42-3.48 (м, 2H, CH_2), 3.59-3.66 (м, 2H, CH_2), 4.51 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 5.14 (с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.27, 15.33, 33.47, 35.99, 36.92, 61.83, 102.98, 103.05, 158.56.

3-(3,3-Диэтоксипропил)-1,1-диизопропилмочевина (13г). Выход 2.05 г (87%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.11 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.13 (д, 12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.73-1.78 (м, 2H, CH_2), 3.23-3.29 (м, 2H, CH_2), 3.39-3.45 (м, 2H, CH_2), 3.54-3.61 (м, 2H, CH_2), 3.70-3.79 (м, 2H, CH_2), 4.47 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 4.86 (уш с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.27, 21.28, 33.57, 36.45, 45.00, 61.81, 102.99, 157.19.

3-(3,3-Диэтоксипропил)-1,1-дифенилмочевина (13д). Выход 2.82 г (96%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.06 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.78-1.85 (м, 2H, CH_2), 3.35-3.47 (м, 4H, CH_2), 3.50-3.62 (м, 2H, CH_2), 4.48 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц), 5.14 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Гц), 7.19 (т, 2H, ArH, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 5.25 (д, 4H, ArH, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.33 (т, 4H, ArH, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.17, 33.53, 36.78, 61.75, 102.42, 125.90, 127.41, 129.24, 143.05, 156.17.

N-(3,3-диэтоксипропил)морфолин-4-карбоксамид (13е). К раствору 0.98 г (11.3 ммоль) морфолина в 11 мл CH_2Cl_2 добавляют 2.0 г (12.3 ммоль) 1,1'-

карбонилдиимидазола. Реакционную смесь перемешивают 48 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 1.65 г (11.3 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амина и перемешивают 48 ч при комнатной температуре. Реакционную массу экстрагируют водой (3×10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили в вакууме. Выход 2.16 г (73%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.19 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.77-1.92 (м, 2H, CH_2), 3.26-3.39 (м, 6H, CH_2), 3.45-3.54 (м, 2H, CH_2), 3.62-3.70 (м, 6H, CH_2), 4.56 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Гц), 5.34 (с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.35, 15.39, 33.17, 36.87, 43.92, 62.05, 66.53, 103.20, 157.85.

Общий метод синтеза ацеталей 15. К смеси 1.2 мл 37% раствора формальдегида добавляют 1.3 г (1.24 ммоль) гидросульфита натрия и 20 мл воды. Реакционную смесь кипятят 7 ч, добавляют 1.8 мл (1.24 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амина **11** и ещё кипятят 20 ч, после чего растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный амин **14** вводят в реакцию с изоцианатом (1.24 ммоль) в 20 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 48 ч, после чего растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученные мочевины **15** промывают 40 мл этилацетата. Продукты представляют собой белые порошки.

1-(3,3-Диэтоксипропил)-*n*-толилуреидо)метансульфонат натрия (15б). Выход 0.41 г (83%). Т. пл. 158-160°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.13-1.22 (м, 6H, CH_2), 1.83-2.05 (м, 2H, CH_2), 2.42 (с, 3H, CH_3), 3.47-3.67 (м, 4H, CH_2), 3.70-3.78 (м, 2H, CH_2), 4.39 (с, 2H, CH_2), 4.34-4.45 (м, 1H, CH), 7.38 (д, 2H, ArH, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.72 (д, 2H, ArH, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц).

1-(3,3-Диэтоксипропил)-3-(*m*-толил)уреидо)метансульфонат натрия (15е). Выход 0.43 г (86%). Т.пл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.06-1.14 (м, 6H, CH_2), 1.19-1.27 (м, 2H, CH_2), 2.25 (с, 3H, CH_3), 3.24-3.32 (м, 2H, CH_2), 3.39-3.48 (м, 2H, CH_2), 3.49-3.58 (м, 2H, CH_2), 4.10 (с, 2H, CH_2), 4.43-4.58 (м, 1H, CH), 7.03-7.17 (м, 4H, ArH).

1-(3,3-Диэтоксипропил)-3-(3-хлорфенил)уреидо) метансульфонат натрия (15ж). Выход 0.39 г (75%). Т. пл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.07-1.16 (м, 6H, CH_2), 1.21-1.29 (м, 2H, CH_2), 3.33-3.39 (м, 2H, CH_2), 3.40-3.48 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.59 (м, 2H, CH_2), 4.11 (с, 2H, CH_2), 4.48-4.59 (м, 1H, CH), 7.18-7.39 (м, 4H, ArH).

Общий метод синтеза соединений 18а-д. К 3.64 г (20 ммоль) 2-хлорэтансульфонилхлорида **16** и 6 мл Et_3N в 100 мл хлористого метилена при охлаждении (5–8°C) добавляют 20 ммоль амина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 10 ч, после чего промывают насыщенным водным раствором

гидрокарбоната натрия (3×10 мл), органическую часть отделяют и удаляют в вакууме. Полученные винилсульфонамиды **17** без дополнительной очистки вовлечены в реакцию аза-Михаэля с 2.94 г (20 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амин в 30 мл хлороформа. Реакционную смесь кипятят 48 ч, после чего растворитель удаляют в вакууме. Продукт представляет собой коричневую смолу.

2-(3,3-Диэтоксипропил)амино)-N,N-диэтилэтан-1-сульфонамид (18а). Выход 4.59 г (74%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.09-1.14 (м, 12H, CH_3), 1.64-1.73 (м, 1H, CH_2), 2.55-2.63 (м, 1H, CH_2), 2.83-2.92 (м, 2H, CH_2), 3.09-3.23 (м, 8H, CH_2), 3.37-3.48 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.69 (м, 2H, CH_2), 4.55 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 14.90, 15.71, 33.65, 41.84, 43.60, 44.81, 50.82, 61.13, 101.24.

3,3-Диэтокси-N-(2-(пирролидин-1-илсульфонил)этил)пропан-1-амин (18б). Выход 5.36 г (87%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.18 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.72-1.82 (м, 2H, CH_2), 1.88-1.97 (м, 4H, CH_2), 2.61-2.74 (м, 2H, CH_2), 2.93-3.07 (м, 2H, CH_2), 3.08-3.19 (м, 2H, CH_2), 3.23-3.38 (м, 4H, CH_2), 3.40-3.54 (м, 2H, CH_2), 3.57-3.70 (м, 2H, CH_2), 4.56 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.28, 25.78, 33.82, 43.75, 45.26, 47.63, 49.17, 61.37, 101.73.

3,3-Диэтокси-N-(2-(пиперидин-1-сульфонил)этил)пропан-1-амин (18в). Выход 4.16 г (83%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.89-1.06 (м, 6H, CH_3), 1.18-1.50 (м, 6H, CH_2), 1.54-1.83 (м, 2H, CH_2), 2.45-2.55 (м, 2H, CH_2), 2.68-2.93 (м, 4H, CH_2), 2.97-3.20 (м, 4H, CH_2), 3.26-3.26 (м, 2H, CH_2), 3.37-3.52 (м, 2H, CH_2), 4.31-4.44 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.13, 23.53, 25.44, 33.63, 43.38, 45.01, 46.32, 48.61, 61.20, 101.56.

3,3-Диэтокси-N-(2-(морфолинсульфонил)этил)пропан-1-амин (18г). Выход 6.16 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.16 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.70-1.72 (м, 2H, CH_2), 2.61-2.73 (м, 2H, CH_2), 2.99-3.15 (м, 4H, CH_2), 3.18-3.27 (м, 4H, CH_2), 3.41-3.53 (м, 2H, CH_2), 3.55-3.65 (м, 2H, CH_2), 3.68-3.75 (м, 4H, CH_2), 4.55 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.24, 33.63, 43.32, 45.13, 45.62, 48.59, 61.32, 66.41, 101.62.

2-((3,3-Диэтоксипропил)амино)-N-гексилэтансульфонамид (18д). Выход 4.87 г (72%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.84 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 1.16 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.22-1.33 (м, 6H, CH_2), 1.46-1.56 (м, 2H, CH_2), 1.71-1.81 (м, 2H, CH_2), 2.60-2.73 (м, 2H, CH_2), 2.99-3.08 (м, 4H, CH_2), 3.09-3.16 (м, 2H, CH_2), 3.41-3.51 (м, 2H, CH_2), 3.56-3.65 (м, 2H, CH_2), 4.53 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д.): 13.41, 14.81, 22.05, 25.92, 29.86, 30.97, 33.38, 42.55, 43.66, 44.69, 50.85, 60.53, 101.15.

2-((4,4-Диэтоксипропил)амино)-*N*-гексилэтансульфонамид (18е). Выход 5.28 г (75%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.80 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 1.10 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.16-1.31 (м, 6H, CH_2), 1.42-1.60 (м, 6H, CH_2), 2.50-2.58 (м, 2H, CH_2), 2.93-3.05 (м, 4H, CH_2), 3.05-3.11 (м, 2H, CH_2), 3.36-3.47 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.61 (м, 2H, CH_2), 4.39 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Гц).

Общий метод синтеза соединений 19а-в. К смеси 2.91 г (26 ммоль) 2-хлорацетилхлорида в 10 мл сухого дихлорметана при охлаждении (5–8°C) добавляют по каплям смесь аминокетала (26 ммоль) и 2.63 г (26 ммоль) триэтиламина, растворенных в 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, экстрагируют водой (3×10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили в вакууме. Продукт представляет собой жёлтое масло.

2-Хлор-*N*-(2,2-диметоксиэтил)ацетамид (19а). Выход 3.22 г (68%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.38 (с, 6H, CH_3), 3.42-3.46 (м, 2H, CH_2), 4.03 (с, 2H, CH_2), 4.38 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 41.26, 42.98, 53.81, 102.23, 166.64.

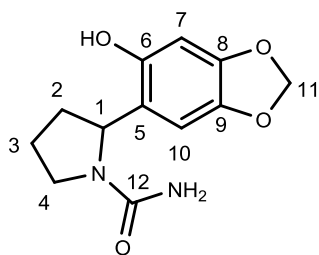
2-Хлор-*N*-(3,3-диэтоксипропил)ацетамид (19б). Выход 5.82 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.99 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.58-1.68 (м, 2H, CH_2), 3.08-3.20 (м, 2H, CH_2), 3.22-3.48 (м, 4H, CH_2), 3.80 (с, 2H, CH_2), 4.36 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 7.31 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.07, 32.53, 35.54, 42.42, 64.83, 102.07, 166.69

2-Хлор-*N*-(4,4-диэтоксипропил)ацетамид (19в). Выход 3.83 г (62%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.18 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.57-1.71 (м, 4H, CH_2), 3.32 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Гц), 3.42-3.55 (м, 2H, CH_2), 3.56-3.71 (м, 2H, CH_2), 4.01 (с, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц), 4.48 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 6.78 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.26, 24.31, 30.86, 39.48, 42.62, 61.45, 102.50, 165.83.

Общий метод синтеза пирролидинов 20-26.

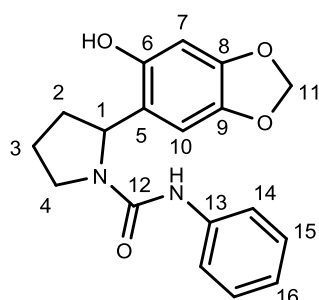
К раствору 1-(4,4-диэтоксипропил)мочевины **2** (1.61 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляют фенол (1.61 ммоль) и 0.18 г (1.61 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, белый порошок сушили в вакууме.

2-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-



карбоксамида (20а). Выход 0.37 г (93%). Т. пл. 206-207°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1534, 1637, 2986, 3174, 3294. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.69-1.77 (м, 1H, CH_2), 1.78-1.88 (м, 2H, CH_2), 2.06-2.16 (м, 1H, CH_2), 3.29-3.36 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.52 (м, 1H, CH_2), 4.93-4.99 (м, 1H, CH), 5.86 (дд, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 4.3$

Гц, $^2J_{\text{HH}} = 1.0$ Гц), 6.41 (с, 1H, Ar-H), 6.47 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 23.80 (C^3), 33.16 (C^2), 46.91 (C^4), 55.26 (C^1), 98.41 (C^7), 100.89 (C^{11}), 106.15 (C^{10}), 122.87 (C^5), 140.08 (C^9), 146.33 (C^8), 149.12 (C^6), 157.85 (C^{12}). Найдено, (%): C, 57.70; H, 5.71; N, 11.01. Вычислено, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 57.59; H, 5.64; N, 11.19.

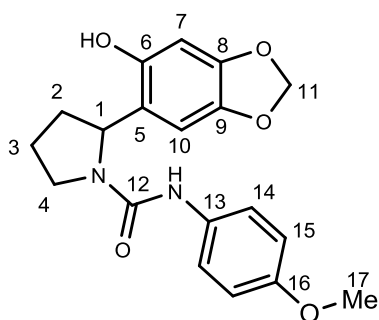


2-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-

фенилпирролидин-1-карбоксамида (20б). Выход 0.51 г (98%).

Т. пл. 190-191°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1596, 1627, 2997, 3050. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.72-1.91 (м, 3H, CH_2), 2.12-2.22 (м, 1H, CH_2), 3.48-3.56 (м, 1H, CH_2), 3.72-3.80 (м, 1H, CH_2), 5.14-5.20 (м, 1H, CH), 5.85 (с, 2H, CH_2), 6.44 (с, 1H, Ar-

H), 6.52 (с, 1H, Ar-H), 6.90 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.20 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.43 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.97 (с, 1H, NH), 9.33 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 23.72 (C^3), 33.27 (C^2), 47.10 (C^4), 55.65 (C^1), 98.20 (C^7), 100.95 (C^{11}), 106.14 (C^{10}), 119.76 (C^5), 122.06 (C^{14}), 122.74 (C^{16}), 128.74 (C^{15}), 140.17 (C^9), 140.90 (C^{13}), 146.35 (C^8), 148.79 (C^6), 154.13 (C^{12}). Найдено, (%): C, 66.31; H, 5.70; N, 8.35. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58.

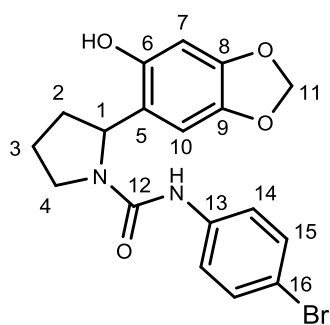


2-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(4-

метоксифенил)пирролидин-1-карбоксамида (20в). Выход

0.52 г (91%). Т. пл. 112-114°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 1627, 2971, 2989, 3037. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.72-1.92 (м, 3H, CH_2), 2.10-2.27 (м, 1H, CH_2), 3.45-3.56 (м, 2H, CH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3), 5.12-5.22 (м, 1H, CH), 5.85 (с, 2H, CH_2), 6.46 (с, 1H, Ar-H), 6.52 (с, 1H, Ar-H), 6.79

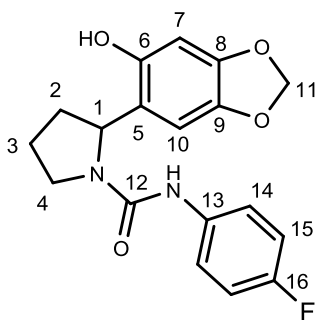
(д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц), 7.33 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.85 (с, 1H, NH), 9.39 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 23.74 (C^3), 33.24 (C^2), 47.04 (C^4), 55.60 (C^1), 55.62 (C^{17}), 98.26 (C^7), 100.94 (C^{11}), 106.16 (C^{10}), 113.99 (C^{15}), 121.75 (C^{14}), 133.91 (C^{13}), 140.16 (C^9), 146.35 (C^8), 148.86 (C^6), 154.51 (C^{12}), 154.89 (C^{16}). Найдено, (%): C, 64.21; H, 5.87; N, 7.94. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (%): C, 64.04; H, 5.66; N, 7.86.



***N*-(4-Бромфенил)-2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (20г).** Выход 0.62 г (95%). Т. пл. 164°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1627, 2848, 2978, 3047.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.71-1.94 (м, 3H, CH_2), 2.11-2.23 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.57 (м, 1H, CH_2), 3.70-3.81 (м, 1H, CH_2), 5.14-5.24 (м, 1H, CH), 5.85 (с, 2H, CH_2), 6.44 (с, 1H, Ar-H), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 7.37 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.17 (с, 1H, NH), 9.30 (с, 1H, OH).

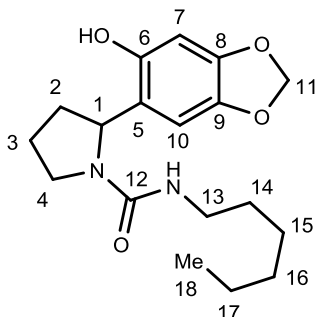
Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 23.65 (C^3), 33.17 (C^2), 47.12 (C^4), 55.86 (C^1), 98.20 (C^7), 100.94 (C^{11}), 106.08 (C^{10}), 113.48 (C^{14}), 121.63 (C^5), 122.63 (C^{16}), 131.47 (C^{15}), 140.11 (C^{13}), 140.42 (C^9), 146.33 (C^8), 148.76 (C^6), 153.88 (C^{12}). Найдено, (%): C, 53.41; H, 4.33; Br, 19.79; N, 6.79. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (%): C, 53.35; H, 4.23; Br, 19.72; N, 6.91.



***N*-(4-фторфенил)-2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (20д).** Выход 0.5 г (91%). Т. пл. 184-185°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1638, 2883, 2948, 2989, 3164.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.72-1.83 (м, 2H, CH_2), 1.88-1.98 (м, 1H, CH_2), 2.11-2.28 (м, 1H, CH_2), 3.48-3.59 (м, 1H, CH_2), 3.68-3.78 (м, 1H, CH_2), 5.17-5.27 (м, 1H, CH), 6.57 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 6.64 (с, 1H, Ar-H), 6.85 (д, 1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 6.99-7.07 (м, 2H, Ar-H), 7.33 (с, 1H, Ar-H), 7.40-7.48 (м, 2H, Ar-H), 8.09 (с, 1H, Ar-H), 9.72 (с, 1H, NH), 9.84 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 23.58 (C^3), 32.84 (C^2), 47.05 (C^4), 55.87 (C^1), 102.18 (C^7), 110.18 (C^{11}), 113.74 (C^{10}), 115.10 (д, C^{14} , $^3J_{\text{CF}} = 22.0$ Гц), 121.59 (д, C^{13} , $^4J_{\text{CF}} = 7.6$ Гц), 126.08 (C^5), 130.52 (C^9), 133.19 (C^8), 137.83 (д, C^{15} , $^2J_{\text{CF}} = 124.5$ Гц), 148.28 (C^6), 154.18 (C^{12}), 157.51 (д, C^{16} , $^1J_{\text{CF}} = 137.9$ Гц). Найдено, (%): C, 62.93; H, 5.09; N, 8.30. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$ (%): C, 62.79; H, 4.98; N, 8.14.

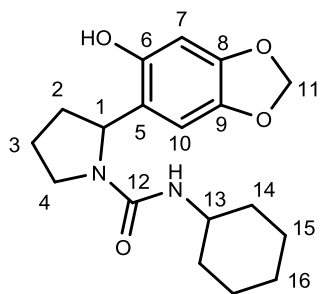


***N*-гексил-2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (20е).** Выход 0.39 г (72%). Т. пл. 91-93°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1535, 1624, 2720, 2855, 2929, 3115.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 1.23-1.31 (м, 6H, CH_2), 1.42-1.51 (м, 2H, CH_2), 2.04-2.13 (м, 2H, CH_2), 2.18-2.32 (м, 2H, CH_2), 3.10-3.16 (м, 1H, CH_2), 3.19-3.28 (м, 1H, CH_2), 3.40-3.54 (м, 2H, CH_2), 5.12-5.21 (м, 1H, CH), 5.85 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Гц), 6.47 (с, 1H, Ar-H), 6.61 (с, 1H, Ar-H).

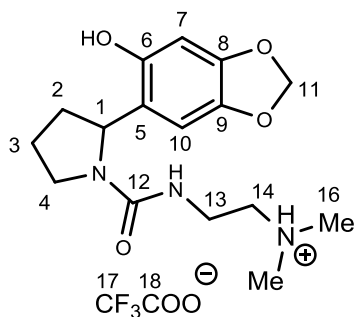
Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.98 (C^{18}), 22.55 (C^{17}), 24.91 (C^3), 26.49 (C^{15}), 30.14 (C^{14}), 31.50 (C^{16}), 32.66 (C^2),

40.93 (C¹³), 46.38 (C⁴), 54.98 (C¹), 99.89 (C⁷), 100.86 (C¹¹), 105.32 (C¹⁰), 120.82 (C⁵), 140.99 (C⁹), 147.30 (C⁸), 150.36 (C⁶), 158.04 (C¹²). Найдено, (%): С, 64.75; Н, 8.06; N, 8.25. Вычислено, C₁₈H₂₆N₂O₄ (%): С, 64.65; Н, 7.84; N, 8.384.



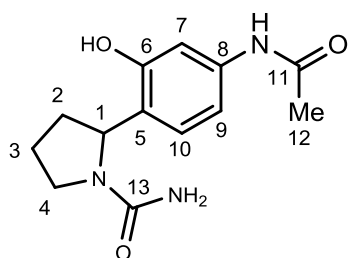
N-Циклогексил-2-(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (20ж). Выход 0.45 г (84%). Т. пл. 159-160°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1528, 1624, 2720, 2855, 2929, 3113, 3403. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.03-1.12 (м, 2Н, CH₂), 1.13-1.25 (м, 3Н, CH₂), 1.47-1.66 (м, 4Н, CH₂), 1.69-1.78 (м, 2Н, CH₂), 1.79-1.90 (м, 2Н, CH₂), 2.07-2.19 (м,

1Н, CH₂), 3.31-3.43 (м, 2Н, CH₂), 3.47-3.54 (м, 1Н, CH₂), 4.95-5.04 (м, 1Н, CH), 5.85 (д, 2Н, CH₂, ²J_{HH} = 8.2 Гц), 6.42 (с, 1Н, Ar-H), 6.47 (с, 1Н, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 23.85 (C³), 25.20 (C¹⁵), 25.79 (C¹⁶), 33.50 (C¹⁴), 33.59 (C²), 46.70 (C¹³), 49.10 (C⁴), 54.96 (C¹), 98.31 (C⁷), 100.93 (C¹¹), 106.18 (C⁵), 122.71 (C¹⁰), 140.27 (C⁹), 146.46 (C⁸), 149.13 (C⁶), 156.30 (C¹²). Найдено, (%): С, 65.16; Н, 7.42; N, 8.35. Вычислено, C₁₈H₂₄N₂O₄ (%): С, 65.04; Н, 7.28; N, 8.43.



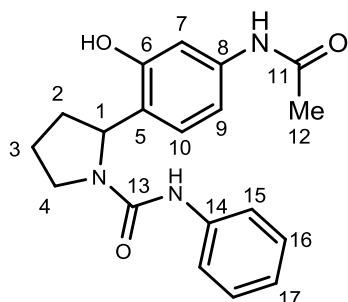
Трифторацетат 2-(2-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-карбоксамидо)-N,N-диметилэтан-1-амония (20з). Выход 0.52 г (75%). Т. пл. 171-172°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1527, 1626, 2838, 2929, 3113, 3394. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.69-1.80 (м, 2Н, CH₂), 1.81-1.89 (м, 1Н, CH₂), 2.04-2.09 (м, 1Н, CH₂), 2.79 (с, 6Н, CH₃), 3.06-3.16 (м, 2Н, CH₂), 3.31-3.37 (м, 3Н, CH₂), 3.53-3.60 (м, 1Н,

CH₂), 4.99-5.05 (м, 1Н, CH), 5.85 (д, 2Н, CH₂, ²J_{HH} = 11.0 Гц), 6.42 (с, 1Н, Ar-H), 6.44 (с, 1Н, Ar-H), 9.37 (с, 1Н, NH), 9.63 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 23.35 (C³), 33.16 (C²), 35.94 (C¹³), 43.06 (C¹⁶), 46.66 (C¹⁴), 55.90 (C⁴), 57.88 (C¹), 98.26 (C⁷), 100.87 (C¹¹), 106.11 (C⁵), 117.73 (к, C¹⁷, ¹J_{CF} = 300.4 Гц), 122.76 (C¹⁰), 139.91 (C⁹), 146.24 (C⁸), 148.88 (C⁶), 157.09 (C¹²), 158.61 (к, C¹⁵, ²J_{CF} = 31.0 Гц). Найдено, (%): С, 49.85; Н, 5.67; N, 9.80. Вычислено, C₁₈H₂₄F₃N₃O₆ (%): С, 49.66; Н, 5.56; N, 9.65.



2-(4-Ацетамид-2-гидроксифенил)пирролидин-1-карбоксамид (21а). Выход 0.13 г (30%). Т. пл. 237-239°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593, 1636, 2885, 2997, 3097, 3181, 3262 (Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.70-1.79 (м, 2Н,

CH₂), 1.80-1.88 (м, 1H, CH₂), 1.99 (с, 3H, CH₃), 3.30-3.40 (м, 1H, CH₂), 3.45-3.51 (м, 1H, CH₂), 4.95-5.01 (м, 1H, CH), 5.60 (уш с, 2H, NH₂), 6.79-6.88 (м, 2H, Ar-H), 7.25 (с, 1H, Ar-H), 9.69 (уш с, 1H, NH), 9.73 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 23.67 (C¹²), 24.44 (C³), 31.15 (C²), 46.93 (C⁴), 55.25 (C¹), 107.02 (C⁷), 110.00 (C⁹), 125.47 (C⁵), 126.26 (C¹⁰), 139.11 (C⁸), 154.60 (C⁶), 157.81 (C¹³), 168.47 (C¹¹). Найдено, (%): С, 59.53; Н, 6.43; N, 15.82. Вычислено, C₁₃H₁₇N₃O₃ (%): С, 59.30; Н, 6.51; N, 15.96.



2-(4-Ацетамид-2-гидроксифенил)-N-фенилпирролидин-1-

карбоксами́д (21б) Выход 0.36 г (66%). Т. пл. 173-174°C. ИК-

спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1614, 1640, 2875, 2969, 3064, 3113, 3205.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.74-1.84 (м, 2H,

CH₂), 1.85-1.92 (м, 1H, CH₂), 1.99 (с, 3H, CH₃), 2.12-2.23 (м, 1H,

CH₂), 3.49-3.57 (м, 1H, CH₂), 3.69-3.78 (м, 1H, CH₂), 5.17-5.23

(м, 1H, CH), 6.82 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 6.85 (д, 1H, Ar-H,

³J_{HH} = 8.6 Гц), 6.89 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 7.18 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 7.32 (с, 1H,

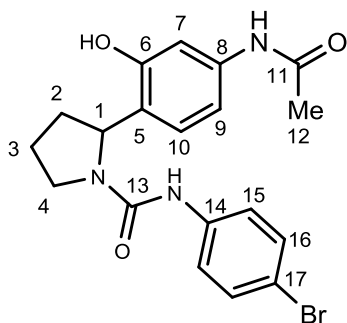
Ar-H), 7.43 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.95 (уш с, 1H, NH), 9.60 (уш с, 1H, NH), 9.74 (с,

1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 23.03 (C¹²), 23.90 (C³), 32.55 (C²),

46.54 (C⁴), 55.09 (C¹), 106.27 (C⁷), 109.51 (C⁹), 119.23 (C¹⁵), 121.47 (C¹⁶), 124.72 (C⁵), 125.67

(C¹⁷), 128.17 (C¹⁰), 138.58 (C⁸), 140.41 (C¹⁴), 153.55 (C⁶), 153.80 (C¹³), 167.94 (C¹¹). Найдено,

(%): С, 67.43; Н, 6.40; N, 12.11. Вычислено, C₁₉H₂₁N₃O₃ (%): С, 67.24; Н, 6.24; N, 12.38.



2-(4-Ацетамид-2-гидроксифенил)-N-(4-

бромфенил)пирролидин-1-карбоксами́д (21г). Выход 0.61 г

(91%). Т. пл. 189-191°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1594, 1642,

2876, 2973, 3051, 3190, 3241. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.73-1.83 (м, 2H, CH₂), 1.84-1.94 (м, 1H,

CH₂), 2.00 (с, 3H, CH₃), 2.11-2.23 (м, 1H, CH₂), 3.47-3.79 (м,

1H, CH₂), 3.69-3.79 (м, 1H, CH₂), 5.16-5.25 (м, 1H, CH), 6.78-6.88 (м, 2H, Ar-H), 7.31 (с, 1H,

Ar-H), 7.36 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.45 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 8.16 (уш с, 1H,

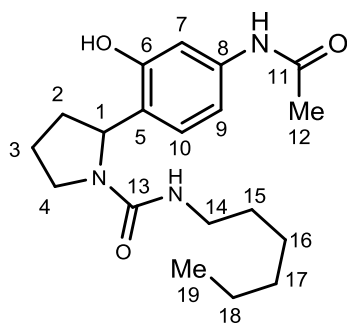
NH), 9.58 (уш с, 1H, NH), 9.74 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.):

23.48 (C¹²), 24.42 (C³), 32.95 (C²), 47.08 (C⁴), 55.80 (C¹), 106.79 (C⁷), 109.98 (C⁵), 113.40 (C⁹),

121.61 (C¹⁵), 125.13 (C¹⁷), 126.08 (C⁵), 131.42 (C¹⁰), 139.08 (C¹⁶), 140.45 (C⁸), 143.41 (C¹⁴),

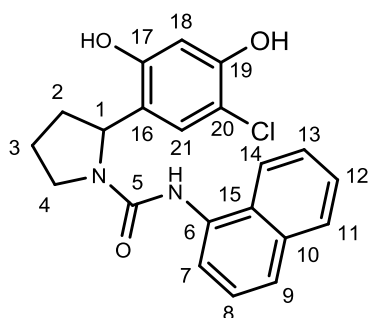
153.82 (C⁶), 154.30 (C¹³), 168.45 (C¹¹). Найдено, (%): С, 54.71; Н, 5.03; Br, 18.93; N, 10.24.

Вычислено, C₁₉H₂₀BrN₃O₃ (%): С, 54.56; Н, 4.82; Br, 19.10; N, 10.05.



2-(4-Ацетамид-2-гидроксифенил)-N-гексилпирролидин-1-карбоксами́д (21e). Выход 0.28 г (51%). Т. пл. 132-133°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593, 1638, 2863, 2977, 3156, 3136, 3254. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 0.84 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.10-1.38 (м, 8H, CH_2), 1.69-1.88 (м, 3H, CH_2), 2.00 (с, 3H, CH_3), 2.04-2.17 (м, 1H, CH_2), 2.87-3.05 (м, 2H, CH_2), 3.26-3.40 (м, 1H, CH_2), 3.45-3.56 (м, 1H, CH_2), 4.95-5.05 (м, 1H,

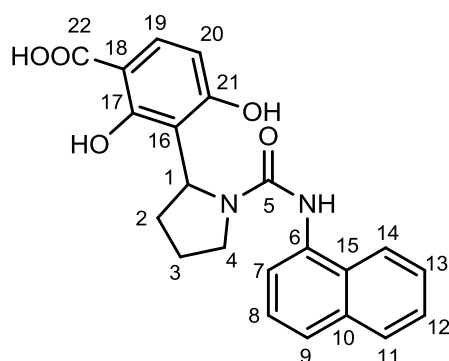
CH), 5.74 (уш с, 1H, NH), 6.77 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 6.81 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц), 7.27 (д, 1H, Ar-H, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц), 9.65 (уш с, 1H, NH), 9.73 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 14.34 (C^{19}), 22.51 (C^{18}), 23.53 (C^3), 24.42 (C^{12}), 26.42 (C^{16}), 30.37 (C^{15}), 31.54 (C^2), 33.08 (C^{17}), 40.29 (C^{14}), 46.64 (C^4), 55.09 (C^1), 106.87 (C^7), 109.93 (C^9), 125.45 (C^5), 126.24 (C^{10}), 139.09 (C^8), 154.52 (C^6), 156.84 (C^{13}), 168.41 (C^{11}). Найдено, (%): C 65.80; H 8.57; N 11.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, (%): C 65.68; H 8.41; N 12.09.



2-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-N-(нафта́лен-1-ил)пирроли́дин-1-карбоксами́д (22и). Выход 0.52 г (84%). Т. пл. 157-158°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1597, 1642, 2877, 2975, 3411. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.80-1.98 (м, 3H, CH_2), 2.19-2.32 (м, 1H, CH_2), 3.60-3.69 (м, 1H, CH_2), 3.80-3.88 (м, 1H, CH_2), 5.16-5.21 (м, 1H, CH_2), 6.56 (с, 1H, Ar-H), 6.99 (с, 1H, Ar-H), 7.41-7.46 (м, 2H, Ar-H), 7.47-

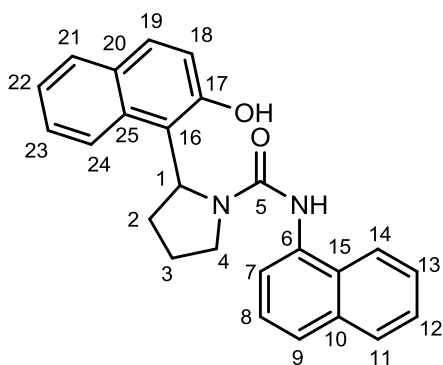
7.51 (м, 1H, Ar-H), 7.53 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.68 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.88 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 7.95-8.05 (м, 1H, Ar-H), 9.70 (с, 1H, OH), 9.82 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 23.52 (C^3), 47.30 (C^2), 55.59 (C^4), 65.40 (C^1), 104.50 (C^{18}), 109.91 (C^7), 122.08 (C^{20}), 122.70 (C^9), 123.28 (C^{14}), 124.83 (C^{16}), 125.85 (C^{13}), 126.02 (C^{15}), 126.19 (C^{12}), 127.07 (C^9), 128.47 (C^{11}), 129.12 (C^{21}), 134.20 (C^{10}), 135.61 (C^6), 152.70 (C^{19}), 154.11 (C^{17}), 155.00 (C^5). Найдено, (%): C, 65.99; H, 5.23; Cl, 9.12; N, 7.50.

Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (%): C, 65.88; H, 5.00; Cl, 9.26; N, 7.32.



2,4-Дигидрокси-3-(1-(нафта́лен-1-ил)карбамоил)пирроли́дин-2-ил)бензойная кислота (23и). Выход 0.19 г (30%). Т. пл. 194-196°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1617, 1666, 2978, 3053, 1248, 3399. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.83-1.99 (м, 1H,

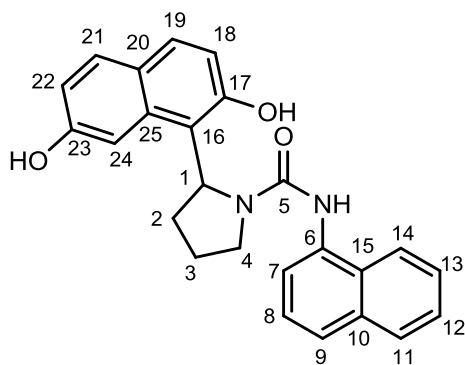
CH₂), 2.02-2.12 (м, 2H, CH₂), 2.22-2.35 (м, 1H, CH₂), 3.61-3.72 (м, 1H, CH₂), 3.76-3.87 (м, 1H, CH₂), 5.41-5.49 (м, 1H, CH₂), 6.46 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.29-7.35 (м, 1H, Ar-H), 7.40 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.43-7.53 (м, 3H, Ar-H), 7.55-7.63 (м, 1H, Ar-H), 7.61 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.85 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 10.62 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 25.34 (C³), 32.41 (C²), 47.50 (C⁴), 51.88 (C¹), 105.27 (C¹⁸), 108.17 (C⁷), 115.35 (C²⁰), 120.78 (C¹⁶), 122.34 (C⁹), 124.03 (C¹⁴), 125.69 (C¹⁵), 126.02 (C¹³), 126.07 (C¹²), 128.07 (C⁸), 128.52 (C¹¹), 130.52 (C¹⁹), 134.08 (C¹⁰), 135.45 (C⁶), 154.02 (C⁵), 161.80 (C²¹), 161.90 (C¹⁷), 173.09 (C²²). Найдено, (%): С, 67.14; Н, 5.36; N, 6.92. Вычислено, C₂₂H₂₀N₂O₅ (%): С, 67.34; Н, 5.14; N, 7.14.



2-(2-Гидрокси-1-нафтил)-N-(1-нафтил)-пирролидин-1-карбоксамид (24и). Выход 0.42 г (69%). Т. пл. 220-221°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1597, 1690, 2854, 2968, 3384. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.97-2.09 (м, 1H, CH₂), 2.12-2.16 (м, 1H, CH₂), 2.20-2.29 (м, 1H, CH₂), 2.40-2.45 (м, 1H, CH₂), 3.79-3.88 (м, 1H, CH₂), 3.97-4.07 (м, 1H, CH₂), 5.83-5.91 (м, 1H, CH), 6.73 (уш с, 1H, Ar-H), 7.11 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH}

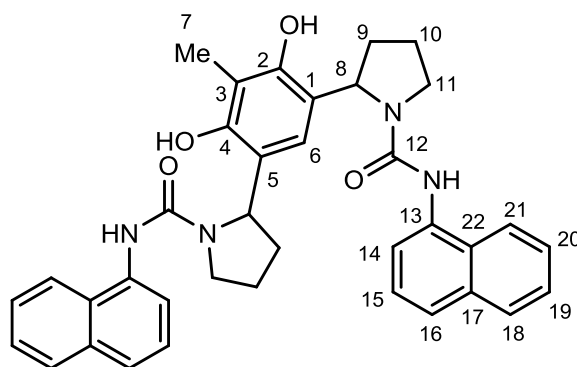
= 7.4 Гц), 7.25 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.30-7.35 (м, 2H, Ar-H), 7.37 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.48 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.51 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.64 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 7.77 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.81 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.86 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 8.14 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 25.14 (C³), 33.76 (C²), 47.94 (C⁴), 54.70 (C¹), 118.16 (C⁷), 118.99 (C¹⁶), 122.86 (C⁹), 123.14 (C²¹), 123.59 (C¹⁴), 125.69 (C²²), 126.02 (C²⁴), 126.04 (C¹⁵), 126.95 (C¹³), 127.05 (C¹²), 128.57 (C²⁸), 129.32 (C⁸), 129.46 (C¹¹), 132.43 (C¹⁹), 133.93 (C²⁰), 134.96 (C²⁵), 135.07 (C¹⁰), 153.45 (C¹⁸), 153.63 (C⁶), 154.34 (C¹⁷), 154.40 (C⁵). Найдено, (%): С, 78.69; Н, 5.94; N,

7.08. Вычислено, C₂₅H₂₂N₂O₂ (%): С, 78.51; Н, 5.80; N, 7.32.



2-(2,7-Дигидрокси-1-нафтил)-N-(1-нафтил)-пирролидин-1-карбоксамид (25и). Выход 0.56 г (88%). Т. пл. 203-204°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1588, 1621, 2876, 2980, 3368. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.99-2.08 (м, 1H, CH₂), 2.10-2.18 (м, 1H, CH₂), 2.20-2.32 (м, 1H, CH₂), 2.34-2.42 (м, 1H, CH₂), 3.82-3.94 (м, 1H, CH₂), 3.98-4.09

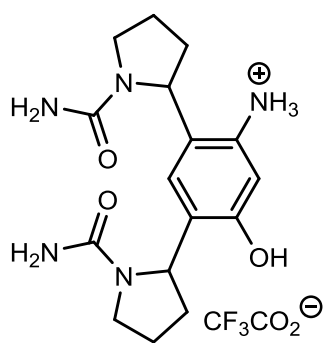
(м, 1H, CH₂), 5.73-5.80 (м, 1H, CH), 6.55 (уш с, 1H, Ar-H), 6.88 (дд, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, ³J_{HH} = 1.9 Гц), 7.02 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.09 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.18 (уш с, 1H, OH), 7.32-7.40 (м, 3H, Ar-H), 7.51 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.0 Гц), 7.68-7.74 (м, 3H, Ar-H), 7.78 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.91 (уш с, 1H, OH), 10.04 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 24.86 (C³), 33.35 (C²), 47.47 (C⁴), 54.54 (C¹), 105.22 (C²⁴), 115.55 (C⁷), 115.66 (C¹⁶), 118.80 (C¹⁸), 120.90 (C²⁰), 123.31 (C⁹), 124.06 (C¹⁴), 125.77 (C¹⁵), 126.02 (C¹³), 126.09 (C¹²), 126.46 (C⁸), 128.64 (C¹¹), 130.03 (C²¹), 131.14 (C²⁵), 133.91 (C¹⁰), 134.88 (C⁶), 154.21 (C⁵), 154.31 (C¹⁷), 156.40 (C²³). Найдено, (%): C, 75.19; H, 5.74; N, 6.88. Вычислено, C₂₅H₂₂N₂O₃ (%): C, 75.36; H, 5.57; N, 7.03.



2,2'-(4,6-Дигидрокси-5-метил-1,3-фенилен)бис(N-(нафтален-1-ил)пирролидин-1-карбоксамида) (26b).

Выход 0.41 г (42%). Получен в виде смеси диастереомеров (**d**₁ : **d**₂ = 1 : 1.3). Т. пл. 209-212°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1592, 1617, 2798, 2890, 3423. **d**₁: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 1.71-1.89 (м, 2H, CH₂), 1.98-2.15 (м, 4H, CH₂), 2.13 (с, 3H, CH₃), 2.21-2.37 (м, 2H, CH₂), 3.63-3.82 (м, 4H, CH₂), 5.24-5.27 (м, 2H, CH), 6.95 (с, 1H, Ar-H), 7.33-7.57 (м, 10H, Ar-H), 7.65-7.72 (м, 2H, Ar-H), 7.82-7.91 (м, 2H, Ar-H), 8.79 (уш с, 2H, NH), 9.32 (уш с, 2H, OH). **d**₂: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 1.71-1.89 (м, 2H, CH₂), 1.98-2.15 (м, 4H, CH₂), 2.06 (с, 3H, CH₃), 2.21-2.37 (м, 2H, CH₂), 3.63-3.82 (м, 4H, CH₂), 5.27-5.35 (м, 2H, CH), 6.80 (с, 1H, Ar-H), 7.33-7.57 (м, 10H, Ar-H), 7.65-7.72 (м, 2H, Ar-H), 7.82-7.91 (м, 2H, Ar-H), 8.79 (уш с, 2H, NH), 9.32 (уш с, 2H, OH). Найдено, (%): C, 74.15; H, 5.80; N, 9.45. Вычислено, C₃₇H₃₆N₄O₄ (%): C, 73.98; H, 6.04; N, 9.33.

Общий метод синтеза пирролидинов 27.

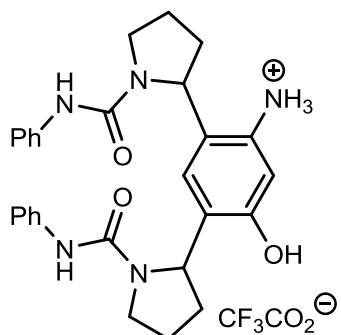


К раствору 1-(4,4-диэтоксиперил)мочевины (1.79 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляют 3-0.10 г (0.89 ммоль) аминафенол и 0.41 г (3.57 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывают, белый порошок сушили в вакууме.

Трифторацетат

2,2'-(4-амино-6-гидрокси-1,3-фенилен)бис(пирролидин-1-карбоксамида) (27a). Выход 0.18 г (66%). Получен в виде смеси диастереомеров (**d**₁ : **d**₂ = 1 : 1). Т. пл. > 250°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1597, 1643,

2621, 2878, 2973, 3332. **d₁**: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.60-2.00 (м, 6H, CH₂), 2.04-2.15 (м, 6H, CH₂), 4.81-4.91 (м, 1H, CH), 6.71 (с, 1H, Ar-H), 6.73 (с, 1H, Ar-H). **d₂**: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.60-2.00 (м, 6H, CH₂), 2.04-2.15 (м, 6H, CH₂), 4.94-5.03 (м, 1H, CH), 6.75 (с, 1H, Ar-H), 6.87 (с, 1H, Ar-H). Найдено, (%): C, 48.01; H, 5.73; N, 15.36. Вычислено, C₁₈H₂₄F₃N₅O₅ (%): C, 48.32; H, 5.41; N, 15.65.

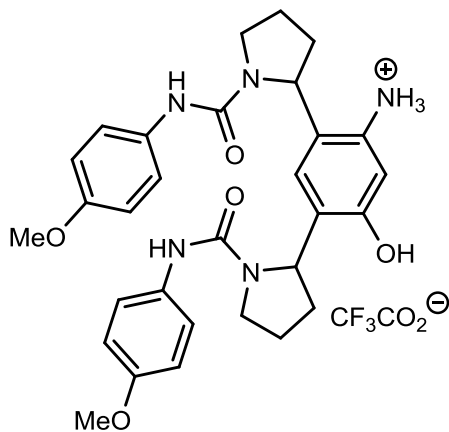


Трифторацетат

2,2'-(4-амино-6-гидрокси-1,3-

фенилен)бис(N-фенилпирролидин-1-карбоксиамида) (276).

Выход 0.18 г (66%). Получен в виде смеси диастереомеров (**d₁** : **d₂** = 1 : 1). Т. пл. 165-166°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1598, 1641, 2681, 2856, 2987, 3315. **d₁**: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.55-1.87 (м, 4H, CH₂), 1.89-1.98 (м, 1H, CH₂), 1.99-2.09 (м, 1H, CH₂), 2.11-2.36 (м, 2H, CH₂), 3.46-3.83 (м, 4H, CH₂), 5.04-5.14 (м, 2H, CH), 6.70 (с, 1H, Ar-H), 6.73 (с, 1H, Ar-H), 6.86-6.97 (м, 2H, Ar-H), 7.07-7.25 (м, 4H, Ar-H), 7.28-7.53 (м, 4H, Ar-H), 8.12 (уш с, 2H, NH), 10.01 (уш с, 1H, OH). **d₂**: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.55-1.87 (м, 4H, CH₂), 1.89-1.98 (м, 1H, CH₂), 1.99-2.09 (м, 1H, CH₂), 2.11-2.36 (м, 2H, CH₂), 3.46-3.83 (м, 4H, CH₂), 5.16-5.30 (м, 2H, CH), 6.74 (с, 1H, Ar-H), 6.89 (с, 1H, Ar-H), 6.86-6.97 (м, 2H, Ar-H), 7.07-7.25 (м, 4H, Ar-H), 7.28-7.53 (м, 4H, Ar-H), 8.18 (уш с, 2H, NH), 10.01 (уш с, 1H, OH). Найдено, (%): C, 60.23; H, 5.97; N, 11.91. Вычислено, C₃₀H₃₂F₃N₅O₅ (%): C, 60.09; H, 5.38; N, 11.68.



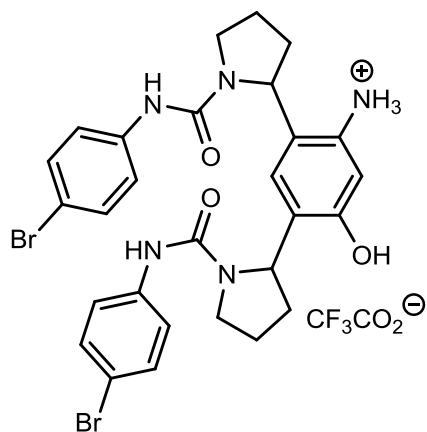
Трифторацетат

2,2'-(4-амино-6-гидрокси-1,3-

фенилен)бис(N-(4-метоксифенил)пирролидин-1-

карбоксиамида) (27b). Выход 0.18 г (68%).

Получен в виде смеси диастереомеров (**d₁** : **d₂** = 1 : 1). Т. пл. 172-173°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1589, 1639, 2767, 2895, 2990, 3277. **d₁**: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.58-1.99 (м, 5H, CH₂), 2.00-2.34 (м, 3H, CH₂), 3.43-3.61 (м, 4H, CH₂), 3.65 (с, 3H, CH₃), 3.67 (с, 3H, CH₃), 4.98-5.07 (м, 2H, CH), 6.62 (с, 1H, Ar-H), 6.66 (с, 1H, Ar-H), 6.67-6.83 (м, 4H, Ar-H), 7.17-7.30 (м, 4H, Ar-H), 7.90 (уш с, 2H, NH), 9.81 (уш с, 1H, OH). **d₂**: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.58-1.99 (м, 5H, CH₂), 2.00-2.34 (м, 3H, CH₂), 3.43-3.61 (м, 4H, CH₂), 3.68 (с, 3H, CH₃), 3.69 (с, 3H, CH₃), 5.12-5.21 (м, 2H, CH), 6.67-6.83 (м, 4H, Ar-H), 6.74 (с, 1H, Ar-H), 6.87 (с, 1H, Ar-H), 7.17-7.30 (м, 4H, Ar-H), 8.02 (уш с, 2H, NH), 9.95 (уш с, 1H, OH). Найдено, (%): C, 58.05; H, 5.61; N, 10.50. Вычислено, C₃₂H₃₆F₃N₅O₇ (%): C, 58.05; H, 5.61; N, 10.50.



Трифторацетат

2,2'-(4-амино-6-гидрокси-1,3-

фенилен)бис(*N*-(4-бромфенил)пирролидин-1-

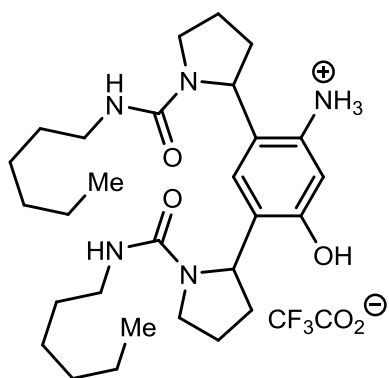
карбоксамида) (**27г**). Выход 0.18 г (68%). Получен в виде

смеси диастереомеров (**d**₁ : **d**₂ = 1 : 1.2). Т. пл. 190-191°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1579, 1644, 2658, 2789, 2972, 3300.

d₁: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.47-2.05 (м, 6H, CH₂), 2.08-2.30 (м, 2H, CH₂), 3.39-3.80 (м, 4H, CH₂), 5.03-5.12 (м, 2H, CH), 6.60 (с, 1H, Ar-H), 6.66 (с, 1H, Ar-H), 7.18-7.50 (м, 8H, Ar-H), 8.24 (уш с, 2H, NH), 9.92 (уш с, 1H, OH).

d₂: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.47-2.05 (м, 6H, CH₂), 2.08-2.30 (м, 2H, CH₂), 3.39-3.80 (м, 4H, CH₂), 5.15-5.24 (м, 2H, CH), 6.67 (с, 1H, Ar-H), 6.77 (с, 1H, Ar-H), 7.18-7.50 (м, 8H, Ar-H), 8.24 (уш с, 2H, NH), 9.92 (уш с, 1H, OH). Найдено, (%): C, 47.80; H, 4.84; Br, 21.35; N, 9.11. Вычислено, C₃₀H₃₀Br₂F₃N₅O₅ (%): C, 47.57; H, 3.99; Br, 21.10; N, 9.25.



Трифторацетат

2,2'-(4-амино-6-гидрокси-1,3-

фенилен)бис(*N*-гексилпирролидин-1-карбоксамида)

(**27д**). Выход 0.14 г (41%). Получен в виде смеси

диастереомеров (**d**₁ : **d**₂ = 1 : 1.2). Т. пл. 168-169°C. ИК-

спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1569, 1638, 2596, 2881, 2979, 3307. **d**₁:

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 0.71-0.89 (м, 6H, CH₃), 1.08-1.27 (м, 12H, CH₂), 1.29-1.41 (м, 4H, CH₂), 1.56-1.77 (м, 3H, CH₂), 1.80-1.98 (м, 2H, CH₂), 2.01-2.29 (м,

3H, CH₂), 2.85-3.07 (м, 4H, CH₂), 3.27-3.37 (м, 2H, CH₂), 3.41-3.52 (м, 2H, CH₂), 4.83-4.91 (м, 2H, CH), 4.95-5.02 (м, 2H, CH), 5.99 (уш с, 2H, NH₂), 6.09 (уш с, 2H, NH), 6.62 (с, 1H, Ar-H), 6.66 (с, 1H, Ar-H), 9.91 (уш с, 1H, OH). **d**₂: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 0.71-0.89 (м, 6H, CH₃), 1.08-1.27 (м, 12H, CH₂), 1.29-1.41 (м, 4H, CH₂), 1.56-1.77 (м, 3H, CH₂), 1.80-1.98 (м, 2H, CH₂), 2.01-2.29 (м, 3H, CH₂), 2.85-3.07 (м, 4H, CH₂), 3.27-3.37 м

(2H, CH₂), 3.41-3.52 (м, 2H, CH₂), 4.95-5.02 (м, 2H, CH),

5.99 (уш с, 2H, NH₂), 6.31 (уш с, 2H, NH), 6.70 (с, 1H, Ar-

H), 6.80 (с, 1H, с), 10.14 (уш с, 1H, OH). Найдено, (%): C,

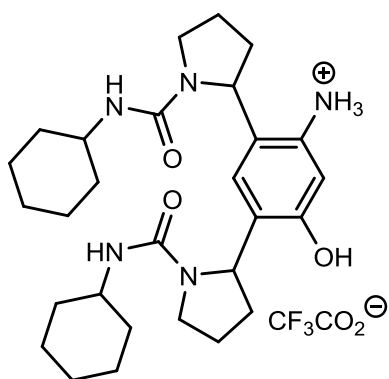
58.75; H, 7.99; N, 11.53. Вычислено, C₃₀H₄₈F₃N₅O₅ (%): C,

58.52; H, 7.86; N, 11.37.

Трифторацетат

2,2'-(4-амино-6-гидрокси-1,3-

фенилен)бис(*N*-циклогексилпирролидин-1-



карбоксамид) (27e) Выход 0.19 г (76%). Получен в виде смеси диастереомеров ($d_1 : d_2 = 1 : 1.2$). Т. пл. 181-182°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1568, 1642, 2668, 2797, 2984, 3326. d_1 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 0.96-1.29 (м, 10H, CH_2), 1.45-1.78 (м, 13H, CH_2), 1.80-1.97 (м, 2H, CH_2), 2.01-2.29 (м, 3H, CH_2), 3.25-3.40 (м, 4H, CH_2), 3.44-3.56 (м, 2H, CH_2), 4.82-4.90 (м, 2H, CH), 5.55 (уш с, 2H, NH_2), 5.71 (уш с, 2H, NH), 6.64 (с, 1H, Ar-H), 6.69 (с, 1H, Ar-H), 9.94 (уш с, 1H, OH). d_2 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 0.96-1.29 (м, 10H, CH_2), 1.45-1.78 (м, 13H, CH_2), 1.80-1.97 (м, 2H, CH_2), 2.01-2.29 (м, 3H, CH_2), 3.25-3.40 (м, 4H, CH_2), 3.44-3.56 (м, 2H, CH_2), 4.95-5.05 (м, 2H, CH), 5.55 (уш с, 2H, NH_2), 5.93 (уш с, 2H, NH), 6.81 (с, 1H, Ar-H), 7.36 (с, 1H, Ar-H), 10.11 (уш с, 1H, OH). Найдено, (%): C, 59.17; H, 7.47; N, 11.21. Вычислено, $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ (%): C, 58.91; H, 7.25; N, 11.45.

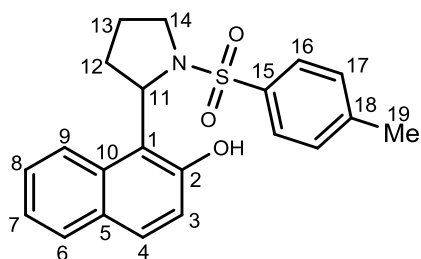
Общие методы синтеза 1-сульфонил-2-арилпирролидинов 28-30.

Метод А

К раствору к 1.59 ммоль *N*-(4,4-диэтоксипирролидин)сульфонамида в 10 мл хлороформа добавляют 0.80 ммоль фенола и 1.59 ммоль трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.

Метод Б

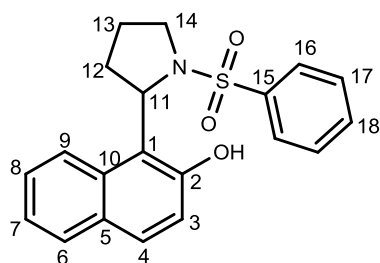
К раствору 1.86 ммоль 2-этокси-1-пирролидина в 10 мл хлороформа добавляют 0.93 ммоль фенола и 1.86 ммоль трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.



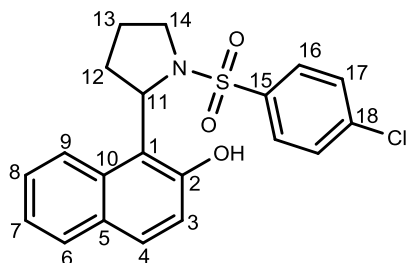
1-(1-Тозилпирролидин-2-ил)нафтален-2-ол (28a).

Выход по методу А 0.54 г (93%), по методу Б 0.48 г (71%). Т. пл. 162-163°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1162, 1598, 3200, 3438. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.23-1.37 (м, 1H, CH_2), 1.87- 1.97 (м, 1H, CH_2), 2.00-2.21 (м, 2H, CH_2), 2.41 (с, 3H, CH_3), 3.59-3.67 (м, 1H, CH_2), 3.70-3.81 (м, 1H, CH_2), 5.37-5.44 (м, 1H, CH), 7.16 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.29 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.40 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 7.46 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.69 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.73 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.79 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.15 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 9.81 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц,

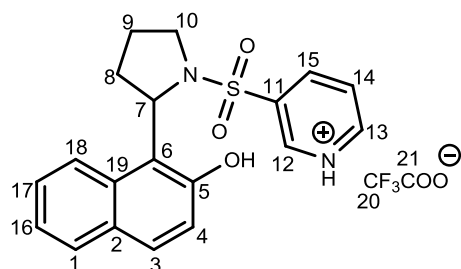
ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.47 (C¹⁹), 25.45 (C¹³), 32.84 (C¹²), 50.14 (C¹⁴), 56.92 (C¹¹), 118.68 (C¹), 118.83 (C³), 122.55 (C⁷), 123.65 (C⁹), 126.27 (C⁸), 128.04 (C¹⁷), 129.11 (C¹⁰), 129.13 (C⁴), 129.16 (C⁶), 130.00 (C¹⁶), 132.35 (C⁵), 134.42 (C¹⁸), 143.57 (C¹⁵), 153.21 (C²). Найдено, (%): C, 68.71; H, 5.65; N, 3.93; S, 8.66. Вычислено, C₂₁H₂₁NO₃S (%): C, 68.64; H, 5.76; N, 3.81; S, 8.72.



1-(1-(Фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтален-2-ол (286). Получен по методу Б. Выход 0.42 г (64%). Т. пл. 84-86°C. ИК-спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1159, 1585, 3411. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.55-1.73 (м, 1H, CH₂), 2.00-2.12 (м, 1H, CH₂), 2.16-2.37 (м, 2H, CH₂), 3.79-3.87 (м, 2H, CH₂), 5.58-5.67 (м, 1H, CH), 7.00 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.29-7.23 (м, 1H, Ar-H), 7.39-7.46 (м, 3H, Ar-H), 7.52-7.58 (м, 1H, Ar-H), 7.61 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.68-7.76 (м, 3H, Ar-H), 8.14 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.07 (C¹³), 32.40 (C¹²), 49.48 (C¹⁴), 57.08 (C¹¹), 117.51 (C⁴), 117.63 (C⁹), 122.02 (C¹), 122.66 (C³), 125.57 (C⁷), 127.35 (C¹⁷), 128.34 (C⁵), 128.39 (C¹⁶), 128.87 (C⁶), 129.22 (C¹⁰), 132.29 (C¹⁵), 132.34 (C¹⁸), 137.49 (C²), 152.76 (C⁸). Найдено, (%): 68.18; H, 5.19; N, 3.83; S, 8.87. Вычислено, C₁₆H₁₉NO₄S (%): C, 67.97; H, 5.42; N, 3.96; S, 9.07.



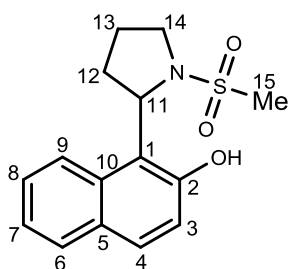
1-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)нафтален-2-ол (28в). Получен по методу Б. Выход 2.66 г (41%). Т. пл. 175-177°C. ИК-спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1169, 1599, 3267. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.39-1.51 (м, 1H, CH₂), 1.95-2.03 (м, 1H, CH₂), 2.10-2.22 (м, 2H, CH₂), 3.64-3.71 (м, 1H, CH₂), 3.74-3.80 (м, 1H, CH₂), 5.42-5.48 (м, 1H, CH), 7.10 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.27 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.43 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.58 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.67 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.70 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.77 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 8.08 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 8.78 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.61 (C¹³), 32.79 (C¹²), 50.08 (C¹⁴), 56.96 (C¹¹), 118.21 (C⁴), 118.65 (C⁹), 122.61 (C¹), 123.47 (C³), 126.40 (C⁷), 129.00 (C¹⁷), 129.14 (C⁵), 129.34 (C¹⁶), 129.52 (C⁶), 129.62 (C¹⁰), 132.39 (C¹⁵), 136.59 (C¹⁸), 138.10 (C²), 153.32 (C⁸). Найдено, (%): C, 62.05; H, 4.82; Cl, 8.96; N, 3.79; S, 8.10. Вычислено, C₂₀H₁₈ClNO₃S (%): C, 61.93; H, 4.68; Cl, 9.14; N, 3.61; S, 8.27.



**Трифторацетат
ил)пирролидин-**

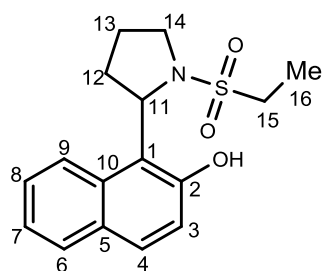
3-((2-(2-гидрокси-1-ил)пирролидин-1-ил)трифторацетат)

1-ил)сульфонил)пиридин-1-ия (28г). Выход 0.64 г (83%). Т. пл. 155-156°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1164, 1631, 2887, 2996, 3072, 3247, 3400. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.47-1.56 (м, 1H, CH_2), 1.99-2.06 (м, 1H, CH_2), 2.13-2.25 (м, 2H, CH_2), 3.74-3.83 (м, 2H, CH_2), 5.45-5.51 (м, 1H, CH), 7.07 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.28 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.44 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.53 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 7.66 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.77 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.02 (с, 1H, Ar-H), 8.09 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.78 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц), 8.83 (с, 1H, Ar-H), 9.83 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.56 (C^9), 32.25 (C^8), 49.99 (C^{10}), 57.01 (C^7), 105.70 (C^{18}), 115.09 (C^6), 115.68 (C^{20} , кв, $^2J_{\text{CF}} = 289.1$ Гц), 115.17 (C^{16}), 115.97 (C^4), 123.73 (C^2), 124.52 (C^3), 129.25 (C^1), 130.68 (C^{15}), 133.89 (C^{11}), 135.77 (C^{13}), 147.92 (C^{12}), 153.34 (C^5), 153.69 (C^{14}), 155.77 (C^{17}), 158.83 (C^{21} , кв, $^1J_{\text{CF}} = 38.1$ Гц). Найдено, (%): C, 54.00; H, 3.78; N, 5.85; S, 6.59. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (%): C, 53.84; H, 4.09; N, 5.98; S, 6.84. Масс-спектр (MALDI), m/z : 355 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-+\text{H}]^+$, 394 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-+\text{K}]^+$.



1-(1-(Метилсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтаден-2-ол (28е).

Получен по методу А. Выход 0.43 г (93%). Т. пл. 183-184°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1129, 1583, 2972, 3063, 3383. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.91-2.02 (м, 1H, CH_2), 2.04-2.12 (м, 1H, CH_2), 2.16-2.24 (м, 1H, CH_2), 2.25-2.32 (м, 1H, CH_2), 2.83 (с, 3H, CH_3), 3.66-3.74 (м, 2H, CH_2), 5.55-5.64 (м, 1H, CH), 7.15 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.28 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.44 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.68 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.78 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 8.18 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 9.78 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.92 (C^{13}), 33.14 (C^{12}),

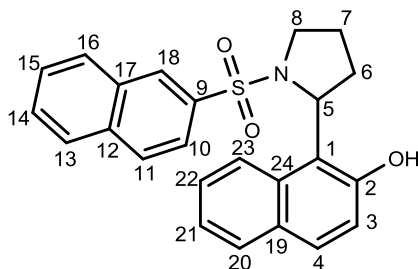


34.93 (C^{15}), 49.71 (C^{14}), 56.96 (C^{11}), 118.86 (C^3), 119.05 (C^1), 122.61 (C^7), 123.55 (C^9), 126.31 (C^8), 128.92 (C^4), 129.01 (C^5), 129.15 (C^6), 132.63 (C^{10}), 153.23 (C^2). Найдено, (%): C, 61.71; H, 6.03; N, 4.95; S, 10.82. Вычислено, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (%): C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81; S, 11.01.

1-(1-(Этилсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтаден-2-ол (28ж).

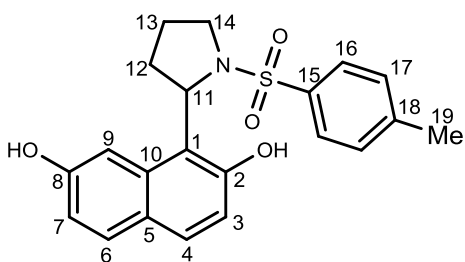
Получен по методу А. Выход 0.10 г (21%). Т. пл. 176-177°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1139, 1582, 2882, 2969, 3409. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.07 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.85-2.00 (м, 1H, CH_2), 2.04-2.13 (м, 1H, CH_2), 2.19-2.33 (м, 2H, CH_2), 2.71-2.86 (м, 2H, CH_2), 3.64-3.71 (м, 1H, CH_2), 3.76-3.83 (м, 1H, CH_2), 5.62-5.75 (м, 1H, CH), 7.16 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.28 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.44 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} =$

7.3 Гц), 7.69 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.78 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.14 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 9.80 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.97 (C^{16}), 26.49 (C^{13}), 33.12 (C^{12}), 44.09 (C^{15}), 49.56 (C^{14}), 56.47 (C^{11}), 118.76 (C^3), 118.86 (C^1), 122.64 (C^7), 123.36 (C^9), 126.38 (C^8), 128.86 (C^4), 129.04 (C^5), 129.28 (C^6), 132.67 (C^{10}), 153.38 (C^2). Найдено, (%): С, 63.18; Н, 6.15; N, 4.77; S, 10.49. Вычислено, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (%): С, 62.93; Н, 6.27; N, 4.59; S, 10.57.



1-(1-(Нафтаден-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтаден-2-ол (28z).

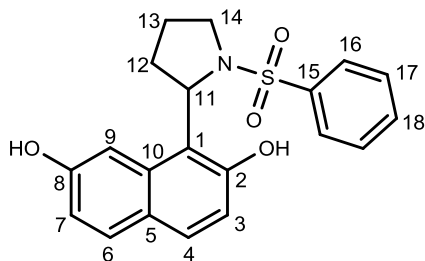
Выход 1.17 г (70%). Т. пл. 185-187°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1153, 1625, 2880, 2969, 3058, 3364. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.28-1.42 (м, 1H, CH_2), 1.91-2.00 (м, 1H, CH_2), 2.03-2.11 (м, 1H, CH_2), 2.12-2.22 (м, 1H, CH_2), 3.74-3.86 (м, 2H, CH_2), 5.45-5.52 (м, 1H, CH), 7.12 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.28 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.46 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.66 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.69-7.74 (м, 2H, Ar-H), 7.77 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.84 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц), 8.05-8.13 (м, 3H, Ar-H), 8.16 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.39 (с, 1H, Ar-H), 9.83 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.54 (C^7), 32.81 (C^6), 50.22 (C^8), 56.99 (C^5), 118.56 (C^1), 118.67 (C^3), 122.57 (C^{10}), 123.46 (C^{23}), 123.60 (C^{21}), 126.31 (C^{18}), 127.95 (C^4), 128.29 (C^{20}), 129.06 (C^{19}), 129.11 (C^{22}), 129.23 (C^{15}), 129.25 (C^{14}), 129.48 (C^{16}), 129.71 (C^{13}), 132.13 (C^{24}), 132.41 (C^{17}), 134.59 (C^{11}), 134.60 (C^9), 134.78 (C^{12}), 153.25 (C^2). Найдено, (%): С, 71.23; Н, 5.09; N, 3.64; S, 8.13. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (%): С, 71.44; Н, 5.25; N, 3.47; S, 7.95. Масс-спектр (MALDI): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 426 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 442 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



1-(1-(Тозилпирролидин-2-ил)нафтаден-2,7-диол (29a).

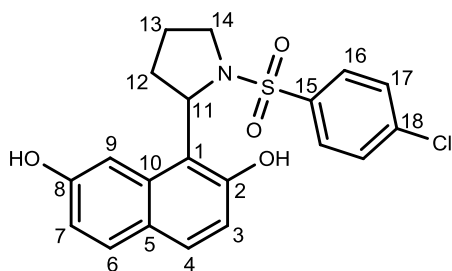
Выход по методу А 0.43 г (71%), по методу Б 0.24 г (34%). Т. пл. 168-169°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1156, 1597, 3423. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.17-1.28 (м, 1H, CH_2), 1.86-2.02 (м, 2H, CH_2), 2.05-2.17 (м, 1H, CH_2), 2.42 (с, 3H, CH_3), 3.59-3.68 (м, 1H, CH_2), 3.79-3.89 (м, 1H, CH_2), 5.28-5.37 (м, 1H, CH), 6.85 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц), 6.90 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.38 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Гц), 7.40 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Гц), 7.52 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.61 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.78 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 9.63 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.47 (C^{19}), 25.37 (C^{13}), 32.31 (C^{12}), 50.08 (C^{14}), 56.91 (C^{11}), 105.96 (C^4), 114.99 (C^9), 115.25 (C^1), 117.04 (C^3), 123.84 (C^7), 128.10 (C^{17}), 128.90 (C^5), 129.98 (C^{16}),

130.63 (C⁶), 133.86 (C¹⁰), 134.34 (C¹⁵), 143.54 (C¹⁸), 153.52 (C²), 155.56 (C⁸). Найдено, (%): C, 65.61; H, 5.65; N, 3.53; S, 8.40. Вычислено, C₂₁H₂₁NO₄S (%): C, 65.78; H, 5.52; N, 3.65; S, 8.36.



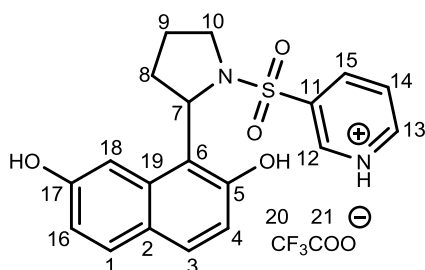
1-(1-(Фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтален-2,7-диол (29б). Получен по методу Б. Выход 1.18 г (26%). Т. пл. 118-119°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1155, 1598, 3278, 3424. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.19-1.30 (м, 1H, CH₂), 1.86 (м, 2H, CH₂), 2.07-2.18

(м, 1H, CH₂), 3.63-3.73 (м, 1H, CH₂), 3.78-3.89 (м, 1H, CH₂), 5.30-5.42 (м, 1H, CH), 6.84 (дд, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, ⁴J_{HH} = 2.2 Гц), 6.89 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.38 (с, 1H, Ar-H), 7.51 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.58-7.65 (м, 4H, Ar-H), 7.69 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.87 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 25.43 (C¹³), 32.32 (C¹²), 50.12 (C¹⁴), 57.00 (C¹¹), 115.04 (C⁴), 115.29 (C⁹), 116.97 (C¹), 117.04 (C³), 123.86 (C⁷), 126.61 (C¹⁷), 128.03 (C⁵), 128.99 (C¹⁶), 129.42 (C⁶), 129.54 (C¹⁰), 130.67 (C¹⁵), 133.27 (C¹⁸), 153.58 (C²), 155.63 (C⁸). Найдено, (%): C, 65.16; H, 4.97; N, 3.98; S, 8.55. Вычислено, C₂₀H₁₉NO₄S (%): C, 65.02; H, 5.18; N, 3.79; S, 8.68.



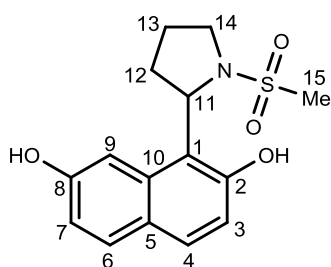
1-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)нафтален-2,7-диол (29в). Получен по методу Б. Выход 0.53 г (78%). Т. пл. 172-173°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1193, 1598, 3424. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.36-1.45 (м, 1H, CH₂), 1.91-1.99 (м, 1H, CH₂), 2.00-2.07 (м, 1H, CH₂), 2.10-2.17 (м, 1H, CH₂),

3.67-3.72 (м, 1H, CH₂), 3.80-3.87 (м, 1H, CH₂), 5.31-5.36 (м, 1H, CH), 6.79-6.88 (м, 2H, Ar-H), 7.30 (с, 1H, Ar-H), 7.50 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.57-7.60 (м, 3H, Ar-H), 7.71-7.78 (м, 2H, Ar-H), 9.55 (с, 1H, OH), 9.61 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 25.51 (C¹³), 32.30 (C¹²), 50.02 (C¹⁴), 56.98 (C¹¹), 107.70 (C⁴), 115.03 (C⁹), 115.22 (C¹), 116.39 (C³), 123.77 (C⁷), 129.04 (C¹⁷), 129.48 (C⁵), 129.67 (C¹⁶), 130.66 (C⁶), 133.88 (C¹⁰), 138.10 (C¹⁵), 153.65 (C¹⁸), 155.67 (C²), 156.09 (C⁸). Найдено, (%): C, 59.59; H, 4.62; Cl, 8.99; N, 3.38; S, 8.15. Вычислено, C₂₀H₁₈ClNO₄S (%): C, 59.48; H, 4.49; Cl, 8.78; N, 3.47; S, 7.94.



Трифторацетат 3-((2-(2,7-дигидрокси-1-ил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиридин-1-ия (29г). Выход 0.64 г (80%). Т.пл. 172-179°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1142, 1631, 2887, 3072, 3400, 3599. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.38-1.50 (м, 1H, CH₂),

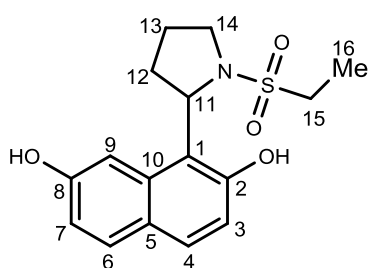
1.98-2.12 (м, 2H, CH₂), 2.14-2.27 (м, 1H, CH₂), 3.73-3.83 (м, 1H, CH₂), 3.83-3.96 (м, 1H, CH₂), 5.35-5.40 (м, 1H, CH), 6.79-6.93 (м, 2H, Ar-H), 7.32 (с, 1H, Ar-H), 7.50 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц); 7.53-7.57 (м, 1H, Ar-H), 7.59 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 8.08 (с, 1H, Ar-H), 8.79 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 3.6 Гц), 8.89 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 25.56 (C⁹), 32.25 (C⁸), 49.99 (C¹⁰), 57.01 (C⁷), 105.70 (C¹⁸), 115.09 (C⁶), 115.68 (C²⁰, кв, ²J_{CF} = 289.1 Гц), 115.17 (C¹⁶), 115.97 (C⁴), 123.73 (C²), 124.52 (C³), 129.25 (C¹), 130.68 (C¹⁵), 133.89 (C¹¹), 135.77 (C¹³), 147.92 (C¹²), 153.34 (C⁵), 153.69 (C¹⁴), 155.77 (C¹⁷), 158.83 (C²¹, кв, ²J_{CF} = 38.1 Гц). Найдено, (%): C, 52.18; H, 3.79; N, 5.88; S, 6.76. Вычислено, C₂₁H₁₉F₃N₂O₆S (%): C, 52.06; H, 3.95; N, 5.78; S, 6.62. Масс-спектр (ESI-MS): 371 [M-CF₃COO]⁺.



1-(1-(Метилсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтален-2,7-диол

(29е). Получен по методу А. Выход 0.30 г (62%). Т. пл. 175-176°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1129, 1590, 2926, 2977, 3258, 3421. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.89-2.01 (м, 1H, CH₂), 2.03-2.12 (м, 1H, CH₂), 2.15-2.30 (м, 2H, CH), 2.79 (с, 3H, CH₃), 3.65-3.81 (м, 2H, CH₂), 5.44-5.53 (м, 1H, CH), 6.85 (дд, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, ⁴J_{HH} = 2.2 Гц), 7.00 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.39 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 1.9 Гц), 7.52 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.60 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 9.55 (с, 1H, OH), 9.61 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 25.78 (C¹³), 32.74 (C¹²), 35.05 (C¹⁵), 49.57 (C¹⁴), 56.96 (C¹¹), 105.85 (C⁹), 115.04 (C¹), 115.37 (C³), 116.95 (C⁷), 123.73 (C⁴), 128.97 (C⁵), 130.56 (C⁶), 134.08 (C¹⁰), 153.54 (C²), 155.66 (C⁸). Найдено, (%): C, 58.81; H, 5.33; N, 4.75; S, 10.29. Вычислено, C₁₅H₁₇NO₄S (%): C, 58.62; H, 5.58; N, 4.56; S, 10.43.

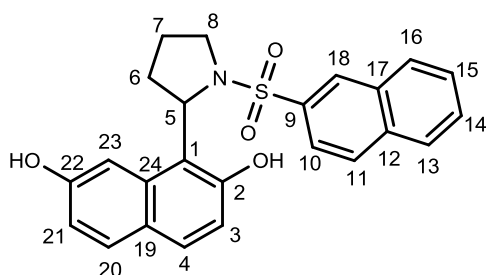


1-(1-(Этилсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтален-2,7-диол

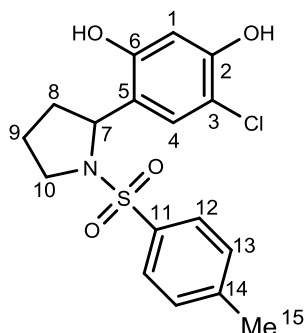
(29ж). Получен по методу А. Выход 0.20 г (40%). Т. пл. 118-120°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1141, 1592, 3411. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.06 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 1.84-2.01 (м, 1H, CH₂), 2.04-2.13 (м, 1H, CH₂), 2.16-2.32 (м, 2H, CH₂), 2.67-2.85 (м, 2H, CH₂), 3.67-3.86 (м, 2H, CH₂), 5.55-5.67 (м, 1H, CH), 6.84 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 6.90 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.36 (с, 1H, Ar-H), 7.52 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.60 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 9.56 (с, 1H, OH), 9.62 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.97 (C¹⁶), 26.34 (C¹³), 32.77 (C¹²), 44.26 (C¹⁵), 49.38 (C¹⁴), 56.53 (C¹¹), 105.60 (C³), 115.08 (C¹), 115.38 (C⁷), 116.66 (C⁹), 123.64 (C⁴), 129.10 (C⁵), 130.60 (C⁶), 134.14 (C¹⁰), 153.70 (C²), 155.74 (C⁸).

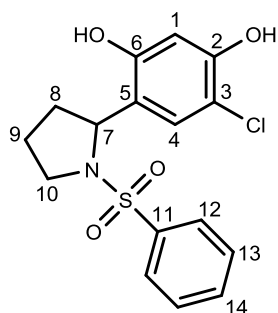
Найдено, (%): C, 59.95; H, 6.11; N, 4.51; S, 10.18. Вычислено, C₁₆H₁₉NO₄S (%): C, 59.79; H, 5.96; N, 4.36; S, 9.98.



1-(1-(Нафтаден-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)нафтаден-2,7-диол (29z). Выход 0.38 г (84%). Т. пл. 202-203°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1131, 1622, 3435. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.15-1.33 (м, 1H, CH₂), 1.86-2.02 (м, 2H, CH₂), 2.05-2.18 (м, 1H, CH₂), 3.73-3.82 (м, 1H, CH₂), 3.86-3.96 (м, 1H, CH₂), 5.37-5.45 (м, 1H, CH), 6.82-6.87 (м, 1H, Ar-H), 6.87-6.93 (м, 1H, Ar-H), 7.42 (с, 1H, Ar-H), 7.50 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.59 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.67-7.76 (м, 2H, Ar-H), 7.90 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.07 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.09-8.15 (м, 2H, Ar-H), 8.45 (с, 1H, Ar-H), 9.59 (с, 1H, OH), 9.67 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.46 (C⁷), 32.34 (C⁶), 50.21 (C⁸), 57.05 (C⁵), 105.98 (C²³), 107.72 (C¹), 115.05 (C³), 115.31 (C²¹), 115.71 (C¹⁰), 116.85 (C¹⁹), 123.59 (C¹⁸), 123.88 (C¹⁵), 127.96 (C¹⁴), 128.32 (C⁴), 129.02 (C¹⁶), 129.22 (C¹³), 129.46 (C¹¹), 129.79 (C²⁰), 130.65 (C¹⁷), 132.19 (C²⁴), 133.94 (C¹²), 134.83 (C⁹), 153.61 (C²), 155.65 (C²²). Найдено, (%): C, 68.77; H, 4.80; N, 3.27; S, 7.71. Вычислено, C₂₄H₂₁NO₄S (%): C, 68.62; H, 5.05; N, 3.34; S, 7.64. Масс-спектр (ESI-MS): 458 [M+K]⁺.



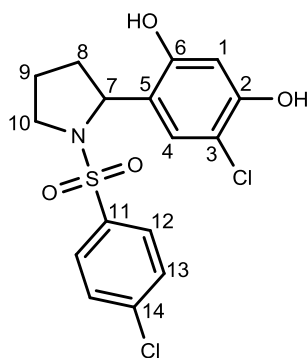
4-Хлор-6-(1-тозилпирролидин-2-ил)бензен-1,3-диол (30a). Получен по методу А. Выход 0.25 г (43%), по методу Б выход 0.36 г (53%). Т. пл. 144-145°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1152, 1598, 3422. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.54-1.63 (м, 1H, CH₂), 1.67-1.88 (м, 3H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃), 3.31-3.39 (м, 1H, CH₂), 3.55-3.63 (м, 1H, CH₂), 4.92-4.97 (м, 1H, CH), 6.42 (с, 1H, Ar-H), 7.11 (с, 1H, Ar-H), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.70 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.20 (C¹⁵), 23.39 (C⁹), 33.72 (C⁸), 49.21 (C¹⁰), 58.37 (C⁷), 103.20 (C¹), 110.26 (C³), 122.61 (C⁵), 127.27 (C¹²), 127.71 (C⁴), 129.44 (C¹³), 134.54 (C¹⁴), 143.82 (C¹¹), 152.08 (C²), 153.14 (C⁶). Найдено, (%): C, 55.70; H, 5.15; Cl, 9.47; N, 3.93; S, 8.56. Вычислено, C₁₇H₁₈ClNO₄S (%): C, 55.51; H, 4.93; Cl, 9.64; N, 3.81; S, 8.72.



4-Хлор-6-(1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол (30б). Получен по методу Б. Выход 0.52 г (79%). Т. пл. 148-150°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1150, 1602, 3438, 3611. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.41-1.52 (м, 1H, CH₂), 1.56-

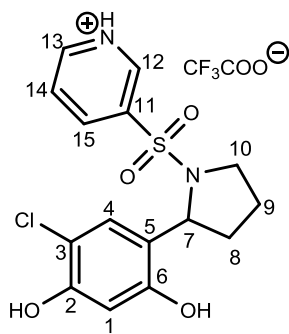
1.75 (м, 3H, CH₂), 3.20-3.29 (м, 1H, CH₂), 3.51-3.63 (м, 1H, CH₂), 4.75-4.84 (м, 1H, CH), 6.51 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.06 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.72 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.81 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 9.64 (с, 1H, OH), 9.82 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 23.80 (C⁹), 34.02 (C⁸), 49.64 (C¹⁰), 58.43 (C⁷), 104.02 (C¹), 109.63 (C³), 122.52 (C⁵), 127.61 (C¹²), 127.88 (C⁴), 129.87 (C¹³), 133.47 (C¹⁴), 137.50 (C¹¹), 152.65 (C²), 153.51 (C⁶). Найдено, (%): C, 54.47; H, 4.39; Cl, 9.86; N, 3.80; S, 9.22. Вычислено, C₁₆H₁₆ClNO₄S (%): C, 54.31; H, 4.56; Cl, 10.02; N, 3.96; S, 9.06.

4-Хлор-6-(1-((4-хлорофенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол (30в).



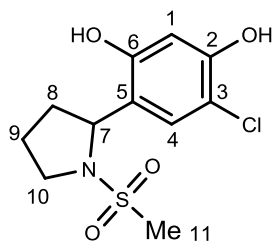
Получен по методу Б. Выход 0.55 г (79%). Т. пл. 153-155°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1154, 1598, 3436. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.51-1.57 (м, 1H, CH₂), 1.58-1.65 (м, 1H, CH₂), 1.67-1.71 (м, 1H, CH₂), 1.75-1.81 (м, 1H, CH₂), 3.24-3.33 (м, 1H, CH₂), 3.56-3.61 (м, 1H, CH₂), 4.76-4.80 (м, 1H, CH), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 6.99 (с, 1H, Ar-H), 7.70 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.79 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 9.62 (с, 1H, OH), 9.81 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 23.89 (C⁹), 34.07 (C⁸), 49.68 (C¹⁰), 58.57 (C⁷), 104.06 (C¹), 107.93 (C³), 109.66 (C⁵), 122.20 (C¹²), 128.81 (C⁴), 130.01 (C¹³), 136.60 (C¹⁴), 138.42 (C¹¹), 153.59 (C²), 154.05 (C⁶). Найдено, (%): C, 49.61; H, 4.03; Cl, 18.38; N, 3.49; S, 11.73. Вычислено, C₁₆H₁₅Cl₂NO₄S (%): C, 49.50; H, 3.89; Cl, 18.26; N, 3.61; S, 11.52.



Трифторацетат 3-((2-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиридин-1-ия (30г).

Выход 0.16 г (25%). Т. пл. 218-220°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1164, 1585, 2974, 3442. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.50-1.57 (м, 1H, CH₂), 1.61-1.68 (м, 1H, CH₂), 1.68-1.74 (м, 1H, CH₂), 1.77-1.84 (м, 1H, CH₂), 3.33-3.39 (м, 1H, CH₂), 3.59-3.65 (м, 1H, CH₂), 4.75-4.81 (м, 1H, CH), 6.48 (с, 1H, Ar-H), 7.01 (с, 1H, Ar-H), 7.64-7.68 (м, 1H, Ar-H), 8.14-8.19 (м, 1H, Ar-H), 8.87 (дд, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.8 Гц, ⁴J_{HH} = 1.5 Гц), 8.92 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 1.8 Гц), 9.65 (с, 1H, OH), 9.83 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 24.01 (C⁹), 34.13 (C⁸), 49.72 (C¹⁰), 58.59 (C⁷), 104.09 (C¹), 109.71 (C³), 121.87 (C⁵), 124.95 (C¹⁴), 128.09 (C⁴), 134.29 (C¹⁵), 135.59 (C¹¹), 147.82 (C¹²), 152.82 (C¹³), 153.68 (C²), 153.99 (C⁶). Найдено, (%): C, 43.48; H, 3.51; Cl, 7.70; N, 6.19; S, 6.67. Вычислено, C₁₇H₁₆ClF₃N₂O₆S (%): C, 43.55; H, 3.44; Cl, 7.56; N, 5.98; S, 6.84. Масс-спектр (ESI-MS): 355 [M-CF₃COO]⁺.

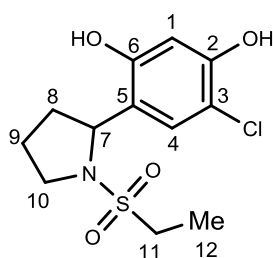


4-Хлор-6-(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол

(30е). Получен по методу А. Выход 0.38 г (82%). Т. пл. 227-230°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1152, 1600, 3390, 3439. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.59-1.95 (м, 3H, CH_2), 2.07-2.26 (м, 1H, CH_2), 2.89 (с, 3H, CH_3), 3.30-3.44 (м, 2H, CH_2), 4.77-4.89 (м, 1H, CH),

6.49 (с, 1H, Ar-H), 7.06 (с, 1H, Ar-H), 9.61 (с, 1H, OH), 9.78 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 24.07 (C^9), 34.13 (C^8), 34.54 (C^{11}), 49.34 (C^7), 58.20 (C^{10}), 104.02 (C^1), 109.51 (C^3), 122.95 (C^5), 127.79 (C^4), 152.54 (C^2), 153.47 (C^6). Найдено, (%): C, 45.05; H, 4.69; Cl, 12.34; N, 5.01; S, 11.17. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}$ (%): C, 45.28; H, 4.84; Cl, 12.15; N, 4.80; S, 10.99.

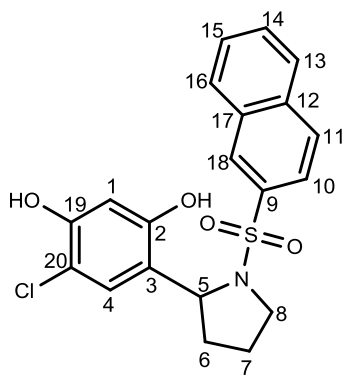


4-Хлор-6-(1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол

(30ж). Получен по методу А. Выход 0.22 г (45%). Т. пл. 171-172°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1140, 1600, 3406, 3456. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.31 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.85-2.02 (м, 3H, CH_2), 2.21-2.34 (м, 1H, CH_2), 3.01 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц),

3.54-3.60 (м, 2H, CH_2), 5.01-5.08 (м, 1H, CH), 6.44 (с, 1H, Ar-H), 7.16 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 6.74 (C^{12}), 23.97 (C^9), 33.85 (C^8), 43.80 (C^{11}), 48.81 (C^7), 58.34 (C^{10}), 103.39 (C^1), 110.16 (C^3), 122.54 (C^5), 127.75 (C^4), 152.29 (C^2), 153.32 (C^6). Найдено, (%): C, 47.33; H, 5.12; Cl, 11.70; N, 4.38; S, 10.64. Вычислено, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$ (%): C, 47.14; H, 5.27; Cl, 11.59; N, 4.58; S, 10.49.



4-Хлор-6-(1-(нафтаден-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)бензен-1,3-диол (30з).

Выход 0.46 г (91%). Т. пл. 200-201°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1153, 1623, 3408, 3532. Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.43-1.53 (м, 1H, CH_2), 1.55-1.75 (м, 2H, CH_2), 3.28-3.36 (м, 1H, CH_2), 3.56-3.67 (м, 1H, CH_2), 4.85-4.94 (м, 1H, CH), 6.53 (с, 1H, Ar-H), 7.11 (с, 1H, Ar-H), 7.65-7.73 (с, 2H, Ar-H), 7.84 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 8.06 (д,

1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.16 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.20 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.48 (с, 1H, Ar-H), 9.66 (с, 1H, OH), 9.83 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 23.89 (C^7), 34.07 (C^6), 49.73 (C^8), 58.62 (C^5), 104.12 (C^1), 109.73 (C^{20}), 122.55 (C^3), 123.14 (C^{10}), 128.00 (C^{18}), 128.10 (C^{14}), 128.32 (C^{15}), 128.79 (C^{16}), 128.88 (C^{13}), 129.36 (C^4), 129.85 (C^{12}), 129.95 (C^{17}), 132.31 (C^{11}), 134.89 (C^9), 152.74 (C^{19}), 153.59 (C^2). Найдено, (%): C, 59.48; H, 4.49; Cl, 8.78; N, 3.47; S, 8.14. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$ (%): C, 59.24; H, 4.73; Cl, 8.57; N, 3.30; S, 7.94. Масс-спектр (ESI-MS): 442 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Общие методы синтеза 1-сульфонил-2-арилпирролидинов 31-33.

Метод А

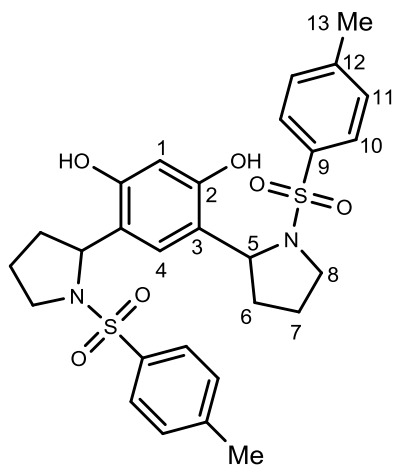
К раствору к 1.59 ммоль *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамида в 10 мл хлороформа добавляют 0.80 ммоль фенола и 1.59 ммоль трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.

Метод Б

К раствору 1.59 ммоль *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамида в 10 мл сухого бензола добавляют 0.80 ммоль фенола и 1.59 ммоль трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Образующийся осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Белый порошок сушат под вакуумом.

Метод В

К раствору 1.86 ммоль 2-этокси-1-пирролидина в 10 мл хлороформа добавляют 0.93 ммоль фенола и 1.86 ммоль трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.



4,6-Бис(1-тозилпирролидин-2-ил)бензен-1,3-диол (31a).

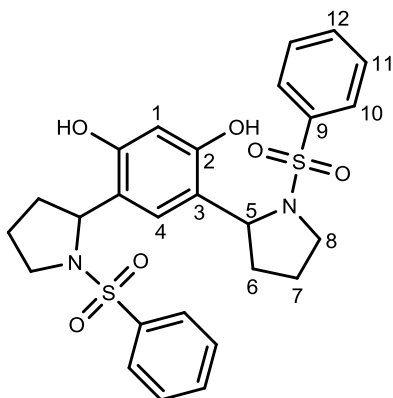
Получен по методу А в виде смеси диастереомеров ($d_1:d_2 = 1:1.5$). Выход 0.21 г (47%). Т. пл. 145-146°C.

Получен по методу Б в виде смеси диастереомеров ($d_1:d_2 = 6.9:1$). Выход 0.15 г (33%). Т. пл. 198-200°C.

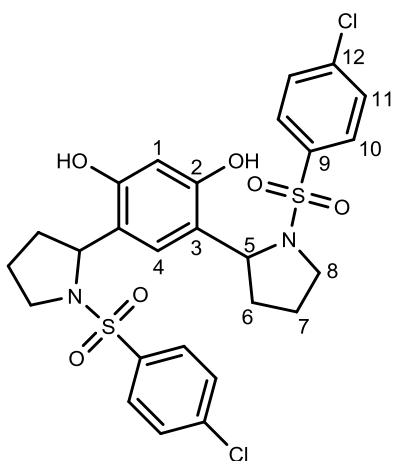
Получен по методу В в виде эквимольной смеси диастереомеров. Выход 0.42 г (80%). Т. пл. 166-168°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1155, 1598, 3417.

d^1 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.58-1.75 (м, 2H, CH_2), 1.79-1.92 (м, 4H, CH_2), 2.28-2.39 (м, 2H, CH_2), 2.41 (с, 6H, CH_3), 3.33-3.37 (м, 1H, CH_2), 3.44-3.51 (м, 1H, CH_2), 3.53-3.58 (м, 1H, CH_2), 3.58-3.64 (м, 1H, CH_2), 4.94-4.97 (м, 2H, CH), 6.16 (с, 1H, Ar-H), 7.06 (с, 1H, Ar-H), 7.34-7.40 (м, 4H, Ar-H), 7.70 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 20.16 (C^{13}), 23.28 (C^7), 33.50 (C^6), 39.07 (C^8), 58.79 (C^5), 101.79 (C^{12}), 119.69 (C^3), 126.00 (C^1), 127.24 (C^{10}), 129.34 (C^{11}), 135.13 (C^4), 143.48 (C^9), 152.93 (C^2).

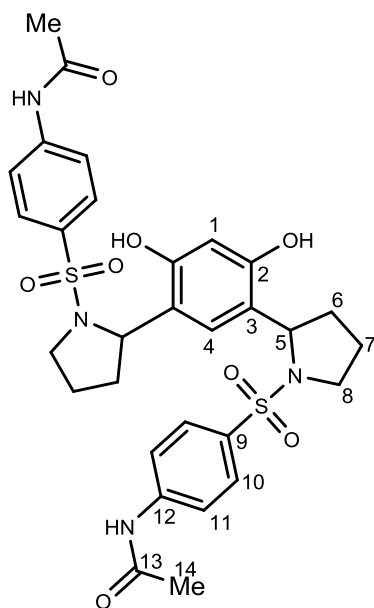
d²: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.58-1.75 (м, 2H, CH_2), 1.79-1.92 (м, 4H, CH_2), 2.28-2.39 (м, 2H, CH_2), 2.42 (с, 6H, CH_3), 3.33-3.37 (м, 1H, CH_2), 3.44-3.51 (м, 1H, CH_2), 3.53-3.58 (м, 1H, CH_2), 3.58-3.64 (м, 1H, CH_2), 4.98-5.04 (м, 2H, CH), 6.25 (с, 1H, Ar-H), 7.22 (с, 1H, Ar-H), 7.34-7.40 (м, 4H, Ar-H), 7.73 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 20.16 (C^{13}), 23.28 (C^7), 30.50 (C^6), 42.79 (C^8), 59.40 (C^5), 113.73 (C^{12}), 120.30 (C^3), 126.65 (C^1), 127.40 (C^{10}), 129.39 (C^{11}), 135.30 (C^4), 143.55 (C^9), 153.53 (C^2). Найдено, (%): C, 60.66; H, 5.92; N, 4.87; S, 11.81. Вычислено, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (%): C, 60.41; H, 5.79; N, 5.03; S, 11.52.



4,6-Бис(1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол (316). Получен по методу В в виде одного диастереомера. Выход 0.1 г (23%). Т. пл. 192-194°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1156, 1623, 3446. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.49-1.59 (м, 2H, CH_2), 1.63-1.76 (м, 6H, CH_2), 3.31-3.40 (м, 2H, CH_2), 3.45-3.54 (м, 2H, CH_2), 4.82-4.91 (м, 2H, CH), 6.29 (с, 1H, Ar-H), 6.99 (с, 1H, Ar-H), 7.65 (т, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.70 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.83 (т, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 9.26 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 24.07 (C^7), 33.83 (C^6), 49.58 (C^8), 59.18 (C^5), 102.81 (C^{12}), 119.81 (C^3), 126.76 (C^1), 127.69 (C^{10}), 129.79 (C^{11}), 133.28, (C^4), 138.23 (C^9), 153.64 (C^2). Найдено, (%): C, 59.19; H, 5.51; N, 5.18; S, 12.30. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (%): C, 59.07; H, 5.34; N, 5.30; S, 12.13.



4,6-Бис(1-((4-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол (31v). Получен по методу Б в виде одного диастереомера. Выход 0.47 г (92%). Т. пл. 154-155°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1159, 1597, 3441. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.57-1.63 (м, 2H, CH_2), 1.68-1.80 (м, 6H, CH_2), 3.36-3.41 (м, 2H, CH_2), 3.47-3.52 (м, 2H, CH_2), 4.80-4.83 (м, 2H, CH), 6.24 (с, 1H, Ar-H), 6.89 (с, 1H, Ar-H), 7.67 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.78 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 9.26. (уш с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 24.23 (C^7), 33.86 (C^6), 49.58 (C^5), 59.42 (C^8), 102.86 (C^{12}), 119.44 (C^3), 127.03 (C^1), 128.81 (C^{10}), 129.86 (C^{11}), 137.36 (C^4), 138.17 (C^9), 153.85 (C^2). Найдено, (%): C, 52.11; H, 4.58; Cl, 12.08; N, 4.48; S, 10.63. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (%): C, 52.26; H, 4.39; Cl, 11.87; N, 4.69; S, 10.73.

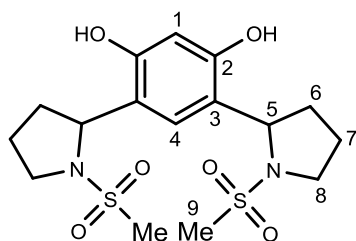


***N,N'*-(((4,6-дигидрокси-1,3-фенилен)бис(пирролидин-1-сульфонил))бис(4,1- фенилен))диацетамид (31д).** Получен по методу А в виде эквимольной смеси диастереомеров. Выход 0.17 г (33%). Т. пл. 207-210°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1153, 1592, 2978, 3117, 3380.

d¹: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.47-1.60 (м, 2Н, CH_2), 1.62-1.80 (м, 6Н, CH_2), 2.09 (с, 3Н, CH_3), 3.19-3.29 (м, 1Н, CH_2), 3.30-3.37 (м, 1Н, CH_2), 3.40-3.59 (м, 2Н, CH_2), 4.78-4.89 (м, 2Н, CH), 6.30 (с, 1Н, Ar-H), 7.02 (с, 1Н, Ar-H), 7.72 (д, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.79 (д, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 9.21 (уш с, 2Н, NH), 10.33 (уш с, 2Н, OH).

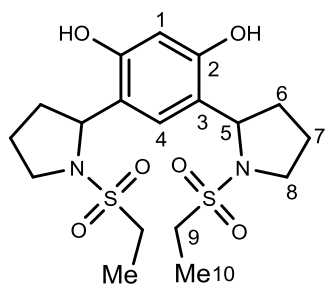
Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.58 (C^7), 24.62 (C^{14}), 33.84 (C^6), 49.36 (C^8), 58.76 (C^5), 102.48 (C^{12}), 119.14 (C^3), 119.96 (C^1), 128.03 (C^{10}), 128.67 (C^{11}), 131.85 (C^4), 143.62 (C^9), 153.17 (C^2), 169.42 (C^{13}).

d₂: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.47-1.60 (м, 2Н, CH_2), 1.62-1.80 (м, 6Н, CH_2), 2.10 (с, 3Н, CH_3), 3.19-3.29 (м, 1Н, CH_2), 3.30-3.37 (м, 1Н, CH_2), 3.40-3.59 (м, 2Н, CH_2), 4.78-4.89 (м, 2Н, CH), 6.32 (с, 1Н, Ar-H), 7.08 (с, 1Н, Ar-H), 7.75 (д, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.82 (д, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 9.22 (уш с, 2Н, NH), 10.34 (уш с, 2Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.07 (C^7), 24.62 (C^{14}), 34.20 (C^6), 49.57 (C^8), 59.16 (C^5), 102.84 (C^{12}), 119.17 (C^3), 120.09 (C^1), 128.82 (C^{10}), 128.93 (C^{11}), 132.02 (C^4), 143.66 (C^9), 153.58 (C^2), 169.52 (C^{13}). Найдено, (%): С, 56.20; Н, 5.26; N, 8.53; S, 10.17. Вычислено, $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$ (%): С, 56.06; Н, 5.33; N, 8.72; S, 9.98.



4,6-Бис(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол (31е). Получен по методу А в виде одного диастереомера. Выход 0.15 г (46%). Т. пл. 233-235°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1141, 1625, 3403. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.50-1.63 (м, 4Н, CH_2), 1.63-1.79 (м, 4Н, CH_2), 1.82-1.94 (м, 2Н, CH_2), 2.07-2.21 (м, 2Н, CH_2), 2.82 (с,

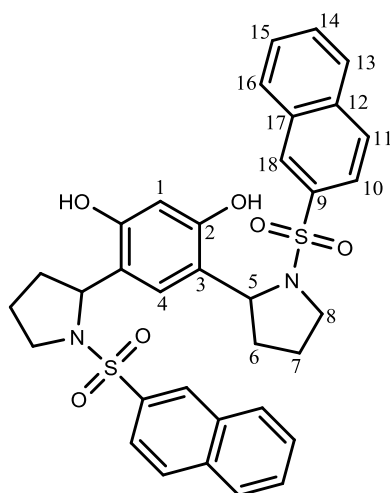
6Н, CH_3), 3.31-3.53 (м, 4Н, CH_2), 4.87-4.99 (м, 2Н, CH), 6.34 (с, 1Н, Ar-H), 6.96 (с, 1Н, Ar-H), 9.26 (с, 2Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.16 (C^7), 34.37 (C^6), 36.69 (C^8), 58.48 (C^5), 102.82 (C^3), 120.01 (C^1), 125.96 (C^9), 128.81 (C^4), 153.49 (C^2). Найдено, (%): С, 47.70; Н, 6.12; N, 6.74; S, 15.71. Вычислено, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (%): С, 47.51; Н, 5.98; N, 6.93; S, 15.85.



4,6-Бис(1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензен-1,3-диол

(31ж). Получен по методу А в виде одного диастереомера.

Выход 0.25 г (73%). Т. пл. 176-177°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1138, 2867, 2946, 2976, 3414. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.16 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.66-1.73 (м, 2H, CH_2), 1.75-1.81 (м, 2H, CH_2), 1.83-1.92 (м, 2H, CH_2), 2.09-2.19 (м, 2H, CH_2), 2.87-3.02 (м, 4H, CH_2), 3.44-3.57 (м, 4H, CH_2), 4.97-5.05 (м, 2H, CH), 6.33 (с, 1H, Ar-H), 6.95 (с, 1H, Ar-H), 9.26 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.15 (C^{10}), 24.34 (C^7), 34.45 (C^6), 44.69 (C^8), 49.01 (C^5), 58.22 (C^3), 102.84 (C^1), 120.14 (C^9), 125.65, (C^4), 153.48 (C^2). Найдено, (%): C, 50.12; H, 6.77; N, 6.63; S, 14.99. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (%): C, 49.98; H, 6.52; N, 6.48; S, 14.83.



4,6-Бис(1-(нафтален-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)бензен-1,3-диол

(31з). Получен по методу Б в виде

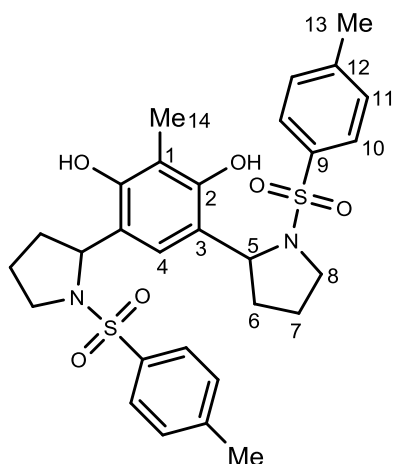
смеси диастереомеров ($\mathbf{d}_1:\mathbf{d}_2 = 6.7:1$). Выход 0.26 г (78%). Т.

пл. 196-198°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1153, 1625, 3428. $\mathbf{d}_1$:

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.51-1.58 (м, 2H, CH_2), 1.62-1.78 (м, 6H, CH_2), 3.43-3.51 (м, 2H, CH_2), 3.53 (м, 2H, CH_2), 4.87-4.93 (м, 2H, CH), 6.23 (с, 1H, Ar-H), 7.02 (с, 1H, Ar-H), 7.63-7.74 (м, 5H, Ar-H), 7.84 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц), 8.06 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.13-8.19 (м, 3H, Ar-H), 2.43 (с, 2H, Ar-H), 9.24 (с, 2H, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 24.22 (C^7), 33.77 (C^6), 49.68 (C^5), 59.60 (C^8), 102.97 (C^1), 119.61 (C^3), 123.34 (C^{10}), 127.38 (C^{18}), 128.03 (C^{14}), 128.32 (C^{15}), 128.79 (C^{13}), 129.27 (C^{16}), 129.87 (C^{11}), 132.27 (C^{17}), 134.81 (C^4), 135.71 (C^{12}), 138.17 (C^9), 153.86 (C^2).

$\mathbf{d}_2$: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.51-1.58 (м, 2H, CH_2), 1.62-1.78 (м, 6H, CH_2), 3.43-3.51 (м, 2H, CH_2), 3.53 (м, 2H, CH_2), 4.83-4.87 (м, 2H, CH), 6.20 (с, 1H, Ar-H), 6.91 (с, 1H, Ar-H), 7.63-7.74 (м, 5H, Ar-H), 7.84 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц), 8.06 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.13-8.19 (м, 3H, Ar-H), 2.43 (с, 2H, Ar-H), 9.24 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 23.60 (C^7), 34.24 (C^6), 49.39 (C^5), 58.96 (C^8), 102.69 (C^1), 119.96 (C^3), 122.82 (C^{10}), 127.72 (C^{18}), 128.03 (C^{14}), 128.32 (C^{15}), 128.79 (C^{13}), 129.27 (C^{16}), 129.81 (C^{11}), 129.87 (C^{17}), 132.27 (C^4), 135.53 (C^{12}), 138.17 (C^9), 153.31 (C^2). Найдено, (%): C, 65.16; H, 5.27; N, 4.60; S, 10.33. Вычислено, $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (%): C, 64.95; H, 5.13; N, 4.46; S, 10.20. Масс-спектр (ESI-MS): 651 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 667 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



2-Метил-4,6-бис(1-(тозилпирролидин-2-ил)бензен-1,3-диол (32а).

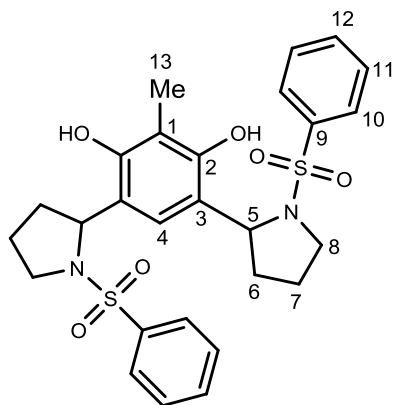
Получен по **методу А** в виде смеси диастереомеров ($d_1:d_2 = 8.3:1$). Выход 0.35 г (77%). Т. пл. 148-149°C.

Получен по **методу Б** в виде одного диастереомера (*RS*-изомер, на основе PCA). Выход 0.35 г (77%). Т. пл. 198-200°C.

Получен по **методу В** в виде смеси диастереомеров ($d_1:d_2 = 1:1.4$). Выход 0.49 г (93%). Т. пл. 115-116°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1156, 1598, 3481.

d_1 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.50-1.63 (м, 4Н, CH_2), 1.64-1.78 (м, 4Н, CH_2), 2.02 (с, 3Н, CH_3), 2.40 (с, 6Н, CH_3), 3.21-3.28 (м, 1Н, CH_2), 3.30-3.62 (м, 1Н, CH_2), 3.44-3.50 (м, 2Н, CH_2), 4.95-5.03 (м, 2Н, CH), 6.93 (с, 1Н, Ar-H), 7.40-7.48 (м, 4Н, Ar-H), 7.73 (д, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.13 (C^{14}), 21.49 (C^{13}), 23.53 (C^7), 34.13 (C^6), 49.37 (C^8), 59.27 (C^5), 112.80 (C^{12}), 122.18 (C^3), 122.40 (C^1), 127.59 (C^{10}), 130.24 (C^{11}), 135.38 (C^4), 143.58 (C^9), 150.73 (C^2).

d_2 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.50-1.63 (м, 4Н, CH_2), 1.64-1.78 (м, 4Н, CH_2), 2.05 (с, 3Н, CH_3), 2.41 (с, 6Н, CH_3), 3.21-3.28 (м, 1Н, CH_2), 3.30-3.62 (м, 1Н, CH_2), 3.44-3.50 (м, 2Н, CH_2), 4.95-5.03 (м, 2Н, CH), 7.01 (с, 1Н, Ar-H), 7.40-7.48 (м, 4Н, Ar-H), 7.73 (д, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.13 (C^{14}), 21.50 (C^{13}), 24.01 (C^7), 34.35 (C^6), 49.60 (C^8), 59.46 (C^5), 113.04 (C^{12}), 122.31 (C^3), 122.92 (C^1), 127.88 (C^{10}), 130.24 (C^{11}), 135.55 (C^4), 143.62 (C^9), 151.09 (C^2). Найдено, (%): С, 61.11; Н, 5.89; N, 4.73; S, 11.40. Вычислено, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (%): С, 61.03; Н, 6.01; N, 4.91; S, 11.23.

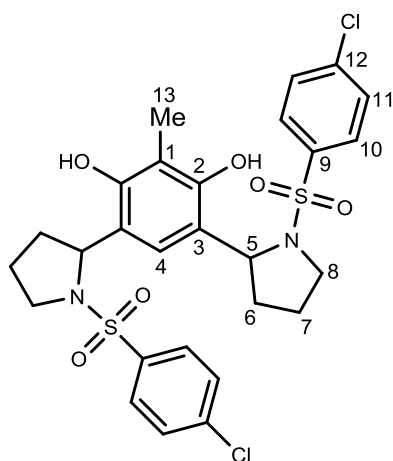


2-Метил-4,6-бис(1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,3-диол (32б).

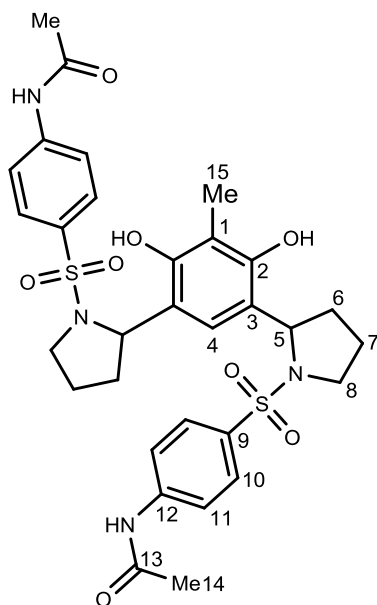
Получен по **методу В** в виде одного диастереомера. Выход 0.24 г (56%). Т. пл. 204-205°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1155, 1613, 3483. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.50-1.78 (м, 8Н, CH_2), 2.02 (с, 3Н, CH_3), 3.30-3.42 (м, 2Н, CH_2), 3.45-3.55 (м, 2Н, CH_2), 4.98-5.11 (м, 2Н, CH), 6.95 (с, 1Н, Ar-H), 7.61-7.73 (м, 6Н, Ar-H), 7.86 (д, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 8.17 (с, 2Н, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.12 (C^{13}), 24.00 (C^7), 34.11 (C^6), 49.61 (C^8), 59.49 (C^5), 113.04 (C^{12}), 122.12 (C^3), 122.92 (C^1), 127.78 (C^{10}), 129.77 (C^{11}), 133.32 (C^4),

138.17 (C⁹), 151.12 (C²). Найдено, (%): C, 59.55; H, 5.63; N, 4.92; S, 11.99. Вычислено, C₂₇H₃₀N₂O₆S₂ (%): C, 59.76; H, 5.57; N, 5.16; S, 11.82.



4,6-Бис(1-((4-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-2-метилбензол-1,3-диол (32в). Получен по методу Б в виде одного диастереомера. Выход 0.43 г (82%). Т. пл. 174-175°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1158, 1597, 3490. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.56-1.73 (м, 6H, CH₂), 1.77-1.84 (м, 2H, CH₂), 1.97 (с, 3H, CH₃), 3.37-3.44 (м, 2H, CH₂), 3.47-3.55 (м, 2H, CH₂), 4.92-4.99 (м, 2H, CH), 6.84 (с, 1H, Ar-H), 7.67 (д, 4H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.79 (д, 4H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 8.15 (уш с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 10.05 (C¹³), 24.18 (C⁷), 34.15 (C⁶), 49.62 (C⁵), 59.70 (C⁸), 113.08 (C¹), 121.70 (C³), 128.81 (C¹¹), 129.63 (C⁴), 129.83 (C¹⁰), 137.26 (C¹²), 138.21 (C⁹), 151.31 (C²). Найдено, (%): C, 52.78; H, 4.37; Cl, 11.77; N, 4.70; S, 10.31. Вычислено, C₂₇H₂₈Cl₂N₂O₆S (%) : C, 53.03; H, 4.62; Cl, 11.59; N, 4.58; S, 10.48.

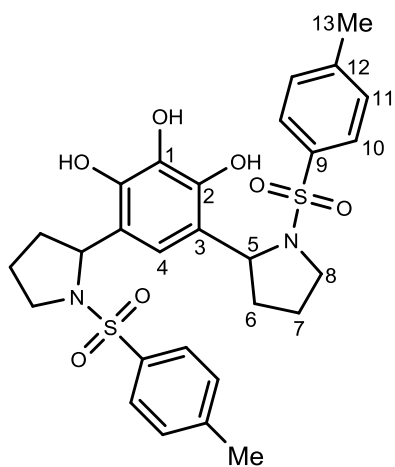


N,N'-(((4,6-дигидрокси-5-метил-1,3-фенилен)бис(пирролидин-1-сульфонил))бис(4,1-фенилен))диацетамид (32д). Получен по методу А в виде смеси диастереомеров (**d**₁:**d**₂ = 1:2). Выход 0.14 г (28%). Т. пл. 186-187°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1155, 1592, 2977, 3117, 3333.

d¹: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.50-1.80 (м, 8H, 4CH₂), 2.02 (с, 3H, CH₃), 2.09 (с, 6H, CH₃), 3.20-3.29 (м, 2H, CH₂), 3.43-3.56 (м, 2H, CH₂), 4.87-4.93 (м, 2H, CH), 6.96 (с, 1H, Ar-H), 7.70-7.77 (м, 4H, Ar-H), 7.78-7.87 (м, 4H, Ar-H), 8.11 (уш с, 2H, NH), 10.33 (уш с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 10.14 (C¹⁵), 23.57 (C⁷), 24.64 (C¹⁴), 34.35 (C⁶), 49.39 (C⁸), 59.20 (C⁵), 112.78 (C¹²), 119.12 (C³), 122.33 (C¹), 128.71 (C¹⁰), 128.88 (C¹¹), 132.00 (C⁴), 143.63 (C⁹), 150.71 (C²), 169.52 (C¹³).

d₂: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.50-1.80 (м, 8H, CH₂), 2.04 (с, 3H, CH₃), 2.10 (с, 6H, CH₃), 3.20-3.29 (м, 2H, CH₂), 3.43-3.56 (м, 2H, CH₂), 4.87-4.93 (м, 2H, CH), 6.99 (с, 1H, Ar-H), 7.70-7.77 (м, 4H, Ar-H), 7.78-7.87 (м, 4H, Ar-H), 8.11 (уш с, 2H, NH), 10.34 (уш с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 10.16 (C¹⁵), 24.00 (C⁷), 25.30 (C¹⁴), 34.39 (C⁶), 49.60 (C⁸), 60.23 (C⁵), 113.04 (C¹²), 119.16 (C³), 122.37 (C¹),

128.82 (C¹⁰), 129.03 (C¹¹), 132.00 (C⁴), 143.70 (C⁹), 151.08 (C²), 169.58 (C¹³). Найдено, (%): C, 56.83; H, 5.21; N, 8.69; S, 9.61. Вычислено, C₃₁H₃₆N₄O₈S₂ (%): C, 56.69; H, 5.53; N, 8.53; S, 9.76.



4,6-Бис(1-(тозилпирролидин-2-ил)бензен-1,2,3-триол (33a)

Получен по **методу А** в виде смеси диастереомеров (**d**₁:**d**₂ = 1:2). Выход 0.37 г (80%). Т. пл. 189-190°C.

Получен по **методу Б** в виде одного диастереомера (*RS*-изомер, на основе PCA). Выход 0.22 г (48%). Т. пл. 234-235°C.

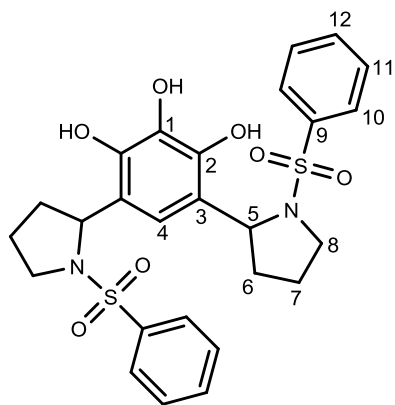
Получен по **методу В** в виде эквимольной смеси диастереомеров. Выход 0.29 г (64%). Т. пл. 178-180°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1154, 1599, 3295, 3375.

d₁: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.13-1.37 (м, 4Н, CH₂), 1.53-1.77 (м, 1Н, CH₂), 1.81-1.95 (м, 1Н, CH₂), 1.98-2.10 (м, 2Н, CH₂), 2.33 (с, 6Н, CH₃), 2.66-2.78 (м, 4Н, CH₂), 3.98-4.08 (м, 2Н, CH), 6.63 (с, 1Н, Ar-H), 7.26-7.38 (м, 4Н, Ar-H), 7.52-7.66 (м, 4Н, Ar-H), 8.05 (с, 1Н, OH), 8.56 (с, 2Н, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 21.42 (C¹³), 28.23 (C⁷), 30.03 (C⁶), 33.78 (C⁸), 42.98 (C⁵), 113.68 (C¹²), 124.56 (C³), 126.88 (C¹), 129.99 (C¹⁰), 133.24 (C¹¹), 138.23 (C⁴), 140.04 (C⁹), 142.82 (C²).

d₂: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.13-1.37 (м, 4Н, CH₂), 1.53-1.77 (м, 1Н, CH₂), 1.81-1.95 (м, 1Н, CH₂), 1.98-2.10 (м, 2Н, CH₂), 2.35 (с, 6Н, CH₃), 2.66-2.78 (м, 4Н, CH₂), 4.10-4.31 (м, 2Н, CH), 6.69 (с, 1Н, Ar-H), 7.26-7.38 (м, 4Н, Ar-H), 7.52-7.66 (м, 4Н, Ar-H), 8.05 (с, 1Н, OH), 8.56 (с, 2Н, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 21.42 (C¹³), 28.44 (C⁷), 30.48 (C⁶), 33.78 (C⁸), 43.18 (C⁵), 113.73 (C¹²), 124.56 (C³), 126.88 (C¹), 129.99 (C¹⁰), 133.29 (C¹¹), 138.23 (C⁴), 140.04 (C⁹), 142.88 (C²). Найдено, (%): C, 58.81;

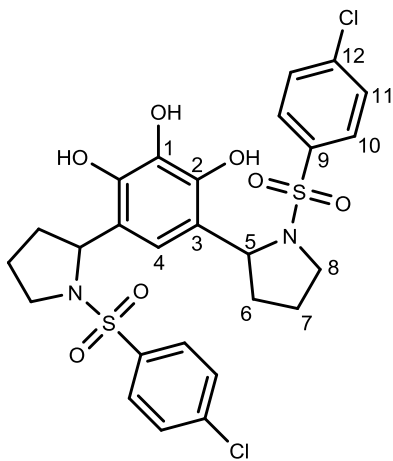
H, 5.72; N, 4.93; S, 10.96. Вычислено, C₂₈H₃₂N₂O₇S₂ (%): C, 58.72; H, 5.63; N, 4.89; S, 11.20.



4,6-Бис(1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,2,3-триол (33b)

Получен по **методу В** в виде одного диастереомера. Выход 0.14 г (32%). Т. пл. 173-174°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1157, 1625, 2946, 2979, 3065, 3439. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.49-1.60 (м, 2Н, CH₂), 1.63-1.78 (м, 6Н, CH₂), 3.29-3.40 (м, 2Н, CH₂), 3.43-3.54 (м, 2Н, CH₂), 4.90-5.00 (м, 2Н, CH), 6.65 (с, 1Н, Ar-

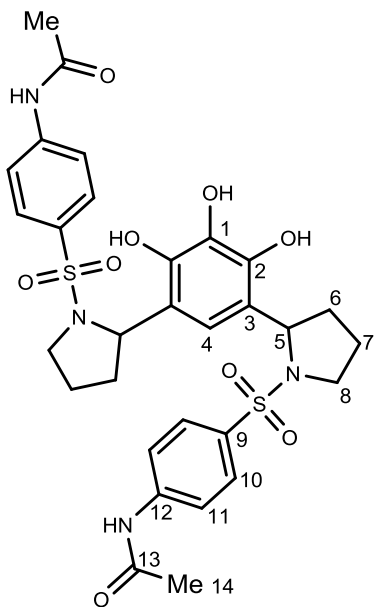
H), 7.56 (уш с, 1H, OH), 7.63-7.74 (м, 6H, Ar-H), 7.86 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 8.25 (уш с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.99 (C^7), 33.99 (C^6), 49.57 (C^8), 59.28 (C^5), 119.14 (C^{12}), 121.37 (C^3), 127.25 (C^1), 128.78 (C^{10}), 129.81 (C^{11}), 133.33 (C^4), 138.17 (C^9), 142.39 (C^2). Найдено, (%): C, 57.51; H, 4.91; N, 5.25; S, 11.60. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (%): C, 57.34; H, 5.18; N, 5.14; S, 11.77.



4,6-Бис(1-((4-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)бензензол-1,2,3-триол (33в).

Получен по методу Б в виде одного диастереомера. Выход 0.50 г (96%). Т. пл. 181-182°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1159, 1598, 3393, 3448. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.55-1.62 (м, 2H, CH_2), 1.66-1.80 (м, 6H, CH_2), 3.34-3.41 (м, 2H, CH_2), 3.45-3.51 (м, 2H, CH_2), 4.89-4.94 (м, 2H, CH), 6.55 (с, 1H, Ar-H), 7.69 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.81 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.15 (уш с, 1H, OH), 8.26 (уш с, 2H, OH). Спектр

ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.13 (C^7), 34.04 (C^6), 49.58 (C^5), 59.48 (C^8), 116.25 (C^3), 121.04 (C^4), 128.81 (C^{10}), 129.92 (C^{11}), 133.49 (C^1), 138.25 (C^9), 142.52 (C^2). Найдено, (%): C, 50.99; H, 4.02; Cl 11.36; N, 4.39; S, 10.66. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (%): C, 50.90; H, 4.27; Cl, 11.56; N, 4.57; S, 10.45.



N,N'-(((4,5,6-тригидрокси-1,3-фенилен)бис(пирролидин-1-сульфонил))бис(4,1-фенилен))диацетамид (33д).

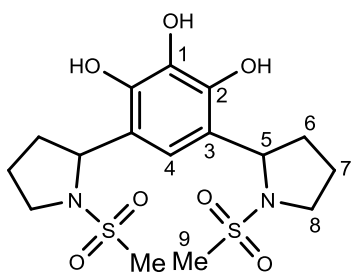
Получен по методу А в виде смеси диастереомеров ($d_1:d_2 = 1:6.4$). Выход 0.17 г (33%). Т. пл. 236-237°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1153, 1592, 2297, 3113, 3342.

d^1 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.50-1.59 (м, 2H, CH_2), 1.61-1.78 (м, 6H, CH_2), 2.09 (с, 6H, CH_3), 3.23-3.28 (м, 1H, CH_2), 3.29-3.34 (м, 1H, CH_2), 3.40-3.49 (м, 2H, CH_2), 4.87-4.95 (м, 2H, CH), 6.66 (с, 1H, Ar-H), 7.70-7.75 (м, 4H, Ar-H), 7.76-7.89 (м, 4H, Ar-H), 10.34 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.58 (C^7), 24.61 (C^{14}), 33.99 (C^6), 49.35 (C^8), 58.95 (C^5), 115.44 (C^{12}),

119.13 (C^3), 121.43 (C^1), 128.67 (C^{10}), 131.77 (C^{11}), 133.22 (C^4), 141.94 (C^9), 143.62 (C^2), 169.53 (C^{13}).

d_2 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.50-1.59 (м, 2H, CH_2), 1.61-1.78 (м, 6H, CH_2), 2.10 (с, 6H, CH_3), 3.23-3.28 (м, 1H, CH_2), 3.29-3.34 (м, 1H, CH_2), 3.40-3.49 (м,

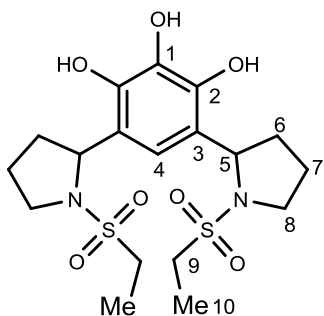
2H, CH₂), 4.87-4.95 (м, 2H, CH), 6.68 (с, 1H, Ar-H), 7.70-7.75 (м, 4H, Ar-H), 7.76-7.89 (м, 4H, Ar-H), 10.35 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 23.99 (C⁷), 24.64 (C¹⁴), 34.31 (C⁶), 49.57 (C⁸), 59.28 (C⁵), 116.11 (C¹²), 119.21 (C³), 121.54 (C¹), 128.99 (C¹⁰), 132.06 (C¹¹), 133.39 (C⁴), 142.29 (C⁹), 143.69 (C²), 169.53 (C¹³). Найдено, (%): C, 54.81; H, 5.04; N, 8.67; S, 9.89. Вычислено, C₃₀H₃₄N₄O₉S₂ (%): C, 54.70; H, 5.20; N, 8.51; S, 9.73.



4,6-Бис(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензол-1,2,3-

триол (33е). Получен по методу А в виде одного диастереомера (*RS*-изомер, на основе PCA). Выход 0.20 г (61%). Т. пл. 188-190°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1144, 1623, 3439. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.63-1.99 (м, 6H, CH₂), 2.06-2.27 (м, 2H, CH₂), 2.83 (с, 6H, CH₃), 3.40-3.58

(м, 4H, CH₂), 4.94-5.08 (м, 2H, CH), 6.59 (с, 1H, Ar-H), 8.17 (с, 1H, OH), 8.27 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 24.12 (C⁷), 34.41 (C⁶), 36.78 (C⁸), 48.95 (C⁵), 58.56 (C³), 115.45 (C¹), 121.42 (C⁹), 133.44 (C⁴), 142.25 (C²). Найдено, (%): C, 45.86; H, 5.96; N, 6.78; S, 15.08. Вычислено, C₁₆H₂₄N₂O₇S₂ (%): C, 45.70; H, 5.75; N, 6.66; S, 15.25.



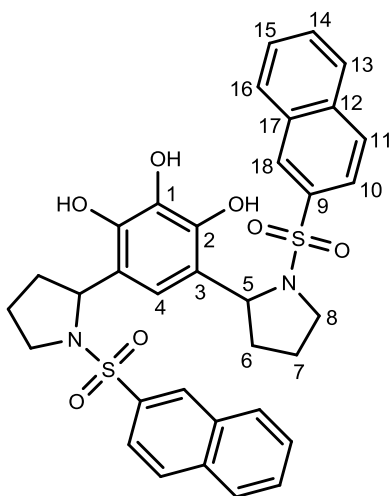
4,6-Бис(1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)бензен-1,2,3-

триол (33ж). Получен по методу А в виде одного диастереомера. Выход 0.09 г (26%). Т. пл. 201-202°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1137, 2886, 2943, 2976, 3430. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.17 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 1.67-1.73 (м, 2H, CH₂), 1.74-1.82 (м, 2H, CH₂), 1.83-1.91 (м, 2H, CH₂), 2.11-

2.22 (м, 2H, CH₂), 2.90-3.03 (м, 4H, CH₂), 3.43-3.56 (м, 4H, CH₂), 5.04-5.11 (м, 2H, CH), 6.58

(с, 1H, Ar-H), 8.15 (уш с, 1H, OH), 8.25 (уш с, 2H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 8.15 (C¹⁰), 24.32 (C⁷), 34.64 (C⁶), 44.74 (C⁸), 49.03 (C⁵), 58.33 (C³), 115.11 (C¹), 121.64 (C⁹), 133.48 (C⁴), 142.24 (C²). Найдено, (%): C, 48.33; H, 6.54; N, 6.00; S, 14.46. Вычислено, C₁₈H₂₈N₂O₇S₂ (%): C, 48.20; H, 6.29; N, 6.25; S, 14.30.



4,6-Бис(1-(нафтален-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)бензен-1,2,3-

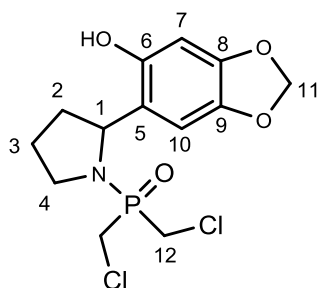
триол (33з). Получен по методу Б в виде смеси диастереомеров (**d**₁:**d**₂ = 1.2:1). Выход 0.01 г (26%). Т. пл. 231-233°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1153, 1626, 3439. **d**₁:

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.44-1.74 (м, 8H, CH₂), 3.31-3.59 (м, 4H, CH₂), 4.96-5.00 (м, 2H, CH₂), 6.67 (с, 1H, Ar-H), 7.65-7.74 (м, 4H, Ar-H), 7.80 (д, 1H, Ar-H,

$^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.02-8.08 (м, 2H, Ar-H), 8.11-8.21 (м, 5H, Ar-H), 8.24-8.30 (м, 2H, Ar-H), 8.42 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.56 (C^7), 33.96 (C^6), 49.37 (C^5), 59.06 (C^8), 115.42 (C^1), 121.28 (C^3), 123.04 (C^{10}), 128.09 (C^{18}), 128.48 (C^{14}), 129.30 (C^{15}), 129.80 (C^{13}), 129.86 (C^{16}), 130.92 (C^{11}), 132.24 (C^{17}), 133.31 (C^4), 134.78 (C^{12}), 135.48 (C^9), 142.04 (C^2). d_2 : Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.44-1.74 (м, 8H, CH_2), 3.31-3.59 (м, 4H, CH_2), 5.01-5.05 (м, 2H, CH), 7.36 (с, 1H, Ar-H), 7.65-7.74 (м, 4H, Ar-H), 7.87 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.02-8.08 (м, 2H, Ar-H), 8.11-8.21 (м, 5H, Ar-H), 8.24-8.30 (м, 2H, Ar-H), 8.47 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.10 (C^7), 34.34 (C^6), 49.71 (C^5), 59.57 (C^8), 116.53 (C^1), 121.48 (C^3), 123.34 (C^{10}), 128.09 (C^{18}), 128.48 (C^{14}), 128.86 (C^{15}), 129.34 (C^{13}), 129.82 (C^{16}), 129.95 (C^{11}), 132.27 (C^{17}), 133.49 (C^4), 134.83 (C^{12}), 135.75 (C^9), 142.51 (C^2). Найдено, (%): C, 63.34; H, 5.00; N, 4.34; S, 9.94. Вычислено, $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (%): C, 63.51; H, 4.87; N, 4.08; S, 10.09. Масс-спектр (ESI-MS): 683 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Общий метод синтеза пирролидинов 34-37.

К раствору к ацеталя **3** (1.52 ммоль) в 10 мл хлороформа добавляют фенола (1.52 ммоль) и 0.1 мл (1.52 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.



Бис(хлорметил)(2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-

ил)пирролидин-1-ил)фосфинат (**34a**). Выход 0.43 г (80%). Т.

пл. 150-151°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1448, 1655, 2602, 2717,

2935. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.88-1.97 (м,

1H, CH_2), 1.98-2.07 (м, 2H, CH_2), 2.13-2.21 (м, 1H, CH_2), 3.19-3.31

(м, 2H, CH_2), 3.41 (д, 4H, CH_2 , $^2J_{\text{HP}} = 8.0$ Гц), 4.54-5.56 (м, 1H,

CH), 6.92 (с, 2H, CH_2), 6.64 (с, 1H, Ar-H), 6.96 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц,

ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.09 (C^3), 30.11 (C^2), 36.85 (C^{12} , д, $^1J_{\text{CP}} = 98.7$ Гц), 45.09 (C^4), 57.80 (C^1),

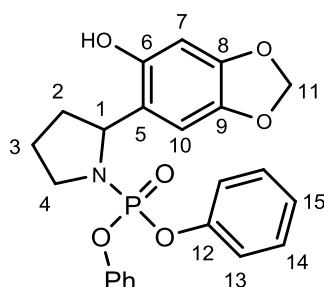
98.45 (C^7), 101.38 (C^{11}), 107.81 (C^{10}), 113.32 (C^5), 140.12 (C^9), 148.31 (C^8), 151.60 (C^6).

Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 24.53. Найдено, (%): C, 44.30; H, 4.77; Cl,

20.24; N, 4.13; P, 8.99. Вычислено, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ (%): C, 44.34;

H, 4.58; Cl, 20.13; N, 3.98; P, 8.80. Масс-спектр (ESI-MS): 352

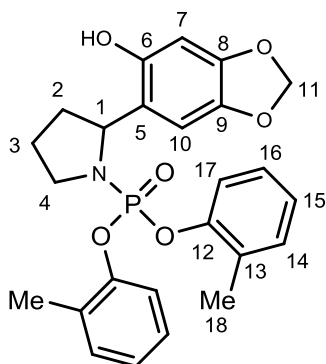
$[\text{M}+\text{H}]^+$, 374 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



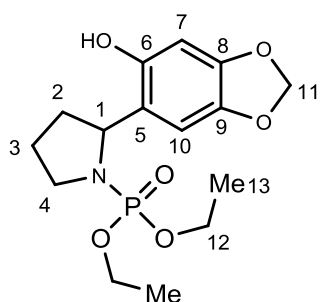
Дифенил(2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-

ил)пирролидин-1-ил)фосфат (**34b**). Выход 0.20 г (30%). Т. пл.

153-154°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1492, 1591, 2887, 2983, 3250. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.63-1.69 (м, 1H, CH_2), 1.71-1.79 (м, 2H, CH_2), 1.94-2.04 (м, 1H, CH_2), 3.41-3.49 (м, 1H, CH_2), 3.50-3.56 (м, 1H, CH_2), 4.97-5.10 (м, 1H, CH), 5.85 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Гц), 6.39 (с, 1H, CH_2), 6.42 (с, 1H, Ar-H), 7.07-7.14 (м, 2H, Ar-H), 7.17-7.27 (м, 4H, Ar-H), 7.32-7.43 (м, 4H, Ar-H), 9.19 (с, 1H, O-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.48 (C^3 , д, $^3J_{\text{CP}} = 8.6$ Гц), 34.73 (C^2 , д, $^3J_{\text{CP}} = 8.0$ Гц), 48.17 (C^4 , д, $^2J_{\text{CP}} = 4.1$ Гц), 58.05 (C^1 , д, $^2J_{\text{CP}} = 5.7$ Гц), 97.85 (C^7), 100.86 (C^{11}), 106.75 (C^{10}), 120.39 (C^{13} , д, $^2J_{\text{CP}} = 54.0$ Гц), 120.41 (C^5 , д, $^3J_{\text{CP}} = 53.6$ Гц), 122.98 (C^{15}), 125.36 (C^{14} , д, $^4J_{\text{CP}} = 41.8$ Гц), 130.29 (д, $J = 9.8$ Hz), 139.87 (C^9), 146.30 (C^8), 148.46 (C^6), 150.93 (C^{15} , д, $^2J_{\text{CP}} = 6.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -1.73. Найдено, (%): C, 62.93; H, 5.17; N, 3.24; P, 7.98. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$ (%): C, 62.87; H, 5.05; N, 3.19; P, 7.05. Масс-спектр (ESI-MS): 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

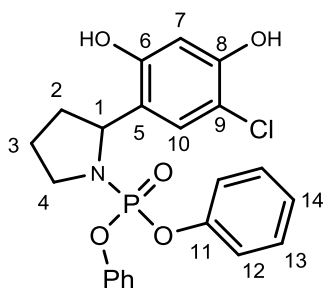


Ди-*o*-толил(2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-ил)фосфат (34в). Выход 0.40 г (56%). Т. пл. 153-154°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1492, 1588, 2877, 3265. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.67-1.74 (м, 1H, CH_2), 1.76-1.88 (м, 2H, CH_2), 1.98 (с, 3H, CH_3), 2.04-2.11 (м, 1H, CH_2), 2.20 (с, 3H, CH_3), 3.46-3.53 (м, 1H, CH_2), 3.57-3.65 (м, 1H, CH_2), 5.07-5.13 (м, 1H, CH), 5.82 (с, 2H, CH_2), 6.40 (с, 1H, CH_2), 6.57 (с, 1H, Ar-H), 7.02-7.07 (м, 1H, Ar-H), 7.08-7.12 (м, 1H, Ar-H), 7.15-7.20 (м, 3H, Ar-H), 7.21-7.28 (м, 3H, Ar-H), 9.22 (с, 1H, O-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 16.01 (C^{18}), 24.36 (C^3 , д, $^3J_{\text{CP}} = 8.7$ Гц), 34.89 (C^2 , д, $^4J_{\text{CP}} = 9.1$ Гц), 48.43 (C^4 , д, $^2J_{\text{CP}} = 4.6$ Гц), 57.99 (C^1 , д, $^2J_{\text{CP}} = 5.4$ Гц), 97.80 (C^7), 100.87 (C^{11}), 106.79 (C^{10}), 119.38 (C^{17}), 120.09 (C^{15}), 122.97 (C^5), 125.11 (C^{16} , д, $^4J_{\text{CP}} = 5.9$ Гц), 127.43 (C^{13} , д, $^3J_{\text{CP}} = 45.0$ Гц), 129.10 (C^{14} , д, $^4J_{\text{CP}} = 39.7$ Гц), 129.14 (д, $J = 39.1$ Hz), 131.75 (д, $J = 18.3$ Hz), 139.82 (C^9), 146.31 (C^8), 148.46 (C^6), 149.65 (C^{12} , д, $^2J_{\text{CP}} = 6.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -1.99. Найдено, (%): C, 64.39; H, 5.78; N, 3.88; P, 6.76. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$ (%): C, 64.24; H, 5.61; N, 3.00; P, 6.63. Масс-спектр (ESI-MS): 467 $[\text{M}]^+$, 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 506 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



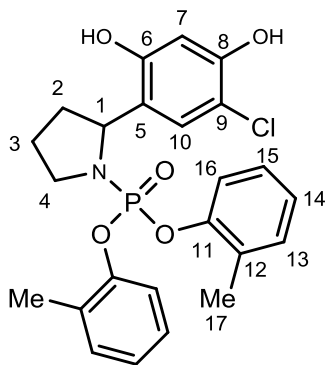
Диэтил(2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-ил)фосфат (34г). Выход 0.35 г (68%). Т. пл. 157-159°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1056, 1456, 1598, 2856, 3287. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.06-1.14 (м, 3H, CH_3), 1.18-1.23

(м, 3H, CH₃), 1.61-1.68 (м, 1H, CH₂), 1.68-1.75 (м, 1H, CH₂), 1.76-1.81 (м, 1H, CH₂), 2.02-2.17 (м, 1H, CH₂), 3.18-3.26 (м, 1H, CH₂), 3.27-3.30 (м, 1H, CH₂), 3.75-3.98 (м, 4H, CH₂), 4.80-4.89 (м, 1H, CH), 5.86 (д, 2H, CH₂, $^2J_{\text{HP}} = 26.3$ Гц), 6.40 (с, 1H, CH₂), 6.67 (с, 1H, Ar-H), 9.14 (с, 1H, О-Н). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 16.61 (C¹³, д, $^3J_{\text{CP}} = 6.5$ Гц), 24.48 (C³, д, $^3J_{\text{CP}} = 8.0$ Гц), 34.74 (C², д, $^4J_{\text{CP}} = 8.0$ Гц), 47.81 (C⁴, д, $^2J_{\text{CP}} = 3.9$ Гц), 57.25 (C¹, д, $^2J_{\text{CP}} = 5.4$ Гц), 61.84 (C¹², д, $^2J_{\text{CP}} = 5.4$ Гц), 97.90 (C⁷), 100.84 (C¹¹), 106.75 (C¹⁰), 124.10 (C⁵), 139.83 (C⁹), 146.09 (C⁸), 148.44 (C⁶). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 9.04. Найдено, (%): С, 52.75; Н, 6.69; N, 3.88; Р, 8.82. Вычислено, C₁₅H₂₂NO₆P (%): С, 52.48; Н, 6.46; N, 4.08; Р, 9.02. Масс-спектр (ESI-MS): 366 [M+Na]⁺.



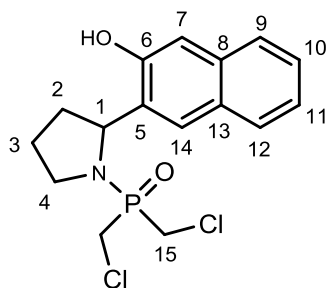
Дифенил(2-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)пирролидин-1-ил)фосфат (35б). Выход 0.35 г (52%). Т. пл. 119-120°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1488, 1590, 3276, 3386. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.64-1.80 (м, 3H, CH₂), 1.92-2.02 (м, 1H, CH₂), 3.40-3.46 (м, 1H, CH₂), 3.47-3.53 (м, 1H, CH₂), 4.89-5.00 (м, 1H, CH), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 6.80 (с, 1H, Ar-H), 7.13-7.17 (м, 2H, Ar-H), 7.18-7.27 (м, 4H, Ar-H), 7.37-7.43 (м, 4H, Ar-H), 9.58 (с, 1H, OH), 9.73 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 24.38 (C³, д, $^3J_{\text{CP}} = 8.5$ Гц), 34.47 (C², д, $^4J_{\text{CP}} = 8.8$ Гц), 48.07 (C⁴), 57.82 (C¹, д, $^4J_{\text{CP}} = 5.6$ Гц), 104.05 (C⁷), 109.52 (C⁹), 120.36 (C¹², д, $^3J_{\text{CP}} = 32.2$ Гц), 120.37 (C¹⁴, д, $^5J_{\text{CP}} = 31.5$ Гц), 125.41 (C⁶, д, $^3J_{\text{CP}} = 36.6$ Гц), 127.40 (C⁵), 128.79 (C¹⁰), 130.34 (C¹³, д, $^5J_{\text{CP}} = 12.7$ Hz), 150.94 (C¹¹, д, $^5J_{\text{CP}} = 7.5$ Гц), 152.49 (C⁸), 153.48 (C⁶). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): - 1.74. Найдено, (%): С, 59.50; Н, 4.53; Cl, 8.11; N, 3.28; Р, 6.99. Вычислено, C₂₂H₂₁ClNO₅P (%): С, 59.27; Н, 4.75; Cl, 7.95; N, 3.14; Р, 6.95. Масс-спектр (ESI-MS): 468 [M+Na]⁺.



Ди-о-толил(2-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)пирролидин-1-ил)фосфат (36в). Выход 0.44 г (61%). Т. пл. 175°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1178, 1489, 3164, 3383. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.68-1.79 (м, 2H, CH₂), 1.81-1.87 (м, 1H, CH₂), 2.02 (с, 3H, CH₃), 2.04-2.09 (м, 1H, CH₂), 2.20 (с, 3H, CH₃), 3.43-3.50 (м, 1H, CH₂), 3.54-3.60 (м, 1H, CH₂), 5.01-5.06 (м, 1H, CH), 6.48 (с, 1H, Ar-H), 6.92 (с, 1H, Ar-H), 7.04-7.07 (м, 1H, Ar-H), 7.08-7.12 (м, 1H, Ar-H), 7.16-7.20 (м, 3H, Ar-H), 7.21-7.29 (м, 3H, Ar-H), 9.57 (с, 1H, OH), 9.71 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 16.09 (C¹⁷), 24.30 (C³, д, $^3J_{\text{CP}} = 8.9$ Гц), 34.57 (C², д, $^4J_{\text{CP}} = 8.8$ Гц), 48.28 (C⁴, д, $^2J_{\text{CP}} = 4.2$ Гц), 57.76 (C¹, д, $^2J_{\text{CP}} = 5.8$ Гц), 104.01 (C⁷), 109.52 (C⁹), 119.47 (C⁵), 120.05, 123.25 (C¹⁰), 125.16 (C¹⁶, д, $^4J_{\text{CP}} = 34.8$ Гц).

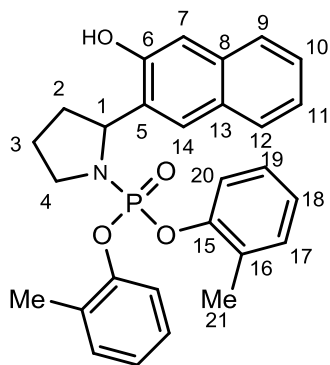
Гц), 127.49 (C¹⁴, д, ⁵J_{CP} = 8.8 Гц), 129.03 (C¹⁵, д, ⁴J_{CP} = 6.4 Гц), 129.04 (C¹², д, ³J_{CP} = 6.4 Гц), 131.79 (C¹³, д, ⁴J_{CP} = 11.3 Гц), 149.60 (C¹¹, д, ²J_{CP} = 7.0 Гц), 152.47 (C⁸), 153.46 (C⁶). Спектр ЯМР ³¹P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): - 0.87. Найдено, (%): С, 60.98; Н, 5.09; Cl, 7.61; N, 3.16; Р, 6.67. Вычислено, C₂₄H₂₅ClNO₅P (%): С, 60.83; Н, 5.32; Cl, 7.48; N, 2.96; Р, 6.54. Масс-спектр (ESI-MS): 497 [M+Na]⁺, 513 [M+K]⁺.



Бис(хлорметил)(2-(2-гидрокси-нафталин-1-ил)пирролидин-1-ил)фосфинат (36а). Выход 0.47 г (86%). Т. пл. 144-145°C. ИК-

спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1442, 1585, 2621, 2939, 3403. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.05-2.15 (м, 1H, CH₂), 2.19-2.33 (м, 3H, CH₂), 3.38 (д, 4H, CH₂, ²J_{HP} = 8.0 Гц), 3.48-3.54 (м, 2H, CH₂), 5.33-5.43 (м, 1H, CH), 7.31-7.42 (м, 2H, Ar-H), 7.48-7.56 (м,

1H, Ar-H), 7.81-7.88 (м, 2H, Ar-H), 8.07 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 10.04 (с, 1H, О-Н). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 25.37 (C³), 30.04 (C²), 37.01 (C¹⁵, д, ⁴J_{CP} = 97.7 Гц), 46.11 (C⁴), 56.50 (C¹), 112.58 (C⁷), 119.10 (C¹¹), 121.99 (C¹⁰), 123.23 (C⁹), 127.42 (C⁵), 128.36 (C¹²), 129.09 (C¹⁴), 130.76 (C¹³), 132.86 (C⁸), 154.70 (C⁷). Спектр ЯМР ³¹P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.37. Найдено, (%): С, 53.84; Н, 5.31; Cl, 19.93; N, 4.08; Р, 8.81. Вычислено, C₁₆H₁₈Cl₂NO₂P (%): С, 53.65; Н, 5.07; Cl, 19.79; N, 3.91; Р, 8.65. Масс-спектр (ESI-MS): 359 [M+H]⁺.

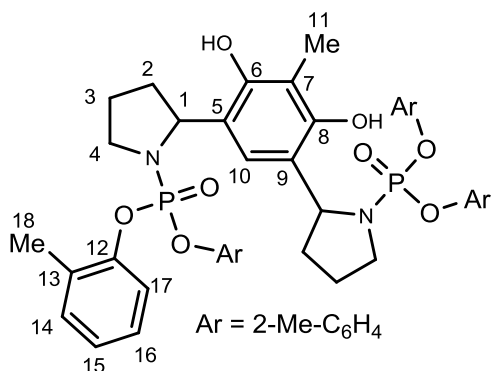


Ди-о-толил(2-(2-гидрокси-нафталин-1-ил)пирролидин-1-ил)фосфат (36в). Выход 0.33 г (46%). Т. пл. 123-125°C. ИК-

спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1492, 1588, 2884, 2977, 3061, 3246. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.69 (с, 3H, CH₃), 1.83-1.95 (м, 1H, CH₂), 2.03 (с, 3H, CH₃), 2.11-2.30 (м, 3H, CH₂), 3.67-3.89 (м, 2H, CH₂), 5.71-5.82 (м, 1H, CH), 6.92 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 6.98-7.11 (м, 7H, Ar-H), 7.15-7.24 (м, 2H, Ar-H), 7.33 (т, 1H,

Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.59 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.70 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 8.06 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 9.17 (с, 1H, О-Н). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 15.77 (C²¹), 27.45 (C³, д, ³J_{CP} = 6.7 Гц), 33.44 (C², д, ³J_{CP} = 10.3 Гц), 49.47 (C⁴, д, ²J_{CP} = 5.4 Гц), 56.06 (C¹, д, ²J_{CP} = 4.3 Гц), 118.70 (C⁷), 119.17 (C¹¹), 119.70 (C²⁰, д, ³J_{CP} = 28.4 Гц), 119.73 (C¹⁸, д, ⁵J_{CP} = 28.3 Гц), 122.35 (C⁹), 123.28 (C¹⁰), 124.66 (C¹⁷, д, ⁴J_{CP} = 36.2 Гц), 126.02 (C⁵), 127.07 (C¹⁶, д, ³J_{CP} = 26.9 Гц), 128.72 (C¹²), 128.79 (C¹⁴), 128.85 (C¹³), 128.91 (C¹⁷, д, ⁴J_{CP} = 2.8 Гц), 129.16 (C¹⁹, д, ⁴J_{CP} = 6.5 Гц), 132.68 (C⁸), 149.60 (C¹⁵, д, ²J_{CP} = 6.5 Гц), 153.38 (C⁶). Спектр ЯМР ³¹P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): -1.62. Найдено, (%): С,

71.18; H, 5.79; N, 3.13; P, 6.66. Вычислено, C₂₈H₂₈NO₄P (%): C, 71.02; H, 5.96; N, 2.96; P, 6.54. Масс-спектр (ESI-MS): 496 [M+Na]⁺.

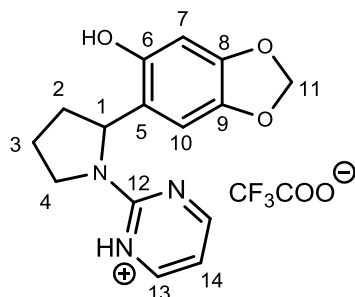


1-((R)-1-(ди(2-метилфенокси)фосфорил)пирролидин-2-ил)-3-((S)-1-(ди(2-метилфенокси)фосфорил)пирролидин-2-ил)-4,6-дигидрокси-5-метилбензол (37в). Выход 0.42 г (35%). Т. пл. 179-180°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1109, 1273, 1587, 2949, 3331. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.79-1.88 (м, 6H, CH₂), 1.91

(с, 6H, CH₃), 2.00 (с, 3H, CH₃), 2.02-2.08 (м, 2H, CH₂), 2.11 (с, 6H, CH₃), 3.46-3.56 (м, 4H, CH₂), 5.04-5.12 (м, 2H, CH), 7.01 (с, 1H, Ar-H), 7.13-7.19 (м, 16H, Ar-H), 8.16 (с, 2H, O-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 10.06 (C¹¹), 16.21 (C¹⁸), 24.80 (C³, д, ³J_{CP} = 8.4 Гц), 31.17 (C², д, ⁴J_{CP} = 8.5 Гц), 48.00 (C⁴, д, ²J_{CP} = 3.6 Гц), 59.16 (C¹, д, ²J_{CP} = 5.7 Гц), 113.18 (C⁷), 119.62 (C¹⁴, д, ⁴J_{CP} = 2.6 Гц), 120.08 (C¹⁵, д, ⁴J_{CP} = 2.5 Гц), 122.29 (C⁵), 122.91 (C¹⁰), 124.92 (C¹⁶, д, ⁴J_{CP} = 14.4 Гц), 127.27 (C¹³, д, ³J_{CP} = 5.1 Гц), 129.05 (C¹⁷, д, ³J_{CP} = 6.5 Гц), 149.60 (C¹², д, ²J_{CP} = 3.3 Гц), 151.47 (C^{6,8}). Спектр ЯМР ³¹P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): -1.46. Найдено, (%): C, 66.18; H, 6.37; N, 3.36; P, 8.10. Вычислено, C₄₃H₄₈N₂O₈P₂ (%): C, 65.98; H, 6.18; N, 3.58; P, 7.91. Масс-спектр (ESI-MS): 783 [M+H]⁺, 805 [M+Na]⁺.

Общий метод синтеза пирролидинов 38.

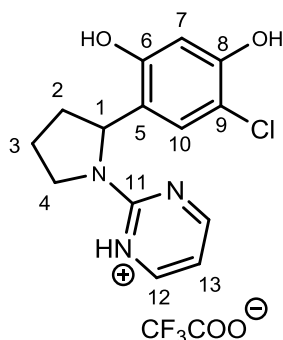
К раствору к 0.43 г (1.79 ммоль) *N*-(4,4-диэтоксипиримидин-2-амин) 7 в 30 мл бензола добавляют фенола (1.79 ммоль) и 0.14 мл (1.79 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.



Трифторацетат 2-(2-(6-гидроксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-1-ия (38а). Выход 0.31 г (44%). Т. пл. 191-192°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1589, 1623, 2950, 2985, 3016. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.78-1.88 (м, 2H, CH₂), 1.88-1.98 (м, 1H, CH₂), 2.14-2.28 (м, 1H, CH₂), 3.51-3.62 (м, 1H, CH₂), 3.77-3.85 (м, 1H, CH₂), 5.27-5.34

(м, 1H, CH), 5.82 (с, 2H, CH₂), 6.27 (с, 1H, Ar-H), 6.45 (с, 1H, Ar-H), 6.57 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.8 Гц), 8.29 (2H, д, Ar-H, ³J_{HH} = 4.3 Гц), 9.26 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 22.9 (C³), 33.4 (C²), 47.9 (C⁴), 56.6 (C¹), 98.3 (C¹¹), 100.8 (C⁷), 105.9 (C¹⁰),

110.0 (C⁵), 122.7 (C¹⁴), 139.8 (C⁹), 146.1 (C⁸), 148.9 (C¹²), 158.2 (C⁶), 160.2 (C¹³). Найдено, (%): C, 51.19; H, 4.20; N, 10.63. Вычислено, C₁₇H₁₆F₃N₃O₅ (%): C, 51.13; H, 4.04; N, 10.52.



Трифторацетат 2-(2-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиримидин-1-ия (386). Выход 0.52 г (71%). Т. пл. 226-227°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1596, 1678, 2948, 2991, 3090. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.72-1.87 (м, 2H, CH₂), 1.87-1.99 (м, 1H, CH₂), 2.10-2.27 (м, 1H, CH₂), 3.50-3.61 (м, 1H, CH₂), 3.74-3.88 (м, 1H, CH₂), 5.23-5.29 (м, 1H, CH), 6.53 (с, 1H, H Ar), 6.55 (с, 1H, H Ar),

6.59 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.7 Гц), 8.29 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 2.5 Гц), 9.62 (с, 1H, OH), 9.71 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 22.8 (C³), 33.2 (C²), 47.9 (C⁴), 56.2 (C¹), 104.5 (C⁷), 109.3 (C⁹), 110.1 (C⁵), 122.8 (C¹³), 126.3 (C¹⁰), 152.3 (C¹¹), 154.0 (C⁸), 158.2 (C⁶), 160.1 (C¹²). Найдено, (%): C, 47.52; H, 3.79; Cl, 8.85; N, 10.43. Вычислено, C₁₆H₁₅ClF₃N₃O₄ (%): C, 47.36; H, 3.73; Cl, 8.74; N, 10.36.

Трифторацетат

2-(2-(3-гидроксинафтален-2-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-1-ия (38в).

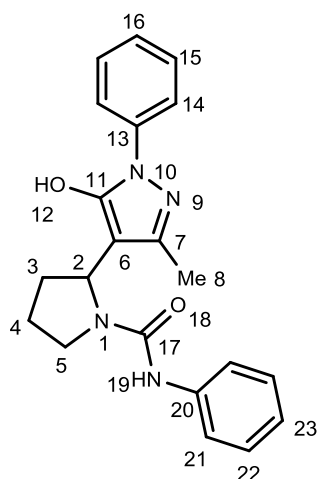
Выход 0.15 г (21%). Т. пл. 154-155°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1627,

3971, 2997, 3050. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.96-2.07 (м, 2H, CH₂), 2.09-2.16 (м, 1H, CH₂), 2.42-2.50 (м, 1H, CH₂), 3.86-3.94 (м, 2H, CH₂), 5.86-5.93 (м, 1H, CH), 6.46 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.8 Гц), 7.05 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.25 (т,

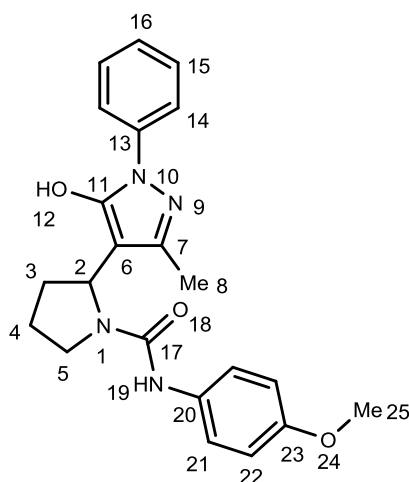
1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.40 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.60 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.75 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 8.04 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 8.16 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 24.9 (C³), 34.0 (C²), 48.7 (C⁴), 56.2 (C¹), 109.4 (C⁷), 119.3 (C¹¹), 120.1 (C⁵), 122.5 (C¹²), 122.8 (C¹⁷), 126.3 (C¹⁰), 128.2 (C⁹), 128.9 (C¹³), 129.0 (C¹⁴), 132.8 (C⁸), 152.4 (C¹⁵), 157.7 (C⁶), 159.2 (C¹⁶). Найдено, (%): C, 60.10; H, 4.83; N, 16.08. Вычислено, C₂₀H₁₈F₃N₃O₃ (%): C, 60.22; H, 4.97; N, 15.94.

Общий метод синтеза пирролидин-1-карбоксамидов 44,47,48.

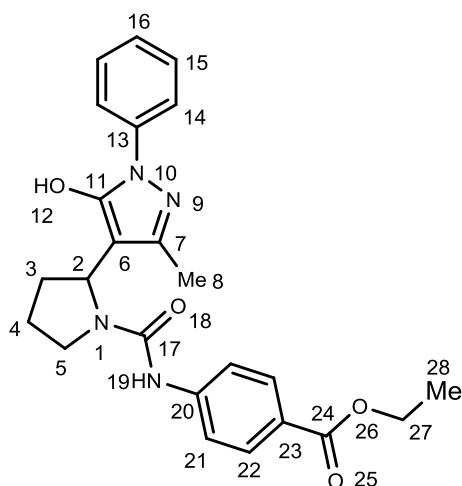
К раствору к 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевины **2** (1.79 ммоль) в 30 мл бензола добавляют пиразол-5-он (1.79 ммоль) и 0.20 г (1.79 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают ацетонитрилом (20 мл) и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.



2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-N-фенилкарбоксамид (44a). Выход 0.32 г (95%). Т. пл. 153-154°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1638, 2872, 2917, 2971, 3099, 3302. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.93-2.04 (м, 1H, CH_2), 2.12-2.24 (м, 2H, CH_2), 2.24-2.35 (м, 1H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.63-3.74 (м, 2H, CH_2), 4.90-4.98 (м, 1H, CH), 6.99 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.24 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.30 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.38 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.47 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.64 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 10.2 (C^8), 24.5 (C^4), 31.8 (C^3), 47.1 (C^5), 52.0 (C^2), 106.2 (C^6), 120.4 (C^{21}), 120.9 (C^{14}), 122.6 (C^{23}), 126.1 (C^{16}), 128.2 (C^{22}), 128.9 (C^{15}), 136.2 (C^{13}), 139.5 (C^{20}), 146.6 (C^7), 155.4 (C^{17}), 161.6 (C^{11}). Найдено, (%): C, 69.79; H, 6.29; N, 15.28. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 69.59; H, 6.12; N, 15.46. Масс-спектр (ESI-MS): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 385 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

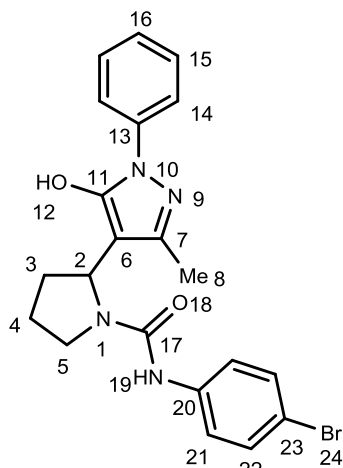


2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-N-(4-метоксифенил)карбоксамид (44б). Выход 0.56 г (80%). Т. пл. 162-163°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 1635, 2836, 2949, 3067, 3304. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMSO}-d_6$ 60/40 δ , м.д.): 1.81-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.00-2.10 (м, 2H, CH_2), 2.10-2.20 (м, 1H, CH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 3.50-3.57 (м, 2H, CH_2), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 4.79-4.83 (м, 1H, CH), 6.73 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.16 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.20 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.37 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.59 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMSO}-d_6$ 60/40, δ , м.д.): 10.16 (C^8), 23.85 (C^4), 30.89 (C^3), 46.29 (C^5), 51.19 (C^2), 54.07 (C^{25}), 105.84 (C^6), 112.89 (C^{21}), 119.56 (C^7), 121.60 (C^{14}), 124.87 (C^{16}), 127.57 (C^{22}), 128.25 (C^{15}), 132.11 (C^{20}), 136.20 (C^{13}), 146.13 (C^{23}), 154.58 (C^{11}), 154.82 (C^{17}). Найдено, (%): C, 67.50; H, 5.91; N, 14.45%. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (%): C, 67.33; H, 6.16; N, 14.28. Масс-спектр (ESI-MS): 415 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Этил 4-(2-(5-гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидо)бензоат (44в). Выход 0.12 г (15%). Т. пл. 190-192°C. ИК-спектр

(KBr, ν/cm^{-1}): 1596, 1630, 2933, 2979, 3366. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.36 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 1.94-2.04 (м, 1H, CH_2), 2.14-2.25 (м, 2H, CH_2), 2.26-2.38 (м, 1H, CH_2), 2.30 (с, 3H, CH_3), 3.62-3.78 (м, 2H, CH_2), 4.31-4.37 (м, 2H, CH_2), 4.91-4.99 (м, 1H, CH), 7.29 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.46 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 7.53 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.62 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.89 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц). Спектр

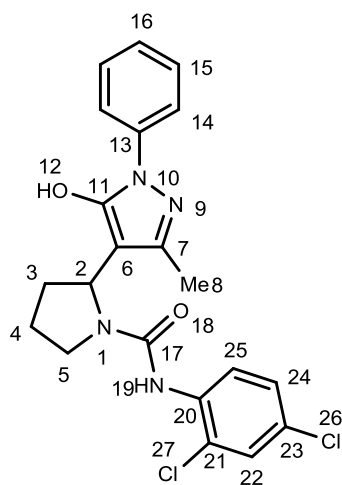


ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 10.06 (C^8), 13.26 (C^{28}), 24.53 (C^4), 31.51 (C^3), 48.20 (C^5), 52.07 (C^2), 60.43 (C^{27}), 105.94 (C^6), 117.18 (C^7), 118.52 (C^{21}), 120.99 (C^{14}), 123.70 (C^{16}), 126.08 (C^{23}), 128.84 (C^{22}), 129.94 (C^{15}), 136.18 (C^{13}), 144.51 (C^{20}), 146.58 (C^{11}), 154.68 (C^{17}), 166.64 (C^{24}). Найдено, (%): C, 66.20; H, 5.85; N, 13.98. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (%): C, 66.34; H, 6.03; N, 12.89. Масс-спектр (ESI-MS): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 457 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

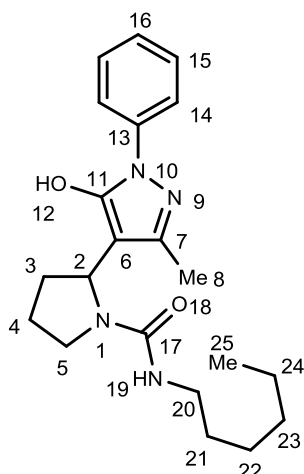
2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-N-(4-бромфенил)карбоксамид (44г). Выход 0.54 г (69%). Т. пл. 192-193°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1595, 1638, 2872, 2917,

2971, 3089, 3331). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.82-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.02-2.15 (м, 3H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 3.52-3.64 (м, 2H, CH_2), 4.76-4.91 (м, 1H, CH), 7.18 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.41-7.48 (м, 4H, Ar-H), 7.71 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.32 (с, 1H, NH), 8.88 (с, 1H, OH). Найдено, (%): C, 57.32; H, 5.01; Br, 18.26; N, 12.56. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (%): C, 57.15; H, 4.80; Br, 18.11; N, 12.70. Масс-спектр (ESI-MS): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-N-(2,4-



дихлорфенил)карбоксамид (44д). Выход 0.15 г (29%). Т. пл. 142°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1596, 1637, 2872, 2989 3089, 3284. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.93-2.07 (м, 1H, CH_2), 2.09-2.20 (м, 2H, CH_2), 2.30-2.44 (м, 1H, CH_2), 2.30 (с, 3H, CH_3), 3.61-3.73 (м, 1H, CH_2), 3.77-3.85 (м, 1H, CH_2), 4.88-4.95 (м, 1H, CH), 7.29-7.36 (м, 2H, Ar-H), 7.45-7.56 (м, 3H, Ar-H), 7.71 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.98 (м, 1H, Ar-H). Найдено, (%): C, 58.60; H, 4.80; N, 13.14. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 58.48; H, 4.67; Cl, 16.44; N, 12.99. Масс-спектр (ESI-MS): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 454 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-N-

гексилкарбоксамид (44е). Выход 0.38 г (57%). Т. пл. 144-145°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1596, 1633, 2924, 2989, 3260, 3326.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 0.88 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Гц), 1.22-1.36 (м, 6H, CH_2), 1.40-1.51 (м, 2H, CH_2), 1.86-1.99 (м, 1H, CH_2), 2.03-2.15 (м, 2H, CH_2), 2.19-2.35 (м, 1H, CH_2), 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.99-3.12 (м, 1H, CH_2), 3.15-3.26 (м, 1H, CH_2), 3.47-3.59 (м, 2H, CH_2), 4.74-4.81 (м, 1H, CH), 7.30 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.47 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.64 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 10.14 (C^8), 12.98

(C^8), 22.25 (C^{24}), 24.11 (C^4), 26.18 (C^{22}), 29.93 (C^{21}), 31.28 (C^3), 32.3 (C^{23}), 40.12 (C^{20}), 46.62 (C^5), 51.69 (C^2), 106.26 (C^6), 120.72 (C^{14}), 125.94 (C^{16}), 128.79 (C^{15}), 136.29 (C^{13}), 146.15 (C^{11}), 157.80 (C^{17}). Найдено, (%): C, 68.30; H, 8.40; N, 15.28. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 68.08; H, 8.16; N, 15.12. Масс-спектр (ESI-MS): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-N-

Н-циклогексилкарбоксамид (44ж). Выход 0.22 г (59%). Т. пл.

103-105°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1632, 2882, 2998, 2970,

3167, 3311. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д.): 0.82-

0.97 (м, 2H, CH_2), 1.01-1.16 (м, 2H, CH_2), 1.27-1.49 (м, 3H, CH_2),

1.52-1.70 (м, 2H, CH_2), 1.71-1.82 (м, 1H, CH_2), 1.86-2.03 (м, 3H,

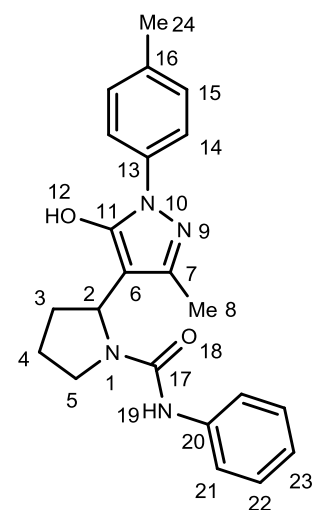
CH_2), 2.04-2.10 (м, 1H, CH_2), 2.06 (с, 3H, CH_3), 3.17-3.40 (м, 3H,

CH_2 , CH), 4.55-4.69 (м, 1H, CH), 7.02 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц),

7.19 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.48 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц).

Найдено, (%): C, 68.57; H, 7.71; N, 15.02. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$

(%): C, 68.45; H, 7.66; N, 15.21. Масс-спектр (ESI-MS): 391 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-(5-Гидрокси-3-метил-1-(*p*-толил)пиразол-4-

ил)пирролидин-1-N-фенилкарбоксамид (476). Выход 0.38 г

(57%). Т. пл. 166-167°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 1635,

2957, 2982, 3249, 3362. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ ,

м.д.): 1.80-1.93 (м, 1H, CH_2), 2.01-2.09 (м, 2H, CH_2), 2.10-2.20 (м,

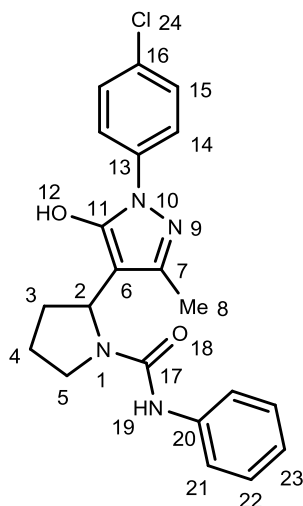
1H, CH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.55-3.64 (м, 2H,

CH_2), 4.80-4.88 (м, 1H, CH), 6.83 (с, 1H, NH), 7.15-7.25 (м, 4H,

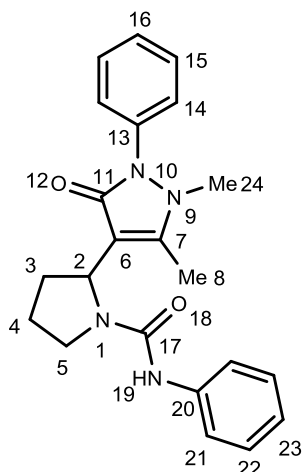
Ar-H), 7.33 (м, 1H, Ar-H), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.58

(д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-$

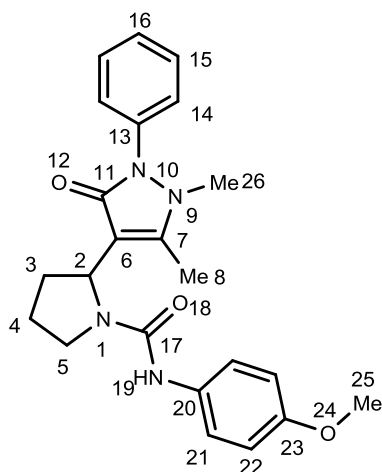
d_6 , δ , м.д.): 12.27 (C^8), 20.92 (C^{24}), 25.02 (C^4), 31.67 (C^3), 47.43 (C^5), 51.88 (C^2), 106.70 (C^6), 118.13 (C^7), 119.79 (C^{21}), 121.46 (C^{14}), 122.06 (C^{16}), 124.55 (C^{23}), 128.75 (C^{22}), 129.75 (C^{15}), 134.36 (C^{13}), 140.9 (C^{20}), 146.08 (C^{11}), 155.72 (C^{17}). Найдено, (%): C, 70.00; H, 6.62; N, 14.96. Вычислено, $C_{22}H_{24}N_4O_2$ (%): C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88. Масс-спектр (ESI-MS): 377 $[M+H]^+$, 399 $[M+Na]^+$.



2-(1-(4-Хлорфенил)-5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)пирролидин-1-N-фенилкарбоксамид (47в). Выход 0.25 г (35%). Т. пл. 193-194°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1598, 1637, 2922, 3426. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.84-1.96 (м, 1H, CH_2), 2.05-2.23 (м, 4H, CH_2), 2.20 (с, 3H, CH_3), 3.55-3.63 (м, 2H, CH_2), 4.78-4.90 (м, 1H, CH), 6.86 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.14 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.41 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.74 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 12.42 (C^8), 25.07 (C^4), 31.53 (C^3), 47.45 (C^5), 51.88 (C^2), 118.08 (C^7), 119.82 (C^{21}), 120.66 (C^{14}), 122.02 (C^{16}), 125.00 (C^{23}), 128.70 (C^{22}), 129.27 (C^{15}), 140.90 (C^{13}), 141.03 (C^{20}), 154.34 (C^{11}), 155.65 (C^{17}). Найдено, (%): C, 63.70; H, 5.19; Cl, 9.19; N, 14.30. Вычислено, $C_{21}H_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (%): C, 63.55; H, 5.33; Cl, 8.93; N, 14.12. Масс-спектр (ESI-MS): 397 $[M+H]^+$, 419 $[M+Na]^+$, 335 $[M+K]^+$.



2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-N-фенилкарбоксамид (48а). Выход 0.46 г (69%). Т. пл. 157-158°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1634, 1662, 2964, 3052. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.93-2.06 (м, 1H, CH_2), 2.15-2.32 (м, 3H, CH_2), 2.35 (с, 3H, CH_3), 3.14 (с, 3H, CH_3), 4.89-4.96 (м, 1H, CH), 7.00 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.22-7.27 (м, 2H, Ar-H), 7.33-7.39 (м, 4H, Ar-H), 7.42 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.52 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 9.54 (C^8), 24.71 (C^4), 31.32 (C^3), 33.72 (C^{24}), 47.23 (C^5), 52.12 (C^2), 107.72 (C^6), 118.79 (C^7), 120.37 (C^{21}), 122.55 (C^{16}), 125.80 (C^{14}), 127.72 (C^{23}), 128.16 (C^{22}), 129.06 (C^{15}), 134.16 (C^{13}), 139.39 (C^{20}), 155.43 (C^{11}), 164.33 (C^{17}). Найдено, (%): C, 71.01; H, 6.24; N, 15.09. Вычислено, $C_{22}H_{24}N_4\text{O}_2$ (%): C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88. Масс-спектр (ESI-MS): 377 $[M+H]^+$, 419 $[M+Na]^+$, 399 $[M+K]^+$.

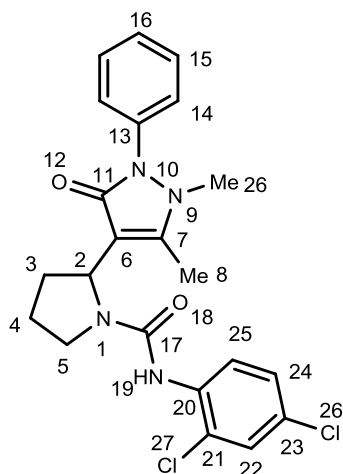


2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-N-(4-метоксифенил)карбоксамид (48б).

Выход 0.26 г (36%). Т. пл. 113-114°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1608, 1652, 2835, 2949, 3063. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 1.89-2.06 (м, 1H, CH_2), 2.15-2.30 (м, 3H, CH_2), 2.34 (с, 3H, CH_3), 3.14 (с, 3H, CH_3), 3.61-3.75 (м, 2H, CH_2), 3.76 (с, 3H, CH_3), 4.88-4.96 (м, 1H, CH), 6.82 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.25 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.35 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.40 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.51

(т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 9.57 (C^8), 24.71 (C^4), 31.33 (C^3), 33.82 (C^{26}), 47.08 (C^5), 52.15 (C^2), 54.52 (C^{25}), 108.02 (C^6), 113.44 (C^{21}), 121.33 (C^{14}), 122.75 (C^{16}), 125.52 (C^7), 127.59 (C^{22}), 129.04 (C^{15}), 132.28 (C^{20}), 134.27 (C^{13}), 152.38 (C^{23}), 155.96 (C^{11}), 164.4 (C^{17}). Найдено, (%): C, 67.75; H, 6.63; N, 13.91. Вычислено,

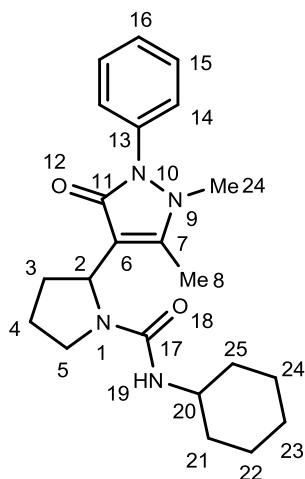
$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ (%): C, 67.96; H, 6.45; N, 13.78. Масс-спектр (ESI-MS): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 429 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 445 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-N-(2,4-дихлорфенил)карбоксамид (48д).

Выход 0.56 г (70%), коричневое масло. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1658, 2848, 2997. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.83-2.03 (м, 1H, CH_2), 2.15-2.38 (м, 3H, CH_2), 2.31 (с, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 3.63-3.74 (м, 2H, CH_2), 4.83-4.94 (м, 1H, CH), 6.90 (с, 1H, Ar-H), 7.14 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц), 7.24-7.36 (м, 2H, Ar-H), 7.40-7.52 (м, 2H, Ar-H), 8.11 (д, 1H, Ar-H,

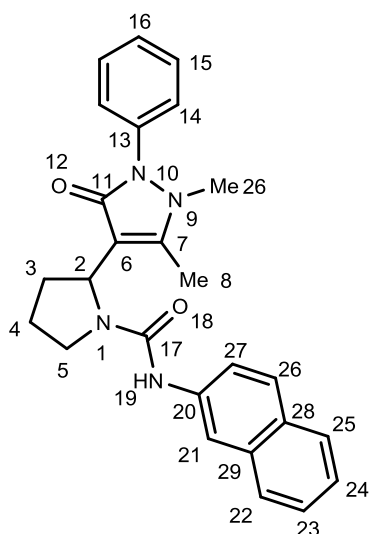
$^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Найдено, (%): C, 59.48; H, 5.07; N, 12.71. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 59.33; H, 4.98; Cl, 15.92; N, 12.58. Масс-спектр (MAIDI-MS): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-N-циклогексилкарбоксамид (48ж).

Выход 0.53 г (67%), коричневое масло. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1598, 1653, 2839, 2937 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.97-1.14 (м, 3H, CH_2), 1.18-1.35 (м, 2H, CH_2), 1.50-1.68 (м, 3H, CH_2), 1.73-1.94 (м, 2H, CH_2), 2.08-2.21 (м, 2H, CH_2), 2.23-2.31 (м, 2H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 3.49-3.61 (м, 3H, CH_2 , CH), 4.71-4.78 (м, 1H, CH), 7.30-7.34 (м, 2H, Ar-H), 7.43-7.48

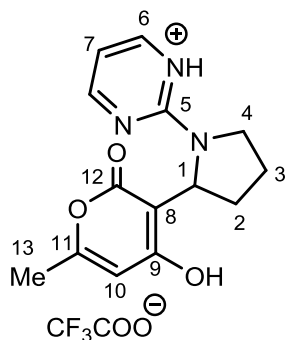
(м, 2H, Ar-H), 7.51 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). Найдено, (%): C, 59.21; H, 7.79; N, 14.83. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 69.08; H, 7.91; N, 14.65. Масс-спектр (MAIDI): 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



13.31. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 73.22; H, 6.14; N, 13.14. Масс-спектр (MAIDI): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

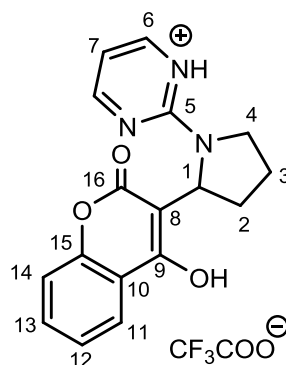
Общий метод синтеза пирролидинов 49.

К раствору к 0.43 г (1.79 ммоль) *N*-(4,4-диэтоксипентил)пиримидин-2-амин 7 в 30 мл бензола добавляют нуклеофил (1.79 ммоль) и 0.14 мл (1.79 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.



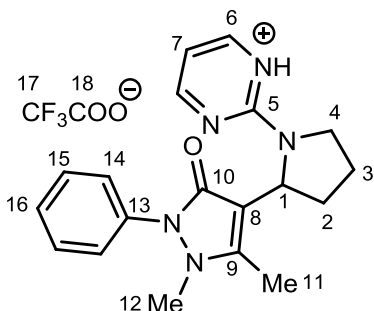
Трифторацетат 2-[2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (49a). Выход 0.30 г (42%).

Т. пл. 126-126°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 3035, 2996, 2926, 1615, 1575. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.85-1.89 (м, 2H, CH_2), 2.01-2.02 (м, 1H, CH_2), 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.16-2.26 (м, 1H, CH_2), 3.59-3.72 (м, 2H, CH_2), 5.11-5.17 (м, 1H, CH), 5.94 (с, 1H, Ar-H), 6.63 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 8.35 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 19.7 (C^{13}), 24.8 (C^3), 32.2 (C^2), 48.3 (C^4), 53.8 (C^1), 100.7 (C^{10}), 102.0 (C^8), 109.3 (C^7), 128.8 (C^5), 157.1 (C^6), 160.9 (C^{11}), 163.5 (C^{12}), 165.9 (C^9). Найдено, (%): C, 49.78; H, 4.30; N, 10.91. Вычислено, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ (%): C, 49.62; H, 4.16; N, 10.85.



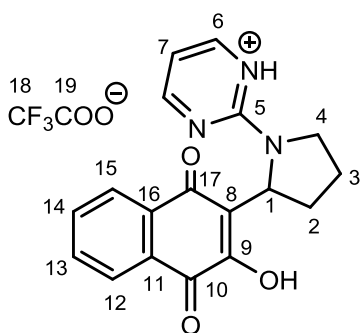
Трифторацетат 2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (49b). Выход 0.20 г (27%).

Т. пл. 117-118°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 2963, 1619, 1597. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.80-1.99 (м, 1H, CH_2), 2.23-2.37 (м, 3H, CH_2), 3.64-3.75 (м, 1H, CH_2), 3.83-3.93 (м, 1H, CH_2), 5.26-5.36 (м, 1H, CH), 6.64 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 7.29-7.38 (м, 2H, Ar-H), 7.59 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 7.95 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.38 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.0 (C^3), 30.6 (C^2), 48.5 (C^4), 53.9 (C^1), 105.7 (C^8), 116.5 (C^{10}), 117.4 (C^{14}), 124.0 (C^{11}), 124.2 (C^{12}), 132.4 (C^{13}), 152.8 (C^{15}), 158.0 (C^5), 158.2 (C^6), 161.4 (C^9), 163.5 (C^{16}). Найдено, (%): C, 54.11; H, 3.99; N, 10.11. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ (%): C, 53.91; H, 3.81; N, 9.93.



Трифторацетат 2-[2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил]пиридин-1-ия (49в). Выход 0.48 г (60%). Т. пл. 110°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3053, 2982, 2955, 1649, 1584. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.86-1.97 (м, 1H, CH_2), 2.06-2.13 (м, 1H, CH_2), 2.13-2.28 (м, 2H, CH_2), 2.21 (с, 3H, CH_3),

2.97 (с, 3H, CH_3), 3.61-3.74 (м, 2H, CH_2), 4.92-5.00 (м, 1H, CH), 6.61 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 7.26 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.31 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.45 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 8.35 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11.1 (C^{11}), 24.5 (C^3), 32.1 (C^2), 36.3 (C^{12}), 48.2 (C^4), 53.0 (C^1), 109.4 (C^8), 109.8 (C^{16}), 116.0 (кв, C^{17} , $^1J_{\text{CF}} = 291.0$ Гц), 123.5 (C^{14}), 126.2 (C^7), 129.4 (C^{15}), 135.8 (C^{13}), 154.9 (C^9), 158.0 (C^5), 158.7 (кв, C^{18} , $^2J_{\text{CF}} = 37.9$ Гц), 158.8 (C^6), 164.5 (C^{10}). Найдено, (%): C, 56.28; H, 4.99; N, 15.62. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (%): C, 56.12; H, 4.93; N, 15.58.

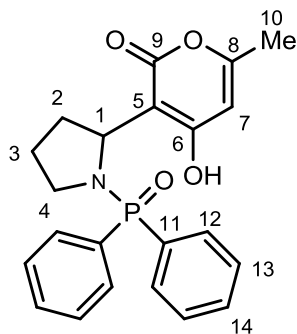


Трифторацетат 2-[2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)пирролидин-1-ил]пиридин-1-ия (49г). Выход 0.27 г (35%). Т. пл. 133-134°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3428, 2965, 2879, 1673, 1593. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.88-1.97 (м, 1H, CH_2), 1.97-2.03 (м, 1H, CH_2), 2.03-2.13 (м, 1H, CH_2), 2.28-2.37 (м, 1H, CH_2), 3.62-3.71 (м, 1H, CH_2), 3.71-3.81 (м, 1H, CH_2), 5.25-5.34 (м, 1H, CH),

6.48 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Гц), 7.76-7.79 (м, 1H, Ar-H), 7.82-7.85 (м, 1H, Ar-H), 7.93-7.99 (м, 2H, Ar-H), 8.21 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.9 (C^3), 32.5 (C^2), 48.1 (C^4), 53.5 (C^1), 109.5 (C^8), 116.4 (кв, C^{18} , $^1J_{\text{CF}} = 292.9$ Гц), 124.5 (C^7), 126.1 (C^{12}), 126.3 (C^{15}), 130.2 (C^{11}), 132.5 (C^{16}), 133.6 (C^{14}), 135.2 (C^{13}), 154.7 (C^5), 157.9 (C^9), 158.4 (C^6), 158.8 (кв, C^{19} , $^1J_{\text{CF}} = 35.0$ Гц), 181.5 (C^{10}), 184.2 (C^{17}). Найдено, (%): C, 55.33; H, 3.86; N, 9.49. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ (%): C, 55.18; H, 3.70; N, 9.65.

Общий метод синтеза пирролидинов 50,51.

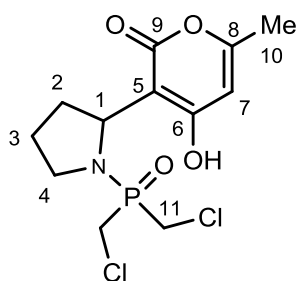
К раствору к ацеталю **3** (1.52 ммоль) в 10 мл хлороформа добавляют гетероцикл (1.52 ммоль) и 0.1 мл (1.52 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом.



3-(1-(Дифенилфосфинат)пирролидин-2-ил)-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он (50a). Выход 0.36 г (60%). Т. пл. 166-168°C.

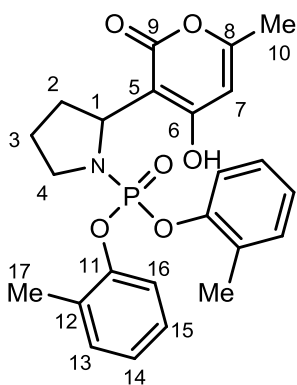
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1200, 1453, 1586, 2884, 2924, 3056. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.81-1.93 (м, 1H, CH_2), 1.99-2.12 (м, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3), 2.11-2.23 (м, 1H, CH_2), 3.25-3.36 (м, 1H, CH_2), 4.58-4.67 (м, 1H, CH), 6.01 (с, 1H, CH), 7.19-7.56 (м, 6H, Ar-H), 7.57-7.95 (м, 4H, Ar-H), 9.20 (с, 1H, O-H). Спектр

ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 19.83 (C^{10}), 24.94 (C^3), 28.80 (C^2), 45.46 (C^4), 55.13 (C^1), 93.53 (C^7), 103.19 (C^5), 128.70 (д, C^{12} , $^2J_{\text{CF}} = 12.2$ Гц), 131.34 (C^{13}), 131.41 (C^{14}), 136.81 (д, C^{11} , $^1J_{\text{CF}} = 133.5$ Гц), 161.92 (C^8), 164.22 (C^9), 172.71 (C^6). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 20.16. Найдено, (%): C, 66.60; H, 5.77; N, 3.69; P, 7.65. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$ (%): C, 66.83; H, 5.61; N, 3.54; P, 7.83. Масс-спектр (ESI-MS): 418 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Хлорометил(хлорметил)(2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидин-1-ил)фосфинат (50b). Выход 0.32 г (62%). Т. пл. 144-145°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1450, 1589, 2935,

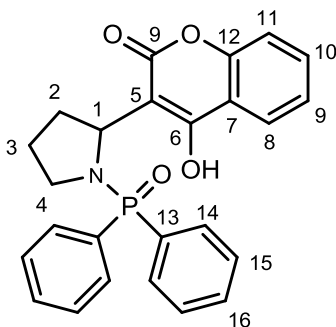
2998, 3091. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.85-1.92 (м, 1H, CH_2), 2.02-2.11 (м, 3H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 3.19-3.26 (м, 1H, CH_2), 3.28-3.35 (м, 1H, CH_2), 3.56 (д, 4H, CH_2 , $^2J_{\text{HP}} = 8.0$ Гц), 4.61-4.72 (м, 1H, CH), 6.21 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 19.89 (C^{10}), 25.12 (C^3), 28.38 (C^2), 36.25 (д, C^{11} , $^2J_{\text{CF}} = 100.7$ Гц), 45.89 (C^4), 53.91 (C^1), 94.94 (C^7), 101.27 (C^5), 163.05 (C^8), 163.90 (C^9), 170.16 (C^6). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 25.50. Найдено, (%): C, 40.58; H, 4.69; Cl, 20.12; N, 4.04; P, 8.93. Вычислено, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{P}$ (%): C, 40.47; H, 4.53; Cl, 19.91; N, 3.93; P, 8.70. Масс-спектр (ESI-MS): 378 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Ди-*o*-толил(2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)пирролидин-1-ил)фосфат (50в). Выход 0.24 г (35%). Т. пл. 164-165°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1453, 1593, 2960, 3036. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.):

1.62-1.73 (м, 1H, CH_2), 2.03 (уш с, 6H, CH_3), 1.98-2.11 (м, 3H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 3.53-3.65 (м, 2H, CH_2), 5.00-5.09 (м, 1H, CH), 5.83 (с, 1H, CH), 6.99-7.03 (м, 1H, Ar-H), 7.04-7.08 (м, 1H, Ar-H), 7.10-7.20 (м, 4H, Ar-H), 7.21-7.28 (м, 2H, Ar-H), 11.33 (с, 1H, O-H).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 16.10 (C^{17}), 19.65 (C^{10}), 27.38 (д, C^3 , $^3J_{\text{CF}} = 7.0$ Гц), 31.34 (д, C^2 , $^4J_{\text{CF}} = 9.9$ Гц), 49.29 (д, C^4 , $^2J_{\text{CF}} = 5.6$ Гц), 53.05 (д, C^1 , $^2J_{\text{CF}} = 4.3$ Гц), 101.19 (C^7), 102.51 (C^5), 119.65 (д, C^{16} , $^3J_{\text{CF}} = 72.9$ Гц), 124.71 (д, C^{15} , $^4J_{\text{CF}} = 61.4$ Гц), 127.22 (д, C^{13} , $^5J_{\text{CF}} = 12.5$ Гц), 129.00 (д, C^{12} , $^3J_{\text{CF}} = 89.4$ Гц), 129.04 (д, C^{11} , $^2J_{\text{CF}} = 88.4$ Гц), 131.50 (д, C^{14} , $^4J_{\text{CF}} = 33.3$ Гц), 161.18 (C^8), 163.29 (C^9), 166.08 (C^6). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -1.40. Найдено, (%): C, 63.17; H, 5.62; N, 3.19; P, 6.99. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$ (%): C, 63.29; H, 5.75; N, 3.08; P, 6.80. Масс-спектр (ESI-MS): 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 494 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

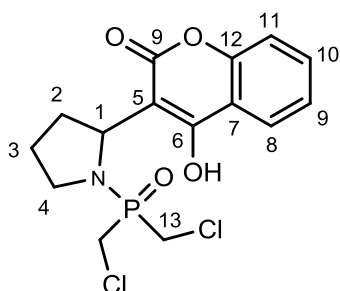


3-(1-(Дифенилфосфинат)пирролидин-2-ил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (51a). Выход 0.26 г (39%). Т. пл. 155-157°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1129, 1436, 1608, 3070, 3151. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.):

1.85-1.95 (м, 1H, CH_2), 1.97-2.12 (м, 3H, CH_2), 3.12-3.21 (м, 1H, CH_2), 3.35-3.45 (м, 1H, CH_2), 4.62-4.73 (м, 1H, CH), 7.12-7.24 (м, 2H, Ar-H), 7.44-7.71 (м, 8H, Ar-H), 7.71-7.76 (м, 4H, Ar-H), 7.82-

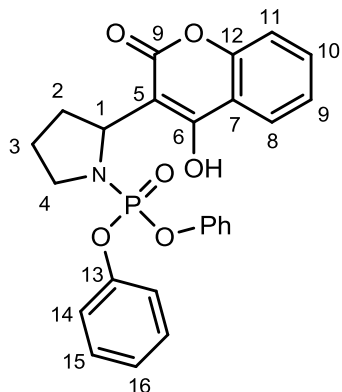
7.87 (м, 1H, Ar-H), 9.67 (с, 1H, O-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.69 (C^3), 29.68 (C^2), 44.83 (C^4), 57.97 (C^1), 91.41 (C^5), 116.31 (C^7), 122.48 (C^{11}), 122.89 (C^8), 124.71 (C^9), 128.86 (д, C^{14} , $^2J_{\text{CF}} = 12.7$ Гц), 131.35 (C^{10}), 131.38 (д, C^{15} , $^3J_{\text{CF}} = 9.7$ Гц), 131.83 (C^{16}), 135.63 (д, C^{13} , $^2J_{\text{CF}} = 134.5$ Гц), 154.12 (C^{12}), 163.69 (C^6), 173.42 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.24. Найдено, (%): C, 69.69; H, 5.28; N, 3.49; P, 7.95. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$ (%): C, 69.60; H, 5.14; N, 3.25; P, 7.18. Масс-спектр (ESI-TOF): 454

$[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(1-(Бис(хлорметил)фосфинат)пирролидин-2-ил)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (51b). Выход 0.44 г (77%). Т. пл. 152-153°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1333, 1555, 2935, 2989, 3151. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.89-1.98 (м, 1H,

CH₂), 2.02-2.14 (м, 3H, CH₂), 3.17-3.23 (м, 1H, CH₂), 3.36-3.44 (м, 1H, CH₂), 3.73 (д, 4H, CH₂, $J = 7.9$ Гц), 4.73-4.80 (м, 1H, CH), 7.20-7.27 (м, 2H, Ar-H), 7.49-7.54 (м, 1H, Ar-H), 7.88-7.94 (м, 1H, Ar-H), 9.32 (с, 1H, O-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 24.88 (C³), 29.48 (C²), 35.55 (д, C¹³, $^1J_{CF} = 102.1$ Гц), 45.20 (C⁴), 57.04 (C¹), 93.44 (C⁵), 116.47 (C⁷), 121.03 (C¹¹), 123.36 (C⁸), 124.71 (C⁹), 131.81 (C¹⁰), 153.83 (C¹²), 163.29 (C⁶), 171.20 (C⁸). Спектр ЯМР ³¹P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 30.79. Найдено, (%): С, 47.97; Н, 4.38; Cl, 18.98; N, 3.68; Р, 8.14. Вычислено, C₁₅H₁₆Cl₂NO₄P (%): С, 47.89; Н, 4.29; Cl, 18.85; N, 3.72; Р, 8.23. Масс-спектр (ESI-MS): 398 [M+Na]⁺.



Дифенил

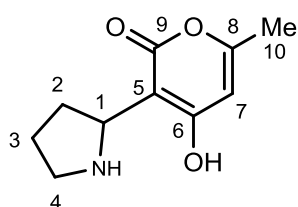
(2-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)пирролидин-1-ил)фосфат (51г).

Выход 0.63 г (90%). Т. пл. 148-149°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1203, 1286, 1565, 2935, 2989, 3151. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.81-1.94 (м, 1H, CH₂), 2.02-2.17 (м, 3H, CH₂), 3.13-3.24 (м, 1H, CH₂), 3.33-3.43 (м, 1H, CH₂), 4.78-4.87 (м, 1H, CH), 7.07-7.10 (м, 2H, Ar-H), 7.15-7.19 (м, 5H, Ar-H), 7.27-7.32 (м, 5H, Ar-H), 7.48-7.59

(м, 1H, Ar-H), 7.92-8.00 (м, 1H, Ar-H), 9.11 (с, 1H, O-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 25.02 (C³), 29.24 (C²), 45.52 (C⁴), 56.26 (C¹), 95.23 (C⁵), 116.59 (C⁷), 119.77 (C¹¹), 120.41 (д, C¹⁴, $^2J_{CF} = 4.7$ Гц), 123.76 (C¹⁶), 124.02 (C⁸), 124.78 (C⁹), 129.85 (C¹⁰), 132.33 (C¹⁵), 152.56 (д, C¹³, $^2J_{CF} = 6.9$ Гц), 153.58 (C¹²), 163.00 (C⁶), 169.37 (C⁹). Спектр ЯМР ³¹P (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): -10.92. Найдено, (%): С, 65.08; Н, 5.01; N, 3.19; Р, 6.88. Вычислено, C₂₅H₂₂NO₆P (%): С, 64.79; Н, 4.79; N, 3.02; Р, 6.68. Масс-спектр (ESI-MS): 463 [M]⁺.

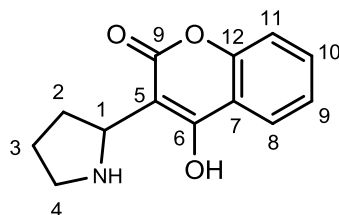
Общий метод синтеза 2-гетероарилпирролидинов 53.

К раствору к 0.45 г ацетала **3д** (1.52 ммоль) в 10 мл хлороформа добавляют гетероцикл (1.52 ммоль) и 0.1 мл (1.52 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом. Остаток промывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают. Белый порошок сушат под вакуумом. Упаривают, добавляют 0.26 г гидрокарбоната натрия, 20 мл воды, перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывают хлороформом (3×10 мл), отделяют органический слой, хлороформ удаляют в вакууме. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. Соединения представляют собой белые порошкообразные вещества.



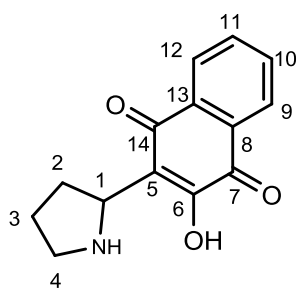
4-Гидрокси-6-метил-3-(пирролидин-2-ил)-2H-пиран-2-он (53a).

Выход 0.17 г (56%). Т. пл. 178-180°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1598, 2789, 2894, 3212. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.86-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.03-2.09 (м, 3H, CH_3), 2.16 (с, 3H, CH_3), 3.18-3.28 (м, 1H, CH_2), 3.28-3.35 (м, 1H, CH_2), 4.62-4.69 (м, 1H, CH), 6.14 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 19.86 (C^{10}), 28.49 (C^3), 45.79 (C^2), 54.21 (C^4), 61.65 (C^1), 94.58 (C^7), 101.70 (C^5), 162.77 (C^8), 164.00 (C^6), 170.84 (C^9). Найдено, (%): C, 61.68; H, 6.91; N, 6.99. Вычислено, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (%): C, 61.53; H, 6.71; N, 7.18.



4-Гидрокси-3-(пирролидин-2-ил)-2H-хромен-2-он (53б).

Выход 0.10 г (29%). Т. пл. 164-165°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1589, 2968, 3126. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.88-1.95 (м, 1H, CH_2), 1.97-2.05 (м, 1H, CH_2), 2.09-2.17 (м, 1H, CH_2), 2.18-2.25 (м, 1H, CH_2), 3.76-3.88 (м, 2H, CH_2), 5.29-5.38 (м, 1H, CH), 7.33-7.41 (м, 2H, Ar-H), 7.59-7.66 (м, 1H, Ar-H), 7.98-8.04 (м, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 25.97 (C^3), 29.27 (C^2), 48.08 (C^4), 55.10 (C^1), 104.30 (C^5), 116.46 (C^7), 116.68 (C^{11}), 123.95 (C^9), 124.38 (C^8), 132.68 (C^{10}), 152.57 (C^{12}), 160.96 (C^6), 161.45 (C^9). Найдено, (%): C, 67.76; H, 5.86; N, 6.15. Вычислено, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (%): C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06.

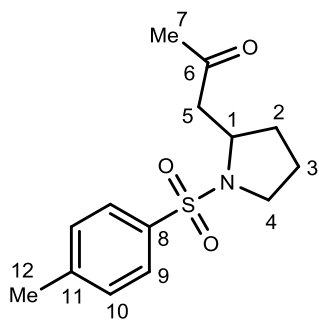


2-Гидрокси-3-(пирролидин-2-ил)нафтален-1,4-дион (53в).

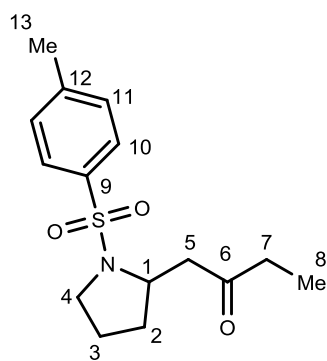
Выход 0.25 г (67%). Т. пл. 137-139°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 2755, 2898, 3180. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.89-2.04 (м, 2H, CH_2), 2.07-2.18 (м, 2H, CH_2), 3.19-3.30 (м, 1H, CH_2), 3.39-3.50 (м, 1H, CH_2), 4.72-4.85 (м, 1H, CH), 7.63-7.69 (м, 1H, Ar-H), 7.73-7.78 (м, 1H, Ar-H), 7.86-7.91 (м, 1H, Ar-H), 7.93-7.97 (м, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 24.99 (C^3), 29.80 (C^2), 45.69 (C^4), 55.75 (C^1), 112.94 (C^5), 123.80 (C^9), 126.33 (C^{12}), 130.56 (C^8), 132.43 (C^{13}), 133.07 (C^{10}), 134.80 (C^{11}), 160.13 (C^6), 182.84 (C^7), 183.88 (C^{14}). Найдено, (%): C, 69.34; H, 5.60; N, 5.86. Вычислено, $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (%): C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76.

Общий метод синтеза 2-(2-оксоалкил)пирролидинов 54,55,57.

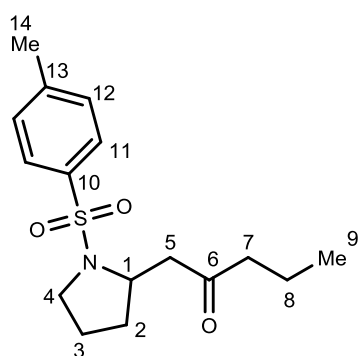
К раствору 2-этоксипирролидина 5 (1.86 ммоль) в 10 мл ацетона добавляют 0.21 г (1.86 ммоль) *L*-пролина, 0.14 мл (1.86 ммоль) трифторуксусной кислоты и реакционную смесь кипятят в течение 14-30 ч. Растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 20 мл воды и перемешивают 3 часа при комнатной температуре. Образовавшийся белый осадок фильтруют, сушат в вакууме до постоянного веса.



1-(1-Тозилпирролидин-2-ил)пропан-2-он (54a). Выход 0.49 г (94%). Т. пл. 96-97°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1154, 1596, 1717. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.35-1.41 (м, 1H, CH_2), 1.42-1.48 (м, 1H, CH_2), 1.54-1.62 (м, 1H, CH_2), 1.68-1.76 (м, 1H, CH_2), 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3), 2.76 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц), 2.93 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Гц), 3.04-3.10 (м, 1H, CH_2), 3.27-3.33 (м, 1H, CH_2), 3.78-3.84 (м, 1H, CH), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.48 (C^{12}), 23.79 (C^3), 30.79 (C^7), 31.76 (C^2), 49.20 (C^5), 50.16 (C^1), 56.30 (C^4), 127.76 (C^9), 130.37 (C^{10}), 134.33 (C^{11}), 143.91 (C^8), 207.22 (C^6). Найдено, (%): C, 59.48; H, 7.04; N, 4.68; S, 11.64. Вычислено, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (%): C, 59.76; H, 6.81; N, 4.98; S, 11.39. Масс-спектр (MALDI): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

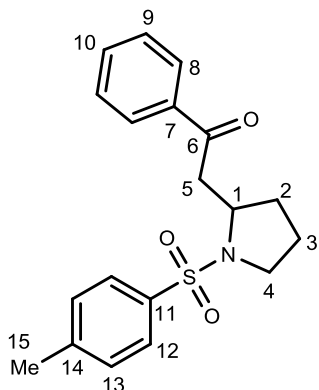


1-(1-Тозилпирролидин-2-ил)бутан-2-он (54б). Выход 0.44 г (80%). Т. пл. 68-70°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1159, 1597, 1711. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.07 (т, 3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.45-1.57 (м, 2H, CH_2), 1.72-1.84 (м, 2H, CH_2), 2.38-2.42 (м, 1H, CH_2), 2.44 (с, 3H, CH_3), 2.45-2.51 (м, 1H, CH_2), 2.66 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Гц), 3.07-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.20 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Гц), 3.41-3.47 (м, 1H, CH_2), 3.92-3.98 (м, 1H, CH), 7.33 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.72 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.62 (C^8), 21.50 (C^{13}), 23.81 (C^3), 32.14 (C^2), 36.53 (C^7), 49.16 (C^5), 49.31 (C^1), 56.04 (C^4), 127.60 (C^{10}), 129.71 (C^{11}), 133.94 (C^{12}), 143.51 (C^9), 209.81 (C^6). Найдено, (%): C, 60.81; H, 7.32; N, 4.56; S, 10.66. Вычислено, $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (%): C, 60.99; H, 7.17; N, 4.74; S, 10.85. Масс-спектр (MALDI): 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



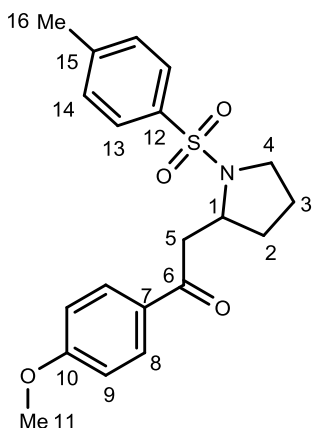
1-(1-Тозилпирролидин-2-ил)пентан-2-он (54в). Выход 0.39 г (68%). Т. пл. 73-74°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1159, 1597, 1711. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.93 (т, 3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.44-1.57 (м, 2H, CH_2), 1.58-1.65 (м, 2H, CH_2), 1.70-1.85 (м, 2H, CH_2), 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.65 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц), 3.06-3.13 (м, 1H, CH_2), 3.20 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Гц), 3.29-3.37 (м, 2H, CH_2), 3.40-3.47 (м, 1H, CH_2), 3.90-3.98 (м, 1H, CH), 7.33 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.71 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.69 (C^9), 17.13 (C^8), 21.49 (C^{14}), 23.80 (C^3), 32.13 (C^2), 45.13 (C^5), 45.30 (C^7), 49.69 (C^1), 55.98 (C^4), 127.59 (C^{11}),

129.70 (C¹²), 133.94 (C¹³), 143.50 (C¹⁰), 209.45 (C⁶). Найдено, (%): С, 62.01; Н, 7.69; N, 4.29; С, 10.12. Вычислено, C₁₆H₂₃NO₃С (%): С, 62.11; Н, 7.49; N, 4.53; С, 10.36.



1-Фенил-2-(1-тозилпирролидин-2-ил)этан-1-он (54г). Выход 0.45 г (71%). Т. пл. 100-101°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1156, 1580, 1596, 1682. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.07 (т, 3H, CH₃, ²J_{HH} = 7.3 Гц), 1.49-1.59 (м, 1H, CH₂), 1.64-1.70 (м, 1H, CH₂), 1.78-1.90 (м, 2H, CH₂), 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.10-3.20 (м, 2H, CH₂), 3.49-3.56 (м, 1H, CH₂), 3.86 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.0 Гц, ³J_{HH} = 3.0 Гц), 4.12-4.18 (м, 1H, CH), 7.34 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.50 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.60 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.75 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 8.02 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц).

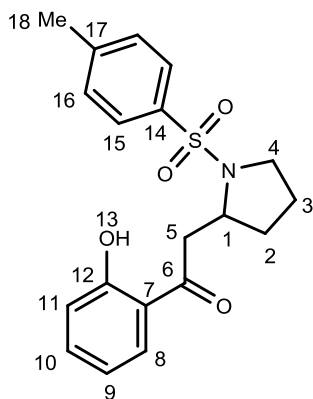
Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 21.49 (C¹⁵), 23.82 (C³), 31.89 (C²), 46.17 (C⁵), 49.20 (C¹), 56.69 (C⁴), 127.62 (C¹²), 128.15 (C⁹), 128.66 (C⁸), 129.73 (C¹³), 133.32 (C¹⁰), 133.99 (C⁷), 136.65 (C¹⁴), 143.52 (C¹¹), 198.51 (C⁶). Найдено, (%): С, 66.24; Н, 6.02; N, 4.31; С, 9.16. Вычислено, C₁₉H₂₁NO₃С (%): С, 66.45; Н, 6.16; N, 4.08; С, 9.33. Масс-спектр (MALDI): 344 [M+H]⁺, 366 [M+Na]⁺, 382 [M+K]⁺.



1-(4-Метоксифенил)-2-(1-тозилпирролидин-2-ил)этан-1-он (54д). Выход 0.43 г (62%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1576, 1600, 1675. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.50-1.60 (м, 1H, CH₂), 1.64-1.73 (м, 1H, CH₂), 1.78-1.88 (м, 2H, CH₂), 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.06-3.16 (м, 2H, CH₂), 3.48-3.55 (м, 1H, CH₂), 3.81 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 16.6 Гц, ³J_{HH} = 3.0 Гц), 3.90 (с, 3H, CH₃), 4.10-4.17 (м, 1H, CH), 6.98 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 7.34 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.0 Гц), 7.76 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 8.02 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц).

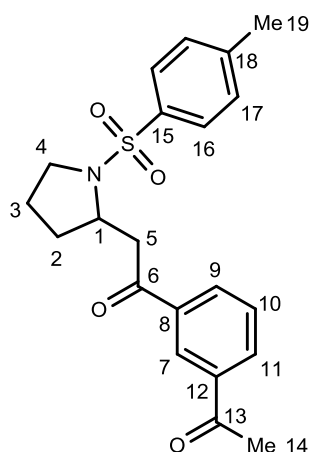
Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 21.51 (C¹⁶), 23.82 (C³), 31.79 (C²), 45.84 (C⁵), 49.20 (C¹), 55.50 (C¹¹), 56.92 (C⁴), 113.83 (C⁹), 127.62 (C¹³), 129.73 (C¹⁴, C⁸), 130.50 (C⁷), 134.00 (C¹⁵), 143.51 (C¹²), 163.72 (C¹⁰), 197.08 (C⁶).

Найдено, (%): С, 64.05; Н, 6.12; N, 3.94; С, 8.27. Вычислено, C₂₀H₂₃NO₄С (%): С, 64.32; Н, 6.21; N, 3.75; С, 8.58. Масс-спектр (MALDI): 374 [M+H]⁺, 396 [M+Na]⁺.



1-(2-Гидроксифенил)-2-(1-тозилпирролидин-2-ил)этан-1-он (54е). Выход 0.25 г (38%). Т. пл. 167-169°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1157, 1582, 1640, 3503. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.59-1.64 (м, 2H, CH₂), 1.79-1.92 (м, 2H, CH₂),

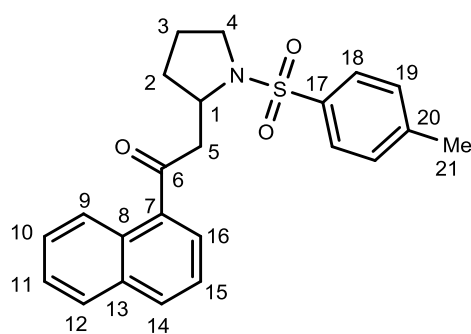
2.46 (с, 3H, CH₃), 3.10-3.21 (м, 2H, CH₂), 3.49-3.58 (м, 1H, CH₂), 3.91 (дд, 1H, CH₂, $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Гц), 4.09-4.20 (м, 1H, CH), 6.95-7.05 (м, 2H, Ar-H), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.52 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.76 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.90-7.97 (м, 1H, Ar-H), 12.17 (с, 1H, O-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 21.52 (C¹⁸), 23.83 (C³), 31.71 (C²), 45.90 (C⁵), 49.17 (C¹), 56.64 (C⁴), 118.49 (C¹¹), 119.21 (C⁹, C⁷), 127.59 (C¹⁵), 129.79 (C¹⁶), 130.37 (C⁸), 133.89 (C¹⁰), 136.66 (C¹⁷), 143.67 (C¹⁴), 162.52 (C¹²), 204.68 (C⁶). Найдено, (%): C, 63.29; H, 6.11; N, 3.71; S, 8.99. Вычислено, C₁₉H₂₁NO₄S (%): C, 63.49; H, 5.89; N, 3.90; S, 8.92. Масс-спектр (MALDI): 360 [M+H]⁺, 382 [M+Na]⁺.



1-(3-Ацетилфенил)-2-(1-тозилпирролидин-2-ил)этан-1-он

(54ж). Выход 0.26 г (36%). Т. пл. 149-152°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1158, 1597, 1684. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.54-1.63 (м, 1H, CH₂), 1.66-1.74 (м, 1H, CH₂), 1.81-1.91 (м, 2H, CH₂), 2.46 (с, 4H, CH₃), 2.70 (с, 2H, CH₃), 3.11-3.27 (м, 2H, CH₂), 3.48-3.58 (м, 1H, CH₂), 3.89 (дд, 1H, CH₂, $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Гц), 4.13-4.23 (м, 1H, CH), 7.36 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 7.63 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.76 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 8.18-2.29 (м, 2H, Ar-H), 8.59 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150

МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 21.52 (C¹⁹), 23.87 (C³), 26.75 (C¹⁴), 31.89 (C²), 46.35 (C⁵), 49.19 (C¹), 56.58 (C⁴), 127.61 (C¹⁶), 128.03 (C⁷), 129.16 (C¹⁰), 129.78 (C¹⁷), 132.43 (C⁹), 132.62 (C¹¹), 133.91 (C⁸, C¹²), 136.96 (C¹⁸), 143.62 (C¹⁵), 197.28 (C¹³), 197.81 (C⁶). Найдено, (%): C, 65.21; H, 5.77; N, 3.98; S, 8.61. Вычислено, C₂₁H₂₃NO₄S (%): C, 65.43; H, 6.01; N, 3.63; S, 8.32. Масс-спектр (MALDI): 408 [M+Na]⁺.

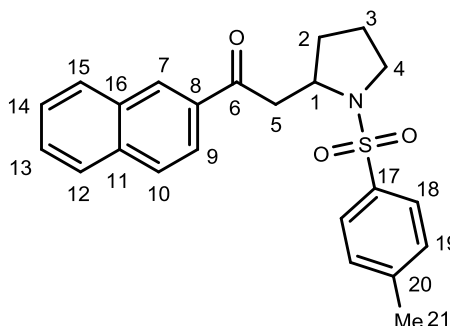


1-(Нафталин-1-ил)-2-(1-тозилпирролидин-2-ил)этан-1-он (54з).

Выход 0.34 г (47%). Т. пл. 86-87°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1158, 1509, 1573, 1596, 1666. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.52-1.61 (м, 1H, CH₂), 1.72-1.80 (м, 1H, CH₂), 1.82-1.94 (м, 2H, CH₂), 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.13-3.20 (м, 1H, CH₂), 3.24 (дд, 1H, CH₂, $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Гц), 3.48-3.57

(м, 1H, CH₂), 4.00 (дд, 1H, CH₂, $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Гц), 4.18-4.27 (м, 1H, CH), 7.34 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.54-7.59 (м, 2H, Ar-H), 7.62 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.91 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 8.05 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.71 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 21.53 (C²¹, C³), 23.91 (C²), 32.09 (C⁵), 49.23 (C¹), 56.92 (C⁴), 124.51 (C¹⁶), 125.72 (C¹⁵), 126.46 (C⁹), 127.64 (C¹¹), 128.08 (C¹⁰),

128.52 (C¹⁸), 128.62 (C¹²), 129.76 (C¹⁹), 130.19 (C⁸), 133.17 (C¹³, C¹⁴), 134.02 (C⁷), 134.98 (C²⁰), 143.56 (C¹⁷), 202.38 (C⁶); Найдено, (%): С, 70.49; Н, 6.05; N, 3.78; С, 8.01. Вычислено, C₂₃H₂₃NO₃С (%): С, 70.20; Н, 5.89; N, 3.56; С, 8.15. Масс-спектр (MALDI): 416 [M+Na]⁺.



1-(Нафталин-2-ил)-2-(1-тозилпирролидин-2-ил)этан-1-он (54и). Выход 0.31 г (42%). Т. пл. 136-

137°С. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1159, 1577, 1596, 1679.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.55-1.62 (м,

2H, CH₂), 1.83-1.92 (м, 2H, CH₂), 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.12-

3.19 (м, 1H, CH₂), 3.28 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 16.7 Гц, ³J_{HH}

= 10.4 Гц), 3.52-3.59 (м, 1H, CH₂), 4.02 (дд, 1H, CH₂,

²J_{HH} = 16.6 Гц, ³J_{HH} = 3.1 Гц), 4.18-4.24 (м, 1H, CH), 7.33 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.59

(т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.64 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 7.77 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9

Гц), 7.89-7.95 (м, 2H, Ar-H), 8.03 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 8.05-8.09 (м, 1H, Ar-H), 8.62

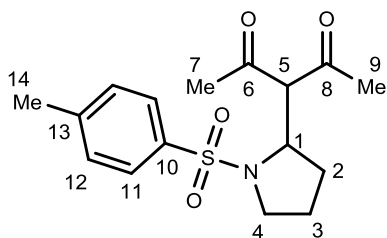
(с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 21.52 (C²¹), 23.89 (C³), 31.90 (C²),

46.36 (C⁵), 49.27 (C¹), 56.94 (C⁴), 123.68 (C⁹), 126.88 (C¹⁴), 127.66 (C¹²), 127.78 (C¹⁰, C¹⁸),

128.53 (C¹³), 128.63 (C¹⁹), 129.74 (C¹⁵), 129.77 (C⁷), 130.32 (C¹¹, C¹⁶), 132.63 (C⁸), 133.99

(C²⁰), 143.57 (C¹⁷), 198.50 (C⁶). Найдено, (%): С, 70.01; Н, 5.58; N, 3.27; С, 8.42. Вычислено,

C₂₃H₂₃NO₃С (%): С, 70.20; Н, 5.89; N, 3.56; С, 8.15. Масс-спектр (MALDI): 432 [M+K]⁺.



3-(1-Тозилпирролидин-2-ил)пентан-2,4-дион (54к). Выход

0.32 г (54%). ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1160, 1598, 1702.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.30-1.37 (м, 1H,

CH₂), 1.54-1.60 (м, 1H, CH₂), 1.75-1.83 (м, 2H, CH₂), 2.18 (с,

3H, CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.14-3.20 (м,

1H, CH₂), 3.32-3.37 (м, 1H, CH₂), 4.08-4.13 (м, 1H, CH), 4.55 (д, 1H, CH, ³J_{HH} = 5.3 Гц), 7.33

(д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.70 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц,

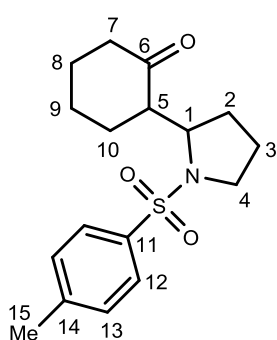
CDCl₃, δ, м.д.): 21.54 (C¹⁴), 23.83 (C³), 28.76 (C²), 29.93 (C⁷), 33.44 (C⁹), 49.44 (C¹), 59.19

(C⁴), 69.86 (C⁵), 127.75 (C¹¹), 129.90 (C¹²), 133.19 (C¹³), 144.07 (C¹⁰), 202.70 (C⁸), 205.74 (C⁶).

Найдено, (%): С, 59.11; Н, 6.79; N, 4.65; С, 10.11. Вычислено,

C₁₆H₂₁NO₄С (%): С, 59.42; Н, 6.55; N, 4.33; С, 9.91. Масс-спектр

(MALDI): 346 [M+Na]⁺.



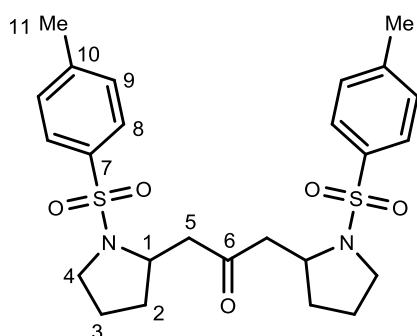
2-(1-Тозилпирролидин-2-ил)циклогексан-1-он (54л). Выход

0.28 г (46%). Д¹ : Д² = 1 : 1 (согласно данным ЯМР ¹H

спектроскопии). Т. пл. 101-102°С. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1157,

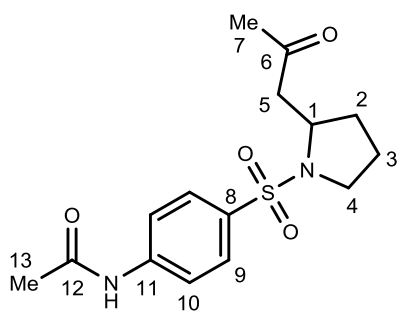
1597, 1704. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.36-1.47 (м,

2H, CH₂), 1.56-1.82 (м, 5H, CH₂), 1.84-1.92 (м, 1H, CH₂), 1.95-2.04 (м, 1H, CH₂), 2.06-2.17 (м, 1H, CH₂), 2.33-2.41 (м, 2H, CH₂), 2.46 (с, 3H, CH₃), 3.07-3.18 (м, 1H, CH₂), 3.21-3.34 (м, 1H, CH₂), 3.36-3.45 (м, 1H, CH₂), 4.02-4.12 (м, 1H, CH), 7.31-7.37 (м, 2H, Ar-H), 7.69-7.76 (м, 2H, Ar-H). Д¹: Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 21.50 (C¹⁵), 24.61 (C³), 24.78 (C⁹), 26.56 (C¹⁰), 27.32 (C⁸), 28.20 (C²), 42.18 (C⁷), 49.82 (C⁵), 55.38 (C⁴), 58.68 (C¹), 127.73 (C¹²), 129.69 (C¹³), 133.54 (C¹⁴), 143.51 (C¹¹), 212.17 (C⁶). Д²: Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 23.84 (C¹⁵), 25.09 (C³), 28.11 (C⁹), 30.50 (C¹⁰), 31.93 (C⁸), 40.14 (C²), 42.93 (C⁷), 48.62 (C⁵), 54.85 (C⁴), 60.19 (C¹), 127.59 (C¹²), 129.69 (C¹³), 135.14 (C¹⁴), 143.35 (C¹¹), 211.80 (C⁶). Найдено, (%): C, 63.32; H, 7.50; N, 4.09; S, 9.68. Вычислено, C₁₇H₂₃NO₃S (%): C, 63.52; H, 7.21; N, 4.36; S, 9.97.



1,3-Бис(1-(4-тозилпирролидин-2-ил)пропан-2-он (55).

Выход 0.13 г (14%). Д¹ : Д² = 1 : 1. Т. пл. 70-74°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1159, 1598, 1707. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 1.33-1.42 (м, 2H, CH₂), 1.46-1.62 (м, 4H, CH₂), 1.69-1.78 (м, 2H, CH₂), 2.40 (с, 6H, CH₃), 2.75-2.84 (м, 2H, CH₂), 2.89-2.98 (м, 2H, CH₂), 3.05-3.12 (м, 2H, CH₂), 3.26-3.35 (м, 2H, CH₂), 3.76-3.89 (м, 2H, CH), 7.41-7.47 (м, 4H, Ar-H), 7.67-7.73 (м, 4H, Ar-H). Д¹: Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 21.45 (C¹¹), 23.78 (C³), 31.72 (C²), 49.20 (C⁵), 56.20 (C¹), 66.82 (C⁴), 127.74 (C⁸), 130.34 (C⁹), 134.26 (C¹⁰), 143.90 (C⁷), 207.55 (C⁶). Д²: Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 21.45 (C¹¹), 24.18 (C³), 30.76 (C²), 44.96 (C⁵), 56.26 (C¹), 66.82 (C⁴), 126.95 (C⁸), 130.08 (C⁹), 134.26 (C¹⁰), 143.90 (C⁷), 207.22 (C⁶). Найдено, (%): C, 59.25; H, 6.51; N, 5.40; S, 12.51. Вычислено, C₂₅H₃₂N₂O₅S₂ (%): C, 59.50; H, 6.39; N, 5.55; S, 12.71. Масс-спектр (MALDI): 505 [M+H]⁺, 527 [M+Na]⁺.

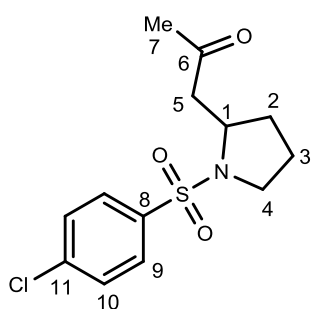


N-(4-((2-(2-Оксопропил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (566).

Выход 0.41 г (68%).

Т. пл. 104-106°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1158, 1524, 1589, 1703, 3347. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.47-1.58 (м, 2H, CH₂), 1.71-1.85 (м, 2H, CH₂), 2.19 (с, 3H, CH₃), 2.21 (с, 3H, CH₃), 2.69 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.7 Гц, ³J_{HH} = 9.5 Гц), 3.05-3.13 (м, 1H, CH₂), 3.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.7 Гц, ³J_{HH} = 3.4 Гц), 3.41-3.48 (м, 1H, CH₂), 3.89-3.96 (м, 1H, CH), 7.74 (с, 4H, Ar-H), 8.42 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 23.81 (C³), 24.59 (C¹³), 30.62 (C⁷), 32.09 (C²), 49.18 (C⁵), 50.60 (C¹), 55.95 (C⁴), 119.42 (C¹⁰), 128.69 (C⁹), 131.18 (C⁸), 142.53 (C¹¹), 169.24 (C¹²), 207.36 (C⁶).

Найдено, (%): C, 55.41; H, 6.42; N, 8.91; S, 9.59. Вычислено, $C_{15}H_{20}N_2O_4S$ (%): C, 55.54; H, 6.21; N, 8.64; S, 9.88. Масс-спектр (MALDI): 325 $[M+H]^+$, 347 $[M+Na]^+$.

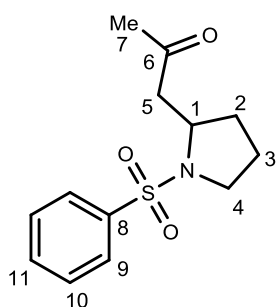


1-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он

(56в). Выход 0.40 г (72%). Т. пл. 61-62°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}):

1158, 1586, 1718. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 1.39-1.52 (м, 2H, CH_2), 1.60-1.67 (м, 1H, CH_2), 1.70-1.80 (м, 1H, CH_2), 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.77 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{HH} = 17.2$ Гц, $^3J_{HH} = 9.3$ Гц), 2.93 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{HH} = 17.2$ Гц, $^3J_{HH} = 3.8$ Гц), 3.06-3.13 (м,

1H, CH_2), 3.30-3.35 (м, 1H, CH_2), 3.78-3.86 (м, 1H, CH), 7.71 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц), 7.82 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 23.81 (C^3), 30.78 (C^7), 31.77 (C^2), 49.24 (C^5), 50.01 (C^1), 56.46 (C^4), 129.63 (C^9), 130.07 (C^{10}), 136.10 (C^{11}), 138.53 (C^8), 207.09 (C^6). Найдено, (%): C, 51.49; H, 5.60; Cl, 11.48; N, 4.35; S, 10.90. Вычислено, $C_{13}H_{16}ClNO_3S$ (%): C, 51.74; H, 5.34; Cl, 11.75; N, 4.64; S, 10.62.

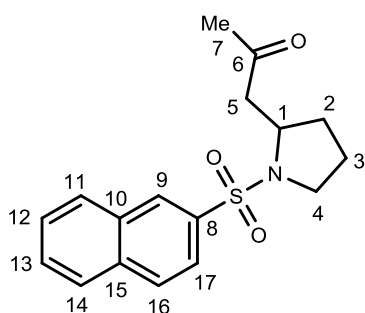


1-(1-(Фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он **(56г).**

Выход 0.41 г (83%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1160, 1585, 1712.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.45-1.58 (м, 2H, CH_2), 1.72-1.85 (м, 2H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.69 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{HH} = 17.7$ Гц, $^3J_{HH} = 9.5$ Гц), 3.08-3.15 (м, 1H, CH_2), 3.25 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{HH} = 17.7$ Гц, $^3J_{HH} = 3.4$ Гц), 3.42-3.49 (м, 1H, CH_2), 3.92-3.98 (м, 1H,

CH), 7.54 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 7.59-7.63 (м, 1H, Ar-H), 7.84 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 23.81 (C^3), 30.55 (C^7), 32.13 (C^2), 49.15 (C^5), 50.58 (C^1), 55.98 (C^4), 127.56 (C^9), 129.13 (C^{10}), 132.76 (C^{11}), 136.97 (C^8), 207.03 (C^6). Найдено, (%): C, 58.69; H, 6.12; N, 5.51; S, 11.67. Вычислено, $C_{13}H_{17}NO_3S$ (%): C, 58.41; H, 6.41; N, 5.24; S, 11.99. Масс-спектр (MALDI): 290 $[M+Na]^+$.



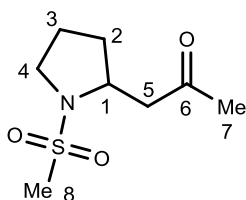
1-(1-(Нафталин-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он

(56д). Выход 0.34 г (58%). Т. пл. 67-69°C. ИК-спектр

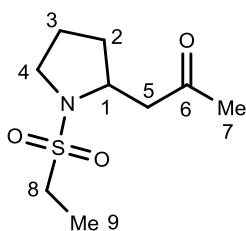
(KBr, ν/cm^{-1}): 1154, 1590, 1716. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 1.32-1.40 (м, 1H, CH_2), 1.41-1.48 (м, 1H, CH_2), 1.52-1.61 (м, 1H, CH_2), 1.67-1.76 (м, 1H, CH_2), 2.13 (с, 3H, CH_3), 2.79 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{HH} = 17.2$ Гц, $^3J_{HH} = 9.5$ Гц), 2.98

(дд, 1H, CH_2 , $^2J_{HH} = 17.1$ Гц, $^3J_{HH} = 3.7$ Гц), 3.15-3.22 (м, 1H, CH_2), 3.34-3.39 (м, 1H, CH_2), 3.90-3.97 (м, 1H, CH), 7.65-7.76 (м, 2H, Ar-H), 7.83 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц, $^4J_{HH} = 1.9$ Гц), 8.06 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 8.16 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц), 8.21 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц), 8.49 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 23.30 (C^3),

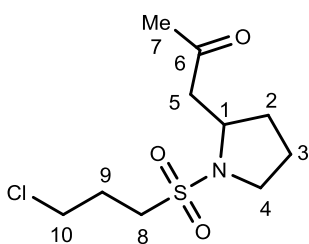
30.27 (C⁷), 31.21 (C²), 48.72 (C⁵), 49.59 (C¹), 55.91 (C⁴), 122.65 (C¹⁷), 127.59 (C⁹), 127.77 (C¹²), 128.36 (C¹³), 128.87 (C¹¹), 129.32 (C¹⁴), 129.46 (C¹⁶), 131.77 (C¹⁰), 133.93 (C⁸), 134.35 (C¹⁵), 206.70 (C⁶). Найдено, (%): C, 64.62; H, 5.88; N, 4.12; S, 10.39. Вычислено, C₁₇H₁₉NO₃S (%): C, 64.33; H, 6.03; N, 4.41; S, 10.10. Масс-спектр (MALDI): 318 [M+H]⁺, 356 [M+K]⁺.



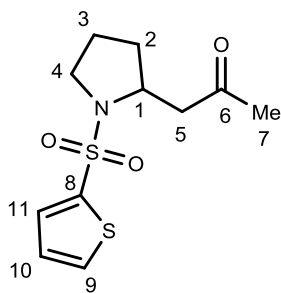
1-(1-(Метилсульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он (56е). Выход 0.38 г (99%). ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1149, 1712. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.63-1.70 (м, 1H, CH₂), 1.80-1.92 (м, 2H, CH₂), 2.12 (с, 3H, CH₃), 2.13-2.18 (м, 1H, CH₂), 2.61 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.6 Гц, ³J_{HH} = 9.1 Гц), 2.79 (с, 3H, CH₃), 3.09 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.7 Гц, ³J_{HH} = 3.7 Гц), 3.20-3.26 (м, 1H, CH₂), 3.38-3.43 (м, 1H, CH₂), 3.96-4.01 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 24.10 (C³), 30.42 (C⁷), 32.35 (C²), 34.05 (C⁸), 49.03 (C⁵), 50.10 (C¹), 55.95 (C⁴), 206.93 (C⁶). Найдено, (%): C, 46.59; H, 7.11; N, 6.52; S, 15.89. Вычислено, C₈H₁₅NO₃S (%): C, 46.81; H, 7.37; N, 6.82; S, 15.62. Масс-спектр (MALDI): 228 [M+Na]⁺, 244 [M+K]⁺.



1-(1-(Этилсульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он (56ж). Выход 0.31 г (75%). ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1144, 1714. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.37 (т, 3H, CH₃, ²J_{HH} = 7.4 Гц), 1.65-1.73 (м, 1H, CH₂), 1.85-1.94 (м, 2H, CH₂), 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.16-2.23 (м, 1H, CH₂), 2.61 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.5 Гц, ³J_{HH} = 9.2 Гц), 2.95-3.04 (м, 2H, CH₂), 3.12 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.5 Гц, ³J_{HH} = 3.8 Гц), 3.31-3.43 (м, 2H, CH₂), 4.09-4.17 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.84 (C⁹), 24.33 (C³), 30.45 (C⁷), 32.35 (C²), 43.19 (C⁵), 48.72 (C⁸), 50.16 (C¹), 55.68 (C⁴), 206.95 (C⁶). Найдено, (%): C, 49.51; H, 7.98; N, 6.09; S, 14.79. Вычислено, C₉H₁₇NO₃S (%): C, 49.29; H, 7.81; N, 6.39; S, 14.62.



1-(1-((3-Хлорпропил)сульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он (56з). Выход 0.27 г (55%). ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1147, 1712. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.66-1.74 (м, 1H, CH₂), 1.86-1.96 (м, 2H, CH₂), 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.18-2.25 (м, 1H, CH₂), 2.27-2.34 (м, 2H, CH₂), 2.62 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 17.5 Гц, ³J_{HH} = 9.1 Гц), 3.08-3.16 (м, 3H, CH₂), 3.34-3.44 (м, 2H, CH₂), 3.67-3.73 (м, 2H, CH₂), 4.11-4.17 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 24.29 (C³), 26.40 (C⁹), 30.43 (C⁷), 32.37 (C²), 43.03 (C¹⁰), 45.69 (C⁵), 48.75 (C¹), 50.02 (C⁸), 55.80 (C⁴), 206.75 (C⁶). Найдено, (%): C, 44.61; H, 6.49; Cl, 13.02; N, 5.58; S, 11.76. Вычислено, C₁₀H₁₈ClNO₃S (%): C, 44.86; H, 6.78; Cl, 13.24; N, 5.23; S, 11.97. Масс-спектр (MALDI): 290 [M+Na]⁺.

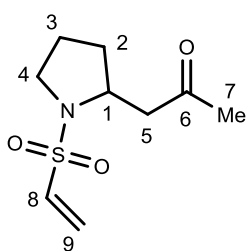


1-(1-(Тиофен-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он

(56и). Выход 0.39 г (76%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1155, 1712.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.51-1.63 (м, 2H, CH_2), 1.76-1.92 (м, 2H, CH_2), 1.99-2.05 (м, 1H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.72 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц), 3.19-3.23 (м, 1H, CH_2), 3.45-3.53 (м, 1H, CH_2), 3.93-4.01 (м, 1H, CH), 7.14-7.17 (м, 1H, Ar-H),

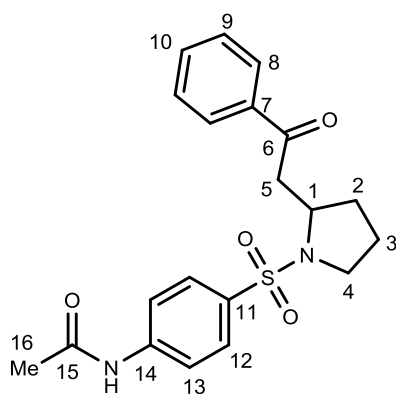
7.60-7.63 (м, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.85 (C^3), 30.51 (C^7), 32.05 (C^2), 49.37 (C^5), 50.35 (C^1), 56.37 (C^4), 127.51 (C^9), 131.80 (C^8), 132.38 (C^{10}), 136.78 (C^{11}), 206.88 (C^6). Найдено, (%): C, 48.29; H, 5.49; N, 5.12; S, 23.41. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (%): C, 48.33; H, 5.53; N, 5.12; S, 23.46.



1-(1-(Винилсульфонил)пирролидин-2-ил)пропан-2-он (56к). Выход

0.28 г (70%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1149, 1712. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.59-1.66 (м, 1H, CH_2), 1.71-1.79 (м, 1H, CH_2), 1.81-1.88 (м, 1H, CH_2), 2.05-2.10 (м, 1H, CH_2), 2.12 (с, 3H, CH_3), 2.63 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Гц), 3.09 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} =$

17.7 Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Гц), 3.12-3.18 (м, 1H, CH_2), 3.34-3.40 (м, 1H, CH_2), 3.88-3.94 (м, 1H, CH), 6.01 (д, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Гц), 6.22 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ Гц), 6.46 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 24.10 (C^3), 30.45 (C^7), 32.27 (C^2), 48.90 (C^5), 50.28 (C^1), 55.93 (C^4), 128.41 (C^9), 131.34 (C^8), 206.85 (C^6). Найдено, (%): C, 49.71; H, 6.90; N, 6.44; S, 14.73. Вычислено, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (%): C, 49.75; H, 6.96; N, 6.45; S, 14.75.

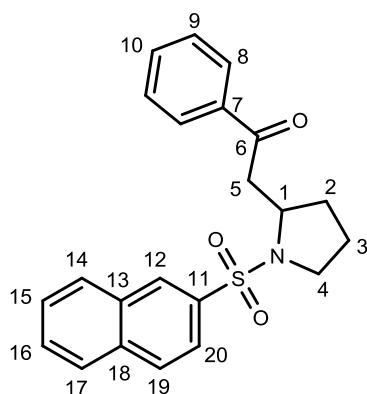


N-(4-((2-(2-Оксо-2-фенилэтил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (56л). Выход 0.23 г

(32%). Т. пл. 147-148°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1154, 1592, 1517, 1537, 1682, 3317. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.40-1.47 (м, 1H, CH_2), 1.52-1.59 (м, 1H, CH_2), 1.63-1.70 (м, 1H, CH_2), 1.77-1.85 (м, 1H, CH_2), 2.09 (с, 3H, CH_3), 3.09-3.15 (м, 1H, CH_2), 3.35-3.39 (м, 2H, CH_2), 3.49 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Гц), 3.95-4.01

(м, 1H, CH), 7.55 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.66 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.75 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.81 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.99 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 10.34 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 23.86 (C^3), 24.63 (C^{16}), 31.85 (C^2), 45.79 (C^5), 49.32 (C^1), 56.88 (C^4), 119.24 (C^{13}), 128.44 (C^9), 128.96 (C^8), 129.26 (C^{12}), 130.68 (C^{10}), 133.87 (C^{11}), 136.96 (C^7), 143.89 (C^{14}), 169.55 (C^{15}), 198.70 (C^6). Найдено, (%):

C, 62.46; H, 5.89; N, 7.05; C, 8.59. Вычислено, $C_{20}H_{22}N_2O_4$ (%): C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25; C, 8.30. Масс-спектр (MALDI): 387 $[M+H]^+$, 409 $[M+Na]^+$.



2-(1-(Нафталин-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилэтан-1-он (56м). Выход 0.19 г (29%). Т. пл. 138-139°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 1663, 2867, 2967, 3178. Спектр

ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 1.38-1.48 (м, 1H, CH_2),

1.51-1.70 (м, 2H, CH_2), 1.77-1.89 (м, 1H, CH_2), 3.19-3.28 (м,

1H, CH_2), 3.36-3.49 (м, 2H, CH_2), 3.55 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.1$

Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Гц), 4.05-4.15 (м, 1H, CH), 7.56 (т, 2H, Ar-H,

$^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.64-7.75 (м, 3H, Ar-H), 7.85 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} =$

8.4 Гц), 8.00 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 8.07 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.17 (д, 1H, Ar-H,

$^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.22 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.50 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150

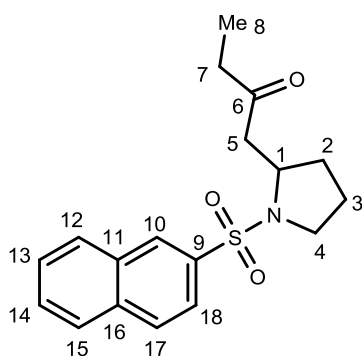
МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 24.40 (C^3), 32.36 (C^2), 46.25 (C^5), 49.93 (C^1), 57.53 (C^4), 123.69

(C^{20}), 128.66 (C^{12}), 128.84 (C^{15}), 128.96 (C^{16}), 129.45 (C^{14}), 129.78 (C^{17}), 129.95 (C^9), 130.37

(C^8), 130.56 (C^{19}), 132.81 (C^{10}), 134.41 (C^{13}), 134.91 (C^7), 135.41 (C^{11}), 137.44 (C^{18}), 199.16

(C^6). Найдено, (%): 69.87; H, 5.67; N, 3.41; C, 8.49. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (%): C, 69.63;

H, 5.58; N, 3.69; C, 8.45; Масс-спектр (MALDI): 380 $[M+H]^+$.



1-(1-(Нафталин-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)бутан-2-

он (56н). Выход 0.49 г (79%). Т. пл. 75-80°C. ИК-спектр (KBr,

$\nu/\text{см}^{-1}$): 1134, 1504, 1590, 1712. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц,

$\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 0.91 (т, 3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.31-1.47

(м, 2H, CH_2), 1.49-1.59 (м, 1H, CH_2), 1.65-1.76 (м, 1H, CH_2),

2.47-2.49 (м, 1H, CH_2), 2.75 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} =$

9.4 Гц), 2.93 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Гц), 3.14-

3.22 (м, 1H, CH_2), 3.30-3.43 (м, 2H, CH_2), 3.89-3.98 (м, 1H,

CH), 7.64-7.73 (м, 2H, Ar-H), 7.81 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Гц), 8.05 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$

Гц), 8.14 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.20 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.46 (с, 1H, Ar-H).

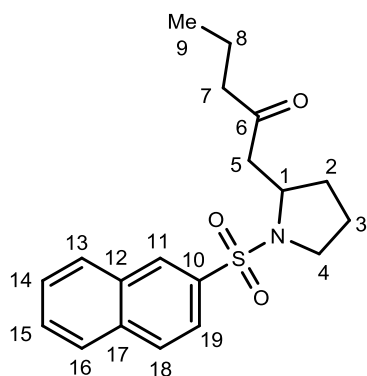
Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 8.44 (C^8), 24.36 (C^3), 32.28 (C^2), 36.62 (C^7),

49.41 (C^5), 49.77 (C^1), 57.07 (C^4), 123.70 (C^{18}), 128.63 (C^{10}), 128.82 (C^{13}), 129.38 (C^{14}), 129.91

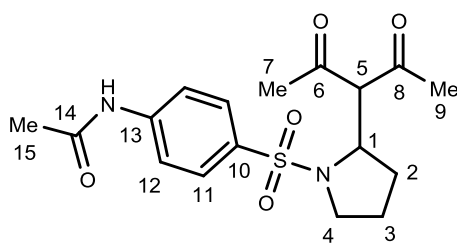
(C^{12}), 130.36 (C^{15}), 130.49 (C^{17}), 132.81 (C^{11}), 135.01 (C^9), 135.39 (C^{16}), 210.15 (C^6). Найдено,

(%): C, 65.02; H, 6.20; N, 4.09; C, 9.82. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (%): C, 65.23; H, 6.39; N,

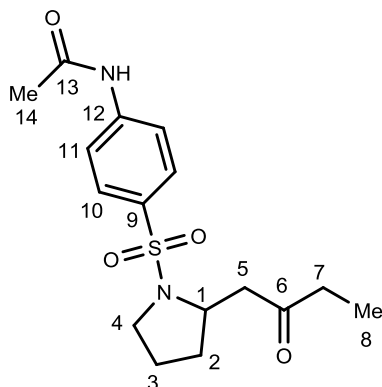
4.23; C, 9.67.



1-(1-(Нафталин-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)пентан-2-он (56o). Выход 0.53 г (83%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1158, 1504, 1591, 1711. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (т, 3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.45-1.51 (м, 1H, CH_2), 1.53-1.58 (м, 1H, CH_2), 1.61-1.68 (м, 2H, CH_2), 1.73-1.84 (м, 2H, CH_2), 2.38-2.51 (м, 2H, CH_2), 2.69 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Гц), 3.17-3.22 (м, 1H, CH_2), 3.26 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Гц), 3.30-3.43 (м, 2H, CH_2), 4.06-4.12 (м, 1H, CH), 7.62-7.68 (м, 2H, Ar-H), 7.85 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Гц), 7.94 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.01 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.41 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.73 (C^9), 17.19 (C^8), 23.89 (C^3), 32.18 (C^2), 45.37 (C^5), 49.21 (C^7), 49.73 (C^1), 56.18 (C^4), 122.96 (C^{19}), 127.54 (C^{11}), 127.90 (C^{14}), 128.75 (C^{15}), 128.90 (C^{13}), 129.36 (C^{16}), 129.37 (C^{18}), 132.24 (C^{12}), 134.11 (C^{10}), 134.91 (C^{17}), 209.39 (C^6). Найдено, (%): C, 66.18; H, 6.45; N, 4.23; S, 9.02. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (%): C, 66.06; H, 6.71; N, 4.05; S, 9.28.

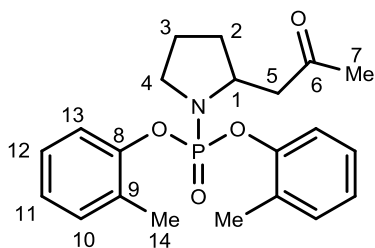


N-(4-((2-(2,4-Диоксопентан-3-ил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (56п). Выход 0.22 г (32%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1157, 1530, 1591, 1698, 3338. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.33-1.41 (м, 1H, CH_2), 1.56-1.63 (м, 1H, CH_2), 1.74-1.84 (м, 2H, CH_2), 2.21 (с, 6H, CH_3), 2.43 (с, 3H, CH_3), 3.15-3.22 (м, 1H, CH_2), 3.32-3.38 (м, 1H, CH_2), 4.09-4.14 (м, 1H, CH), 4.51 (д, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 7.74 (с, 4H, Ar-H), 8.15 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.84 (C^3), 24.64 (C^{15}), 28.89 (C^2), 30.07 (C^7), 33.32 (C^9), 49.45 (C^1), 59.26 (C^4), 69.98 (C^5), 119.44 (C^{12}), 128.93 (C^{11}), 130.62 (C^{10}), 142.75 (C^{13}), 168.99 (C^{14}), 202.80 (C^8), 205.47 (C^6). Найдено, (%): C, 55.44; H, 6.35; N, 7.45; S, 8.94. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (%): C, 55.72; H, 6.05; N, 7.65; S, 8.75.



N-(4-((2-(2-Оксобутил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (56р). Выход 0.28 г (45%). Т. пл. 70-73°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1157, 1530, 1592, 1704, 3339. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.07 (т, 3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.47-1.57 (м, 2H, CH_2), 1.73-1.82 (м, 2H, CH_2), 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.40-2.46 (м, 1H, CH_2), 2.47-2.54 (м, 1H, CH_2), 2.67 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц), 3.07-3.13 (м, 1H, CH_2), 3.17 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Гц), 3.40-3.47 (м, 1H, CH_2), 3.92-3.98 (м, 1H, CH), 7.70-7.74 (м, 4H, Ar-H), 8.25 (с, 1H,

NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.64 (C^8), 23.82 (C^3), 24.61 (C^{14}), 32.15 (C^2), 36.61 (C^7), 49.21 (C^5), 49.29 (C^1), 56.12 (C^4), 119.42 (C^{11}), 128.70 (C^{10}), 131.31 (C^9), 142.46 (C^{12}), 169.13 (C^{13}), 210.07 (C^6). Найдено, (%): С, 56.99; Н, 6.75; N, 8.11; С, 9.66. Вычислено, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): С, 56.79; Н, 6.55; N, 8.28; С, 9.47. Масс-спектр (MALDI): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Ди-*o*-толил(2-(2-оксопропил)пирролидин-1-ил)фосфат

(57). Выход 0.52 г (72%). ИК-спектр (KBr , ν/cm^{-1}): 1586, 1712,

1274. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.62-1.71 (м,

1H, CH_2), 1.83-1.95 (м, 2H, CH_2), 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.13-2.18

(м, 1H, CH_2), 2.24 (д, 6H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 2.54 (дд, 1H,

CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Гц), 3.13 (дд, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Гц), 3.33-

3.40 (м, 1H, CH_2), 3.42-3.49 (м, 1H, CH_2), 4.22-4.30 (м, 1H, CH), 7.02-7.09 (м, 2H, Ar-H),

7.10-7.23 (м, 4H, Ar-H), 7.33 (т, 2H, Ar-H, $^2J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 ,

δ , м.д.): 16.31 (д, C^{14} , $^4J_{\text{CP}} = 5.4$ Гц), 25.00 (д, C^3 , $^3J_{\text{CP}} = 8.8$ Гц), 30.41 (C^7), 32.28 (д, C^2 , $^3J_{\text{CP}}$

$= 9.6$ Гц), 47.29 (д, C^4 , $^2J_{\text{CP}} = 3.8$ Гц), 50.01 (C^5), 55.63 (д, C^1 , $^2J_{\text{CP}} = 5.4$ Гц), 119.77 (д, C^{13} ,

$^3J_{\text{CP}} = 21.5$ Гц), 124.75 (д, C^{11} , $^5J_{\text{CP}} = 14.4$ Гц), 126.97 (д, C^{12} , $^4J_{\text{CP}} = 17.3$ Гц), 129.18 (д, C^9 ,

$^3J_{\text{CP}} = 23.8$ Гц), 131.32 (д, C^{10} , $^4J_{\text{CP}} = 5.1$ Гц), 149.48 (д, C^8 , $^2J_{\text{CP}} = 17.9$ Гц), 207.08 (C^6).

Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -2.32. Найдено, (%): С, 65.35; Н, 6.47; N, 3.82;

P, 8.26. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$ (%): С, 65.11; Н, 6.76; N, 3.62; P, 7.99. Масс-спектр

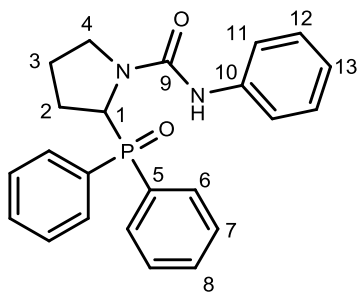
(MALDI): 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 410 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Общий метод синтеза 2-фосфорилпирролидинов 59а-н (метод А).

К раствору мочевины **2** (1.5 ммоль) или 2-этоксипирролидина **5** (1.5 ммоль), или фосфорамидита **3** (0.45 г, 1.5 ммоль) и хлорфосфина (1.5 ммоль) в сухом хлороформе (10 мл) добавляют 0.1 мл (1.75 ммоль) уксусную кислоту. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем удаляют растворитель, остаток тщательно промывают диэтиловым эфиром (3×10 мл) и сушат в вакууме, получая целевое соединение в виде белого порошка.

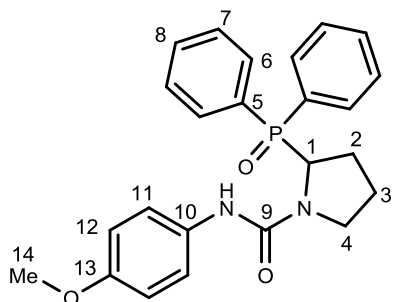
Общий метод синтеза 2-фосфорилпирролидинов 59а-к (метод Б).

Раствор мочевины **2** (1.5 ммоль) или 2-этоксипирролидина **5** (1.5 ммоль) и хлорфосфина (1.5 ммоль) в сухом хлороформе (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем удаляют растворитель, остаток тщательно промывают диэтиловым эфиром (3×10 мл) и сушат в вакууме, получая целевое соединение в виде белого порошка.



2-(Дифенилфосфорил)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамид (59a). Выход 0.40 г (69%), метод А. Т. пл. 183°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1349, 1440, 1597, 1655, 2863, 3058. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.72-1.91 (м, 2H, CH_2), 2.00-2.19 (м, 2H, CH_2), 3.22-3.32 (м, 1H, CH_2), 3.50-3.59 (м, 1H, CH_2), 5.20-5.28 (м, 1H, CH), 6.91 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц),

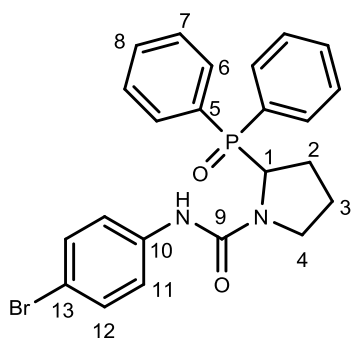
7.19 (т, 2H Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.30 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.44-7.55 (м, 3H, Ar-H), 7.56-7.66 (м, 3H, Ar-H), 7.78-7.86 (м, 2H, Ar-H), 7.88-7.96 (м, 2H, Ar-H), 8.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 24.74 (C^3), 26.96 (C^2), 47.93 (C^4), 57.08 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 81.9$ Гц), 119.82 (C^{11}), 122.24 (C^{13}), 128.76 (C^{12}), 129.21 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 10.6$ Гц), 131.82 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 18.1$ Гц), 131.82 (C^8), 132.40 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 49.9$ Гц), 140.62 (C^{10}), 155.39 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 32.46. Найдено, (%): C, 71.01; H, 6.14; N, 7.46; P, 8.23. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 70.76; H, 5.94; N, 7.18; P, 7.93. Масс-спектр (MALDI): 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 413 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-(Дифенилфосфорил)-N-(4-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксамид (59b). Выход 0.30 г (47%), метод А. Т. пл. 139-140°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1334, 1439, 1550, 1658, 2878, 3066. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.74-1.90 (м, 2H, CH_2), 2.02-2.14 (м, 2H, CH_2), 3.22-3.30 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.56 (м, 1H, CH_2), 3.69 (с, 3H, CH_3), 5.14-5.24

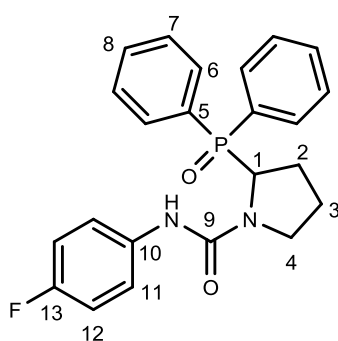
(м, 1H, CH), 6.78 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.17 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.43-7.48 (м, 2H, Ar-H), 7.49-7.54 (м, 1H, Ar-H), 7.55-7.59 (м, 2H, Ar-H), 7.60-7.64 (м, 1H, Ar-H), 7.76-7.86 (м, 2H, Ar-H), 7.88-7.98 (м, 2H, Ar-H), 8.59 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 24.85 (C^3), 26.88 (C^2), 47.83 (C^4), 55.63 (C^{14}), 57.10 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 82.1$ Гц), 114.02 (C^{12}), 121.82 (C^{11}), 128.67 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.0$ Гц), 129.20 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 11.0$ Гц), 131.83 (C^{10}), 132.35 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 52.1$ Гц), 133.63 (C^8), 155.02 (C^{13}), 155.60 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P

(161.9 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 32.59. Найдено, (%): C, 68.36; H, 5.73; N, 6.89; P, 7.64. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (%): C, 68.56; H, 5.99; N, 6.66; P, 7.37. Масс-спектр (MALDI): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 443 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-(Дифенилфосфорил)-N-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксамид (59v). Выход 0.39 г (55%), метод А; Т. пл. 177°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1348, 1438, 1590, 1658, 2874, 3057.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.76-1.95 (м, 2H, CH_2), 2.00-2.19 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.32 (м, 1H, CH_2), 3.47-3.59 (м, 1H, CH_2), 5.19-5.28 (м, 1H, CH), 7.26-7.32 (м, 2H, Ar-H), 7.34-7.39 (м, 4H, Ar-H), 7.43-7.53 (м, 3H, Ar-H), 7.56-7.68 (м, 3H, Ar-H), 7.77-7.85 (м, 2H, Ar-H), 7.88-7.97 (м, 2H, Ar-H), 8.95 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.68 (C^3), 26.88 (C^2), 47.86 (C^4), 57.03 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 81.3$ Гц), 113.65 (C^{11}), 121.55 (C^{13}), 128.67 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц), 128.77 (C^8), 129.21 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 10.9$ Гц), 131.63 (д, C^{12} , $^2J_{\text{CP}} = 28.5$ Гц), 132.37 (д, C^5 , $^2J_{\text{CP}} = 36.6$ Гц), 140.05 (C^{10}), 155.00 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 32.51. Найдено, (%): C, 58.66; H, 4.99; Br, 16.78; N, 5.68; P, 6.85. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 58.86; H, 4.73; Br, 17.03; N, 5.97; P, 6.60. Масс-спектр (MALDI): 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

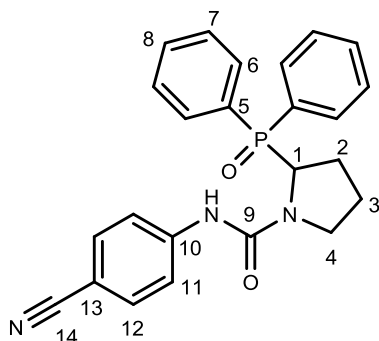


2-(Дифенилфосфорил)-N-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксамид (59г). Выход 0.32 г (52%), метод А. Т. пл. 185°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1338, 1438, 1542, 1664, 2879, 3057.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.75-1.96 (м, 2H, CH_2), 2.02-2.18 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.32 (м, 1H, CH_2), 3.51-3.60 (м, 1H, CH_2), 5.16-5.31 (м, 1H, CH), 6.99-7.08 (м, 2H, Ar-H), 7.25-7.36 (м, 2H, Ar-H), 7.42-7.53 (м, 3H, Ar-H), 7.55-7.66 (м, 3H, Ar-H), 7.77-7.85 (м, 2H, Ar-H), 7.88-7.98 (м, 2H, Ar-H), 8.82 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.78 (C^3), 26.89 (C^2), 47.85 (C^4), 57.08 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 81.5$ Гц), 115.23 (д, C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 22.2$ Гц), 121.54 (д, C^{12} , $^2J_{\text{CF}} = 7.6$ Гц), 128.66 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.2$ Гц), 129.21 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 10.8$ Гц), 132.36 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 54.7$ Гц), 136.93 (C^{10}), 155.32 (C^9), 157.85 (д, C^{13} , $^1J_{\text{CF}} = 238.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 36.79. Найдено, (%): C, 67.44; H, 5.66; N, 6.64; P, 7.87. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 67.64; H, 5.43; N, 6.86; P, 7.58. Масс-спектр (MALDI): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



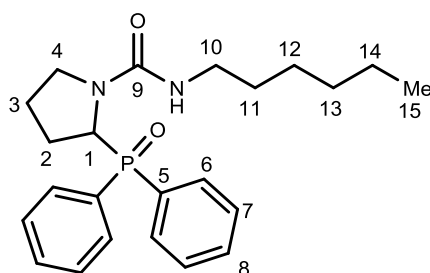
2-(Дифенилфосфорил)-N-(4-цианофенил)пирролидин-1-карбоксамид (59д). Выход 0.49 г (78%), метод Б. Т. пл. 215-216°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1247, 1440, 1594, 1662, 2859, 3056.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.77-1.95 (м, 2H, CH_2), 2.01-2.15 (м, 2H, CH_2), 3.35-3.42 (м, 1H, CH_2), 3.50-3.60 (м, 1H, CH_2), 5.26-5.33 (м, 1H, CH), 7.40-7.46 (м, 2H, Ar-H), 7.46-7.52 (м, 3H, Ar-H), 7.55-7.60 (м, 2H, Ar-H), 7.61-7.67 (м, 3H, Ar-H), 7.76-7.84 (м, 2H, Ar-H), 7.88-7.99 (м, 2H, Ar-H), 8.33 (с, 1H, NH).

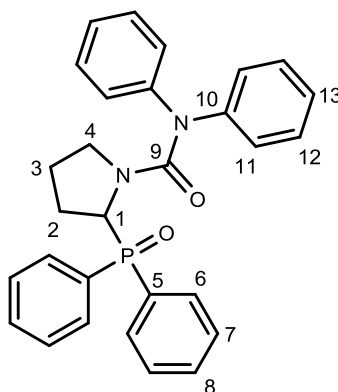
Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.57 (C^3), 26.94 (C^2), 47.99 (C^4), 57.03 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 80.4$ Гц), 103.51 (C^{13}), 119.18 (C^{14}), 119.84 (C^{11}), 128.73 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.3$ Гц), 129.27

(д, C^6 , $^2J_{CP} = 11.0$ Гц), 131.80 (д, C^{12} , $^1J_{CC} = 16.4$ Гц), 132.44 (д, C^5 , $^1J_{CP} = 60.9$ Гц), 133.26 (C^8), 145.17 (C^{10}), 154.53 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 37.41. Найдено, (%): С, 69.68; Н, 5.61; N, 10.37; Р, 7.75. Вычислено, $C_{24}H_{22}N_3O_2P$ (%): С, 69.39; Н, 5.34; N, 10.11; Р, 7.46. Масс-спектр (MALDI): 416 $[M+H]^+$, 438 $[M+Na]^+$.



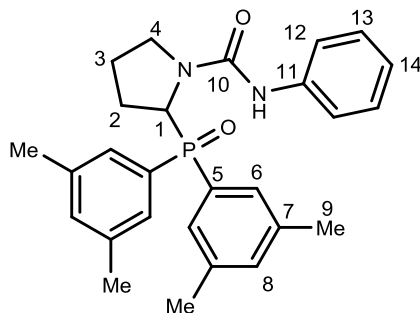
2-(Дифенилфосфорил)-N-гексилпирролидин-1-карбоксамид (59е). Выход 0.27 г (45%), метод Б. Т. пл. 106-107°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1187, 1437, 1539, 1639, 2857. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.86 (д, 3H, CH_3 , $^3J_{HH} = 7.1$ Гц), 1.12-1.26 (м, 8H, CH_2), 1.73-1.83 (м, 1H, CH_2), 1.87-2.08 (м, 3H, CH_2), 2.77-2.91

(м, 2H, CH_2), 3.06-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.24-3.34 (м, 1H, CH_2), 4.98-5.09 (м, 1H, CH), 6.37 (с, 1H, NH), 7.41-7.47 (м, 2H, Ar-H), 7.49-7.63 (м, 4H, Ar-H), 7.72-7.79 (м, 2H, Ar-H), 7.88-7.95 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.38 (C^{15}), 22.50 (C^{14}), 25.04 (C^3), 26.42 (C^{12}), 26.62 (C^2), 30.10 (C^{11}), 31.54 (C^{13}), 40.48 (C^{10}), 47.40 (C^4), 57.03 (д, C^1 , $^1J_{CP} = 83.3$ Гц), 128.42 (д, C^7 , $^3J_{CP} = 11.0$ Гц), 129.06 (д, C^6 , $^2J_{CP} = 10.8$ Гц), 131.69 (д, C^5 , $^1J_{CP} = 14.6$ Гц), 132.26 (C^8), 157.74 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 32.06. Найдено, (%): С, 69.57; Н, 7.63; N, 7.33; Р, 7.57. Вычислено, $C_{23}H_{31}N_2O_2P$ (%): С, 69.33; Н, 7.84; N, 7.03; Р, 7.77. Масс-спектр (MALDI): 399 $[M+H]^+$, 421 $[M+Na]^+$.



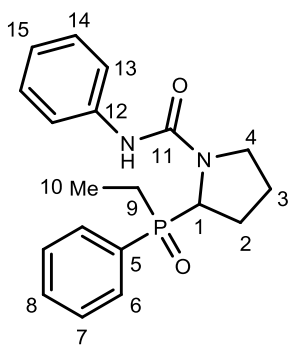
2-(Дифенилфосфорил)-N,N-дифенилпирролидин-1-карбоксамид (59ж). Выход 0.52 г (73%), метод А. Т. пл. 188-189°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1344, 1438, 1589, 1650. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.74-2.13 (м, 4H, CH_2), 3.36-3.47 (м, 2H, CH_2), 5.45-5.52 (м, 1H, CH), 6.66 (д, 4H, $J = 7.4$ Гц, Ar-H), 7.12 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 7.24 (т, 4H, Ar-H, $J = 7.8$ Гц), 7.51-7.67 (м, 6H, Ar-H), 7.84-7.96 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.20 (C^3), 25.73 (C^2), 50.08 (C^4), 56.55 (д, C^1 , $^1J_{CP} = 83.2$ Гц), 125.27 (C^{13}), 126.42 (C^{11}), 128.71 (д, C^7 , $^3J_{CP} = 11.3$ Гц), 129.26 (д, C^6 , $^2J_{CP} = 10.7$ Гц), 129.47 (C^{12}), 131.10 (д, C^5 , $^1J_{CP} = 8.5$ Гц), 144.67 (C^{10}), 159.32 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 31.26. Найдено, (%): С, 74.46; Н, 5.54; N, 6.26; Р, 6.89. Вычислено, $C_{29}H_{27}N_2O_2P$ (%): С, 74.66; Н, 5.83; N, 6.00; Р, 6.64. Масс-спектр (MALDI): 467 $[M+H]^+$.



2-(Бис(3,5-диметилфенил)фосфорил)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамид (59з). Выход 0.32 г (47%),

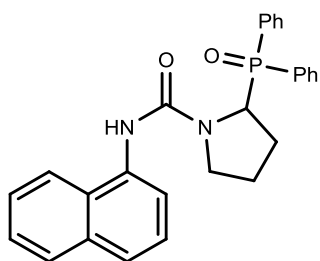
метод **А.** Т. пл. 196°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1340, 1441, 1547, 1663, 2878, 3042. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 1.70-1.91 (м, 2H, CH_2), 1.99-2.16 (м, 2H, CH_2), 2.23 (с, 6H, CH_3), 2.33 (с, 6H, CH_3), 3.16-3.29 (м, 1H, CH_2), 3.49-3.59 (м, 1H, CH_2), 5.13-5.23 (м, 1H, CH), 6.91 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 7.09 (с, 1H, Ar-H), 7.19 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.24 (с, 1H, Ar-H), 7.30 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.40 (д, 2H, $^3J_{\text{HP}} = 11.0$ Гц, Ar-H), 7.47 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HP}} = 10.4$ Гц), 8.86 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 21.35 (д, C^9 , $^4J_{\text{CP}} = 7.0$ Гц), 24.53 (C^3), 27.06 (C^2), 47.94 (C^4), 57.00 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 81.5$ Гц), 119.62 (C^{12}), 122.16 (C^{14}), 128.72 (C^{13}), 129.27 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 8.2$ Гц), 133.79 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 50.5$ Гц), 137.87 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 11.8$ Гц), 138.44 (д, C^7 , $^1J_{\text{CP}} = 11.3$ Гц), 140.71 (C^{11}), 155.41 (C^{10}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 37.41. Найдено, (%): C, 72.88; H, 7.21; N, 6.56; P, 6.72. Вычислено, $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 72.63; H, 7.00; N, 6.27; P, 6.94. Масс-спектр (MALDI): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-(Этил(фенил)фосфорил)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамид

(59и). Выход 0.13 г (25%), метод **А.** Т. пл. 205°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1347, 1442, 1600, 1664, 2874. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 0.91-1.05 (м, 3H, CH_3), 1.60-1.79 (м, 2H, CH_2), 1.84-2.05 (м, 2H, CH_2), 2.09-2.23 (м, 2H, CH_2), 3.11-3.26 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.56 (м, 1H, CH_2), 4.52-4.61 (м, 1H, CH), 6.97 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.27 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.49 (д, Ar-H,

2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 7.55-7.67 (м, 3H, Ar-H), 7.75-7.84 (м, 2H, Ar-H), 9.21 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 5.45 (д, C^{10} , $^2J_{\text{CP}} = 5.8$ Гц), 19.63 (д, C^9 , $^1J_{\text{CP}} = 66.9$ Гц), 24.55 (C^3), 26.46 (C^2), 46.59 (C^4), 57.85 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 77.5$ Гц), 119.78 (C^{13}), 122.28 (C^{15}), 128.48 (C^7 , C^{14}), 129.16 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 10.4$ Гц), 131.48 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 8.2$ Гц), 132.40 (C^8), 140.83 (C^{12}), 155.77 (C^{11}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 45.93. Найдено, (%): C, 66.91; H, 6.98; N, 8.42; P, 9.35. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): 66.65; H, 6.77; N, 8.18; P, 9.05. Масс-спектр (MALDI): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 365 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 382 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

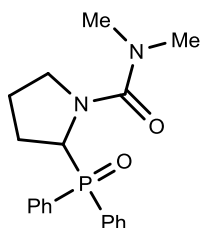


2-(Дифенилфосфорил)-N-(нафт-1-ил)пирролидин-1-

карбоксамид (59к). Выход 0.54 г (82%), метод **А.** Т. пл. 169-170°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1349, 1440, 1597, 1655, 2863, 3058. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 1.65-1.95 (м, 2H, CH_2), 2.10-2.28 (м, 2H, CH_2), 3.19-3.29 (м, 1H, CH_2), 3.65-3.72 (м, 1H, CH_2), 5.19-5.27 (м, 1H, CH), 7.33-7.39 (м, 1H, Ar-H), 7.39-

7.44 (м, 1H, Ar-H), 7.45-7.50 (м, 2H, Ar-H), 7.51-7.55 (м, 3H, Ar-H), 7.56-7.62 (м, 3H, Ar-H), 7.65-7.69 (м, 1H, Ar-H), 7.70-7.78 (м, 1H, Ar-H), 7.81-7.86 (м, 2H, Ar-H), 7.88 (д, 1H, Ar-H,

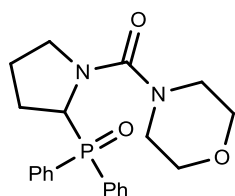
$^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.91-7.98 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 34.46. Найдено, (%): C, 73.79; H, 5.88; N, 6.23; P, 6.89. Вычислено, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 73.62; H, 5.72; N, 6.36; P, 7.03. Масс-спектр (ESI): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-(Дифенилфосфорил)-N,N-диметилпирролидин-1-карбоксамид (59л).

Выход 0.24 г (44%), метод А. Т. пл. 132-133°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1350, 1441, 1597, 1650, 2854, 3078. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.77-1.87 (м, 1H, CH_2), 2.10-2.18 (м, 2H, CH_2), 2.31-2.43 (м, 1H, CH_2), 2.62 (с, 6H, CH_3), 3.46-3.55 (м, 2H, CH_2), 5.15-5.23 (м, 1H, CH), 7.41-7.44

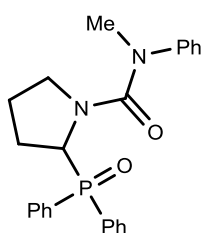
(м, 12H, Ar-H), 7.49-7.55 (м, 4H, Ar-H), 7.54-7.58 (м, 1H, Ar-H), 7.79-7.85 (м, 3H, Ar-H), 7.90-7.96 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{31}P (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 35.54. Найдено, (%): C, 66.77; H, 6.85; N, 8.00; P, 8.95. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 66.65; H, 6.77; N, 8.18; P, 9.05. Масс-спектр (ESI): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(2-(Дифенилфосфорил)пирролидин-1-ил)(морфолино)метанон (59м).

Выход 0.42 г (73%), метод А. Т. пл. 197-198°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1349, 1440, 1595, 1654, 2794, 2864, 3007. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.76-1.86 (м, 1H, CH_2), 2.09-2.18 (м, 2H, CH_2), 2.30-2.39 (м, 1H, CH_2), 2.96-3.05 (м, 2H, CH_2), 3.24-3.34 (м, 4H, CH_2), 3.38-3.44 (м, 2H, CH_2), 3.46-3.53 (м, 2H, CH_2), 5.43-5.50 (м, 1H, CH), 7.39-7.43 (м, 2H, Ar-H), 7.44-7.48 (м,

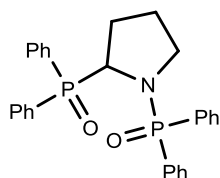
2H, Ar-H), 7.49-7.51 (м, 1H, Ar-H), 7.76-7.82 (м, 2H, Ar-H), 7.85-7.92 (м, 3H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{31}P (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 34.68. Найдено, (%): C, 65.80; H, 6.71; N, 7.04; P, 7.97. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (%): C, 65.61; H, 6.56; N, 7.29; P, 8.00. Масс-спектр (ESI): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-(Дифенилфосфорил)-N-метил-N-фенилпирролидин-1-карбоксамид (59н).

Выход 0.35 г (58%), метод А. Т. пл. 139-141°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1348, 1441, 1597, 1654, 2778, 2863, 3037. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.71-1.83 (м, 1H, CH_2), 1.93-2.04 (м, 2H, CH_2), 2.07 (с, 3H, CH_3), 2.19-2.27 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.52 (м, 2H, CH_2), 5.55-5.62 (м, 1H,

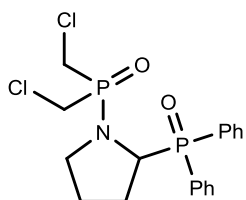
CH_2), 7.09 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.17 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.23 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.36-4.42 (м, 2H, Ar-H), 7.44-4.49 (м, 3H, Ar-H), 7.84-7.89 (м, 1H, Ar-H), 7.90-7.95 (м, 2H, Ar-H), 7.98-8.04 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{31}P (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 34.21. Найдено, (%): C, 71.33; H, 6.39; N, 7.09; P, 7.54. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 71.27; H, 6.23; N, 6.93; P, 7.66. Масс-спектр (ESI): 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



1,2-Бис(дифенилфосфорил)пирролидин (60а).

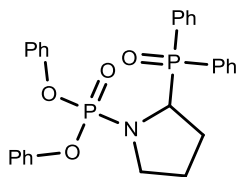
Выход 0.53 г (75%), метод А. Т. пл. 135-137°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1348, 1441, 1597,

2786, 2869. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 1.48-1.60 (м, 1H, CH_2), 1.81-1.94 (м, 1H, CH_2), 1.97-2.03 (м, 2H, CH_2), 3.02-3.12 (м, 1H, CH_2), 3.24-3.31 (м, 1H, CH_2), 4.79-4.86 (м, 1H, CH), 7.23-7.38 (м, 4H, Ar-H), 7.44-7.60 (м, 10H, Ar-H), 7.63-7.68 (м, 2H, Ar-H), 7.70-7.76 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{31}P (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 31.98 (д, $^3J_{\text{PP}} = 24.0$ Гц), 32.94 (д, $^3J_{\text{PP}} = 24.1$ Гц). Найдено, (%): C, 71.04; H, 6.01; N, 3.12; P, 13.00. Вычислено, $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{P}_2$ (%): C, 71.33; H, 5.77; N, 2.97; P, 13.14. Масс-спектр (ESI-MS): 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 495 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



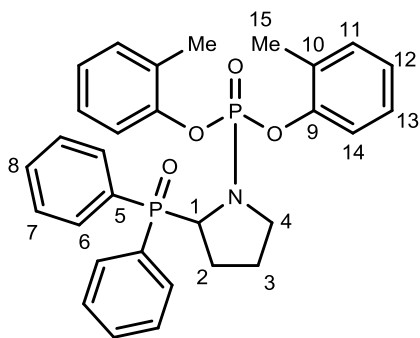
1-[Бис(хлорметил)фосфорил]-2-дифенил-фосфорилпирролидин (606).

Выход 0.30 г (48%), метод А. Т. пл. 115-116°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1346, 1430, 1597, 2746, 2884. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 1.85-2.03 (м, 4H, CH_2), 3.14-3.23 (м, 1H, CH_2), 3.27-3.32 (м, 1H, CH_2), 3.62-3.74 (м, 4H, CH_2), 4.77-4.86 (м, 1H, CH), 7.56-7.72 (м, 6H, Ar-H), 7.82-7.90 (м, 2H, Ar-H), 7.94-8.03 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{31}P (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 28.66 (д, $^3J_{\text{PP}} = 22.1$ Гц), 38.64 (д, $^3J_{\text{PP}} = 22.2$ Гц). Найдено, (%): C, 52.16; H, 5.20; Cl, 16.89; N, 3.45; P, 14.98. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}_2$ (%): C, 51.94; H, 5.09; Cl, 17.03; N, 3.37; P, 14.88. Масс-спектр (ESI-MS): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Дифенил-(2-(дифенилфосфорил)пирролидин-1-ил)фосфонат (61v).

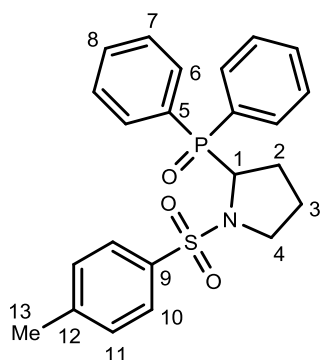
Выход 0.62 г (82%), метод А. Т. пл. 103-105°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1348, 1441, 1598, 2758, 2863. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 1.62-1.76 (м, 1H, CH_2), 1.84-1.99 (м, 3H, CH_2), 3.13-3.21 (м, 1H, CH_2), 3.23-3.37 (м, 1H, CH_2), 4.74-4.88 (м, 1H, CH_2), 7.06-7.42 (м, 2H, Ar-H), 7.48-7.69 (м, 10H, Ar-H), 7.79-7.92 (м, 4H, Ar-H), 7.97-8.12 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{31}P (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): -1.37 (д, $^3J_{\text{PP}} = 17.2$ Гц), 30.81 (д, $^3J_{\text{PP}} = 17.1$ Гц). Найдено, (%): C, 66.99; H, 5.49; N, 2.91; P, 12.46. Вычислено, $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{P}_2$ (%): C, 66.80; H, 5.41; N, 2.78; P, 12.30. Масс-спектр (ESI-MS): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Ди-о-толил (2-(дифенилфосфорил)пирролидин-1-ил)фосфонат (61г).

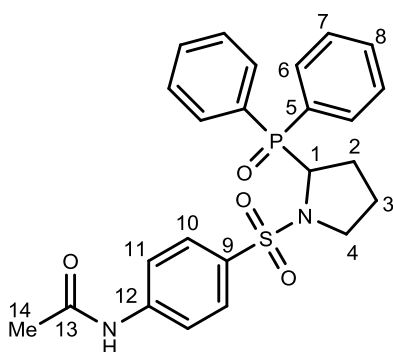
Выход 0.53 г (67%), метод А. Т. пл. 98-99°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1228, 1439, 1587, 1822. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 1.75-1.82 (м, 1H, CH_2), 1.98-2.08 (м, 3H, CH_2), 2.04 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3), 3.29-3.39 (м, 1H, CH_2), 3.54-3.63 (м, 1H, CH_2), 5.09-5.20 (м, 1H, CH), 6.72-6.78 (м, 1H, Ar-H), 6.92-6.99 (м, 1H, Ar-H), 7.00-7.04 (м, 1H, Ar-H), 7.05-7.11 (м, 1H, Ar-H), 7.14-7.18 (м, 2H, Ar-H), 7.19-7.25 (м, 2H, Ar-H), 7.33-7.39 (м, 2H, Ar-H), 7.40-7.47 (м, 1H, Ar-H), 7.49-7.56 (м, 3H, Ar-H),

7.84-7.97 (м, 4Н, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 16.21 (C^{15}), 25.37 (C^3), 26.98 (C^2), 48.48 (C^4), 57.89 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 83.1$ Гц), 119.90 (д, C^{14} , $^3J_{\text{CP}} = 57.3$ Гц), 125.13 (д, C^{12} , $^5J_{\text{CP}} = 5.4$ Гц), 127.37 (д, C^{13} , $^4J_{\text{CP}} = 33.2$ Гц), 128.44 (д, C^{10} , C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.5$ Гц), 129.20 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 10.3$ Гц), 131.26 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 8.5$ Гц), 132.08 (д, C^{11} , $^4J_{\text{CP}} = 9.2$ Гц), 133.26 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 90.1$ Гц), 149.35 (д, C^9 , $^2J_{\text{CP}} = 61.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 0.79 (д, $^3J_{\text{PP}} = 21.3$ Гц), 32.79 (д, $^3J_{\text{PP}} = 21.4$ Гц). Найдено, (%): 67.56; Н, 5.99; N, 2.63; P, 11.87. Вычислено, $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{P}_2$ (%): С, 67.79; Н, 5.88; N, 2.64; P, 11.65. Масс-спектр (MALDI): 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 554 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Дифенил(1-тозилпирролидин-2-ил)фосфиноксид (62a). Выход 0.43 г (67%), метод Б. Т. пл. 166-167°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1153, 1321, 1438, 1596. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.03-1.15 (м, 1Н, CH_2), 1.48-1.64 (м, 1Н, CH_2), 1.70-1.86 (м, 2Н, CH_2), 2.39 (с, 3Н, CH_3), 3.22-3.32 (м, 1Н, CH_2), 3.37-3.45 (м, 1Н, CH_2), 5.13-5.21 (м, 1Н, CH), 7.38 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.49-7.62 (м, 6Н, Ar-H), 7.73 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.88-8.00

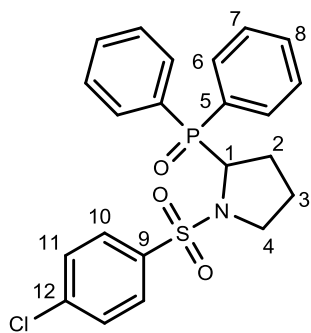
(м, 4Н, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.46 (C^{13}), 24.35 (C^3), 26.04 (C^2), 49.97 (C^4), 58.60 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 84.7$ Гц), 128.05 (C^{10}), 128.58 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.7$ Гц), 129.21 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 11.0$ Гц), 130.31 (C^{11}), 131.44 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 8.5$ Гц), 132.11 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 9.8$ Гц), 135.41 (C^9), 144.20 (C^{12}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 32.00. Найдено, (%): С, 64.71; Н, 5.64; N, 3.59; P, 7.54; S, 7.29. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{PS}$ (%): С, 64.93; Н, 5.69; N, 3.29; P, 7.28; S, 7.53. Масс-спектр (MALDI): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



N-(4-((2-(дифенилфосфорил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (62b). Выход 0.60 г (86%), метод Б. Т. пл. 120°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1156, 1349, 1438, 1591, 1699, 2875, 3050. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.05-1.11 (м, 1Н, CH_2), 1.49-1.60 (м, 1Н, CH_2), 1.68-1.82 (м, 2Н, CH_2), 2.09 (с, 3Н, CH_3), 3.22-3.30 (м, 1Н, CH_2), 3.36-3.44 (м, 1Н, CH_2), 5.05-5.14 (м, 1Н, CH), 7.49-7.62

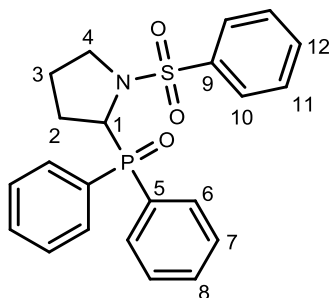
(м, 6Н, Ar-H), 7.74-7.81 (м, 4Н, Ar-H), 7.87-7.98 (м, 4Н, Ar-H), 10.37 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 24.35 (C^3), 24.65 (C^{14}), 26.05 (C^2), 50.01 (C^4), 58.66 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 85.1$ Гц), 119.11 (C^{11}), 128.60 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц), 129.23 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 11.0$ Гц), 131.47 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 8.0$ Гц), 131.66 (C^{10}), 132.24 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 45.0$ Гц), 132.39 (C^9), 144.10 (C^{12}), 169.59 (C^{13}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 31.10. Найдено,

(%): C, 61.77; H, 5.65; N, 5.72; P, 6.89; S, 6.62. Вычислено, $C_{24}H_{25}N_2O_4PS$ (%): C, 61.53; H, 5.38; N, 5.98; P, 6.61; S, 6.84. Масс-спектр (MALDI): 469 $[M+H]^+$, 491 $[M+Na]^+$.



Дифенил(1-((4-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)фосфиноксид (62в). Выход 0.42 г (63%), метод Б. Т. пл. 167-168°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1155, 1324, 1438, 1582. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 1.11-1.21 (м, 1H, CH_2), 1.56-1.69 (м, 1H, CH_2), 1.76-1.88 (м, 2H, CH_2), 3.25-3.33 (м, 1H, CH_2), 3.35-3.43 (м, 1H, CH_2), 5.14-5.23 (м, 1H, CH), 7.48-7.53 (м, 2H, Ar-H), 7.54-7.61 (м, 4H, Ar-H), 7.63 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.6$ Гц), 7.85

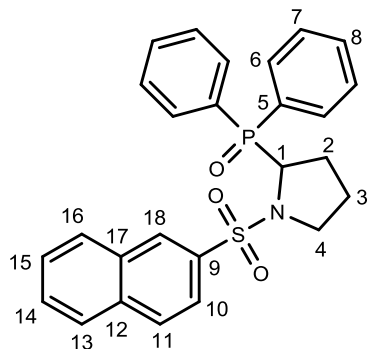
(д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.6$ Гц), 7.83-7.92 (м, 2H, Ar-H), 7.94-8.00 (м, 2H, Ar-H); Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 24.47 (C^3), 26.22 (C^2), 50.08 (C^4), 58.73 (д, C^1 , $^1J_{CP} = 84.2$ Гц), 128.63 (д, C^7 , $^3J_{CP} = 11.4$ Гц), 129.24 (д, C^6 , $^2J_{CP} = 10.8$ Гц), 129.92 (C^{10}), 130.01 (C^{11}), 131.46 (д, C^8 , $^4J_{CP} = 8.9$ Гц), 132.35 (д, C^5 , $^1J_{CP} = 29.7$ Гц), 137.24 (C^{12}), 138.80 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 31.04. Найдено, (%): C, 59.27; H, 4.49; Cl, 7.70; N, 3.44; P, 6.75. Вычислено, $C_{22}H_{21}ClNO_3PS$ (%): C, 59.26; H, 4.75; Cl, 7.95; N, 3.14; P, 6.95; S, 7.19. Масс-спектр (MALDI): 446 $[M+H]^+$, 468 $[M+Na]^+$.



Дифенил(1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)фосфиноксид (62г). Выход 0.19 г (30%), метод Б. Т. пл. 138°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1159, 1349, 1438, 1590. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 0.98-1.11 (м, 1H, CH_2), 1.48-1.62 (м, 1H, CH_2), 1.68-1.84 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.32 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.45 (м, 1H, CH_2), 5.15-5.21 (м, 1H, CH), 7.44-7.49 (м, 2H, Ar-H), 7.50-7.64

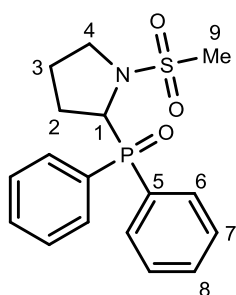
(м, 9H, Ar-H), 7.69 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 7.71-7.77 (м, 2H, Ar-H), 7.84 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 7.88-7.93 (м, 2H, Ar-H), 7.94-7.99 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 24.25 (C^3), 26.06 (C^2), 50.04 (C^4), 58.66 (д, C^1 , $^1J_{CP} = 84.8$ Гц), 128.00 (C^{10}), 128.62 (д, C^7 , $^3J_{CP} = 11.6$ Гц), 128.69 (д, C^6 , $^2J_{CP} = 12.6$ Гц), 129.90 (C^{11}), 131.39 (д, C^5 , $^1J_{CP} = 10.3$ Гц), 131.89 (C^{12}), 132.12 (д, C^8 , $^4J_{CP} = 9.1$ Гц), 138.31 (C^9). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9

МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 31.98. Найдено, (%): C, 64.52; H, 5.66; N, 3.68; P, 7.78; S, 7.54. Вычислено, $C_{22}H_{22}NO_3PS$ (%): C, 64.22; H, 5.39; N, 3.40; P, 7.53; S, 7.79. Масс-спектр (MALDI): 412 $[M+H]^+$, 434 $[M+Na]^+$.



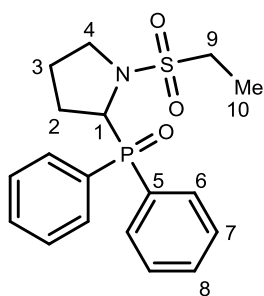
Дифенил(1-(нафталин-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)фосфиноксид (62д). Выход 0.36 г (52%), метод Б. Т. пл. 136-137°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1124, 1317, 1437, 1590.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.02-1.12 (м, 1H, CH_2), 1.53-1.65 (м, 1H, CH_2), 1.71-1.84 (м, 2H, CH_2), 3.25-3.33 (м, 1H, CH_2), 3.50-3.56 (м, 1H, CH_2), 5.24-5.35 (м, 1H, CH), 7.48-7.53 (м, 2H, Ar-H), 7.55-7.63 (м, 4H, Ar-H), 7.67-7.74 (м, 2H, Ar-H), 7.83 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.90-7.95 (м, 2H, Ar-H), 7.96-8.01 (м, 2H, Ar-H), 8.05 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 8.09 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.15 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.49 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.46 (C^3), 26.19 (C^2), 50.06 (C^4), 58.74 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 84.6$ Гц), 123.30 (C^{10}), 128.15 (C^{18}), 128.31 (C^{14} , C^{15}), 128.68 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.3$ Гц), 129.22 (C^{13}), 129.31 (C^{16}), 129.56 (C^{11}), 129.89 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 15.5$ Гц), 132.13 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 9.4$ Гц), 132.34 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 29.7$ Гц), 132.79 (C^{17}), 134.93 (C^9), 135.47 (C^{12}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 32.10. Найдено, (%): C, 67.92; H, 5.51; N, 3.28; P, 6.96; C, 6.69. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{PS}$ (%): C, 67.66; H, 5.24; N, 3.03; P, 6.71; C, 6.95. Масс-спектр (MALDI): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Дифенил(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)фосфиноксид (62е).

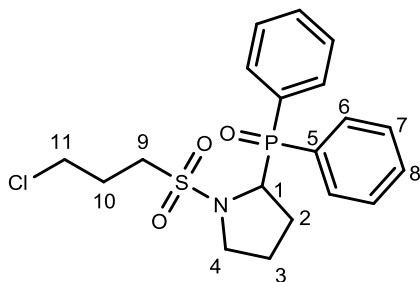
Выход 0.34 г (65%), метод Б. Т. пл. 169°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1157, 1341, 1438, 1591. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.79-1.89 (м, 1H, CH_2), 1.91-2.02 (м, 2H, CH_2), 2.06-2.19 (м, 1H, CH_2), 2.77 (с, 3H, CH_3), 3.20-3.29 (м, 1H, CH_2), 3.52-3.60 (м, 1H, CH_2), 5.00-5.09 (м, 1H, CH), 7.44-7.49 (м, 2H, Ar-H), 7.51-7.62 (м, 4H, Ar-H), 7.79-7.85 (м, 2H, Ar-H), 7.89-7.95 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.02 (C^3), 26.72 (C^2), 36.76 (C^9), 50.03 (C^4), 58.32 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 85.5$ Гц), 128.57 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц), 129.23 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 10.8$ Гц), 132.07 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 8.8$ Гц), 132.28 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 33.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.66. Найдено, (%): C, 58.64; H, 5.80; N, 3.89; P, 8.73; C, 9.45. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PS}$ (%): C, 58.44; H, 5.77; N, 4.01; P, 8.87; C, 9.18. Масс-спектр (MALDI): 372 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Дифенил(1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)фосфиноксид (62ж).

Выход 0.36 г (67%), метод Б. Т. пл. 176-178°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1146, 1332, 1438, 1592. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.96 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.74-1.81 (м, 1H, CH_2), 1.91-2.02 (м, 2H, CH_2), 2.05-2.18 (м, 1H, CH_2), 2.62-2.72 (м, 1H, CH_2), 2.76-2.86 (м, 1H, CH_2), 3.15-3.23 (м, 1H, CH_2), 3.57-3.63 (м, 1H, CH_2), 5.08-5.15 (м, 1H, CH), 7.46-7.52 (м, 2H, Ar-H), 7.53-7.62 (м, 4H, Ar-H), 7.82-7.87 (м, 2H, Ar-H), 7.89-7.94 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.87 (C^{10}), 25.50 (C^3), 26.71 (C^2), 45.09 (C^9), 50.08 (C^4), 57.79 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 85.4$ Гц), 128.69 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц), 129.27 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 10.8$ Гц), 131.99 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 8.8$ Гц), 132.34 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 20.6$ Гц).

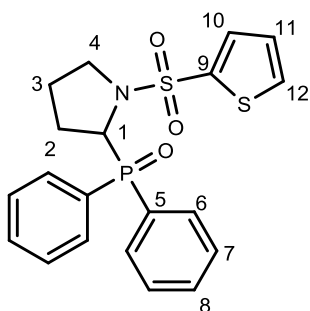
Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.39. Найдено, (%): С, 59.71; Н, 6.34; N, 3.58; Р, 8.79; С, 8.59. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{PS}$ (%): С, 59.49; Н, 6.10; N, 3.85; Р, 8.52; С, 8.82. Масс-спектр (MALDI): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 386 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Дифенил(1-((3-хлорпропил)сульфонил)пирролидин-2-ил)фосфиноксид (62з). Выход 0.25 г (41%), метод А. Т.

пл. 87-89°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1122, 1324, 1438, 1591. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.73-1.89 (м, 3H, CH_2), 1.92-2.03 (м, 2H, CH_2), 2.06-2.19 (м, 1H, CH_2), 2.85-2.92 (м, 1H, CH_2), 2.92-2.99 (м, 1H, CH_2), 3.20-

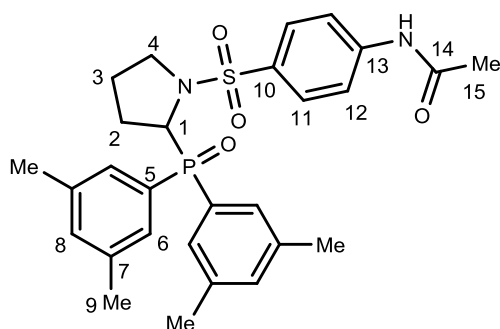
3.25 (м, 1H, CH_2), 3.52-3.57 (м, 1H, CH_2), 3.59-3.65 (м, 1H, CH_2), 5.11-5.20 (м, 1H, CH), 7.46-7.52 (м, 2H, Ar-H), 7.53-7.62 (м, 4H, Ar-H), 7.82-7.88 (м, 2H, Ar-H), 7.89-7.95 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.50 (C^{10}), 26.77 (C^3), 26.81 (C^2), 43.58 (C^{11}), 48.21 (C^9), 50.13 (C^4), 57.73 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 84.8$ Гц), 128.74 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.5$ Гц), 129.28 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 10.9$ Гц), 131.99 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 9.0$ Гц), 132.39 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 17.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 31.71. Найдено, (%): С, 55.66; Н, 5.42; Cl, 8.84; N, 3.67; Р, 7.77. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3\text{PS}$ (%): С, 55.41; Н, 5.63; Cl, 8.61; N, 3.40; Р, 7.52. Масс-спектр (MALDI): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Дифенил(1-(тиофен-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)фосфиноксид (62и). Выход 0.31 г (50%), метод А. Т. пл. 194°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1155, 1186, 1438, 1591. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.09-1.21 (м, 1H, CH_2), 1.46-1.61 (м, 1H, CH_2), 1.77-1.88 (м, 2H, CH_2), 3.33-3.37 (м, 1H, CH_2), 3.47-3.53 (м, 1H, CH_2), 4.97-5.07 (м, 1H, CH), 7.26 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, CH),

7.49-7.53 (м, 2H, Ar-H), 7.54-7.62 (м, 4H, Ar-H), 7.85 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, CH), 7.87-7.93 (м, 2H, Ar-H), 7.94-7.98 (м, 2H, Ar-H), 8.03 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц, CH); Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.33 (C^3), 26.20 (C^2), 50.41 (C^4), 59.03 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 84.6$ Гц), 128.63 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.7$ Гц), 128.96 (C^{12}), 129.29 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 11.1$ Гц), 132.12 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 8.8$ Гц), 132.41 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 32.3$ Гц), 133.80 (C^9), 134.64 (C^{10}), 137.55 (C^{11}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 31.14. Найдено, (%): С, 57.82; Н, 4.57; N, 3.64; Р, 7.63; С,



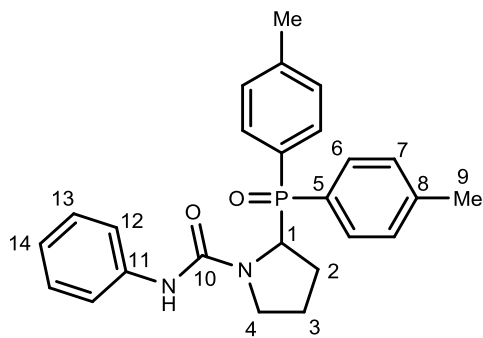
15.63. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PS}_2$ (%): С, 57.54; Н, 4.83; N, 3.36; Р, 7.42; С, 15.36. Масс-спектр (MALDI): 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

N-(4-((2-(бис(3,5-диметилфенил)фосфорил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (62к).

Выход 0.46 г (58%), метод А. Т. пл. 257-258°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1127, 1324, 1592, 1699, 2872, 3053. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.09-1.14 (м, 1H, CH_2), 1.53-1.58 (м, 1H, CH_2), 1.69-1.82 (м, 2H, CH_2), 2.09 (с, 3H, CH_3), 2.31 (с, 6H, CH_3), 2.32 (с, 6H, CH_3), 3.18-3.26 (м, 1H, CH_2), 3.40-3.45 (м, 1H, CH_2), 5.04-5.15 (м, 1H, CH), 7.17 (д, 2H, Ar-H, $J = 7.7$ Гц), 7.45-7.57 (м, 4H, Ar-H), 7.70 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.75 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 10.38 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.36 (д, C^9 , $^4J_{\text{CP}} = 9.4$ Гц), 24.41 (C^3), 24.63 (C^{15}), 25.96 (C^2), 49.91 (C^4), 58.48 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 84.7$ Гц), 119.03 (C^{12}), 128.81 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 8.2$ Гц), 129.11 (C^{11}), 129.66 (д, C^8 , $^4J_{\text{CP}} = 8.6$ Гц), 132.07 (C^{10}), 133.47 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 33.1$ Гц), 138.50 (д, C^7 , $^1J_{\text{CP}} = 11.5$ Гц), 144.01 (C^{13}), 169.59 (C^{14}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 31.57. Найдено, (%): C, 64.11; H, 6.34; N, 5.34; P, 5.90; С, 6.11. Вычислено, $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (%): C, 64.10; H, 6.34; N, 5.34; P, 5.90; C, 6.11. Масс-спектр (MALDI): 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

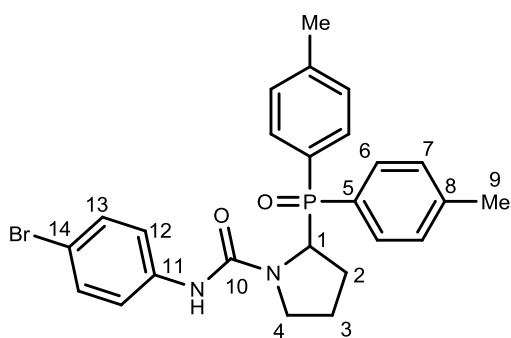
Общий способ получения 2-(ди-*p*-толилфосфорил)пирролидинов 63.

К раствору мочевины **2** (1.78 ммоль) и ди-*p*-толилфосфин оксида (1.78 ммоль) в сухом хлороформе (10 мл) добавляют 0.1 мл (1.78 ммоль) ацетилхлорид. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем удаляют растворитель, остаток тщательно промывают диэтиловым эфиром (3x10 мл) и сушат в вакууме до получения целевого соединения в виде белого твердого вещества.



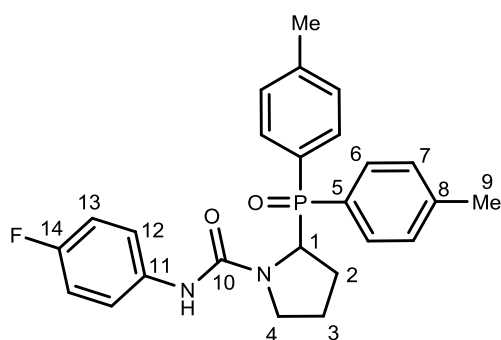
2-(Ди-*p*-толилфосфорил)-*N*-фенилпирролидин-1-карбоксамид (63а).

Выход 0.31 г (42%). Т. пл. 165-167°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1338, 1442, 1547, 1664, 3023, 3248. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.70-1.79 (м, 2H, CH_2), 1.97-2.06 (м, 1H, CH_2), 2.10-2.16 (м, 1H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.13-3.22 (м, 1H, CH_2), 3.51-3.59 (м, 1H, CH_2), 5.11-5.17 (м, 1H, CH), 6.91 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.17-7.22 (м, 2H, Ar-H), 7.25-7.30 (м, 4H, Ar-H), 7.36-7.40 (м, 2H, Ar-H), 7.68 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц), 7.74 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц), 9.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.56 (д, C^3 , $^3J_{\text{CP}} = 9.2$ Гц), 24.48 (C^9), 27.17 (C^2), 47.90 (C^4), 57.25 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 82.1$ Гц), 119.68 (C^{12}), 122.15 (C^{14}), 129.08 (C^{13}), 129.42 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 11.5$ Гц), 129.80 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.1$ Гц), 131.82 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 9.5$ Гц), 140.70 (C^{11}), 142.34 (C^8), 155.50 (C^{10}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 33.00. Найдено, (%): C, 71.53; H, 6.73; N, 6.89; P, 7.22. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 71.75; H, 6.50; N, 6.69; P, 7.40. Масс-спектр (ESI-MS): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



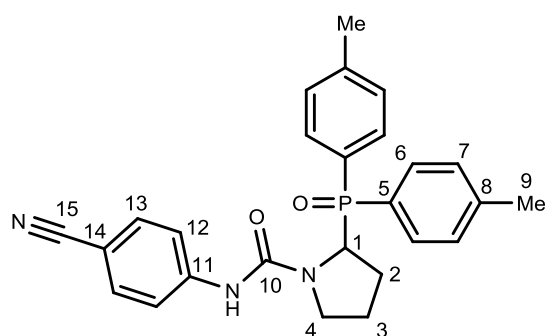
***N*-(4-Бромфенил)-2-(ди-*p*-толилфосфорил)пирролидин-1-карбоксамид (63б).** Выход 0.54 г (61%). Т. пл. 201-203°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1333, 1445, 1538, 1590, 1668, 3053, 3248. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.73-1.81 (м, 2H, CH_2), 1.98-2.05 (м, 1H, CH_2), 2.07-2.17 (м, 1H, CH_2), 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.17-3.23

(м, 1H, CH_2), 3.50-3.56 (м, 1H, CH_2), 5.11-5.16 (м, 1H, CH), 7.24-7.27 (м, 4H, Ar-H), 7.35-7.40 (м, 4H, Ar-H), 7.63-7.67 (м, 2H, Ar-H), 7.72-7.77 (м, 2H, Ar-H), 9.07 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.54 (д, C^3 , $^3J_{\text{CP}} = 12.1$ Гц), 24.48 (C^9), 27.12 (C^2), 47.85 (C^4), 57.20 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 82.6$ Гц), 113.58 (C^{12}), 122.15 (C^{14}), 129.41 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 11.7$ Гц), 129.82 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.3$ Гц), 131.50 (C^{13}), 131.76 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 9.4$ Гц), 140.12 (C^{11}), 142.33 (C^8), 155.10 (C^{10}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 36.99. Найдено, (%): C, 60.56; H, 6.12; Br, 16.19; N, 5.87; P, 6.44. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 60.37; H, 5.27; Br, 16.07; N, 5.63; P, 6.23. Масс-спектр (ESI-MS): 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-(Ди-*p*-толилфосфорил)-*N*-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксамид (63в). Выход 0.38 г (49%). Т. пл. 163-165°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1339, 1449, 1509, 1556, 1667, 3065, 3257. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.74-1.83 (м, 2H, CH_2), 1.99-2.14 (м, 2H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.16-3.24 (м, 1H, CH_2), 3.49-3.56 (м, 1H, CH_2),

5.01-5.15 (м, 1H, CH), 7.00-7.04 (м, 2H, Ar-H), 7.24-7.28 (м, 4H, Ar-H), 7.37-7.41 (м, 2H, Ar-H), 7.63-7.68 (м, 2H, Ar-H), 7.72-7.78 (м, 2H, Ar-H), 8.93 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.54 (д, C^3 , $^3J_{\text{CP}} = 10.8$ Гц), 24.53 (C^9), 27.07 (C^2), 47.82 (C^4), 57.21 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 81.8$ Гц), 115.23 (д, C^{13} , $^2J_{\text{CF}} = 22.1$ Гц), 121.40 (д, C^{12} , $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Гц), 129.37 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 11.6$ Гц), 129.80 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.1$ Гц), 131.79 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 9.4$ Гц), 136.97 (C^{11}), 142.28 (C^8), 155.40 (C^{10}), 157.79 (д, C^{14} , $^1J_{\text{CF}} = 238.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 32.84. Найдено, (%): C, 68.54; H, 6.23; F, 4.57; N, 6.23; P,



7.33. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 68.80; H, 6.00; F, 4.35; N, 6.42; P, 7.10. Масс-спектр (ESI-MS): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

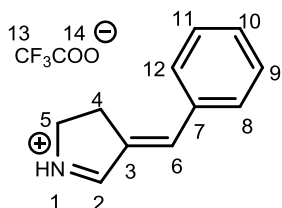
***N*-(4-Цианофенил)-2-(ди-*p*-толилфосфорил)пирролидин-1-карбоксамид (63д).** Выход 0.44

г (56%). Т. пл. 199-201°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1339, 1446, 1529, 1594, 1673, 3098, 3241. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.73-1.85 (м, 2H, CH_2), 1.98-2.05 (м, 1H, CH_2), 2.09-2.18 (м, 1H, CH_2), 2.23 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.22-3.28 (м, 1H, CH_2), 3.52-3.58 (м, 1H, CH_2), 5.20-5.24 (м, 1H, CH), 7.20-7.25 (м, 2H, Ar-H), 7.37-7.40 (м, 2H, Ar-H), 7.44-7.48 (м, 2H, Ar-H), 7.61-7.65 (м, 4H, Ar-H), 7.74-7.78 (м, 2H, Ar-H), 9.46 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.53 (д, C^3 , $^3J_{\text{CP}} = 17.8$ Гц), 24.26 (C^9), 27.14 (C^2), 47.93 (C^4), 57.16 (д, C^1 , $^1J_{\text{CP}} = 81.0$ Гц), 103.38 (C^{14}), 119.08 (C^{15}), 119.74 (C^{12}), 129.43 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 11.7$ Гц), 129.86 (д, C^7 , $^3J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц), 131.71 (д, C^6 , $^2J_{\text{CP}} = 9.3$ Гц), 133.22 (C^{13}), 142.37 (C^8), 145.22 (C^{11}), 154.55 (C^{10}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 32.65. Найдено, (%): C, 70.20; H, 5.86; N, 9.59; P, 6.73. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ (%): C, 70.42; H, 5.91; N, 9.48; P, 6.98. Масс-спектр (ESI-MS): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общий метод синтеза 3-арилиден-1-пирролинов 64а-о.

Метод А. К раствору *N*-(4,4-диэтоксипентил)арилметанимина **8** (4.76 ммоль) в сухом хлороформе (5 мл) добавляют 0.54 г (4.76 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течении 6 часов. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр.), остаток промывают диэтиловым эфиром (2x20 мл), сушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. Продукт выделяют в виде трифторацетата **64•TFA**.

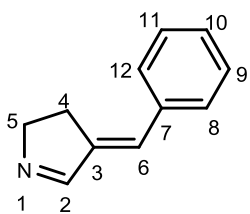
Метод Б. К раствору *N*-(4,4-диэтоксипентил)арилметанимина **8** (4.76 ммоль) в *o*-ксилоле (10 мл) добавляют 0.001 г (0.005 ммоль) *n*-толуолсульфоновую кислоту. Реакционную смесь кипятят в течении 40 часов. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр.). Продукт растворяют в хлороформе (20 мл) и встряхивают с раствором гидрокарбоната натрия (0.40 г, 4.76 ммоль) в 20 мл воды. Отделяют органический слой, растворитель удаляют в вакууме (20 торр.), остаток сушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. Продукт выделяли в виде имина **64**.



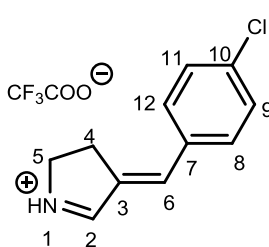
Трифторацетат (E)-4-бензилиден-3,4-дигидро-2H-пирролия (64а•TFA) получен по методу А. Выход 0.72 г (56%). Т. пл. 155-

156°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593, 2529, 2598. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 3.30-3.35 (м, 2H, CH_2), 4.32-4.38 (м, 2H, CH_2), 7.50-7.56 (м, 3H, Ar-H), 7.65-7.71 (м, 2H, Ar-H), 7.78 (уш с, 1H, CH), 8.87 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.82 (C^4), 54.01 (C^5), 116.81 (кв, C^{13} , $^1J_{\text{CF}} = 292.6$ Гц), 128.97 ($\text{C}^{8,12}$), 130.69 (C^{10}), 131.28 (C^6), 134.27 ($\text{C}^{9,11}$), 137.36 (C^3), 144.64 (C^7), 161.52 (кв, C^{14} , $^2J_{\text{CF}} = 34.7$ Гц), 173.88 (C^2). Найдено, (%): C, 57.58;

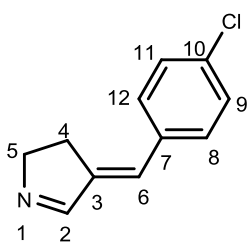
H, 4.43; N, 5.31. Вычислено, $C_{13}H_{12}F_3NO_2$ (%): C, 57.57; H, 4.46; N, 5.16. Масс-спектр (ESI-MS): 159 $[M-CF_3CO_2]^{+}$.



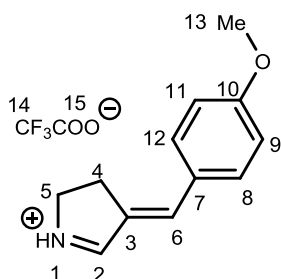
(E)-4-бензилиден-3,4-дигидро-2H-пиррол (64a) получен по методу Б. Выход 0.39 г (52%). Т. пл. 64-65°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1570. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 2.82-2.89 (м, 2H, CH_2), 4.11-4.17 (м, 2H, CH_2), 6.96 (т, 1H, CH, $^3J_{HH}$ 2.8 Гц), 7.31 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$ = 7.4 Гц), 7.40 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц), 7.50 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 27.36 (C^4), 61.09 (C^5), 127.99 (C^{10}), 128.51 ($C^{9,11}$), 128.51 (C^6), 128.73 ($C^{8,12}$), 136.53 (C^3), 143.01 (C^7), 169.01 (C^2). Найдено, (%): C, 84.20; H, 6.95; N, 9.11. Вычислено, $C_{11}H_{11}N$ (%): C, 84.04; H, 7.05; N, 8.91. Масс-спектр (ESI-MS): 158 $[M+H]^{+}$.



Трифторацетат (E)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64b•TFA) получен по методу А. Выход 0.58 г (40%). Т. пл. 155-156°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1562, 2523, 2601. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 3.25-3.30 (м, 2H, CH_2), 4.40-4.44 (м, 2H, CH_2), 7.57 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$ = 8.6 Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$ = 8.6 Гц), 7.71 (уш с, 1H, CH), 8.84 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.85 (C^4), 54.58 (C^5), 125.01 (C^3), 129.15 ($C^{8,12}$), 131.88 ($C^{9,11}$), 133.05 (C^6), 138.33 (C^{10}), 141.95 (C^7), 173.52 (C^2). Найдено, (%): C, 50.88; H, 3.80; Cl, 11.71; N, 4.79. Вычислено, $C_{13}H_{11}ClF_3NO_2$ (%): C, 51.08; H, 3.63; Cl, 11.60; N, 4.58. Масс-спектр (ESI-MS): 193 $[M-CF_3CO_2]^{+}$.

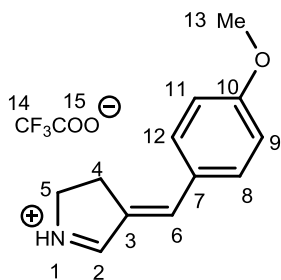


(E)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пиррол (64b) получен по методу Б. Выход 0.65 г (71%). Т. пл. 71-73°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 2.64-2.79 (м, 2H, CH_2), 4.05-4.11 (м, 2H, CH_2), 6.77-6.79 (м, 1H, CH), 7.28 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$ = 8.5 Гц), 7.46 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$ = 8.5 Гц), 7.83 (т, 1H, CH, $^3J_{HH}$ = 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 27.47 (C^4), 61.35 (C^5), 121.78 (C^3), 126.96 ($C^{8,12}$), 130.32 ($C^{9,11}$), 131.56 (C^6), 135.55 (C^{10}), 143.76 (C^7), 168.70 (C^2). Найдено, (%): C, 68.91; H, 5.28; Cl, 18.51; N, 7.29. Вычислено, $C_{11}H_{10}ClN$ (%): C, 68.94; H, 5.26; Cl, 18.50; N, 7.31. Масс-спектр (ESI-MS): 193 $[M-CF_3CO_2]^{+}$.



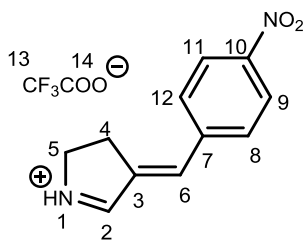
Трифторацетат (E)-4-(4-метоксибензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64v•TFA) получен по методу А. Выход 0.71 г (50%). Т. пл. 110-111°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1597, 2514, 2623. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 3.30-3.36 (м, 2H, CH_2), 3.91 (с,

3H, CH₃), 4.31-4.39 (м, 2H, CH₂), 7.12 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.76 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.6 Гц), 8.83 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 25.77 (C⁴), 53.38 (C⁵), 54.76 (C¹³), 114.60 (C¹⁰), 116.81 (кв, C¹⁴, ¹J_{CF} = 293.1 Гц), 127.00 (C³), 133.19 (C^{9,11}), 134.21 (C⁶), 145.38 (C⁷), 161.54 (кв, C¹⁵, ²J_{CF} = 34.5 Гц), 162.92 (C^{8,12}), 173.48 (C²). Найдено, (%): C, 55.61; H, 4.91; N, 4.77. Вычислено, C₁₄H₁₄F₃NO₃ (%): C, 55.82; H, 4.68; N, 4.58. Масс-спектр (ESI-MS): 189 [M-CF₃CO₂]⁺.



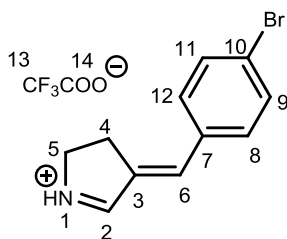
(E)-4-(4-метоксибензилиден)-3,4-дигидро-2H-пиррол (64в)

получен по методу Б. Выход 0.83 г (94%). Т. пл. 79-80°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 2.63-2.77 (м, 2H, CH₂), 3.01 (с, 3H, CH₃), 4.06-4.13 (м, 2H, CH₂), 6.74-6.79 (м, 1H, CH), 7.24 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.41 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.78 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 26.74 (C⁴), 60.53 (C⁵), 71.03 (C¹³), 122.87 (C³), 126.69 (C¹⁰), 130.10 (C^{9,11}), 131.44 (C⁶), 133.61 (C^{8,12}), 144.67 (C⁷), 165.05 (C²). Найдено, (%): C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48. Вычислено, C₁₂H₁₄NO (%): C, 76.89; H, 7.17; N, 7.39. Масс-спектр (ESI-MS): 188 [M+H]⁺.



Трифторацетат (E)-4-(4-нитробензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64г·ТФА)

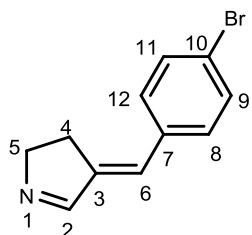
получен по методу А. Выход 0.55 г (37%). Т. пл. 131-133°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1587, 2342. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD : ДМСО-d₆ = 9 : 1, δ, м.д.): 3.28-3.37 (м, 2H, CH₂), 4.37-4.44 (м, 2H, CH₂), 7.70 (уш с, 1H, CH), 7.91 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 8.37 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 8.81 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD : ДМСО-d₆ = 9 : 1, δ, м.д.): 26.39 (C⁴), 56.19 (C⁵), 116.88 (кв, C¹³, ¹J_{CF} = 294.2 Гц), 123.56 (C³), 123.80 (C^{9,11}), 130.89 (C^{8,12}), 137.40 (C⁶), 142.79 (C⁷), 148.17 (C¹⁰), 161.2 (кв, C¹⁴, ²J_{CF} = 34.5 Гц), 172.65 (C²). Найдено, (%): C, 49.53; H, 3.73; N, 9.02. Вычислено, C₁₃H₁₁F₃N₂O₄ (%): C, 49.38; H, 3.51; N, 8.86. Масс-спектр (ESI-MS): 204 [M-CF₃CO₂]⁺.



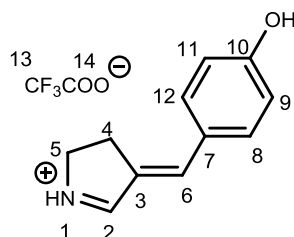
Трифторацетат (E)-4-(4-бромбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (E-64д·ТФА)

получен по методу А. Выход 0.43 г (26%). Т. пл. 172-173°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1596, 2536, 2617. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 3.28-3.38 (м, 2H, CH₂), 4.33-4.42 (м, 2H, CH₂), 7.60 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.71 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.72 (уш с, 1H, CH), 8.90 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 25.80 (C⁴), 54.23 (C⁵), 116.79 (кв, C¹³, ¹J_{CF} = 292.8 Гц), 125.56 (C³), 132.07 (C^{8,12}), 132.21 (C^{9,11}), 133.31 (C⁶), 138.19 (C¹⁰), 142.78 (C⁷), 161.49 (кв, C¹⁴, ²J_{CF} = 34.7 Гц),

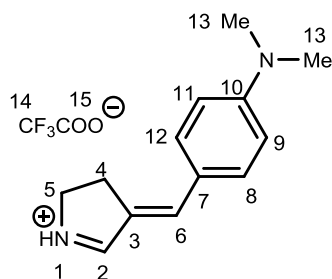
173.75 (C²). Найдено, (%): C, 44.73; H, 3.09; Br, 22.96; N, 3.91. Вычислено, C₁₃H₁₁BrF₃NO₂ (%): C, 44.73; H, 3.09; Br, 22.96; N, 3.91. Масс-спектр (ESI-MS): 238 [M-CF₃CO₂]⁺.



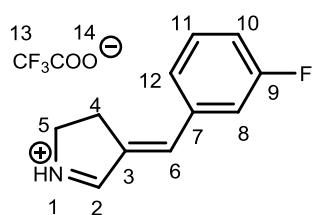
(E)-4-(4-бромбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пиррол (64д) получен по методу Б. Выход 0.76 г (68%). Т. пл. 77-78°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1598. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 2.83-2.89 (м, 2H, CH₂), 4.13-4.20 (м, 2H, CH₂), 6.95 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.8 Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.57 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.93 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 27.31 (C⁴), 61.16 (C⁵), 121.69 (C¹⁰), 127.10 (C⁶), 130.29 (C^{8,12}), 131.50 (C^{9,11}), 135.64 (C³), 143.85 (C⁷), 168.79 (C²). Найдено, (%): C, 56.11; H, 4.39; Br, 34.04; N, 5.76. Вычислено, C₁₁H₁₀BrNO (%): C, 55.96; H, 4.27; Br, 33.84; N, 5.93. Масс-спектр (ESI-MS): 237 [M+H]⁺.



Трифторацетат (E)-4-(4-гидроксибензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64е•ТФА) получен по методу А. Выход 0.96 г (70%). Т. пл. 152-153°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1580, 2453, 2578. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 3.26-3.31 (м, 2H, CH₂), 4.29-4.36 (м, 2H, CH₂), 6.76 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.60 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.72 (уш с, 1H, CH), 8.77 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 25.78 (C⁴), 53.24 (C⁵), 116.06 (C¹⁰), 125.85 (C³), 133.21 (C⁶), 133.56 (C^{9,11}), 145.93 (C^{8,12}), 161.60 (C⁷), 173.31 (C²). Найдено, (%): C, 54.41; H, 4.18; N, 4.90. Вычислено, C₁₃H₁₂F₃NO₃ (%): C, 54.36; H, 4.21; N, 4.88. Масс-спектр (ESI-MS): 193 [M-CF₃CO₂]⁺.

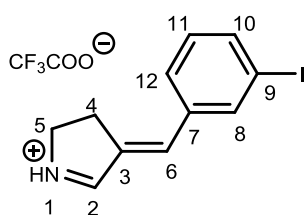


Трифторацетат (E)-4-(4-диметиламинобензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64ж•ТФА) получен по методу А. Выход 0.28 г (19%). Т. пл. 121-123°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1583, 2358. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 3.13 (с, 6H, CH₃), 3.27-3.38 (м, 2H, CH₂), 4.25-4.35 (м, 2H, CH₂), 6.87 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.59 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.68 (с, 1H, CH), 8.63 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 26.12 (C⁴), 38.71 (C¹³), 52.48 (C⁵), 111.76 (C¹⁰), 116.83 (кв, C¹⁴, ¹J_{CF} = 289.9 Гц), 121.93 (C³), 129.90 (C⁶), 133.82 (C⁷), 147.13 (C^{9,11}), 153.24 (C^{8,12}), 161.52 (кв, C¹⁵, ²J_{CF} = 34.3 Гц), 171.83 (C²). Найдено, (%): C, 57.11; H, 5.69; N, 9.12. Вычислено, C₁₅H₁₇F₃N₂O₂ (%): C, 57.32; H, 5.45; N, 8.91. Масс-спектр (ESI-MS): 202 [M-CF₃CO₂]⁺.



Трифторацетат (E)-4-(3-фторбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64з•ТФА) получен по методу А. Выход 0.58 г (42%). Т. пл. 121-123°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1582, 2462, 2600, 2806.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 2.52-2.59 (м, 2H, CH_2), 3.55-3.59 (м, 2H, CH_2), 6.47 (дт, 3H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Гц), 6.62 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Гц), 6.71 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 6.74-6.79 (м, 1H, Ar-H), 6.93 (уш с, 1H, CH), 8.10 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.00 (C^4), 53.61 (C^5), 115.69 (д, C^8 , $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ Гц), 115.98 (кв, C^{13} , $^1J_{\text{CF}} = 292.7$ Гц), 116.94 (д, C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Гц), 125.76 (C^3), 129.99 (д, C^{11} , $^2J_{\text{CF}} = 8.1$ Гц), 135.70 (д, C^7 , $^2J_{\text{CF}} = 7.6$ Гц), 138.14 (C^6), 141.59 (C^{12}), 160.70 (кв, C^{14} , $^2J_{\text{CF}} = 34.6$ Гц), 162.17 (д, C^9 , $^1J_{\text{CF}} = 246.2$ Гц), 172.96 (C^2). Найдено, (%): C, 54.17; H, 3.77; N, 4.95. Вычислено, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_2$ (%): C, 53.99; H, 3.83; N, 4.84. Масс-спектр (ESI-MS): 177 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^{+}$.

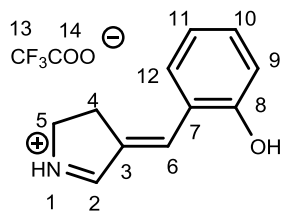


Трифторацетат (E)-4-(3-йодбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64и•TFA) получен по методу А. Выход 0.78 г (41%).

Т. пл. 134-136°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1570, 2428, 2528, 2586.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 3.28-3.31 (м, 2H, CH_2), 4.34-4.38 (м, 2H, CH_2), 7.32 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.62 (т, 1H,

CH, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц), 7.70 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.88 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 8.03 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.00 (C^4), 53.61 (C^5), 93.96 (C^9), 129.15 (C^3), 130.53 (C^6), 136.52 (C^{12}), 139.11 (C^{11}), 139.21 (C^7), 139.63 (C^8), 140.99 (C^{10}), 173.37 (C^2). Найдено, (%): C, 39.08; H, 2.95; N, 3.37. Вычислено, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{INO}_2$ (%): C, 39.32; H, 2.79; N, 3.53. Масс-спектр (ESI-MS): 285 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^{+}$.

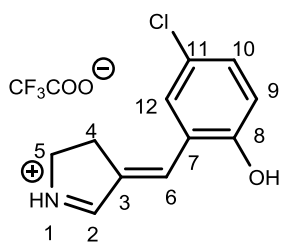


Трифторацетат (E)-4-(2-гидроксибензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64к•TFA) получен по методу А. Выход 0.26 г (19%). Т.

пл. 163-164°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1598, 2647, 2737, 3071.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 3.24-3.32 (м, 2H, CH_2), 4.29-4.38 (м, 2H, CH_2), 6.93-7.01 (м, 2H, Ar-H), 7.36 (т, 1H, Ar-H,

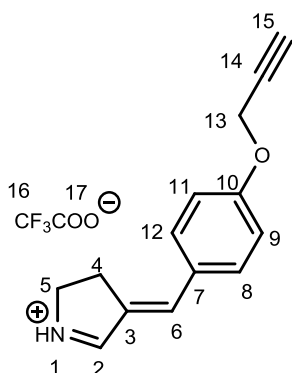
$^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.60 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 8.22 (с, 1H, CH), 8.87 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.81 (C^4), 53.60 (C^5), 115.71 (C^{10}), 116.85 (кв, C^{13} , $^1J_{\text{CF}} = 292.9$ Гц), 119.56 (C^{11}), 121.47 (C^3), 129.22 (C^{12}), 133.33 (C^9), 135.41 (C^7), 139.73 (C^6), 158.25 (C^8), 161.08 (кв, C^{14} , $^2J_{\text{CF}} = 34.6$ Гц), 173.79 (C^2). Найдено, (%): C, 54.15; H, 4.32; N, 5.01. Вычислено, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ (%): C, 54.36; H, 4.21; N, 4.88. Масс-спектр (ESI-MS): 175 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^{+}$.



Трифторацетат (E)-4-(2-гидрокси-5-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64л•TFA) получен по методу А. Выход

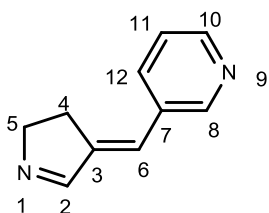
0.23 г (15%). Т. пл. 194-195°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1582, 2460, 2527, 2586. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 3.25-3.31 (м,

2H, CH₂), 4.33-4.38 (м, 2H, CH₂), 6.94 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.34 (дд, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц), 7.56 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 2.5 Гц), 8.07 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.6 Гц), 8.86 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 25.71 (C⁴), 54.26 (C⁵), 117.05 (C⁷), 122.86 (C⁹), 124.24 (C³), 128.13 (C¹²), 132.36 (C¹¹), 137.08 (C¹⁰), 137.17 (C⁶), 156.63 (C⁸), 173.65 (C²). Найдено, (%): C, 48.70; H, 3.24; Cl, 10.89; N, 4.19. Вычислено, C₁₃H₁₁ClF₃NO₃ (%): C, 48.54; H, 3.45; Cl, 11.02; N, 4.35. Масс-спектр (ESI-MS): 209 [M-CF₃CO₂]⁺.



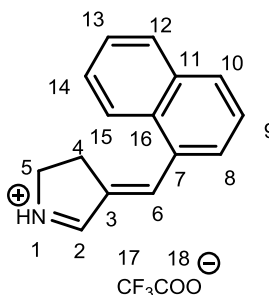
Трифторацетат (E)-4-(4-(пропаргилокси)бензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64м•ТФА) получен по методу А. Выход 0.66 г (43%). Т. пл. 92-93°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1594, 2637.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д.): 3.02 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.2 Гц), 3.31-3.39 (м, 2H, CH₂), 4.31-4.40 (м, 2H, CH₂), 4.86 (д, 2H, CH, ³J_{HH} = 2.2 Гц), 7.18 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.70 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.75 (уш с, 1H, CH), 8.83 (уш с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 25.80 (C⁴), 53.58 (C¹³), 55.53 (C⁵), 76.11 (C¹⁵), 77.67 (C¹⁴), 115.52 (C¹⁰), 116.89 (кв, C¹⁶, ¹J_{CF} = 299.9 Гц), 127.71 (C³), 132.98 (C⁹, C¹¹), 134.80 (C⁸, C¹²), 144.94 (C⁶), 160.66 (C⁷), 161.16 (кв, C¹⁷, ²J_{CF} = 34.6 Гц), 173.56 (C²). Найдено, (%): C, 58.86; H, 4.48; N, 4.21. Вычислено, C₁₃H₁₂F₃NO₃ (%): C, 59.08; H, 4.34; N, 4.31. Масс-спектр (ESI-MS): 213 [M-CF₃CO₂]⁺.



(E)-3-((2H-пиррол-4(3H)-илиден)метил)пиридин (64н) получен по

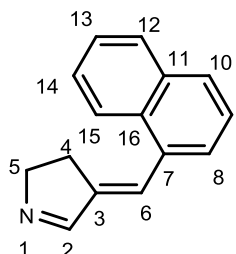
методу Б. Выход 0.63 г (84%). Т. пл. 162-163°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1598, 2445, 2524. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д.): 2.86-3.00 (м, 2H, CH₂), 4.15-4.27 (м, 2H, CH₂), 7.03 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 2.3 Гц), 7.47-7.53 (м, 1H, Ar-H), 7.99 (т, 2H, CH, ³J_{HH} = 2.3 Гц), 8.02 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 8.02 (дд, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 4.9 Гц, ⁴J_{HH} = 1.3 Гц), 8.69 (д, 1H, Ar-H, ⁴J_{HH} = 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 27.37 (C⁴), 61.29 (C⁵), 123.92 (C¹¹), 124.00 (C³), 133.17 (C⁶), 135.83 (C⁷), 145.84 (C¹²), 147.68 (C⁸), 149.32 (C¹⁰), 168.37 (C²). Найдено, (%): C, 76.16; H, 6.25; N, 17.97. Вычислено, C₁₀H₁₀N₂ (%): C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71. Масс-спектр (ESI-MS): 159 [M+H]⁺.



Трифторацетат ((E)-4-(нафтаден-1-ил-метилен)-3,4-дигидро-2H-пирролия (64о•ТФА) получен по методу А. Выход 0.48 г (31%). Т.

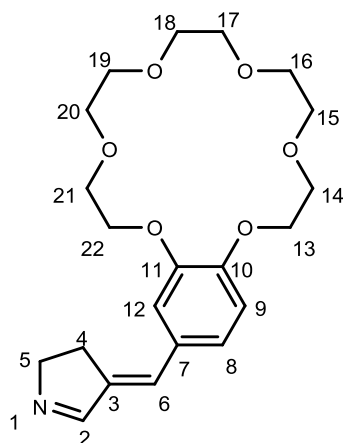
пл. 138-149°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1568, 2522, 2594. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д.): 3.34-3.38 (м, 2H, CH₂), 4.33-4.39 (м, 2H, CH₂), 7.60-7.70 (м, 3H, Ar-H), 7.93 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.2

Гц), 8.00 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 8.07 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.28 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.62 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц), 9.00 (т, 1H, CH, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.92 (C^4), 54.06 (C^5), 122.68 (C^9), 125.00 (C^8), 126.36 (C^3), 127.24 (C^{13}), 127.44 (C^{14}), 128.81 (C^{12}), 130.52 (C^{15}), 131.73 (C^{10}), 131.86 (C^6), 133.92 (C^{16}), 139.27 (C^{11}), 140.19 (C^7), 173.46 (C^2). Найдено, (%): C, 63.71; H, 3.23; N, 4.36. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ (%): C, 63.71; H, 3.23; N, 4.18. Масс-спектр (ESI-MS): 209 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^{+}$.



((E)-4-(нафтаден-1-илметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол (64o)

получен по методу Б. Выход 0.49 г (50%). Т. пл. 98-99°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.43-2.52 (м, 2H, CH_2), 4.73-4.99 (м, 2H, CH_2), 6.60-6.71 (м, 3H, Ar-H), 7.93 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.00 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.82 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.02 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.42 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц), 9.52 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 26.51 (C^4), 60.11 (C^5), 121.83 (C^9), 126.08 (C^8), 127.33 (C^3), 127.74 (C^{13}), 128.13 (C^{14}), 129.29 (C^{12}), 130.32 (C^{15}), 131.62 (C^{10}), 131.85 (C^6), 134.04 (C^{16}), 138.37 (C^{11}), 142.91 (C^7), 169.64 (C^2). Найдено, (%): C, 86.92; H, 6.32; N, 6.76. Вычислено, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$ (%): C, 87.00; H, 6.23; N, 6.82. Масс-спектр (ESI-MS): 209 $[\text{M}+\text{H}]$.

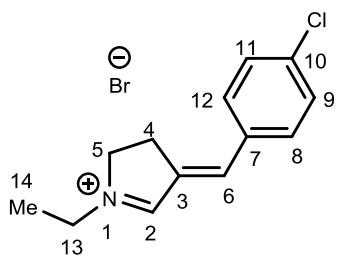


(E)-4-((2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-декагидробензо-[b][1,4,7,10,13,16]гексаоксациклооктадецин-18-ил)метил)-3,4-дигидро-2H-пиррола (66).

К раствору альдегида **60** (4.76 ммоль) в сухом бензоле (20 мл) добавляют 0.77 г (4.76 ммоль) 4,4-диэтоксипутан-1-амин. Реакционная смесь перемешивают при кипячении в течение 2 часов. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр.), осадок промывают диэтиловым эфиром (2x20 мл), высушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. Выход 1.81 г (97%). Т. пл. 112-113°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1580, 2453, 2533. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.85-2.91 (м, 2H, CH_2), 3.69-3.73 (м, 10H, CH_2), 3.75-3.77 (м, 4H, CH_2), 3.89-3.92 (м, 4H, CH_2), 4.18-4.21 (м, 4H, CH_2), 7.01 (д, 1H, Ar-H, 6.8 Гц), 7.03 (с, 1H, CH), 7.08 (д, 1H, Ar-H, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Гц), 7.12 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 8.10 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 26.91 (C^4), 59.37 (C^5), 68.44 (C^{13}), 68.58 (C^{22}), 69.17 (C^{14}), 69.28 (C^{21}), 70.08 ($\text{C}^{16,17,18,19}$), 70.26 (C^{15}), 70.31 (C^{20}), 112.94 (C^8), 114.27 (C^{11}), 123.34 (C^{12}), 129.56 (C^3), 131.75 (C^6), 139.76 (C^7), 148.42 (C^9), 149.48 (C^{10}), 170.02 (C^2). Найдено, (%): C, 64.15; H, 7.64; N, 3.79. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (%): C, 64.43; H, 7.47; N, 3.58. Масс-спектр (ESI-MS): 392 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

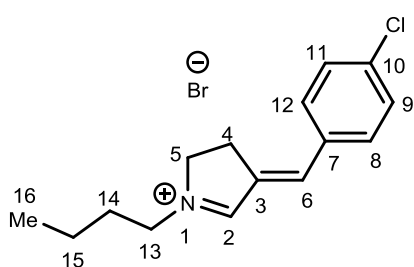
Общий метод синтеза солей *N*-алкил-3-арилиден-1-пирролина 70.

К раствору 0.5 г (2.61 ммоль) (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррола **64б** в 30 мл изопропилового спирта добавляют 5.22 ммоль соответствующего бромалкана. Реакционную смесь кипятят в течении 40 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр.), осадок промывают диэтиловым эфиром (10 мл), сушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.



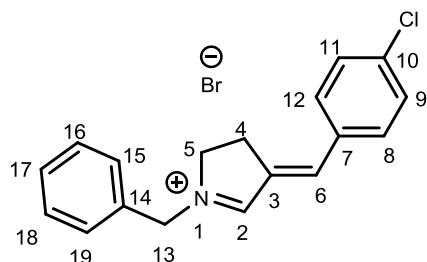
Бромид (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-1-этил-3,4-дигидро-2*H*-пирролия (**70а**).

Выход 0.56 г (71%). Т. пл. 138-149°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1583, 2453, 2533. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , м.д.): 1.55 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 3.32-3.41 (м, 2H, CH_2), 4.14 (кв, 2H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 4.42-4.45 (м, 2H, CH_2), 7.40-7.46 (м, 2H, Ar-H), 7.50-7.55 (м, 2H, Ar-H), 7.93 (с, 1H, CH), 9.70 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.94 (C^{11}), 27.20 (C^4), 29.66 (C^{13}), 58.31 (C^5), 129.26 ($\text{C}^{8,12}$), 131.03 ($\text{C}^{9,11}$), 131.75 (C^3), 133.87 (C^6), 135.39 (C^{10}), 146.04 (C^7), 171.74 (C^2). Найдено, (%): C, 52.12; H, 4.84; Br, 26.63; Cl, 11.90; N, 4.61. Вычислено, $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrClN}$ (%): C, 51.94; H, 5.03; Br, 26.58; Cl, 11.79; N, 4.66. Масс-спектр (ESI-MS): 221 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.



Бромид (*E*)-1-бутил-4-(4-хлорбензелиден)-3,4-дигидро-2*H*-пирролия (**70б**).

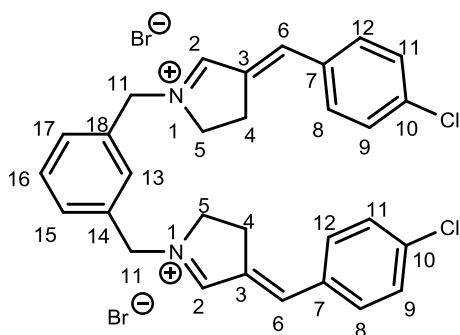
Выход 0.69 г (80%). Т. пл. 169-170°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1589, 2755, 2976, 3494. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 0.94 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.30-1.41 (м, 2H, CH_2), 1.74-1.84 (м, 2H, CH_2), 3.27-3.33 (м, 2H, CH_2), 3.95 (т, 2H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 4.34-4.41 (м, 2H, CH_2), 7.61 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.71 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.73 (с, 1H, CH), 7.75 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 13.85 (C^{16}), 19.52 (C^{15}), 27.11 (C^4), 29.00 (C^{14}), 58.04 (C^5), 58.43 (C^{13}), 129.85 (C^8 , C^{12}), 132.75 (C^9 , C^{11}), 133.44 (C^3), 136.28 (C^6), 138.45 (C^{10}), 141.62 (C^7), 172.46 (C^2). Найдено, (%): C, 54.71; H, 5.98; Br, 24.50; Cl, 10.60; N, 4.21. Вычислено, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrClN}$ (%): C, 54.82; H, 5.83; Br, 24.31; Cl, 10.79; N, 4.26. Масс-спектр (ESI-MS): 249 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.



Бромид (*E*)-1-бензил-4-(4-хлорбензелиден)-3,4-дигидро-2*H*-пирролия (**70в**).

Выход 0.90 г (95%). Т. пл. 146-148°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593, 2756, 2936, 3436. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 2.50 (с, 2H, CH_2), 3.23-3.32 (м, 2H, CH_2), 4.23-4.28 (м, 2H, CH_2),

7.47 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 7.55 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.66 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.79 (с, 1H, CH), 9.22 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 27.12 (C^4), 56.61 (C^{13}), 58.04 (C^5), 129.77 ($\text{C}^{14,17,18}$), 129.87 ($\text{C}^{8,12}$), 130.11 ($\text{C}^{9,11}$), 132.28 (C^3), 132.83 (C^6), 133.42 ($\text{C}^{15,16,19}$), 136.44 (C^{10}), 142.72 (C^7), 172.91 (C^2). Найдено, (%): C, 59.80; H, 4.97; Br, 21.87; Cl, 9.89; N, 3.69. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrClN}$ (%): C, 59.61; H, 4.72; Br, 22.03; Cl, 9.77; N, 3.86. Масс-спектр (ESI-MS): 249 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.



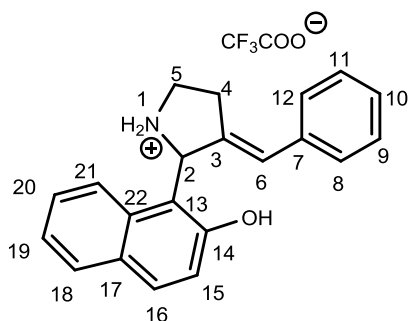
Бромид (E)-1,1'-(1,3-фениленбис(метилен))бис(4-((E)-4-хлорбензелиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия)

(71). К раствору 1.0 г (5.22 ммоль) (E)-4-(4-хлорбензелиден)-3,4-дигидро-2H-пиррола **64б** в 30 мл изопропилового спирта добавляют 2.61 ммоль 1,3-бис(бромметил)бензола. Реакционную смесь кипятят 40 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр.)

Осадок промывают диэтиловым эфиром (10 мл), сушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. Выход 1.64 г (97%). Т. пл. 221-223°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1592, 2790, 3433. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 3.21-3.35 (м, 4H, CH_2), 4.27-4.36 (м, 4H, CH_2), 5.26 (с, 4H, CH_2), 7.53-7.70 (м, 12H, Ar-H), 7.80 (с, 2H, CH), 9.26 (с, 1H, CH). Найдено, (%): C, 55.82; H, 4.29; Br, 24.85; Cl, 11.13; N, 4.21. Вычислено, $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_2$ (%): C, 55.67; H, 4.36; Br, 24.69; Cl, 10.95; N, 4.33. Масс-спектр (ESI-MS): 248 $[\text{M}-\text{Br}_2]^+$.

Синтез 2-арилпирролидинов 72.

3-Арилиден-1-пирролин **59** (1.11 ммоль) и фенол (1.11 ммоль) растворяют в 5 мл сухого хлороформа. Реакционную смесь кипятят в течении 24 ч. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают 5 мл диэтилового эфира и белый порошок сушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.

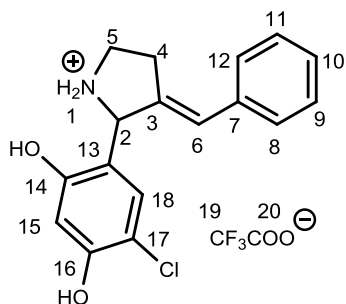


Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(2-гидроксинафт-1-ил)пирролидиния (72а).

Выход 0.15 г (31%). Т. пл. 163-164°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1584, 2638, 2736, 3026, 3068. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 3.14-3.21 (м, 1H, CH_2), 3.36-3.40 (м, 1H, CH_2), 3.48-3.54 (м, 1H, CH_2), 3.76-3.81 (м, 1H, CH_2), 5.80 (с, 1H, CH), 6.19 (с, 1H, CH), 7.23-7.26 (м, 2H, Ar-H), 7.28 (д, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц),

7.30-7.35 (м, 3H, Ar-H), 7.40 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.58 (т, 1H, Ar-H, $^{33}J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.93 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 14.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.07 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150

МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 29.83 (C⁴), 45.37 (C⁵), 60.30 (C²), 112.46 (C¹⁵), 118.75 (C¹⁹), 121.61 (C²¹), 122.23 (C⁶), 123.59 (C²⁰), 127.46 (C¹²), 127.89 (C¹⁰), 128.53 (C^{8,12,16}), 129.00 (C^{9,11}), 129.32 (C⁷), 131.88 (C¹⁸), 133.57 (C¹⁷), 136.87 (C⁷), 140.27 (C³), 154.73 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 66.67; Н, 5.02; N, 3.45. Вычислено, C₂₃H₂₀F₃NO₃ (%): С, 66.50; Н, 4.85; N, 3.37. Масс-спектр (ESI-MS): 302 [М-СF₃СОО]⁺.



Трифторацетат

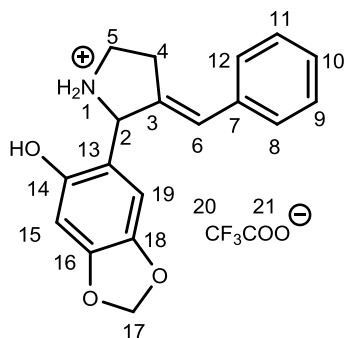
(E)-3-бензелиден-2-(5-хлоро-2,4-

дигидрофенил)пирролидиния (72б). Выход 0.30 г (65%). Т.

пл. 193-194°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1597, 2437, 2509, 2546.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 3.09-3.23 (м, 2H, CH₂), 3.44-3.51 (м, 1H, CH₂), 3.61-3.67 (м, 1H, CH₂), 5.45 (с, 1H, CH), 6.28 (с, 1H, CH), 6.62 (с, 1H, Ar-H), 7.26 (с, 1H, Ar-H), 7.27

(т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.30-7.36 (м, 2H, Ar-H), 7.40 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 7.58 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 7.33-7.40 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 28.59 (C⁴), 44.40 (C⁵), 62.88 (C²), 103.68 (C¹⁵), 111.21 (C¹⁸), 113.24 (C¹³), 116.68 (кв, C¹⁹, ¹J_{CF} = 292.2 Гц), 125.65 (C³), 127.22 (C¹⁰), 128.11 (C^{8,12}), 128.23 (C^{9,11}), 130.57 (C¹⁶), 136.29 (C⁶), 136.34 (C⁷), 155.27 (C¹⁴), 155.64 (C¹⁷), 161.70 (кв, C²⁰, ²J_{CF} = 34.2 Гц). Найдено, (%): С, 55.01; Н, 3.91; Cl, 8.70; N, 3.55. Вычислено, C₁₉H₁₈ClF₃NO₄ (%): С, 54.88; Н, 4.12; Cl, 8.53; N, 3.37. Масс-спектр (ESI-MS): 302 [М-СF₃СОО]⁺.



Трифторацетат

(E)-3-бензелиден-2-(5-

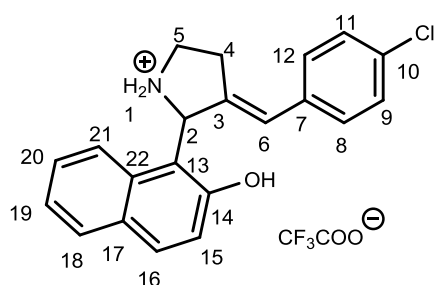
гидроксibenzo[d][1,3]диооксол-4-ил) пирролидиния (72в).

Выход 0.32 г (71%). Т. пл. 138-139°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹):

1675, 3081. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 2.98-3.05 (м, 1H, CH₂), 3.09-3.16 (м, 1H, CH₂), 3.37-3.42 (м, 1H, CH₂), 3.47-3.53 (м, 1H, CH₂), 5.45 (с, 1H, CH), 5.97 (с, 1H, CH), 6.14 (с, 2H, CH₂), 6.59 (м, 1H, Ar-H), 6.86 (с, 1H, Ar-H), 7.24-7.30 (м, 2H, Ar-H), 7.33-7.42 (м, 3H, Ar-H), 8.64 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.70 (уш с, 1H, NH₂⁺), 10.20 (уш с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 29.33 (C⁴), 44.63 (C⁵), 61.85 (C²), 98.20 (C¹⁵), 101.70 (C¹⁷), 109.19 (C¹⁹), 113.15 (C³), 124.77 (C⁶), 127.74 (C¹⁰), 128.74 (C^{8,9}), 129.03 (C^{11,12}), 136.71 (C⁷), 139.06 (C³), 140.46 (C¹⁸), 148.99 (C¹⁶), 151.75 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 58.69; Н, 4.44; N, 3.40. Вычислено, C₂₀H₁₈F₃NO₅ (%): С, 58.68; Н, 4.43; N, 3.42. Масс-

спектр (ESI-MS): 296 [М-СF₃СОО]⁺.

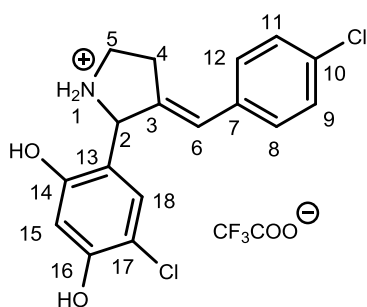


Трифторацетат

(E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2-

гидрокси нафт-1-ил)пирролидиния (72г). Выход 0.31 г (62%). Т. пл. 160°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1585, 1626,

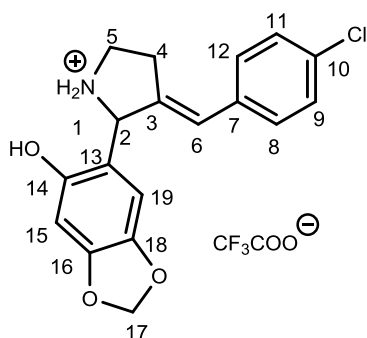
2644, 2741, 3070. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 3.11-3.24 (м, 2H, CH_2), 3.51-3.58 (м, 1H, CH_2), 3.74-3.84 (м, 1H, CH_2), 5.81 (с, 1H, CH), 6.21 (с, 1H, CH), 7.26-7.30 (м, 3H, Ar-H), 7.37 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.38-7.43 (м, 1H, Ar-H), 7.55-7.61 (м, 1H, Ar-H), 7.92 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.95 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.06 (уш с, 1H, CH), 9.85 (уш с, 2H, NH_2^+), 10.89 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.90 (C^4), 46.81 (C^5), 63.79 (C^2), 115.43 (C^{13}), 118.95 (C^{15}), 123.25 (C^{19}), 123.81 (C^{21}), 125.00 (C^6), 126.37 (C^{20}), 128.23 (C^{16} , C^{18}), 128.73 ($\text{C}^{9,11}$), 128.86 (C^{17}), 129.00 ($\text{C}^{8,12}$), 133.54 (C^{10}), 134.85 (C^7), 135.67 (C^{22}), 135.79 (C^3), 153.44 (C^{14}). Найдено, (%): C, 61.57; H, 4.01; Cl, 8.05; N, 2.89. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_3$ (%): C, 61.41; H, 4.26; Cl, 7.88; N, 3.11. Масс-спектр (ESI-MS): 336 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат (E)-2-(4-хлор-2,4-дигидроксифенил)-3-(4-хлорбензилиден)пирролидиния (72д). Выход 0.25 г (49%).

Т. пл. 200°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1582, 2437, 2756, 2976, 3431. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 2.97-3.03 (м, 1H, CH_2), 3.06-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.35-3.42 (м, 1H, CH_2), 3.48-3.54 (м, 1H, CH_2), 5.40 (с, 1H, CH), 6.24 (с, 1H, CH), 6.65 (с, 1H, Ar-H), 7.24 (с, 1H, Ar-H), 7.39 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц),

7.43 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.61 (уш с, 2H, NH_2^+), 9.64 (уш с, 1H, OH), 10.43 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.34 (C^4), 44.47 (C^5), 61.62 (C^2), 104.10 (C^{15}), 110.49 (C^{18}), 113.90 (C^{12}), 123.49 (C^3), 129.03 (C^8 , C^{12}), 130.47 ($\text{C}^{9,11}$), 131.01 (C^7), 132.50 (C^6), 135.50 (C^{10}), 139.95 (C^{17}), 155.14 (C^{14}), 156.60 (C^{16}). Найдено, (%): C, 50.73; H, 3.80; Cl, 15.65; N, 2.95. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_4$ (%): C, 50.69; H, 3.58; Cl, 15.75; N, 3.11. Масс-спектр (ESI-MS): 336 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

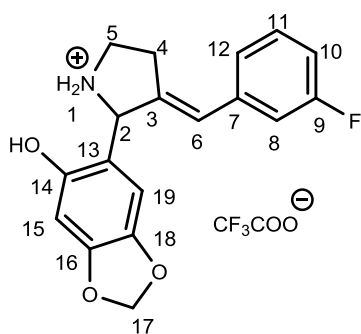


Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(5-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидиния (72е). Выход 0.39 г (80%).

Т. пл. 140-141°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1674, 3070. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 2.96-3.04 (м, 1H, CH_2), 3.09-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.38-3.43 (м, 1H, CH_2), 3.48-3.54 (м, 1H, CH_2), 5.45 (с, 1H, CH), 5.97 (с, 1H, CH), 6.15 (с, 2H, CH_2), 6.55-6.60 (м, 1H, Ar-H), 6.86 (с, 1H, Ar-H),

7.37-7.47 (м, 2H, Ar-H), 8.31 (уш с, 1H, NH_2^+), 8.56 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.55 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.32 (C^4), 44.65 (C^5), 61.95 (C^2), 98.18 (C^{15}), 101.75 (C^{17}), 109.26 (C^{19}), 113.01 (C^3), 123.60 (C^6), 129.01 (C^{10}), 130.48 ($\text{C}^{8,9,11,12}$), 132.25 (C^7), 135.61 (C^3), 146.67 (C^{18}), 149.07 (C^{16}), 151.67 (C^{14}). Найдено, (%): C, 54.14; H, 3.85; Cl,

8.00; N, 3.15. Вычислено, $C_{20}H_{17}ClF_3NO_5$ (%): C, 54.13; H, 3.86; Cl, 7.99; N, 3.16. Масс-спектр (ESI-MS): 330.2 $[M-CF_3COO]^+$.

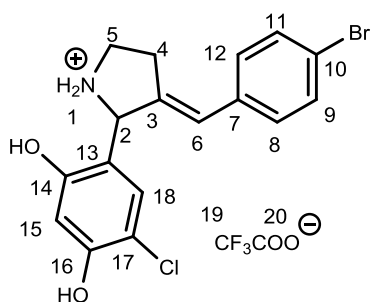


Трифторацетат

(E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(5-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидиния (72ж).

Выход 0.28 г (58%). Т. пл. 150-151°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1615, 1674, 3079. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $DMCO-d_6$, м.д.): 2.00-3.07 (м, 1H, CH_2), 3.10-3.16 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.43 (м, 1H, CH_2), 3.48-3.54 (м, 1H, CH_2), 5.47 (с, 1H, CH), 5.97 (с, 1H, CH), 6.17 (с, 2H, CH_2), 6.59 (с, 1H, Ar-H), 6.86 (с, 1H, Ar-H), 7.11

(тд, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, $^4J_{HH} = 2.2$ Гц), 7.20 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц), 7.22 (кв, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 8.63 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.68 (уш с, 1H, NH_2^+), 10.18 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 29.37 (C^4), 44.64 (C^5), 61.42 (C^2), 98.19 (C^{15}), 101.73 (C^{17}), 109.28 (C^{13}), 112.99 (C^3), 114.49 (д, C^8 , $^2J_{CF} = 21.0$ Гц), 115.13 (д, C^{10} , $^2J_{CF} = 21.0$ Гц), 123.67 (C^{12}), 124.98 (C^6), 130.93 (д, C^{11} , $^3J_{CF} = 8.3$ Гц), 139.15 (д, C^{12} , $^4J_{CF} = 7.5$ Гц), 140.49 (C^7), 140.93 (C^{18}), 149.07 (C^{16}), 151.73 (C^{14}), 158.93 (C^{19}), 162.74 (д, C^9 , $^1J_{CF} = 243.3$ Гц). Найдено, (%): C, 56.20; H, 4.02; N, 3.27. Вычислено, $C_{20}H_{17}F_4NO_5$ (%): C, 56.21; H, 4.01; N, 3.28. Масс-спектр (ESI-MS): 314 $[M-CF_3COO]^+$.

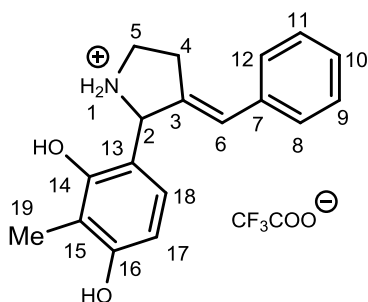


Трифторацетат (E)-2-(4-бром-2,4-дигидроксифенил)-3-(4-хлорбензилиден)пирролидиния (72з). Выход 0.10 г (18%).

Т. пл. 183°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1583, 2435, 2754, 2979, 3430. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $DMCO-d_6$, м.д.): 2.96-3.02 (м, 1H, CH_2), 3.05-3.11 (м, 1H, CH_2), 3.36-3.42 (м, 1H, CH_2), 3.48-3.55 (м, 1H, CH_2), 5.38 (с, 1H, CH), 6.12 (с, 1H, Ar-H), 6.64 (с, 1H, CH), 7.23 (с, 1H, Ar-H), 7.32 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц),

7.56 (м, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 8.57 (уш с, 1H, OH), 9.58 (уш с, 1H, OH), 10.40 (с, 2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 29.37 (C^4), 44.72 (C^5), 61.67 (C^2), 104.17 (C^{15}), 110.50 (C^{13}), 113.80 (C^{18}), 120.85 (C^6), 123.56 (C^7), 130.77 ($C^{8,12}$), 131.02 (C^{10}), 131.95 ($C^{9,11}$), 135.93 (C^3), 140.08 (C^{17}), 155.19 (C^{14}), 155.19 (C^{16}). Найдено, (%): C, 46.23; H,

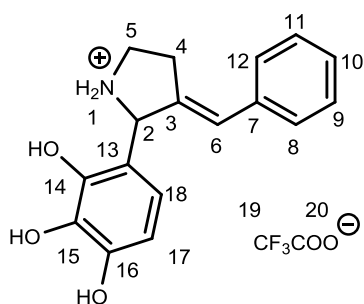
3.29; Cl, 16.25; N, 2.79. Вычислено, $C_{19}H_{16}BrClF_3NO_4$ (%): C, 46.13; H, 3.26; Br, 16.15; Cl, 7.17; N, 2.83. Масс-спектр (ESI-MS): 380 $[M-CF_3COO]^+$.



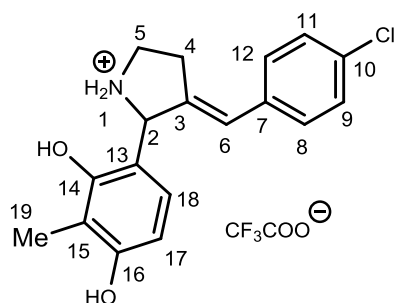
Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (72и). Выход 0.22 г (50%).

Т. пл. 200°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1597, 2437, 2509, 2546.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.): 2.05 (с, 3H, CH_3), 3.01-3.08 (м, 1H, CH_2), 3.10-3.17 (м, 1H, CH_2), 3.39-3.43 (м, 1H, CH_2), 3.44-3.52 (м, 1H, CH_2), 5.46 (с, 1H, CH), 6.16 (с, 1H, Ar-H), 6.44 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 6.93 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.09 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц), 7.18 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.41 (тд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц), 8.54 (уш с, 1H, OH), 9.06 (уш с, 1H, OH), 9.57 (уш с, 2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 9.66 (C^{19}), 29.47 (C^4), 44.51 (C^5), 62.88 (C^2), 107.42 (C^{15}), 112.14 (C^{13}), 114.08 (C^6), 123.36 (C^{10}), 124.92 (C^{18}), 127.65 ($\text{C}^{8,12}$), 130.89 ($\text{C}^{9,11}$), 139.28 (C^7), 141.29 (C^3), 154.97 (C^{16}), 157.86 (C^{14}). Найдено, (%): C, 60.76; H, 5.10; N, 3.54. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$ (%): C, 60.72; H, 5.12; N, 3.51. Масс-спектр (ESI-MS): 282 $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$.

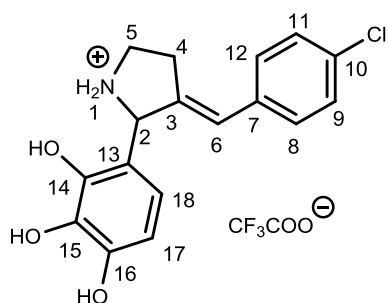


Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (72к). Выход 0.31 г (70%). Т. пл. 198°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1592, 2440, 2510, 2543. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.): 3.00-3.07 (м, 1H, CH_2), 3.08-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.43 (м, 1H, CH_2), 3.45-3.51 (м, 1H, CH_2), 5.41 (с, 1H, CH), 6.15 (с, 1H, Ar-H), 6.24 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 6.39 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 6.59 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.09-7.12 (м, 1H, Ar-H), 7.17 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 7.38-7.43 (м, 1H, Ar-H), 8.59 (уш с, 1H, OH), 9.19 (уш с, 1H, OH), 9.65 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 29.39 (C^4), 44.55 (C^5), 62.51 (C^2), 107.48 (C^{17}), 113.72 (C^{13}), 114.72 (кв, C^{19} , $^1J_{\text{CF}} = 21.6$ Гц), 118.87 (C^{18}), 120.04 (C^7), 123.41 (C^{10}), 124.91 (C^6), 130.93 (кв, C^{20} , $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Гц), 133.65 (C^{12}), 139.21 (C^8), 141.10 (C^9), 145.77 (C^{11}), 146.76 (C^7), 147.83 (C^3), 158.53 (C^{15}), 161.93 (C^{16}), 163.54 (C^{14}). Найдено, (%): C, 57.50; H, 4.62; N, 3.59. Вычислено, $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ (%): C, 57.43; H, 4.57; N, 3.53. Масс-спектр (ESI-MS): 284 $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (72л). Выход 0.32 г (67%). Т. пл. 174-175°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1610, 3074, 3183. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.): 2.05 (с, 3H, CH_3), 2.97-3.06 (м, 1H, CH_2), 3.07-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.41-3.45 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.53 (м, 1H, CH_2), 5.45 (с, 1H, CH), 6.13 (с, 1H, CH), 6.44 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 6.93 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.36-7.38 (м, 2H, Ar-H), 7.41-7.43 (м, 2H, Ar-H, CH), 8.59 (уш с, 1H, OH), 9.010 (уш с, 1H, OH), 9.70 (уш с, 2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц,

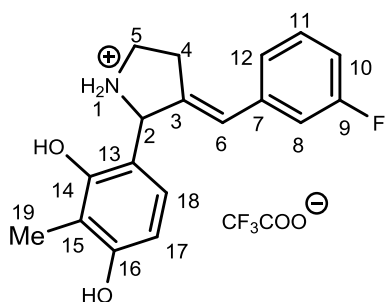
ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 9.64 (C¹⁹), 29.42 (C⁴), 44.46 (C⁵), 62.88 (C²), 107.43 (C¹⁵), 112.18 (C¹³), 114.15 (C⁶), 123.20 (C¹⁷), 127.62 (C¹⁸), 129.00 (C^{8,12}), 130.41 (C^{9,11}), 132.11 (C¹⁰), 135.74 (C⁷), 140.61 (C³), 154.98 (C¹⁶), 157.83 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 56.00; Н, 4.57; Cl, 8.48; N, 3.19. Вычислено, C₂₀H₁₉ClF₃NO₄ (%): С, 55.89; Н, 4.46; Cl, 8.25; N, 3.26. Масс-спектр (ESI-MS): 316 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2,3,4-тригидроксифенил)пирролидиния (72м).

Выход 0.24 г (49%). Т. пл. 216-217°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1582, 1609, 2756, 2976, 3144, 3431. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 2.97-3.03 (м, 1H, CH₂), 3.04-3.16 (м, 1H, CH₂), 3.37-3.42 (м, 1H, CH₂), 3.46-3.52 (м, 1H, CH₂), 5.39 (с, 1H, CH), 6.14 (с,

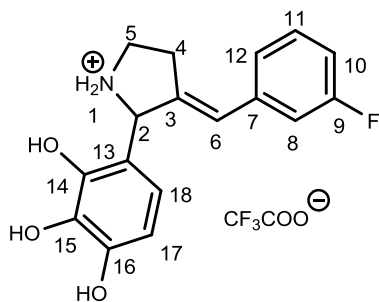
1H, CH), 6.38 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 6.58 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.36 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.42 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 8.51 (уш с, 1H, OH), 8.61 (уш с, 1H, OH), 9.18 (уш с, 1H, OH), 9.59 (уш с, 2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 29.33 (C⁴), 44.55 (C⁵), 62.54 (C²), 107.48 (C¹³), 113.73 (C⁶), 123.23 (C¹⁸), 129.02 (C^{8,12}), 130.41 (C^{9,11}), 132.14 (C¹⁰), 133.63 (C¹⁷), 135.70 (C³), 140.24 (C¹⁵), 145.76 (C¹⁶), 147.79 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 56.00; Н, 4.57; Cl, 8.48; N, 3.19. Вычислено, C₂₀H₁₉ClF₃NO₄ (%): С, 55.89; Н, 4.46; Cl, 8.25; N, 3.26. Масс-спектр (ESI-MS): 316 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензилиден)-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (72н).

Выход 0.30 г (50%). Т. пл. 200°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1581, 1610, 3185. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 2.05 (с, 3H, CH₃), 3.01-3.09 (м, 1H, CH₂), 3.10-3.17 (м, 1H, CH₂), 3.39-3.43 (м, 1H, CH₂), 3.45-3.52 (м, 1H, CH₂), 5.46 (с, 1H,

CH), 6.16 (с, 1H, CH), 6.44 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 6.93 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.10 (тд, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц), 7.15-7.21 (м, 2H, Ar-H), 7.38-7.44 (м, 1H, Ar-H), 8.54 (уш с, 1H, OH), 9.06 (уш с, 1H, OH), 9.56 (уш с, 2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 9.65 (C¹⁹), 29.47 (C⁴), 44.51 (C⁵), 62.89 (C²), 107.43 (C¹³), 112.14 (C¹⁵), 114.08 (C⁶), 114.40 (д, C⁸, ²J_{CF} = 19.7 Гц), 115.06 (д, C¹⁰, ²J_{CF} = 21.8 Гц), 123.36 (C¹⁷), 124.92 (C⁷), 127.66 (C¹⁸), 129.99 (д, C¹¹, ³J_{CF} = 8.1 Гц), 139.25 (д, C¹², ⁴J_{CF} = 7.6 Гц), 141.29 (C³), 154.97 (C¹⁶), 157.86 (C¹⁴), 162.74 (д, C⁹, ¹J_{CF} = 243.2 Гц). Найдено, (%): С, 58.32; Н, 4.50; N, 3.66. Вычислено, C₂₀H₁₉F₄NO₄ (%): С, 58.11; Н, 4.63; N, 3.39. Масс-спектр (ESI-MS): 300 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат

(E)-3-(3-фторбензилиден)-2-(2,3,4-

тригидроксифенил)пирролидиния (72o). Выход 0.32 г

(70%). Т. пл. 200°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1582, 1609,

2756, 2976, 3144, 3431. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 ,

м.д.): 2.97-3.06 (м, 1H, CH_2), 3.08-3.15 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.44

(м, 1H, CH_2), 3.46-3.53 (м, 1H, CH_2), 5.41 (с, 1H, CH), 6.15 (с, 1H, CH), 6.38 (д, 1H, Ar-H,

$^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 6.59 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.07-7.13 (м, 1H, Ar-H), 7.15-7.22 (м, 2H, Ar-

H), 7.37-7.44 (м, 1H, Ar-H), 8.63 (уш с, 1H, OH), 8.70 (уш с, 1H, OH), 9.19 (уш с, 1H, OH),

9.66 (уш с, 2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.39 (C^4), 44.55 (C^5),

62.51 (C^2), 107.40 (C^{13}), 113.72 (C^6), 115.05 (д, C^8 , $^2J_{\text{CF}} = 21.7$ Гц), 117.77 (кв, C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 21.4$

Гц), 120.04 (C^{17}), 123.41 (C^{18}), 124.91 (C^7), 130.93 (д, C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 8.7$ Гц), 133.65 (C^3), 139.53

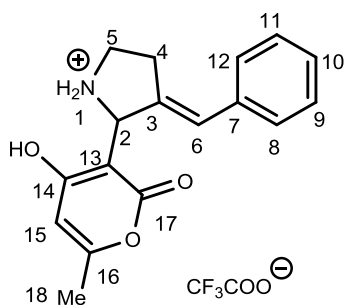
(д, C^{12} , $^4J_{\text{CF}} = 7.6$ Гц), 141.10 (C^{16}), 145.77 (C^{15}), 147.83 (C^{14}), 162.74 (д, C^9 , $^1J_{\text{CF}} = 243.3$ Гц).

Найдено, (%): C, 55.13; H, 4.27; N, 3.56. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_5$ (%): C, 54.95; H, 4.13; N,

3.37. Масс-спектр (ESI-MS): 302.2 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов 73а-и.

К раствору 3-арилиден-1-пирролина **64** (1.6 ммоль) в 10 мл хлороформа добавляют С-нуклеофил (1.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течении 16 часов. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают 5 мл диэтилового эфира и белый порошок сушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.



Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(4-гидрокси-6-метил-2-

оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидиния (73a). Выход 0.61 г

(97%). Т. пл. 166-167°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1674, 3027,

3054. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 2.23 (с, 3H,

CH_3), 2.97-3.09 (м, 2H, CH_2), 3.35-3.49 (м, 1H, CH_2), 3.59-3.69

(м, 1H, CH_2), 5.39 (с, 1H, CH), 6.14-6.16 (м, 1H, CH), 6.17 (с, 1H,

Ar-H), 7.25 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.30-7.36 (м, 3H, Ar-H), 8.31 (уш с, 1H, OH), 8.55

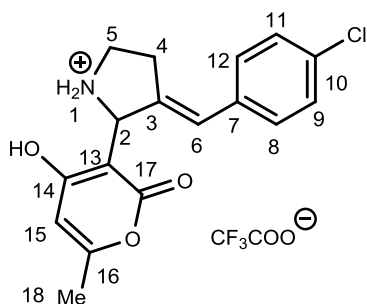
(уш с, 1H, NH_2^+), 9.54 (уш с, 1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.):

20.03 (C^{18}), 29.58 (C^4), 44.22 (C^5), 57.79 (C^2), 95.67 (C^{13}), 120.58 (C^{15}), 128.95 (C^{10}), 130.40

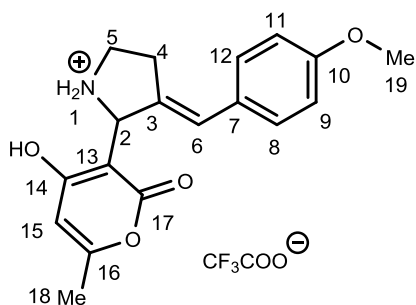
(C^6), 131.90 (C^7), 132.00 ($\text{C}^{8,12}$), 135.79 ($\text{C}^{9,11}$), 139.66 (C^3), 163.75 (C^{16}), 164.01 (C^{17}), 170.24

(C^{14}). Найдено, (%): C, 57.41; H, 4.59; N, 3.52. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ (%): C, 57.43; H,

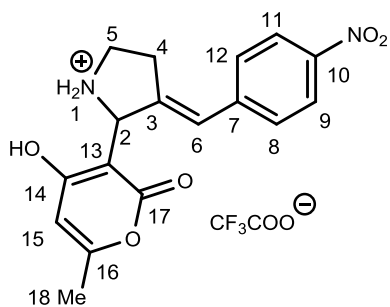
4.57; N, 3.53. Масс-спектр (ESI-MS): 284.2 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидиния (73б). Выход 0.62 г (90%). Т. пл. 130-132°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1590, 1664, 3084. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.97-3.01 (м, 1H, CH₂), 3.02-3.06 (м, 1H, CH₂), 3.37-3.44 (м, 1H, CH₂), 3.60-3.66 (м, 1H, CH₂), 5.40 (с, 1H, CH), 6.15 (с, 1H, CH), 6.20 (с, 1H, CH), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.42 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.31 (уш с, 1H, OH), 8.52 (уш с, 1H, NH₂⁺), 8.62 (уш с, 1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.03 (C¹⁸), 29.49 (C⁴), 44.02 (C⁵), 61.51 (C²), 91.64 (C¹³), 116.45 (C¹⁵), 119.78 (C¹⁰), 120.78 (C⁶), 124.40 (C⁷), 128.87 (C^{8,12}), 130.22 (C^{9,11}), 131.31 (C³), 136.19 (C¹⁶), 141.77 (C¹⁷), 170.24 (C¹⁴). Найдено, (%): C, 52.84; H, 3.98; Cl 8.20; N, 3.25. Вычислено, C₁₉H₁₇ClF₃NO₅ (%): C, 52.85; H, 3.97; Cl, 8.21; N, 3.24. Масс-спектр (ESI-MS): 318 [M-CF₃COO]⁺.

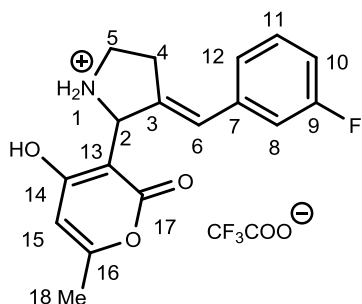


Трифторацетат (E)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидиния (73в). Выход 0.57 г (84%). Т. пл. 166-167°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1513, 1674, 3032, 3114. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.92-3.03 (м, 2H, CH₂), 3.59-3.65 (м, 2H, CH₂), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 3.60-3.66 (м, 1H, CH₂), 5.36 (с, 1H, CH), 6.07 (с, 1H, CH), 6.20 (с, 1H, CH), 6.92 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.26 (с, 2H, Ar-H), 8.31 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.51 (уш с, 1H, NH₂⁺), 8.62 (уш с, 1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.02 (C¹⁸), 29.40 (C⁴), 45.20 (C¹⁹), 55.61 (C²), 95.68 (C¹³), 101.05 (C¹⁵), 114.44 (C^{9,11}), 129.48 (C⁶), 130.03 (C^{8,12}), 133.06 (C⁷), 135.73 (C³), 158.75 (C¹⁶), 163.87 (C¹⁷), 170.37 (C¹⁴). Найдено, (%): C, 56.20; H, 4.71; N, 3.30. Вычислено, C₂₀H₂₀F₃NO₆ (%): C, 54.21; H, 4.72; N, 3.28. Масс-спектр (ESI-MS): 314 [M-CF₃COO]⁺.



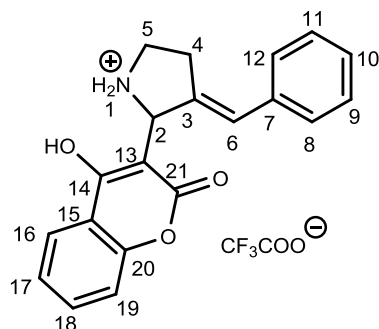
Трифторацетат (E)-3-(4-нитробензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидиния (73г). Выход 0.06 г (8%). Т. пл. 173-174°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1576, 1676, 3085. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 1.10 (т, 3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 3.05-3.14 (м, 2H, CH₂), 3.20-3.24 (м, 1H, CH₂), 3.32-3.49 (м, 1H, CH₂), 5.22 (д, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц), 5.95-5.99 (м, 1H, CH), 6.20 (с, 1H, CH), 7.62 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.21 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 9.03 (уш с, 1H, OH), 9.56 (уш с, 1H, NH₂⁺), 11.67 (уш с,

1H, NH₂⁺). Найдено, (%): C, 51.58; H, 3.88; N, 6.32. Вычислено, C₁₉H₁₇F₃N₂O₇ (%): C, 51.59; H 3.87; N, 6.33. Масс-спектр (ESI-MS): 329 [M-CF₃COO]⁺.



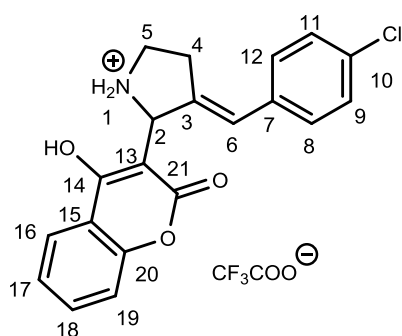
Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидиния (73д). Выход 0.55 г (82%). Т. пл. 176-177°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1584, 1674, 3038. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.98-3.10 (м, 2H, CH₂), 3.37-3.44 (м, 1H, CH₂), 3.59-3.66 (м, 1H, CH₂), 5.40 (с, 1H, CH), 6.16-6.18 (м, 1H, CH), 6.19 (с, 1H, CH), 7.06-7.10 (м, 2H, Ar-H), 7.36-7.43 (м, 3H, Ar-H),

8.55 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.60 (уш с, 1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 20.03 (C¹⁸), 30.06 (C⁴), 44.50 (C⁵), 60.71 (C²), 95.54 (C¹³), 101.06 (C¹⁵), 114.26 (д, C⁹, ³J_{CF} = 20.9 Гц), 115.09 (д, C¹⁰, ²J_{CF} = 21.7 Гц), 120.67 (C¹⁷), 124.85 (C⁶), 130.86 (д, C¹¹, ³J_{CF} = 8.3 Гц), 133.06 (C⁷), 139.32 (д, C¹², ⁴J_{CF} = 7.5 Гц), 140.47 (C³), 162.71 (д, C⁹, ¹J_{CF} = 262.71 Гц), 163.86 (д, C⁹, ¹J_{CF} = 24.6 Гц), 170.53 (C¹⁴). Найдено, (%): C, 52.93; H, 4.14; N, 3.39. Вычислено, C₁₉H₁₇F₄NO₅ (%): C, 54.95; H, 4.13; N, 3.37. Масс-спектр (ESI-MS): 302 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(4-гидрокси-2-оксо-2Hхромен-3-ил)пирролидиния (73е). Выход 0.08 г (12%). Т. пл. 216-218°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1516, 1656, 3061. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 3.03-3.08 (м, 2H, CH₂), 3.25-3.29 (м, 1H, CH₂), 3.67-3.73 (м, 1H, CH₂), 5.39 (с, 1H, CH), 6.17 (с, 1H, CH), 7.19 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.17-7.31 (м, 2H, Ar-H), 7.33 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.44-

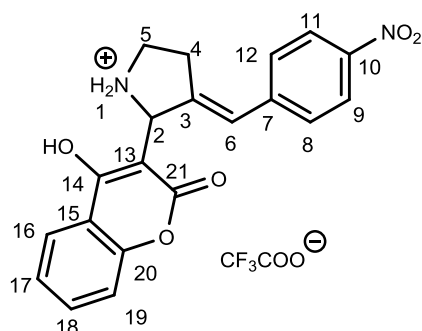
7.48 (м, 1H, Ar-H), 7.81-7.84 (м, 1H, Ar-H), 9.01 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.37 (уш с, 1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 29.52 (C⁴), 44.04 (C⁵), 61.55 (C²), 91.55 (C¹³), 116.46 (C¹⁶), 121.02 (C¹⁵), 122.85 (C¹⁹), 124.84 (C^{17,18}), 127.12 (C⁶), 128.53 (C¹⁰), 128.94 (C^{8,12}), 131.29 (C^{9,11}), 137.31 (C⁷), 140.66 (C³), 154.44 (C²⁰), 164.35 (C²¹), 174.02 (C¹⁴).



Найдено, (%): C, 60.98; H, 4.20; N, 3.21. Вычислено, C₂₂H₁₈F₃NO₅ (%): C, 60.97; H, 4.19; N, 3.23. Масс-спектр (ESI-MS): 320 [M-CF₃COO]⁺.

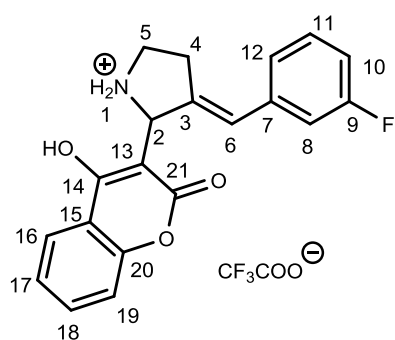
Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(4-гидрокси-2-оксо-2Hхромен-3-ил)пирролидиния (73ж). Выход 0.21 г (28%). Т. пл. 216-217°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1518, 1603, 1650, 3076. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц,

ДМСО- d_6 , м.д.): 3.00-3.09 (м, 2H, CH₂), 3.38-3.45 (м, 1H, CH₂), 3.65-3.74 (м, 1H, CH₂), 5.40 (с, 1H, CH), 6.16 (с, 1H, CH), 7.16-7.22 (м, 1H, Ar-H), 7.27-7.36 (м, 1H, Ar-H), 7.32 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.38 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.45-7.49 (м, 1H, Ar-H), 7.81-7.85 (м, 1H, Ar-H), 9.05 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.31 (уш с, 1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.49 (C⁴), 44.02 (C⁵), 61.51 (C²), 91.64 (C¹³), 116.45 (C¹⁶), 119.78 (C¹⁵), 122.85 (C¹⁹), 124.82 (C^{17,18}), 127.12 (C⁶), 128.53 (C¹⁰), 128.87 (C^{8,12}), 130.22 (C¹⁰), 131.31 (C^{9,11}), 136.19 (C⁷), 141.77 (C³), 154.41 (C²⁰), 173.92 (C²¹), 179.95 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 54.47; Н, 3.65; Cl, 7.59; N, 3.00. Вычислено, C₂₂H₁₇ClF₃NO₅ (%): С, 56.48; Н, 3.66; Cl, 7.58; N, 2.99. Масс-спектр (ESI-MS): 354 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат (Е)-3-(4-нитробензелиден)-2-(4-гидрокси-2-оксо-2Hхромен-3-ил)пирролидиния (73з).

Выход 0.15 г (22%). Т. пл. 196-197°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1517, 1602, 1651, 3080. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 3.10-3.17 (м, 2H, CH₂), 3.39-3.43 (м, 1H, CH₂), 3.69-3.76 (м, 1H, CH₂), 5.47 (с, 1H, CH), 6.30-6.34 (м, 1H, CH), 7.17-7.21 (м, 2H, Ar-H), 7.45-7.50 (м, 1H, Ar-H), 7.59 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.83 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц), 8.17 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 9.19 (уш с, 2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.50 (C⁴), 44.00 (C⁵), 61.47 (C²), 92.64 (C¹³), 116.31 (C¹⁶), 119.89 (C¹⁵), 122.66 (C¹⁹), 124.45 (C^{17,18}), 127.10 (C⁶), 128.57 (C¹⁰), 128.89 (C^{8,12}), 130.23 (C¹⁰), 131.33 (C^{9,11}), 136.23 (C⁷), 141.71 (C³), 154.67 (C²⁰), 173.99 (C²¹), 179.91 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 55.25; Н, 3.57; N, 5.86. Вычислено, C₂₂H₁₇F₃N₂O₇ (%): С, 55.24; Н, 3.58; N, 5.86. Масс-спектр (ESI-MS): 365 [M-CF₃COO]⁺.



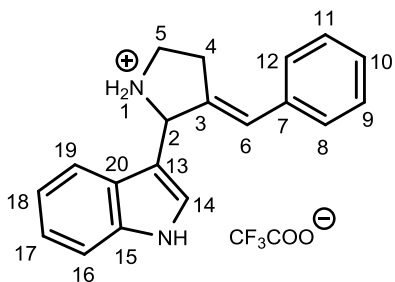
Трифторацетат (Е)-3-(3-фторбензелиден)-2-(4-гидрокси-2-оксо-2Hхромен-3-ил)пирролидиния (73и).

Выход 0.16 г (22%). Т. пл. 207-208°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1517, 1606, 1652, 3063. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 3.03-3.13 (м, 2H, CH₂), 3.40-3.52 (м, 1H, CH₂), 3.66-3.76 (м, 1H, CH₂), 5.41 (с, 1H, CH), 6.18 (с, 1H, CH), 7.02-7.08 (м, 1H, Ar-H), 7.09-7.16 (м, 2H, Ar-H), 7.17-7.23 (м, 2H, Ar-H), 7.33-7.41 (м, 2H, Ar-H), 7.45-7.51 (м, 1H, Ar-H), 9.07 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.27 (уш с, 1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.55 (C⁴), 44.05 (C⁵), 61.47 (C²), 113.93 (C¹³), 114.02 (д, C⁸, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Гц), 114.96 (д, C¹⁰, $^3J_{\text{CF}} = 20.2$ Гц), 116.47 (C¹⁸), 119.91 (C¹⁶), 122.88 (C¹⁹), 126.92 (C⁶), 134.73 (C¹⁷), 124.84 (C¹⁵), 128.75 (C¹²), 130.80 (д, C¹¹, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Гц), 131.35 (C⁷), 139.59 (д, C¹², $^4J_{\text{CF}} = 22.9$ Гц), 143.65 (C³), 155.41 (C²⁰), 162.42 (д, C⁹,

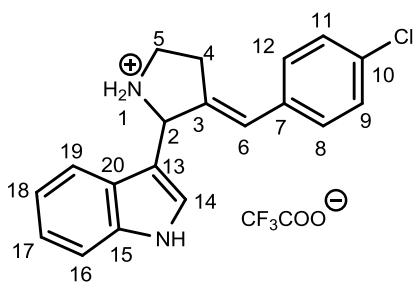
$^1J_{\text{CF}} = 257.3$ Гц), 165.18 (C^{21}), 173.56 (C^{14}). Найдено, (%): С, 58.43; Н, 3.79; N, 3.11. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_5$ (%): С, 58.54; Н, 3.80; N, 3.10. Масс-спектр (ESI-MS): 338 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

Общий метод синтеза 2-(гетеро)арилпирролидинов 73к-н.

К раствору 3-арилиден-1-пирролина **64** (1.6 ммоль) в 10 мл хлороформа добавляют 0.19 г (1.6 ммоль) индола. Реакционную смесь кипятят 24 часа. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром (10 мл) и сушат белый порошок в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.

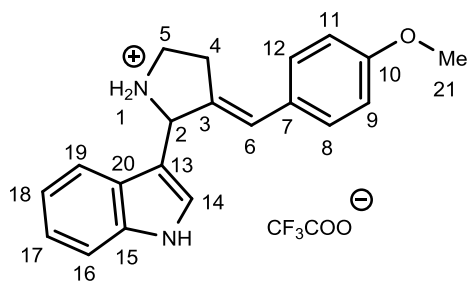


Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(1H-индол-3-ил)пирролидиния (73к). Выход 0.51 г (83%). Т. пл. 111-113°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1493, 1619. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 3.09-3.16 (м, 1H, CH_2), 3.20-3.27 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.56 (м, 1H, CH_2), 5.74 (с, 1H, CH), 6.31 (с, 1H, CH), 7.08 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.18 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.28 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.37 (дт, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц), 7.47 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 7.56 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц), 7.63 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.83 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.59 (уш с, 1H, NH_2^+), 11.49 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 29.24 (C^4), 44.26 (C^5), 60.04 (C^2), 108.89 (C^{13}), 112.53 (C^{16}), 119.46 (C^{19}), 119.81 (C^{18}), 122.36 (C^{17}), 123.09 (C^{14}), 126.10 (C^6), 127.53 (C^{20}), 127.76 (C^{10}), 128.74 (C^8), 129.06 (C^{12}), 129.50 (C^9), 130.13 (C^{11}), 136.77 (C^7), 136.96 (C^3), 130.42 (C^{15}). Найдено, (%): С, 64.94; Н, 4.93; N, 7.21. Вычислено, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (%): С, 64.92; Н, 4.94; N, 7.22. Масс-спектр (ESI-MS): 275 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(1H-индол-3-ил)пирролидиния (73л). Выход 0.62 г (91%). Т. пл. 143-144°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1626. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 3.07-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.18-3.27 (м, 1H, CH_2), 3.41-3.49 (м, 1H, CH_2), 3.51-3.57 (м, 1H, CH_2), 5.31 (с, 1H, CH), 5.75 (с, 1H, CH), 7.07 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.18 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.39 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.43 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 7.47 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 7.56 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц), 7.62 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц), 8.88 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.69 (уш с, 1H, NH_2^+), 11.48 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 29.23 (C^4), 44.22 (C^5), 60.02 (C^2), 108.78 (C^{13}), 112.53 (C^{16}), 119.42 (C^{19}), 119.81 (C^{18}), 122.35 (C^{17}), 123.88 (C^{14}), 126.11 (C^6), 127.56 (C^{20}), 129.03 (C^{10}), 130.47 ($\text{C}^{9,11}$), 132.24 (C^8 , C^{12}), 135.70 (C^7), 136.95 (C^3), 139.42 (C^{15}).

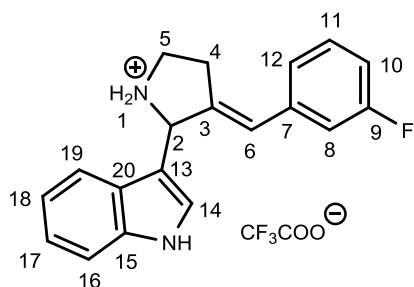
Найдено, (%): C, 59.66; H, 4.30; Cl, 8.37; N, 6.62. Вычислено, C₂₁H₁₈ClF₃N₂O₂ (%): C, 59.65; H, 5.29; Cl, 8.38; N, 6.63. Масс-спектр (ESI-MS): 309 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат (E)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(1H-индол-3-ил)пирролидиния (73м).

Выход 0.29 г (43%). Т. пл. 131-132°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1512, 1674. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆, м.д.): 2.96-3.02 (м, 1H, CH₂), 3.05-3.11 (м, 1H, CH₂), 3.41-3.48 (м, 1H, CH₂), 3.51-3.56 (м, 1H, CH₂), 3.76 (с, 3H, OCH₃),

5.31 (с, 1H, CH), 6.24 (с, 1H, CH), 6.94 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.07 (д, 1H, CH, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.17 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.30 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.45-7.48 (м, 1H, Ar-H), 7.54 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 2.6 Гц), 7.62 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 2.8 Гц), 8.81 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.63 (уш с, 1H, NH₂⁺), 11.46 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 29.11 (C⁴), 44.20 (C⁵), 55.63 (C²), 59.96 (C²¹), 109.05 (C¹³), 112.51 (C¹⁶), 114.52 (C⁹, C¹¹), 115.10 (C¹⁹), 119.46 (C¹⁸), 119.76 (C¹⁷), 122.87 (C¹⁴), 124.54 (C⁶), 126.20 (C²⁰), 127.46 (C⁷), 129.45 (C³), 130.10 (C⁸, C¹²), 131.34 (C³), 132.15 (C¹⁶), 135.65 (C¹⁵), 158.92 (C¹⁰). Найдено, (%): C, 63.16; H, 5.07; N, 6.69. Вычислено, C₂₂H₂₁F₃N₂O₃ (%): C, 63.15; H, 5.06; N, 6.70. Масс-спектр (ESI-MS): 305 [M-CF₃COO]⁺.

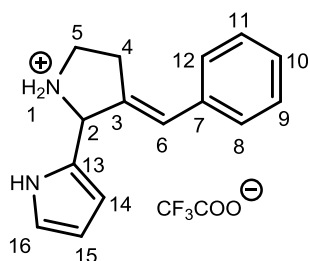


Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(1H-индол-3-ил)пирролидиния (73н).

Выход 0.45 г (70%). Т. пл. 116-118°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1489, 1582. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆, м.д.): 3.10-3.18 (м, 1H, CH₂), 3.22-3.32 (м, 1H, CH₂), 3.42-3.49 (м, 1H, CH₂), 3.52-3.58 (м, 1H, CH₂), 5.76 (с, 1H, CH), 6.33 (с, 1H, CH), 7.06-7.13 (м, 2H, Ar-H, CH), 7.16-7.23 (м, 2H, Ar-H), 7.42 (кв, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.48 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.56 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 2.7 Гц), 7.63 (кв, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.0 Гц), 8.94 (уш с, 1H, NH₂⁺), 9.85 (уш с, 1H, NH₂⁺), 11.52 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 29.29 (C⁴), 44.21 (C⁵), 59.98 (C²), 108.76 (C¹³), 112.52 (C²⁰), 114.46 (д, C¹⁰, ²J_{CF} = 21.0 Гц), 115.13 (д, C⁸, ²J_{CF} = 22.1 Гц), 119.42 (C¹⁹), 119.80 (C¹⁸), 122.33 (C¹⁷), 123.94 (C¹⁴), 124.96 (C¹⁶), 126.14 (C⁶), 127.57 (C⁷), 130.93 (д, C¹¹, ³J_{CF} = 8.2 Гц), 136.95 (C³), 139.25 (д, C¹², ⁴J_{CF} = 8.0 Гц), 140.30 (C¹⁵), 162.75 (д, C⁹, ¹J_{CF} = 243.3 Гц). Найдено, (%): C, 62.05; H, 4.48; N, 6.89. Вычислено, C₂₁H₁₈F₄N₂O₂ (%): C, 62.07; H, 4.46; N, 4.46. Масс-спектр (ESI-MS): 392.2 [M-CF₃COO]⁺.

Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов 73о-с.

К раствору 3-арилиден-1-пирролина **64** (1.6 ммоль) в бензоле (10 мл) добавляют 0.12 г (1.6 ммоль) пиррола. Реакционную смесь кипятят 24 часа. Образующийся осадок отфильтровывают и сушат в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.



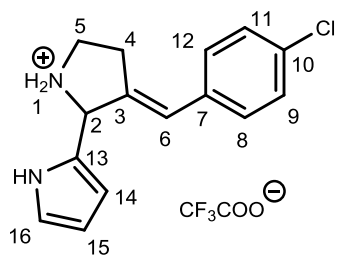
Трифторацетат

(E)-3-бензелиден-2-(1H-пиррол-2-ил)пирролидиния (73о).

Выход 0.44 г (82%). Т. пл. 132-133°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1675. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 2.98-3.05 (м, 1H, CH_2), 3.07-3.15 (м, 1H, CH_2), 3.43-3.50 (м, 2H, CH_2), 5.45 (с, 1H, CH), 6.11 (с, 1H, CH), 6.25 (с, 1H, Ar-H), 6.29 (с, 1H, Ar-H), 6.90 (с, 1H, Ar-H), 7.25-7.31 (м, 2H, Ar-H), 7.37-

7.42 (м, 3H, Ar-H), 9.03 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.70 (уш с, 1H, NH_2^+), 11.08 (уш с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 29.90 (C^4), 44.04 (C^5), 60.54 (C^2), 108.49 (C^{13}), 110.13 (C^{14}), 120.38 (C^{15}), 125.21 (C^{16}), 125.45 (C^6); 127.85 (C^{10}), 128.79 (C^8 , C^{12}), 129.07 (C^9 , C^{11}), 136.62 (C^7), 137.97 (C^3). Найдено, (%): C, 60.36; H, 5.05; N, 8.27. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 60.35; H, 5.06; N, 8.28. Масс-спектр (ESI-MS): 225 [$\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-$] $^+$.

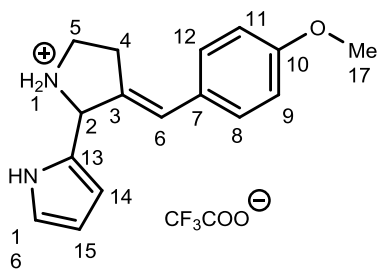


Трифторацетат

(E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(1H-пиррол-2-ил)пирролидиния (73п).

Выход 0.51 г (86%). Т. пл. 129-130°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1593. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 2.94-3.03 (м, 1H, CH_2), 3.07-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.41-3.51 (м, 2H, CH_2), 5.42 (с, 1H, CH), 6.09 (с, 1H, CH), 6.25 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Гц), 6.90 (с, 1H, Ar-H), 7.32 (с, 1H, Ar-H), 7.38 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 9.22 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.95 (уш с, 1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 28.87 (C^4), 43.91 (C^5), 60.54 (C^2), 108.49 (C^{13}), 110.27 (C^{14}), 120.39 (C^{15}), 124.10 (C^{16}), 125.00 (C^6), 129.04 (C^8 , C^{12}), 130.29 (C^9 , C^{11}), 132.30 (C^{10}), 135.54 (C^7), 139.24 (C^3). Найдено, (%): C, 54.80; H, 4.31; Cl, 9.49; N, 7.54. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 54.78; H, 4.33; Cl, 9.51; N, 7.52. Масс-спектр (ESI-MS): 259 [$\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-$] $^+$.

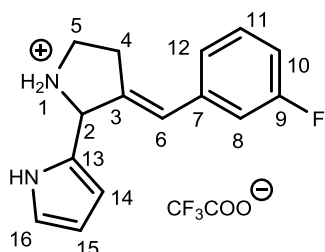


Трифторацетат

(E)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(1H-пиррол-2-ил)пирролидиния (73р).

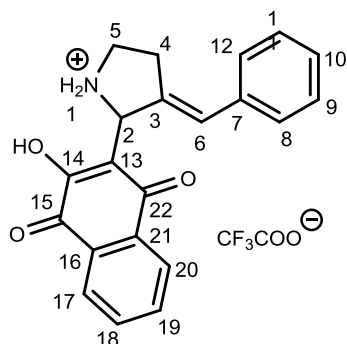
Выход 0.50 г (85%). Т. пл. 132°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1590. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 2.92-3.05 (м, 1H, CH_2), 3.07-3.13 (м, 1H, CH_2), 3.39-3.50 (м, 2H, CH_2), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 5.39 (с, 1H, CH), 6.10 (с, 1H, CH), 6.22 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Гц), 6.90 (с, 1H, Ar-H), 7.32 (с, 1H, Ar-H), 7.38 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 9.22 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.95 (уш с, 1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 28.87 (C^4), 43.91 (C^5), 60.54 (C^2), 108.49 (C^{13}), 110.27 (C^{14}), 120.39 (C^{15}), 124.10 (C^{16}), 125.00 (C^6), 129.04 (C^8 , C^{12}), 130.29 (C^9 , C^{11}), 132.30 (C^{10}), 135.54 (C^7), 139.24 (C^3). Найдено, (%): C, 54.78; H, 4.33; Cl, 9.51; N, 7.52. Масс-спектр (ESI-MS): 259 [$\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-$] $^+$.

Гц), 6.90 (с, 1H, Ar-H), 7.34 (с, 1H, Ar-H), 7.40 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.46 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 9.21 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.87 (уш с, 1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 28.87 (C^4), 44.01 (C^5), 55.62 (C^{17}), 60.53 (C^2), 108.56 (C^{13}), 116.04 (C^{14}), 120.29 (C^{15}), 124.98 (C^{16}), 125.32 (C^6), 128.77 ($\text{C}^{9,11}$), 129.21 (C^{10}), 130.45 (C^8 , C^{12}), 131.45 (C^7), 135.11 (C^3). Найдено, (%): С, 58.70; Н, 5.19; N, 7.63. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (%): С, 58.69; Н, 5.20; N, 7.61. Масс-спектр (ESI-MS): 255.2 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

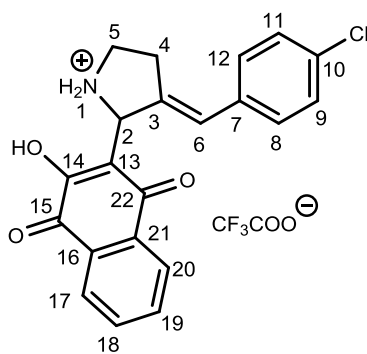


Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(1H-пиррол-2-ил)пирролидиния (73с). Выход 0.49 г (85%). Т. пл. 129-162-

164°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1583. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, м.д.): 2.99-3.06 (м, 1H, CH_2), 3.10-3.17 (м, 1H, CH_2), 3.39-3.51 (м, 2H, CH_2), 5.48 (с, 1H, CH), 6.10 (с, 1H, CH), 6.25 (с, 1H, Ar-H), 6.30 (с, 1H, Ar-H), 6.90 (с, 1H, Ar-H), 7.10-7.15 (м, 1H, Ar-H), 7.16-7.23 (м, 1H, Ar-H), 7.40-7.45 (м, 1H, Ar-H), 9.44 (уш с, 1H, NH_2^+), 11.13 (уш с, 1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 28.95 (C^4), 44.01 (C^5), 60.51 (C^2), 108.57 (C^{13}), 114.59 (д, C^{12} , $J_{\text{CF}} = 21.9$ Гц), 115.15 (д, C^{12} , $J_{\text{CF}} = 21.9$ Гц), 120.44 (C^{15}), 124.33 (C^{16}), 125.02 (C^{14}), 125.37 (C^8), 130.99 (C^{10}), 139.05 (C^7), 139.88 (C^3), 161.92 (д, C^9 , $^1J_{\text{CF}} = 257.3$ Гц). Найдено, (%): С, 57.31; Н, 4.53; N, 7.85. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ (%): С, 57.30; Н, 4.53; N, 7.86. Масс-спектр (ESI-MS): 243 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

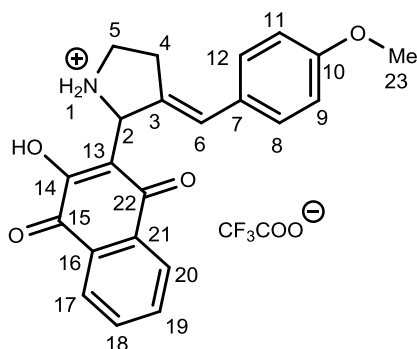


Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)пирролидиния (73т). Выход 0.69 г (97%). Т. пл. 160-161°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1672, 3069. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, м.д.): 3.05-3.15 (м, 2H, CH_2), 3.38-3.48 (м, 1H, CH_2), 3.68-3.77 (м, 1H, CH_2), 5.54 (с, 1H, CH), 6.21-6.25 (м, 1H, CH), 7.23-7.25 (с, 1H, Ar-H), 7.28-7.37 (м, 4H, Ar-H), 7.74 (тд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Гц), 7.83 (тд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц), 7.83 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Гц), 8.80 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.39 (уш с, 1H, NH_2^+), 11.08 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 29.61 (C^4), 45.17 (C^5), 58.86 (C^2), 113.91 (C^{13}), 121.61 (C^{16}), 126.02 (C^{21}), 126.27 (C^6), 127.30 (C^{10}), 128.57 ($\text{C}^{17,20}$), 128.90 ($\text{C}^{8,12}$), 131.44 ($\text{C}^{9,11}$), 132.73 ($\text{C}^{18,19}$), 134.85 (C^7), 137.11 (C^3), 139.55 (C^{14}), 181.27 (C^{22}), 183.02 (C^{15}). Найдено, (%): С, 62.01; Н, 4.08; N, 3.15. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ (%): С, 62.02; Н, 4.07; N, 3.14. Масс-спектр (ESI-MS): 322 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



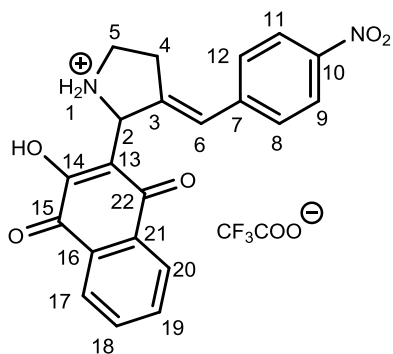
Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)пирролидиния (73у).

Выход 0.76 г (99%). Т. пл. 169-170°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1680, 3070. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 3.01-3.12 (м, 2H, CH_2), 3.13-3.18 (м, 1H, CH_2), 3.36-3.43 (м, 1H, CH_2), 5.53 (с, 1H, CH), 7.32 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.38 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.73 (т, 2H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.81 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 8.80 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.38 (уш с, 1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 29.59 (C^4), 45.11 (C^5), 59.05 (C^2), 113.63 (C^{13}), 120.37 (C^{16}), 126.02 (C^{22}), 126.27 (C^6), 128.90 (C^8 , C^{12}), 129.76 (C^{10}), 130.30 (C^9 , C^{11}), 131.52 (C^{17}), 131.73 (C^{20}), 132.46 (C^{18}), 132.65 (C^{19}), 134.82 (C^7), 135.07 (C^3), 140.78 (C^{14}), 181.06 (C^{22}), 183.18 (C^{15}). Найдено, (%): C, 57.55; H, 3.58; Cl, 7.41; N, 2.91. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_5$ (%): C, 57.57; H, 3.57; Cl, 7.39; N, 2.92. Масс-спектр (ESI-MS): 366 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат (E)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)пирролидиния (73ф).

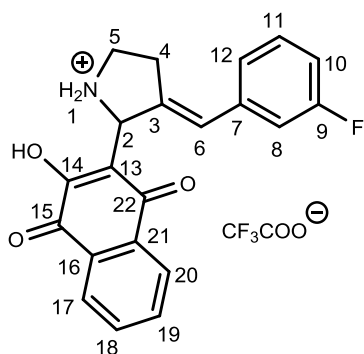
Выход 0.47 г (62%). Т. пл. 186-187°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1615, 1678, 3075, 3171. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 2.94-3.05 (м, 1H, CH_2), 3.06-3.18 (м, 1H, CH_2), 3.29-3.49 (м, 1H, CH_2), 3.53-3.62 (м, 1H, CH_2), 5.32 (с, 1H, CH), 5.78-5.84 (м, 3H, OCH_3), 6.20 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц), 6.54 (с, 2H, Ar-H), 6.67 (с, 2H, Ar-H), 7.20-7.29 (м, 2H, Ar-H), 7.30-7.37 (м, 2H, Ar-H), 8.43 (уш с, 1H, NH_2), 10.10 (уш с, 1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 29.41 (C^4), 44.83 (C^5), 55.56 (C^2), 59.57 (C^{23}), 111.51 (C^{13}), 114.38 (C^6), 120.91 (C^{16}), 123.09 (C^{21}), 125.90 ($\text{C}^{17,20}$), 126.44 ($\text{C}^{18,19}$), 129.88 (C^{10}), 131.09 (C^9 , C^{11}), 132.41 (C^8 , C^{12}), 133.72 (C^3), 134.97 (C^7), 158.82 (C^{14}), 181.45 (C^{22}), 185.18 (C^{15}). Найдено, (%): C, 60.61; H, 4.25; N, 2.96. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_6$ (%): C, 60.63; H, 4.34; N, 2.95. Масс-спектр (ESI-MS): 362 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат (E)-3-(4-нитробензелиден)-2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)пирролидиния (73х).

Выход 0.18 г (23%). Т. пл. 160-162°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1645, 1678, 3060. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 3.10-3.18 (м, 2H, CH_2), 3.39-3.44 (м, 1H, CH_2), 3.71-3.80 (м, 1H, CH_2), 5.58 (с, 1H,

CH), 6.18 (с, 1H, CH), 7.57 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.70-7.77 (м, 2H, CH), 7.94-7.99 (м, 2H, Ar-H), 8.16 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.91 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.20 (уш с, 1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.05 (C^4), 44.46 (C^5), 55.54 (C^2), 111.35 (C^{13}), 116.19 (C^6), 120.30 (C^{16}), 121.03 (C^{21}), 124.08 ($\text{C}^{17,20}$), 125.67 (C^{10}), 129.42 ($\text{C}^{18,19}$), 131.29 ($\text{C}^{8,12}$), 132.08 (C^7), 131.08 (C^3), 134.23 ($\text{C}^{9,11}$), 156.56 (C^{14}), 181.87 (C^{22}), 183.12 (C^{15}). Найдено, (%): C, 59.31; H, 3.51; N, 5.70. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$ (%): C, 56.33; H, 3.49; N, 5.71. Масс-спектр (ESI-MS): 366 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

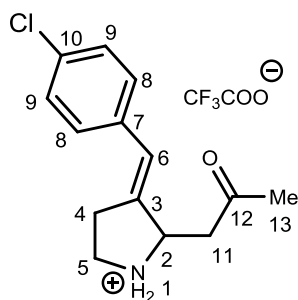


Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)пирролидиния (73ц).

Выход 0.45 г (61%). Т. пл. 141-142°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1678, 3074. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 3.05-3.18 (м, 2H, CH_2), 3.34-3.44 (м, 2H, CH_2), 5.54 (с, 1H, CH), 6.23 (с, 1H, CH), 7.05 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.13 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HF}} = 16.3$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Гц), 7.37 (кв, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.72 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.79-7.83 (м, 2H, Ar-H), 7.95-8.01 (м, 2H, Ar-H), 8.80 (уш с, 1H, NH_2^+), 9.37 (уш с, 1H, NH_2^+), 11.08 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.64 (C^4), 45.09 (C^5), 59.12 (C^2), 113.49 (C^{13}), 114.02 (д, C^8 , $^2J_{\text{CF}} = 21.0$ Гц), 114.96 (д, C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 21.5$ Гц), 120.46 (C^{16}), 124.76 (C^{21}), 126.02 (C^{17}), 126.26 (C^{20}), 130.88 (д, C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Гц), 132.59 (C^6), 134.09 (C^{18}), 134.81 (C^{19}), 139.63 (д, C^{12} , $^4J_{\text{CF}} = 7.7$ Гц), 141.63 (C^3), 161.90 (C^7), 162.70 (д, C^9 , $^1J_{\text{CF}} = 222.8$ Гц), 163.51 (C^{14}), 180.97 (C^{22}), 183.27 (C^{15}). Найдено, (%): C, 59.60; H, 3.71; N, 3.03. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_5$ (%): C, 59.62; H, 3.70; N, 3.02. Масс-спектр (ESI-MS): 350 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

Общий метод синтез 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов 74а-г.

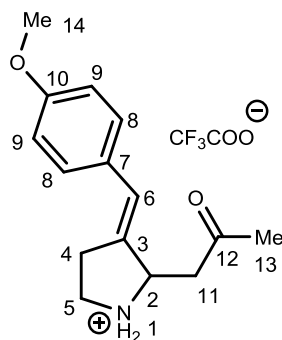
Смесь 0.5 г (1.64 ммоль) 3-арилиден-1-пирролина **64** и 5 мл ацетона перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 100 мл гексана. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакууме (2 ч, 0.02 торр).



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (74а).

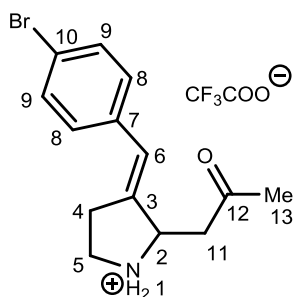
Выход 0.43 г (73%). Т. пл. 98-99°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1493, 1718. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 2.20 (с, 3H, CH_3), 2.84-2.90 (м, 2H, CH_2), 3.07-3.15 (м, 1H, CH_2), 3.25-3.32 (м, 1H, CH_2), 3.39-3.47 (м, 2H, CH_2), 4.46-4.54 (м, 1H, CH), 6.51 (с, 1H, CH), 7.37 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.46 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.48 (C^{13}), 30.17 (C^4), 44.60 (C^5), 45.67 (C^2), 58.08 (C^{11}),

122.38 (C³), 129.05 (C⁸), 130.45 (C⁹), 132.24 (C⁶), 135.63 (C⁷), 139.65 (C¹⁰), 206.32 (C¹²).
Найдено, (%): C, 53.01; H, 4.85; Cl, 9.83; N, 3.99. Вычислено, C₁₆H₁₇ClF₃NO₃ (%): C, 52.83;
H, 4.71; Cl, 9.75; N, 3.85. Масс-спектр (ESI-MS): 238 [M-CF₃COO]⁺.



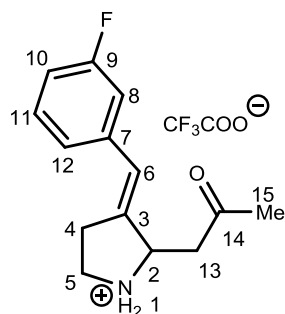
Трифторацетат **(E)-3-(4-метоксибензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (74b)**. Выход 0.43 г (73%). Т. пл. 95°C. ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1493, 1718. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 2.19 (с, 3H, CH₃), 2.80-2.87 (м, 2H, CH₂), 3.03-3.12 (м, 1H, CH₂), 3.21-3.33 (м, 1H, CH₂), 3.77 (с, 3H, CH₃), 4.42-4.49 (м, 1H, CH), 6.44 (с, 1H, CH), 6.96 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 7.29 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц). Найдено, (%): C, 57.01; H, 5.77; N, 4.16. Вычислено, C₁₇H₂₀F₃NO₄ (%): C, 56.82; H, 5.61;

N, 3.90. Масс-спектр (ESI-MS): 232 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат **(E)-3-(4-бромбензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (74a)**. Выход 0.9 г (73%). Т. пл. 93-94°C. ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1492, 1719. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.82-2.93 (м, 2H, CH₂), 3.05-3.12 (м, 1H, CH₂), 3.24-3.33 (м, 1H, CH₂), 3.40-3.46 (м, 2H, CH₂), 4.42-4.51 (м, 1H, CH), 6.50 (с, 1H, CH), 7.38 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.45 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.):

28.48 (C¹³), 30.17 (C⁴), 44.60 (C⁵), 45.67 (C²), 58.08 (C¹¹), 122.38 (C³), 129.05 (C⁸), 130.45 (C⁹), 132.24 (C⁶), 135.63 (C⁷), 139.65 (C¹⁰), 206.32 (C¹²). Найдено, (%): C, 47.09; H, 4.22; Br, 19.54; N, 3.45. Вычислено, C₁₆H₁₇BrF₃NO₃ (%): C, 47.08; H, 4.20; Br, 91.57; N, 3.43. Масс-спектр (ESI-TOF): 295 [M-CF₃COO]⁺.



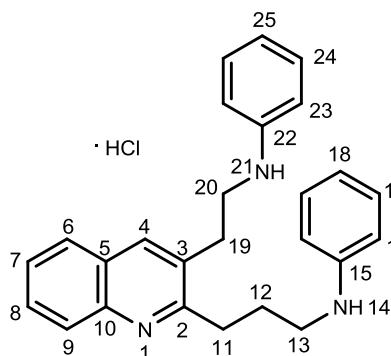
Трифторацетат **(E)-3-(3-фторбензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (74г)**. Выход 0.45 г (79%). Т. пл. 97°C. ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1493, 1740. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.89-2.94 (м, 2H, CH₂), 3.07-3.17 (м, 1H, CH₂), 3.25-3.37 (м, 1H, CH₂), 3.39-3.47 (м, 1H, CH), 4.48-4.57 (м, 1H, CH), 6.53 (с, 1H, CH), 7.08-7.12 (м, 2H, Ar-H), 7.40-7.50 (м,

2H, Ar-H). Найдено, (%): C, 55.40; H 5.18; N 3.90. Вычислено, C₁₆H₁₇F₄NO₃ (%): C, 55.33; H, 4.93; N, 4.03. Масс-спектр (ESI-MS): 233 [M-CF₃COO]⁺.

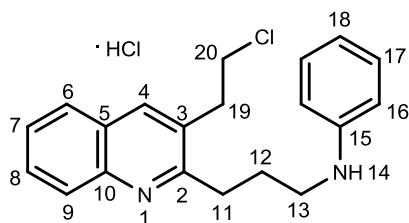
Общий метод синтеза конденсированных производных пиридина 76 и 77.

К раствору 0.3 г (1.66 ммоль) ацеталей **71** в сухом 20 мл диоксане добавляют анилин (2.49 ммоль). Реакционную смесь кипятят в течение 24 часов. Образовавшийся осадок

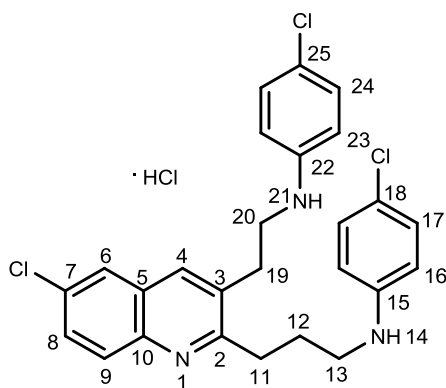
отфильтровывают, промывают 20 мл диэтилового эфира и сушат в вакууме с получением соединения **76**. Фильтрат упаривают, растворяют в 3 мл ацетонитрила и переосаждают в диэтиловом эфире (30 мл). Осадок отфильтровывают и сушат в вакууме с получением соединения **77**.



Солянокислый N-(3-(3-(2-(фениламино)этил)хинолин-2-ил)пропил)анилин (76a). Выход 0.52 г (75%). Оранжевый порошок. Т. пл. 139-140°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1600, 2576, 2715, 2814. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 3.39-3.47 (м, 2H, CH_2), 3.60-3.66 (м, 2H, CH_2), 3.78-3.84 (м, 2H, CH_2), 5.11-5.16 (м, 2H, CH_2), 7.32-7.41 (м, 5H, Ar-H), 7.42-7.51 (м, 5H, Ar-H), 7.95 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 8.15 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.31 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 9.11 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 19.6 (C^{12}), 28.8 (C^{11}), 33.3 (C^{19}), 46.9 (C^{20}), 56.6 (C^{13}), 111.8 (C^{23}), 113.3 (C^{16}), 118.9 (C^{25}), 123.2 (C^{18}), 127.8 (C^7), 127.9 (C^5), 129.1 (C^6), 129.3 (C^9), 129.3 (C^8), 129.4 (C^{17}), 130.1 (C^{24}), 131.9 (C^3), 134.1 (C^4), 135.2 (C^{15}), 144.9 (C^{10}), 154.2 (C^{22}), 163.6 (C^2). Найдено, (%): C, 74.88; H, 6.97; Cl, 8.34; N, 9.87. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ (%): C, 74.71; H, 6.75; Cl, 8.48; N, 10.05. Масс-спектр (ESI-MS): 418 $[\text{M}-\text{Cl}^-+\text{Na}]^+$.



Солянокислый N-(2-(2-(3-хлорпропил)хинолин-3-ил)этил)анилин (76a). Выход 0.02 г (8%). Коричневый порошок. Т. пл. 164-165°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1596, 2274, 2321, 2524, 2879. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 2.67-2.74 (м, 2H, CH_2), 3.47-3.52 (м, 2H, CH_2), 3.84-3.92 (м, 4H, CH_2), 5.19-5.24 (м, 2H, CH_2), 7.48 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.55-7.63 (м, 4H, Ar-H), 7.97 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 8.17-8.21 (м, 1H, Ar-H), 8.28 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.33 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 9.02 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 20.9 (C^{12}), 29.6 (C^{11}), 34.5 (C^{19}), 50.7 (C^{20}), 58.2 (C^{13}), 119.7 (C^{16}), 123.2 (C^{18}), 124.1 (C^7), 130.1 (C^5), 130.2 (C^6), 130.8 (C^9), 130.9 (C^8), 131.3 (C^{17}), 131.5 (C^3), 136.1 (C^4), 137.5 (C^{15}), 146.9 (C^{10}), 164.6 (C^2). Найдено, (%): C, 66.56; H, 6.35; Cl, 19.47; N, 7.62. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (%): C, 66.49; H, 6.14; Cl, 19.62; N, 7.75. Масс-спектр (ESI-MS): 347.8 $[\text{M}-\text{Cl}^-+\text{Na}]^+$.

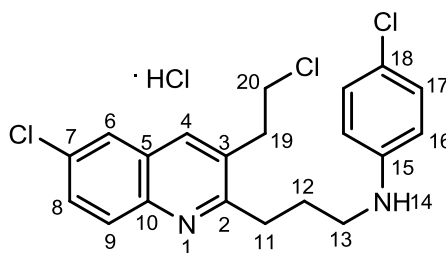


Солянокислый

4-хлор-N-(2-(6-хлор-2-(3-((4-хлорфенил)амино)пропил)хинолин-3-ил)этил)анилин (766).

Выход 0.27 г (62%). Оранжевый порошок. Т. пл. 133-134°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 2576, 2857, 2953. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.65-2.71 (м, 2H, CH_2), 3.33-3.35 (м, 2H, CH_2), 3.66-3.71 (м, 2H, CH_2), 3.79-3.87 (м, 2H, CH_2), 5.18-5.22 (м, 2H, CH_2), 6.93 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц),

7.19 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.55 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.11 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц), 8.28 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц), 8.36 (д, 1H, Ar-H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц), 8.89 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 20.9 (C^{12}), 31.6 (C^{11}), 34.6 (C^{19}), 45.6 (C^{20}), 58.4 (C^{13}), 113.7 (C^{16}), 114.8 (C^{23}), 117.8 (C^6), 121.83 (C^{18}), 125.7 (C^{25}), 129.3 (C^{17}), 130.3 (C^{24}), 130.8 (C^5), 131.2 (C^9), 133.9 (C^8), 135.7 (C^7), 135.8 (C^4), 135.8 (C^3), 136.3 (C^{10}), 144.8 (C^{15}), 145.6 (C^{22}), 165.2 (C^2). Найдено, (%): C, 60.07; H, 5.01; Cl, 27.27; N, 8.01. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{N}_3$ (%): C, 59.90; H, 4.83; Cl, 27.20; N, 8.06. Масс-спектр (ESI-MS): 508.8 $[\text{M}-\text{Cl}^- + \text{Na}]^+$, 524.9 $[\text{M}-\text{Cl}^- + \text{K}]^+$.

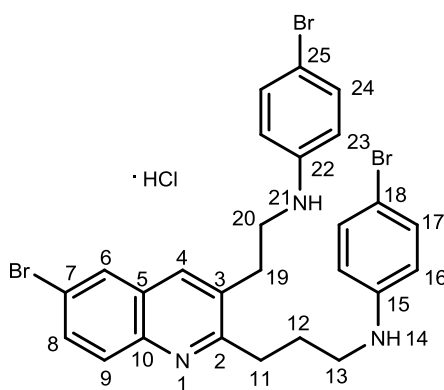


Солянокислый

4-хлор-N-(2-(6-хлор-2-(3-((4-хлорпропил)амино)пропил)хинолин-3-ил)этил)анилин (776).

Выход 0.02 г (5%). Оранжевый порошок. Т. пл. 132-132°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 2858, 2915, 2960. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.61-2.68 (м, 2H, CH_2), 3.22-3.26 (м, 2H, CH_2), 3.58-3.61 (м, 2H, CH_2), 3.74-3.80

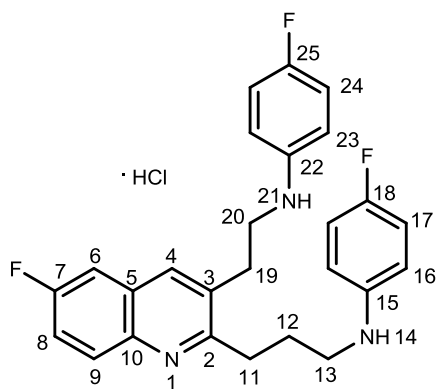
(м, 2H, CH_2), 5.14-5.19 (м, 2H, CH_2), 6.63 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.08 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 8.13 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц), 8.26 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц), 8.36 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц), 8.83 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 20.9 (C^{12}), 32.5 (C^{11}), 34.4 (C^{19}), 58.3 (C^{20}), 68.1 (C^{13}), 115.1 (C^{16}), 121.7 (C^6), 122.8 (C^{18}), 129.3 (C^5), 130.1 (C^{17}), 130.9 (C^9), 134.9 (C^8), 135.7 (C^7), 135.9 (C^4), 136.5 (C^3), 145.5 (C^{10}), 148.1 (C^{15}), 165.1 (C^2). Найдено, (%): C, 55.88; H, 4.86; Cl, 32.78; N, 6.48. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_2$ (%): C, 55.84; H, 4.69; Cl, 32.96; N, 6.51. Масс-спектр (ESI-MS): 417.6 $[\text{M}-\text{Cl}^- + \text{Na}]^+$.



Солянокислый

**4-бром-N-(2-(6-бром-2-(3-((4-
бромфенил)амино)пропил)хинолин-3-
ил)этил)анилин (76в).**

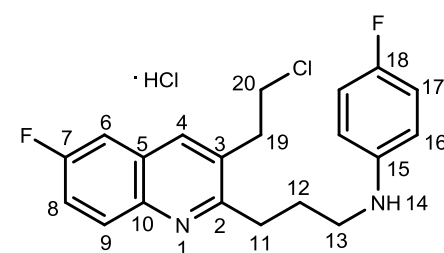
Выход 0.22 г (40%). Белый порошок. Т. пл. 139-140°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1591, 2372, 2577, 2776. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.65-2.79 (м, 2H, CH_2), 3.46-3.57 (м, 2H), 3.83-3.92 (м, 4H, CH_2), 5.17-5.27 (м, 2H, CH_2), 7.39 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.52 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.73 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.23 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц), 8.28 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц), 8.57 (д, 1H, Ar-H, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Гц), 8.99 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 19.6 (C^{12}), 28.5 (C^{11}), 33.4 (C^{19}), 48.8 (C^{20}), 57.2 (C^{13}), 120.4 (C^{16}), 121.07 (C^{23}), 122.5 (C^{25}), 123.1 (C^{18}), 124.8 (C^7), 129.8 (C^5), 129.8 (C^6), 130.4 (C^9), 131.4 (C^8), 133.0 ($\text{C}^{17,24}$), 134.9 (C^4), 136.4 (C^3), 137.5 ($\text{C}^{15,22}$), 144.4 (C^{10}), 164.1 (C^2). Найдено, (%): C, 47.75; H, 3.89; Br, 36.54; Cl, 5.30; N, 6.52. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Br}_3\text{ClN}_3$ (%): C, 47.70; H, 3.85; Br, 36.62; Cl, 5.41; N, 6.42. Масс-спектр (ESI-MS): 620.2 $[\text{M}-\text{Cl}^-+\text{H}]^+$.



Солянокислый

**4-фтор-N-(2-(6-фтор-2-(3-((4-
фторфенил)амино)пропил)хинолин-3-ил)этил)анилин (76г).**

Выход 0.23 г (58%). Оранжевый порошок. Т. пл. 117-118°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1523, 2891, 2954, 2970. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.66-2.74 (м, 2H, CH_2), 3.40-3.45 (м, 2H, CH_2), 3.75-3.81 (м, 2H, CH_2), 3.83-3.88 (м, 2H, CH_2), 5.21-5.26 (м, 2H, CH_2), 7.12-7.18 (м, 2H, Ar-H), 7.27-7.35 (м, 4H, Ar-H), 7.43-7.53 (м, 2H, Ar-H), 8.01-8.09 (м, 2H, Ar-H), 8.35-8.40 (м, 1H, Ar-H), 8.97 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 19.5 (C^{12}), 29.4 (C^{11}), 33.1 (C^{19}), 48.4 (C^{20}), 57.2 (C^{13}), 112.9 (д, C^{24} , $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Гц), 116.1 (д, C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 23.2$ Гц), 116.5 (C^6), 116.8 (C^{16}), 120.0 (д, C^{23} , $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ Гц), 121.5 (C^5), 121.6 (C^9), 130.0 (C^4), 130.1 (C^3), 133.1 (C^{10}), 144.6 (C^{25}), 144.6 (C^{15}), 160.4 (д, $\text{C}^{18,25}$, $^1J_{\text{CF}} = 182.2$ Гц), 161.6 (д, C^7 , $^1J_{\text{CF}} = 252.4$ Гц), 163.1 (C^2). Найдено, (%): C, 66.34; H, 5.48; Cl, 7.58; N, 8.72. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3$ (%): C, 66.17; H, 5.34; Cl, 7.51; N, 8.90. Масс-спектр (ESI-MS): 459.5 $[\text{M}-\text{Cl}^-+\text{Na}]^+$.

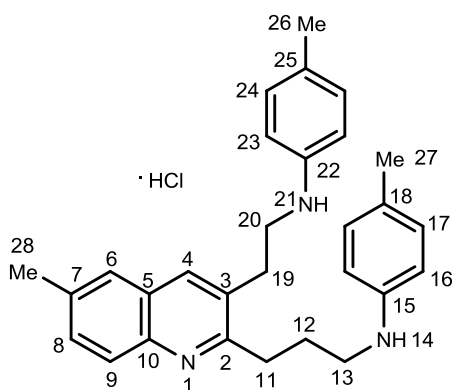


Солянокислый

**N-(2-(2-(3-хлорпропил)-6-
фторхинолин-3-ил)этил)-4-фторанилин (77г).**

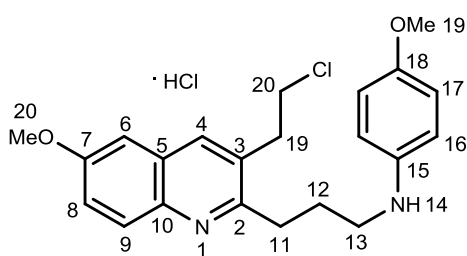
Выход

0.04 г (13%). Бежевый порошок. Т. пл. 187-188°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1512, 2385, 2425, 2562, 2789. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.65- 2.80 (м, 2H, CH_2), 3.49- 3.58 (м, 2H, CH_2), 3.82-3.98 (м, 4H, CH_2), 5.20-5.31 (м, 2H, CH_2), 7.30-7.35 (м, 2H, Ar-H), 7.68-7.73 (м, 2H, Ar-H), 7.98-8.06 (м, 1H, Ar-H), 8.07- 8.12 (м, 1H, Ar-H), 8.35-8.42 (м, 1H, Ar-H), 9.04 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 19.6 (C^{12}), 28.3 (C^{11}), 33.3 (C^{19}), 49.8 (C^{20}), 57.4 (C^{13}), 113.0 (д, C^6 , $^2J_{\text{CF}} = 23.5$ Гц), 116.6 (д, C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 23.7$ Гц), 116.8 (д, C^8 , $^2J_{\text{CF}} = 23.6$ Гц), 121.7 (д, C^{16} , $^2J_{\text{CF}} = 9.4$ Гц), 124.1 (C^3), 125.0 (д, C^5 , $^3J_{\text{CF}} = 8.8$ Гц), 130.0 (C^4), 132.3 (д, C^9 , $^3J_{\text{CF}} = 2.6$ Гц), 133.2 (C^{10}), 144.8 (д, C^{15} , $^4J_{\text{CF}} = 4.9$ Гц), 161.6 (д, C^{18} , $^1J_{\text{CF}} = 252.5$ Гц), 162.4 (д, C^7 , $^1J_{\text{CF}} = 247.7$ Гц), 163.1 (C^2). Найдено, (%): C, 60.28; H, 4.91; Cl, 17.98; N, 6.94. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2$ (%): C, 60.46; H, 5.07; Cl, 17.85; N, 7.05. Масс-спектр (ESI-MS): 362.8 $[\text{M}-\text{Cl}+\text{H}]^+$.



Солянокислый 4-метил-N-(2-(6-метил-2-(3-(*n*-толиламино)пропил)хинолин-3-ил)этил)анилин

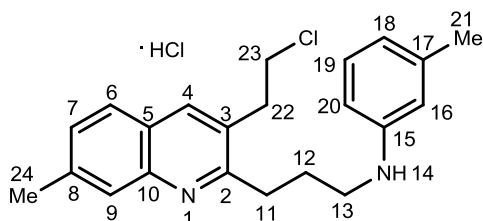
(76д). Выход 0.23 г (60%). Белый порошок. Т. пл. 197-198°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1593, 2358, 2591, 2558, 2858. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.40 (с, 6H, CH_3), 2.66 (с, 3H, CH_3), 2.68-2.75 (м, 2H, CH_2), 3.44- 3.51 (м, 2H, CH_2), 3.79-3.92 (м, 4H, CH_2), 5.14-5.23 (м, 2H, CH_2), 7.30 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.37 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.41 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.56 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 8.05 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.11 (с, 1H, Ar-H), 8.17 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.92 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 19.5 (C^{26}), 19.6 (C^{27}), 20.0 (C^{28}), 27.9 (C^{12}), 32.9 (C^{11}), 49.9 (C^{19}), 56.7 ($\text{C}^{20,13}$), 118.1 (C^{16}), 122.3 (C^{23}), 122.4 (C^6), 127.8 (C^5), 128.2 (C^9), 128.4 (C^{17}), 128.9 (C^{24}), 130.3 (C^{18}), 130.6 (C^{25}), 132.6 (C^8), 134.7 (C^3), 136.8 (C^4), 139.3 (C^7), 140.3 (C^{10}), 140.6 (C^{15}), 144.8 (C^{22}), 162.0 (C^2). Найдено, (%): C, 75.85; H, 7.61; Cl, 7.58; N, 8.95. Вычислено, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClN}_3$ (%): C, 75.71; H, 7.45; Cl, 7.71; N, 9.13. Масс-спектр (ESI-MS): 463.7 $[\text{M}-\text{Cl}+\text{K}]^+$.



Солянокислый N-(2-(2-(3-хлорпропил)-6-метоксихинолин-3-ил)этил)-4-метоксанилин

(77е). Выход 0.10 г (28%). Белый порошок. Т. пл. 203-204°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1517, 2314, 2432, 2628, 2834. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 2.64- 2.77 (м, 2H, CH_2), 3.45-3.54 (м, 2H, CH_2), 3.77- 3.91 (м, 4H, CH_2), 3.85 (с, 3H, CH_3), 4.06 (с, 3H, CH_3), 5.13-5.24 (м, 2H, CH_2), 7.12 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.17 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.23 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.38 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 8.05 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.11 (с, 1H, Ar-H), 8.17 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.92 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 19.5 (C^{26}), 19.6 (C^{27}), 20.0 (C^{28}), 27.9 (C^{12}), 32.9 (C^{11}), 49.9 (C^{19}), 56.7 ($\text{C}^{20,13}$), 118.1 (C^{16}), 122.3 (C^{23}), 122.4 (C^6), 127.8 (C^5), 128.2 (C^9), 128.4 (C^{17}), 128.9 (C^{24}), 130.3 (C^{18}), 130.6 (C^{25}), 132.6 (C^8), 134.7 (C^3), 136.8 (C^4), 139.3 (C^7), 140.3 (C^{10}), 140.6 (C^{15}), 144.8 (C^{22}), 162.0 (C^2). Найдено, (%): C, 75.85; H, 7.61; Cl, 7.58; N, 8.95. Вычислено, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClN}_3$ (%): C, 75.71; H, 7.45; Cl, 7.71; N, 9.13. Масс-спектр (ESI-MS): 463.7 $[\text{M}-\text{Cl}+\text{K}]^+$.

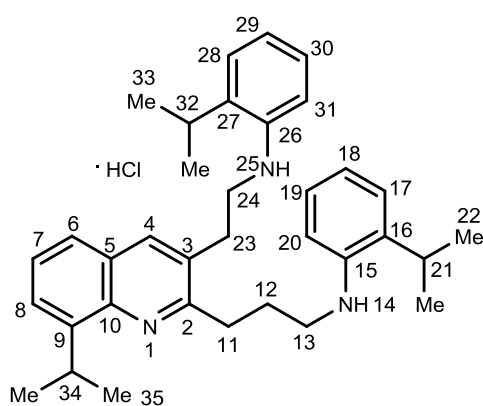
Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.61 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.72 (с, 1H), 7.83-7.77 (м, 1H, Ar-H), 8.21 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц), 8.91 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 19.7 (C^{12}), 28.0 (C^{11}), 32.7 (C^{19}), 50.2 (C^{20}), 54.8 (C^{13}), 55.5 (C^{19}), 56.9 (C^{20}), 107.1 (C^6), 115.1 (C^{16}), 119.9 (C^{17}), 123.8 (C^8), 126.9 (C^9), 127.7 (C^3), 128.8 (C^4), 130.6 (C^5), 131.8 (C^{15}), 144.0 (C^{10}), 159.7 (C^{18}), 160.0 (C^7), 160.5 (C^2). Найдено, (%): C, 62.85; H, 6.41; Cl, 16.98; N, 6.60. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 62.71; H, 6.22; Cl, 16.83; N, 6.65. Масс-спектр (ESI-MS): 408.9 $[\text{M}-\text{Cl}^-+\text{Na}]^+$.



Солянокислый N-(2-(2-(3-хлорпропил)-7-метилхинолин-3-ил)этил)-3-метиланилин (77ж).

Выход 0.07 г (22%). Белый порошок. Т. пл. 176-177°C. ИК спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1593, 2396, 2599, 2851, 2915. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.):

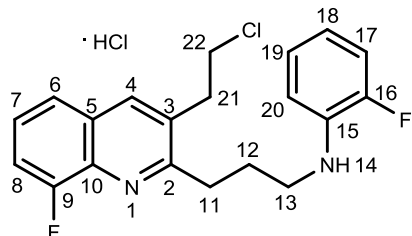
2.44 (с, 3H, CH_3), 2.66-2.74 (м, 2H, CH_2), 2.76 (с, 3H, CH_3), 3.48-3.55 (м, 2H, CH_2), 3.85-3.93 (м, 4H, CH_2), 5.15-5.21 (м, 2H, CH_2), 7.34-7.39 (м, 1H, Ar-H), 7.45-7.50 (м, 2H, Ar-H), 7.52 (с, 1H, Ar-H), 7.84 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 8.11 (с, 1H, Ar-H), 8.23 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 8.99 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 19.6 (C^{21}), 21.1 (C^{24}), 27.9 (C^{12}), 32.9 (C^{11}), 49.9 (C^{22}), 56.5 (C^{23}), 66.7 (C^{13}), 117.4 (C^{20}), 119.3 (C^{16}), 122.8 (C^{18}), 127.0 (C^5), 127.5 (C^6), 129.1 (C^7), 129.9 (C^9), 130.1 (C^{19}), 131.4 (C^3), 135.4 (C^4), 136.5 (C^8), 140.9 (C^{17}), 145.2 (C^{10}), 147.3 (C^{15}), 162.5 (C^2). Найдено, (%): C, 67.99; H, 6.88; Cl, 18.29; N, 7.04. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (%): C, 67.87; H, 6.73; Cl, 18.21; N, 7.19. Масс-спектр (ESI-MS): 376.9 $[\text{M}-\text{Cl}^-+\text{Na}]^+$.



Солянокислый 2-Изопропил-N-(2-(8-изопропил-2-(3-((2-изопропилфенил)амино)пропил)хинолин-3-ил)этил)анилин (76з).

Выход 0.24 г (53%). Коричневый порошок. Т. пл. 126-127°C. ИК спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1517, 2361, 2576, 2869, 2963. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 1.33 (д, 12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 1.49 (д, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 2.60-2.66 (м, 2H, CH_2), 3.11-3.20 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.54 (м, 2H, CH_2), 3.76-3.85 (м, 4H, CH_2), 4.19-4.24 (м, 1H, CH_2), 5.49-5.54 (м, 2H, CH_2), 7.29-7.39 (м, 4H, Ar-H), 7.42-7.52 (м, 3H, Ar-H), 7.53-7.56 (м, 1H, Ar-H), 7.90 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 8.14 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц), 8.25 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц), 8.94 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 21.1 (C^{22}), 21.9

(C²³), 22.3 (C³⁵), 23.5 (C³⁴), 26.7 (C²¹), 26.8 (C²⁸), 28.0 (C¹²), 28.9 (C¹¹), 31.5 (C²³), 47.9 (C¹³), 61.9 (C²⁴), 122.5 (C²⁰), 126.5 (C³¹), 126.5 (C¹⁸), 126.6 (C²⁹), 126.7 (C⁷), 126.8 (C⁸), 128.0 (C⁶), 128.1 (C⁵), 128.3 (C¹⁷), 128.5 (C³⁰), 128.9 (C²⁸), 129.9 (C¹⁹), 133.6 (C³), 135.5 (C^{16,27}), 139.9 (C^{15,32}), 141.90 (C⁹), 146.2 (C¹⁰), 164.7 (C²). Найдено, (%): С, 77.39; Н, 8.72; Cl, 6.39; N, 7.57. Вычислено, C₃₅H₄₆ClN₃ (%): С, 77.24; Н, 8.52; Cl, 6.51; N, 7.72. Масс-спектр (ESI-MS): 530.6 [M-Cl⁻+Na]⁺.

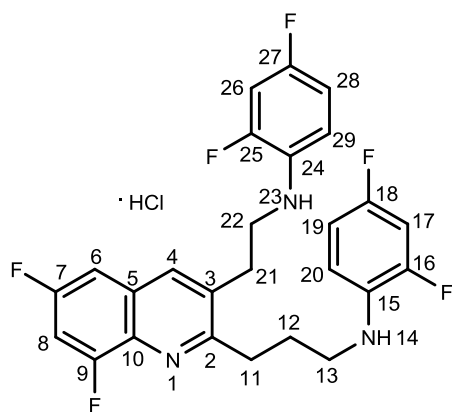


Солянокислый

N-(2-(2-(3-хлорпропил)-8-

фторхинолин-3-ил)этил)-2-фторанилин (77и). Выход

0.24 г (73%). Коричневый порошок. Т. пл. 101-102°C. ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1524, 2860, 2895, 2957. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д.): 2.61-2.68 (м, 2H, CH₂), 3.33-3.37 (м, 2H, CH₂), 3.69-3.83 (м, 4H, CH₂), 5.41-5.47 (м, 2H, CH₂), 6.69-6.83 (м, 1H, Ar-H), 6.97-7.09 (м, 3H, Ar-H), 7.90-7.96 (м, 2H, Ar-H), 8.10-8.16 (м, 1H, Ar-H), 8.93 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 20.1 (C¹²), 30.8 (C¹¹), 42.9 (C²¹), 61.1 (C²²), 66.7 (C¹³), 114.3 (д, C⁸, ²J_{CF} = 89.1 Гц), 118.7 (д, C²⁰, ³J_{CF} = 5.5 Гц), 119.5 (д, C¹⁷, ²J_{CF} = 21.0 Гц), 124.5 (C¹⁸), 125.7 (д, C⁶, ⁴J_{CF} = 4.5 Гц), 126.3 (д, C⁷, ³J_{CF} = 10.0 Гц), 129.7 (д, C¹⁹, ⁴J_{CF} = 7.9 Гц), 130.9 (C⁵), 132.7 (C¹⁵), 134.1 (C³), 134.2 (C⁴), 145.1 (C¹⁰), 151.9 (д, C¹⁶, ¹J_{CF} = 254.7 Гц), 152.2 (д, C⁹, ¹J_{CF} = 239.3 Гц), 165.5 (C²). Найдено, (%): С, 60.65; Н, 5.19; Cl, 18.11; N, 6.85. Вычислено, C₂₀H₂₀Cl₂F₂N₂ (%): С, 60.46; Н, 5.07; Cl, 17.85; N, 7.05. Масс-спектр (ESI-MS): 384.8 [M-Cl⁻+Na]⁺.



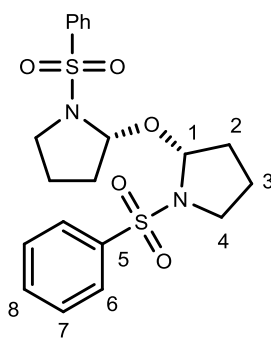
Солянокислый

N-(2-(2-(3-хлорпропил)-6,8-

дифторхинолин-3-ил)этил)-2,4-дифторанилин (76к). Выход

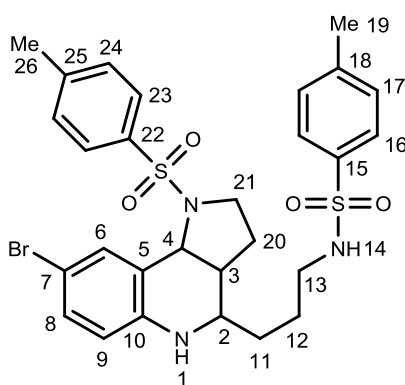
0.26 г (72%). Жёлтый порошок. Т. пл. 190-191°C. ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1525, 2851, 2904, 2959. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д.): 2.59-2.66 (м, 2H, CH₂), 3.24-3.29 (м, 2H, CH₂), 3.63-3.77 (м, 4H, CH₂), 5.39-5.46 (м, 2H, CH₂), 6.78-6.90 (м, 3H, Ar-H), 7.87-7.98 (м, 2H, Ar-H), 8.87 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 21.3 (C¹²), 32.6 (C¹¹), 43.6 (C²¹), 62.6 (C²²), 68.1 (C¹³), 104.4 (дд, C⁸, ²J_{CF} = 26.9 Гц, ²J_{CF} = 23.1 Гц), 110.9 (дд, C⁶, ²J_{CF} = 23.1 Гц, ⁴J_{CF} = 4.7 Гц), 111.5 (д, C²⁶, ²J_{CF} = 25.1 Гц), 111.7 (д, C¹⁷, ²J_{CF} = 3.4 Гц), 111.8 (C²⁹), 113.8 (C³), 125.42 (д, C¹⁹, ²J_{CF} = 48.5 Гц), 132.67 (д, C^{24,15}, ²J_{CF} = 16.7 Гц), 134.2 (C⁵), 135.6 (C⁴), 145.6 (C¹⁰), 153.4 (C³), 155.8 (д, C^{27,18}, ¹J_{CF} = 256.9 Гц), 163.2 (C²), 155.9 (д, C^{25,16}, ¹J_{CF} = 247.5 Гц), 167.8 (д, C^{7,9}, ¹J_{CF} = 265.5 Гц).

Найдено, (%): С, 55.57; Н, 4.35; Cl, 16.47; N, 6.62. Вычислено, $C_{26}H_{22}ClF_6N_3$ (%): С, 55.44; Н, 4.19; Cl, 16.36; N, 6.47. Масс-спектр (ESI-MS): 398.3 $[M-Cl+H]^+$.



(2*R*,2'*R*)-2,2'-оксибис(1-(фенилсульфонил)пирролидин) (79).

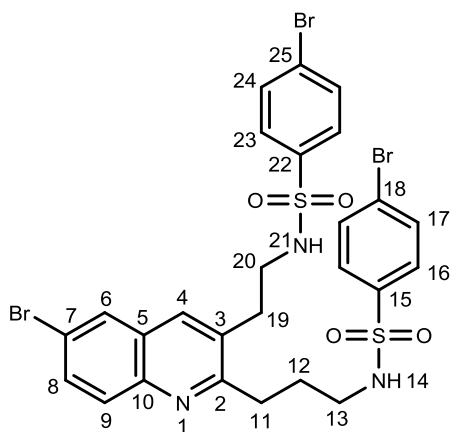
Выход 0.21 г (48%). Белый порошок. Т. пл. 207-208°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1162, 1586. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$, м.д.): 1.66-1.80 (м, 2H, CH_2), 1.93-2.04 (м, 2H, CH_2), 2.15-2.33 (м, 4H, CH_2), 3.27-3.39 (м, 2H, CH_2), 3.73-3.84 (м, 2H, CH_2), 6.05-6.12 (м, 2H, Ar-H), 7.77-7.88 (м, 6H, Ar-H), 7.18-7.25 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 23.0 (C^3), 33.6 (C^2), 47.8 (C^4), 89.2 (C^1), 127.3 (C^6), 129.1 (C^7), 132.7 (C^8), 138.5 (C^5). Найдено, (%): С, 55.13; Н, 5.43; N, 6.60; S, 14.84. Вычислено, $C_{20}H_{24}N_2O_5S_2$ (%): С, 55.03; Н, 5.54; N, 6.42; S, 14.69. Масс-спектр (ESI-MS): 437.8 $[M+H]^+$.



***N*-(3-(8-бром-1-тозил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)пропил)-4-**

метилбензолсульфонамид (80). Выход 0.72 г (74%).

Белый порошок. Смесь диастереомеров $D_1 : D_2 = 1 : 6.7$. Т. пл. 202-203°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1159, 1599. **D_2 :** Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $DMCO-d_6$, м.д.): 1.35-1.13 (м, 5H, CH_2), 1.73-1.55 (м, 2H, CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3), 2.73-2.59 (м, 2H, CH_2), 2.94-2.83 (м, 1H, CH_2), 3.18-3.05 (м, 1H, CH_2), 3.30-3.21 (м, 1H, CH), 4.73 (д, 1H, CH, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц), 6.08 (уш с, 1H, Ar-H), 6.45 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц), 7.05 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.3$ Гц), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц), 7.42-7.49 (м, 3H, Ar-H), 7.57 (с, 1H, Ar-H), 7.65 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц), 7.81 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.9$ Гц). **D_1 :** Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $DMCO-d_6$, м.д.): 1.35-1.13 (м, 5H, CH_2), 1.73-1.55 (м, 2H, CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3), 2.73-2.59 (м, 2H, CH_2), 2.94-2.83 (м, 1H, CH_2), 3.18-3.05 (м, 1H, CH_2), 3.30-3.21 (м, 1H, CH), 4.95 (д, 1H, CH, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц), 5.67 (уш с, 1H, Ar-H), 6.53 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.6$ Гц), 7.05 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.3$ Гц), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц), 7.49-7.42 (м, 3H, Ar-H), 7.57 (с, 1H, Ar-H), 7.65 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц), 7.81 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 20.8, 20.9, 25.4, 27.3, 31.9, 38.8, 42.1, 46.7, 49.2, 55.4, 106.2, 115.9, 120.1, 126.3, 127.3, 129.4, 129.9, 130.3, 132.0, 133.9, 137.6, 141.8, 142.4, 143.5. Найдено, (%): С, 54.56; Н, 5.34; Br, 12.81; N, 6.58; S, 10.31. Вычислено, $C_{28}H_{32}BrN_3O_4S_2$ (%): С, 54.37; Н, 5.21; Br, 12.92; N, 6.79; S, 10.37. Масс-спектр (ESI-MS): 619.6 $[M+H]^+$.



***N*-(2-(6-бром-2-(3-((4-метилфенил)сульфонамидо)пропил)хинолин-3-ил)этил)-4-метилбензолсульфонамид (81).** Выход 0.39 г (81%). Бежевый порошок. Т. пл. 104-105°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1158, 1598. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 1.99-2.05 (м, 2H, CH_2), 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3), 2.98-3.02 (м, 2H, CH_2), 3.13-3.18 (м, 2H, CH_2), 3.32-3.37 (м, 4H, CH_2), 7.28 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.64 (д,

2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.05 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.14 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц), 8.36 (д, 1, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц), 8.77 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (600 МГц, CD_3OD , м.д.): 20.1 (C^{12}), 28.8 (C^{19}), 29.6 (C^{11}), 42.2 (C^{13}), 48.5 (C^{20}), 121.4 (C^7), 122.8 (C^5), 126.5 (C^6), 126.6 (C^{18}), 128.5 (C^{25}), 129.4 (C^9), 130.4 (C^{16}), 134.15 (C^{23}), 135.8 (C^8), 136.8 (C^{17}), 137.0 (C^{24}), 137.3 (C^3), 143.4 (C^4), 143.5 (C^{15}), 145.4 (C^{22}), 145.5 (C^{10}), 160.4 (C^2). Найдено, (%): C, 54.69; H, 4.81; N, 6.93; S, 10.59. Вычислено, $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (%): C, 54.54; H, 4.90; N, 6.82; S, 10.40. Масс-спектр (ESI-MS): 639.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез 2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридинов 84а-и.

К раствору *N*-(4,4-диэтоксипропил)сульфониламида **4** (1.4 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляют пиразол-5-он (1.4 ммоль) и 0.17 г (1.4 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток промывают этиловым спиртом (30 мл) и сушат в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°C).

Синтез 2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридина 84а.

К раствору 1-(нафтален-1-илсульфонил)-2-этоксипирролидина **5а** (1.4 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляют пиразол-5-он (1.4 ммоль) и 0.17 г (1.4 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток промывают этиловым спиртом (30 мл) и оранжевый порошок сушат в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°C).

***N*-(2-(3-оксо-2-фенил-4-(3-(фенилсульфонамидо)пропил)-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-**

ил)этилбензолсульфониламид (84а). Выход 0.3 г (67%). Т. пл. 236°С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1661, 2879, 2929, 2967, 3063, 3141. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 1.54-1.71 (м, 2H, CH_2), 2.60-2.74 (м, 2H, CH_2),

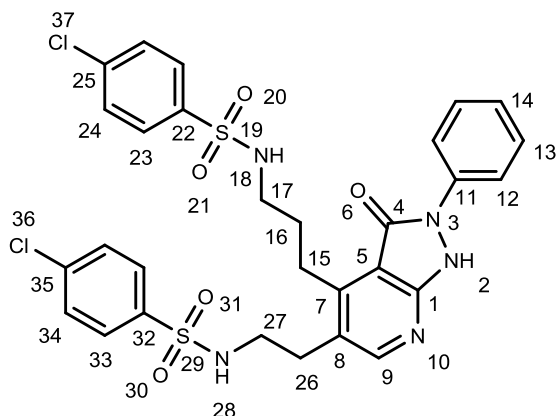
2.74-2.88 (м, 2H, CH₂), 2.88-2.94 (м, 2H, CH₂), 2.94-2.98 (м, 2H, CH₂), 7.23 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.48 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.50-7.56 (м, 5H, Ar-H), 7.58 (т, 1H, NH, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.63 (т, 1H, NH, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.69-7.74 (м, 3H, Ar-H), 7.76 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 7.94-8.02 (уш с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 24.29 (C¹⁵), 28.74 (C²⁶), 30.27 (C¹⁶), 42.88 (C¹⁷), 44.12 (C²⁷), 119.77 (C¹²), 125.24 (C¹⁴), 126.79 (C³³), 126.93 (C²³), 129.36 (C¹³), 129.61 (C^{34,24}), 132.69 (C²⁵), 132.79 (C³⁵), 140.87 (C²²), 140.98 (C³²), 159.42 (C⁴). Найдено, (%): С, 58.96; Н, 5.03; N, 11.98; S, 10.98. Вычислено, C₂₉H₂₉N₅O₅S₂ (%): С, 58.87; Н, 4.94; N, 11.84; S, 10.84. Масс-спектр (ESI-MS): 615 [M+Na]⁺.

4-Метил-N-(3-(5-(2-((4-метилфенил)сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-

ил)пропил)бензолсульфониламид (846).
Выход 0.19 г (42%). Т. пл. 268°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1596, 1660, 2878, 2927, 2967, 3036, 3141. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц,

ДМСО-*d*₆, м.д.): 1.53-1.62 (м, 2H, CH₂), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.33 (с, 3H, CH₃), 2.60-2.67 (м, 2H, CH₂), 2.75-2.82 (м, 2H, CH₂), 2.86-2.91 (м, 2H, CH₂), 2.91-2.99 (м, 2H, CH₂), 7.23 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.27 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.30 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 7.48 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.50-7.54 (уш с, 1H, NH), 7.56 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.63 (м, 3H, Ar-H, NH), 7.95-8.03 (уш с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.39 (C^{36,37}), 24.26 (C¹⁵), 28.61 (C²⁶), 30.23 (C¹⁶), 42.86 (C¹⁷), 44.02 (C²⁷), 119.63 (C¹²), 125.15 (C¹⁴), 126.81 (C³³), 126.98 (C²³), 129.33 (C¹³), 129.94 (C³⁴), 130.01 (C²⁴), 138.01 (C³²), 138.05 (C²²), 142.93 (C³⁵), 142.98 (C²⁵), 159.38 (C⁴). Найдено, (%): С, 60.15; Н, 5.45; N,

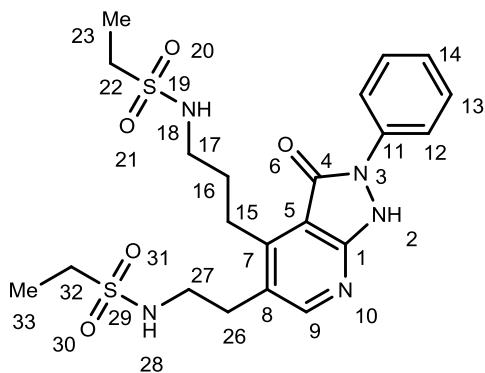
11.39; S, 10.42. Вычислено, $C_{31}H_{33}N_5O_5S_2$ (%): C, 60.08; H, 5.37; N, 11.30; S, 10.35. Масс-спектр (ESI-MS): 642 $[M+Na]^+$.



4-Хлор-N-(3-(5-(2-((4-хлорфенил)сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)бензолсульфониламид (84г).

Выход 0.17 г (35%). Т. пл. 267°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593, 1660, 2879, 2928, 2965, 3094, 3140. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.): 1.56-1.66 (м, 2H, CH_2), 2.62-2.71 (м, 2H, CH_2), 2.80-2.87 (м, 2H, CH_2), 2.89-2.96 (м,

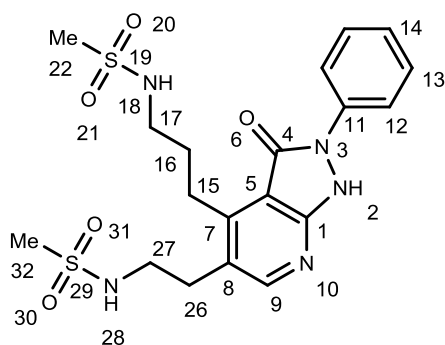
2H, CH_2), 2.96-3.05 (м, 2H, CH_2), 7.23 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 7.48 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.64-7.51 (м, 4H, Ar-H), 7.69 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.73-7.79 (м, 3H, Ar-H, NH), 7.82-7.87 (м, 1H, NH), 7.92-8.02 (уш с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 24.32 (C^{15}), 28.69 (C^{26}), 30.27 (C^{16}), 42.91 (C^{17}), 44.05 (C^{27}), 119.75 (C^{12}), 128.70 (C^{33}), 128.91 (C^{23}), 129.33 (C^{13}), 129.70 (C^{34}), 129.76 (C^{24}), 137.64 (C^{25}), 137.69 (C^{35}), 139.77 (C^{22}), 139.83 (C^{32}), 159.33 (C^4). Найдено, (%): C, 52.69; H, 4.19; N, 10.60; Cl, 10.85; S, 9.82. Вычислено, $C_{29}H_{27}Cl_2N_5O_5S_2$ (%): C, 52.73; H, 4.12; N, 10.66; Cl, 10.73; S, 9.71. Масс-спектр (ESI-MS): 683 $[M+Na]^+$.



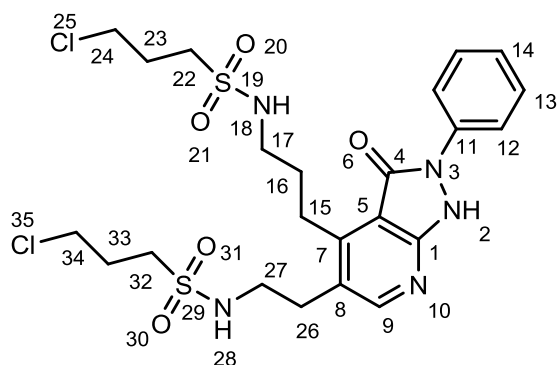
N-(3-(5-(2-(этилсульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-

ил)пропил)этансульфониламид (84д). Выход 0.24 г (65%). Т. пл. 199-200°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597 (аром.), 1658 (C=O), 2881, 2927, 2971, 3114. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.): 1.11-1.23 (м, 6H, CH_3), 1.74-1.85 (м, 2H, CH_2), 2.77-2.90 (м, 2H, CH_2), 2.96-3.03 (м, 4H, CH_2), 3.03-3.09 (м, 2H, CH_2),

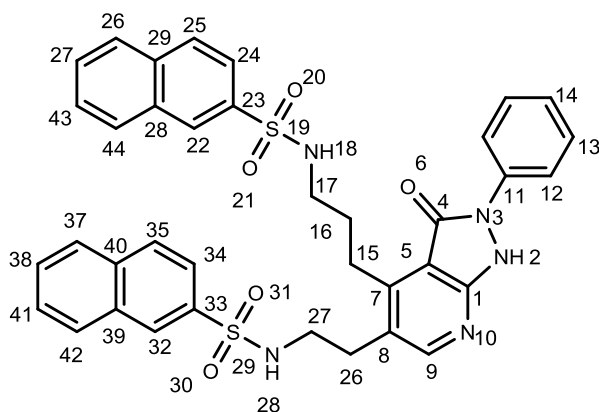
3.09-3.22 (м, 4H, CH_2), 7.08-7.12 (м, 1H, NH), 7.13-7.17 (м, 1H, NH), 7.22 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 7.47 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.93-8.05 (уш с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 8.57 ($\text{C}^{23,33}$), 24.60 (C^{15}), 29.47 (C^{26}), 31.14 (C^{16}), 42.76 (C^{17}), 43.95 (C^{27}), 45.86 ($\text{C}^{22,32}$), 119.74 (C^{12}), 125.29 (C^{14}), 129.34 (C^{13}), 159.55 (C^4). Найдено, (%): C, 50.98; H, 5.99; N, 14.23; S, 13.05. Вычислено, $C_{21}H_{29}N_5O_5S_2$ (%): C, 50.89; H, 5.90; N, 14.13; S, 12.94. Масс-спектр (ESI-MS): 518 $[M+Na]^+$.



***N*-(3-(5-(2-(метилсульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)метансульфониламид (84е).** Выход 0.18 г (51%). Т. пл. 154-155°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1594 1657, 2876, 2931, 3017. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 1.78-1.83 (м, 2H, CH_2), 2.81-2.87 (м, 2H, CH_2), 2.89 (с, 3H, CH_3), 2.90 (с, 3H, CH_3), 3.04-3.10 (м, 2H, CH_2), 3.11-3.15 (м, 2H, CH_2), 3.15-3.20 (м, 2H, CH_2), 7.03-7.07 (м, 1H, NH), 7.10-7.13 (м, 1H, NH), 7.22 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.42-2.51 (м, 2H, Ar-H), 7.84-7.91 (уш с, 1H, Ar-H), 7.93-8.03 (уш с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.66 (C^{15}), 29.31 (C^{26}), 30.89 (C^{16}), 42.74 ($\text{C}^{22,32}$), 42.96 (C^{17}), 44.12 (C^{27}), 119.74 (C^{12}), 125.15 (C^{14}), 129.35 (C^{13}), 159.54 (C^4). Найдено, (%): C, 48.81; H, 5.39; N, 14.98; S, 13.71. Вычислено, $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (%): C, 48.96; H, 5.45; N, 14.98; S, 13.85. Масс-спектр (ESI-MS): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 506 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

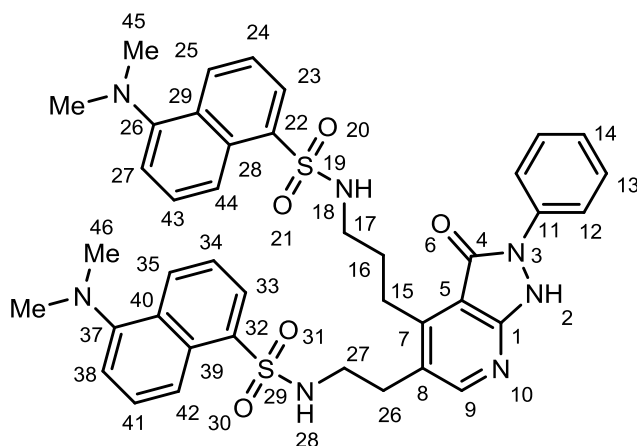


3-Хлор-*N*-(3-(5-(2-((3-хлорпропил)сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропан-1-сульфониламид (84з). Выход 0.07 г (17%). Т. пл. 199°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1595, 1657, 2870, 2928. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.): 1.78-1.86 (м, 2H, CH_2), 2.01-2.21 (м, 4H, CH_2), 2.78-2.80 (м, 2H, CH_2), 2.99-3.09 (м, 2H, CH_2), 3.09-3.23 (м, 8H, CH_2), 3.67-3.80 (м, 4H, CH_2), 7.19-7.23 (м, 1H, NH), 7.23-7.28 (м, 1H, NH), 7.28-7.33 (м, 1H, Ar-H), 7.43-7.51 (м, 2H, Ar-H), 7.90-8.06 (уш с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.60 (C^{15}), 27.32 ($\text{C}^{23,33}$), 29.33 (C^{26}), 31.14 (C^{16}), 42.77 (C^{17}), 43.85 ($\text{C}^{34,24}$), 43.97 (C^{27}), 48.92 ($\text{C}^{22,32}$), 119.76 (C^{12}), 125.14 (C^{14}), 129.35 (C^{13}), 159.45 (C^4). Найдено, (%): C, 46.72; H, 11.99; N, 11.97; S, 10.98. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (%): C, 46.62; H, 11.82; N, 11.82; S, 10.82. Масс-спектр (ESI-MS): 615 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



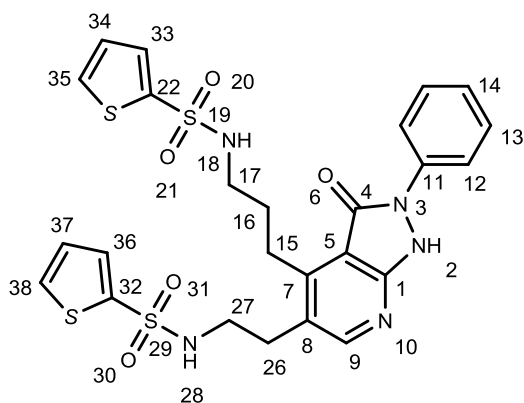
***N*-(3-(5-(2-(нафтаген-1-сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропан-1-сульфониламид (84и).**

ил)пропил)нафтален-1-сульфониламид (84и). Выход 0.17 г (35%). Т. пл. 260°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1662, 2872, 2930, 2971, 3056, 3114. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, м.д.): 1.48-1.63 (м, 2H, CH_2), 2.55-2.65 (м, 2H, CH_2), 2.75-2.92 (м, 4H, CH_2), 2.92-3.03 (м, 2H, CH_2), 7.23 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.47 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.56-7.62 (м, 2H, Ar-H), 7.63-7.70 (м, 2H, Ar-H), 7.71-7.75 (м, 1H, NH), 7.75-7.82 (м, 2H, Ar-H), 7.88-7.97 (м, 3H, Ar-H, NH), 7.99-8.05 (м, 2H, Ar-H), 8.06-8.12 (м, 2H, Ar-H), 8.32-8.36 (уш с, 1H, Ar-H), 8.37-8.41 (уш с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 24.23 (C^{15}), 28.61 (C^{26}), 30.21 (C^{16}), 42.88 (C^{17}), 44.02 (C^{27}), 119.65 (C^{12}), 122.46 (C^{23}), 122.70 (C^{33}), 125.10 (C^{14}), 127.61 (C^{41}), 127.74 (C^{43}), 127.94 ($\text{C}^{27,38}$), 128.13 (C^{42}), 128.21 (C^{44}), 128.99 (C^{26}), 128.07 (C^{37}), 129.27 (C^{13}), 129.45 (C^{24}), 129.56 (C^{34}), 129.71 (C^{28}), 129.74 (C^{39}), 132.06 (C^{25}), 132.16 (C^{35}), 134.42 (C^{29}), 134.52 (C^{40}), 137.82 (C^{22}), 137.90 (C^{32}), 159.19 (C^4). Найдено, (%): C, 64.39; H, 4.96; N, 10.30; S, 9.39. Вычислено, $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (%): C, 64.24; H, 4.81; N, 10.12; S, 9.27. Масс-спектр (ESI-MS): 715 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



5-(Диметиламино)-N-(3-(5-(2-(5-(диметиламино)нафталин-1-сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пропил)нафталин-1-сульфонамид (84з). Выход 0.11 г (35%). Т. пл. 209-210°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1658, 2787, 2832, 2940. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, м.д.): 1.26-1.41 (м, 2H, CH_2), 2.40-2.48 (м,

2H, CH_2), 2.61-2.69 (м, 2H, CH_2), 2.73 (с, 6H, CH_3), 2.78 (с, 6H, CH), 2.81-2.93 (м, 4H, CH_2), 7.10 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.17 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.23 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.44-7.57 (м, 7H, Ar-H), 7.99-8.94 (м, 2H, Ar-H), 8.03-8.08 (м, 2H, Ar-H), 8.04 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 8.07 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 8.13 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.29 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.36 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 8.40 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 24.0 ($\text{C}^{15,26}$), 30.2 (C^{16}), 42.6 (C^{26}), 43.7 ($\text{C}^{17,27}$), 45.4 (C^{45}), 66.8 (C^{46}), 115.3 (C^5), 115.5 (C^{16}), 119.2 ($\text{C}^{38,27}$), 119.5 ($\text{C}^{43,41}$), 119.6 ($\text{C}^{35,25}$), 123.8 (C^{13}), 123.9 ($\text{C}^{24,34}$), 128.1 ($\text{C}^{23,33}$), 128.2 (C^{12}), 128.8 ($\text{C}^{44,42}$), 128.9 (C^{14}), 129.2 (C^8), 129.3 ($\text{C}^{28,39}$), 129.4 (C^{11}), 129.8 ($\text{C}^{22,32}$), 129.8 (C^9), 135.9 (C^7), 136.4 ($\text{C}^{26,37}$), 151.7 (C^1), 159.2 (C^4). Найдено, (%): C, 63.47; H, 5.73; N, 12.43; S, 8.29. Вычислено, $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$ (%): C, 63.30; H, 5.57; N, 12.60; S, 8.24. Масс-спектр (ESI-MS): 779.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 800.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



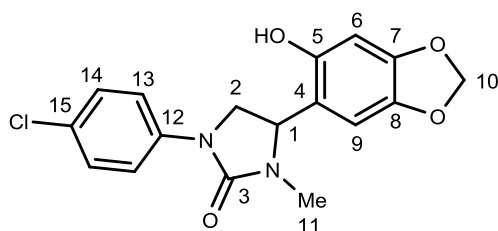
***N*-(2-(3-оксо-2-фенил-4-(3-(тиофен-2-сульфонамидо)пропил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)этил)тиофен-2-сульфонамид (84и).** Выход 0.11 г (28%). Т. пл. 207-208°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1594, 2873, 2929. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.): 1.60-1.76 (м, 2H, CH_2), 2.68-2.79 (м, 2H, CH_2), 2.93-3.12 (м, 6H, CH_2), 7.11-7.15 (м, 2H, Ar-H), 7.22-7.28

(м, 2H, Ar-H), 7.47-7.54 (м, 4H, Ar-H), 7.79-7.86 (м, 4H, Ar-H), 7.93-8.02 (м, 2H, Ar-H), 8.15 (уш с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 24.3 (C^{15}), 28.5 (C^{16}), 30.1 (C^{26}), 43.1 (C^{17}), 44.3 (C^{27}), 119.7 (C^5), 125.2 (C^{14}), 125.2 (C^{12}), 125.3 (C^{22}), 127.9 (C^{32}), 128.1 (C^{35}), 129.3 (C^{38}), 129.4 (C^{33}), 131.7 (C^{36}), 131.8 (C^{34}), 131.9 (C^{37}), 132.6 (C^{13}), 132.7 (C^8), 132.8 (C^{11}), 132.8 (C^9), 141.6 (C^7), 141.8 (C^1), 159.4 (C^4). Найдено, (%): C, 49.97; H, 4.39; N, 11.73; S, 21.41. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_4$ (%): C, 49.73; H, 4.17; N, 11.60; S, 21.24. Масс-спектр (ESI-MS): 604.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 626.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Общий метод синтеза имидазолидин-2-онов 86-92

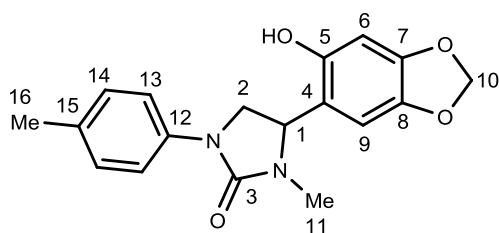
К раствору мочевины **10** (1.66 ммоль) в 10 мл толуола добавляют соответствующий C-нуклеофил (1.66 ммоль) и 0.19 г (1.66 ммоль) трифторуксусную кислоту и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 64 часов. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток промывают ацетоном и белый порошок сушат в вакууме.

1-Фенил-4-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-метилимидазолидин-2-он (86а). Выход 0.47 г (91%). Спектральные характеристики соответствовали ранее опубликованным данным [578].



1-(4-Хлорфенил)-4-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-метилимидазолидин-2-он (86б). Выход 0.14 г (24%). Т. пл. 218-219°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 2.60 (с, 3H, CH_3), 3.46-3.55 (м, 1H, CH_2), 4.08-4.17 (м, 1H, CH_2), 4.86-4.94 (м, 1H, CH), 5.92 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Гц), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 6.69 (с, 1H, Ar-H), 7.33 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.61 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц), 9.48 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 28.93 (C^{11}), 49.43 (C^2), 52.40 (C^1), 97.82 (C^6), 100.81 (C^{10}), 106.34 (C^9), 116.52 (C^4), 118.29 (C^{13}), 125.18 (C^{14}), 128.32 (C^{15}), 139.57 (C^8), 140.17 (C^{12}), 147.15 (C^7), 150.33 (C^5), 157.06 (C^3). Найдено,

(%): C, 59.01; H, 4.49; Cl, 10.40; N, 7.88. Вычислено, $C_{17}H_{15}ClN_2O_4$ (%): C, 58.88; H, 4.36; Cl, 10.22; N, 8.08.

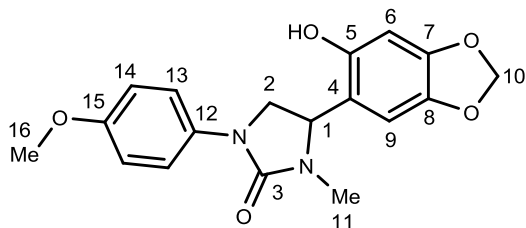


4-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-метил-

1-(*п*-толил)имидазолидин-2-он (86в). Выход 0.17 г

(32%). Т. пл. 182-183°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.42-3.48 (м, 1H, CH_2), 4.05-4.14 (м, 1H, CH_2),

4.83-4.91 (м, 1H, CH), 5.91 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{HH} = 14.5$ Гц), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 6.67 (с, 1H, Ar-H), 7.10 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 7.46 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 9.45 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.75 (C^{16}), 29.62 (C^{11}), 50.20 (C^2), 53.01 (C^1), 98.37 (C^6), 101.33 (C^{10}), 106.64 (C^9), 117.35 (C^4), 117.54 (C^{14}), 129.48 (C^{13}), 130.94 (C^{15}), 138.73 (C^{12}), 140.73 (C^8), 147.59 (C^7), 150.79 (C^5), 157.96 (C^3). Найдено, (%): C, 66.39; H, 5.67; N, 8.47. Вычислено, $C_{18}H_{18}N_2O_4$ (%): C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58.



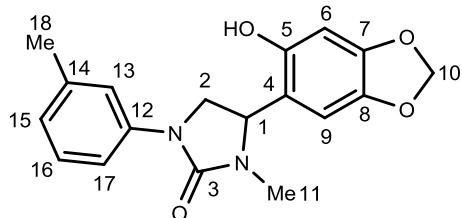
4-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-

метоксифенил)-3-метилимидазолидин-2-он

(86г). Выход 0.28 г (49%). Т. пл. 186-187°C.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.43-3.48 (м, 1H, CH_2), 3.71 (с,

3H, CH_3), 4.05-4.12 (м, 1H, CH_2), 4.80-4.90 (м, 1H, CH), 5.91 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{HH} = 14.7$ Гц), 6.50 (с, 1H, Ar-H), 6.68 (с, 1H, Ar-H), 6.88 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 9.0$ Гц), 7.47 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.9$ Гц), 9.48 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.69 (C^{11}), 50.53 (C^2), 53.07 (C^1), 55.69 (C^{16}), 98.37 (C^6), 101.32 (C^{10}), 106.62 (C^9), 114.37 (C^{14}), 117.35 (C^4), 119.31 (C^{13}), 134.52 (C^{12}), 140.73 (C^8), 147.57 (C^7), 150.79 (C^5), 154.90 (C^{15}), 158.16 (C^3). Найдено, (%): C, 63.41; H, 5.49; N, 8.33. Вычислено, $C_{18}H_{18}N_2O_5$ (%): C, 63.15; H, 5.30; N, 8.18.



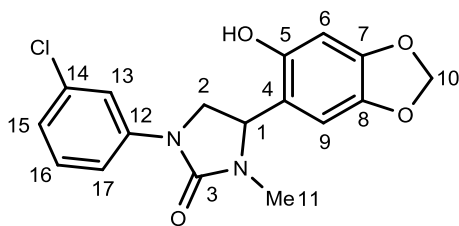
4-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-метил-1-

(*м*-толил)имидазолидин-2-он (86д). Выход 0.27 г

(50%). Т. пл. 179-180°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.61 (с, 3H, CH_3), 3.46-3.54 (м, 1H, CH_2), 4.07-4.15 (м, 1H, CH_2), 4.85-4.91

(м, 1H, CH), 5.91 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{HH} = 14.7$ Hz), 6.50 (с, 1H, Ar-H), 6.66 (с, 1H, Ar-H), 6.76-6.82 (м, 1H, Ar-H), 7.13-7.20 (м, 1H, Ar-H), 7.36-7.43 (м, 2H, Ar-H), 9.48 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.79 (C^{18}), 29.56 (C^{11}), 50.20 (C^2), 52.99 (C^1), 98.38 (C^6), 101.33 (C^{10}), 106.64 (C^9), 114.71 (C^4), 117.34 (C^{13}), 118.05 (C^{15}), 122.83 (C^{17}), 128.88

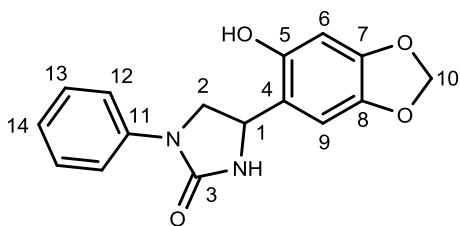
(C¹⁶), 138.23 (C¹⁶), 140.72 (C¹²), 141.11 (C⁸), 147.61 (C⁷), 150.80 (C⁵), 157.87 (C³). Найдено, (%): C, 66.12; H, 5.69; N, 8.67. Вычислено, C₁₈H₁₈N₂O₄ (%): C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58.



1-(3-Хлорфенил)-4-(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-метилимидазолидин-2-он (86е). Выход 0.44 г (77%).

Т. пл. 210°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.60 (с, 3H, CH₃), 3.49-3.57 (м, 1H, CH₂), 4.09-

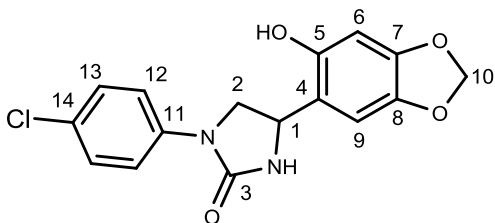
4.18 (м, 1H, CH₂), 4.86-4.94 (м, 1H, CH), 5.92 (д, 2H, CH₂, ²J_{HH} = 9.4 Гц), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 6.70 (с, 1H, Ar-H), 6.98-7.05 (м, 1H, Ar-H), 7.27-7.37 (м, 1H, Ar-H), 7.38-7.46 (м, 1H, Ar-H), 7.79-7.86 (м, 1H, Ar-H), 9.49 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 28.83 (C¹¹), 49.35 (C²), 52.43 (C¹⁰), 97.82 (C⁶), 100.81 (C¹⁰), 106.45 (C⁹), 114.93 (C⁴), 116.37 (C¹⁷), 116.42 (C¹⁵), 121.02 (C¹⁶), 130.11 (C¹⁴), 133.14 (C¹³), 140.16 (C¹²), 142.04 (C⁸), 147.18 (C⁷), 150.37 (C⁵), 156.92 (C³). Найдено, (%): C, 58.99; H, 4.49; Cl, 10.46; N, 8.20. Вычислено, C₁₇H₁₅ClN₂O₄ (%): C, 59.88; H, 4.36; Cl, 10.22; N, 8.08.



4-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-фенилимидазолидин-2-он (86ж). Выход 0.43 г (86%).

Т. пл. 225-226°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.44-3.51 (м, 1H, CH₂), 4.19-4.26 (м, 1H, CH₂), 4.91-5.00 (м, 1H, CH), 5.89 (д, 2H, CH₂, ²J_{HH} = 17.5 Гц),

6.48 (с, 1H, Ar-H), 6.79 (с, 1H, Ar-H), 6.97 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.28 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.36 (уш с, 1H, NH), 7.54 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 9.44 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 46.60 (C²), 51.97 (C¹), 97.61 (C⁶), 100.65 (C¹⁰), 105.59 (C⁹), 117.02 (C¹²), 120.07 (C⁴), 121.48 (C¹⁴), 128.46 (C¹³), 139.77 (C⁸), 140.50 (C¹¹), 146.57 (C⁷), 149.15 (C⁵), 158.39 (C³). Найдено, (%): C, 64.64; H, 4.89; N, 9.27. Вычислено, C₁₆H₁₄N₂O₄ (%): C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39.

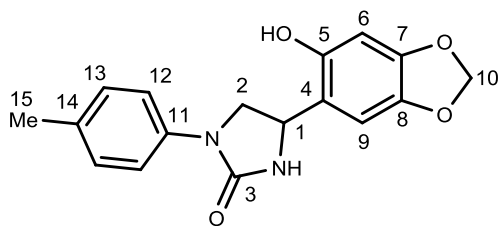


1-(4-Хлорфенил)-4-(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)имидазолидин-2-он (86з). Выход 0.49 г (89%).

Т. пл. 252°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.44-3.51 (м, 1H, CH₂), 4.18-4.26 (м, 1H, CH₂),

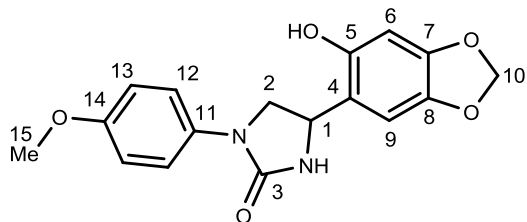
4.92-4.98 (м, 1H, CH), 5.89 (д, 2H, CH₂, ²J_{HH} = 15.6 Гц), 6.47 (с, 1H, Ar-H), 6.78 (с, 1H, Ar-H), 7.32 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 7.47 (уш с, 1H, NH), 7.58 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.1 Гц), 9.46 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 46.56 (C²), 51.87 (C¹), 97.61 (C¹⁰), 100.67 (C⁶), 105.64 (C⁹), 118.47 (C⁴), 119.87 (C¹²), 125.17 (C¹³), 128.26 (C¹⁴), 139.46

(C⁸), 139.76 (C¹¹), 146.62 (C⁷), 149.19 (C⁵), 158.17 (C³). Найдено, (%): С, 57.91; Н, 4.14; Cl, 10.83; N, 8.59. Вычислено, C₁₆H₁₃ClN₂O₄ (%): С, 57.76; Н, 3.94; Cl, 10.65; N, 8.42.



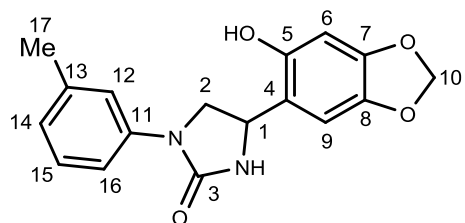
4-(6-Гидроксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(п-толил)имидазолидин-2-он (86и). Выход 0.40 г (78%). Т. пл. 255-256°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.24 (с, 3Н, CH₃), 3.41-3.49 (м, 1Н, CH₂), 4.17-4.24 (м, 1Н, CH₂), 4.92-4.99 (м, 1Н,

CH), 5.90 (д, 2Н, CH₂, ²J_{HH} = 17.1 Гц), 6.48 (с, 1Н, Ar-H), 6.79 (с, 1Н, Ar-H), 7.09 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.29 (уш с, 1Н, NH), 7.43 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 9.44 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 20.20 (C¹⁵), 46.64 (C²), 52.08 (C¹), 97.60 (C⁶), 100.64 (C¹⁰), 105.55 (C⁹), 117.10 (C⁴), 120.14 (C¹³), 128.88 (C¹²), 130.32 (C¹⁴), 138.07 (C¹¹), 139.75 (C⁸), 146.53 (C⁷), 149.12 (C⁵), 158.46 (C³). Найдено, (%): С, 65.53; Н, 5.30; N, 9.19. Вычислено, C₁₇H₁₆N₂O₄ (%): С, 65.53; Н, 5.30; N, 9.19.



4-(6-Гидроксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-метоксифенил)имидазолидин-2-он (86к). Выход 0.39 г (72%). Т. пл. 227-228°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.39-3.48 (м, 1Н, CH₂), 2.71 (с, 3Н, CH₃), 4.14-4.22 (м, 1Н, CH₂),

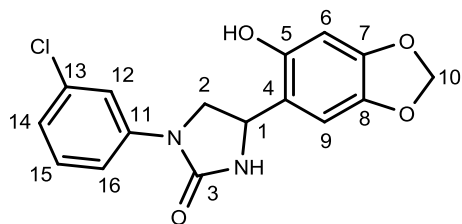
4.90-4.99 (м, 1Н, CH), 5.90 (д, 2Н, CH₂, ²J_{HH} = 19.8 Гц), 6.48 (с, 1Н, Ar-H), 6.79 (с, 1Н, Ar-H), 6.86 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 9.1 Гц), 7.21 (уш с, 1Н, NH), 7.44 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 9.42 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 47.22 (C²), 52.92 (C¹), 55.68 (C¹⁵), 98.14 (C⁶), 101.18 (C¹⁰), 106.12 (C⁹), 114.31 (C¹³), 119.38 (C¹²), 120.70 (C⁴), 134.41 (C¹¹), 140.30 (C⁸), 147.06 (C⁷), 149.65 (C⁵), 154.83 (C¹⁴), 159.14 (C³). Найдено, (%): С, 62.37; Н, 5.15; N, 8.77. Вычислено, C₁₇H₁₆N₂O₅ (%): С, 62.19; Н, 4.91; N, 8.53.



4-(6-Гидроксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(m-толил)имидазолидин-2-он (86л). Выход 0.27 г (53%). Т. пл. 209-210°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.28 (с, 3Н, CH₃), 3.42-3.49 (м, 1Н, CH₂), 4.18-4.27 (м, 1Н, CH₂), 4.91-4.99 (м, 1Н, CH), 5.90 (д, 2Н,

CH₂, ²J_{HH} = 13.7 Гц), 6.48 (с, 1Н, Ar-H), 6.78 (с, 1Н, Ar-H), 6.80 (уш с, 1Н, NH), 7.11-7.21 (м, 1Н, Ar-H), 7.26-7.41 (м, 3Н, Ar-H), 9.43 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.75 (C¹⁷), 47.10 (C²), 52.61 (C¹), 98.13 (C⁶), 101.15 (C¹⁰), 106.04 (C⁹), 114.79 (C¹²), 118.16 (C⁴), 120.68 (C¹⁶), 122.76 (C¹⁴), 128.81 (C¹⁵), 138.15 (C¹¹), 140.28 (C⁸), 147.07 (C⁷),

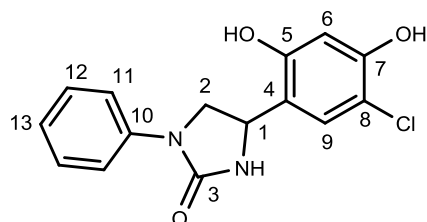
149.63 (C⁵), 158.91 (C³). Найдено, (%): С, 65.59; Н, 5.43; N, 9.16. Вычислено, C₁₇H₁₆N₂O₄ (%): С, 65.38; Н, 5.16; N, 8.97.



1-(3-Хлорфенил)-4-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)имидазолидин-2-он (86м). Выход 0.26 г (48%).

Т. пл. 201-202°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.46-3.56 (м, 1H, CH₂), 4.18-4.29 (м, 1H, CH₂), 4.92-5.02 (м, 1H, CH), 5.90 (д, 2H, CH₂, ²J_{HH} = 15.8 Гц),

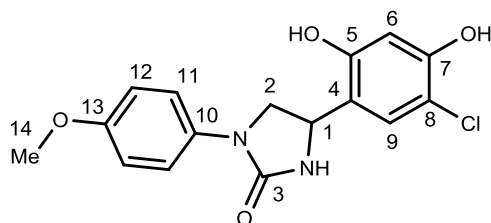
6.48 (с, 1H, Ar-H), 6.78 (с, 1H, Ar-H), 6.97-7.04 (м, 1H, Ar-H), 7.26-7.31 (м, 1H, Ar-H), 7.33-7.39 (м, 1H, Ar-H), 7.54 (с, 1H, Ar-H), 7.81 (уш с, 1H, NH), 9.46 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 46.58 (C²), 51.79 (C¹), 97.62 (C⁶), 100.67 (C¹⁰), 105.70 (C⁹), 115.06 (C⁴), 116.58 (C¹⁶), 119.79 (C¹⁴), 121.01 (C¹⁵), 130.08 (C¹³), 133.08 (C¹²), 139.77 (C¹¹), 141.94 (C⁸), 146.66 (C⁷), 149.23 (C⁵), 158.09 (C³). Найдено, (%): С, 57.88; Н, 4.19; Cl, 10.44; N, 8.42. Вычислено, C₁₆H₁₃ClN₂O₄ (%): С, 57.76; Н, 3.94; Cl, 10.65; N, 8.42.



4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-1-фенилимидазолидин-2-он (87а). Выход 0.25 г (49%). Т.

пл. 213-214°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.46-3.54 (м, 1H, CH₂), 4.18-4.26 (м, 1H, CH₂), 4.83-4.92 (м, 1H, CH), 6.56 (с, 1H, Ar-H), 6.97 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH}

= 7.3 Гц), 7.11 (с, 1H, Ar-H), 7.28 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.37 (уш с, 1H, NH), 7.54 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 9.80 (с, 1H, OH), 9.94 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 46.32 (C²), 51.78 (C¹), 103.70 (C⁶), 109.32 (C⁸), 117.00 (C¹¹), 120.62 (C⁴), 121.48 (C¹³), 126.60 (C¹²), 128.47 (C⁹), 140.48 (C¹⁰), 152.71 (C⁷), 154.02 (C⁵), 158.29 (C³). Найдено, (%): С, 59.37; Н, 4.54; Cl, 11.81; N, 9.37. Вычислено, C₁₅H₁₃ClN₂O₃ (%): С, 59.12; Н, 4.30; Cl, 11.63; N, 9.19.

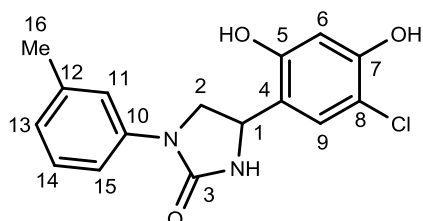


4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-1-(4-метоксифенил)имидазолидин-2-он (87б). Выход

0.20 г (36%). Т. пл. 225-226°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.42-3.50 (м, 1H, CH₂), 3.70 (с, 3H, CH₃), 4.15-4.23 (м, 1H, CH₂), 4.83-4.91 (м, 1H, CH), 6.56 (с, 1H, Ar-H), 6.86 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.2

Гц), 7.12 (с, 1H, Ar-H), 7.24 (уш с, 1H, NH), 7.44 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.1 Гц), 9.79 (с, 1H, OH), 9.93 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 46.40 (C²), 52.21 (C¹), 55.12 (C⁴), 103.69 (C⁶), 109.34 (C⁸), 113.77 (C¹²), 118.82 (C¹¹), 120.70 (C⁴), 126.58 (C⁹),

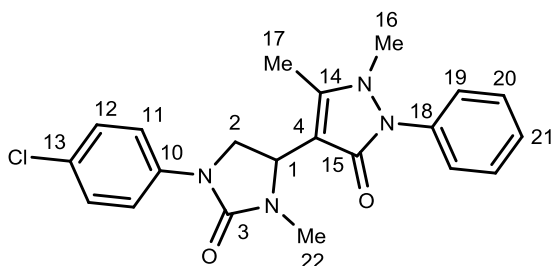
133.83 (C¹⁰), 152.67 (C⁷), 154.00 (C⁵), 154.29 (C¹³), 158.52 (C³). Найдено, (%): С, 57.56; Н, 4.73; Cl, 10.78; N, 8.35. Вычислено, C₁₆H₁₅ClN₂O₄ (%): С, 57.41; Н, 4.52; Cl, 10.59; N, 8.37.



4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-1-(*m*-толил)имидазолидин-2-он (87в). Выход 0.27 г (51%). Т. пл. 201-202°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.27 (с, 3H, CH₃), 3.42-3.52 (м, 1H, CH₂), 4.15-4.24 (м, 1H, CH₂), 4.81-4.92 (м, 1H, CH), 6.56 (с, 1H, Ar-H),

6.76-6.81 (м, 1H, Ar-H), 7.10 (с, 1H, Ar-H), 7.25-7.53 (м, 4H, Ar-H, NH), 9.80 (с, 1H, OH), 9.94 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.24 (C¹⁶), 46.31 (C²), 51.90 (C¹), 103.70 (C⁶), 109.32 (C⁸), 114.25 (C¹¹), 117.60 (C¹³), 120.69 (C¹⁵), 122.25 (C¹⁴), 126.55 (C⁴), 128.30 (C⁹), 137.64 (C¹²), 140.44 (C¹⁰), 152.70 (C⁷), 154.00 (C⁵), 158.32 (C³). Найдено, (%): С, 60.56; Н, 4.80; Cl, 11.26; N, 8.99. Вычислено, C₁₆H₁₅ClN₂O₃ (%): С, 60.29; Н, 4.74; Cl, 11.12; N, 8.79.

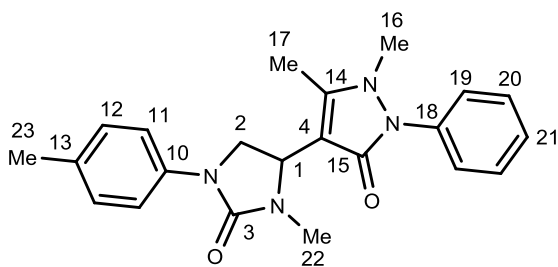
4-(1-Фенил-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (88а). Выход 0.36 г (60%). Спектральные характеристики соответствовали ранее опубликованным данным [578].



4-(1-(4-Хлорфенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (88б).

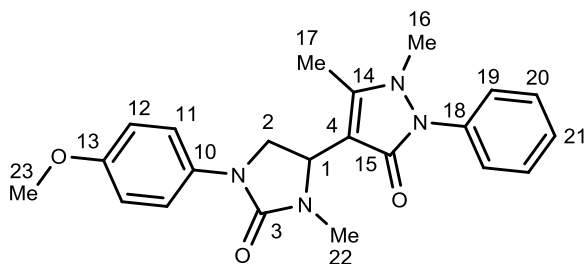
Выход 0.28 г (43%). Т. пл. 245-247°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.62 (с, 3H, CH₃), 3.13 (с, 3H, CH₃),

3.91-4.06 (м, 2H, CH₂), 4.62-4.70 (м, 1H, CH), 7.30-7.37 (м, 5H, Ar-H), 7.46-7.53 (м, 2H, Ar-H), 7.59-7.66 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.87 (C¹⁷), 28.73 (C¹⁶), 46.63 (C²), 48.97 (C¹), 102.99 (C⁴), 118.62 (C²¹), 124.32 (C¹⁹), 125.56 (C²⁰), 126.86 (C¹¹), 128.85 (C¹²), 129.49 (C¹⁸), 135.44 (C¹³), 140.13 (C¹⁰), 156.25 (C¹⁴), 157.10 (C³), 164.26 (C¹⁵). Найдено, (%): С, 63.69; Н, 5.20; Cl, 9.06; N, 14.12. Вычислено, C₂₁H₂₁ClN₄O₂ (%): С, 63.55; Н, 5.33; Cl, 8.93; N, 14.12.



1,5-Диметил-4-(3-метил-2-оксо-1-(*p*-толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (88в). Выход 0.15 г (24%). Т. пл. 248°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.60 (с, 3H, CH₃), 3.12 (с, 3H, CH₃), 3.90-

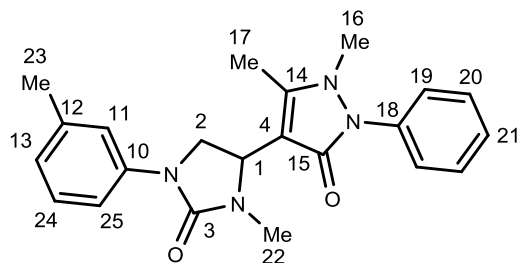
3.98 (м, 2H, CH₂), 4.59-4.65 (м, 1H, CH), 7.10 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.29-7.35 (м, 3H, Ar-H), 7.44-7.51 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.93 (C²³), 20.75 (C¹⁷), 28.91 (C²²), 35.86 (C¹⁶), 46.77 (C²), 49.22 (C¹), 103.21 (C⁴), 117.34 (C²¹), 124.30 (C¹⁹), 126.84 (C²⁰), 129.48 (C¹²), 129.51 (C¹¹), 130.78 (C¹⁸), 135.50 (C¹³), 138.80 (C¹⁰), 156.31 (C¹⁴), 157.49 (C³), 164.38 (C¹⁵). Найдено, (%): С, 70.23; Н, 6.49; N, 14.88. Вычислено, C₂₂H₂₄N₄O₂ (%): С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88.



4-(1-(4-Метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (88г).

Выход 0.20 г (31%). Т. пл. 209-210°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.61 (с, 3H, CH₃), 3.12 (с, 3H, CH₃),

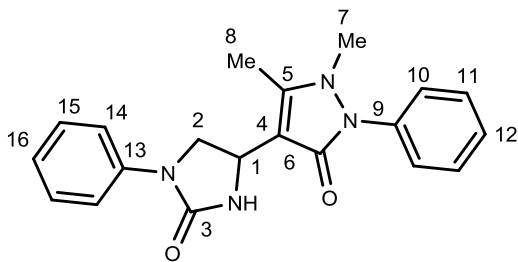
3.72 (с, 3H, CH₃), 3.90-3.99 (м, 2H, CH₂), 4.56-4.65 (м, 1H, CH), 6.90 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.1 Гц), 7.32-7.36 (м, 3H, Ar-H), 7.42-7.52 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 28.95 (C¹⁷), 31.13 (C²²), 35.82 (C¹⁶), 47.06 (C²), 49.29 (C¹), 55.66 (C²³), 103.18 (C⁴), 114.35 (C¹²), 119.04 (C²¹), 124.29 (C¹¹), 126.82 (C¹⁹), 129.49 (C²⁰), 134.58 (C¹⁸), 135.45 (C¹⁰), 154.76 (C¹⁴), 156.25 (C¹³), 157.65 (C³), 164.37 (C¹⁵). Найдено, (%): С, 67.51; Н, 6.29; N, 14.40. Вычислено, C₂₂H₂₄N₄O₃ (%): С, 67.33; Н, 6.16; N, 14.28.



1,5-Диметил-4-(3-метил-2-оксо-1-(м-толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-

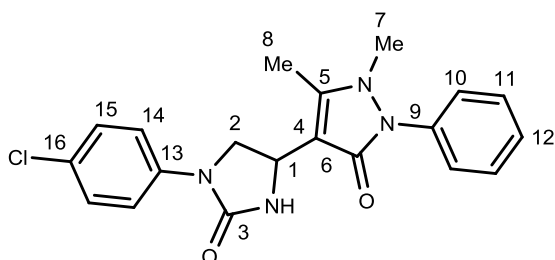
дигидро-3H-пиразол-3-он (88д). Выход 0.16 г (26%). Т. пл. 215-216°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.61 (с, 3H, CH₃), 3.12 (с, 3H, CH₃), 3.91-4.01

(м, 2H, CH₂), 4.58-4.67 (м, 1H, CH), 6.80 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 7.17 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 7.30-7.36 (м, 3H, Ar-H), 7.38-7.43 (м, 2H, Ar-H), 7.48 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.92 (C²³), 21.83 (C¹⁷), 28.87 (C²²), 35.86 (C¹⁶), 46.78 (C²), 49.12 (C¹), 103.23 (C⁴), 114.52 (C¹¹), 117.82 (C²¹), 122.68 (C¹⁹), 124.30 (C²⁰), 126.84 (C¹³), 128.89 (C²⁵), 129.51 (C²⁴), 135.50 (C¹⁸), 138.19 (C¹²), 141.18 (C¹⁰), 156.31 (C¹⁴), 157.40 (C³), 164.37 (C¹⁵). Найдено, (%): С, 70.37; Н, 6.61; N, 14.71. Вычислено, C₂₂H₂₄N₄O₂ (%): С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88.



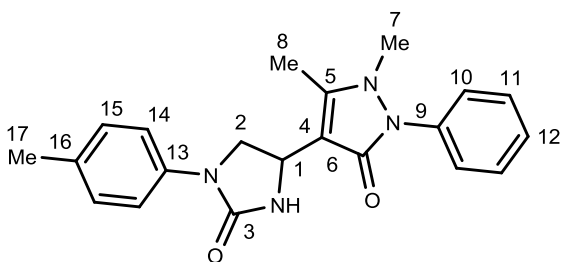
1,5-Диметил-4-(2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (88е). Выход 0.25 г (44%). Т. пл. 199-200°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.07

(с, 3H, CH_3), 3.97-4.01 (м, 1H, CH_2), 4.03-4.09 (м, 1H, CH_2), 4.70-4.79 (м, 1H, CH), 6.97 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.14 (уш с, 1H, NH), 7.27-7.35 (м, 5H, Ar-H), 7.48 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.58 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 10.63 (C^8), 35.36 (C^7), 42.61 (C^2), 48.74 (C^1), 106.39 (C^4), 116.85 (C^{14}), 121.29 (C^{12}), 123.50 (C^{10}), 126.12 (C^{16}), 128.45 (C^{11}), 128.94 (C^{15}), 134.99 (C^9), 140.61 (C^{13}), 154.84 (C^5), 158.10 (C^3), 163.78 (C^6). Найдено, (%): C, 69.11; H, 5.96; N, 16.22. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08.



4-(1-(4-Хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (88ж). Выход 0.41 г (64%). Т. пл. 203-204°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.28 (с, 3H, CH_3), 3.07 (с, 3H, CH_3),

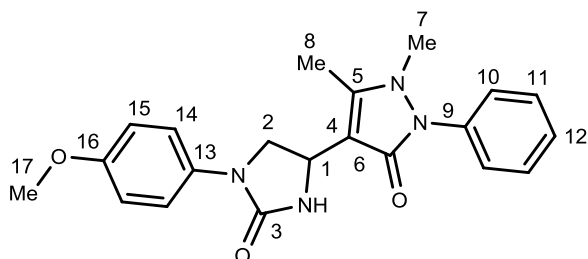
3.92-4.00 (м, 1H, CH_2), 4.02-4.09 (м, 1H, CH_2), 4.72-4.79 (м, 1H, CH), 7.24 (уш с, 1H, NH), 7.27-7.38 (м, 5H, Ar-H), 7.46-7.51 (м, 2H, Ar-H), 7.61 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 10.59 (C^8), 35.35 (C^7), 42.51 (C^2), 48.62 (C^1), 106.22 (C^4), 118.26 (C^{12}), 123.51 (C^{10}), 124.96 (C^{14}), 126.14 (C^{11}), 128.25 (C^{15}), 128.94 (C^{16}), 134.95 (C^9), 139.56 (C^{13}), 154.80 (C^5), 157.87 (C^3), 163.72 (C^6). Найдено, (%): C, 62.98; H, 5.21; Cl, 9.29; N, 14.49. Вычислено, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (%): C, 62.75; H, 5.00; Cl, 9.26; N, 14.63.



1,5-Диметил-4-(2-оксо-1-(*p*-толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (88з). Выход 0.28 г (47%). Т. пл. 213-214°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.28

(с, 3H, CH_3), 3.07 (с, 3H, CH_3), 3.92-3.98 (м, 1H, CH_2), 3.99-4.05 (м, 1H, CH_2), 4.69-4.77 (м, 1H, CH), 7.05 (уш с, 1H, NH), 7.10 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.28-7.34 (м, 3H, Ar-H), 7.44-7.52 (м, 4H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 10.64 (C^8), 20.21 (C^{17}), 35.37 (C^7), 42.66 (C^2), 48.85 (C^1), 106.44 (C^4), 116.94 (C^{12}), 123.49 (C^{10}), 126.11 (C^{11}), 128.86 (C^{15}), 128.94 (C^{14}), 130.11 (C^9), 135.00 (C^{16}),

138.18 (C¹³), 154.84 (C⁵), 158.18 (C³), 163.79 (C⁶). Найдено, (%): С, 69.77; Н, 6.27; N, 15.55. Вычислено, C₂₁H₂₂N₄O₂ (%): С, 69.59; Н, 6.12; N, 15.46.



4-(1-(4-Метоксифенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-

фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он (88и).

Выход 0.31 г (50%). Т. пл. 154-155°C. Спектр

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.29 (с,

3Н, CH₃), 3.07 (с, 3Н, CH₃), 3.71 (с, 3Н, CH₃), 3.92-3.98 (м, 1Н, CH₂), 3.99-4.04 (м, 1Н, CH₂), 4.68-4.76 (м, 1Н, CH), 6.88 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 6.99 (уш с, 1Н, NH), 7.29-7.35 (м, 3Н, Ar-H), 7.46-7.51 (м, 4Н, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.65 (C⁸), 35.37 (C⁷), 42.73 (C²), 49.18 (C¹), 55.15 (C¹⁷), 106.48 (C⁴), 113.76 (C¹⁵), 118.65 (C¹²), 123.49 (C¹⁴), 126.10 (C¹⁰), 128.94 (C¹¹), 134.00 (C⁹), 135.01 (C¹³), 154.17 (C⁵), 154.85 (C¹⁶), 158.32 (C³), 163.81 (C⁶). Найдено, (%): С, 66.44; Н, 5.99; N, 14.67. Вычислено, C₂₁H₂₂N₄O₃ (%): С, 66.65; Н, 5.86; N, 14.81.

1,5-Диметил-4-(2-оксо-1-(м-

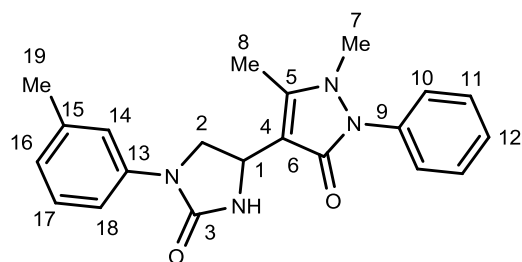
толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-

дигидро-3Н-пиразол-3-он (88к). Выход 0.34 г

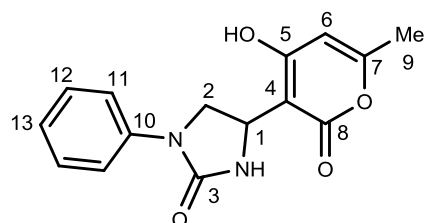
(57%). Т. пл. 184-186°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.28 (с, 3Н, CH₃), 2.29 (с, 3Н,

CH₃), 3.07 (с, 3Н, CH₃), 3.93-3.99 (м, 1Н, CH₂),



4.00-4.07 (м, 1Н, CH₂), 4.69-4.77 (м, 1Н, CH), 6.79 (д, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 7.11 (уш с, 1Н, NH), 7.17 (т, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.29-7.34 (м, 3Н, Ar-H), 7.36-7.41 (м, 2Н, Ar-H), 7.47-7.50 (м, 2Н, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.63 (C¹⁹), 21.30 (C⁸), 35.37 (C⁷), 42.60 (C²), 48.86 (C¹), 106.46 (C⁴), 114.11 (C¹⁴), 117.44 (C¹²), 122.05 (C¹⁰), 123.49 (C¹⁶), 126.11 (C¹⁸), 128.28 (C¹⁷), 128.94 (C¹¹), 135.00 (C⁹), 137.57 (C¹⁵), 140.57 (C¹³), 154.84 (C⁵), 158.12 (C³), 163.79 (C⁶). Найдено, (%): С, 69.71; Н, 6.27; N, 15.2. Вычислено, C₂₁H₂₂N₄O₂ (%): С, 69.59; Н, 6.12; N, 15.46.



4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)-1-

фенилимидазолидин-2-он (89а). Выход 0.19 г (41%). Т.

пл. 182-183°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ,

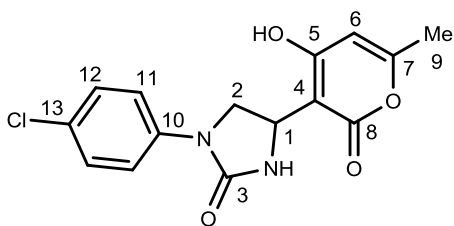
м.д.): 2.17 (с, 3Н, CH₃), 3.75-3.82 (м, 1Н, CH₂), 3.99-4.07

(м, 1Н, CH₂), 4.97-5.05 (м, 1Н, CH), 6.01 (с, 1Н, Ar-H),

6.92 (уш с, 1Н, NH), 6.94 (т, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.27 (т, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 7.57 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 11.75 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ,

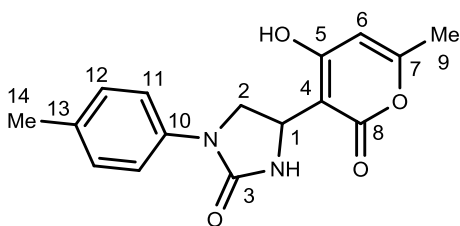
м.д.): 19.87 (C⁹), 42.57 (C²), 48.84 (C¹), 100.41 (C⁴), 100.79 (C⁶), 117.04 (C¹¹), 121.38 (C¹³), 128.92 (C¹²), 141.44 (C¹⁰), 158.81 (C³), 162.54 (C⁷), 163.44 (C⁸), 167.55 (C⁵).

Найдено, (%): C, 63.12; H, 5.13; N, 9.91. Вычислено, C₁₅H₁₄N₂O₄ (%): C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79.



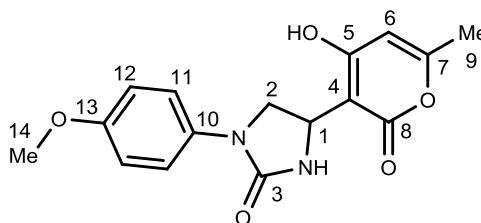
1-(4-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)имидазолидин-2-он (89б). Выход 0.35 г (66%). Т. пл. 189-190°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.18 (с, 3H, CH₃), 3.77-3.80 (м, 1H, CH₂), 4.00-4.10 (м, 1H, CH₂), 4.96-5.05 (м, 1H, CH), 6.02

(с, 1H, Ar-H), 7.04 (уш с, 1H, NH), 7.32 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.1 Гц), 7.61 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 11.78 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 19.84 (C⁹), 42.46 (C²), 48.80 (C¹), 100.38 (C⁴), 100.69 (C⁶), 118.45 (C¹¹), 125.03 (C¹²), 128.70 (C¹³), 140.36 (C¹⁰), 158.59 (C³), 162.57 (C⁷), 163.39 (C⁸), 167.55 (C⁵). Найдено, (%): C, 55.98; H, 3.89; Cl, 10.87; N, 8.68. Вычислено, C₁₅H₁₃ClN₂O₄ (%): C, 56.17; H, 4.09; Cl, 11.05; N, 8.73.



4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1-(*p*-толил)имидазолидин-2-он (89в). Выход 0.43 г (86%). Т. пл. 182-183°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.16 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 3.74-3.82

(м, 1H, CH₂), 3.96-4.05 (м, 1H, CH₂), 4.95-5.02 (м, 1H, CH), 6.01 (с, 1H, Ar-H), 6.85 (уш с, 1H, NH), 7.08 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.45 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 11.74 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 19.32 (C¹⁴), 20.19 (C⁹), 42.08 (C²), 48.36 (C¹), 99.88 (C⁴), 100.25 (C⁶), 116.57 (C¹¹), 128.79 (C¹²), 129.59 (C¹³), 138.49 (C¹⁰), 158.34 (C³), 161.96 (C⁷), 162.89 (C⁸), 167.00 (C⁵). Найдено, (%): C, 64.13; H, 5.49; N, 9.48. Вычислено, C₁₆H₁₆N₂O₄ (%): C, 63.99; H, 5.37; N, 9.33.

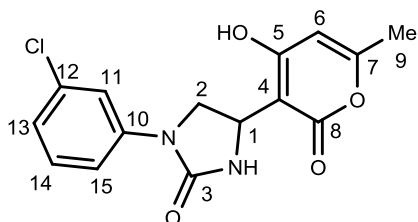


4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1-(4-метоксифенил)имидазолидин-2-он (89г).

Выход 0.44 г (84%). Т. пл. 183-185°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.16 (с, 3H, CH₃), 3.71 (с, 3H, CH₃), 3.76-3.78 (м, 1H, CH₂), 3.96-4.02

(м, 1H, CH₂), 4.94-5.00 (м, 1H, CH), 6.00 (с, 1H, Ar-H), 6.77 (уш с, 1H, NH), 6.86 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.2 Гц), 7.47 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 9.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 19.32 (C⁹), 42.11 (C²), 48.62 (C¹), 55.14 (C¹⁴), 99.90 (C⁴), 100.26 (C⁶), 113.71 (C¹¹), 118.22 (C¹²), 134.37 (C¹⁰), 153.84 (C¹³), 158.44 (C³), 161.93 (C⁷), 162.90 (C⁸), 167.01 (C⁵).

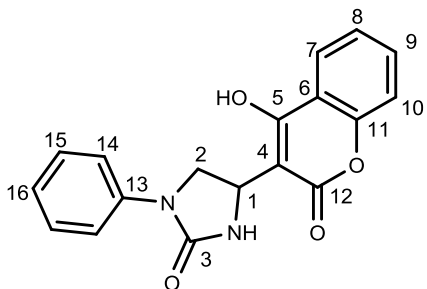
Найдено, (%): С, 60.90; Н, 5.27; N, 8.99. Вычислено, $C_{16}H_{16}N_2O_5$ (%): С, 60.76; Н, 5.10; N, 8.86.



1-(3-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-

пиран-3-ил)имидазолидин-2-он (85д). Выход 0.28 г (53%). Т. пл. 194°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.17 (с, 3H, CH_3), 3.74-3.80 (м, 1H, CH_2), 4.02-4.10 (м, 1H, CH_2), 4.93-5.04 (м, 1H, CH), 6.01 (с, 1H, Ar-H),

6.95-7.00 (м, 1H, Ar-H), 7.12 (уш с, 1H, NH), 7.27-7.32 (м, 1H, Ar-H), 7.33-7.37 (м, 1H, Ar-H), 7.86 (с, 1H, Ar-H), 11.79 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 19.34 (C^9), 41.92 (C^2), 48.27 (C^1), 99.86 (C^4), 100.18 (C^6), 114.55 (C^{15}), 116.00 (C^{13}), 120.37 (C^{14}), 130.05 (C^{12}), 133.06 (C^{11}), 142.27 (C^{10}), 158.00 (C^3), 162.08 (C^7), 162.89 (C^8), 167.05 (C^5). Найдено, (%): С, 56.15; Н, 4.14; Cl, 11.05; N, 8.81. Вычислено, $C_{15}H_{13}ClN_2O_4$ (%): С, 56.17; Н, 4.09; Cl, 11.05; N, 8.73.

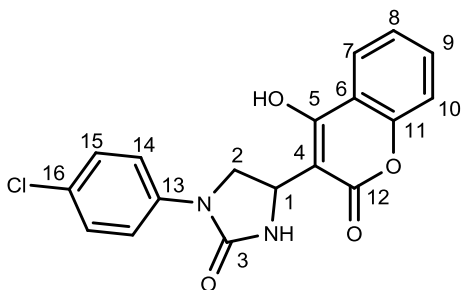


4-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1-

фенилимидазолидин-2-он (90а). Выход 0.49 г (91%). Т.

пл. 193-194°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.87-3.95 (м, 1H, CH_2), 4.08-4.17 (м, 1H, CH_2), 5.21-5.29 (м, 1H, CH), 6.96 (т 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц), 7.04 (уш с, 1H, NH), 7.27-7.33 (м, 2H, Ar-H), 7.61 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH}$

= 7.8 Гц), 7.63-7.67 (м, 1H, Ar-H), 8.04 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 42.77 (C^2), 48.47 (C^1), 104.51 (C^4), 116.10 (C^6), 116.29 (C^{10}), 116.53 (C^{14}), 120.97 (C^7), 123.51 (C^8), 123.92 (C^9), 128.43 (C^{16}), 132.51 (C^{15}), 140.80 (C^{13}), 152.32 (C^{11}), 158.34 (C^3), 161.03 (C^5), 162.09 (C^{12}). Найдено, (%): С, 67.19; Н, 4.50; N, 8.75. Вычислено, $C_{18}H_{14}N_2O_4$ (%): С, 67.08; Н, 4.38; N, 8.69.



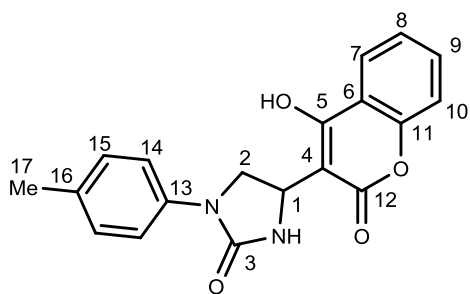
1-(4-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-

ил)имидазолидин-2-он (90б). Выход 0.34 г (58%). Т.

пл. 199-200°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.85-3.93 (м, 1H, CH_2), 4.08-4.16 (м, 1H, CH_2), 5.23-5.31 (м, 1H, CH), 7.15 (уш с, 1H, NH), 7.32-7.35 (м, 2H, Ar-H), 7.36-7.42 (м, 2H, Ar-H), 7.62-7.67 (м, 3H, Ar-H), 8.03 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, $^4J_{HH} = 1.5$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 42.67 (C^2), 48.44 (C^1), 104.41 (C^4), 116.09 (C^6), 116.30 (C^{10}), 117.96 (C^7), 123.53 (C^8), 123.93 (C^{14}), 124.66 (C^9), 128.24 (C^{15}), 132.53 (C^{16}), 139.74 (C^{13}), 152.33 (C^{11}), 158.17 (C^3), 161.05 (C^5), 162.17 (C^{12}). Найдено, (%): С,

60.65; H, 3.64; Cl, 9.91; N, 7.94. Вычислено, $C_{18}H_{13}ClN_2O_4$ (%): C, 60.60; H, 3.67; Cl, 9.94; N, 7.85.

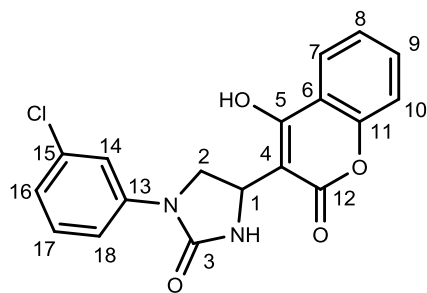


4-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1-(4-толил)имидазолидин-2-он (90в). Выход 0.38 г (68%).

Т. пл. 194-196°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.25 (с, 3H, CH_3), 3.84-3.94 (м, 1H, CH_2), 4.03-4.14 (м, 1H, CH_2), 5.19-5.29 (м, 1H, CH), 6.96 (уш с, 1H, NH), 7.10 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 7.33-7.42 (м, 2H,

Ar-H), 7.49 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.3$ Гц), 7.65 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц), 8.00-8.07 (м, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.75 (C^{17}), 43.41 (C^2), 49.12 (C^1), 105.03 (C^4), 116.66 (C^6), 116.82 (C^{10}), 117.18 (C^7), 124.04 (C^8), 124.45 (C^9), 129.38 (C^{15}), 130.31 (C^{14}), 133.02 (C^{16}), 138.94 (C^{13}), 152.87 (C^{11}), 158.94 (C^3), 161.55 (C^5), 162.61 (C^{12}). Найдено, (%): C, 68.08; H, 4.96; N, 8.45. Вычислено, $C_{19}H_{16}N_2O_4$ (%): C, 67.85; H, 4.80; N,

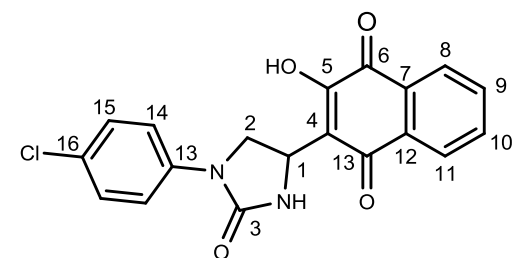
8.33.



1-(3-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)имидазолидин-2-он (90г). Выход 0.49 г (83%). Т. пл. 196-197°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.):

3.85-3.95 (м, 1H, CH_2), 4.08-4.19 (м, 1H, CH_2), 5.22-5.30 (м, 1H, CH), 6.98-7.02 (м, 1H, Ar-H), 7.22 (уш с, 1H, NH), 7.29-7.33 (м, 1H, Ar-H), 7.36-7.42 (м, 3H, Ar-H), 7.62-7.67

(м, 1H, Ar-H), 7.86-7.92 (м, 1H, Ar-H), 8.01-8.06 (м, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 42.65 (C^2), 48.42 (C^1), 104.40 (C^4), 114.61 (C^6), 116.05 (C^{10}), 116.10 (C^7), 116.31 (C^8), 120.50 (C^{18}), 123.54 (C^{16}), 123.93 (C^9), 130.09 (C^{17}), 132.54 (C^{15}), 133.10 (C^{14}), 142.19 (C^{13}), 152.33 (C^{11}), 158.10 (C^3), 161.05 (C^5), 162.19 (C^{12}). Найдено, (%): C, 60.80; H, 3.82; Cl, 10.13; N, 7.89. Вычислено, $C_{18}H_{13}ClN_2O_4$ (%): C, 60.60; H, 3.67; Cl, 9.94; N, 7.85.

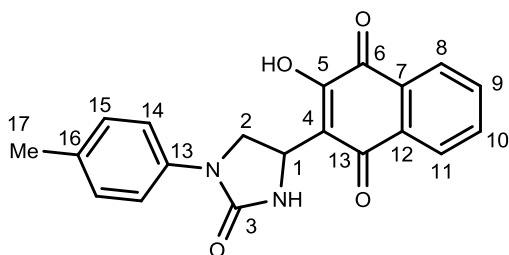


2-(1-(4-Хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-3-гидрокси-1,4-нафтолин-1,4-дион (91а). Выход 0.53 г (86%). Т. пл. 234-235°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

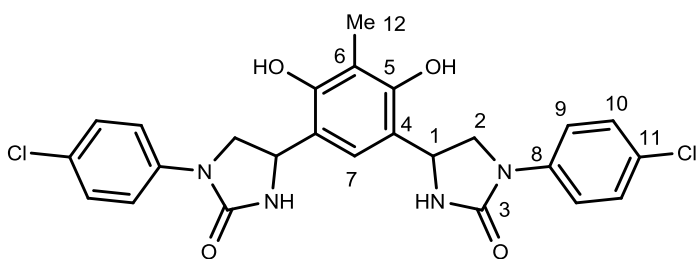
ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.83-3.90 (м, 1H, CH_2), 4.12-4.21 (м, 1H, CH_2), 5.16-5.23 (м, 1H, CH), 7.13 (уш с, 1H, NH), 7.34 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 9.0$ Гц), 7.63 (д, 2H,

Ar-H, $^3J_{HH} = 9.0$ Гц), 7.79-7.88 (м, 2H, Ar-H), 7.98-8.02 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 41.76 (C^2), 48.58 (C^1), 117.95 (C^4), 120.95 (C^{14}), 124.66 (C^8), 125.71 (C^{11}), 125.80 (C^{15}), 128.25 (C^{12}), 129.76 (C^7), 132.02 (C^{16}), 133.22 (C^9), 134.86 (C^{10}), 139.74

(C¹³), 156.90 (C⁵), 158.12 (C³), 181.20 (C⁶), 183.36 (C¹³). Найдено, (%): С, 62.09; Н, 3.77; Cl, 9.57; N, 7.47. Вычислено, C₁₉H₁₃ClN₂O₄ (%): С, 61.88; Н, 3.55; Cl, 9.61; N, 7.60.



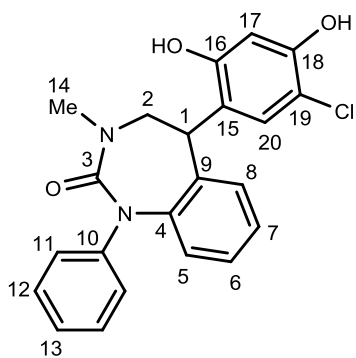
2-Гидрокси-3-(2-оксо-1-(п-толил)имидазолидин-4-ил)нафталин-1,4-дион (916). Выход 0.35 г (60%). Т. пл. 223-224°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.82-3.90 (м, 1H, CH₂), 4.08-4.19 (м, 1H, CH₂), 5.15-5.23 (м, 1H, CH), 6.94 (уш с, 1H, NH), 7.10 (д, 2H, Ar-H, ³J_{NH} = 8.3 Гц), 7.48 (д, 2H, Ar-H, ³J_{NH} = 8.6 Гц), 7.79-7.83 (м, 1H, Ar-H), 7.85-7.90 (м, 1H, Ar-H), 7.97-8.04 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 20.22 (C¹⁷), 41.87 (C²), 48.70 (C¹), 116.63 (C⁴), 120.50 (C⁸), 121.21 (C¹¹), 125.70 (C¹⁵), 125.81 (C⁷), 128.85 (C¹²), 129.75 (C¹⁴), 132.00 (C⁹), 133.25 (C¹⁰), 134.88 (C¹⁶), 138.39 (C¹³), 156.64 (C⁵), 158.35 (C³), 181.18 (C⁶), 183.46 (C¹³). Найдено, (%): С, 69.14; Н, 4.79; N, 8.17. Вычислено, C₂₀H₁₆N₂O₄ (%): С, 68.96; Н, 4.63; N, 8.04.



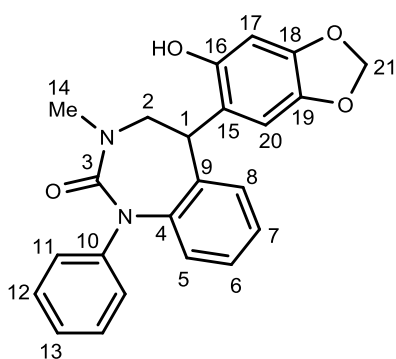
4,4'-(4,6-Дигидрокси-5-метил-1,3-фенилен)бис(1-(4-хлорфенил)имидазолидин-2-он) ((R,S)-92). Выход 0.09 г (18%). Т. пл. >250°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.10 (с, 3H, CH₃), 3.42-3.51 (м, 2H, CH₂), 4.21-4.30 (м, 2H, CH₂), 5.00-5.08 (м, 2H, CH), 7.16 (с, 1H, Ar-H), 7.32 (д, 4H, Ar-H, ³J_{NH} = 8.9 Гц), 7.52 (уш с, 2H, NH), 7.59 (д, 4H, Ar-H, ³J_{NH} = 8.9 Гц), 7.50 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 10.20 (C¹²), 47.62 (C²), 52.76 (C¹), 113.55 (C⁶), 118.87 (C⁴), 120.73 (C⁹), 121.45 (C⁷), 125.61 (C¹⁰), 128.82 (C¹¹), 140.09 (C⁸), 152.68 (C⁵), 158.73 (C³). Найдено, (%): С, 58.78; Н, 4.58; Cl, 13.99; N, 11.09. Вычислено, C₂₅H₂₂Cl₂N₄O₄ (%): С, 58.49; Н, 4.32; Cl, 13.81; N, 10.91.

Общий метод синтеза бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-онов 93,94.

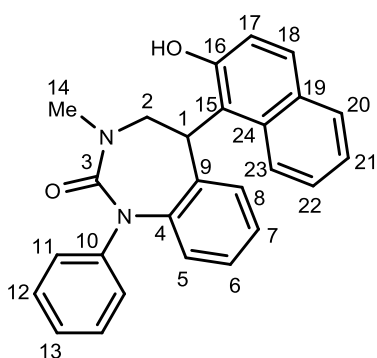
К раствору 0.52 г (1.66 ммоль) мочевины **136** в 5 мл хлороформа добавляют соответствующий *S*-нуклеофил (1.66 ммоль) и трифторметансульфовую кислоту (0.25 г, 1.66 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч, растворитель удаляют в вакууме. Остаток промывают диэтиловым эфиром (30 мл) и сушат белый порошок.



5-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-3-метил-1-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d][1,3]дiazепин-2-он (93а). Выход 0.37 г (56%). Т. пл. 215-216°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1598, 1613, 2888, 2969, 3059, 3066, 3233. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.73 (с, 3H, CH_3), 3.47 (дд, 1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 3.93 (т, 1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Гц), 4.90 (дд, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц), 6.60 (с, 1H, ArH), 6.76 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 6.83 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.01 (с, 1H, Ar-H), 7.00-7.06 (м, 1H, Ar-H), 7.07 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.19 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.35 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.40 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 37.62 (C^{14}), 38.28 (C^1), 57.90 (C^2), 104.38 (C^{17}), 110.02 (C^{19}), 119.32 (C^5), 125.35 (C^7), 125.54 (C^{13}), 126.97 (C^9), 127.31 (C^{15}), 128.21 (C^6), 128.99 (C^{11}), 129.50 (C^{12}), 137.52 ($\text{C}^{8,20}$), 142.83 (C^4), 143.98 (C^{10}), 152.86 (C^{18}), 155.01 (C^3), 158.41 (C^{16}). Найдено, (%): C, 67.15; H, 4.99; Cl, 9.14; N, 6.80. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (%): C, 66.92; H, 4.85; Cl, 8.98; N, 7.09.

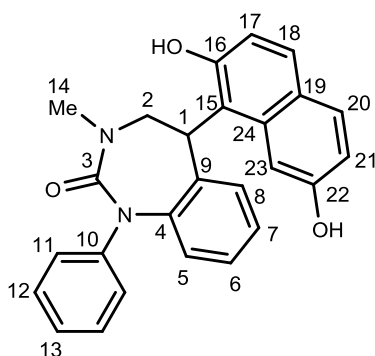


5-(6-Гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-метил-1-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d][1,3]дiazепин-2-он (93б). Выход 0.59 г (91%). Т. пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 1613, 2846, 2960, 3059, 3215. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.74 (с, 3H, CH_3), 3.45 (дд, 1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 3.92 (т, 1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Гц), 4.98 (дд, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 5.93 (д, 1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц), 6.52 (с, 1H, ArH), 6.71 (с, 1H, ArH), 6.76 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 6.87 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.03 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.09 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 7.18 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.35 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.40 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 9.38 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 37.61 (C^{14}), 38.49 (C^2), 58.10 (C^1), 98.38 (C^{21}), 101.21 (C^{17}), 108.61 (C^{20}), 118.68 (C^5), 125.42 (C^7), 125.52 (C^{13}), 126.91 (C^9), 127.30 (C^{15}), 128.45 (C^6), 129.04 (C^{11}), 137.80 (C^{12}), 140.42 (C^8), 142.85 (C^4), 144.03 ($\text{C}^{10,19}$), 146.73 (C^{18}), 150.07 (C^{16}), 158.50 (C^3). Найдено, (%): C, 71.30; H, 5.02; N, 7.07. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 71.12; H, 5.19; N, 7.21.



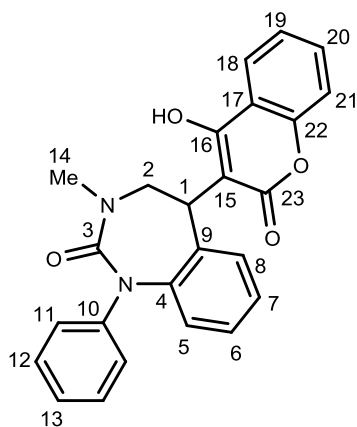
5-(2-Гидроксинафталин-1-ил)-3-метил-1-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d][1,3]дiazепин-2-он (93в). Выход

0.27 г (41%). Т. пл. 166-167°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 1627, 2835, 2974, 3066. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 2.52 (с, 3H, CH_3), 3.35-3.51 (м, 2H, CH_2), 5.63 (дд, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 4.1$ Гц), 7.15 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.34 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.36-7.40 (м, 1H, Ar-H), 7.43 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.44-7.46 (м, 1H, Ar-H), 7.47-7.51 (м, 2H, Ar-H), 7.54 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.60 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 7.64 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.72-7.78 (м, 1H, Ar-H), 8.04 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.07 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.59 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 9.72 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 34.01 (C^{14}), 43.58 (C^2), 50.77 (C^1), 122.40 (C^{15}), 123.67 (C^5), 124.97 (C^7), 126.28 (C^{17}), 126.57 (C^{13}), 126.94 (C^{23}), 128.47 (C^{21}), 128.69 (C^9), 129.29 (C^{22}), 129.68 (C^6), 129.87 (C^{11}), 130.30 (C^{18}), 130.99 (C^{20}), 131.27 (C^{19}), 132.08 (C^{12}), 132.30 (C^8), 134.86 (C^{24}), 140.61 (C^4), 142.99 (C^{10}), 151.09 (C^{16}), 153.10 (C^3). Найдено, (%): C, 79.34; H, 5.83; N, 6.94. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10.



5-(2,7-Дигидрокси-1-нафтил)-3-метил-1-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d][1,3]дiazепин-2-он (93г).

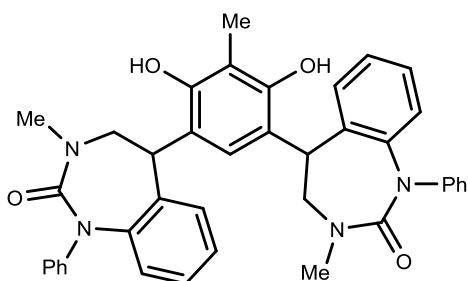
Выход 46 г (67%). Т. пл. 168-169°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1625, 2960, 3148, 3037, 3216. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.91 (с, 3H, CH_3), 3.41-3.50 (м, 2H, CH_2), 5.62-5.71 (м, 1H, CH), 7.05-7.12 (м, 4H, Ar-H), 7.21-7.28 (м, 5H, Ar-H), 7.72 (с, 1H, Ar-H), 7.78 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.80 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 9.89 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 30.90 (C^{14}), 37.82 (C^2), 55.22 (C^1), 105.12 (C^{23}), 114.32 (C^{15}), 114.94 (C^{17}), 117.27 (C^{21}), 124.78 (C^7), 125.22 (C^{13}), 125.53 (C^{19}), 129.00 (C^9), 129.52 (C^6), 130.59 (C^{24}), 133.83 (C^4), 144.94 (C^{10}), 150.87 (C^3), 157.08 (C^{16}), 160.43 (C^{22}). Найдено, (%): C, 75.88; H, 5.56; N, 7.01. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (%): C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82.



5-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3-метил-1-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d][1,3]дiazепин-2-он (93д).

Выход 0.52 г (76%). Т. пл. 132-133°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1598, 1613, 2969, 3316, 3069, 3275. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 2.74 (с, 3H, CH_3), 3.62-3.79 (м, 2H, CH_2), 5.96 (дд, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 3.4$ Гц), 6.24 (дд, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Гц), 7.16 (т, 2H, ArH, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.26 (т, 1H, ArH, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.31-7.36 (м, 1H, Ar-H), 7.38 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.51 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.59 (т, 2H, Ar-H, $J = 7.4$ Гц), 8.77-8.97 (м, 2H, Ar-

Н). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 33.87 (C^{14}), 50.90 (C^2), 74.28 (C^1), 115.34 (C^{15}), 119.04 (C^{21}), 119.56 (C^{17}), 122.76 (C^5), 123.85 (C^7), 125.07 (C^{13}), 125.28 (C^{18}), 125.97 (C^8), 127.76 (C^{19}), 129.27 (C^6), 129.57 (C^{11}), 129.67 (C^{20}), 130.17 (C^{12}), 130.36 (C^9), 137.39 (C^4), 138.94 (C^{10}), 142.84 (C^{22}), 143.80 (C^3), 144.86 (C^{16}), 149.57 (C^{23}). Найдено, (%): С, 72.91; Н, 4.99; N, 6.91. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): С, 72.80; Н, 4.89; N, 6.79.

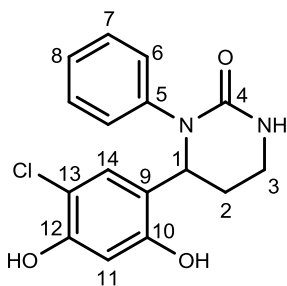


5,5'-(4,6-Дигидрокси-5-метил-1,3-фенилен)бис(3-метил-1-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d][1,3]дiazепин-2-он) (94). Выход 0.88 г (85%), смесь диастереомеров, $dr = 1:3$. Т. пл. 198-199°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1592, 1616, 2838, 2925, 3275. **D₁:** Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.04 (с,

3H, CH_3), 2.73 (с, 6H, CH_3), 3.37-3.53 (м, 2H, CH_2), 3.78-3.97 (м, 2H, CH_2), 5.03-5.13 (м, 2H, CH), 6.41 (с, 1H, Ar-H), 6.71-6.78 (м, 3H, Ar-H), 6.79-6.86 (м, 2H, Ar-H), 6.99 (т, 2H, Ar-H, $J = 7.6$ Гц), 7.06 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.13-7.22 (м, 2H, Ar-H), 7.28-7.40 (м, 5H, Ar-H), 7.42 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). **D₂:** Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.14 (с, 3H, CH_3), 2.75 (с, 6H, CH_3), 3.37-3.53 (м, 2H, CH_2), 3.78-3.97 (м, 2H, CH_2), 5.03-5.13 (м, 2H, CH), 6.43 (с, 1H, Ar-H), 6.71-6.78 (м, 3H, Ar-H), 6.79-6.86 (м, 2H, Ar-H), 6.99 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.06 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.13-7.22 (м, 2H, Ar-H), 7.28-7.40 (м, 5H, Ar-H), 7.42 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). Найдено, (%): С, 75.16; Н, 5.97; N, 8.85. Вычислено, $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ (%): С, 74.98; Н, 5.81; N, 8.97.

Общий метод синтеза тетрагидропиримидин-2(1H)-онов 95-98.

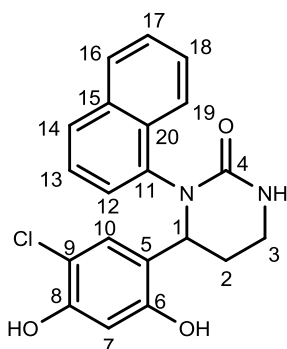
К раствору мочевины (1.50 ммоль) **12** в 5 мл хлороформа добавляют фенол (1.50 ммоль) и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, растворитель удаляют в вакууме. Остаток промывают диэтиловым эфиром (30 мл) и сушат белый порошок.



6-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-1-фенилтетрагидропиримидин-2(1H)-он (95a). Выход 0.42 г (87%).

Т. пл. 200-201°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1596, 1642, 2915, 2973, 3062, 3297. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.92-2.03 (м, 1H, CH_2), 2.12-2.28 (м, 1H, CH_2), 2.85-3.01 (м, 1H, CH_2), 3.08-3.22 (м, 1H, CH_2), 5.06-5.12 (м, 1H, CH), 6.52 (с, 1H, Ar-H), 6.71 (с, 1H, NH), 6.91 (с, 1H, Ar-H), 7.05 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 7.18 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.23 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 9.79 (с, 1H, OH), 9.95 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 27.16 (C^2), 36.64 (C^3), 56.39 (C^1), 104.50 (C^{11}), 109.79 (C^{13}),

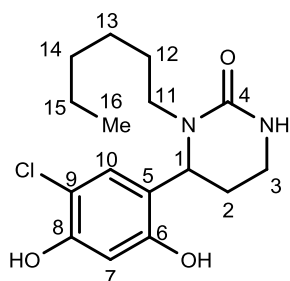
120.08 (C⁹), 125.04 (C⁶), 126.34 (C⁸), 127.88 (C⁷), 128.60 (C¹⁴), 144.07 (C⁵), 152.93 (C¹²), 153.49 (C¹⁰), 155.04 (C⁴). Найдено, (%): С, 60.51; Н, 4.90; Cl, 11.03; N, 8.57. Вычислено, C₁₆H₁₅ClN₂O₃ (%): С, 60.29; Н, 4.74; Cl, 11.12.



6-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-1-(нафталин-1-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он (95b). Выход 0.49 г (89%). Т.

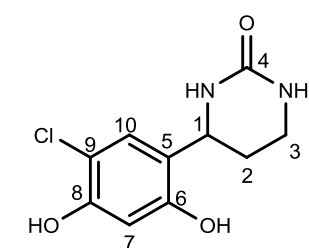
пл. 205-206°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 1647, 2879, 2973, 3210, 3289, 3415. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.89-2.01 (м, 1H, CH₂), 2.44-2.54 (м, 1H, CH₂), 3.09-3.19 (м, 1H, CH₂), 3.22-3.32 (м, 1H, CH₂), 4.85-4.92 (м, 1H, CH), 6.50 (с, 1H, Ar-H), 6.83 (с, 1H, NH), 7.10 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.30 (с, 1H, Ar-H), 7.38 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.55 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5

Гц), 7.61 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 7.80 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.89 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 7.96 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.0 Гц), 9.66 (с, 1H, OH), 9.98 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 27.18 (C²), 36.61 (C³), 56.74 (C¹), 104.46 (C¹²), 109.83 (C⁷), 120.48 (C⁹), 123.08 (C¹⁴), 125.89 (C⁵), 126.53 (C¹⁹), 126.86 (C²⁰), 127.20 (C¹⁸), 127.60 (C¹⁷), 128.27 (C¹³), 128.98 (C¹⁶), 130.81 (C¹⁰), 134.79 (C¹⁵), 140.32 (C¹¹), 153.08 (C⁸), 153.74 (C⁶), 155.56 (C⁴). Найдено, (%): С, 65.24; Н, 4.83; Cl, 9.41; N, 7.47. Вычислено, C₂₀H₁₇ClN₂O₃ (%): С, 65.13; Н, 4.65; Cl, 9.61; N, 7.60.



6-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-1-гексилтетрагидропиримидин-2(1H)-он (95v). Выход 0.31 г

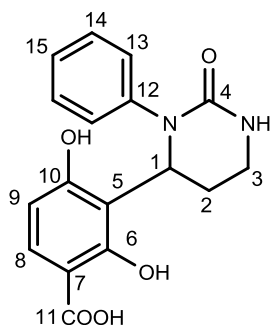
(63%). Т. пл. 231-232°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1611, 1644, 2739, 2930, 3044, 3218, 3294, 3418. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 0.82 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 1.13-1.27 (м, 6H, CH₂), 1.33-1.44 (м, 2H, CH₂), 1.78-1.88 (м, 1H, CH₂), 1.90-1.98 (м, 1H, CH₂), 2.44-2.52 (м, 1H, CH₂), 2.77-2.87 (м, 1H, CH₂), 2.93-3.05 (м, 1H, CH₂), 3.53-3.66 (м, 1H, CH₂), 4.61-4.74 (м, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, Ar-H), 6.55 (с, 1H, Ar-H), 6.68 (с, 1H, NH), 9.74 (с, 1H, OH), 9.89 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 14.33 (C¹⁶), 22.52 (C¹⁵), 26.45 (C¹²), 27.27 (C¹³), 28.25 (C¹⁴), 31.57 (C²), 36.31 (C³), 45.92 (C¹), 52.60 (C¹¹), 104.51 (C⁷), 109.75 (C⁸), 120.26 (C⁵¹), 127.58 (C¹⁰), 152.92 (C⁸), 154.06 (C⁶), 156.17 (C⁴).



Найдено, (%): С, 58.89; Н, 6.88; Cl, 10.97; N, 8.36. Вычислено, C₁₆H₂₃ClN₂O₃ (%): С, 58.80; Н, 7.09; Cl, 10.85; N, 8.57.

4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он (95г). Выход 0.09 г (24%). Т. пл. 256-257°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1647, 2864, 2975, 3210, 3289, 3421. Спектр ЯМР ¹H

(400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.66-1.74 (м, 1H, CH₂), 1.86-1.95 (м, 1H, CH₂), 2.81-2.92 (м, 1H, CH₂), 2.96-3.05 (м, 1H, CH₂), 4.53-4.62 (м, 1H, CH), 6.18 (с, 1H, NH), 6.27 (с, 1H, NH), 6.51 (с, 1H, Ar-H), 6.92 (с, 1H, Ar-H), 9.63 (с, 1H, OH), 9.81 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 27.45 (C²), 36.94 (C³), 47.91 (C¹), 104.17 (C⁷), 109.65 (C⁹), 122.69 (C⁵), 127.78 (C¹⁰), 152.63 (C⁶), 153.59 (C⁸), 156.60 (C⁴). Найдено, (%): C, 49.50; H, 4.57; Cl, 14.61; N, 11.54. Вычислено, C₁₀H₁₁ClN₂O₃ (%): C, 49.59; H, 4.67; Cl, 14.73; N, 11.70.

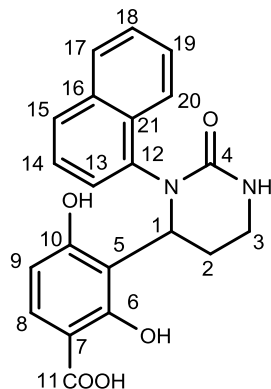


2,4-Дигидрокси-3-(2-оксо-3-фенилгексагидропиримидин-4-ил)бензойная кислота (96a). Выход 0.26 г (52%). Т. пл. 172-173°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1616, 1647, 2937, 3044, 3217, 3259, 3411.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.07-2.18 (м, 1H, CH₂), 2.21-2.32 (м, 1H, CH₂), 3.17-3.27 (м, 2H, CH₂), 5.44-5.54 (м, 1H, CH), 6.29 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 6.47 (с, 1H, NH), 6.97 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.13 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 7.22 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 7.44 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 10.51 (с, 1H, OH), 12.05 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 27.93 (C²), 38.68 (C³), 53.52 (C¹), 104.33 (C⁷), 108.10 (C⁵), 114.35 (C⁹), 125.15 (C¹³), 126.60 (C¹⁵), 127.41 (C¹⁴), 128.01 (C⁸), 128.65 (C¹²), 130.63 (C⁴), 143.56 (C¹⁰), 155.83 (C⁶), 173.02 (C⁷). Найдено, (%): C, 61.99; H, 5.15; N, 8.67. Вычислено, C₁₇H₁₆N₂O₅ (%): C, 62.19; H, 4.91; N, 8.53.



2,4-Дигидрокси-3-(3-(нафталин-1-ил)-2-оксогексагидропиримидин-4-ил)бензойная кислота (96b). Выход 0.34 г (60%). Т. пл. >250°C.

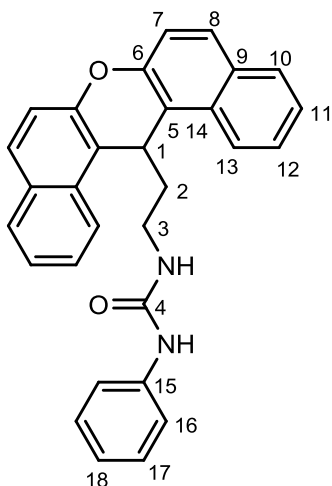
ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1596, 1642, 2915, 2973, 3062, 3297, 3402, 3616.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.11-2.26 (м, 1H, CH₂), 2.34-2.47 (м, 1H, CH₂), 3.38-3.50 (м, 2H, CH₂), 5.19-5.31 (м, 1H, CH), 6.20 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.2 Гц), 6.49 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 6.59 (с, 1H, NH), 7.20-7.35 (м, 2H, Ar-H), 7.49-7.56 (м, 2H, Ar-H), 7.59 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 7.73 (т, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 7.88-8.01 (м, 2H, Ar-H), 10.24 (с, 1H, OH), 10.81 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.33 (C²), 54.14 (C³), 54.33 (C¹), 104.21 (C¹³), 105.03 (C⁷), 107.47 (C⁹), 109.03 (C⁵), 113.59 (C²), 114.75 (C¹⁵), 114.81 (C²⁰), 123.07 (C²¹), 123.13 (C¹⁹), 124.19 (C¹⁴), 125.52 (C¹⁷), 125.70 (C⁸), 125.87 (C¹⁶), 130.58 (C¹²), 156.46 (C⁴), 161.42 (C¹⁰), 163.07 (C⁶), 173.38 (C⁷). Найдено, (%): C, 66.79; H, 4.89; N, 7.57. Вычислено, C₂₁H₁₈N₂O₅ (%): C, 66.66; H, 4.80; N, 7.40.

Общий метод синтеза дибензоксантенов 98,99.

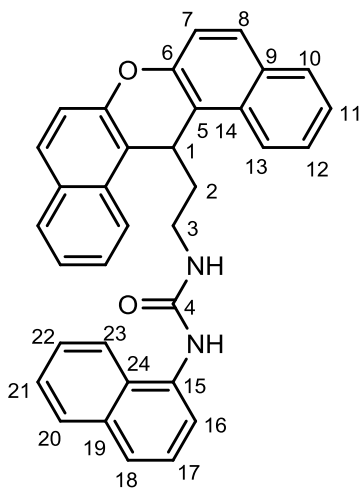
К раствору мочевины (1.47 ммоль) **12** в 5 мл хлороформа добавляют нафтол (2.95 ммоль) и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре, растворитель удаляют в вакууме. Остаток промывают диэтиловым эфиром (30 мл) и сушат белый порошок.



1-(2-(14H-дибензо[а, j]ксантен-14-ил)этил)-3-фенилмочевина

(98a). Выход 0.47 г (72%). Т. пл. 186-187°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1592, 1633, 2856, 2934, 3062, 3308. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.00-2.15 (м, 2H, CH_2), 2.67-2.79 (м, 2H, CH_2), 5.73 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Гц), 5.93 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Гц), 7.11 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.21 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.47 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.53 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.68 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.93 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.99 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 8.05 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц), 8.15 (с, 1H, NH), 8.57 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр

ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 28.96 (C^1), 36.54 (C^2), 36.82 (C^3), 116.87 (C^5), 117.71 (C^7), 118.14 (C^{16}), 121.38 (C^{13}), 123.48 (C^{11}), 124.96 (C^{12}), 127.44 (C^8), 128.94 (C^{10}), 129.10 (C^9), 129.18 (C^{14}), 131.19 (C^{15}), 149.84 (C^6), 155.35 (C^4). Найдено, (%): C, 80.87; H, 5.60; N, 6.47. Вычислено, $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 81.06; H, 5.44; N, 6.30.

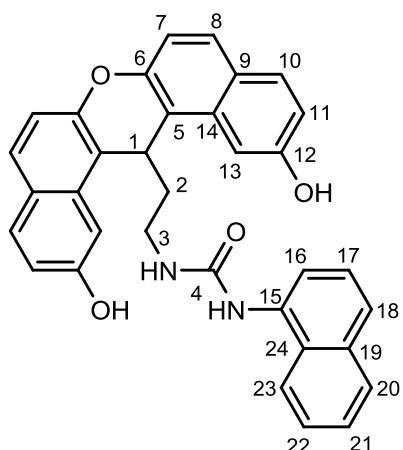


1-(2-(14H-дибензо[а, j]ксантен-14-ил)этил)-3-(нафталин-1-ил)мочевина

(98b). Выход 0.57 г (78%). Т. пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1591, 1642, 2861, 2938, 2964, 3057, 3347. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.11-2.21 (м, 2H, CH_2), 2.76-2.82 (м, 2H, CH_2), 5.77 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 6.28 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 7.39 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.44-7.51 (м, 5H, Ar-H), 7.53 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.70 (т, 3H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.81-7.86 (м, 1H, Ar-H), 7.88-7.92 (м, 1H, Ar-H), 7.95 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 8.00

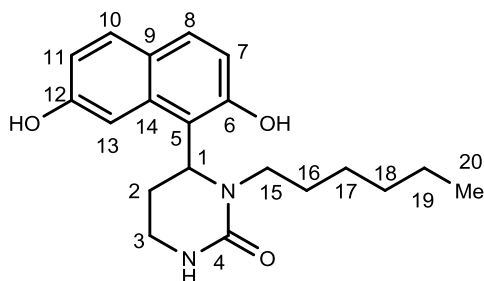
(д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.18 (с, 1H, NH), 8.60 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 28.97 (C^1), 36.63 (C^2), 36.72 (C^3), 116.74 (C^{16}), 117.32 (C^5), 117.70 (C^7), 121.81 (C^{23}), 122.62 (C^{11}), 123.46 (C^{13}), 124.95 (C^{22}), 125.76 (C^{24}), 126.11 (C^{12}), 126.19 (C^{21}), 126.22 (C^{20}), 127.43 (C^8), 128.69 (C^{10}), 129.11 (C^9), 129.18 (C^{14}), 131.17 (C^{17}),

131.48 (C¹⁸), 134.08 (C¹⁹), 135.35 (C¹⁵), 149.80 (C⁶), 155.71 (C⁴). Найдено, (%): С, 82.67; Н, 5.43; N, 5.83. Вычислено, C₃₄H₂₆N₂O₂ (%): С, 82.57; Н, 5.30; N, 5.66.



1-(2-(2,12-Дигидрокси-14Н-дибензо[а, j]ксантен-14-ил)этил)-3-(нафталин-1-ил)мочевина (99а). Выход 0.31 г (40%). Т. пл. 186-187°С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1592, 1643, 2876, 2939, 2954, 3368. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.12-2.25 (м, 2Н, CH₂), 2.75-2.84 (м, 2Н, CH₂), 5.28-5.36 (м, 1Н, CH), 6.35 (с, 1Н, NH), 7.10 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.19 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.32 (т, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.43-7.47 (м, 2Н, Ar-H), 7.49 (д, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.2 Гц), 7.66 (с, 2Н, Ar-H), 7.47 (д, 1Н, Ar-H,

³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.77 (д, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.82 (д, 3Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.7 Гц), 7.93 (д, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 8.22 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 29.38 (C¹), 35.53 (C²), 36.74 (C³), 105.24 (C¹³), 114.25 (C¹⁶), 114.76 (C⁵), 117.14 (C⁷), 117.40 (C¹¹), 121.97 (C¹⁸), 122.63 (C²³), 125.60 (C⁹), 125.77 (C²²), 126.10 (C²⁴), 126.24 (C¹⁷), 126.30 (C²¹), 128.66 (C²⁰), 128.85 (C⁸), 130.82, 133.24 (C¹⁰), 134.12 (C¹⁴), 135.46 (C¹⁵), 150.23 (C⁴), 155.82 (C⁶), 157.15 (C¹²). Найдено, (%): С, 77.74; Н, 5.11; N, 5.13. Вычислено, C₃₄H₂₆N₂O₄ (%): С, 77.55; Н, 4.98; N, 5.32.



6-(2,7-Дигидрокси-нафталин-1-ил)-1-

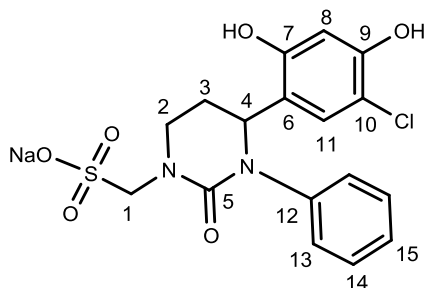
гексилтетрагидропиримидин-2(1H)-он (100).

Выход 0.23 г (46%). Т. пл. 194-195°С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1636, 1685, 2862, 2932, 2956, 3077, 3414. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 0.79 (т, 3Н, CH₃, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 1.19-1.28 (м, 6Н,

CH₂), 1.52-1.68 (м, 2Н, CH₂), 2.04-2.14 (м, 1Н, CH₂), 2.16-2.27 (м, 1Н, CH₂), 2.54-2.62 (м, 1Н, CH₂), 2.67-2.81 (м, 1Н, CH₂), 3.11-3.24 (м, 1Н, CH₂), 3.70-3.82 (м, 1Н, CH₂), 5.22-5.32 (м, 1Н, CH), 7.03 (д, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.13 (д, 1Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.24 (с, 1Н, Ar-H), 7.74 (с, 2Н, NH, OH), 7.82 (дд, 2Н, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц, ⁴J_{HH} = 4.0 Гц), 10.19 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 14.24 (C²⁰), 22.43 (C¹⁹), 26.19 (C¹⁷), 27.43 (C¹⁸), 31.31 (C¹⁶), 32.16 (C²), 35.33 (C³), 47.96 (C¹⁵), 53.04 (C¹), 104.98 (C¹³), 113.14 (C⁵), 113.52 (C⁷), 118.05 (C¹¹), 125.42 (C⁹), 130.31 (C⁸), 130.92 (C¹⁰), 148.44 (C¹⁴), 150.79 (C⁶), 157.58 (C¹²), 158.91 (C⁴). Найдено, (%): С, 70.23; Н, 7.78; N, 8.29. Вычислено, C₂₀H₂₆N₂O₃ (%): С, 70.15; Н, 7.65; N, 8.18.

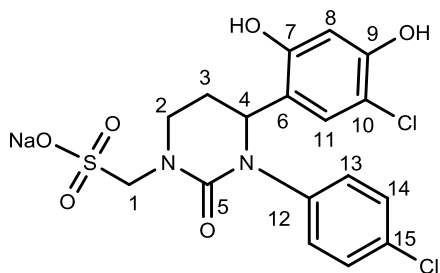
Общий метод синтеза производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она 101-104.

К смеси 1.3 ммоль ацетала **15** в 20 мл хлороформа добавляют 1.3 ммоль нуклеофила и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре, затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток промывают 10 мл ацетона. Полученный белый порошок сушат при пониженном давлении.



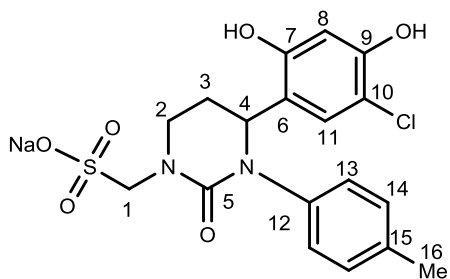
(4-(5-Хлор-2,4-гидроксибензо)-2-оксо-3-фенилтетрагидропиримидин-1(2*H*))метансульфонат натрия (101a). Выход 0.40 г (88%). Т.пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1095, 1670, 3411. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.80-2.05 (м, 1H, CH_2), 2.20-2.30 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.39 (м, 1H, CH_2), 3.50-3.55 (м, 1H, CH_2), 4.09-4.12 (м, 1H, CH_2), 4.20-4.27 (м, 1H,

CH_2), 5.06-5.16 (м, 1H, CH), 6.47 (с, 1H, Ar-H), 7.06 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.12 (с, 1H, Ar-H), 7.17 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.23 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 30.00 (C^3), 43.00 (C^2), 62.05 (C^4), 65.75 (C^1), 95.00 (C^8), 111.01 (C^{10}), 120.05 (C^6), 125.35 (C^{13}), 128.01 (C^{15}), 128.19 (C^{14}), 129.01 (C^{11}), 140.23 (C^{13}), 140.71 (C^{12}). 128.01 (C^{15}). Найдено, (%): C, 47.26; H, 3.91; N, 6.74; S, 7.57. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{NaO}_6\text{S}$ (%): C, 46.96; H, 3.71; N, 6.44; S, 7.37. Масс-спектр (ESI-MS): 473 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

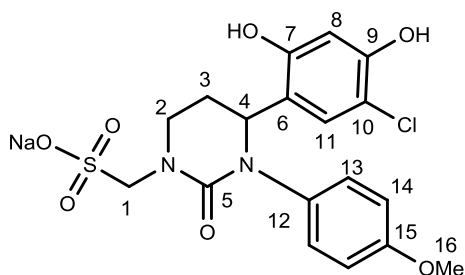


(4-(5-Хлор-2,4-гидроксибензо)-2-оксо-3-(4-хлорфенил)тетрагидропиримидин-1(2*H*))метансульфонат натрия (101b). Выход 0.12 г (78%). Т.пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1120, 1665, 3387. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.90-1.98 (м, 1H, CH_2), 2.11-2.30 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.56 (м, 1H,

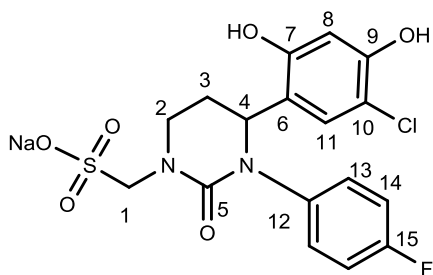
CH_2), 3.85-4.03 (м, 1H, CH_2), 4.10-4.14 (м, 1H, CH_2), 4.20-4.28 (м, 1H, CH_2), 5.17-5.21 (м, 1H, CH), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 7.08 (с, 1H, Ar-H), 7.20 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.28 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 14.55 (C^3), 27.68 (C^2), 42.59 (C^4), 56.62 (C^1), 60.22 (C^8), 63.50 (C^{10}), 104.21 (C^6), 110.13 (C^{13}), 119.85 (C^{14}), 129.37 (C^{11}), 143.25 (C^{12}), 152.95 (C^9), 153.85 (C^5), 154.51 (C^7). Найдено, (%): C, 43.71; H, 3.41; N, 5.99; S, 7.97. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ (%): C, 43.51; H, 3.22; N, 5.97; S, 8.13. Масс-спектр (ESI-MS): 493 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-оксо-3-(*p*-толил)тетрагидропиримидин-1(2*H*)) метансульфонат натрия (101в). Выход 0.35 г (62%). Т. пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1260, 1620, 3401. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.00-2.29 (м, 1H, CH_2), 3.37-3.46 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.56 (м, 1H, CH_2), 3.85-4.13 (м, 1H, CH_2), 4.20-4.28 (м, 1H, CH_2), 5.13-5.20 (м, 1H, CH), 6.46 (с, 1H, Ar-H), 7.03 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.04 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.13 (с, 1H, Ar-H), 9.67 (с, 1H, ArOH), 9.83 (с, 1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 20.90 (C^{16}), 27.69 (C^3), 42.40 (C^2), 56.84 (C^4), 63.52 (C^1), 104.13 (C^8), 109.99 (C^{10}), 120.27 (C^6), 127.13 (C^{14}), 128.76 (C^{11}), 129.10 (C^{13}), 134.53 (C^{12}), 141.96 (C^{15}), 152.78 (C^9), 153.52 (C^5), 154.72 (C^7). Найдено, (%): C, 48.37; H, 4.24; N, 6.44; S, 7.27. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{NaO}_6\text{S}$ (%): C, 48.17; H, 4.04; N, 6.24; S, 7.14. Масс-спектр (ESI-MS): 472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

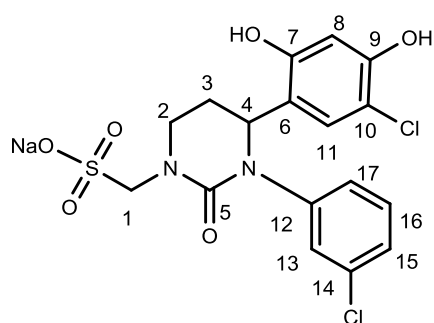


(4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-оксо-3-(4-метоксифенил)тетрагидропиримидин-1(2*H*)) метансульфонат натрия (101г). Выход 0.42 г (75%). Т. пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1250, 1680, 3386. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.78-2.00 (м, 1H, CH_2), 2.20-2.42 (м, 1H, CH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3), 3.70-3.75 (м, 2H, CH_2), 4.00-4.20 (м, 1H, CH_2), 4.25-4.32 (м, 1H, CH_2), 5.11-5.21 (м, 1H, CH), 6.50 (с, 1H, Ar-H), 6.79 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.09 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.15 (с, 1H, Ar-H), 9.73 (с, 1H, ArOH), 9.90 (с, 1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 31.13 (C^3), 42.69 (C^2), 55.60 (C^{16}), 57.22 (C^4), 63.72 (C^1), 104.19 (C^8), 109.98 (C^{10}), 113.94 (C^{14}), 120.18 (C^6), 128.66 (C^{13}), 128.70 (C^{11}), 137.25 (C^{12}), 152.85 (C^9), 153.62 (C^5), 155.14 (C^7), 157.14 (C^{15}). Найдено, (%): C, 46.77; H, 4.04; N, 6.24; S, 7.07. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{NaO}_7\text{S}$ (%): C, 46.51; H, 3.90; N, 6.03; S, 6.90. Масс-спектр (ESI-MS): 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-оксо-3-(4-фторфенил)тетрагидропиримидин-1(2*H*)) метансульфонат натрия (101д). Выход 0.4 г (85%). Т. пл. 185-186°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1255, 1780, 3403. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.65-2.12 (м, 1H, CH_2), 2.26-2.35 (м, 1H, CH_2), 3.52-3.55

(м, 1H, CH₂), 3.57-3.59 (м, 1H, CH₂), 4.13 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.4 Гц), 4.30 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.3 Гц), 5.19 (т, 1H, CH, ²J_{HH} = 4.2 Гц), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 7.08 (с, 1H, Ar-H), 7.11 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.20 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.7 Гц) 9.77 (с, 1H, ArOH), 9.90 (с, 1H, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.9 (C³), 21.30 (C⁶), 44.39 (C²), 63.06 (C⁴), 70.24 (C¹), 104.42 (C⁸), 110.47 (C¹⁰), 135.79 (C¹¹), 139.69 (C¹²), 153.79 (C⁵), 145.69 (C⁷), 162.09 (C¹⁵). Найдено, (%): C, 45.19; H, 3.55; N, 6.40; S, 7.30. Вычислено, C₁₇H₁₅Cl₂FN₂NaO₆S (%): C, 45.09; H, 3.34; N, 6.19; S, 7.08. Масс-спектр (ESI-MS): 476 [M+Na]⁺.

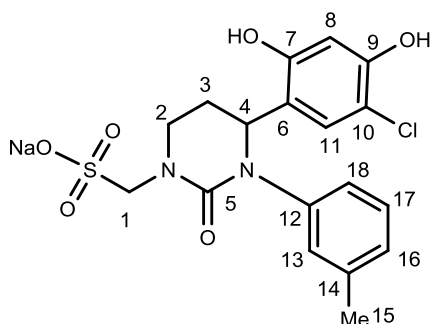


(4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-оксо-3-(3-хлорфенил)тетрагидропиримидин-1(2H))

метансульфонат натрия (101е). Выход 0.43 г (44%).

Т. пл. 185-186°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1250, 1780, 3390. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.65-2.12 (м, 1H, CH₂), 2.26-2.35 (м, 1H, CH₂), 3.52-3.55 (м, 1H, CH₂), 3.57-3.59 (м, 1H, CH₂), 4.13 (д, 1H,

CH₂, ²J_{HH} = 13.4 Гц), 4.30 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.3 Гц), 5.19 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 4.2 Гц), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 7.08 (с, 1H, Ar-H), 7.10 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 2.4 Гц), 7.12 (д, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 2.1 Гц), 7.25 (т, 1H, ArH, ³J_{HH} = 8.0 Гц), 7.29 (т, 1H, ArH, ³J_{HH} = 2.1 Гц), 9.77 (с, 1H, ArOH), 9.90 (с, 1H, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.9 (C¹⁰), 21.30 (C¹⁶), 44.39 (C³), 63.06 (C⁴), 70.24 (C¹), 104.42 (C⁸), 110.47 (C¹⁰), 124.47 (C¹⁶), 128.19 (C¹⁷), 135.79 (C¹¹), 139.69 (C¹²), 153.79 (C⁵), 145.69 (C⁷). Найдено, (%): C, 43.72; H, 3.43; N, 5.99; S, 6.93. Вычислено, C₁₇H₁₅Cl₂N₂NaO₆S (%): C, 43.51; H, 3.22; N, 5.97; S, 6.83. Масс-спектр (ESI-MS): 493 [M+Na]⁺.



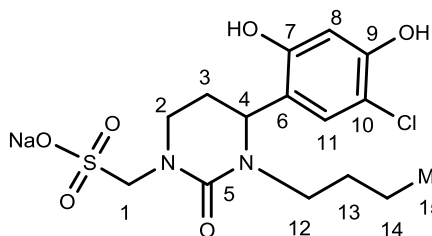
(4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-оксо-3-*м*-толилтетрагидропиримидин-1(2H))

метансульфонат натрия (101ж). Выход 0.09 г (31%). Т. пл. 185-186°C.

ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1250, 1780, 3413. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.26-2.37 (м, 2H, CH₂), 3.54-3.55 (м, 2H, CH₂), 4.13 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.4 Гц), 4.28 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.3 Гц), 5.15 (т,

1H, CH₃, ²J_{HH} = 8.9 Гц), 6.48 (с, 1H, Ar-H), 6.90 (д, 1H, Ar-H, ²J_{HH} = 7.6 Гц), 6.93 (д, 1H, Ar-H, ²J_{HH} = 8.0 Гц), 7.04 (с, 1H, Ar-H), 7.10 д (1H, Ar-H, ²J_{HH} = 7.8 Гц), 7.13 (с, 1H, Ar-H), 9.70 (с, 1H, ArOH), 9.85 (с, 1H, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 21.3 (C¹⁵),

30.10 (C³), 44.39 (C²), 63.06 (C⁴), 70.24 (C¹), 104.42 (C⁸), 110.47 (C¹⁰), 124.47 (C¹⁶), 124.47 (C¹⁸), 128.19 (C¹⁷), 134.79 (C¹¹), 139.69 (C¹²), 153.79 (C⁵), 145.69 (C⁷). Найдено, (%): C, 47.27; H, 4.24; N, 6.43; S, 7.24. Вычислено, C₁₈H₁₈ClN₂NaO₆S (%): C, 47.17; H, 4.04; N, 6.24; S, 7.14. Масс-спектр (ESI-MS): 472.7 [M+Na]⁺.

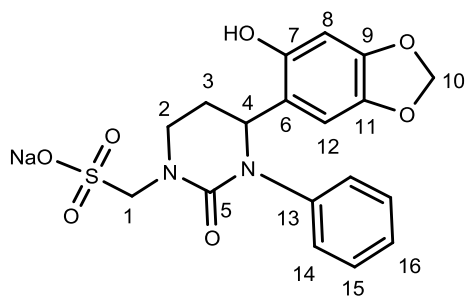


(4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-оксо-3-бутилтетрагидропиримидин-1(2H))

метансульфонат натрия (1013). Выход 0.20 г (75%).

Т. пл. 185-186°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1285, 1780, 3375. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.):

0.89 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} = 4.2 Гц), 1.30-1.35 (м, 2H, CH₂), 1.45-2.48 (м, 2H, CH₂), 1.65-2.12 (м, 1H, CH₂), 2.26-2.35 (м, 1H, CH₂), 3.52-3.55 (м, 1H, CH₂), 3.57-3.59 (м, 1H, CH₂), 3.65-3.82 (м, 2H, CH₂), 4.13 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.4 Гц), 4.30 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.3 Гц), 5.19 (т, 1H, CH, ²J_{HH} = 4.2 Гц), 6.49 (с, 1H, Ar-H), 7.08 (с, 1H, Ar-H), 7.11 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 7.20 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.7 Гц) 9.77 (с, 1H, ArOH), 9.90 (с, 1H, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 21.9 (C³), 21.30 (C⁶), 44.39 (C²), 63.06 (C⁴), 70.24 (C¹), 104.42 (C⁸), 110.47 (C¹⁰), 135.79 (C¹¹), 139.69 (C¹²), 153.79 (C⁵), 145.69 (C⁷), 162.09 (C¹⁵). Найдено, (%): C, 43.65; H, 4.98; N, 6.97; S, 7.93. Вычислено, C₁₅H₂₀ClN₂NaO₆S (%): C, 43.43; H, 4.86; N, 6.75; S, 7.73. Масс-спектр (ESI-MS): 437 [M+Na]⁺.



(4-(6-Гидроксибензо(1,3-оксол-5-ил)-2-оксо-3-фенилтетрагидропиримидин-1(2H))

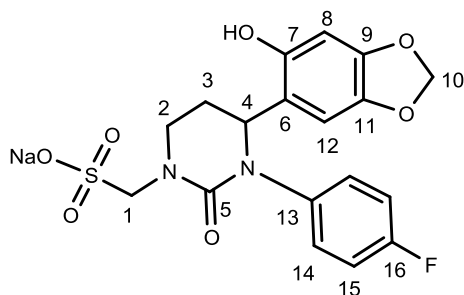
метансульфонат натрия (102a). Выход 0.15 г

(67%). Т. пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1090,

1660. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.):

1.84-1.93 (м, 1H, CH₂), 2.28-2.31 (м, 1H, CH₂), 3.36-

3.47 (м, 2H, CH₂), 4.09 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 13.9 Гц), 4.66 (д, 1H, CH₂, ²J_{HH} = 14.0 Гц), 5.15-5.18 (м, 1H, CH), 5.78 (д, 2H, CH₂, ²J_{HH} = 6.5 Гц), 6.33 (с, 1H, Ar-H), 6.91 (с, 1H, Ar-H), 7.11 (дд, 3H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц, ²J_{HH} = 16.6 Гц), 7.20 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 27.82 (C³), 42.79 (C²), 57.09 (C⁴), 63.75 (C¹), 98.00 (C⁸), 101.01 (C¹⁰), 108.11 (C¹²), 120.05 (C⁶), 125.32 (C¹⁶), 127.19 (C¹⁴), 128.01 (C¹⁵), 140.23 (C¹³), 144.71 (C¹¹), 146.71 (C⁹), 128.01 (C¹⁵). Найдено, (%): C, 50.67; H, 4.25; N, 6.74; S, 7.61. Вычислено, C₁₈H₁₇N₂NaO₈S (%): C, 50.47; H, 4.00; N, 6.54; S, 7.48. Масс-спектр (ESI-MS): 467 [M+K]⁺.



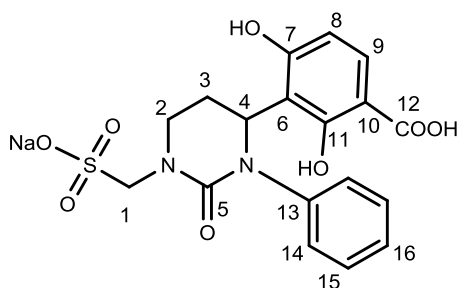
(4-(6-Гидроксибензо(1,3-оксол-5-ил)-2-оксо-3-(4-фторфенил)тетрагидропиримидин-1(2H)))

метансульфонат натрия (102д). Выход 0.2 г (94%).

Т. пл. 150-151°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1090, 1665.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.84-1.93 (м, 1H, CH_2), 2.28-2.31 (м, 1H, CH_2), 3.36-3.47 (м,

2H, CH_2), 3.96 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц), 4.47 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц), 5.19 (с, 1H, CH), 5.88 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ Гц), 6.39 (с, 1H, Ar-H), 6.90 (с, 1H, Ar-H), 7.11 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.20 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 27.82 (C^3), 42.79 (C^2), 57.09 (C^4), 63.75 (C^1), 98.00 (C^8), 101.01 (C^{10}), 108.11 (C^{12}), 115.01 (C^{15}), 120.05 (C^6), 127.19 (C^{14}), 140.23 (C^{13}), 144.71 (C^{11}), 146.71 (C^9), 162.09 (C^{16}). Найдено, (%): C, 48.64; H, 3.81; N, 6.50; S, 7.28. Вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{NaO}_7\text{S}$ (%): C, 48.43; H, 3.61; N, 6.28; S, 7.18. Масс-спектр (ESI-MS): 485 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



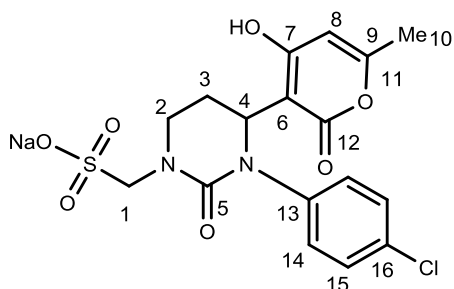
(4-(3-Карбокси-2,6-дигидроксифенил)-2-оксо-3-фенилтетрагидропиримидин-1(2H))

метансульфонат натрия (103а). Выход 0.06 г (27%).

Т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1027, 1670.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 2.18-2.25 (м, 1H, CH_2), 2.28-2.35 (м, 1H, CH_2), 2.38-2.51 (м, 1H,

CH_2), 3.83 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 3.90 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 5.40-5.49 (м, 1H, CH), 6.29 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.06-6.83 (м, 1H, Ar-H), 7.13 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.21 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.44 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 10.55 (с, 1H, OH), 12.02 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 27.54 (C^3), 44.87 (C^2), 54.15 (C^4), 63.60 (C^1), 104.35 (C^{10}), 114.11 (C^8), 125.39 (C^{13}), 127.64 (C^{14}), 130.71 (C^9), 155.47 (C^5), 172.98 (C^{12}). Найдено, (%): C, 48.85; H, 3.96; N, 6.50; S, 7.41. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}$ (%): C, 48.65; H, 3.86; N, 6.30; S, 7.21. Масс-спектр (ESI-MS): 483 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



(4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2-пиррон-3-ил)-2-оксо-3-(4-хлорфенил)тетрагидропиримидин-1(2H))

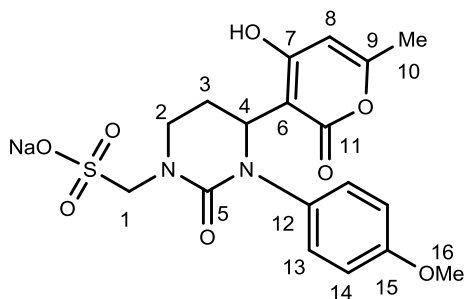
метансульфонат натрия (104б). Выход 0.25 г

(47%). Т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1080,

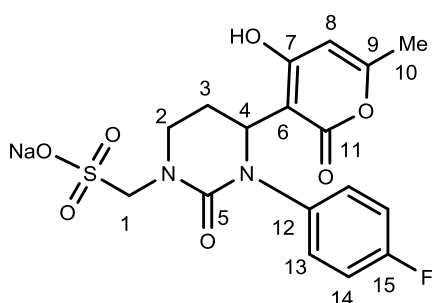
1650. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 2.05 (с, 3H, CH_3), 2.23-2.36 (м, 1H, CH_2), 3.45-3.47 (м,

1H, CH_2), 3.61-3.81 (м, 2H, CH_2), 3.85-3.87 (м, 1H, CH_2), 4.40-4.47 (м, 1H, CH_2), 5.14-5.20

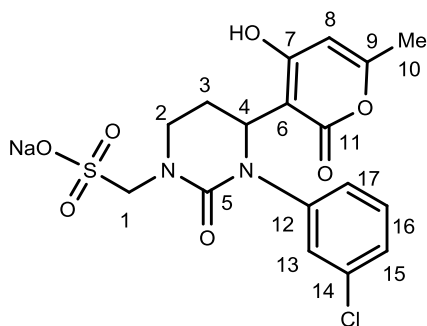
(м, 1H, CH), 5.89 (с, 1H, Ar-H), 7.20 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.25 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 19.67 (C^{10}), 26.79 (C^3), 44.82 (C^2), 53.92 (C^4), 63.48 (C^1), 100.27 (C^6), 128.06 (C^8), 129.40 (C^{13}), 129.70 (C^{15}), 142.32 (C^{16}), 155.10 (C^5), 162.04 (C^9), 163.38 (C^{12}), 167.19 (C^7). Найдено, (%): C, 49.49; H, 3.88; N, 6.51; S, 7.27. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{NaO}_7\text{S}$ (%): C, 49.29; H, 3.58; N, 6.21; S, 7.11. Масс-спектр (ESI-MS): 473 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2-пиррон-3-ил)-2-оксо-3-(4-метоксифенил) тетрагидропиримидин-1(2H)) метансульфонат натрия (104г). Выход 0.43 г (79%). Т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1280, 1750. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.05 (с, 3H, CH_3), 2.06-2.12 (м, 1H, CH_2), 2.15-2.25 (м, 1H, CH_2), 3.35-3.46 (м, 1H, CH_2), 3.69 (с, 3H, CH_3), 3.70-3.78 (м, 1H, CH_2), 3.71-3.78 (м, 1H, CH_2), 4.39-4.45 (м, 1H, CH_2), 5.00-5.05 (м, 1H, CH), 5.85 (с, 1H, Ar-H), 6.74 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.19 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 19.64 (C^{10}), 26.95 (C^3), 44.96 (C^2), 54.34 (C^4), 55.53 (C^{16}), 63.65 (C^1), 100.37 (C^6), 100.57 (C^8), 113.48 (C^{14}), 129.01 (C^{13}), 136.30 (C^{12}), 155.70 (C^5), 157.22 (C^{15}), 161.77 (C^9), 163.52 (C^{11}), 167.09 (C^7). Найдено, (%): C, 48.63; H, 4.48; N, 6.48; S, 7.27. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{NaO}_7\text{S}$ (%): C, 48.43; H, 4.29; N, 6.28; S, 7.18. Масс-спектр (ESI-MS): 485 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



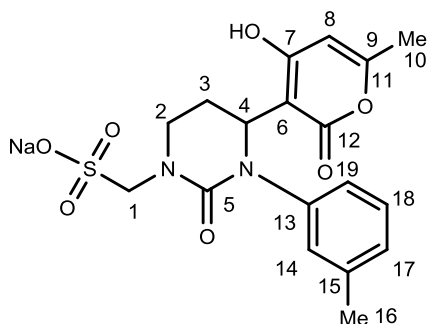
(4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2-пиррон-3-ил)-2-оксо-3-(4-фторфенил)тетрагидропиримидин-1(2H)) метансульфонат натрия (104д). Выход 0.3 г (85%). Т. пл. $185-186^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1280, 1786. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.16-2.42 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.51 (м, 2H, CH_2), 3.72-3.76 (м, 1H, CH_2), 3.84 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц), 4.44 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц), 5.16 (т, 1H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 6.86 (с, 1H, Ar-H), 7.18 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.20 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 21.9 (C^{10}), 21.30 (C^6), 44.39 (C^3), 63.06 (C^4), 70.24 (C^1), 104.42 (C^8), 110.47 (C^{10}), 135.79 (C^{11}), 139.69 (C^{12}), 153.79 (C^5), 145.69 (C^7), 157.09 (C^{15}). Найдено, (%): C, 47.19; H, 3.92; N, 6.66; S, 7.58. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{NaO}_7\text{S}$ (%): C, 47.01; H, 3.71; N, 6.45; S, 7.38. Масс-спектр (ESI-MS): 457 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиррон-3-ил)-2-оксо-3-(3-хлорфенил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил) метансульфонат натрия (104е). Выход 0.7 г (29%).

Т. пл. 185-186°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1280, 1786. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.16-2.42 (м, 1H, CH_2), 3.46-3.51 (м, 2H, CH_2), 3.72-3.76 (м, 1H, CH_2), 3.84 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц),

4.44 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц), 5.16 (т, 1H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 6.86 (с, 1H, Ar-H), 7.11 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.15 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.23 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.28 (с, 1H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.9 (C^{10}), 21.30 (C^{16}), 44.39 (C^3), 63.06 (C^4), 70.24 (C^1), 104.42 (C^8), 110.47 (C^{10}), 124.47 (C^{16}), 128.19 (C^{17}), 135.79 (C^{11}), 139.69 (C^{12}), 153.79 (C^5), 145.69 (C^7). Найдено, (%): C, 45.37; H, 3.78; N, 6.43; S, 7.14. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{NaO}_7\text{S}$ (%): C, 45.29; H, 3.58; N, 6.21; S, 7.11. Масс-спектр (ESI-MS): 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиррон-3-ил)-2-оксо-3-(m-толил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил) метансульфонат натрия (104ж). Выход 0.095 г (47%).

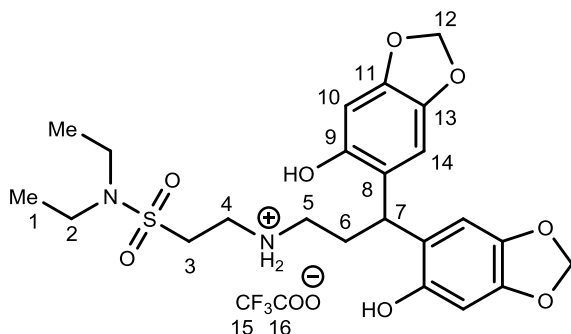
Т. пл. 185-186°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1280, 1780. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.20 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.25-2.37 (м, 2H, CH_2), 3.50-3.55 (м, 2H, CH_2), 4.11 (д, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц), 4.30 (д, 1H,

CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц), 5.20 (т, 1H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 6.48 (с, 1H, Ar-H), 6.90 (д, 1H, Ar-H, $^2J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 6.93 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.02 (с, 1H, Ar-H), 7.04 (с, 1H, Ar-H), 7.10 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.13 (с, 1H, ArH), 9.70 (с, 1H, OH), 9.85 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.9 (C^{10}), 21.30 (C^{16}), 44.39 (C^3), 63.06 (C^4), 70.24 (C^1), 104.42 (C^8), 110.47 (C^{10}), 124.47 (C^{16}), 124.47 (C^{18}), 128.19 (C^{17}), 135.79 (C^{11}), 139.69 (C^{12}), 153.79 (C^5), 145.69 (C^7). Найдено, (%): C, 47.37; H, 4.44; N, 6.58; S, 7.65. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$ (%): C, 47.27; H, 4.24; N, 6.51; S, 7.45. Масс-спектр (ESI-MS): 454 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Общий метод синтеза соединений 105-108.

К смеси 1.6 ммоль аминокетала **19** в 10 мл хлороформа добавляют 3.2 ммоль фенола и 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривают при пониженном давлении.

Остаток промывают 10 мл диэтилового эфира. Полученный белый порошок сушат при пониженном давлении.



Трифторацетат

N-(2-(*N,N*-

диэтилсульфамонил)этил)-3,3-бис(6-

гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропан-

1-аммония (105a). Выход 0.54 г (42%). Т. пл.

85-86°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1676, 3056,

3134 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-

d_6 , δ , м.д.): 1.12 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц),

1.06-1.23 (м, 2H, CH_2), 2.81-2.94 (м, 2H, CH_2), 3.10-3.29 (м, 6H, CH_2), 3.33-3.41 (м, 2H,

CH_2), 4.45 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 5.80-5.89 (м, 4H, CH_2), 6.43 (с, 2H, Ar-H), 6.66 (с, 2H,

CH, Ar-H), 7.74 (уш с, 1H, OH), 8.77 (уш с, 1H, OH), 9.19 (уш с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР

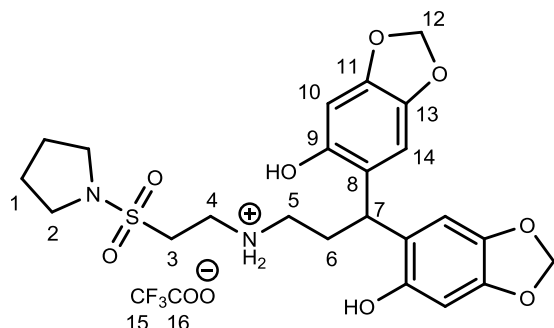
^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.75 (C^1), 34.62 (C^7), 34.72 (C^4), 38.61 (C^6), 41.62 (C^2),

46.75 (C^5), 47.69 (C^3), 98.11 (C^{10}), 100.95 (C^{12}), 108.07 (C^{14}), 117.6 (C^{15}), 128.80 (C^8), 140.13

(C^{13}), 145.94 (C^{11}), 149.75 (C^9), 158.86 (C^{16}). Найдено, (%): C, 49.34; H, 5.13; N, 4.60; S,

5.27. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ (%): C, 49.56; H, 5.30; N, 4.74; S 5.96. Масс-спектр (ESI-

MS): 495 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат

3,3-бис(6-

гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(2-

(пирролидин-1-илсульфонил)этил)пропан-1-

аммония (105b). Выход 0.66 г (68%). Т. пл.

106-107°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1685, 3060,

3150. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ ,

м.д.): 0.86-0.93 (м, 4H, CH_2), 2.32-2.38 (м, 2H,

CH_2), 2.65-2.71 (м, 2H, CH_2), 2.79-2.89 (м, 2H, CH_2), 3.18-3.24 (м, 6H, CH_2), 4.44 (т, 1H,

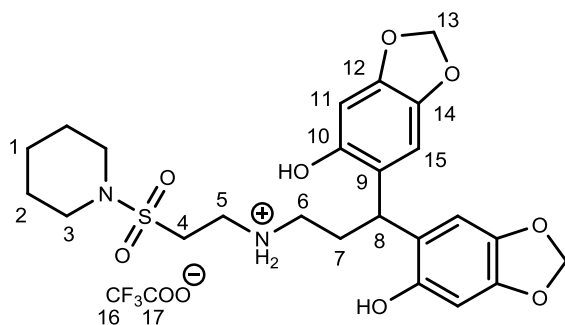
CH, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Гц), 5.82-5.88 (м, 4H, CH_2), 6.43 (с, 2H, Ar-H), 6.66 (с, 2H, Ar-H). Найдено

(%): C, 49.77; H, 4.99; N, 4.76; S, 5.41.

Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ (%): C, 49.50; H,

4.82; N, 4.62; S, 5.29. Масс-спектр (ESI-MS):

493 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



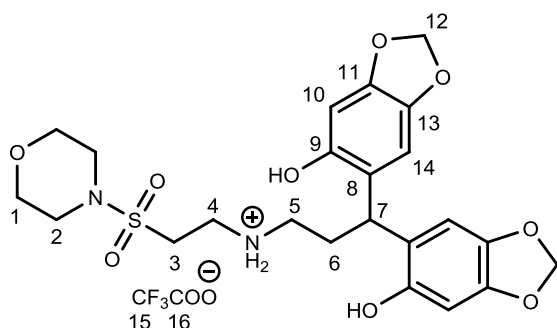
Трифторацетат

N-(2-

(пиперидинсульфамонил)этил)-3,3-бис(6-

гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-

ил)пропан-1-аммония (105в). Выход 0.50 г (95%). Т. пл. 83-84°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1680, 3059, 3157. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 0.78-0.96 (м, 1H, CH_2), 1.52-1.64 (м, 6H, CH_2), 2.22-2.29 (м, 1H, CH_2), 3.01-3.10 (м, 2H, CH_2), 3.13-3.22 (м, 4H, CH_2), 3.29-3.38 (м, 2H, CH_2), 3.44-3.51 (м, 2H, CH_2), 4.63 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 5.81-5.90 (м, 4H, CH_2), 6.46 (с, 2H, Ar-H), 6.56 (с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 23.35 (C^1), 25.32 (C^2), 30.79 (C^8), 32.01 (C^5), 42.55 (C^7), 46.51 (C^6), 47.06 (C^4), 98.99 (C^{11}), 101.15 (C^{13}), 106.30 (C^{15}), 116.29 (C^{16}), 120.69 (C^9), 141.97 (C^{14}), 146.76 (C^{12}), 147.75 (C^{10}), 162.52 (C^{17}). Найдено, (%): C, 50.19; H, 4.89; N, 4.59; S, 5.25. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ (%): C, 50.32; H, 5.03; N, 4.51; S, 5.17. Масс-спектр (ESI-MS): 507 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат

3,3-бис(6-

гидроксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил-N-(2-

(морфолинсульфонил)этил)пропан-1-

аммония (105г).

Выход 0.50 г (59%). Т. пл. 87-

88°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1679, 3047, 3171.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.):

2.09-2.23 (м, 2H, CH_2), 2.82-2.92 (м, 2H, CH_2),

3.13-3.23 (м, 4H, CH_2), 3.24-3.33 (м, 4H, CH_2),

4.45 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 5.78-5.90 (м, 4H, CH_2), 6.42 (с, 2H, ArH), 6.66 (с, 2H, ArH),

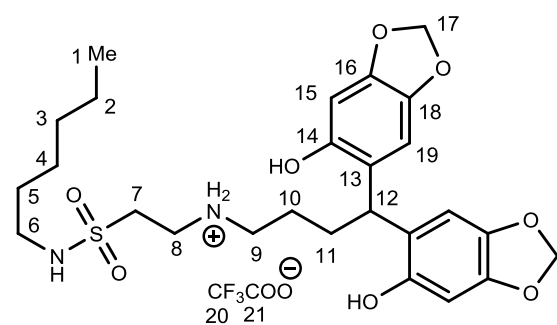
8.71 (уш с, 2H, OH), 9.17 (уш с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.):

30.35 (C^4), 34.69 (C^7), 41.26 (C^6), 44.95 (C^5), 45.71 (C^2), 46.72 (C^3), 66.24 (C^1), 98.08 (C^{10}),

100.96 (C^{12}), 108.06 (C^{14}), 117.58 (C^{16}), 121.74 (C^8), 140.12 (C^{13}), 145.93 (C^{11}), 149.71 (C^9),

158.72 (C^{15}). Найдено, (%): C, 48.34; H, 4.88; N, 4.36; S, 5.06. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$

(%): C, 48.23; H, 4.70; N, 4.50; S, 5.15. Масс-спектр (ESI-MS): 509 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат

3,3-Бис(6-

гидроксibenzo(d)(1,3)диоксол-5-ил)-N-(2-N-

гексилсульфамоил)этил)пропан-1-аммония

(105д).

Выход 0.43 г (25%). Т. пл. 50-52°C. ИК-

спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1740, 2893, 3048. Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 0.87 (т,

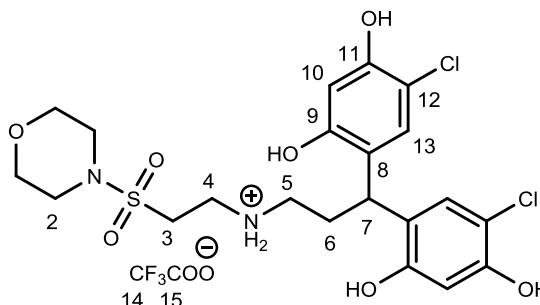
3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 1.20-1.29 (м, 6H, CH_2),

1.37-1.57 (м, 2H, CH_2), 2.03-2.28 (м, 2H, CH_2), 2.84-3.08 (м, 4H, CH_2), 3.37-3.58 (м, 4H,

CH_2), 4.48 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 5.76-5.91 (м, 4H, CH_2), 6.43 (с, 1H, Ar-H). Спектр

ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 13.88 (C^1), 22.42 (C^2), 26.15 (C^4), 29.94 (C^5), 31.22

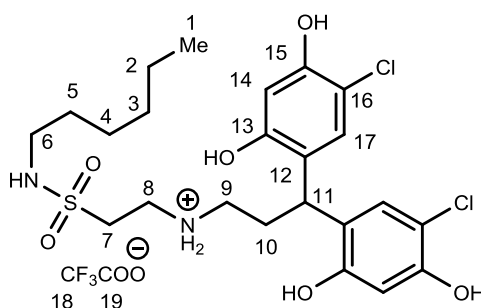
(C³), 31.73 (C¹⁰), 35.09 (C¹¹), 43.06 (C⁸), 43.27 (C⁶), 47.32 (C⁹), 62.4 (C⁷), 98.48 (C¹⁴), 101.09 (C¹⁶), 106.52 (C¹⁸), 114.92 (C¹⁹), 117.86 (C¹²), 141.71 (C¹⁷), 146.55 (C¹⁵), 147.75 (C¹³), 162.35 (C²⁰). Найдено, (%): C, 57.66; H, 6.66; N, 5.56; S, 6.33. Вычислено, C₁₇H₁₆ClN₂NaO₇S (%): C, 57.46; H, 6.56; N, 5.36; S, 6.13. Масс-спектр (ESI-MS): 523 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат

3,3-Бис(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)-N-(2-(морфолинсульфонил)этил)пропан-1-аммония (106г).

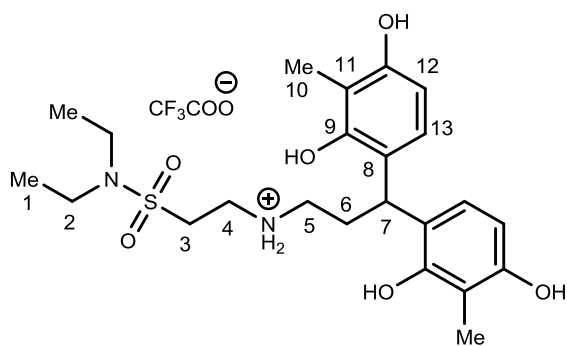
Выход 0.70 г (69%). Т. пл. 187-188°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.09-2.20 (м, 2H, CH₂), 2.77-2.83 (м, 4H, CH₂), 2.84-2.88 (м, 2H, CH₂), 3.14-3.19 (м, 2H, CH₂), 3.21-3.26 (м, 2H, CH₂), 3.36-3.46 (м, 4H, CH₂), 4.27 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 6.50 (с, 2H, Ar-H), 6.90 (с, 2H, Ar-H). Найдено (%): C, 43.65; H, 4.48; Cl, 11.01; N, 4.54; S, 4.87. Вычислено, C₂₃H₂₇Cl₂F₃N₂O₉S (%): C, 43.47; H, 4.28; Cl, 11.16; N, 4.41; S, 5.05. Масс-спектр (ESI-MS): 521 [M-CF₃COO]⁺.



Трифторацетат

3,3-бис(5-хлор-2,4-гидроксифенил)-N-(2-(N-гексилсульфамоил)этил)пропан-1-аммония (106д).

Выход 0.30 г (29%). Т. пл. 70-72°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.82-0.92 (м, 3H, CH₃), 1.17-1.35 (м, 6H, CH₂), 1.38-1.54 (м, 2H, CH₂), 2.05-2.22 (м, 2H, CH₂), 2.88-2.99 (м, 4H, CH₂), 3.14-3.26 (м, 4H, CH₂), 4.26-4.31 (м, 1H, CH), 6.48 (с, 2H, Ar-H), 6.91 (с, 2H, Ar-H). Найдено (%): C, 48.39; H, 5.60; Cl, 10.79; N, 4.16; S, 5.12. Вычислено, C₂₆H₃₅Cl₂F₃N₂O₇S (%): C, 48.23; H, 5.45; Cl, 10.95; N, 4.33; S, 4.95. Масс-спектр (ESI-MS): 536 [M-CF₃COO]⁺.

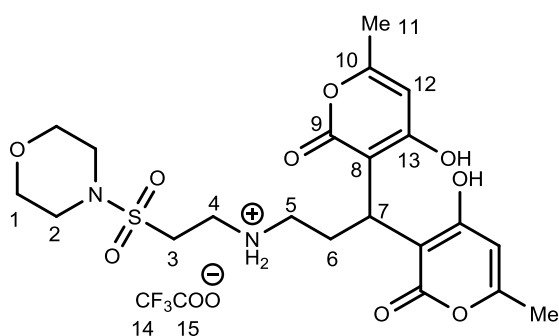


Трифторацетат

N-(2-(N,N-диэтилсульфамоил)этил)-3,3-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пропан-1-аммония (107а).

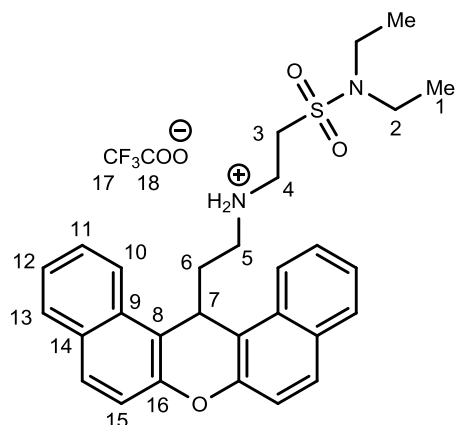
Выход 0.11 г (12%). Т. пл. 114-116°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1780, 2960, 3450. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 1.10 (т, 6H, CH₃, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 1.98 (с, 3H, CH₃), 1.99-2.02 (м, 2H, CH₂), 2.05-2.23 (м, 2H, CH₂), 2.77-2.92 (м, 2H, CH₂), 3.16-3.30 (м, 2H, CH₂), 3.36-3.45 (м, 4H, CH₂), 4.46 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 6.32 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} =

8.4 Гц), 6.73 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц). Найдено (%): C, 51.60; H, 5.89; N, 4.89; S, 5.67. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ (%): C, 51.72; H, 6.08; N, 4.82; S, 5.52. Масс-спектр (ESI-TOF): 582 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



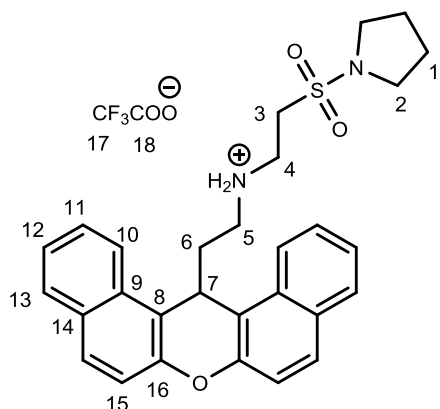
Трифторацетат 3,3-бис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-N-(2-(морфолиносulьфонил)этил)пропан-1-аммония (108г).

Выход 0.46 г (48%). Т. пл. 87-88°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1679, 3047, 3171. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.59-1.73 (м, 2H, CH_2), 2.10 (с, 6H, CH_3), 2.23-2.36 (м, 2H, CH_2), 2.48-2.70 (м, 2H, CH_2), 2.79-2.87 (м, 4H, CH_2), 2.94-3.03 (м, 2H, CH_2), 3.19-3.26 (м, 4H, CH_2), 4.29 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 5.88 (с, 2H, CH). Найдено, (%): C, 46.33; H, 4.98; N, 4.79; S, 5.18. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ (%): C, 46.15; H, 4.88; N, 4.68; S, 5.36. Масс-спектр (ESI-MS): 599 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



N-(2-(14H-дибензо[a,j]ксантен-14-ил)этил)-2-(N,N-диэтилсульфонил)этил)пропан-1-аммоний трифторацетат (109а).

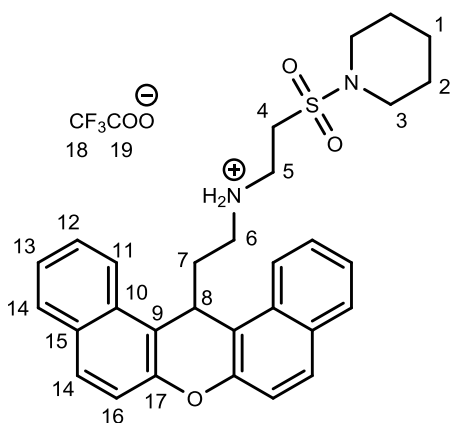
Выход 0.40 г (49%). Т. пл. 72-73°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1676, 2464. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.02 (т, 6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 2.29-2.43 (м, 2H, CH_2), 2.95-3.04 (м, 2H, CH_2), 3.04-3.14 (м, 4H, CH_2), 3.17-3.31 (м, 2H, CH_2), 5.80-5.87 (м, 1H, CH), 7.48 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.55 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.71 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.97 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 8.01 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.33 (с, 2H, NH_2), 8.61 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 14.71 (C^1), 28.53 (C^2), 32.24 (C^8), 32.22 (C^5), 41.51 (C^7), 44.67 (C^6), 47.78 (C^3), 115.29 (C^4),



117.65 (C^{17}), 117.77 (C^{16}), 123.47 (C^{13}), 125.07 (C^{11}), 127.56 (C^{12}), 129.21 (C^{14}), 129.52 (C^{15}), 131.25 (C^{10}), 131.39 (C^{18}), 117.33 (C^{17}), 158.53 (C^{18}). Найдено, (%): C, 61.58; H, 5.74; N, 4.81. S, 5.44. Вычислено, $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (%): C, 61.78; H, 5.52; N, 4.65; S, 5.32. Масс-спектр (ESI-MS): 603 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

Трифторацетат N-(2-(14H-дибензо[a,j]ксантен-14-ил)этил)-2-(пирролидинсульфонил)этил)пропан-1-

аммония (109б). Выход 0.30 г (89%). Т. пл. 156-158°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1667, 2980. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.72-1.82 (м, 2H, CH_2), 2.28-2.40 (м, 2H, CH_2), 2.54-2.66 (м, 2H, CH_2), 2.98-3.07 (м, 2H, CH_2), 3.08-3.20 (м, 4H, CH_2), 5.86 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Гц), 7.48 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.55 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.72 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.97 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 8.01 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.48 (с, 2H, NH_2), 8.61 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 25.63 (C^1), 28.53 (C^2), 31.12 (C^8), 32.22 (C^5), 41.51 (C^7), 44.67 (C^6), 47.78 (C^3), 115.29 (C^4), 117.65 (C^{17}), 117.77 (C^{16}), 123.47 (C^{13}), 125.07 (C^{11}), 127.56 (C^{12}), 129.21 (C^{14}), 129.52 (C^{15}), 131.25 (C^{10}), 131.39 (C^{18}), 149.86 (C^{17}), 158.61 (C^{18}). Найдено, (%): C, 62.19; H, 5.41; N, 4.41; S, 5.39. Вычислено, $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (%): C, 61.99; H, 5.20; N, 4.66; S, 5.34. Масс-спектр (ESI-MS): 601 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.

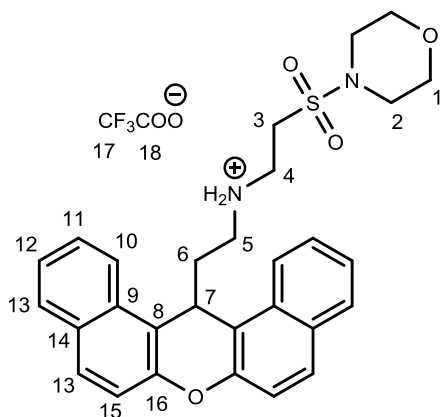


Трифторацетат N-(2-(14H-дibenзо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил)-2-(пиперидин-1-сульфонил)этил)пропан-1-аммония (109в). Выход 0.30 г (43%). Т. л. 81-82°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1676, 3059. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.43-1.57 (м, 6H, CH_2), 2.03-2.28 (м, 2H, CH_2), 2.28-2.40 (м, 1H, CH_2), 2.52-2.60 (м, 2H, CH_2), 2.94-3.02 (м, 4H, CH_2), 3.04-3.12 (м, 2H, CH_2), 4.14-3.23 (м, 2H, CH_2), 5.84 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Гц),

7.47 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.54 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.71 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.96 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.00 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.58 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 23.43 (C^1), 25.48 (C^2), 25.57 (C^8), 28.54 (C^5), 32.17 (C^7), 41.34 (C^6), 45.11 (C^3), 46.22 (C^4), 115.22 (C^9), 117.79 (C^{16}), 123.42 (C^{13}), 125.14 (C^{11}), 127.65 (C^{12}), 129.25 (C^{14}), 129.58 (C^{15}), 131.28 (C^{10}), 116.68 (C^{18}), 149.88 (C^{17}), 158.77 (C^{19}). Найдено, (%): C, 62.67; H, 5.56; N, 4.69; S, 5.43. Вычислено,

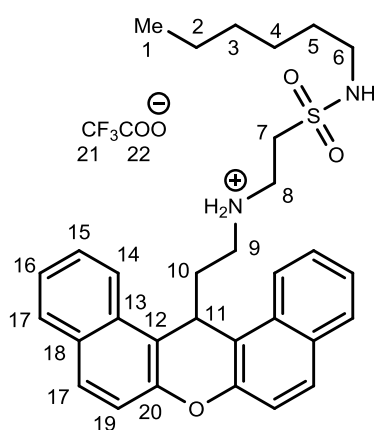
$\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (%): C, 62.53; H, 5.41; N, 4.56; S, 5.22.

Масс-спектр (ESI-MS): 621 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$.



Трифторацетат N-(2-(14H-дibenзо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил)-2-(морфолиносульфонил)этил)пропан-1-аммония (109г). Выход 0.30 г (55%). Т. пл. 115-116°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1664, 3058. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.28-2.38 (м, 2H, CH_2), 2.53-2.62 (м, 2H, CH_2), 2.97-3.09 (м, 6H, CH_2), 3.13-3.21 (м, 2H,

CH₂), 4.54-3.62 (м, 4H, CH₂), 5.78-5.88 (м, 1H, CH), 7.48 (д, 1H, CH, ³J_{HH} = 4.2 Гц), 7.54 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.71 т (2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.97 д (2H, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 8.01 д (2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.9 Гц), 8.45 с (2H, NH₂), 8.60 д (2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 28.56 (C¹), 32.24 (C²), 41.31 (C⁸), 44.67 (C⁵), 44.98 (C⁷), 45.58 (C⁶), 66.15 (C³), 115.27 (C⁴), 117.57 (C¹⁷), 117.80 (C¹⁶), 123.46 (C¹³), 125.12 (C¹¹), 127.62 (C¹²), 129.25 (C¹⁴), 129.57 (C¹⁵), 131.29 (C¹⁰), 131.40 (C¹⁸), 149.89 (C¹⁷), 158.67 (C¹⁸). Найдено, (%): C, 60.45; H, 4.95; N, 4.54; S, 5.27. Вычислено, C₃₁H₃₁F₃N₂O₆S (%): C, 60.38; H, 5.07; N, 4.54; S, 5.20. Масс-спектр (MALDI-MS): 503 [M+H]⁺.

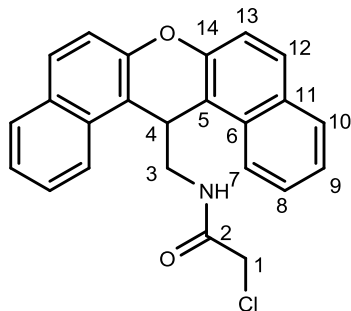


Трифторацетат N-(2-(14H-дибензо[a,j]ксантен-14-ил)этил)-2-(N-гексил)этилпропан-1-аммония (109д).

Выход 0.20 г (39%). Т. пл. 80-81°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1676, 2945. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.89 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 1.22-1.40 (м, 8H, CH₂), 2.39-2.50 (м, 2H, CH₂), 2.61-2.74 (м, 2H, CH₂), 2.80-2.89 (м, 2H, CH₂), 2.93-3.02 (м, 2H, CH₂), 3.03-3.09 (м, 2H, CH₂), 5.67 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 4.2 Гц), 7.38 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.47 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 7.62 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.81 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.87 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.0 Гц), 8.14 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 8.50 (с, 2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 13.89 (C¹), 22.42 (C²), 26.03 (C⁸), 26.15 (C⁵), 28.68 (C⁷), 29.93 (C⁶), 31.18 (C³), 42.35 (C⁴), 43.13 (C¹⁷), 45.51 (C¹⁶), 47.53 (C¹³), 113.76 (C¹¹), 115.54 (C²¹), 117.47 (C¹²), 121.63 (C¹⁴), 124.67 (C¹⁵), 127.40 (C¹⁰), 129.06 (C¹⁸), 161.29 (C²²). Найдено, (%): C, 62.73; H, 5.78; N, 4.57; S, 4.92. Вычислено, C₃₃H₃₇F₃N₂O₅S (%): C, 62.84; H, 5.91; N, 4.44; S, 5.08. Масс-спектр (ESI-MS): 631 [M-CF₃COO]⁺.

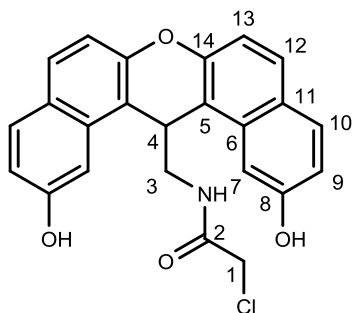
Общий метод синтеза соединений 110, 112-114.

Смесь 2 ммоль хлорацетамида **20**, 4 ммоль фенола и 1 мл трифторуксусной кислоты в 10 мл хлороформа перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. По окончании реакции удаляют растворитель, остаток промывают диэтиловым эфиром (10 мл).

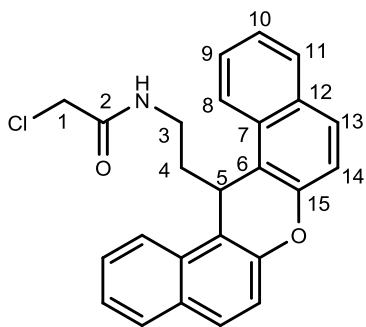


N-((14H-дибензо[a,j]ксантен-14-ил)метил)-2-хлорацетамид (110а). Выход 0.15 г (19%). Т. пл. 200-213°C. ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1435, 1459, 1517, 1663. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.45 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 6.1 Гц), 3.74 (с, 2H, CH₂), 5.79 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 6.3 Гц), 7.46 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} =

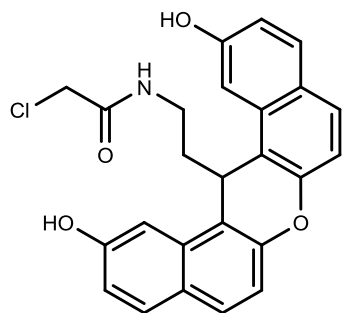
8.8 Гц), 7.51 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.62-7.78 (м, 2H, Ar-H), 7.90-7.98 (м, 4H, Ar-H), 8.21 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц), 8.52 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.71 (C^4), 42.80 (C^3), 45.86 (C^1), 116.00 (C^5), 117.79 (C^{12}), 123.24 (C^9), 124.93 (C^7), 127.35 (C^8), 129.01 (C^{10}), 129.16 (C^{11}), 132.09 (C^6), 150.26 (C^{13}), 166.76 (C^2). Найдено, (%): C, 74.43; H, 4.56; Cl, 9.22; N, 3.54. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClNO}_7$ (%): C, 74.32; H, 4.68; Cl, 9.14; N, 3.61. Масс-спектр (ESI-MS): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-Хлор-N-((2,12-дигидрокси-14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)метил)ацетамид (110б). Выход 0.38 г (45%). Т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1453, 1518, 3438. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.43 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 3.83 (с, 2H, CH_2), 5.40 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 7.05-7.13 (м, 2H, Ar-H), 7.20 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц), 7.66 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц), 7.73-7.83 (м, 2H, Ar-H), 8.09 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц), 9.82 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.95 (C^4), 42.68 (C^3), 45.02 (C^1), 105.29 (C^7), 114.35 (C^{13}), 114.47 (C^9), 117.10 (C^5), 125.54 (C^{11}), 128.95 (C^{12}), 130.52 (C^{10}), 133.91 (C^6), 150.78 (C^{14}), 156.88 (C^8), 166.71 (C^2). Найдено, (%): C, 68.83; H, 4.26; Cl, 8.36; N, 3.87. Вычислено, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ (%): C, 68.66; H, 4.32; Cl, 8.44; N, 3.94. Масс-спектр (ESI-MS): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

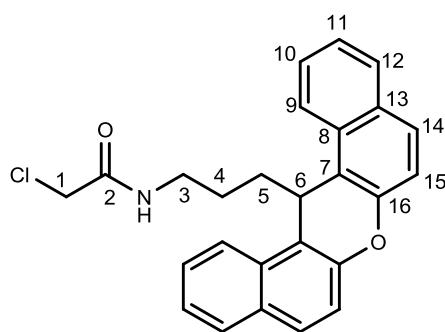


N-((2-(2-хлорацетил)этил)-14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил-2-хлорацетамид (110в). Выход 0.61 г (76%). Т. пл. $147-149^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1434, 1458, 1516, 1660, 2940. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.02-2.17 (м, 2H, CH_2), 2.66-2.84 (м, 2H, CH_2), 3.78 (с, 2H, CH_2), 5.75 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 7.45 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.52 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.69 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.92 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.98 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 8.57 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.97 (C^5), 35.65 (C^4), 36.27 (C^3), 42.92 (C^1), 116.47 (C^6), 117.67 (C^{14}), 123.51 (C^{10}), 124.98 (C^8), 127.47 (C^9), 129.18 ($\text{C}^{11,13}$), 131.19 (C^{12}), 131.48 (C^7), 149.79 (C^{15}), 165.84 (C^2). Найдено, (%): C, 74.83; H, 4.91; Cl, 18.72; N, 3.61. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ (%): C, 74.72; H, 5.02; Cl, 18.82; N, 3.49. Масс-спектр (ESI-MS): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



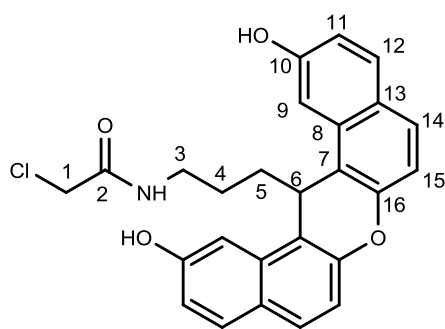
2-Хлор-N-(2-(2,12-дигидрокси-14H-дibenзо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил)ацетамид (110г). Выход 0.52 г (60%). Т. пл. 147-149°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.06-2.17 (м, 2H, CH_2), 2.64-2.79 (м, 2H, CH_2), 3.78 (с, 2H, CH_2), 5.27 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 7.07-7.12 (м, 2H, Ar-H), 7.15-7.20 (м, 2H, Ar-H), 7.53-7.62 (м, 2H, Ar-H), 7.75-7.78 (м, 2H, Ar-H), 7.80-

7.84 (м, 2H, Ar-H), 7.91 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 9.86 (уш с, 2H, OH). Найдено, (%): C, 69.33; H, 4.51; Cl, 8.42; N, 3.07. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (%): C, 69.21; H, 4.65; Cl, 8.17; N, 3.23.



N-(3-(14H-дibenзо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)-2-хлора-цетамид (110д). Выход 0.57 г (69%). Т. пл. 164-165°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1435, 1458, 1516, 1655, 2868, 2909. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.94-1.13 (м, 2H, CH_2), 1.88-2.00 (м, 2H, CH_2), 2.75 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 3.81 (с, 2H, CH_2), 5.73 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц), 7.41-7.45 (д, 2H, Ar-H), 7.50

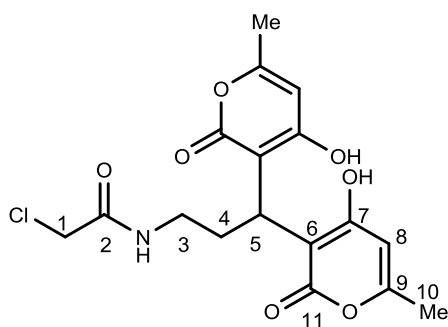
(д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.67 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.87-7.92 (м, 2H Ar-H), 7.96 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.53 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.12 (C^4), 30.32 (C^6), 33.68 (C^5), 39.39 (C^3), 42.94 д (C^1), 116.80 (C^7), 117.65 (C^{15}), 123.54 (C^{11}), 124.89 (C^9), 127.39 (C^{10}), 128.99 (C^{12}), 129.14 (C^{14}), 131.17 (C^{13}), 131.53 (C^8), 149.84 (C^{16}), 166.88 (C^2). Найдено, (%): C, 75.23; H, 5.18; Cl, 8.67; N, 3.31. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ (%): C, 75.08; H, 5.33; Cl, 8.52; N, 3.37.



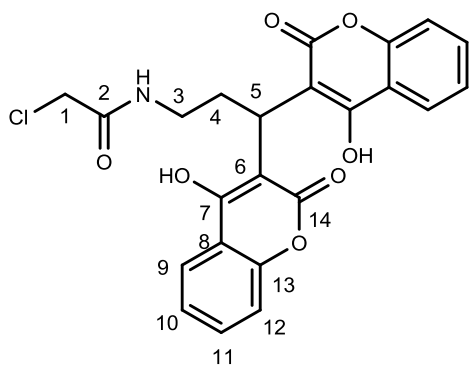
2-Хлор-N-(3-(2,12-дигидрокси-14H-дibenзо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)ацетамид (110е). Выход 0.21 г (23%). Т. пл. 180°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.20-1.31 (м, 2H, CH_2), 2.01-2.13 (м, 2H, CH_2), 3.02-3.11 (м, 2H, CH_2), 3.89 (с, 2H, CH_2), 5.37 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 7.11-7.15 (м, 2H, Ar-H), 7.17 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.37 (уш с, 1H, NH), 7.69 (д,

2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц), 7.75 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.81 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.60-8.90 (уш с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.16 (C^4), 30.44 (C^6), 32.42 (C^5), 39.34 (C^3), 42.30 (C^1), 104.97 (C^9), 114.18 (C^7), 114.96 (C^{15}), 116.28 (C^{11}), 125.89 (C^{13}), 128.22 (C^{14}), 130.42 (C^{12}), 133.21 (C^8), 150.42 (C^{16}), 156.42 (C^{10}), 165.76 (C^2).

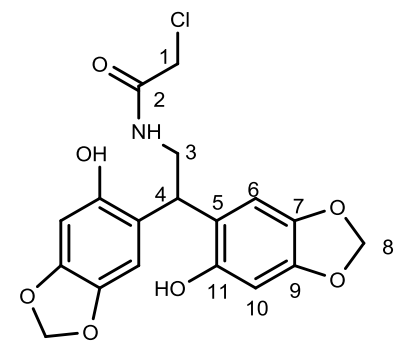
Найдено, (%): С, 69.93; Н, 4.88; Cl, 7.77; N, 3.29. Вычислено, C₂₆H₂₂ClNO₂ (%): С, 69.72; Н, 4.95; Cl, 7.91; N, 3.13.



N-(3,3-бис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пропил)-2-хлорацетамид (112b). Выход 0.51 г (66%). Т. пл. 132-134°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1455, 1647, 2873, 2943. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.25 (д, 6H, CH₃, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Гц), 2.42 (кв, 2H, CH₂, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 3.26 (д, 2H, CH₂, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 4.03 (с, 2H, CH₂), 4.43 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 6.14 (д, 2H, Ar-H, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 18.48 (C⁵), 28.12 (C¹⁰), 29.49 (C⁴), 38.01 (C³), 42.34 (C¹), 102.25 (C⁸), 103.54 (C⁶), 161.57 (C⁹), 165.66 (C¹¹), 168.38 (C²), 168.70 (C⁷). Найдено, (%): С, 53.34; Н 4.69; Cl, 9.17; N, 3.44. Вычислено, C₁₇H₁₈ClNO₇ (%): С, 53.20; Н, 4.73; Cl, 9.24; N, 3.65. Масс-спектр (MALDI): 382 [M-H]⁺, 423 [M+K]⁺.

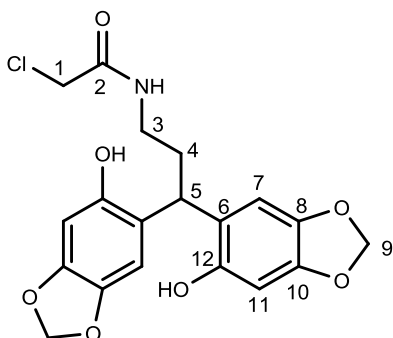


N-(3,3-бис(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)пропил)-2-хлорацетамид (113b). Выход 0.57 г (63%). Т. пл. 134°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1453, 1495, 1656, 2725, 2873, 2946. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.64-2.75 (м, 2H, CH₂), 3.39 (кв, 2H, CH₂, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 3.97 (с, 2H, Cl-CH₂), 4.58 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 6.70 (уш с, 1H, NH), 7.36 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 7.59 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.00 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 11.12 (уш с, 1H, OH), 12.04 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 15.26 (C⁵), 28.28 (C⁴), 38.79 (C³), 42.52 (C¹), 105.11 (C⁶), 116.54 (C⁸), 117.02 (C¹²), 124.30 (C⁹), 124.87 (C¹⁰), 132.77 (C¹¹), 152.13 (C¹³), 165.20 (C⁷), 166.09 (C²), 167.61 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 60.74; Н, 4.04; Cl, 7.68; N, 2.94. Вычислено, C₂₃H₁₈ClNO₇ (%): С, 60.60; Н, 3.98; Cl, 7.78; N, 3.07. Масс-спектр (MALDI): 454 [M-H]⁺.



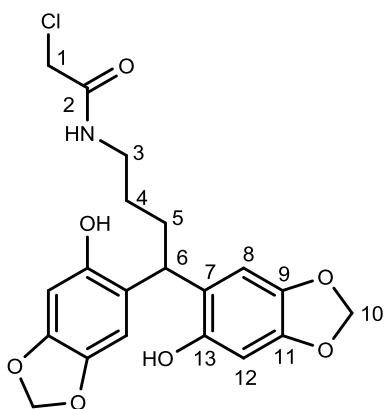
2-Хлор-N-(2-(4-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)ацетамид (114a). Выход 0.43 г (54%). Т. пл. 180-194°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1439, 1489, 1505, 1643, 2924, 3365. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.51-3.62 (м, 2H, CH₂), 3.98 (с, 2H, CH₂), 4.64 (т, 1H, CH₂, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 5.85 (д, 4H, CH₂, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц), 6.41 (с, Ar-H), 6.62 (с, 2H, Ar-H), 8.01 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 8.82-9.14 (м, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.):

37.27 (C⁴), 42.32 (C³), 43.09 (C¹), 98.07 (C¹⁰), 100.83 (C⁸), 108.36 (C⁶), 120.75 (C⁵), 140.00 (C⁷), 145.93 (C⁹), 149.98 (C¹¹), 166.20 (C²). Масс-спектр (ESI-TOF): 395 [M+H]⁺. Найдено, (%): C, 54.93; H, 4.06; Cl, 9.06; N, 3.59. Вычислено, C₁₈H₁₆ClNO₇ (%): C, 54.90; H, 4.10; Cl, 9.00; N, 3.56.



2-Хлор-N-(3-(4-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пропил)ацетамид (114б).

Выход 0.47 г (57%). Т. пл. 166-168°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1438, 1486, 1504, 1658, 2764, 2786, 3015, 3090. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 2.00 (кв, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 2.99 (дт, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 10.2 Гц, ⁴J_{HH} = 5.8 Гц), 4.01 (с, 2H, CH₂), 4.43 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 5.84 (д, 4H, CH₂, ²J_{HH} = 13.1 Гц), 6.39 (с, 2H, Ar-H), 6.69 (с, 2H, Ar-H), 8.11 (т, 1H, NH, ³J_{HH} = 5.6 Гц), 8.96 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 33.85 (C⁴), 34.66 (C⁵), 38.72 (C³), 43.16 (C¹), 97.99 (C¹¹), 100.84 (C⁹), 108.12 (C⁷), 122.80 (C⁶), 140.10 (C⁸), 145.62 (C¹⁰), 149.56 (C¹²), 166.04 (C²). Найдено, (%): C, 55.83; H, 4.56; Cl, 8.82; N, 3.31. Вычислено, C₁₉H₁₈ClNO₇ (%): C, 55.96; H, 4.45; Cl, 8.69; N, 3.43. Масс-спектр (ESI-MS): 409 [M+H]⁺.



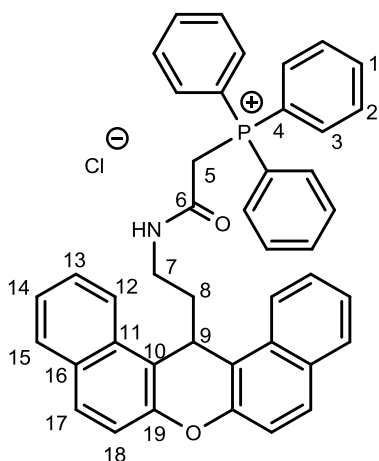
2-Хлор-N-(4-(4-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)бутил)ацетамид (114в).

Выход 0.62 г (74%). Т. пл. 189-191°C. ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1453, 1485, 1502, 1656, 2897, 3118, 3351. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 1.28-1.40 (м, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 1.73-1.90 (м, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 3.07 (кв, 2H, ³J_{HH} = 6.8 Гц), 3.99 (с, 2H, CH₂), 5.73-5.91 (м, 4H, CH₂), 6.38 (с, 2H, Ar-H), 6.67 (с, 2H, Ar-H), 8.12 (т, 1H, NH, ³J_{HH} = 5.8 Гц), 8.91 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 28.22 (C⁴), 31.61 (C⁶), 36.15 (C⁵), 39.62 (C³), 43.16 (C¹), 98.01 (C¹²), 100.81 (C¹⁰), 108.36 (C⁸), 123.32 (C⁷), 140.11 (C⁹), 145.48 (C¹¹), 149.55 (C¹³), 166.10 (C²). Найдено, (%): C, 56.83; H, 4.88; Cl, 8.56; N, 3.21. Вычислено, C₂₀H₂₀ClNO₇ (%): C, 56.95; H, 4.78; Cl, 8.40; N, 3.32. Масс-спектр (ESI-MS): 422 [M+H]⁺.

Общий метод синтеза соединений 111.

Смесь 0.75 ммоль хлорацетамида **110** и 0.75 ммоль фосфина растворяют в 8 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 72 ч, удаляют

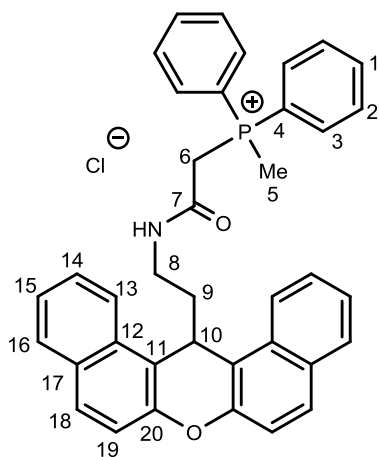
растворитель в вакууме. Остаток промывают диэтиловым эфиром, полученный осадок промывают бензолом.



Хлорид

(2-((2-(14H-дibenzo[a,j]ксантен-14-ил)этил)амино)-2-оксо-этил)трифенилфосфония (111a).

Выход 0.38 г (76%). Т. пл. 235°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1437, 1458, 1516, 1662, 2855, 2923. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.81-1.84 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 2.54-2.57 (м, 2H, CH_2), 4.89 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HP}} = 15.2$ Гц), 5.69 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц), 7.43 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.51-7.54 (м, 2H, Ar-H), 7.55-7.56 (м, 2H, Ar-H), 7.64-7.73 (м, 15H, Ar-H), 7.92 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.98 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 8.56 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.96 (т, 1H, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 28.78 (C^9), 31.34 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 55.2$ Гц), 35.49 (C^8), 36.52 (C^7), 116.55 (C^{10}), 117.65 (C^{17}), 119.12 (д, C^4 , $^1J_{\text{CP}} = 88.0$ Гц), 123.58 (C^{14}), 125.02 (C^{12}), 127.50 (C^{13}), 129.18 д (C^{11}), 130.23 (д, C^3 , $^2J_{\text{CP}} = 12.7$ Гц), 131.14 (C^{15}), 131.45 (C^{16}), 134.17 (д, C^2 , $^3J_{\text{CP}} = 10.5$ Гц), 135.13 (C^1), 149.75 (C^{18}), 162.64 (д, C_6 , $^2J_{\text{CP}} = 4.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 22.10. Найдено, (%): C, 77.84; H, 5.21; Cl, 5.47; N, 2.04; P, 4.63. Вычислено, $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{ClNO}_2\text{P}$ (%): C, 77.76; H, 5.31; Cl, 5.34; N, 2.11; P, 4.66. Масс-спектр (ESI-MS): 628 $[\text{M-Cl+H}]^+$.

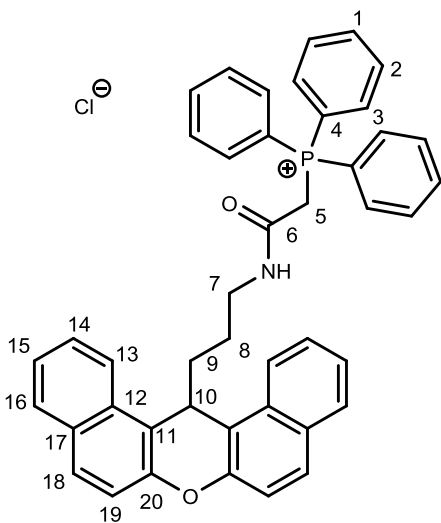


Хлорид

(2-((2-(14H-дibenzo[a,j]ксантен-14-ил)этил)амино)-2-оксо-этил)(метил)дифенилфосфония (111b).

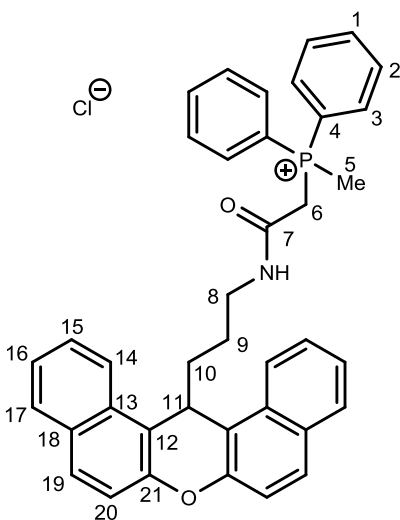
Выход 0.39 г (87%). Т. пл. 161-162°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1458, 1516, 1552, 1664, 2942. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.81-2.00 (м, 2H, CH_2), 2.61 (д, CH_3 , 3H, $^2J_{\text{HP}} = 5.8$ Гц), 3.35 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц), 4.29 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HP}} = 15.2$ Гц), 5.71 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц), 7.45 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.50-7.59 (м, 6H, Ar-H), 7.63-7.74 (м, 4H, Ar-H), 7.76-7.86 (м, 4H, Ar-H), 7.89-8.03 (м, 4H, Ar-H), 8.57 (д, 2H, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.76 (д, 1H, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 7.23 (д, C^5 , $^1J_{\text{CP}} = 55.6$ Гц), 28.80 (C_{10}), 30.43 (C^9), 31.12 (C^8), 36.03 (д, C^6 , $^1J_{\text{CP}} = 78.5$ Гц), 116.64 (C^{11}), 117.64 (C^{18}), 120.83 (д, C^4 , $^1J_{\text{CP}} = 87.0$ Гц), 123.54 (C^{15}), 124.99 (C^{13}), 127.48 (C^{14}), 129.15 (C^{16}), 129.95 (д, C^3 , $^3J_{\text{CP}} = 12.7$ Гц), 131.13 (C^{17}), 131.46 (C^{12}), 132.66 (д, C^2 , $^4J_{\text{CP}} = 10.6$ Гц), 134.61 (C^1), 149.79 (C^{19}), 162.99 (д, C_7 , $^2J_{\text{CP}} = 12.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.84. Найдено, (%): C, 75.84; H, 5.41;

Cl, 5.77; N, 2.34; P, 4.18. Вычислено, $C_{38}H_{33}ClNO_2P$ (%): C, 75.80; H, 5.52; Cl, 5.89; N, 2.33; P, 5.14. Масс-спектр (MALDI): 604 $[M-Cl+H]^+$.



Хлорид (2-((3-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)амино)-2-оксоэтил)трифенилфосфония (111в).

Выход 0.34 г (67%). Т. пл. 204-205°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1458, 1475, 1515, 1665, 2734, 2785. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 0.82-0.87 (м, 2H, CH_2), 1.77-1.86 (м, 2H, CH_2 , $^3J_{HH} = 5.8$ Гц), 2.62 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{HH} = 7.0$ Гц), 4.78 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{HP} = 15.1$ Гц), 5.70 (т, 1H, CH, $^3J_{HH} = 4.8$ Гц), 7.36 (уш с, 3H, NH, Ar-H), 7.48 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.51 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 7.57-7.70 (м, 13H, Ar-H), 7.94 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.9$ Гц), 8.51 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 24.98 (C^8), 30.24 (C^{10}), 31.49 (д, C^5 , $^1J_{CP} = 56.4$ Гц), 32.65 (C^9), 33.81 (C^7), 116.84 (C^{11}), 117.71 (C^{18}), 119.24 (д, C^4 , $^1J_{CP} = 88.5$ Гц), 123.54 (C^{15}), 124.94 (C^{13}), 127.45 (C^{14}), 128.80 (C^{16}), 129.95 (д, C^3 , $^3J_{CP} = 20.2$ Гц), 130.27 (д, C^2 , $^3J_{CP} = 12.7$ Гц), 135.19 (C^{12}), 134.15 (д, C^1 , $^4J_{CP} = 10.6$ Гц), 149.86 (C^{19}), 162.64 (д, C_6 , $^2J_{CP} = 56.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 22.74. Найдено, (%): C, 75.94; H, 5.89; Cl, 5.87; N, 2.44; P, 5.17. Вычислено, $C_{39}H_{35}ClNO_2P$ (%): C, 76.03; H, 5.73; Cl, 5.75; N, 2.27; P, 5.03.



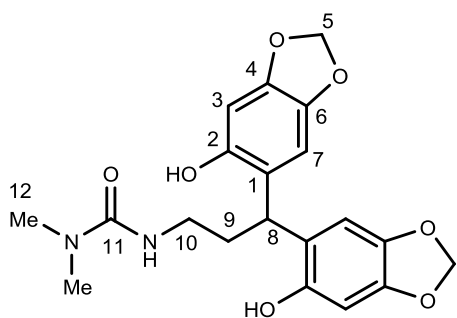
Хлорид (2-((3-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)амино)-2-оксоэтил)(метил)дифенилфосфония (111г).

Выход 0.39 г (85%). Т. пл. 199-200°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1458, 1515, 1668, 2880, 2925. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 0.90-0.97 (м, 2H, CH_2), 1.80-1.88 (м, 2H, CH_2), 2.59 (д, 3H, CH_3 , $^3J_{HH} = 5.8$ Гц), 2.65 (кв, 2H, CH_2 , $^3J_{HH} = 7.0$ Гц), 4.28 (д, CH_2 , 2H, $^2J_{HP} = 15.3$ Гц), 5.70 (т, 1H, CH, $^3J_{HH} = 4.8$ Гц), 7.47 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.51 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 7.55-7.61 (м, 4H, Ar-H), 7.67 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 7.71-7.77 (м, 2H, Ar-H), 7.74-7.85 (м, 4H, Ar-H), 7.93 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.98 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 8.52 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 7.98 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{HH} = 5.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 7.27 (д, C^5 , $^1J_{CP} = 55.7$ Гц), 19.05 (C^9), 25.16 (C^6), 30.69 (C^{11}), 33.87 (C^{10}), 39.50 (C^8), 116.86 (C^{12}), 117.70 (C^{19}), 120.90 (д, C^4 , $^1J_{CP} = 87.2$ Гц), 123.54 (C^{16}), 124.93 (C^{14}), 127.44 (C^{15}),

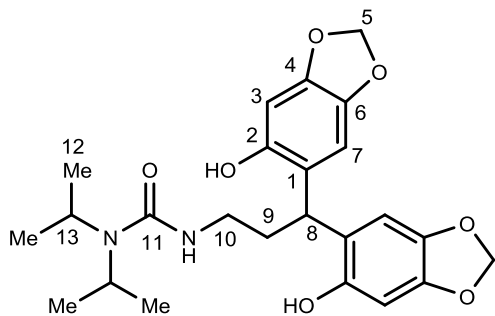
129.08 (д, C^3 , $^3J_{CP} = 21.5$ Гц), 130.01 (д, C^2 , $^3J_{CP} = 12.7$ Гц), 131.16 (C^{17}), 131.51 (C^{18}), 132.61 (д, C^1 , $^4J_{CP} = 10.3$ Гц), 134.71 (C^{13}), 149.87 (C^{20}), 162.99 (д, C^7 , $^2J_{CP} = 5.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 22.81. Найдено, (%): С, 75.94; Н, 5.89; Cl, 5.87; N, 2.44; Р, 5.17. Вычислено, $C_{39}H_{35}ClNO_2P$ (%): С, 76.03; Н, 5.73; Cl, 5.75; N, 2.27; Р, 5.03.

Общий метод синтеза диарилпропанов 115-117.

К смеси 4.59 ммоль фенола, 5 мл хлороформа и 2.29 ммоль ацетала **12** добавляют 0.26 г (2.29 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре, растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают диэтиловым эфиром и высушивают в вакууме.

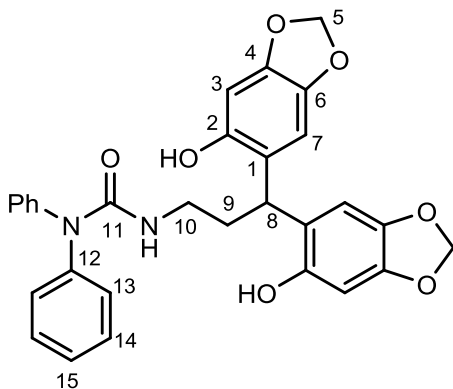


3-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пропил)-1,1-диметилмочевина (115a). Выход 0.82 г (83%). Т. пл. 159-161°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1637, 2728, 3276, 3386. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.09 (с, 6H, CH_3), 1.89-1.97 (м, 2H, CH_2), 2.85-2.99 (м, 2H, CH_2), 4.45 (т, 1H, CH, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 5.85 (уш с, 1H, NH), 5.87 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{HH} = 7.9$ Гц), 5.87 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{HH} = 7.9$ Гц), 6.39 (с, 2H, Ar-H), 6.73 (с, 2H, Ar-H), 8.96 (с, 2H, OH). Найдено, (%): С, 59.89; Н, 5.65; N, 7.09. Вычислено, $C_{20}H_{22}N_2O_7$ (%): С, 59.70; Н, 5.51; N, 6.96. Масс-спектр (MALDI): 403 $[M+H]^+$, 425 $[M+Na]^+$.



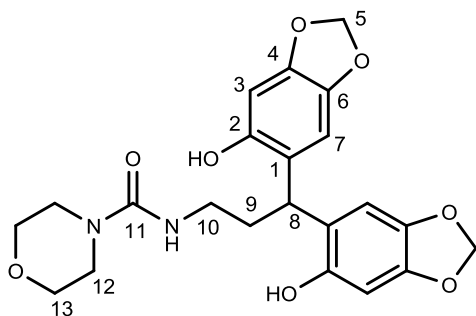
3-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пропил)-1,1-диизопропилмочевина (115b).

Выход 0.91 г (87%). Т. пл. 190-191°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1638, 2725, 3252, 3379. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.14 (д, 12H, CH_3 , $^3J_{HH} = 6.7$ Гц), 1.87-1.98 (м, 2H, CH_2), 2.85-2.97 (м, 2H, CH_2), 3.61-3.74 (м, 2H, CH), 4.44 (т, 1H, CH, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 5.83 (уш с, 1H, NH), 5.84 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{HH} = 7.8$ Гц), 5.84 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{HH} = 7.8$ Гц), 6.38 (с, 2H, Ar-H), 6.69 (с, 2H, Ar-H), 8.94 (с, 2H, OH). Найдено, (%): С 65.31; Н 5.96; N 13.65. Вычислено, $C_{24}H_{30}N_2O_7$ (%): С, 62.87; Н, 6.59; N, 6.11. Масс-спектр (MALDI): 481 $[M+Na]^+$.



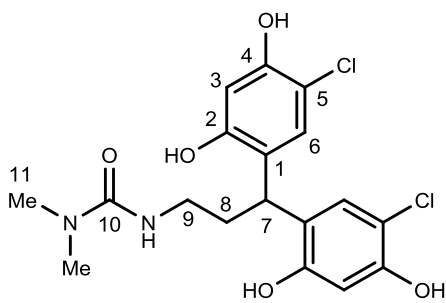
3-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пропил)-1,1-дифенилмочевина (115в).

Выход 1.14 г (95%). Т. пл. 212-213°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1638, 2749, 3228, 3270, 3373. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.06-2.14 (м, 2H, CH_2), 3.22-3.31 (м, 2H, CH_2), 4.43 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 4.82 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Гц), 5.83 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Гц), 5.83 (д, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Гц), 5.87 (д, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.7$ Гц), 6.45 (с, 2H, Ar-H), 6.63 (с, 2H, Ar-H), 7.20-7.31 (м, 5H, Ar-H), 7.35-7.42 (м, 5H, Ar-H). Найдено, (%): C, 68.65; H, 5.12; N, 5.23. Вычислено, $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ (%): C, 68.43; H, 4.98; N, 5.32. Масс-спектр (MALDI): 549 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



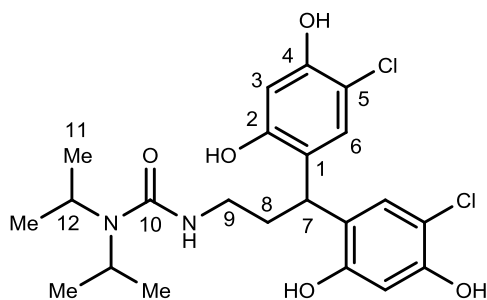
N-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пропил)морфолин-4-карбоксаид (115г).

Выход 0.82 г (81%). Т. пл. 178-179°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1637, 2794, 3283, 3387. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.06-2.14 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.39 (м, 6H, CH_2), 3.61-3.69 (м, 4H, CH_2), 4.44 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 4.86 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц), 5.87 (д, 4H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 5.87 (д, 4H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 6.48 (с, 2H, Ar-H), 6.65 (с, 2H, Ar-H), 8.89 (с, 2H, OH). Найдено, (%): C, 59.59; H, 5.27; N, 6.54. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ (%): C, 59.45; H, 5.44; N, 6.30. Масс-спектр (MALDI): 467 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(3,3-Бис(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)пропил)-1,1-диметилмочевина (116а).

Выход 0.71 г (75%). Т. пл. 168-170°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 2898, 2963, 3189, 3315. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.87-2.02 (м, 2H, CH_2), 2.74 (с, 6H, CH_3), 2.87-2.95 (м, 2H, CH_2), 4.23-4.35 (м, 1H, CH), 6.08 (с, 1H, NH), 6.45 (с, 2H, Ar-H), 6.91 (с, 2H, Ar-H), 9.31 (с, 2H, OH), 9.65 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 34.18 (C^1), 34.96 (C^8), 36.29 (C^{11}), 39.84 (C^9), 104.16 (C^3), 109.50 (C^5), 123.68 (C^1), 128.86 (C^6), 151.66 (C^4), 154.70 (C^2), 158.64 (C^{10}). Найдено, (%): C, 51.87; H, 4.99; Cl, 16.88; N, 6.62. Вычислено, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (%): C, 52.06; H, 4.85; Cl, 17.07; N, 6.75. Масс-спектр (MALDI): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 438 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(3,3-Бис(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)пропил)-

1,1-диизопропилмочевина (116б). Выход 0.59 г

(55%). Т. пл. 145-147°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$):

1596, 2753, 2876, 3124, 3293. Спектр ЯМР ^1H (400

МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.14 (д, 12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$

Гц), 1.89-2.01 (м, 2H, CH_2), 2.86-2.93 (м, 2H, CH_2),

3.65-3.71 (м, 2H, CH_2), 4.29 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.7$

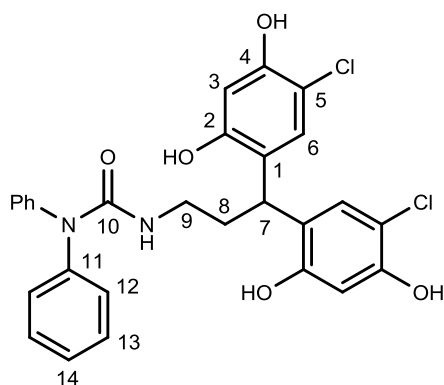
Гц), 5.65 (уш с, 1H, NH), 6.48 (с, 2H, Ar-H), 6.92 (с, 2H, Ar-H), 9.35 (с, 2H, OH), 9.68 (с, 2H,

OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 21.70 (C^{11}), 34.07 (C^7), 34.99 (C^8), 45.07

(C^9), 65.38 (C^{12}), 104.20 (C^3), 109.52 (C^5), 123.79 (C^1), 128.85 (C^6), 151.68 (C^4), 154.74 (C^2),

156.85 (C^{10}). Найдено, (%): C, 55.89; H, 6.17; Cl, 15.17; N, 6.11. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$

(%): C, 56.06; H, 5.99; Cl, 15.04; N, 5.94. Масс-спектр (MALDI): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 493 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(3,3-Бис(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)пропил)-

1,1-дифенилмочевина (116в). Выход 0.68 г (55%). Т.

пл. 219-220°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1598, 2764,

2820, 3164, 3399. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$,

δ , м.д.): 1.89-1.97 (м, 2H, CH_2), 2.94-3.00 (м, 2H, CH_2),

4.27 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 5.86 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} =$

5.5 Гц), 6.44 (с, 2H, Ar-H), 6.89 (с, 2H, Ar-H), 7.16 (д,

4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.18 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$

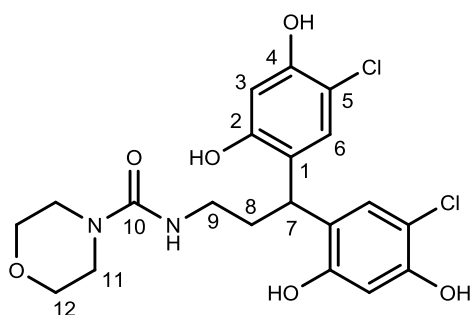
Гц), 7.33 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 33.87

(C^{10}), 34.39 (C^8), 40.40 (C^9), 104.18 (C^3), 109.56 (C^5), 123.60 (C^{14}), 126.00 (C^{12}), 127.75 (C^1),

128.87 (C^{13}), 129.61 (C^6), 143.79 (C^{11}), 151.66 (C^4), 154.72 (C^2), 156.29 (C^{10}). Найдено, (%):

C, 62.51; H, 4.55; Cl, 13.26; N, 4.98. Вычислено, $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (%): C, 62.35; H, 4.48; Cl,

13.14; N, 5.19. Масс-спектр (MALDI): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 561 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 577 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



N-(3,3-бис(5-хлор-2,4-

дигидроксифенил)пропил)морфолин-4-

карбоксамид (116г). Выход 0.42 г (40%). Т. пл. 150-

152°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1597, 2789, 2853, 3174,

3321. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.):

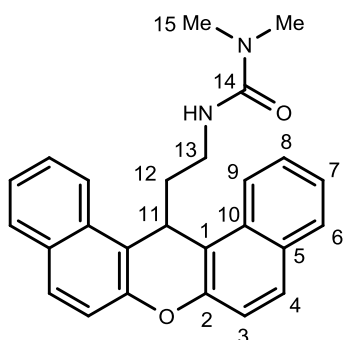
1.91-1.99 (м, 2H, CH_2), 2.89-2.98 (м, 2H, CH_2), 3.17-3.22

(м, 4H, CH_2), 3.48-3.52 (м, 4H, CH_2), 4.25 (т, 1H, CH ,

$^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 6.37 (уш с, 1H, NH), 6.45 (с, 2H, Ar-H), 6.91 (с, 2H, Ar-H), 9.32 (уш с, 2H,

OH), 9.66 (уш с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 34.34 (C^7), 34.68

(C⁸), 39.76 (C⁹), 44.31 (C¹¹), 66.42 (C¹²), 104.17 (C³), 109.47 (C⁵), 123.58 (C¹), 128.88 (C⁶), 151.68 (C⁴), 154.72 (C²), 158.02 (C¹⁰). Найдено, (%): С, 52.70; Н, 5.02; Cl, 15.630; N, 5.98. Вычислено, C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₆ (%): С, 52.53; Н, 4.85; Cl, 15.50; N, 6.13. Масс-спектр (MALDI): 457 [M+H]⁺, 479 [M+Na]⁺, 595 [M+K]⁺.



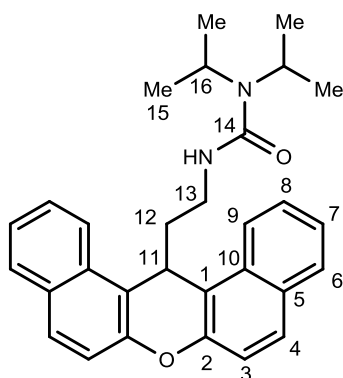
3-(2-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил)-1,1-

диметилмочевина (117a). Выход 0.51 г (56%). Т. пл. 201-

203°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1594, 2869, 2929, 3153, 3398.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.06-2.14 (м, 2H, CH₂), 2.53 (с, 6H, CH₃), 2.61-2.73 (м, 2H, CH₂), 5.69 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 4.7 Гц), 5.85 (с, 1H, NH), 7.44 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.51 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 7.67 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц),

7.91 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.9 Гц), 7.97 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 8.53 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 29.05 (C¹⁵), 36.05 (C¹¹), 36.76 (C¹²), 37.33 (C¹³), 116.85 (C¹), 117.60 (C³), 123.54 (C⁷), 124.87 (C⁹), 127.36 (C⁸), 128.95 (C⁴), 129.08 (C⁶), 131.15 (C⁵), 131.49 (C¹⁰), 149.73 (C²), 158.23 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 78.90; Н, 5.96; N, 7.13. Вычислено, C₂₆H₂₄N₂O₄ (%): С, 78.76; Н, 6.10; N, 7.07. Масс-спектр (MALDI): 397 [M+H]⁺, 435 [M+K]⁺.



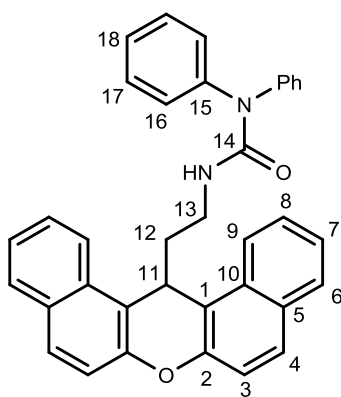
3-(2-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил)-1,1-

диизопропилмочевина (117б). Выход 0.43 г (42%). Т. пл.

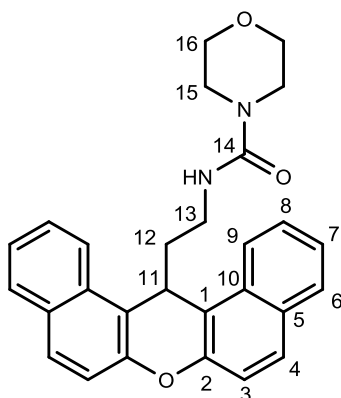
164-165°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1577, 1604, 2932, 2973.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.14 (д, 12H, CH₃, ³J_{HH} = 6.8 Гц), 2.68-2.75 (м, 2H, CH₂), 3.16-3.22 (м, 2H, CH₂), 3.66-3.75 (м, 2H, CH₂), 5.63 (т, 1H, CH, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 5.76 (т, 1H, NH, ³J_{HH} = 5.5 Гц), 7.14 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 7.22 (т, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 7.28 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8

Гц), 7.61 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.66 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 8.48 (д, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 21.71 (C¹⁵), 35.32 (C¹¹), 35.67 (C¹²), 44.98 (C¹³), 65.39 (C¹⁶), 119.44 (C¹), 122.55 (C³), 124.40 (C⁷), 125.95 (C⁹), 128.45 (C⁸), 128.78 (C⁴), 129.34 (C⁶), 134.31 (C⁵), 152.71 (C²), 156.92 (C¹⁴). Найдено, (%): С, 79.84; Н, 7.23; N, 6.37. Вычислено, C₃₀H₃₂N₂O₂ (%): С, 79.61; Н, 7.13; N, 6.19. Масс-спектр (MALDI-TOF): 453 [M+H]⁺, 475 [M+Na]⁺.



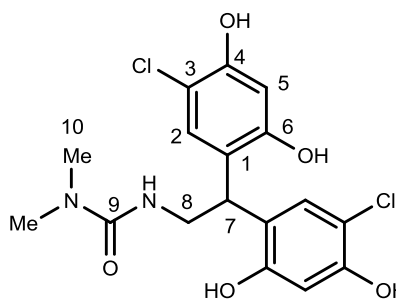
3-(2-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил)-1,1-дифенилмочевина (117в). Выход 0.51 г (43%). Т. пл. 163-164°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1578, 1607, 2798, 2842, 2924. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.60-2.82 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.30 (м, 2H, CH_2), 5.59-5.67 (м, 1H, CH), 5.64 (уш с, 1H, NH), 7.14-7.22 (м, 8H, Ar-H), 7.24-7.36 (м, 8H, Ar-H), 7.62 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.67 (д, 2H, Ar-H $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 8.49 (с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 34.92 (C^{11}), 35.19 (C^{12}), 65.42 (C^{13}), 119.40 (C^1), 122.18 (C^3), 122.61 (C^{18}), 124.48 (C^7), 125.95 (C^9), 125.99 (C^8), 127.69 (C^{16}), 128.51 (C^{17}), 128.80 (C^5), 129.34 (C^4), 129.61 (C^6), 134.31 (C^{10}), 143.85 (C^{15}), 152.66 (C^2), 156.26 (C^{14}). Найдено, (%): C, 82.88; H, 5.59; N, 5.50. Вычислено, $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 83.05; H, 5.42; N, 5.38. Масс-спектр (MALDI): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 443 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



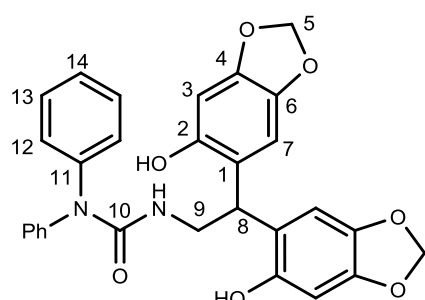
N-(2-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)этил)морфолин-4-карбоксамид (117г). Выход 0.31 г (31%). Т. пл. 214-216°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1575, 1604, 2872, 2965. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.08-2.14 (м, 2H, CH_2), 2.65-2.75 (м, 2H, CH_2), 2.96-3.00 (м, 4H, CH_2), 3.33-3.38 (м, 4H, CH_2), 5.68 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 5.76 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.51 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.64 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.90 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.96 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.52 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 29.06 (C^{11}), 36.50 (C^{12}), 37.29 (C^{13}), 44.05 (C^{15}), 66.26 (C^{16}), 116.74 (C^1), 117.63 (C^3), 123.50 (C^7), 124.94 (C^9), 127.45 (C^8), 129.03 (C^4), 129.13 (C^6), 131.17 (C^5), 131.48 (C^{10}), 149.75 (C^2), 157.67 (C^{14}). Найдено, (%): C, 76.79; H, 6.13; N, 6.56. Вычислено, $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (%): C, 76.69; H, 5.98; N, 6.39. Масс-спектр (MALDI): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 461 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Общий метод синтеза соединений 118, 119.

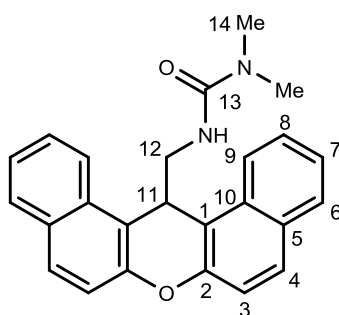
К смеси 6.94 ммоль фенола, 10 мл хлороформа и 3.47 ммоль ацеталь **13** добавляют 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре, растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают диэтиловым эфиром и высушивают в вакууме.



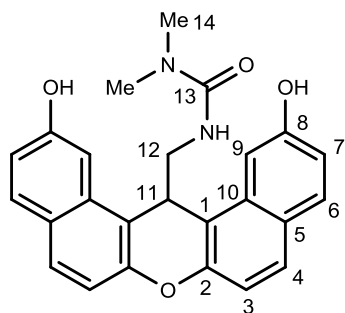
3-(2,2-Бис(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)этил)-1,1-диметилмочевина (118а). Выход 0.61 г (66%). Т. пл. 157-158°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1596, 1627, 2967, 3089, 3066, 3283. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.70 (с, 6H, CH_3), 3.41-3.52 (м, 2H, CH_2), 4.48 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 6.45 (с, 2H, Ar-H), 6.87 (с, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 15.59 (C^7), 36.24 (C^{10}), 65.34 (C^8), 104.30 (C^5), 109.44 (C^3), 121.54 (C^1), 129.14 (C^2), 151.98 (C^4), 155.16 (C^6), 159.04 (C^9). Найдено, (%): C, 51.02; H, 4.75; Cl, 17.59; N, 7.09. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (%): C, 51.02; H, 4.75; Cl, 17.59; N, 7.09. Масс-спектр (MALDI): 423 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(2,2-Бис(6-гидроксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-1,1-дифенилмочевина (118б). Выход 1.03 г (88%). Т. пл. 229-230°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1596, 1626, 2975, 3058, 3251. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 3.43-3.57 (м, 2H, CH_2), 4.68 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц), 5.42 (т, 1H, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 5.87 (д, 4H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 10.2$ Гц), 6.44 (с, 2H, Ar-H), 6.67 (с, 2H, Ar-H), 7.00 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.15 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.26 (т, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 9.01 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 37.47 (C^8), 43.52 (C^9), 98.12 (C^3), 100.93 (C^5), 108.55 (C^7), 120.66 (C^{14}), 125.92 (C^1), 127.45 (C^{12}), 129.49 (C^{13}), 140.13 (C^6), 143.53 (C^4), 145.97 (C^2), 150.06 (C^7), 156.01 (C^{10}). Найдено, (%): C, 68.15; H, 4.90; N, 5.21. Вычислено, $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ (%): C, 67.96; H, 4.72; N, 5.47. Масс-спектр (MALDI): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 535 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 551 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

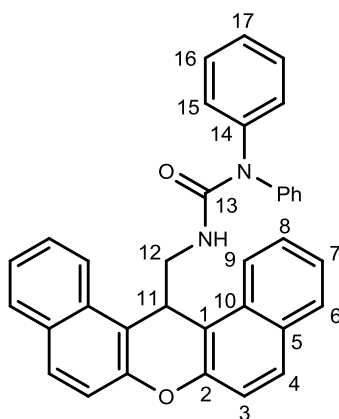


3-((14H-дибензо[a,j]ксантен-14-ил)метил)-1,1-диметилмочевина (119а). Выход 0.76 г (87%). Т. пл. 250-251°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593, 1676, 2975, 3013, 3374. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.57 (с, 6H, CH_3), 3.27 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц), 5.79 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 6.28 (т, 1H, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 7.47 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.49 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 7.61 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.91 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.94 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.51 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 30.93 (C^{11}), 36.19 (C^{14}), 47.59 (C^{12}), 117.22 (C^1), 117.70 (C^3), 123.54 (C^7), 124.81 (C^9), 126.95 (C^8), 128.82 (C^4), 128.98 (C^6), 130.97 (C^5), 132.49 (C^{10}), 150.08 (C^2), 158.94 (C^{13}). Найдено, (%): C, 78.63; H, 5.94; N, 7.50. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 78.51; H, 5.80; N, 7.32. Масс-спектр (MALDI): 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



3-((2,12-Дигидрокси-14Н-дibenзо[а, j]ксантен-14-ил)метил)-1,1-диметилмочевина (119б). Выход 0.66 г (70%).

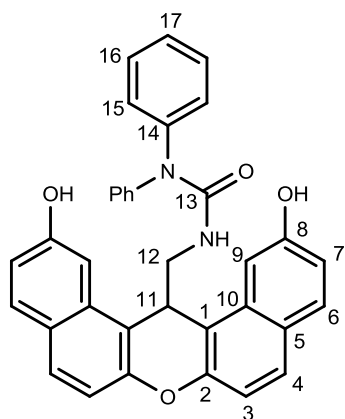
Т. пл. >250°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1595, 1680, 2875, 3085, 3319. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.58 (с, 6H, CH_3), 3.23 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц), 5.40 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 6.13 (тт, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 7.07 (дд, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц), 7.18 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.69 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц), 7.73 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.76 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 31.26 (C^{11}), 36.17 (C^{14}), 46.84 (C^{12}), 105.72 (C^9), 114.27 (C^1), 115.86 (C^3), 117.01 (C^7), 125.47 (C^5), 128.58 (C^4), 130.25 (C^6), 134.35 (C^{10}), 150.60 (C^2), 156.76 (C^8), 158.87 (C^{13}). Найдено, (%): C, 72.57; H, 5.49; N, 6.52. Вычислено, $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 72.45; H, 5.35; N, 6.76. Масс-спектр (MALDI): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 437 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-((14Н-Дibenзо[а, j]ксантен-14-ил)метил)-1,1-дифенилмочевина (119в). Выход 0.91 г (79%). Т. пл. >250°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1591, 1676, 2921, 3059, 3414. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 3.40 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 5.74 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 5.81 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц), 6.79 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.13 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.23 (т, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.44 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.51 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.66 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.90 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.97 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.57 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 36.55 (C^{11}), 46.61 (C^{12}), 116.63 (C^1), 117.79 (C^3), 123.50 (C^7), 124.90 (C^9), 126.22 (C^8), 127.32 (C^4), 127.98 (C^6), 128.98 (C^5), 129.06 (C^{10}), 129.48 (C^{17}), 131.04 (C^{15}), 132.30 (C^{16}), 143.23 (C^{14}), 150.17 (C^2), 156.10 (C^{13}).

Найдено, (%): C, 83.11; H, 4.99; N, 5.74. Вычислено, $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 82.98; H, 5.17; N, 5.53. Масс-спектр (MALDI): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 529 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 545 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



3-((2,12-Дигидрокси-14Н-дibenзо[а, j]ксантен-14-ил)метил)-1,1-дифенилмочевина (119г). Выход 0.84 г (68%). Т. пл. 222°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593, 1675, 2986, 3078, 3446. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 3.21-3.35 (м, 2H, CH_2), 5.42 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 5.49 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц), 6.94 (д, 4H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.13-7.08 (м, 4H, Ar-H),

7.16 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.21 (т, 4Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.76-7.70 (м, 4Н, Ar-H), 7.80 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 31.36 (C^{11}), 45.94 (C^{12}), 105.59 (C^9), 114.33 (C^1), 115.05 (C^3), 117.05 (C^7), 125.51 (C^{17}), 126.28 (C^5), 128.25 (C^{15}), 128.68 (C^4), 129.38 (C^{16}), 130.48 (C^6), 134.02 (C^{10}), 143.27 (C^{14}), 150.61 (C^2), 156.15 (C^8), 156.95 (C^{13}). Найдено, (%): С, 77.84; Н, 4.99; N, 5.3. Вычислено, $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): С, 78.05; Н, 4.87; N, 5.20. Масс-спектр (MALDI): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 561 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 577 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

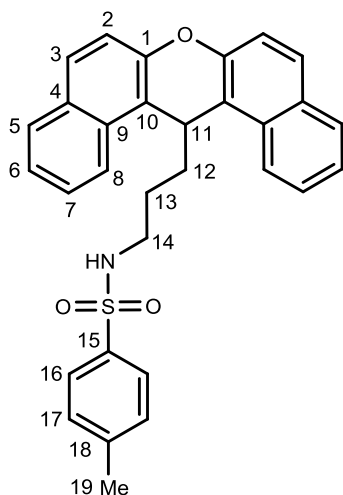
Общий метод синтеза дибензоксантенов 120.

Метод А

К смеси 2-нафтилпирролидина (1.27 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляют 0.37 г (2.54 ммоль) 2-нафтола и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 мм рт. ст.), остаток промывают диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат в вакууме (1 ч, 0.01 мм рт. ст.).

Метод Б

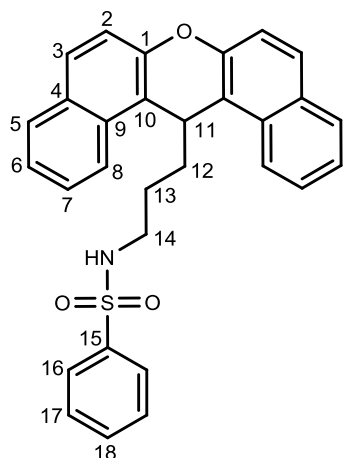
К смеси 1-(4,4-диэтоксипропил)сульфонамида (1.25 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляют 0.37 г (2.54 ммоль) 2-нафтола и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч, растворитель удаляют в вакууме (20 мм.рт.ст.), остаток промывают диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат в вакууме (1 ч, 0.01 мм рт. ст.).



***N*-(3-(14*H*-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)-4-метилбензенсульфонамид (120а).** Получен по методу А - выход 0.24 г (38%), по методу Б - выход 0.37 г (58%). Т. пл. 160-162°C. ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1159, 1306, 2871, 2937, 3058, 3277. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.93-1.02 (м, 2Н, CH_2), 1.83-1.93 (м, 2Н, CH_2), 2.32 (с, 3Н, CH_3), 2.30-2.40 (м, 2Н, CH_2), 5.63-5.73 (м, 1Н, CH), 7.17 (т, 1Н, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц), 7.20 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.41 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 7.51 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.66 (т, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 7.90 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.97 (д, 2Н, Ar-

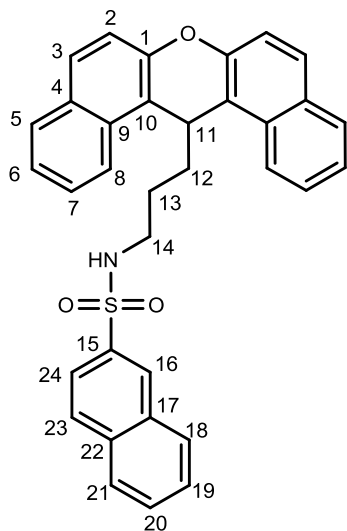
H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.49 (д, 2Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.41 (C^{19}), 25.30 (C^{13}), 30.20 (C^{11}), 33.60 (C^{12}), 43.10 (C^{14}), 116.70 (C^{10}), 117.63 (C^2), 123.53 (C^6), 124.89 (C^8), 126.68 (C^7), 127.38 (C^3), 128.97 (C^5), 129.14 (C^4), 129.86 (C^{17}), 131.15 (C^{16}), 131.49 (C^{18}), 138.12 (C^9), 142.75 (C^{15}), 149.81 (C^1). Найдено, (%): С, 75.20; Н,

5.65; N, 3.00; S, 6.77. Вычислено, $C_{32}H_{27}NO_3S$ (%): C, 75.43; H, 5.51; N, 2.84; S, 6.50. Масс-спектр (MALDI): 494 $[M+H]^+$, 516 $[M+Na]^+$, 532 $[M+K]^+$.



***N*-(3-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)бензенсульфонамид (комплекс 1:1 - с 2-нафтолом) (120б).**

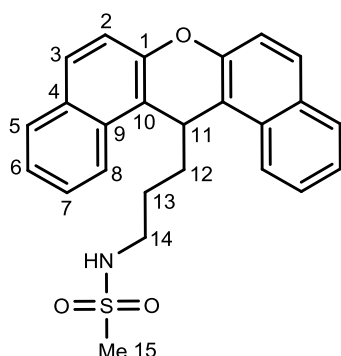
Получен по методу А. Выход 0.29 г (48%). Т. пл. 145-147°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1153, 1632, 2889, 2982, 3067, 3383. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 0.91-1.02 (м, 2H, CH_2), 1.85-1.92 (м, 2H, CH_2), 2.34-2.42 (м, 2H, CH_2), 5.65-5.71 (м, 1H, CH), 7.08 (д, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.11 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.25 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 7.35-7.44 (м, 5H, Ar-H), 7.48-7.55 (м, 5H, Ar-H), 7.62-7.70 (м, 3H, NH, Ar-H), 7.75 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.90 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.97 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 8.49 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 9.67 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 25.33 (C^{13}), 30.19 (C^{11}), 33.59 (C^{12}), 43.11 (C^{14}), 116.70 (C^{10}), 117.64 (C^2), 123.52 (C^6), 124.89 (C^8), 126.58 (C^7), 127.39 (C^3), 128.23 (C^5), 128.98 (C^4), 129.14 (C^{17}), 129.76 (C^{16}), 131.16 (C^{18}), 131.49 (C^9), 140.95 (C^{15}), 149.81 (C^1). Найдено, (%): C, 76.88; H, 5.19; N, 2.39; S, 4.95. Вычислено, $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C, 77.02; H, 5.33; N, 2.25; S, 5.14. Масс-спектр (MALDI): 479 $[M]^+$, 502 $[M+Na]^+$, 518 $[M+K]^+$.



***N*-(3-(14H-дибензо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)нафтален-2-сульфонамид (120в).**

Получен по методу А - выход 0.67 г (100%), по методу Б - выход 0.66 г (99%). Т. пл. 155-158°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1158, 1592, 2942, 3057, 3266. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 0.92-1.02 (м, 2H, CH_2), 1.83-1.91 (м, 2H, CH_2), 2.40-2.47 (м, 2H, CH_2), 5.61-5.68 (м, 2H, CH), 7.32 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.39 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц), 7.49 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.56 (дд, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц), 7.60-7.66 (м, 3H, Ar-H), 7.69 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.84 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 7.92-7.97 (м, 3H, Ar-H), 8.02 (т, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 8.19 (с, 1H, Ar-H), 8.45 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 25.37 (C^{13}), 30.13 (C^{11}), 33.50 (C^{12}), 43.11 (C^{14}), 116.57 (C^{10}), 117.52 (C^2), 122.43 (C^6), 123.43 (C^{22}), 124.83 (C^8), 127.33 (C^{16}), 127.41 (C^{19}), 127.87 (C^7), 128.90 (C^{18}), 128.98 (C^3), 129.10 (C^5), 129.55 (C^4), 131.07 (C^{21}), 131.40 (C^9), 132.10 (C^{17}), 134.47 (C^{15}), 138.07 (C^{20}), 149.73 (C^1). Найдено, (%): C, 77.28; H, 4.93; N,

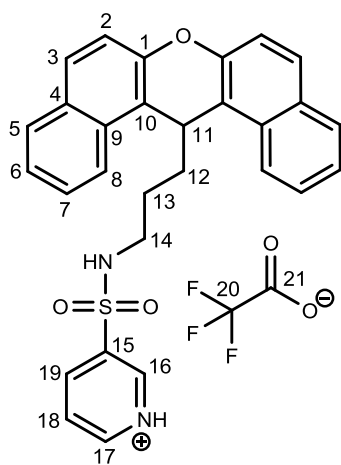
2.81; S, 5.81. Вычислено, $C_{25}H_{23}NO_3S$ (%): C, 77.10; H, 5.14; N, 2.64; S, 6.05. Масс-спектр (MALDI): 552 $[M+Na]^+$, 568 $[M+K]^+$.



***N*-(3-(14*H*-дibenзо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)метансульфонамид (120г).** Получен по методу А.

Выход 0.30 г (56%). Т. пл. 145-146°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1145, 1325, 1591, 2862, 2939, 3060, 3312). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 1.03-1.13 (м, 2H, CH_2), 1.90-2.00 (м, 2H, CH_2), 2.57 (с, 3H, CH_3), 2.56-2.64 (м, 2H, CH_2), 5.69-5.77 (м, 1H, CH), 6.64 (т, 1H, NH, $^3J_{HH} = 5.9$ Гц), 7.45 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.8$

Гц), 7.51 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 7.68 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц), 7.91 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.97 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц), 8.55 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 25.66 (C^{13}), 30.25 (C^{11}), 33.60 (C^{12}), 39.48 (C^{14}), 42.94 (C^{15}), 116.86 (C^{10}), 117.66 (C^2), 123.60 (C^6), 124.92 (C^8), 127.41 (C^7), 129.01 (C^3), 129.15 (C^5), 131.18 (C^4), 131.55 (C^9), 149.88 (C^1). Найдено, (%): C, 72.15; H, 5.69; N, 3.09; S, 7.81. Вычислено, $C_{25}H_{23}NO_3S$ (%): C, 71.92; H, 5.55; N, 3.09; S, 7.81. Масс-спектр (MALDI): 440 $[M+Na]^+$, 456 $[M+K]^+$.



Трифторацетат 3-(*N*-(3-(14*H*-дibenзо[*a,j*]ксантен-14-ил)пропил)сульфамоил)пиридин-1-ия (120д). Получен по

методу А - выход 0.30 г (40%), по методу Б - выход 0.23 г (30%). Т. пл. 150-153°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1142, 1355, 1583, 2886, 2992, 3105, 3253. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 0.91-1.02 (м, 2H, CH_2), 1.85-1.95 (м, 2H, CH_2), 2.40-2.48 (м, 2H, CH_2), 5.66-5.73 (м, 2H, CH), 7.41 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.43-7.46 (м, 1H, Ar-H), 7.48-7.55 (м, 3H, Ar-H, NH), 7.66 (т, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц), 7.87-7.93 (м, 3H, Ar-H), 7.96 (д,

2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц), 8.49 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{HH} = 8.3$ Гц), 8.69-8.77 (м, 2H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 25.40 (C^{13}), 30.18 (C^{11}), 33.55 (C^{12}), 43.06 (C^{14}), 115.71 (кв, C^{20} , $^1J_{CF} = 289.5$ Гц), 116.68 (C^{10}), 117.64 (C^2), 123.50 (C^6), 124.50 (C^8), 124.90 (C^7), 127.40 (C^{18}), 128.99 (C^3), 129.14 (C^5), 131.15 (C^4), 131.48 (C^9), 134.58 (C^{16}), 137.34 (C^{15}), 147.22 (C^{19}), 149.82 (C^{17}), 153.26 (C^1), 158.66 (кв, C^{21} , $^2J_{CF} = 38.3$ Гц). Найдено, (%): C, 62.49; H, 4.07; N, 4.88; S, 5.67. Вычислено, $C_{31}H_{25}F_3N_2O_5S$ (%): C, 62.62; H, 4.24; N, 4.71; S, 5.39. Масс-спектр (MALDI): 581 $[M-CF_3COO]^+$.

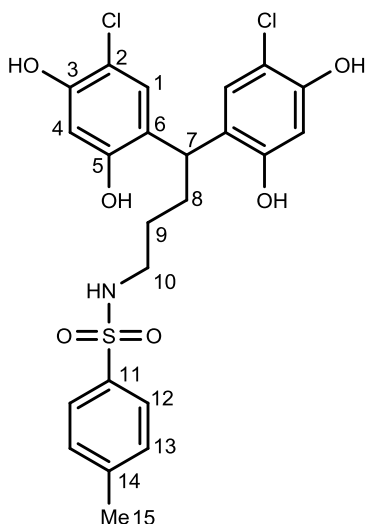
Общий метод синтеза диарилбутанов 121.

Метод А

К смеси 2-нафтилпирролидина (1.27 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляют 0.37 г (2.54 ммоль) 4-хлоррезорцина и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 мм.рт.ст.), остаток промывают диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат в вакууме (1 ч, 0.01 мм.рт.ст.).

Метод Б

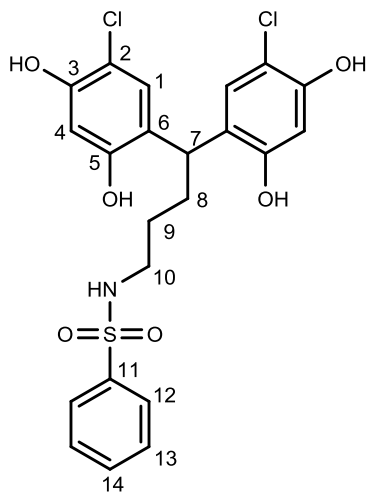
К смеси 1-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамида (1.27 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляют 0.37 г (2.54 ммоль) 4-хлоррезорцина и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 мм.рт.ст.), остаток промывают диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат в вакууме (1 ч, 0.01 мм.рт.ст.).



***N*-(4,4-бис(5-хлоро-2,4-дигидроксифенил)бутил)-4-метилбензенсульфонамид (121a).** Получен по методу А -

выход 0.48 г (74%), по методу Б - выход 0.42 г (65%). Т. пл. 145-147°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1152, 1598, 2867, 2943, 3286, 3428. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.13-1.29 (м, 2H, CH_2), 1.67-1.77 (м, 2H, CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.67-2.75 (м, 2H, CH_2), 4.16 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 6.43 (с, 2H, Ar-H), 6.84 (с, 2H, Ar-H), 7.34 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.38 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 7.61 (д, 2H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 9.25 (с, 2H, OH), 9.65 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C

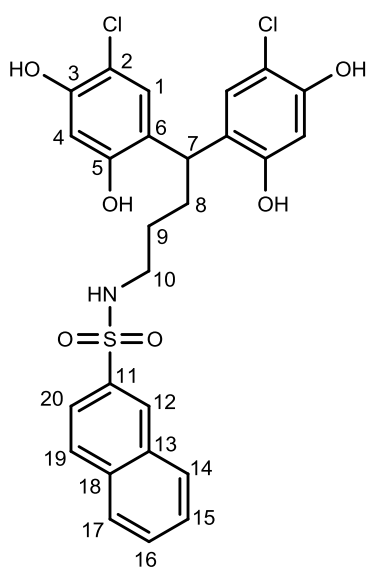
(151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.41 (C^{15}), 28.24 (C^9), 31.20 (C^8), 35.79 (C^7), 43.19 (C^{10}), 104.10 (C^4), 109.42 (C^2), 123.54 (C^6), 126.86 (C^{12}), 128.83 (C^{13}), 129.98 (C^1), 138.27 (C^{11}), 142.84 (C^{14}), 151.62 (C^3), 154.73 (C^5). Найдено, (%): C, 54.17; H, 4.41; Cl, 14.00, N, 2.49; S, 6.07. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$ (%): C, 53.91; H, 4.52; Cl, 13.84, N, 2.73; S, 6.26. Масс-спектр (MALDI): 534 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 550 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



***N*-(4,4-бис(5-хлоро-2,4-дигидроксифенил)бутил)бензенсульфонамид (121b).**

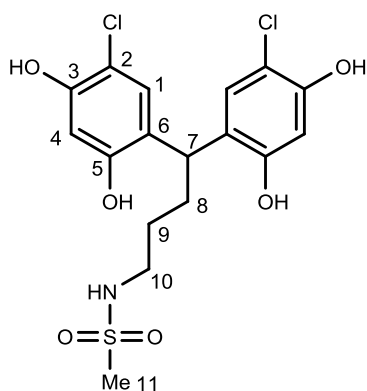
Получен по методу А. Выход 0.5 г (79%). Т. пл. 125-127°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1153, 1597, 2872, 2941, 2946, 3071.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.19-1.27 (м, 2Н, CH_2), 1.69-1.76 (м, 2Н, CH_2), 2.68-2.75 (м, 2Н, CH_2), 4.16 (т, 1Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 6.43 (с, 2Н, Ar-H), 6.83 (с, 2Н, Ar-H), 7.31 (д, 2Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.47 (т, 1Н, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 7.54-7.57 (м, 1Н, Ar-H), 7.59-7.62 (м, 2Н, Ar-H), 9.26 (с, 2Н, OH), 9.64 (с, 2Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 28.32 (C^9), 31.24 (C^8), 35.84 (C^7), 43.24 (C^{10}), 104.15 (C^4), 109.46 (C^2), 123.58 (C^6), 126.84 (C^{12}), 128.86 (C^{13}), 129.59 (C^1), 132.68 (C^{11}), 141.12 (C^{14}), 151.65 (C^3), 154.76 (C^5). Найдено, (%): С, 52.79; Н, 4.32; Cl, 14.00, N, 3.05; S, 6.39. Вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$ (%): С, 53.02; Н, 4.25; Cl, 14.23, N, 2.81; S, 6.43. Масс-спектр (MALDI): 520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



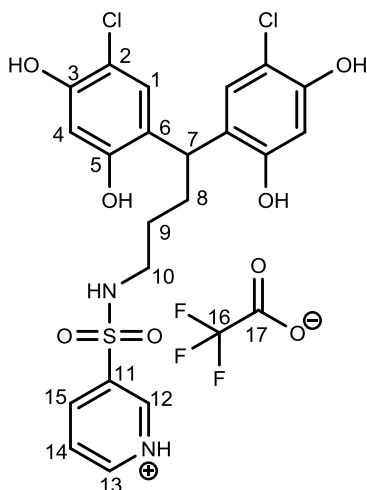
***N*-(4,4-бис(5-хлоро-2,4-дигидроксифенил)бутил)нафталене-2-сульфонамид (121б).** Получен по методу А - выход 0.26 г (38%), по методу Б - выход 0.5 г (72%). Т. пл. 140-143°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1129, 1597, 2865, 2939, 3300, 3432. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.18-1.36 (м, 2Н, CH_2), 1.71-1.80 (м, 2Н, CH_2), 2.73-2.83 (м, 2Н, CH_2), 4.17 (т, 1Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 6.43 (с, 2Н, Ar-H), 6.84 (с, 2Н, Ar-H), 7.59 (т, 1Н, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц), 7.63-7.73 (м, 2Н, Ar-H), 7.73 (дд, 1Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц), 8.02 (д, 1Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 8.09 (д, 1Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.13 (д, 1Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 8.39 (с, 1Н, Ar-H), 9.26 (с, 2Н, OH), 9.66 (с,

2Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 28.41 (C^9), 31.24 (C^8), 35.85 (C^7), 43.26 (C^{10}), 104.12 (C^4), 109.43 (C^2), 122.71 (C^{18}), 123.57 (C^{12}), 127.64 (C^{15}), 128.27 (C^6), 128.83 (C^{14}), 129.58 (C^{17}), 129.74 (C^1), 132.19 (C^{13}), 134.52 (C^{16}), 138.08 (C^{11}), 151.61 (C^3), 154.73 (C^5). Найдено, (%): С, 57.11; Н, 4.00; Cl, 13.18, N, 2.79; S, 5.68. Вычислено, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$ (%): С, 56.94; Н, 4.23; Cl, 12.93, N, 2.55; S, 5.85. Масс-спектр (MALDI): 571 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 586 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



***N*-(4,4-бис(5-хлоро-2,4-дигидроксифенил)бутил)метанесульфонамид (121г).** Получен по методу А. Выход 0.3 г (54%). Т. пл. 178-180°C. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1132, 1597, 2866, 2941, 3300, 3395. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.30-1.41 (м, 2Н, CH_2), 1.77-1.85 (м, 2Н, CH_2), 2.83 (с, 3Н, CH_3), 2.87-2.95 (м, 2Н, CH_2), 4.25 (т, 1Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 6.45 (с, 2Н, Ar-H), 6.85 (т, 1Н, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 6.90 (с, 2Н, Ar-H), 9.30 (с, 2Н,

ОН), 9.66 (с, 2Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.66 (C^9), 31.27 (C^7), 31.83 (C^{10}), 43.08 (C^{11}), 104.15 (C^4), 109.45 (C^2), 123.64 (C^6), 128.88 (C^1), 151.63 (C^3), 154.79 (C^5). Найдено, (%): С, 46.94; Н, 4.65; Cl, 16.11; N, 2.13; S, 7.49. Вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$ (%): С, 46.80; Н, 4.39; Cl, 16.25, N, 2.21; S, 7.35. Масс-спектр (MALDI): 458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 474 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



Трифторацетат

3-(N-(4,4-бис(5-хлоро-2,4-

дигидроксифенил)бутил)сульфамоил)пиридин-1-ия

(121д). Получен по методу А - выход 0.39 г (51%), по методу Б - выход 0.35 г (45%). Т. пл. 164-166°C. ИК-спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1156, 1598, 2867, 2942, 3279, 3449. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.20-1.30 (м, 2Н, CH_2), 1.65-1.77 (м, 2Н, CH_2), 2.75-2.81 (м, 2Н, CH_2), 4.16 (т, 1Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 6.44 (с, 2Н, Ar-H), 6.84 (с, 2Н, Ar-H), 7.58-7.62 (м, 1Н, Ar-H), 8.12 (д, 1Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 8.78 (д, 1Н, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Гц), 8.90 (с, 1Н, Ar-H). Спектр

ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.30 (C^9), 31.18 (C^8), 35.82 (C^7), 43.09 (C^{10}), 104.04 (C^4), 109.46 (C^2), 115.71 (кв, C^{16} , $^1J_{\text{CF}} = 289.5$ Гц), 123.52 (C^6), 124.75 (C^{14}), 128.86 (C^1), 135.04 (C^{12}), 137.45 (C^{11}), 147.32 (C^{15}), 151.55 (C^{13}), 153.20 (C^3), 154.65 (C^5), 158.66 (кв, C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 38.3$ Гц). Найдено, (%): С, 44.78; Н, 3.28; Cl, 11.38, N, 4.78; S, 5.07. Вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ (%): С, 45.04; Н, 3.45; Cl, 11.56, N, 4.57; S, 5.23. Масс-спектр (MALDI): 499 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-+\text{H}]^+$, 422 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-+\text{Na}]^+$.

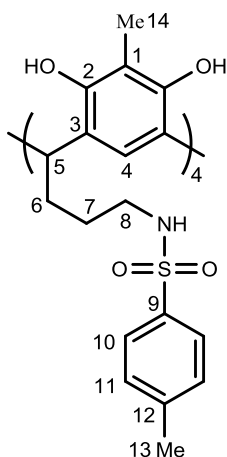
Общий метод синтеза каликс[4]резорцинов 122, 123.

Метод А

К смеси 2-нафтилпирролидина (1.27 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляют фенол (1.27 ммоль) и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 мм.рт.ст.), остаток промывают диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат в вакууме (1 ч, 0.01 мм.рт.ст.).

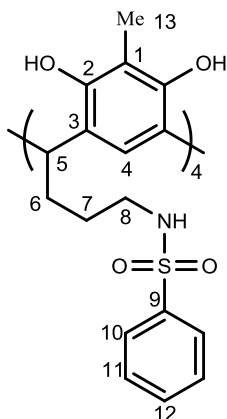
Метод Б

К смеси 1-(4,4-диэтоксibuтил)сульфонамида (1.27 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляют фенол (1.27 ммоль) и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат.



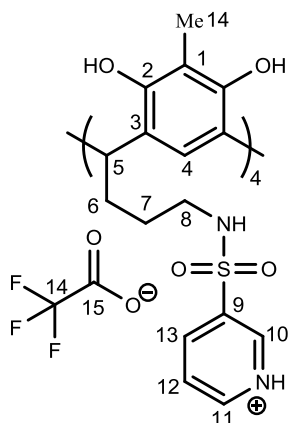
***N,N',N'',N'''*-((14,16,34,36,54,56,74,76-октагидрокси-15,35,55,75-тетраметил-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан-2,4,6,8-тетракис(пропан-3,1-диил)) (4-метилбензенсульфонамид) (122а).**

Получен по методу А - выход 0.37 г (83%), по методу Б - выход 0.44 г (100%). Т. пл. 263-264°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1156, 1599, 2869, 2939, 3398. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.36-1.40 (м, 8Н, CH_2), 1.93 (с, 12Н, CH_3), 2.06-2.13 (м, 8Н, CH_2), 2.37 (с, 12Н, CH_3), 2.76-2.76 (м, 8Н, CH_2), 4.09 (т, 4Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 6.10 (с, 4Н, Ar-H), 6.81 (т, 4Н, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 7.33 (д, 8Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.40 (т, 4Н, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц), 7.62 (д, 8Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц), 8.62 (с, 8Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.47 (C^{14}), 21.44 (C^{13}), 28.27 (C^7), 30.10 (C^5), 34.16 (C^6), 42.92 (C^8), 111.96 (C^1), 121.51 (C^3), 124.79 (C^{11}), 126.91 (C^{10}), 130.01 (C^{12}), 138.24 (C^4), 142.91 (C^9), 149.56 (C^2). Найдено, (%): С, 62.00; Н, 5.81; N, 4.23; S, 9.41. Вычислено, $\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}_4$ (%): С, 62.23; Н, 6.09; N, 4.03; S, 9.23. Масс-спектр (MALDI): 1411 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1427 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



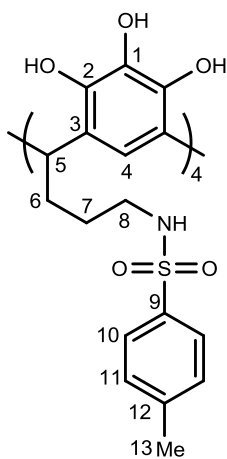
***N,N',N'',N'''*-((14,16,34,36,54,56,74,76-октагидрокси-15,35,55,75-тетраметил-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан-2,4,6,8-тетракис(пропан-3,1-диил))тетрабензенсульфонамид (122б).**

Получен по методу А. Выход 0.26 г (62%). Т. пл. 260-262°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1156, 1611, 2852, 2924, 3401. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.25-1.28 (м, 8Н, CH_2), 1.93 (с, 12Н, CH_3), 2.06 (м, 8Н, CH_2), 2.72 (м, 8Н, CH_2), 4.10 (т, 4Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.09 (с, 4Н, Ar-H), 7.50 (т, 4Н, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 7.55 (т, 8Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.62 (т, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.76 (д, 8Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 8.62 (с, 8Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.46 (C^{13}), 28.26 (C^7), 30.07 (C^5), 34.16 (C^6), 42.94 (C^8), 112.01 (C^1), 121.49 (C^3), 124.81 (C^{11}), 126.87 (C^{10}), 129.62 (C^{12}), 132.73 (C^4), 141.06 (C^9), 149.57 (C^2). Найдено, (%): С, 61.07; Н, 5.83; N, 4.06; S, 9.90. Вычислено, $\text{C}_{68}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}_4$ (%): С, 61.24; Н, 5.74; N, 4.20; S, 9.62. Масс-спектр (MALDI): 1356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1372 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



Трифторацетат *3,3',3'',3'''*-((((6,8-Бис(3-(гидросульфониламино)пропил)-14,16,34,36,54,56,74,76-октагидрокси-15,35,55,75-тетраметил-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан-2,4-диил)бис(пропан-3,1-диил)бис(азанедиил))бис(сульфонил))тетракис(пиридин-1-ия)

(122в). Получен по **методу А** - выход 0.15 г (26%), по **методу Б** - выход 0.42 г (74%). Т. пл. 176-178°C. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1164, 1584, 2867, 2939, 3303. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.23-1.31 (м, 8Н, CH_2), 1.93 (с, 12Н, CH_3), 2.07-2.17 (м, 8Н, CH_2), 2.77-2.83 (м, 8Н, CH_2), 4.11 (т, 4Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.10 (с, 4Н, Ar-H), 7.58-7.63 (м, 4Н, Ar-H), 7.78 (т, 4Н, NH , $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 8.09-8.15 (м, 4Н, Ar-H), 8.62 (с, 8Н, OH), 8.80 (дд, 4Н, Ar-H , $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц), 8.93 (д, 4Н, Ar-H , $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 10.44 (C^7), 28.17 (C^5), 31.13 (C^6), 34.01 (C^8), 42.79 (C^1), 115.77 (C^{14} , кв, $^1J_{\text{CF}} 289.4$), 121.39 (C^3), 124.67 (C^{12}), 124.69 (C^4), 134.85 (C^{10}), 137.33 (C^9), 147.46 (C^{13}), 149.58 (C^{11}), 153.36 (C^2), 158.85 (C^{15} , кв, $^2J_{\text{CF}} 37.7$). Найдено, (%): С, 47.96; Н, 4.40; N, 6.39; S, 6.91. Вычислено, $\text{C}_{72}\text{H}_{76}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_{24}\text{S}_4$ (%): С, 48.21; Н, 4.27; N, 6.25; S, 7.15. Масс-спектр (MALDI): 1342 $[\text{M-4CF}_3\text{COOH+H}]^+$, 1364 $[\text{M-4CF}_3\text{COOH+Na}]^+$, 1380 $[\text{M-4CF}_3\text{COOH+K}]^+$.



***N,N',N'',N'''*-((14,15,16,34,35,36,54,55,56,74,75,76-Додекагидрокси-**

1,3,5,7(1,3)-тетрабензолациклооктафан-2,4,6,8-

тетраил)тетракис(пропан-3,1-диил))тетракис(4-

метилбензолсульфонамид) (123а). Получен по **методу А** - выход

(85%), по **методу Б** - выход (95%). Т. пл. 189-190°C. Соотношение

конформеров 1:1. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1154, 1599, 2871, 2939, 3302.

Конформер 1: спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.13-1.36 (м,

8Н, CH_2), 1.52-1.93 (м, 8Н, CH_2), 2.33 (с, 12Н, CH_3), 2.63-2.78 (м, 8Н,

CH_2), 4.03 (т, 4Н, CH , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 6.63 (с, 4Н, Ar-H), 7.25-7.34 (м, 8Н,

Ar-H), 7.54-7.63 (м, 8Н, Ar-H), 8.05 (с, 8Н, OH), 8.57 (с, 4Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151

МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.41 (C^{13}), 28.23 (C^7), 30.03 (C^5), 33.78 (C^6), 42.98 (C^8), 113.68

(C^1), 124.56 (C^3), 126.88 (C^{11}), 129.99 (C^{10}), 133.24 (C^{12}), 138.23 (C^4), 140.04 (C^9), 142.82

(C^2). Конформер 2: спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.13-1.36 (м, 8Н, CH_2),

1.91-2.09 (м, 8Н, CH_2), 2.35 (с, 12Н, CH_3), 2.63-2.78 (м, 8Н, CH_2), 4.01-4.32 (м, 4Н, CH), 6.63

(с, 4Н, Ar-H), 7.25-7.34 (м, 8Н, Ar-H), 7.54-7.63 (м, 8Н, Ar-H), 8.05 (с, 8Н, OH), 8.57 (с, 4Н,

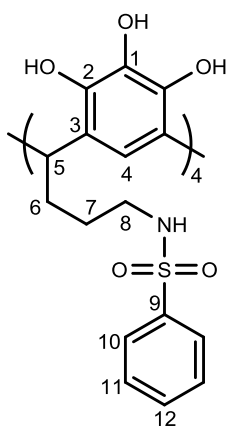
OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 21.41 (C^{13}), 28.44 (C^7), 30.47 (C^5), 33.78

(C^6), 43.18 (C^8), 113.73 (C^1), 124.56 (C^3), 126.88 (C^{11}), 129.99 (C^{10}), 133.29 (C^{12}), 138.23 (C^4),

140.04 (C^9), 142.88 (C^2). Найдено, (%): С, 58.19; Н, 5.67; N, 3.78; S, 9.01. Вычислено,

$\text{C}_{68}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{20}\text{S}_4$ (%): С, 58.44; Н, 5.48; N, 4.01; S, 9.18. Масс-спектр (MALDI): 1419 $[\text{M+Na}]^+$,

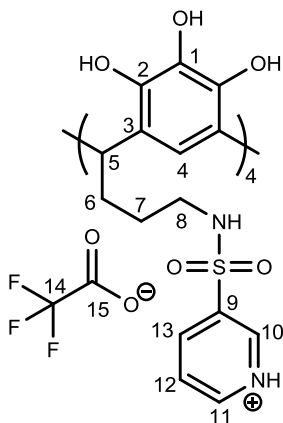
1435 $[\text{M+K}]^+$.



***N,N',N'',N'''*-((14,15,16,34,35,36,54,55,56,74,75,76-Додекагидрокси-1,3,5,7(1,3)-тетрабензолациклооктафан-2,4,6,8-тетраил)тетракис(пропан-3,1-диил))тетрабензолсульфонамид**

(123б). Получен по методу А. Выход (24%). Т. пл. 178-181°C.

Соотношение конформеров 1:1. ИК-спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1157, 1597, 2872, 2938, 3308. Конформер 1: спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.17-1.29 (м, 8H, CH_2), 1.82-1.93 (м, 8H, CH_2), 2.65-2.78 (м, 8H, CH_2), 4.05 (т, 4H, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 6.65 (с, 4H, Ar-H), 7.49-7.63 (м, 8H, Ar-H), 7.67-7.78 (м, 8H, Ar-H), 8.03 (с, 8H, OH), 8.57 (с, 4H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 23.98 (C^7), 28.22 (C^5), 31.25 (C^6), 42.99 (C^8), 113.67 (C^1), 124.55 (C^3), 126.74 (C^{11}), 129.54 (C^{10}), 132.55 (C^{12}), 132.62 (C^4), 139.92 (C^9), 141.02 (C^2). Конформер 2: спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.17-1.29 (м, 8H, CH_2), 1.98-2.06 (м, 8H, CH_2), 2.65-2.78 (м, 8H, CH_2), 4.12-4.29 (м, 4H, CH), 6.70 (с, 4H, Ar-H), 7.49-7.63 (м, 8H, Ar-H), 7.67-7.78 (м, 8H, Ar-H), 8.03 (с, 8H, OH), 8.57 (с, 4H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 24.03 (C^7), 28.47 (C^5), 31.25 (C^6), 43.19 (C^8), 113.73 (C^1), 125.17 (C^3), 126.81 (C^{11}), 129.54 (C^{10}), 132.62 (C^{12}), 133.30 (C^4), 140.04 (C^9), 141.10 (C^2). Найдено, (%): C, 58.19; H, 5.67; N, 3.78; S, 9.01. Вычислено, $\text{C}_{64}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_{20}\text{S}_4$ (%): C, 57.30; H, 5.11; N, 4.18; S, 9.56. Масс-спектр (MALDI): 1341 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1364 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1380 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



Трифторацетат

3,3',3'',3'''-((((6,8-бис(3-(гидросульфониламино)пропил)-14,15,16,34,35,36,54,55,56,74,75,76-додекагидрокси-1,3,5,7(1,3)-тетрабензолциклооктафан-2,4-диил)бис(пропан-3,1-диил))бис(азанедиил))бис(сульфонил))тетракис(пиридин-1-ия)

(123в). Получен по методу А - выход (80%), по методу Б - выход (56%). Т. пл. 170-172°C. Соотношение конформеров 1:1. ИК-спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1166, 1586, 2871, 2942, 3296. Конформер 1: спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.19-1.33 (м, 8H, CH_2), 1.83-1.97 (м, 8H, CH_2), 2.68-2.87 (м, 8H, CH_2), 4.05-4.15 (м, 4H, CH), 6.68 (с, 4H, Ar-H), 7.51-7.65 (м, 8H, Ar-H), 8.12 (с, 8H, OH), 8.77 (с, 4H, OH), 8.56-8.99 (м, 8H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 28.25 (C^7), 30.06 (C^5), 33.71 (C^6), 42.94 (C^8), 115.77 (C^1), 124.48 (кв, C^{14} , $^1J_{\text{CF}} = 289.4$ Гц), 133.27 (C^3), 134.99 (C^{12}), 137.46 (C^4), 140.22 (C^{10}), 140.72 (C^9), 141.91 (C^{13}), 147.35 (C^{11}), 153.15 (C^2), 158.85 (кв, C^{15} , $^2J_{\text{CF}} = 37.7$ Гц). Конформер 2: спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 1.19-1.33 (м, 8H, CH_2), 1.99-2.09 (м, 8H, CH_2), 2.68-2.87 (м, 8H, CH_2), 4.19-4.32 (м, 4H, CH), 6.71 (с, 4H, Ar-H), 7.51-7.65 (м, 8H, Ar-H), 8.12 (с, 8H, OH), 8.77 (с,

4H, OH), 8.56-8.99 (м, 8H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 28.56 (C^7), 30.51 (C^5), 34.26 (C^6), 43.19 (C^8), 115.77 (C^1), 124.72 (кв, C^{14} , $^1J_{\text{CF}} = 289.4$ Гц), 133.34 (C^3), 134.99 (C^{12}), 137.52 (C^4), 140.22 (C^{10}), 141.22 (C^9), 142.38 (C^{13}), 147.41 (C^{11}), 153.25 (C^2), 158.85 (кв, C^{15} , $^2J_{\text{CF}} = 37.7$ Гц). Найдено, (%): C, 45.12; H, 4.01; N, 6.09; S, 6.90. Вычислено, $\text{C}_{68}\text{H}_{68}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_{28}\text{S}_4$ (%): C, 45.33; H, 3.80; N, 6.22; S, 7.12. Масс-спектр (MALDI): 1349 $[\text{M}-4\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработан общий синтетический подход, позволяющий получать широкий круг неизвестных ранее азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксанта и диарилметана, основанный на новых каскадных реакциях *N*-функционализированных α -, β - и γ -аминоацеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами и фосфорсодержащими нуклеофилами.
2. Предложен универсальный метод синтеза замещённых пирролидинов, на основе кислотно-катализируемой реакции производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина, содержащих у атома азота электроноакцепторные заместители, с *C*- и *P*-нуклеофилами.
3. Обнаружена новая реакция ацеталей, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном, позволяющая в одну стадию, региоселективно получать конденсированные производные пиридина – 2,3-дизамещённые хинолины и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-оны.
4. Обнаружена новая каскадная реакция *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-или)-иминов осуществляемая в кислой среде с образованием солей 3-арилиден-1-пирролиния. Показано, что соли 3-арилиден-1-пирролиния реагируют с фенолами, кетонами, гидроксинафтохинонами, гетероциклическими соединениями, с образованием неизвестных ранее 3-арилиденпирролидинов.
5. Разработан метод синтеза новых циклических мочевинов – производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она, на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с *C*-нуклеофилами (фенолы и гетероциклические соединения).
6. Разработан одностадийный метод синтеза новых функционализированных дибензоксантов и ди(гет)арилметанов на основе кислотно-катализируемой реакции производных α -, β - и γ -аминоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями. Этот подход существенно расширяет круг получаемых производных дибензоксанта и ди(гет)арилметана благодаря возможностью варьирования нуклеофила и заместителей у атома азота.

7. Обнаружена новая реакция 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов, сопровождающаяся раскрытием гетероцикла, с фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты, что приводит к неописанным ранее дибензоксантенам, диарилбутанам и каликс[4]резорцинам. Установлено, что на направление реакции основную роль оказывает количество используемой кислоты.
8. Установлено, что производные дибензоксантена и диарилбутана проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении раковых клеточных линий (M-HeLa; HuTu 80) человека. Активность некоторых соединений сопоставима, а в некоторых случаях значительно превышает препарат сравнения Доксорубицин. Выявлено соединение-лидер с полулетальной дозой 1.9 μ M и индексом селективности 73.

Дальнейшее развитие представленной в диссертационной работе стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантена и диарилметана, открывает широкие возможности для получения новых типов структур, обладающих практически полезными свойствами, в том числе биологически активных агентов. Полученные в ходе исследования данные открывают несколько возможных перспективных направлений дальнейшего развития предложенной стратегии. В частности, с учетом большого числа биологически активных соединений среди производных пирролидина (в том числе и полученных в ходе настоящего исследования), а также хорошо известном влиянии конфигурации хиральных центров на биологические свойства молекул, весьма актуальной задачей является дальнейшее развитие представленных подходов с целью создания стереоселективных методов синтеза целевых гетероциклических соединений. Не менее важным направлением дальнейших исследований, представляющим интерес не только с практической, но и с фундаментальной точки зрения, является расширение обнаруженных химических трансформаций на новые типы нуклеофильных субстратов и функционализированных ацеталей. Наконец, направлением, представляющим наибольший интерес с практической точки зрения, является дальнейшая модификация и оптимизация структуры соединения-лидера с целью увеличения его цитотоксичности в отношении опухолевых клеточных линий и дальнейшего повышения селективности действия («hit-to-lead optimization»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Baumann, M. An Overview of the Key Routes to the Best Selling 5-Membered Ring Heterocyclic Pharmaceuticals / M. Baumann, I.R. Baxendale, S. V Ley, N. Nikbin // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. - 2011. - V.7. - P.442–495.
- [2] Haria, M. Levetiracetam / M. Haria, J.A. Balfour // *CNS Drugs*. - 1997. - V.7, № 2. - P.159–164.
- [3] Łowicki, D. Tandem Construction of Biological Relevant Aliphatic 5-Membered N-Heterocycles / D. Łowicki, P. Przybylski // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2022. - V.235. - e114303.
- [4] Li Petri, G. Pyrrolidine in Drug Discovery: A Versatile Scaffold for Novel Biologically Active Compounds / G. Li Petri, M.V. Raimondi, V. Spanò, R. Holl, P. Barraja, A. Montalbano // *Topics in Current Chemistry*. - 2021. - V.379, № 34. - P.1–46.
- [5] Bhat, A.A. Pyrrolidine Derivatives as Anti-diabetic Agents: Current Status and Future Prospects / A.A. Bhat, N. Tandon, R. Tandon // *ChemistrySelect*. - 2022. - V.7. - e202103757.
- [6] Jeelan Basha, N. Therapeutic Potential of Pyrrole and Pyrrolidine Analogs: An Update / N. Jeelan Basha, S.M. Basavarajaiah, K. Shyamsunder // *Molecular Diversity*. - 2022. - V.26, № 5. - P.2915–2937.
- [7] Olivier, W.J. Synthesis of Pyrrolidine and γ -Lactam Containing Natural Products and Related Compounds from Pyrrole Scaffolds / W.J. Olivier, J.A. Smith, A.C. Bissember // *The Chemical Record*. - 2022. - V.22. - e202100277.
- [8] Fu, K.P. Azlocillin and Mezlocillin: New Ureido Penicillins / K.P. Fu, H.C. Neu // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 1978. - V.13, № 6. - P.930–938.
- [9] Drusano, G.L. The Acylampicillins: Mezlocillin, Piperacillin, and Azlocillin / G.L. Drusano, S.C. Schimpff, W.L. Hewitt // *Clinical Infectious Diseases*. - 1984. - V.6, № 1. - P.13–32.
- [10] Yamamoto, D. Molecular Mechanism of Imidapril for Cardiovascular Protection via Inhibition of MMP-9 / D. Yamamoto, S. Takai, D. Jin, S. Inagaki, K. Tanaka, M. Miyazaki // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2007. - V.43, № 6. - P.670–676.
- [11] Lewis, R. Sertindole for Schizophrenia / R. Lewis, A.-M. Bagnall, M. Leitner // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2005. - V., № 3. - P.1–93.
- [12] Hurst, M. Lopinavir / M. Hurst, D. Faulds // *Drugs*. - 2000. - V.60, № 6. - P.1371–1379.
- [13] Cvetkovic, R.S. Lopinavir/Ritonavir / R.S. Cvetkovic, K.L. Goa // *Drugs*. - 2003. - V.63,

- [14] Shuter, J. Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of HIV-1 Infection: A Review / J. Shuter // Therapeutics and Clinical Risk Management. - 2008. - V. 4. - P.1023–1033.
- [15] Fujimoto, T. Discovery of a Tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-One Derivative (TAK-442) as a Potent, Selective, and Orally Active Factor Xa Inhibitor / T. Fujimoto, Y. Imaeda, N. Konishi, K. Hiroe, M. Kawamura, G.P. Textor, K. Aertgeerts, K. Kubo // Journal of Medicinal Chemistry. - 2010. - V.53, № 9. - P.3517–3531.
- [16] Banerji, A. Diphenhydramine versus Nonsedating Antihistamines for Acute Allergic Reactions: A Literature Review / A. Banerji, A.A. Long, C.A. Camargo // Allergy and Asthma Proceedings. - 2007. - V.28, № 4. - P.418–426.
- [17] Haynes, B. The Pharmacology of Letrozole / B. Haynes, M. Dowsett, W. Miller, J. Dixon, A. Bhatnagar // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. - 2003. - V.87, № 1. - P.35–45.
- [18] Buzdar, A.U. An Overview of the Pharmacology and Pharmacokinetics of the Newer Generation Aromatase Inhibitors Anastrozole, Letrozole, and Exemestane / A.U. Buzdar, J.F.R. Robertson, W. Eiermann, J. Nabholz // Cancer. - 2002. - V.95, № 9. - P.2006–2016.
- [19] O'Hagan, D. Pyrrole, Pyrrolidine, Pyridine, Piperidine and Tropane Alkaloids (1998 to 1999) / D. O'Hagan // Natural Product Reports. - 2000. - V.17, № 5. - P.435–446.
- [20] Islam, M.T. Pyrrolidine Alkaloids and Their Promises in Pharmacotherapy / M.T. Islam, M.S. Mubarak // Advances in Traditional Medicine. - 2020. - V.20, № 1. - P.13–22.
- [21] Bourlière, M. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection / M. Bourlière, S.C. Gordon, S.L. Flamm, C.L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, N. Ravendhran, J.M. Vierling, T.T. Tran, S. Pianko, M.B. Bansal, V. de Ledinghen, R.H. Hyland, L.M. Stamm, H. Dvory-Sobol, E. Svarovskaia, J. Zhang, K.C. Huang, G.M. Subramanian, D.M. Brainard, J.G. McHutchison, E.C. Verna, P. Buggisch, C.S. Landis, Z.H. Younes, M.P. Curry, S.I. Strasser, E.R. Schiff, K.R. Reddy, M.P. Manns, K. V. Kowdley, S. Zeuzem // New England Journal of Medicine. - 2017. - V.376, № 22. - P.2134–2146.
- [22] Smith, M.A. Daclatasvir / M.A. Smith, R.E. Regal, R.A. Mohammad // Annals of Pharmacotherapy. - 2016. - V.50, № 1. - P.39–46.
- [23] Byrd, J.C. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / J.C. Byrd, B. Harrington, S. O'Brien, J.A. Jones, A. Schuh, S. Devereux, J. Chaves, W.G. Wierda, F.T. Awan, J.R. Brown, P. Hillmen, D.M. Stephens, P. Ghia, J.C. Barrientos,

- J.M. Pagel, J. Woyach, D. Johnson, J. Huang, X. Wang, A. Kaptein, B.J. Lannutti, T. Covey, M. Fardis, J. McGreivy, A. Hamdy, W. Rothbaum, R. Izumi, T.G. Diacovo, A.J. Johnson, R.R. Furman // *New England Journal of Medicine*. - 2016. - V.374, № 4. - P.323–332.
- [24] Drilon, A. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children / A. Drilon, T.W. Laetsch, S. Kummar, S.G. DuBois, U.N. Lassen, G.D. Demetri, M. Nathenson, R.C. Doebele, A.F. Farago, A.S. Pappo, B. Turpin, A. Dowlati, M.S. Brose, L. Mascarenhas, N. Federman, J. Berlin, W.S. El-Deiry, C. Baik, J. Deeken, V. Boni, R. Nagasubramanian, M. Taylor, E.R. Rudzinski, F. Meric-Bernstam, D.P.S. Sohal, P.C. Ma, L.E. Raez, J.F. Hechtman, R. Benayed, M. Ladanyi, B.B. Tuch, K. Ebata, S. Cruickshank, N.C. Ku, M.C. Cox, D.S. Hawkins, D.S. Hong, D.M. Hyman // *New England Journal of Medicine*. - 2018. - V.378, № 8. - P.731–739.
- [25] He, J. Iron Nanoparticles Embedded in Graphitic Carbon Matrix as Heterogeneous Catalysts for the Oxidative C–N Coupling of Aromatic N–H Compounds and Amides / J. He, A. Dhakshinamoorthy, A. Primo, H. Garcia // *ChemCatChem*. - 2017. - V.9, № 15. - P.3003–3012.
- [26] Dian, L. Transition Metal-Free Oxidative Cross-Coupling C(Sp₂)-C(Sp₃) Bond Formation: Regioselective C-3 Alkylation of Coumarins with Tertiary Amines / L. Dian, D. Zhang-Negrerie, Y. Du // *Advanced Synthesis & Catalysis*. - 2017. - V.359, № 18. - P.3090–3094.
- [27] Panda, S. Synthesis and Utility of Dihydropyridine Boronic Esters / S. Panda, A. Coffin, Q.N. Nguyen, D.J. Tantillo, J.M. Ready // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2016. - V.55, № 6. - P.2205–2209.
- [28] Xie, J. Photoredox-Controlled Mono- and Di-Multifluoroarylation of C(Sp₃)-H Bonds with Aryl Fluorides / J. Xie, M. Rudolph, F. Rominger, A.S.K. Hashmi // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2017. - V.56, № 25. - P.7266–7270.
- [29] Kamijo, S. Synthesis of Alkylated Pyrimidines via Photoinduced Coupling Using Benzophenone as a Mediator / S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - V.82, № 5. - P.2664–2671.
- [30] Vega, J.A. Continuous Flow α -Arylation of N,N -Dialkylhydrazones under Visible-Light Photoredox Catalysis / J.A. Vega, J.M. Alonso, G. Méndez, M. Ciordia, F. Delgado, A.A. Trabanco // *Organic Letters*. - 2017. - V.19, № 4. - P.938–941.
- [31] Ahneman, D.T. C–H Functionalization of Amines with Aryl Halides by Nickel-Photoredox Catalysis / D.T. Ahneman, A.G. Doyle // *Chemical Science*. - 2016. - V.7, №

12. - P.7002–7006.

- [32] Shih, Y.-C. Identification of Reactive Intermediates for the Decarbonylative Reaction of 1-Alkylprolines / Y.-C. Shih, J.-S. Wang, C.-C. Hsu, P.-H. Tsai, T.-C. Chien // *Synlett.* - 2016. - V.27, № 20. - P.2841–2845.
- [33] Cheng, W.-M. Photoredox/Brønsted Acid Co-Catalysis Enabling Decarboxylative Coupling of Amino Acid and Peptide Redox-Active Esters with N-Heteroarenes / W.-M. Cheng, R. Shang, Y. Fu // *ACS Catalysis.* - 2017. - V.7, № 1. - P.907–911.
- [34] Bi, H.-P. A Novel Iron-Catalyzed Decarboxylative Csp³–Csp² Coupling of Proline Derivatives and Naphthol / H.-P. Bi, W.-W. Chen, Y.-M. Liang, C.-J. Li // *Organic Letters.* - 2009. - V.11, № 15. - P.3246–3249.
- [35] Bi, H.-P. The Copper-Catalyzed Decarboxylative Coupling of the Sp³-Hybridized Carbon Atoms of α -Amino Acids / H.-P. Bi, L. Zhao, Y.-M. Liang, C.-J. Li // *Angewandte Chemie International Edition.* - 2009. - V.48, № 4. - P.792–795.
- [36] Zhang, C. Nontraditional Reactions of Azomethine Ylides: Decarboxylative Three-Component Couplings of α -Amino Acids / C. Zhang, D. Seidel // *Journal of the American Chemical Society.* - 2010. - V.132, № 6. - P.1798–1799.
- [37] Chen, W. Redox-Neutral α -Arylation of Amines / W. Chen, R.G. Wilde, D. Seidel // *Organic Letters.* - 2014. - V.16, № 3. - P.730–732.
- [38] Shih, Y.-C. Biomimetic Approach toward the Total Synthesis of Rac -2-(Acylmethylene)Pyrrolidine Alkaloids / Y.-C. Shih, P.-H. Tsai, C.-C. Hsu, C.-W. Chang, Y. Jhong, Y.-C. Chen, T.-C. Chien // *The Journal of Organic Chemistry.* - 2015. - V.80, № 13. - P.6669–6678.
- [39] Spangler, J.E. α -Arylation of Saturated Azacycles and N-Methylamines via Palladium(II)-Catalyzed C(Sp³)–H Coupling / J.E. Spangler, Y. Kobayashi, P. Verma, D.-H. Wang, J.-Q. Yu // *Journal of the American Chemical Society.* - 2015. - V.137, № 37. - P.11876–11879.
- [40] Pastine, S.J. Sp³C–H Bond Arylation Directed by Amidine Protecting Group: α -Arylation of Pyrrolidines and Piperidines / S.J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames // *Journal of the American Chemical Society.* - 2006. - V.128, № 44. - P.14220–14221.
- [41] Sarkar, S. De. Ruthenium(II) Biscarboxylate-Catalyzed Borylations of C(Sp²)–H and C(Sp³)–H Bonds / S. De Sarkar, N.Y.P. Kumar, L. Ackermann // *Chemistry - A European Journal.* - 2017. - V.23, № 1. - P.84–87.
- [42] Bosset, C. Minisci-Photoredox-Mediated α -Heteroarylation of N-Protected Secondary Amines: Remarkable Selectivity of Azetidines / C. Bosset, H. Beucher, G. Bretel, E.

- Pasquier, L. Queguiner, C. Henry, A. Vos, J.P. Edwards, L. Meerpoel, D. Berthelot // *Organic Letters*. - 2018. - V.20, № 19. - P.6003–6006.
- [43] Deng, X. Copper-Catalyzed Cross-Dehydrogenative *N*-Coupling of NH-1,2,3-Triazoles with *N,N*-Dialkylamides: *N*-Amidoalkylation of NH-1,2,3-Triazoles / X. Deng, X. Lei, G. Nie, L. Jia, Y. Li, Y. Chen // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - V.82, № 12. - P.6163–6171.
- [44] Wu, J. Electro-Oxidative C(Sp₃)–H Amination of Azoles via Intermolecular Oxidative C(Sp₃)–H/N–H Cross-Coupling / J. Wu, Y. Zhou, Y. Zhou, C.-W. Chiang, A. Lei // *ACS Catalysis*. - 2017. - V.7, № 12. - P.8320–8323.
- [45] Campos, K.R. Enantioselective, Palladium-Catalyzed α -Arylation of *N*-Boc-Pyrrolidine / K.R. Campos, A. Klapars, J.H. Waldman, P.G. Dormer, C. Chen // *Journal of the American Chemical Society*. - 2006. - V.128, № 11. - P.3538–3539.
- [46] Cordier, C.J. Enantioconvergent Cross-Couplings of Racemic Alkylmetal Reagents with Unactivated Secondary Alkyl Electrophiles: Catalytic Asymmetric Negishi α -Alkylations of *N*-Boc-Pyrrolidine / C.J. Cordier, R.J. Lundgren, G.C. Fu // *Journal of the American Chemical Society*. - 2013. - V.135, № 30. - P.10946–10949.
- [47] Le, C. Selective Sp³C–H Alkylation via Polarity-Match-Based Cross-Coupling / C. Le, Y. Liang, R.W. Evans, X. Li, D.W.C. MacMillan // *Nature*. - 2017. - V.547, № 7661. - P.79–83.
- [48] Shaw, M.H. Native Functionality in Triple Catalytic Cross-Coupling: Sp³C–H Bonds as Latent Nucleophiles / M.H. Shaw, V.W. Shurtleff, J.A. Terrett, J.D. Cuthbertson, D.W.C. MacMillan // *Science*. - 2016. - V.352, № 6291. - P.1304–1308.
- [49] McNally, A. Discovery of an α -Amino C–H Arylation Reaction Using the Strategy of Accelerated Serendipity / A. McNally, C.K. Prier, D.W.C. MacMillan // *Science*. - 2011. - V.334, № 6059. - P.1114–1117.
- [50] Dong, J. Photoredox-Mediated Direct Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroarenes and Amines / J. Dong, Q. Xia, X. Lv, C. Yan, H. Song, Y. Liu, Q. Wang // *Organic Letters*. - 2018. - V.20, № 18. - P.5661–5665.
- [51] Okugawa, N. Introduction of Quinolines and Isoquinolines onto Nonactivated α -C–H Bond of Tertiary Amides through a Radical Pathway / N. Okugawa, K. Moriyama, H. Togo // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - V.82, № 1. - P.170–178.
- [52] Lipp, A. Light Induced C–C Coupling of 2-Chlorobenzazoles with Carbamates, Alcohols, and Ethers / A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2016. - V.81, № 11. - P.4890–4897.

- [53] Ueno, R. Tert -Butoxy-Radical-Promoted α -Arylation of Alkylamines with Aryl Halides / R. Ueno, Y. Ikeda, E. Shirakawa // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - V.2017, № 28. - P.4188–4193.
- [54] Pandey, G. Construction of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides / G. Pandey, P. Banerjee, S.R. Gadre // *Chemical Reviews*. - 2006. - V.106, № 11. - P.4484–4517.
- [55] Coldham, I. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides / I. Coldham, R. Hufton // *Chemical Reviews*. - 2005. - V.105, № 7. - P.2765–2810.
- [56] Cardoso, A.L. Aziridines in Formal [3+2] Cycloadditions: Synthesis of Five-Membered Heterocycles / A.L. Cardoso, T.M.V.D. Pinho e Melo // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2012. - V., № 33. - P.6479–6501.
- [57] Smolobochkin, A.V. Synthesis of 1-Sulfonylpyrrolidines via Cycloaddition Reactions / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, E.A. Muraveva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Current Organic Chemistry*. - 2018. - V.22, № 21. - P.2085–2094.
- [58] Kudryavtsev, K.V. Synthesis of Novel Bridged Dinitrogen Heterocycles and Their Evaluation as Potential Fragments for the Design of Biologically Active Compounds / K. V. Kudryavtsev, D.A. Shulga, V.I. Chupakhin, E.I. Sinauridze, F.I. Ataullakhanov, S.Z. Vatsadze // *Tetrahedron*. - 2014. - V.70, № 43. - P.7854–7864.
- [59] Kudryavtsev, K. V. Highly Diastereoselective Synthesis of Chimeras of Proline and Glutamate / K. V. Kudryavtsev, M.Y. Tsentalovich, A.S. Yegorov, E.L. Kolychev // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. - 2006. - V.43, № 6. - P.1461–1466.
- [60] Kudryavtsev, K.V. Stereoselective Synthesis of Functional Derivatives of 2-(2-Carboxyethyl)Pyrrolidine-2-Carboxylic Acid / K.V. Kudryavtsev, N.V. Nukolova, O.V. Kokoreva, E.S. Smolin // *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2006. - V.42, № 3. - P.412–422.
- [61] Kudryavtsev, K. V. Probing of the Cis-5-Phenyl Proline Scaffold as a Platform for the Synthesis of Mechanism-Based Inhibitors of the Staphylococcus Aureus Sortase SrtA Isoform / K. V. Kudryavtsev, M.L. Bentley, D.G. McCafferty // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2009. - V.17, № 7. - P.2886–2893.
- [62] López-Pérez, A. The Phenylsulfonyl Group as a Temporal Regiochemical Controller in the Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides / A. López-Pérez, J. Adrio, J.C. Carretero // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2009. - V.48, № 2. - P.340–343.
- [63] Ray, S.K. (R)-DM-SEGPHOS–Ag(I)-Catalyzed Enantioselective Synthesis of

- Pyrrolidines and Pyrrolizidines via (1,3)- and Double (1,3)-Dipolar Cycloaddition Reactions / S.K. Ray, R.G. Biswas, A. Suneja, M.M. Sadhu, V.K. Singh // The Journal of Organic Chemistry. - 2018. - V.83, № 4. - P.2293–2308.
- [64] Chaulagain, M.R. A Diastereoselective Three-Component Coupling Approach to Highly Substituted Pyrrolidines / M.R. Chaulagain, Z.D. Aron // The Journal of Organic Chemistry. - 2010. - V.75, № 23. - P.8271–8274.
- [65] Chaulagain, M.R. Diastereo- and Enantioselective Three-Component Coupling Approach to Highly Substituted Pyrrolidines / M.R. Chaulagain, A.E. Felten, K. Gilbert, Z.D. Aron // The Journal of Organic Chemistry. - 2013. - V.78, № 18. - P.9471–9476.
- [66] Dondas, H.A. XYZH Systems as Potential 1,3-Dipoles. Part 62: 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Metallo-Azomethine Ylides Derived from α -Iminophosphonates / H.A. Dondas, Y. Durust, R. Grigg, M.J. Slater, M.A.B. Sarker // Tetrahedron. - 2005. - V.61, № 45. - P.10667–10682.
- [67] Ahari, M. Access to Optically Pure Nitrogen Heterocycles Based on Hydrozirconation of Unsaturated Secondary Amines / M. Ahari, A. Joosten, J.-L. Vasse, J. Szymoniak // Synthesis. - 2008. № 1. - P.61–68.
- [68] Delaye, P.-O. A Straightforward Access to Pyrrolidine-Based Ligands for Asymmetric Synthesis / P.-O. Delaye, M. Ahari, J.-L. Vasse, J. Szymoniak // Tetrahedron: Asymmetry. - 2010. - V.21, № 20. - P.2505–2511.
- [69] Vasse, J.-L. Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines from *N*-Allyl Oxazolidines via Hydrozirconation–Cyclization / J.-L. Vasse, A. Joosten, C. Denhez, J. Szymoniak // Organic Letters. - 2005. - V.7, № 22. - P.4887–4889.
- [70] Drège, E. Microwave-Assisted Telescoped Cross Metathesis-Ring Closing Aza-Michael Reaction Sequence: Step-Economical Access to Nicotine–Lobeline Hybrid Analogues / E. Drège, J. Oko, P.-E. Venot, N. Gigant, D. Joseph // RSC Advances. - 2015. - V.5, № 117. - P.96720–96724.
- [71] Craven, P. Design, Synthesis and Decoration of Molecular Scaffolds for Exploitation in the Production of Alkaloid-like Libraries / P. Craven, A. Aimon, M. Dow, N. Fleury-Bregeot, R. Guilleux, R. Morgentin, D. Roche, T. Kalliokoski, R. Foster, S.P. Marsden, A. Nelson // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2015. - V.23, № 11. - P.2629–2635.
- [72] Hama Salih, M.A. γ -Lactams and Furan Bispyrrolidines via Iodine Mediated Cyclisation of Homoallylamines / M.A. Hama Salih, L. Male, N. Spencer, J.S. Fossey // Organic Chemistry Frontiers. - 2015. - V.2, № 11. - P.1445–1449.
- [73] Swango, J.H. A Novel Enantioselective Synthesis of (S)-(-)- And (R)-(+)-Nornicotine via

- Alkylation of a Chiral 2-Hydroxy-3-Pinanone Ketimine Template / J.H. Swango, B.S. Bhatti, M.M. Qureshi, P.A. Crooks // *Chirality*. - 1999. - V.11, № 4. - P.316–318.
- [74] Qian, X. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Generation and Asymmetric Allylation of α -Imino Anions / X. Qian, P. Ji, C. He, J.-O. Zirimwabagabo, M.M. Archibald, A.A. Yeagley, J.J. Chruma // *Organic Letters*. - 2014. - V.16, № 19. - P.5228–5231.
- [75] Alexakis, A. A New Efficient Synthesis of (R,R)-2,2'-Bipyrrolidine: An Interesting Chiral 1,2-Diamine With C₂ Symmetry / A. Alexakis, A. Tomassini, C. Chouillet, S. Roland, P. Mangeney, G. Bernardinelli // *Angewandte Chemie*. - 2000. - V.112, № 22. - P.4259–4261.
- [76] Ma, Y. Highly Active Asymmetric Diels–Alder Reactions Catalyzed by C₂-Symmetric Bipyrrolidines: Catalyst Recycling in Water Medium and Insight into the Catalytic Mode / Y. Ma, S. Jin, Y. Kan, Y.J. Zhang, W. Zhang // *Tetrahedron*. - 2010. - V.66, № 21. - P.3849–3854.
- [77] Huang, K. Highly Enantioselective Borane Reduction of Heteroaryl and Heterocyclic Ketoxime Ethers Catalyzed by Novel Spiroborate Ester Derived from Diphenylvalinol: Application to the Synthesis of Nicotine Analogues / K. Huang, F.G. Merced, M. Ortiz-Marciales, H.J. Meléndez, W. Correa, M. De Jesús // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2008. - V.73, № 11. - P.4017–4026.
- [78] Márquez, F. Studies on the Diastereoselective Allylation of Aldehydes with Enantiopure 2-Sulfinylallyl Building Blocks / F. Márquez, A. Llebaria, A. Delgado // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 2001. - V.12, № 11. - P.1625–1634.
- [79] Vemula, R.A. New, Short, and Stereocontrolled Synthesis of C₂-Symmetric 1,2-Diamines / R. Vemula, N.C. Wilde, R. Goreti, E.J. Corey // *Organic Letters*. - 2017. - V.19, № 14. - P.3883–3886.
- [80] Kotsuki, H. New Convenient, Enantiospecific Synthesis of (S,S)- and (R,R)-2,2'-Bipyrrolidine Derivatives / H. Kotsuki, H. Kuzume, T. Gohda, M. Fukuhara, M. Ochi, T. Oishi, M. Hirama, M. Shiro // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 1995. - V.6, № 9. - P.2227–2236.
- [81] Gresser, M.J. A New Strategy for the Stereoselective Synthesis of 2,2'-Bipyrrolidines / M.J. Gresser, P.A. Keller, S.M. Wales // *Tetrahedron Letters*. - 2009. - V.50, № 34. - P.4899–4902.
- [82] Song, X.-N. Short Asymmetric Synthesis of (S,S)-PDP Using l-Prolinol Derivative as Economic Starting Material / X.-N. Song, Z.-J. Yao // *Tetrahedron*. - 2010. - V.66, № 14. - P.2589–2593.

- [83] Komnatnyy, V.V. Synthesis of Substituted γ - and δ -Lactams through Mannich-Type Reactions of Solid-Supported N -Acyliminium Ions / V.V. Komnatnyy, K.M. Taveras, N.S. Nandurkar, S.T. Le Quement, M. Givskov, T.E. Nielsen // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2015. № 16. - P.3524–3530.
- [84] Ivanov, K.L. Ring Opening of Donor-Acceptor Cyclopropanes with the Azide Ion: A Tool for Construction of N-Heterocycles / K.L. Ivanov, E. V. Villemson, E.M. Budynina, O.A. Ivanova, I. V. Trushkov, M.Y. Melnikov // *Chemistry - A European Journal*. - 2015. - V.21, № 13. - P.4975–4987.
- [85] Pavlova, A.S. Domino Staudinger/ Aza-Wittig/Mannich Reaction: An Approach to Diversity of Di- and Tetrahydropyrrole Scaffolds / A.S. Pavlova, O.A. Ivanova, A.O. Chagarovskiy, N.S. Stebunov, N. V. Orlov, A.N. Shumsky, E.M. Budynina, V.B. Rybakov, I. V. Trushkov // *Chemistry - A European Journal*. - 2016. - V.22, № 50. - P.17967–17971.
- [86] Jaehne, A. Effects of Nicotine on Sleep during Consumption, Withdrawal and Replacement Therapy / A. Jaehne, B. Loessl, Z. Bárkai, D. Riemann, M. Hornyak // *Sleep Medicine Reviews*. - 2009. - V.13, № 5. - P.363–377.
- [87] Domino, E.F. The Nicotine Content of Common Vegetables / E.F. Domino, E. Hornbach, T. Demana // *New England Journal of Medicine*. - 1993. - V.329, № 6. - P.437–437.
- [88] Majdi, A. Revisiting Nicotine's Role in the Ageing Brain and Cognitive Impairment / A. Majdi, F. Kamari, M.S. Vafaei, S. Sadigh-Eteghad // *Reviews in the Neurosciences*. - 2017. - V.28, № 7.
- [89] Quik, M. Nicotine and Parkinson's Disease: Implications for Therapy / M. Quik, K. O'Leary, C.M. Tanner // *Movement Disorders*. - 2008. - V.23, № 12. - P.1641–1652.
- [90] Cardinale, A. Nicotine: Specific Role in Angiogenesis, Proliferation and Apoptosis / A. Cardinale, C. Nastrucci, A. Cesario, P. Russo // *Critical Reviews in Toxicology*. - 2012. - V.42, № 1. - P.68–89.
- [91] Spangenberg, T. Hydroformylation of Homoallylic Azides: A Rapid Approach toward Alkaloids / T. Spangenberg, B. Breit, A. Mann // *Organic Letters*. - 2009. - V.11, № 2. - P.261–264.
- [92] Shing, K.-P. N-Heterocyclic Carbene Iron(III) Porphyrin-Catalyzed Intramolecular C(Sp³)-H Amination of Alkyl Azides / K.-P. Shing, Y. Liu, B. Cao, X.-Y. Chang, T. You, C.-M. Che // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2018. - V.57, № 37. - P.11947–11951.
- [93] Wang, L. Gram-Scale Stereoselective Synthesis of next Generation of Trk Inhibitor

- LOXO-195 / L. Wang, D. Zhang, Z. Luo, J. Feng, W. Liao, J. Li, J. Wang // *Tetrahedron Letters*. - 2022. - V.104. - e154019.
- [94] Zhang, W.-Y. Process Development and Scale-up of Fully Synthetic Tetracycline TP-2758: A Potent Antibacterial Agent with Excellent Oral Bioavailability / W.-Y. Zhang, C. Sun, D. Hunt, M. He, Y. Deng, Z. Zhu, C.-L. Chen, C.E. Katz, J. Niu, P.C. Hogan, X.-Y. Xiao, N. Dunwoody, M. Ronn // *Organic Process Research & Development*. - 2016. - V.20, № 2. - P.284–296.
- [95] Deng, Y. Heterocyclyl Tetracyclines. 1,7-Trifluoromethyl-8-Pyrrolidinyltetracyclines: Potent, Broad Spectrum Antibacterial Agents with Enhanced Activity against *Pseudomonas Aeruginosa* / Y. Deng, C. Sun, D.K. Hunt, C. Fyfe, C.-L. Chen, T.H. Grossman, J.A. Sutcliffe, X.-Y. Xiao // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2017. - V.60, № 6. - P.2498–2512.
- [96] Marriner, G.A. An Improved Synthesis of (±)-*N'*-Nitrosonornicotine 5'-Acetate / G.A. Marriner, S.M. Kerwin // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2009. - V.74, № 7. - P.2891–2892.
- [97] Ma, X.-Y. Concise and Efficient Syntheses of Methyl 4-(1-Methylpyrrolidin-2-Yl)-3-Oxobutanoate and Hygrine / X.-Y. Ma, J.-P. Huang, J. Yang, X. Liu, X. Hu, S.-X. Huang // *Canadian Journal of Chemistry*. - 2020. - V.98, № 4. - P.191–193.
- [98] Lacharity, J.J. Concise Synthesis of (+)-[¹³C4]-Anatoxin a by Dynamic Kinetic Resolution of a Cyclic Iminium Ion / J.J. Lacharity, A.K. Mailyan, K.Y. Chen, A. Zakarian // *Angewandte Chemie*. - 2020. - V.132, № 28. - P.11460–11464.
- [99] Mazzini, S. Synthesis and Investigation of the G-Quadruplex Binding Properties of Kynurenic Acid Derivatives with a Dihydroimidazoquinoline-3,5-Dione Core / S. Mazzini, S. Princiotto, L. Musso, D. Passarella, G.L. Beretta, P. Perego, S. Dallavalle // *Molecules*. - 2022. - V.27, № 9. - P.e2791.
- [100] Cincinelli, R. 4-Quinolone Fused Heterocyclic Ring Systems by Intramolecular Reactions of 4-Quinolone-2-Carboxamides / R. Cincinelli, L. Musso, G. Beretta, S. Dallavalle // *Tetrahedron*. - 2014. - V.70, № 52. - P.9797–9804.
- [101] Tolmachova, N.A. Synthesis of New Fluorinated Proline Analogues from Polyfluoroalkyl β-Ketoacetals and Ethyl Isocyanoacetate / N.A. Tolmachova, I.S. Kondratov, V.G. Dolovanyuk, S.O. Pridma, A.V. Chernykh, C.G. Daniliuc, G. Haufe // *Chemical Communications*. - 2018. - V.54, № 69. - P.9683–9686.
- [102] Kennedy, S. Superacid-Promoted Synthesis of Indolizidine Derivatives / S. Kennedy, A. Kethe, A. Qarah, D.A. Klumpp // *Tetrahedron Letters*. - 2018. - V.59, № 20. - P.1932–

1935.

- [103] Qarah, A. Cyclizations of *N*-Carbamoyl and *N*-Thiocarbamoyl Iminium Ions Leading to Ring-Fused Heterocycles / A. Qarah, D.A. Klumpp // *Tetrahedron Letters*. - 2016. - V.57, № 43. - P.4788–4790.
- [104] Khoroshunova, Y. V. Synthesis of 1-Azaspiro[4.4]Nonan-1-Oxyls via Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition / Y. V. Khoroshunova, D.A. Morozov, A.I. Taratayko, P.D. Gladkikh, Y.I. Glazachev, I.A. Kirilyuk // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. - 2019. - V.15. - P.2036–2042.
- [105] Liu, T. Diversity-Oriented Synthesis of Heterocycles: Al(OTf)₃-Promoted Cascade Cyclization and Ionic Hydrogenation / T. Liu, W. Jia, Q. Xi, Y. Chen, X. Wang, D. Yin // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2018. - V.83, № 3. - P.1387–1393.
- [106] Winblad, B. Piracetam: A Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses / B. Winblad // *CNS Drug Reviews*. - 2006. - V.11, № 2. - P.169–182.
- [107] Luescher, M.U. SnAP-EX Reagents for the Synthesis of Exocyclic 3-Amino- and 3-Alkoxy pyrrolidines and Piperidines from Aldehydes / M.U. Luescher, J.W. Bode // *Organic Letters*. - 2016. - V.18, № 11. - P.2652–2655.
- [108] Pelletier, S.M.-C. Nitro-Mannich/Lactamization Cascades for the Direct Stereoselective Synthesis of Pyrrolidin-2-Ones / S.M.-C. Pelletier, P.C. Ray, D.J. Dixon // *Organic Letters*. - 2009. - V.11, № 20. - P.4512–4515.
- [109] De Lucca, G.V. Nonsymmetric P2/P2' Cyclic Urea HIV Protease Inhibitors. Structure–Activity Relationship, Bioavailability, and Resistance Profile of Monoindazole-Substituted P2 Analogues / G.V. De Lucca, U.T. Kim, J. Liang, B. Cordova, R.M. Klabe, S. Garber, L.T. Bacheler, G.N. Lam, M.R. Wright, K.A. Logue, S. Erickson-Viitanen, S.S. Ko, G.L. Trainor // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1998. - V.41, № 13. - P.2411–2423.
- [110] De Lucca, G.V. Stereospecific, Stereoselective Rearrangement of Hexahydro-1,3-Diazepin-2-Ones to Tetrahydropyrimidin-2-Ones and Imidazolidin-2-Ones, a Useful Route for the Synthesis of HIV Protease Inhibitors / G.V. De Lucca // *The Journal of Organic Chemistry*. - 1998. - V.63, № 14. - P.4755–4766.
- [111] De Lucca, G. V. Stereospecific Synthesis, Structure–Activity Relationship, and Oral Bioavailability of Tetrahydropyrimidin-2-One HIV Protease Inhibitors / G.V. De Lucca, J. Liang, I. De Lucca // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1999. - V.42, № 1. - P.135–152.
- [112] Kaltenbach, R.F. Synthesis, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of P1/P1' Substituted 3-Aminoindazole Cyclic Urea HIV Protease Inhibitors / R.F. Kaltenbach, M. Patel, R.E. Waltermire, G.D. Harris, B.R. Stone, R.M. Klabe, S. Garber, L.T. Bacheler, B.C.

- Cordova, K. Logue, M.R. Wright, S. Erickson-Viitanen, G.L. Trainor // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2003. - V.13, № 4. - P.605–608.
- [113] Lam, P.Y.S. Cyclic HIV Protease Inhibitors: Synthesis, Conformational Analysis, P2/P2' Structure–Activity Relationship, and Molecular Recognition of Cyclic Ureas / P.Y.S. Lam, Y. Ru, P.K. Jadhav, P.E. Aldrich, G. V. DeLucca, C.J. Eyermann, C.-H. Chang, G. Emmett, E.R. Holler, W.F. Daneker, L. Li, P.N. Confalone, R.J. McHugh, Q. Han, R. Li, J.A. Markwalder, S.P. Seitz, T.R. Sharpe, L.T. Bacheler, M.M. Rayner, R.M. Klabe, L. Shum, D.L. Winslow, D.M. Kornhauser, D.A. Jackson, S. Erickson-Viitanen, C.N. Hodge // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1996. - V.39, № 18. - P.3514–3525.
- [114] Patel, M. Unsymmetrical Cyclic Ureas as HIV-1 Protease Inhibitors: Novel Biaryl Indazoles as P2/P2' Substituents / M. Patel, J.D. Rodgers, R.J. McHugh, B.L. Johnson, B.C. Cordova, R.M. Klabe, L.T. Bacheler, S. Erickson-Viitanen, S.S. Ko // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 1999. - V.9, № 22. - P.3217–3220.
- [115] Ferrara, M. Development of 2-Pyrrolidinyl-*N*-Methyl Pyrimidones as Potent and Orally Bioavailable HIV Integrase Inhibitors / M. Ferrara, F. Fiore, V. Summa, C. Gardelli // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2010. - V.20, № 17. - P.5031–5034.
- [116] Gardelli, C. Discovery and Synthesis of HIV Integrase Inhibitors: Development of Potent and Orally Bioavailable *N*-Methyl Pyrimidones / C. Gardelli, E. Nizi, E. Muraglia, B. Crescenzi, M. Ferrara, F. Orvieto, P. Pace, G. Pescatore, M. Poma, M. del R. Rico Ferreira, R. Scarpelli, C.F. Homnick, N. Ikemoto, A. Alfieri, M. Verdirame, F. Bonelli, O. Gonzalez Paz, M. Taliani, E. Monteagudo, S. Pesci, R. Laufer, P. Felock, K.A. Stillmock, D. Hazuda, M. Rowley, V. Summa // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2007. - V.50, № 20. - P.4953–4975.
- [117] Kang, I.-J. Design and Efficient Synthesis of Novel Arylthiourea Derivatives as Potent Hepatitis C Virus Inhibitors / I.-J. Kang, L.-W. Wang, S.-J. Hsu, C.-C. Lee, Y.-C. Lee, Y.-S. Wu, A. Yueh, J.-C. Wang, T.-A. Hsu, Y.-S. Chao, J.-H. Chern // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2009. - V.19, № 21. - P.6063–6068.
- [118] Singh, O.M. Synthesis and in Vitro Evaluation of the Antifungal Activities of Dihydropyrimidinones / O.M. Singh, S.J. Singh, M.B. Devi, L.N. Devi, N.I. Singh, S.-G. Lee // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2008. - V.18, № 24. - P.6462–6467.
- [119] Li, C.-D. Cyclic Urea and Thiourea Derivatives as Inducers of Murine Erythroleukemia Differentiation / C.-D. Li, S.L. Mella, A.C. Sartorelli // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1981. - V.24, № 9. - P.1089–1092.
- [120] Markosyan, A.I. Synthesis and Antineoplastic and Antimonoamineoxidase Properties of

- New Benzo[*H*]Quinazoline Derivatives / A.I. Markosyan, S. V. Dilanyan, S.A. Gabrielyan, F.G. Arsenyan, R.S. Sukasyan, B.T. Garibdzhanyan // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 2010. - V.44, № 7. - P.352–355.
- [121] Abdel Gawad, N.M. Synthesis and Antitumor Activity of Some 2, 3-Disubstituted Quinazolin-4(3*H*)-Ones and 4, 6- Disubstituted- 1, 2,3,4-Tetrahydroquinazolin-2*H*-Ones / N.M. Abdel Gawad, H.H. Georgey, R.M. Youssef, N.A. El-Sayed // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2010. - V.45, № 12. - P.6058–6067.
- [122] Liao, W. Design and Biological Evaluation of Novel 4-(2-Fluorophenoxy)Quinoline Derivatives Bearing an Imidazolone Moiety as c-Met Kinase Inhibitors / W. Liao, G. Hu, Z. Guo, D. Sun, L. Zhang, Y. Bu, Y. Li, Y. Liu, P. Gong // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2015. - V.23, № 15. - P.4410–4422.
- [123] Šimunović, M. Urea and Carbamate Derivatives of Primaquine: Synthesis, Cytostatic and Antioxidant Activities / M. Šimunović, I. Perković, B. Zorc, K. Ester, M. Kralj, D. Hadjipavlou-Litina, E. Pontiki // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2009. - V.17, № 15. - P.5605–5613.
- [124] Cortes, S. Effect of Structural Modification of the Hydantoin Ring on Anticonvulsant Activity / S. Cortes, Z.-K. Liao, D. Watson, H. Kohn // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1985. - V.28, № 5. - P.601–606.
- [125] Ray, P. C.; Tummanapalli, J. M. C.; Gorantla, S.R. Process for the Large Scale Production of Stavudine / S.R. Ray, P. C.; Tummanapalli, J. M. C.; Gorantla // WO 2007060689 A. - 2007.
- [126] Mobinikhaledi, A. Synthesis of New Pyrimidine, Quinazoline and Diazatricyclo Derivatives by Multicomponent Reaction and Evaluation of Their Biological Activity / A. Mobinikhaledi, N. Foroughifar, T. Mosleh, A. Hamta // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. - 2012. - V.187, № 6. - P.728–734.
- [127] Kravchenko, A.N. Synthesis of Glycolurils and Their Analogues / A.N. Kravchenko, V. V Baranov, G.A. Gazieva // *Russian Chemical Reviews*. - 2018. - V.87, № 1. - P.89–108.
- [128] Kravchenko, A.N. Neuroprotective Activity of (+)-(S)-2-[(1*S*,5*R*)-(3,7-Dioxo-2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]Oct-2-yl)]-4-Methylthiobutanoic Acid / A.N. Kravchenko, V.V. Baranov, L.V. Anikina, Y.B. Vikharev, I.S. Bushmarinov, Y.V. Nelyubina // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. - 2012. - V.38, № 5. - P.550–557.
- [129] Berlyand, A.S. Chemico-Pharmaceutical Analysis of the Biologically Active Substances Albicar / A.S. Berlyand, O.V. Lebedev, A.A. Prokopov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 2013. - V.47, № 3. - P.176–178.

- [130] Shue, H.-J. Cyclic Urea Derivatives as Potent NK1 Selective Antagonists / H.-J. Shue, X. Chen, N.-Y. Shih, D.J. Blythin, S. Paliwal, L. Lin, D. Gu, J.H. Schwerdt, S. Shah, G.A. Reichard, J.J. Piwinski, R.A. Duffy, J.E. Lachowicz, V.L. Coffin, F. Liu, A.A. Nomeir, C.A. Morgan, G.B. Varty // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2005. - V.15, № 17. - P.3896–3899.
- [131] Keenan, R.M. Conformational Preferences in a Benzodiazepine Series of Potent Nonpeptide Fibrinogen Receptor Antagonists / R.M. Keenan, J.F. Callahan, J.M. Samanen, W.E. Bondinell, R.R. Calvo, L. Chen, C. DeBrosse, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, S.M. Hwang, D.R. Jakas, T.W. Ku, W.H. Miller, K.A. Newlander, A. Nichols, M.F. Parker, L.S. Southhall, I. Uzinskas, J.A. Vasko-Moser, J.W. Venslavsky, A.S. Wong, W.F. Huffman // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1999. - V.42, № 4. - P.545–559.
- [132] Rasmusson, G.H. Azasteroids: Structure-Activity Relationships for Inhibition of 5.α-Reductase and of Androgen Receptor Binding / G.H. Rasmusson, G.F. Reynolds, N.G. Steinberg, E. Walton, G.F. Patel, T. Liang, M.A. Cascieri, A.H. Cheung, J.R. Brooks, C. Berman // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1986. - V.29, № 11. - P.2298–2315.
- [133] Zhang, H. Discovery and Structural Optimization of 1-Phenyl-3-(1-Phenylethyl)Urea Derivatives as Novel Inhibitors of CRAC Channel / H. Zhang, X. Xu, H. Chen, S. Ali, D. Wang, J. Yu, T. Xu, F. Nan // *Acta Pharmacologica Sinica*. - 2015. - V.36, № 9. - P.1137–1144.
- [134] Barrow, J.C. Discovery of 4,4-Disubstituted Quinazolin-2-Ones as T-Type Calcium Channel Antagonists / J.C. Barrow, K.E. Rittle, T.S. Reger, Z.-Q. Yang, P. Bondiskey, G.B. McGaughey, M.G. Bock, G.D. Hartman, C. Tang, J. Ballard, Y. Kuo, T. Prueksaritanont, C.E. Nuss, S.M. Doran, S. V. Fox, S.L. Garson, R.L. Kraus, Y. Li, M.J. Marino, V. Kuzmick Graufelds, V.N. Uebele, J.J. Renger // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. - 2010. - V.1, № 2. - P.75–79.
- [135] Cui, J. Design and Synthesis of Highly Constrained Factor Xa Inhibitors: Amidine-Substituted Bis(Benzoyl)-[and]-Diazepan-2-Ones and Bis(Benzylidene)-Bis(Gem-Dimethyl)Cycloketones / J. Cui // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2003. - V.11, № 16. - P.3379–3392.
- [136] De Petrocellis, L. Structure–Activity Relationships of the Prototypical TRPM8 Agonist Icilin / L. De Petrocellis, G. Ortar, A. Schiano Moriello, E.M. Serum, D.B. Rusterholz // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2015. - V.25, № 11. - P.2285–2290.
- [137] Wang, D.Y. The Road to Avibactam: The First Clinically Useful Non-β-Lactam Working

- Somewhat like a β -Lactam / D.Y. Wang, M.I. Abboud, M.S. Markoulides, J. Brem, C.J. Schofield // *Future Medicinal Chemistry*. - 2016. - V.8, № 10. - P.1063–1084.
- [138] Val'dman, A. V. A Study of the Spectrum of Psychotropic Action of Mebicar / A. V. Val'dman, I. V. Zaikonnikova, M.M. Kozlovskaya, I.E. Zimakova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 1980. - V.89, № 5. - P.621–624.
- [139] Reddymasu, S.C. Domperidone: Review of Pharmacology and Clinical Applications in Gastroenterology / S.C. Reddymasu, I. Soykan, R.W. McCallum // *The American Journal of Gastroenterology*. - 2007. - V.102, № 9. - P.2036–2045.
- [140] Barone, J.A. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine 2 -Receptor Antagonist / J.A. Barone // *Annals of Pharmacotherapy*. - 1999. - V.33, № 4. - P.429–440.
- [141] Swann, I.L. Domperidone or Metoclopramide in Preventing Chemotherapeutically Induced Nausea and Vomiting. / I.L. Swann, E.N. Thompson, K. Qureshi // *BMJ*. - 1979. - V.2, № 6199. - P.1188–1188.
- [142] Janssen, P. The Relation Between Symptom Improvement and Gastric Emptying in the Treatment of Diabetic and Idiopathic Gastroparesis / P. Janssen, S.M. Harris, M. Jones, T. Masaoka, R. Farré, H. Törnblom, L. Van Oudenhove, M. Simrén, J. Tack // *American Journal of Gastroenterology*. - 2013. - V.108, № 9. - P.1382–1391.
- [143] Zemleni, J. Biotin / J. Zemleni, S.S.K. Wijeratne, Y.I. Hassan // *BioFactors*. - 2009. - V.35, № 1. - P.36–46.
- [144] Chapman-Smith, A. Molecular Biology of Biotin Attachment to Proteins / A. Chapman-Smith, J.E. Cronan Jr // *The Journal of Nutrition*. - 1999. - V.129, № 2. - P.477-484.
- [145] Hymes, J. Biotinylation of Histones by Human Serum Biotinidase: Assessment of Biotinyl-Transferase Activity in Sera from Normal Individuals and Children with Biotinidase Deficiency / J. Hymes, K. Fleischhauer, B. Wolf // *Biochemical and Molecular Medicine*. - 1995. - V.56, № 1. - P.76–83.
- [146] Marquet, A. Biosynthesis of Biotin and Lipoic Acid / A. Marquet, B. Tse Sum Bui, D. Florentin // *Vitamins & Hormones*. - 2001. - V.61. - P.51–101.
- [147] Rodriguez-Melendez, R. Regulation of Gene Expression by Biotin (Review) / R. Rodriguez-Melendez, J. Zemleni // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. - 2003. - V.14, № 12. - P.680–690.
- [148] D'Ambrosio, M. Agelastatin a, a New Skeleton Cytotoxic Alkaloid of the Oroidin Family. Isolation from the Axinellid Sponge *Agelas dendromorpha* of the Coral Sea / M. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Debitus, O. Ribes, J. Pusset, S. Leroy, F. Pietra // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. - 1993. № 16. - P.1305–1306.

- [149] Guerriero, A. Conformational Preferences and Absolute Configuration of Agelastatin A, a Cytotoxic Alkaloid of the Axinellid Sponge *Agelas Dendromorpha* from the Coral Sea, via Combined Molecular Modelling, NMR, and Exciton Splitting for Diamide and Hydroxyamide Derivative / A. Guerriero, M. D'Ambrosio, G. Chiasera, F. Pietra // *Helvetica Chimica Acta*. - 1994. - V.77, № 7. - P.1895–1902.
- [150] Meijer, L. Inhibition of Cyclin-Dependent Kinases, GSK-3 β and CK1 by Hymenialdisine, a Marine Sponge Constituent / L. Meijer, A.-M. Thunnissen, A. White, M. Garnier, M. Nikolic, L.-H. Tsai, J. Walter, K. Cleverley, P. Salinas, Y.-Z. Wu, J. Biernat, E.-M. Mandelkow, S.-H. Kim, G. Pettit // *Chemistry & Biology*. - 2000. - V.7, № 1. - P.51–63.
- [151] Antropow, A.H. Synthesis and Evaluation of Agelastatin Derivatives as Potent Modulators for Cancer Invasion and Metastasis / A.H. Antropow, K. Xu, R.J. Buchsbaum, M. Movassaghi // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - V.82, № 15. - P.7720–7731.
- [152] Li, Z. Pharmacokinetics of Agelastatin A in the Central Nervous System / Z. Li, T. Kamon, D.A. Personett, T. Caulfield, J.A. Copland, T. Yoshimitsu, H.W. Tun // *Med. Chem. Commun.* - 2012. - V.3, № 2. - P.233–237.
- [153] Li, Z. An Integrated Approach to the Discovery of Potent Agelastatin A Analogues for Brain Tumors: Chemical Synthesis and Biological, Physicochemical and CNS Pharmacokinetic Analyses / Z. Li, D. Shigeoka, T.R. Caulfield, T. Kawachi, Y. Qiu, T. Kamon, M. Arai, H.W. Tun, T. Yoshimitsu // *MedChemComm.* - 2013. - V.4, № 7. - P.1093–1098.
- [154] Tilvi, S. Agelastatin E, Agelastatin F, and Benzosceptrin C from the Marine Sponge *Agelas Dendromorpha* / S. Tilvi, C. Moriou, M.-T. Martin, J.-F. Gallard, J. Sorres, K. Patel, S. Petek, C. Debitus, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit // *Journal of Natural Products*. - 2010. - V.73, № 4. - P.720–723.
- [155] Lamb, R.A. Strategies, Setbacks, and Successes in the Synthesis of (–)-Spiroleucettadine / R.A. Lamb, N.T. Lucas, G. Lessene, B.C. Hawkins // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2018. - V.83, № 17. - P.10120–10133.
- [156] Lamb, R.A. Total Synthesis of (–)-Spiroleucettadine / R.A. Lamb, N.S. Aberle, N.T. Lucas, G. Lessene, B.C. Hawkins // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2017. - V.56, № 46. - P.14663–14666.
- [157] Lamb, R. The Synthesis of (–)-Spiroleucettadine / R. Lamb, G. Lessene, B. Hawkins // *Synlett*. - 2018. - V.29, № 09. - P.1125–1130.
- [158] Mukhopadhyay, T. Substitution of HMPT by the Cyclic Urea DMPU as a Cosolvent for

- Highly Reactive Nucleophiles and Bases / T. Mukhopadhyay, D. Seebach // *Helvetica Chimica Acta*. - 1982. - V.65, № 1. - P.385–391.
- [159] Juaristi, E. Use of *N,N'*-Dimethylpropyleneurea (DMPU) as Solvent in the Efficient Preparation of Enantiomerically Pure Secondary Amines / E. Juaristi, P. Murer, D. Seebach // *Synthesis*. - 1993. - V.1993, № 12. - P.1243–1246.
- [160] Juaristi, E. Synthesis of New Chiral Derivatives of *N,N'*-Dimethylpropyleneurea (DMPU) and Examination of Their Influence on the Regio- and Enantioselectivity of Addition of 2-(1,3-Dithianyl)lithium to Cyclohex-2-en-1-one / E. Juaristi, M. Hernández-Rodríguez, H. López-Ruiz, J. Aviña, O. Muñoz-Muñiz, M. Hayakawa, D. Seebach // *Helvetica Chimica Acta*. - 2002. - V.85, № 7. - P.1999–2008.
- [161] Tayade, S.B. Proton Conduction in a Hydrogen-Bonded Complex of Copper Bipyridine Glycoluril Nitrate / S.B. Tayade, V.M. Dhavale, A.S. Kumbhar, S. Kurungot, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, B. Pujari // *Dalton Transactions*. - 2017. - V.46, № 21. - P.6968–6974.
- [162] de Fátima, Â. A Mini-Review on Biginelli Adducts with Notable Pharmacological Properties / Â. de Fátima, T.C. Braga, L. da S. Neto, B.S. Terra, B.G.F. Oliveira, D.L. da Silva, L. V. Modolo // *Journal of Advanced Research*. - 2015. - V.6, № 3. - P.363–373.
- [163] Kaur, R. Recent Synthetic and Medicinal Perspectives of Dihydropyrimidinones: A Review / R. Kaur, S. Chaudhary, K. Kumar, M.K. Gupta, R.K. Rawal // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2017. - V.132. - P.108–134.
- [164] Kappe, C.O. Biologically Active Dihydropyrimidinones of the Biginelli-Type — a Literature Survey / C.O. Kappe // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2000. - V.35, № 12. - P.1043–1052.
- [165] Kappe, C.O. The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis / C.O. Kappe, A. Stadler // *Organic Reactions* / Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2004. - P.1–116.
- [166] Oliver Kappe, C. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis / C. Oliver Kappe // *Tetrahedron*. - 1993. - V.49, № 32. - P.6937–6963.
- [167] Nagarajaiah, H. Biginelli Reaction: An Overview / H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J.N. Moorthy // *Tetrahedron Letters*. - 2016. - V.57, № 47. - P.5135–5149.
- [168] Wu, N.-W. Cavitands as Chaperones for Monofunctional and Ring-Forming Reactions in Water / N.-W. Wu, J. Rebek // *Journal of the American Chemical Society*. - 2016. - V.138, № 24. - P.7512–7515.
- [169] Tabarki, M.A. Ring Expansion of Aziridine-2-Carboxylates. An Efficient Entry to Imidazolidin-2-Ones and Oxazolidin-2-Imines / M.A. Tabarki, R. Besbes // *Tetrahedron*

- Letters. - 2015. - V.56, № 14. - P.1837–1839.
- [170] Takeda, Y. PCy 3 -Catalyzed Ring Expansion of Aziridinofullerenes with CO₂ and Aryl Isocyanates: Evidence for a Two Consecutive Nucleophilic Substitution Pathway on the Fullerene Cage / Y. Takeda, H. Kawai, S. Minakata // *Chemistry - A European Journal*. - 2013. - V.19, № 40. - P.13479–13483.
- [171] Troshin, P.A. Organic Chemistry of Fullerenes: The Major Reactions, Types of Fullerene Derivatives and Prospects for Practical Use / P.A. Troshin, R.N. Lyubovskaya // *Russian Chemical Reviews*. - 2008. - V.77, № 4. - P.323–369.
- [172] Karaulova, E.N. Fullerenes: Functionalisation and Prospects for the Use of Derivatives / E.N. Karaulova, E.I. Bagrii // *Russian Chemical Reviews*. - 1999. - V.68, № 11. - P.889–907.
- [173] Koya, S. Selective Synthesis of Eight-Membered Cyclic Ureas by the [6+2] Cycloaddition Reaction of 2-Vinylazetidines and Electron-Deficient Isocyanates / S. Koya, K. Yamanoi, R. Yamasaki, I. Azumaya, H. Masu, S. Saito // *Organic Letters*. - 2009. - V.11, № 23. - P.5438–5441.
- [174] Chuprakov, S. Transannulation of 1-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles with Heterocumulenes / S. Chuprakov, S.W. Kwok, V. V. Fokin // *Journal of the American Chemical Society*. - 2013. - V.135, № 12. - P.4652–4655.
- [175] Jing, Y. Lanthanide-Catalyzed Cyclocarbonylation and Cyclothiocarbonylation: A Facile Synthesis of Benzannulated 1,3-Diheteroatom Five- and Six-Membered Heterocycles / Y. Jing, R. Liu, Y. Lin, X. Zhou // *Science China Chemistry*. - 2014. - V.57, № 8. - P.1117–1125.
- [176] Jin, H. DBU-Catalyzed Desymmetrization of Cyclohexadienones: Access to Vicinal Diamine-Containing Heterocycles / H. Jin, C. Dai, Y. Huang // *Organic Letters*. - 2018. - V.20, № 16. - P.5006–5009.
- [177] Pereshivko, O.P. Cationic Gold- and Silver-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Ureas: A Selective Entry to Oxazolidin-2-imines and Imidazolidin-2-ones / O.P. Pereshivko, V.A. Peshkov, J. Jacobs, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken // *Advanced Synthesis & Catalysis*. - 2013. - V.355, № 4. - P.781–789.
- [178] Pereshivko, O.P. Unexpected Regio- and Chemoselectivity of Cationic Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylureas: Access to Tetrasubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-Ones / O.P. Pereshivko, V.A. Peshkov, A.A. Peshkov, J. Jacobs, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken // *Organic & Biomolecular Chemistry*. - 2014. - V.12, № 11. - P.1741–1750.

- [179] Gollapelli, K.K. Rhodium-Catalyzed Highly Regio- and Enantioselective Reductive Cyclization of Alkyne-Tethered Cyclohexadienones / K.K. Gollapelli, S. Donikela, N. Manjula, R. Chegondi // *ACS Catalysis*. - 2018. - V.8, № 2. - P.1440–1447.
- [180] Anugu, R.R. Tunable Diastereoselective Desymmetrization of Cyclohexadienones Triggered by Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction / R.R. Anugu, R. Chegondi // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - V.82, № 13. - P.6786–6794.
- [181] Schneider, W. Phosgene / W. Schneider, W. Diller // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* / Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000. - P.624–632.
- [182] Senet, J.-P. Phosgene Chemistry and Environment, Recent Advances Clear the Way to Clean Processes: A Review / J.-P. Senet // *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry*. - 2000. - V.3, № 6. - P.505–516.
- [183] Amabili, P. Imidazolidinone-Tethered α -Hydrazidopeptides - Synthesis and Conformational Investigation / P. Amabili, M. Calvaresi, G. Martelli, M. Orena, S. Rinaldi, F. Sgolastra // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2019. № 5. - P.907–917.
- [184] Tamboli, A.H. Solvent Free Synthesis of Cyclic Ureas and Urethanes by Carbonylation Method in the Basic Dicationic Ionic Liquid Catalysts / A.H. Tamboli, H.A. Bandal, H. Kim // *Chemical Engineering Journal*. - 2016. - V.306. - P.826–831.
- [185] Chouhan, M. Stereoregulations of Pyrimidinone Based Chiral Auxiliary in Aldol and Alkylation Reactions: A Convenient Route to Oxyneolignans / M. Chouhan, R. Sharma, V.A. Nair // *Organic Letters*. - 2012. - V.14, № 22. - P.5672–5675.
- [186] Yamashita, T. A Modular Synthesis of Conformationally Preorganised Extended β -Strand Peptidomimetics / T. Yamashita, P.C. Knipe, N. Busschaert, S. Thompson, A.D. Hamilton // *Chemistry - A European Journal*. - 2015. - V.21, № 42. - P.14699–14702.
- [187] Frain, D. Preparation and Structure of Novel Chiral 4,6-Disubstituted Tetrahydropyrimidinones / D. Frain, F. Kirby, P. McArdle, P. O'Leary // *Organic Chemistry International*. - 2012. - V.2012. - P.1–5.
- [188] Hori, M. Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Imines with Propioloylpyrazoles Induced by Chiral π -Cation Catalysts / M. Hori, A. Sakakura, K. Ishihara // *Journal of the American Chemical Society*. - 2014. - V.136, № 38. - P.13198–13201.
- [189] Grombein, C.M. Heteroatom Insertion into 3,4-Dihydro-1*H*-quinolin-2-ones Leads to Potent and Selective Inhibitors of Human and Rat Aldosterone Synthase / C.M. Grombein, Q. Hu, S. Rau, C. Zimmer, R.W. Hartmann // *European Journal of Medicinal Chemistry*. -

2015. - V.90. - P.788–796.
- [190] Li, J. Synthesis and Structures of Fused *N*-Heterocyclic Carbenes and Their Rhodium Complexes / J. Li, I.C. Stewart, R.H. Grubbs // *Organometallics*. - 2010. - V.29, № 17. - P.3765–3768.
- [191] Humphries, P.S. Carbazole-Containing Amides and Ureas: Discovery of Cryptochrome Modulators as Antihyperglycemic Agents / P.S. Humphries, R. Bersot, J. Kincaid, E. Mabery, K. McCluskie, T. Park, T. Renner, E. Riegler, T. Steinfeld, E.D. Turtle, Z.-L. Wei, E. Willis // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2018. - V.28, № 3. - P.293–297.
- [192] Taniguchi, T. Preparation of Carbodiimides with One-Handed Axial Chirality / T. Taniguchi, T. Suzuki, H. Satoh, Y. Shichibu, K. Konishi, K. Monde // *Journal of the American Chemical Society*. - 2018. - V.140, № 46. - P.15577–15581.
- [193] Prusinowska, N. Enantiopure Tertiary Urea and Thiourea Derivatives of Trianglamine Macrocyclic: Structural Studies and Metallogel Properties / N. Prusinowska, J. Szymkowiak, M. Kwit // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2018. - V.83, № 3. - P.1167–1175.
- [194] Yao, Y. Total Syntheses of (+)-Agelastatin A and (+)-Agelastatin B through Cationic Cyclizations / Y. Yao, X. Wang, G. Liang // *Tetrahedron*. - 2017. - V.73, № 31. - P.4538–4544.
- [195] Movassaghi, M. Total Synthesis of All (–)-Agelastatin Alkaloids / M. Movassaghi, D.S. Siegel, S. Han // *Chemical Science*. - 2010. - V.1, № 5. - P.561–566.
- [196] Han, S. Synthesis and Anticancer Activity of All Known (–)-Agelastatin Alkaloids / S. Han, D.S. Siegel, K.C. Morrison, P.J. Hergenrother, M. Movassaghi // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2013. - V.78, № 23. - P.11970–11984.
- [197] Bertleff, W. Carbonylation / W. Bertleff // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* / Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.
- [198] Beller, M. Progress in Hydroformylation and Carbonylation / M. Beller, B. Cornils, C.D. Frohning, C.W. Kohlpaintner // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. - 1995. - V.104, № 1. - P.17–85.
- [199] Braunstein, P. Reactions of Carbon Dioxide with Carbon-Carbon Bond Formation Catalyzed by Transition-Metal Complexes / P. Braunstein, D. Matt, D. Nobel // *Chemical Reviews*. - 1988. - V.88, № 5. - P.747–764.
- [200] Appel, A.M. Frontiers, Opportunities, and Challenges in Biochemical and Chemical Catalysis of CO₂ Fixation / A.M. Appel, J.E. Bercaw, A.B. Bocarsly, H. Dobbek, D.L.

- DuBois, M. Dupuis, J.G. Ferry, E. Fujita, R. Hille, P.J.A. Kenis, C.A. Kerfeld, R.H. Morris, C.H.F. Peden, A.R. Portis, S.W. Ragsdale, T.B. Rauchfuss, J.N.H. Reek, L.C. Seefeldt, R.K. Thauer, G.L. Waldrop // *Chemical Reviews*. - 2013. - V.113, № 8. - P.6621–6658.
- [201] Sekine, K. Silver-Catalyzed Carboxylation / K. Sekine, T. Yamada // *Chemical Society Reviews*. - 2016. - V.45, № 16. - P.4524–4532.
- [202] Casiello, M. Copper(II)-Catalysed Oxidative Carbonylation of Aminols and Amines in Water: A Direct Access to Oxazolidinones, Ureas and Carbamates / M. Casiello, F. Iannone, P. Cotugno, A. Monopoli, N. Cioffi, F. Ciminale, A.M. Trzeciak, A. Nacci // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. - 2015. - V.407. - P.8–14.
- [203] Darko, A.K. Carbonylation of Functionalized Diamine Diols to Cyclic Ureas: Application to Derivatives of DMP 450 / A.K. Darko, F.C. Curran, C. Copin, L. McElwee-White // *Tetrahedron*. - 2011. - V.67, № 22. - P.3976–3983.
- [204] Zhang, L. Catalytic Oxidative Carbonylation of Arylamines to Ureas with $W(CO)_6/I_2$ as Catalyst / L. Zhang, A.K. Darko, J.I. Johns, L. McElwee-White // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2011. - V.2011, № 31. - P.6261–6268.
- [205] Roslin, S. Synthesis of ^{11}C -Labelled Ureas by Palladium(II)-Mediated Oxidative Carbonylation / S. Roslin, P. Brandt, P. Nordeman, M. Larhed, L. Odell, J. Eriksson // *Molecules*. - 2017. - V.22, № 10. - P.e1688.
- [206] Wu, C. Synthesis of Urea Derivatives from Amines and CO_2 in the Absence of Catalyst and Solvent / C. Wu, H. Cheng, R. Liu, Q. Wang, Y. Hao, Y. Yu, F. Zhao // *Green Chemistry*. - 2010. - V.12, № 10. - P.1811–1816.
- [207] Del Vecchio, A. Late-Stage Isotopic Carbon Labeling of Pharmaceutically Relevant Cyclic Ureas Directly from CO_2 / A. Del Vecchio, F. Caillé, A. Chevalier, O. Loreau, K. Horkka, C. Halldin, M. Schou, N. Camus, P. Kessler, B. Kuhnast, F. Taran, D. Audisio // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2018. - V.57, № 31. - P.9744–9748.
- [208] Xu, M. Synthesis of Urea Derivatives from CO_2 and Silylamines / M. Xu, A.R. Jupp, M.S.E. Ong, K.I. Burton, S.S. Chitnis, D.W. Stephan // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2019. - V.58, № 17. - P.5707–5711.
- [209] Blagoeva, I.B. Intramolecular Nucleophilic Attack by Urea Nitrogen. Reactivity–Selectivity Relationships for the General Acid–Base Catalysed Cyclisations of Ureido Acids and Esters / I.B. Blagoeva, I.G. Pojarlieff, D.T. Tashev, A.J. Kirby // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. - 1989. № 4. - P.347–353.
- [210] Kozyukov, V.P. Silicon-Containing Ureas / V.P. Kozyukov, V.D. Sheludyakov, V.F.

- Mironov // Russian Chemical Reviews. - 1975. - V.44, № 5. - P.413–430.
- [211] Abrams, R. Transition Metal Free Cycloamination of Prenyl Carbamates and Ureas Promoted by Aryldiazonium Salts / R. Abrams, Q. Lefebvre, J. Clayden // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2018. - V.57, № 41. - P.13587–13591.
- [212] Bretzke, S. Modular Synthesis of the Pyrimidine Core of the Manzacidins by Divergent Tsuji–Trost Coupling / S. Bretzke, S. Scheeff, F. Vollmeyer, F. Eberhagen, F. Rominger, D. Menche // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. - 2016. - V.12. - P.1111–1121.
- [213] Morgen, M. Stereodivergent Synthesis of 1,3- Syn - and - Anti -Tetrahydropyrimidinones / M. Morgen, S. Bretzke, P. Li, D. Menche // *Organic Letters*. - 2010. - V.12, № 20. - P.4494–4497.
- [214] Wu, J. Bifunctional Homoallylic Carbamates from Chiral Silane Additions to in Situ Generated N -Acyl Iminium Ions / J. Wu, K.-C. Zhu, P.-W. Yuan, J.S. Panek // *Organic Letters*. - 2012. - V.14, № 14. - P.3624–3627.
- [215] Wang, P.-S. Access to Chiral Hydropyrimidines through Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic C–H Amination / P.-S. Wang, M.-L. Shen, T.-C. Wang, H.-C. Lin, L.-Z. Gong // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2017. - V.56, № 50. - P.16032–16036.
- [216] Wu, T. Regioselective Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Aminofluorination of Unactivated Alkenes / T. Wu, J. Cheng, P. Chen, G. Liu // *Chemical Communications*. - 2013. - V.49, № 77. - P.8707–8709.
- [217] Wang, G. Diversity-Oriented Synthesis of 1,3-Benzodiazepines / G. Wang, C. Liu, B. Li, Y. Wang, K. Van Hecke, E. V. Van der Eycken, O.P. Pereshivko, V.A. Peshkov // *Tetrahedron*. - 2017. - V.73, № 44. - P.6372–6380.
- [218] Wei, L. Design and Synthesis of Benzoazepin-2-One Analogs as Allosteric Binders Targeting the PIF Pocket of PDK1 / L. Wei, X. Gao, R. Warne, X. Hao, D. Bussiere, X. Gu, T. Uno, Y. Liu // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2010. - V.20, № 13. - P.3897–3902.
- [219] Shaw, A.W. Caprolactams as Potent CGRP Receptor Antagonists for the Treatment of Migraine / A.W. Shaw, D. V. Paone, D.N. Nguyen, C.A. Stump, C.S. Burgey, S.D. Mosser, C.A. Salvatore, R.Z. Rutledge, S.A. Kane, K.S. Koblan, S.L. Graham, J.P. Vacca, T.M. Williams // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2007. - V.17, № 17. - P.4795–4798.
- [220] Williams, T.M. Non-Peptide Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists from a Benzodiazepinone Lead / T.M. Williams, C.A. Stump, D.N. Nguyen, A.G. Quigley, I.M.

- Bell, S.N. Gallicchio, C.B. Zartman, B.-L. Wan, K. Della Penna, P. Kunapuli, S.A. Kane, K.S. Koblan, S.D. Mosser, R.Z. Rutledge, C. Salvatore, J.F. Fay, J.P. Vacca, S.L. Graham // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2006. - V.16, № 10. - P.2595–2598.
- [221] Joshi, P. Identification of Potent CNS-Penetrant Thiazolidinones as Novel CGRP Receptor Antagonists / P. Joshi, C. Anderson, H. Binch, S. Hadida, S. Yoo, D. Bergeron, C. Decker, E. TerHaar, J. Moore, M. Garcia-Guzman, A. Termin // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2014. - V.24, № 3. - P.845–849.
- [222] Sequeira, F.C. Copper-Promoted and Copper-Catalyzed Intermolecular Alkene Diamination / F.C. Sequeira, B.W. Turnpenny, S.R. Chemler // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2010. - V.49, № 36. - P.6365–6368.
- [223] Hamad Elgazwy, A.-S.S. A Convenient Synthesis and Molecular Modeling Study of Novel Purine and Pyrimidine Derivatives as CDK2/Cyclin A3 Inhibitors / A.-S.S. Hamad Elgazwy, N.S.M. Ismail, H.S.A. Elzahabi // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2010. - V.18, № 21. - P.7639–7650.
- [224] Kosobokov, M.D. Synthesis of Fluorinated Pyrimidinones / M.D. Kosobokov, M.I. Struchkova, D.E. Arkhipov, A.A. Korlyukov, A.D. Dilman // *Journal of Fluorine Chemistry*. - 2013. - V.154. - P.73–79.
- [225] Minić, A. Synthesis of Ferrocene-Containing Six-Membered Cyclic Ureas via α -Ferrocenyl Carbocations / A. Minić, D. Stevanović, I. Damljanović, A. Pejović, M. Vukićević, G.A. Bogdanović, N.S. Radulović, R.D. Vukićević // *RSC Advances*. - 2015. - V.5, № 32. - P.24915–24919.
- [226] Gazizov, A.S. Synthesis of Imidazolidinone Containing an Ammonium Nitrogen Atom in the Ring / A.S. Gazizov, M.S. Khakimov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, A.I. Konovalov // *Russian Chemical Bulletin*. - 2009. - V.58, № 1. - P.238–240.
- [227] Hall, J.E. Medium-Ring Nitrogen Heterocycles through Migratory Ring Expansion of Metalated Ureas / J.E. Hall, J. V. Matlock, J.W. Ward, K. V. Gray, J. Clayden // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2016. - V.55, № 37. - P.11153–11157.
- [228] Hill, J.E. Consecutive Ring Expansion and Contraction for the Synthesis of 1-Aryl Tetrahydroisoquinolines and Tetrahydrobenzazepines from Readily Available Heterocyclic Precursors / J.E. Hill, J. V. Matlock, Q. Lefebvre, K.G. Cooper, J. Clayden // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2018. - V.57, № 20. - P.5788–5791.
- [229] Hill, J.E. Polycyclic Indoline Derivatives by Dearomatizing Anionic Cyclization of Indole and Tryptamine-Derived Ureas / J.E. Hill, Q. Lefebvre, L.A. Fraser, J. Clayden // *Organic*

- Letters. - 2018. - V.20, № 18. - P.5770–5773.
- [230] Binh Nguyen, T. Hydrogen Bond Organocatalysis of Benzotriazole in Transamidation of Carboxamides with Amines / T. Binh Nguyen, A. Al-Mourabit, L. Ermolenko, M.-E. Tran Huu Dau // *Heterocycles*. - 2014. - V.88, № 1. - P.403–416.
- [231] Shafikova, E.A. Synthesis of Norbornane Series Tetra- and Hexahydropyrimidines / E.A. Shafikova, D.V. Petrov, T.A. Sapozhnikova, N.J. Baschenko, V.A. Dokichev // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 2009. - V.45, № 6. - P.685–690.
- [232] Kravchenko, A.N. Diastereoselective Synthesis of 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones (-Thiones) and Their Structure / A.N. Kravchenko, V. V. Baranov, Y. V. Nelyubina, G.A. Gazieva, I. V. Svitan'ko // *Russian Chemical Bulletin*. - 2012. - V.61, № 1. - P.64–73.
- [233] Baranov, V.V. New Access to Thioglycolurils by Condensation of 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones(Thiones) with HSCN / V.V. Baranov, Y.V. Nelyubina, A.N. Kravchenko, N.G. Kolotyrkina, K.A. Biriukova // *Tetrahedron Letters*. - 2015. - V.56, № 44. - P.6085–6088.
- [234] Baranov, V.V. Synthesis and Structure of 1-Substituted Semithioglycolurils / V. V. Baranov, A.A. Galochkin, Y.V. Nelyubina, A.N. Kravchenko, N.N. Makhova // *Synthesis*. - 2020. - V.52, № 17. - P.2563–2571.
- [235] Baranov, V. V. Regioselective Synthesis of 2,8-Disubstituted 1,5-Diphenylglycolurils / V.V. Baranov, M.M. Antonova, Y.V. Nelyubina, N.G. Kolotyrkina, I.E. Zanin, A.N. Kravchenko, N.N. Makhova // *Mendeleev Communications*. - 2014. - V.24, № 3. - P.173–175.
- [236] Saloutina, L. V. Synthesis of Fluorine-Containing Imidazolidin-2-ones, Glycolurils, and Hydantoins Based on Perfluorodiacetyl and Ureas / L. V. Saloutina, A.Y. Zapevalov, P.A. Slepukhin, M.I. Kodess, V.I. Salutin, O.N. Chupakhin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 2014. - V.50, № 7. - P.958–966.
- [237] Fesenko, A.A. A Novel Convenient Synthesis of 5-Acyl-1,2-dihydropyrimidin-2-ones via 4-Trichloromethyl-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2-ones / A.A. Fesenko, P.A. Solov'yev, A.D. Shutalev // *Tetrahedron*. - 2010. - V.66, № 4. - P.940–946.
- [238] Fesenko, A.A. Synthesis of Functionalized Pyridine Derivatives by an Amidoalkylation/Staudinger/Aza-Wittig Sequence / A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // *Tetrahedron Letters*. - 2012. - V.53, № 46. - P.6261–6264.
- [239] Fesenko, A.A. Synthesis of γ -Azido- β -ureido Ketones and Their Transformation into Functionalized Pyrrolines and Pyrroles via Staudinger/Aza-Wittig Reaction / A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2013. - V.78, № 3. -

P.1190–1207.

- [240] Fesenko, A.A. A Novel Access to Pyrido[4,3-d]Pyrimidine Scaffold via Staudinger/Intramolecular Aza-Wittig Reaction of 5-Acyl-4-(β -Azidoalkyl)-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2-ones / A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // *Tetrahedron*. - 2014. - V.70, № 35. - P.5398–5414.
- [241] Fesenko, A.A. Nucleophile-Mediated Ring Expansion of 5-Acyl-Substituted 4-Mesyloxymethyl-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2-ones in the Synthesis of 7-Membered Analogues of Biginelli Compounds and Related Heterocycles / A.A. Fesenko, M.S. Grigoriev, A.D. Shutalev // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - V.82, № 15. - P.8085–8110.
- [242] Solovyev, P.A. A New Synthesis of 4- or/and 6-CF₃-Containing Hexahydro- and 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2-ones / P.A. Solovyev, A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // *Journal of Fluorine Chemistry*. - 2016. - V.182. - P.28–33.
- [243] Gore, S. Synthesis of Substituted Hydantoins in Low Melting Mixtures / S. Gore, K. Chinthapally, S. Baskaran, B. König // *Chemical Communications*. - 2013. - V.49, № 44. - P.5052–5054.
- [244] Mohammadizadeh, M.R. A Novel, Convenient, and Efficient Procedure for the Synthesis of Spiroisindoline-1,5'-Oxazolidine Derivatives / M.R. Mohammadizadeh, N. Firoozi // *Tetrahedron Letters*. - 2010. - V.51, № 18. - P.2467–2469.
- [245] Ghalib, R.M. Synthesis, Antimicrobial and Cholinesterase Enzymes Inhibitory Activities of Indeno Imidazoles and X-Ray Crystal Structure of 3a,8a-Dihydroxy-1,3-Diphenyl-1,3,3a,8a-Tetrahydro-Indeno[1,2-d]Imidazole-2,8-Dione / R.M. Ghalib, R. Hashim, S.F. Alshahateet, S.H. Mehdi, O. Sulaiman, K.-L. Chan, V. Murugaiyah, A. Jawad // *Journal of Chemical Crystallography*. - 2012. - V.42, № 8. - P.783–789.
- [246] Sadarangani, I.R. Synthesis, Resolution and Anticonvulsant Activity of Chiral *N*-1'-Ethyl,*N*-3'-(1-Phenylethyl)-(*R,S*)-2'*H*,3*H*,5'*H*-Spiro-(2-Benzofuran-1,4'-Imidazolidine)-2',3,5'-Trione Diastereomers / I.R. Sadarangani, S. Bhatia, D. Amarante, I. Lengyel, R.A. Stephani // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2012. - V.22, № 7. - P.2507–2509.
- [247] Yang, C. Synthesis of *N*-1', *N*-3'-Disubstituted Spirohydantoins and Their Anticonvulsant Activities in Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy / C. Yang, F.A.X. Schanne, S. Yoganathan, R.A. Stephani // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2016. - V.26, № 12. - P.2912–2914.
- [248] Patel, H.J. Synthesis and Anticonvulsant Activity of New *N*-1',*N*-3'-Disubstituted-

- 2'*H*,3*H*,5'*H*-Spiro-(2-Benzofuran-1,4'-Imidazolidine)-2',3,5'-Triones / H.J. Patel, J. Sarra, F. Caruso, M. Rossi, U. Doshi, R.A. Stephani // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2006. - V.16, № 17. - P.4644–4647.
- [249] Patel, H.J. Synthesis and Anticonvulsant Activity of New *N*-1',*N*-3'-Disubstituted-2'*H*,3*H*,5'*H*-Spiro-(2-Benzofuran-1,4'-Imidazolidine)-2',3,5'-Triones / H.J. Patel, J. Sarra, F. Caruso, M. Rossi, U. Doshi, R.A. Stephani // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2006. - V.16, № 17. - P.4644–4647.
- [250] Ghalib, R.M. Green and Facile Synthesis of New 3-(Phenylallylideneamino)Indeno[1,2-*d*]Imidazoles / R.M. Ghalib // *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2019. - V.55, № 3. - P.412–414.
- [251] Jong, J.A.W. Effect of Substituents on the Reactivity of Ninhydrin with Urea / J.A.W. Jong, M.-E. Moret, M.C. Verhaar, W.E. Hennink, K.G.F. Gerritsen, C.F. van Nostrum // *ChemistrySelect*. - 2018. - V.3, № 4. - P.1224–1229.
- [252] Saini, Y. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel 3-(Arylideneamino)-3a,8a-Dihydroxy-1,3,3a,8a-Tetrahydroindeno[1,2-*d*]imidazole-2,8-diones and Their 2-Thioxo Analogues / Y. Saini, R. Khajuria, R. Kaur, S. Kaul, T. Sharma, S. Gupta, V.K. Gupta, R. Kant, K.K. Kapoor // *Synthetic Communications*. - 2017. - V.47, № 12. - P.1159–1168.
- [253] Xing, M.-L. Lewis Base-Catalyzed Reaction of Aziridinofullerene with Ureas for the Preparation of Fulleroimidazolidinones / M.-L. Xing, X.-W. Lu, C.-B. Miao, J.-X. Li, X.-Q. Sun, H.-T. Yang // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2014. - V.79, № 23. - P.11774–11779.
- [254] Yang, H.-T. Cu(OAc)₂-Mediated Reaction of C₆₀ with Ureas for the Preparation of Fulleroimidazolidinones / H.-T. Yang, Y.-C. Tan, Y. Yang, X.-Q. Sun, C.-B. Miao // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2016. - V.81, № 3. - P.1157–1163.
- [255] Wang, Q. Catalytic Substitution/Cyclization Sequences of *O*-Substituted Isocyanates: Synthesis of 1-Alkoxybenzimidazolones and 1-Alkoxy-3,4-Dihydroquinazolin-2(1*H*)-ones / Q. Wang, J. An, H. Alper, W.-J. Xiao, A.M. Beauchemin // *Chemical Communications*. - 2017. - V.53, № 97. - P.13055–13058.
- [256] White, D.R. Synthesis of Polycyclic Nitrogen Heterocycles via Cascade Pd-Catalyzed Alkene Carboamination/Diels–Alder Reactions / D.R. White, J.P. Wolfe // *Organic Letters*. - 2015. - V.17, № 10. - P.2378–2381.
- [257] Singh, V.K. Synthesis and In Vitro Evaluation of *N*-Aryl Pyrido-Quinazolines Derivatives as Potent Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors / V.K. Singh, H. Sharma, S.K. Singh, L. Gangwar // *Chemical Biology & Drug Design*. - 2013. - V.82, № 1. - P.119–

- [258] Rani, S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Pyridoquinazoline Derivatives as Potent Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors / S. Rani, L. Sridhar, R. Srivastava, V.K. Singh // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. - 2013. - V.28, № 6. - P.494–499.
- [259] Biginelli, P. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones / P. Biginelli, P. Gazz // *Chim Ital.* - 1893. - V.23. - P.360–416.
- [260] Liang-Ce, R. An Efficient and Facile Synthesis of 5-(Thiophene-2-Carbonyl)-6-(Trifluoromethyl)-Tetrahydro-Pyrimidin-2(1*H*)-one and 6-(Thiophen-2-yl)-4,5-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one from Same Substrates Under Different Conditions / R. Liang-Ce, Y. Zha, S. Xia, L. Ji, J. Zhang, P. Cai // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. - 2016. - V.53, № 1. - P.56–63.
- [261] Zohdi, H.F. Green Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Trifluoromethyl-Substituted Hexahydropyrimidines by Grinding / H.F. Zohdi, N.M. Rateb, S.M. Elnagdy // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2011. - V.46, № 11. - P.5636–5640.
- [262] Palermo, V. New Vanadium Keggin Heteropolyacids Encapsulated in a Silica Framework: Recyclable Catalysts for the Synthesis of Highly Substituted Hexahydropyrimidines Under Suitable Conditions / V. Palermo, Á. Sathicq, T. Constantieux, J. Rodríguez, P. Vázquez, G. Romanelli // *Catalysis Letters*. - 2015. - V.145, № 4. - P.1022–1032.
- [263] Sathicq, Á. Preyssler Heteropoly Acids Encapsulated in a Silica Framework for an Efficient Preparation of Fluorinated Hexahydropyrimidine Derivatives under Solvent-Free Conditions / Á. Sathicq, D. Ruiz, T. Constantieux, J. Rodriguez, G. Romanelli // *Synlett*. - 2014. - V.25, № 6. - P.881–883.
- [264] Zhao, F. FeCl₃·6H₂O/TMSBr-Catalyzed Rapid Synthesis of Dihydropyrimidinones and Dihydropyrimidinethiones under Microwave Irradiation / F. Zhao, X. Jia, P. Li, J. Zhao, J. Huang, H. Li, L. Li // *Molecules*. - 2017. - V.22, № 9. - e1503.
- [265] Dutta, M. Simple Ultrasound-Assisted Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one and 3,4-Dihydropyrimidine-2(1*H*)-thione-Fused Steroidal Derivatives by a Three-Component Reaction / M. Dutta, J. Gogoi, K. Shekarrao, J. Goswami, S. Gogoi, R. Boruah // *Synthesis*. - 2012. - V.44, № 16. - P.2614–2622.
- [266] Baji, Á. Multicomponent Access to Androstano-Arylpyrimidines under Microwave Conditions and Evaluation of Their Anti-Cancer Activity in Vitro / Á. Baji, T. Kiss, J.

- Wölfling, D. Kovács, N. Igaz, M.K. Gopisetty, M. Kiricsi, É. Frank // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. - 2017. - V.172. - P.79–88.
- [267] Farhadi, S. NiCo₂O₄@Ni(BDC) Nano-Porous Metal–Organic Framework as a Novel Catalyst for the Synthesis of Spiro[Indene[1,2-*d*]Pyrimidineones and Investigation of Their Antimicrobial Activities / S. Farhadi, M.A. Ghasemzadeh, S.S. Aghaei // ChemistrySelect. - 2019. - V.4, № 2. - P.729–736.
- [268] K. Mohammadi, M. Solvent Free One Pot Synthesis of Novel Naphtho[1,8-Gh]Quinazoline-7,10-dione Derivatives with CuCl₂ / M. K. Mohammadi // Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia. - 2018. - V.32, № 1. - P.149–156.
- [269] Wan, Y. A Regioselective Biginelli-like Reaction Controlled by the Size of Alicyclic Mono-Ketones / Y. Wan, R. Yuan, H. Xu, C. Wang, J. Qi, H. Wu // Journal of Heterocyclic Chemistry. - 2014. - V.51, № 1. - P.123–128.
- [270] Imai, M. Small Molecule Inhibitors of the CCR2b Receptor. Part 1: Discovery and Optimization of Homopiperazine Derivatives / M. Imai, T. Shiota, K. Kataoka, C.M. Tarby, W.J. Moree, T. Tsutsumi, M. Sudo, M.M. Ramirez-Weinhouse, D. Comer, C.-M. Sun, S. Yamagami, H. Tanaka, T. Morita, T. Hada, J. Greene, D. Barnum, J. Saunders, P.L. Myers, Y. Kato, N. Endo // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2004. - V.14, № 21. - P.5407–5411.
- [271] Cardinal, S. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Isoquebecol / S. Cardinal, P.-A. Paquet-Côté, J. Azelmat, C. Bouchard, D. Grenier, N. Voyer // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2017. - V.25, № 7. - P.2043–2056.
- [272] Pericherla, K. Synthesis and Antiproliferative Activities of Quebecol and Its Analogs / K. Pericherla, A.N. Shirazi, V. Kameshwara Rao, R.K. Tiwari, N. DaSilva, K.T. McCaffrey, Y.A. Beni, A. González-Sarrias, N.P. Seeram, K. Parang, A. Kumar // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2013. - V.23, № 19. - P.5329–5331.
- [273] Chauthe, S.K. One Pot Synthesis and Anticancer Activity of Dimeric Phloroglucinols / S.K. Chauthe, S.B. Bharate, G. Periyasamy, A. Khanna, K.K. Bhutani, P.D. Mishra, I.P. Singh // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2012. - V.22, № 6. - P.2251–2256.
- [274] Bouthenet, E. Synthesis and Antimicrobial Activity of Brominated Resorcinol Dimers / E. Bouthenet, K.-B. Oh, S. Park, N.K. Nagi, H.-S. Lee, S.E. Matthews // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2011. - V.21, № 23. - P.7142–7145.
- [275] Chauthe, S.K. Biomimetic Synthesis and Anti-HIV Activity of Dimeric Phloroglucinols / S.K. Chauthe, S.B. Bharate, S. Sabde, D. Mitra, K.K. Bhutani, I.P. Singh // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2010. - V.18, № 5. - P.2029–2036.

- [276] Sumoto, K. Synthesis of 2,2'-Dihydroxybisphenols and Antiviral Activity of Some Bisphenol Derivatives / K. Sumoto, N. Mibu, K. Yokomizo, M. Uyeda // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. - 2002. - V.50, № 2. - P.298–300.
- [277] Mibu, N. Synthesis and Antiviral Activities of Some Heteroaryl-Substituted Triarylmethanes / N. Mibu, K. Yokomizo, T. Miyata, K. Sumoto // Journal of Heterocyclic Chemistry. - 2010. - V.47, № 6. - P.1434–1438.
- [278] Temal, T. New Potent Calcimimetics: I. Discovery of a Series of Novel Trisubstituted Ureas / T. Temal, H. Jary, M. Auberval, S. Lively, D. Guédin, J. Vevert, P. Deprez // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2013. - V.23, № 8. - P.2451–2454.
- [279] Deprez, P. New Potent Calcimimetics: II. Discovery of Benzothiazole Trisubstituted Ureas / P. Deprez, T. Temal, H. Jary, M. Auberval, S. Lively, D. Guédin, J.-P. Vevert // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2013. - V.23, № 8. - P.2455–2459.
- [280] Wehn, P.M. Metabolism-Guided Discovery of a Potent and Orally Bioavailable Urea-Based Calcimimetic for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism / P.M. Wehn, P.E. Harrington, T.J. Carlson, J. Davis, P. Deprez, C.H. Fotsch, M.P. Grillo, J.Y.-L. Lu, S. Morony, K. Pattabiraman, S.F. Poon, J.D. Reagan, D.J. St. Jean, T. Temal, M. Wang, Y. Yang, C. Henley, S.E. Lively // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2013. - V.23, № 24. - P.6625–6628.
- [281] Mane, U.R. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones as Antimalarial Agents / U.R. Mane, D. Mohanakrishnan, D. Sahal, P.R. Murumkar, R. Giridhar, M. Ram // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2014. - V.79. - P.422–435.
- [282] DeVries, V.G. Potential Antiatherosclerotic Agents. 6. Hypocholesterolemic Trisubstituted Urea Analogs / V.G. DeVries, J.D. Bloom, M.D. Dutia, A.S. Katocs, E.E. Largis // Journal of Medicinal Chemistry. - 1989. - V.32, № 10. - P.2318–2325.
- [283] Nowotarski, S.L. Structure – Activity Study for (Bis)Ureidopropyl- and (Bis)Thioureidopropylamine LSD1 Inhibitors with 3-5-3 and 3-6-3 Carbon Backbone Architectures / S.L. Nowotarski, B. Pachaiyappan, S.L. Holshouser, C.J. Kutz, Y. Li, Y. Huang, S.K. Sharma, R.A. Casero, P.M. Woster // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2015. - V.23, № 7. - P.1601–1612.
- [284] Esteves-Souza, A. Synthesis, Cytotoxicity, and DNA-Topoisomerase Inhibitory Activity of New Asymmetric Ureas and Thioureas / A. Esteves-Souza, K. Pissinate, M.D. Graça Nascimento, N.F. Grynberg, A. Echevarria // Bioorganic and Medicinal Chemistry. - 2006. - V.14, № 2. - P.492–499.

- [285] Kowalski, J.A. Rapid Synthesis of an Array of Trisubstituted Urea-Based Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors Facilitated by a Novel Solid-Phase Method / J.A. Kowalski, A.D. Swinamer, I. Muegge, A.B. Eldrup, A. Kukulka, C.L. Cywin, S. De Lombaert // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2010. - V.20, № 12. - P.3703–3707.
- [286] Sun, C. A Pharmacological Review of Dicoumarol: An Old Natural Anticoagulant Agent / C. Sun, W. Zhao, X. Wang, Y. Sun, X. Chen // *Pharmacological Research*. - 2020. - V.160. - e105193.
- [287] Silva, V.L.M. Dicoumarol: From Chemistry to Antitumor Benefits / V.L.M. Silva, R. Silva-Reis, A. Moreira-Pais, T. Ferreira, P.A. Oliveira, R. Ferreira, S.M. Cardoso, J. Sharifi-Rad, M. Butnariu, M.A. Costea, I. Grozea // *Chinese Medicine*. - 2022. - V.17, № 1. - e145.
- [288] Nolan, K.A. Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin-Based Inhibitors of NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase-1 (NQO1) / K.A. Nolan, J.R. Doncaster, M.S. Dunstan, K.A. Scott, A.D. Frenkel, D. Siegel, D. Ross, J. Barnes, C. Levy, D. Leys, R.C. Whitehead, I.J. Stratford, R.A. Bryce // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2009. - V.52, № 22. - P.7142–7156.
- [289] Talhi, O. Bis(4-Hydroxy-2*H*-chromen-2-one): Synthesis and Effects on Leukemic Cell Lines Proliferation and NF-KB Regulation / O. Talhi, M. Schneckeburger, J. Panning, D.G.C. Pinto, J.A. Fernandes, F.A. Almeida Paz, C. Jacob, M. Diederich, A.M.S. Silva // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2014. - V.22, № 11. - P.3008–3015.
- [290] Mei, G. The Importance of Being Dimeric / G. Mei, A. Di Venere, N. Rosato, A. Finazzi-Agrò // *FEBS Journal*. - 2004. - V.272, № 1. - P.16–27.
- [291] Mondal, S. Synthetic Methodologies of Achiral Diarylmethanols, Diaryl and Triarylmethanes (TRAMs) and Medicinal Properties of Diaryl and Triarylmethanes-an Overview / S. Mondal, G. Panda // *RSC Advances*. - 2014. - V.4, № 54. - P.28317–28358.
- [292] Liégault, B. Activation and Functionalization of Benzylic Derivatives by Palladium Catalysts / B. Liégault, J.-L. Renaud, C. Bruneau // *Chem. Soc. Rev.* - 2008. - V.37, № 2. - P.290–299.
- [293] Li, W. The Applications of (Para)Formaldehyde in Metal-Catalyzed Organic Synthesis / W. Li, X. Wu // *Advanced Synthesis & Catalysis*. - 2015. - V.357, № 16–17. - P.3393–3418.
- [294] Gulati, U. Benzylic Methylene Functionalizations of Diarylmethanes / U. Gulati, R. Gandhi, J.K. Laha // *Chemistry – An Asian Journal*. - 2020. - V.15, № 20. - P.3135–3161.
- [295] Sadeghpour, M. Recent Progress on the Synthesis of Henna-Based Dibenzoxanthenes / M.

- Sadeghpour, A. Olyaei, A. Adl // *New Journal of Chemistry*. - 2021. - V.45, № 31. - P.13669–13691.
- [296] Chaudhary, A. *Advances in the Synthesis of Xanthenes: An Overview* / A. Chaudhary, J.M. Khurana // *Current Organic Synthesis*. - 2018. - V.15, № 3. - P.341–369.
- [297] Khan, Z. *Far-Red to NIR Emitting Xanthene-Based Fluorophores* / Z. Khan, N. Sekar // *Dyes and Pigments*. - 2023. - V.208. - e110735.
- [298] Rossignon, A. *O-Annulation Leading to Five-, Six-, and Seven-Membered Cyclic Diaryl Ethers Involving C–H Cleavage* / A. Rossignon, D. Bonifazi // *Synthesis*. - 2019. - V.51, № 19. - P.3588–3599.
- [299] Singh, S. *Cooperative Friedel–Crafts Alkylation of Electron-Deficient Arenes via Catalyst Activation with Hexafluoroisopropanol* / S. Singh, S. Mondal, V. Tiwari, T. Karmakar, C.K. Hazra // *Chemistry – A European Journal*. - 2023. - V.29, № 18. - e202300180.
- [300] Karimi-Jaberi, Z. *Efficient One-Pot Synthesis of 14-Substituted-14H-Dibenzo[a,j]Xanthenes Using Boric Acid under Solvent-Free Conditions* / Z. Karimi-Jaberi, M. Keshavarzi // *Chinese Chemical Letters*. - 2010. - V.21, № 5. - P.547–549.
- [301] Saini, A. *A New LiBr-Catalyzed, Facile and Efficient Method for the Synthesis of 14-Alkyl or Aryl-14H-Dibenzo[a,j]Xanthenes and Tetrahydrobenzo[b]Pyrans under Solvent-Free Conventional and Microwave Heating* / A. Saini, S. Kumar, J. Sandhu // *Synlett*. - 2006. № 12. - P.1928–1932.
- [302] Rostami, E. *Double Brønsted Acidic Media Immobilized on Carbonized Sugarcane Bagasse (CSCB) as a New and Efficient Solid Acid Catalyst for the Synthesis of Coumarins, Dicoumarols and Xanthenes* / E. Rostami, S. Hamidi Zare // *ChemistrySelect*. - 2019. - V.4, № 45. - P.13295–13303.
- [303] Golestanzadeh, M. *Synthesis and Antioxidant Activity of Star-Shape Phenolic Antioxidants Catalyzed by Acidic Nanocatalyst Based on Reduced Graphene Oxide* / M. Golestanzadeh, H. Naeimi, Z. Zahraie // *Materials Science and Engineering: C*. - 2017. - V.71. - P.709–717.
- [304] Hosseini, R. *Practical Synthesis of Novel Symmetrical and Unsymmetrical Tetrakis (Aryl/Heteroaryl) Adducts Containing Polyconjugated Linkages* / R. Hosseini, R. Ranjbar-Karimi, K. Mohammadiannejad // *ChemistrySelect*. - 2022. - V.7, № 44. - e202203760.
- [305] Ebikade, E.O. *Lignin Monomer Conversion into Biolubricant Base Oils* / E.O. Ebikade, S. Sadula, S. Liu, D.G. Vlachos // *Green Chemistry*. - 2021. - V.23, № 24. - P.10090–10100.
- [306] Hu, Y.L. *Environmentally Friendly ILSO₃H-SnCl₅@Ti-MCM-4-Mediated*

- Hydroxyalkylation of Aromatic Hydrocarbons with Paraformaldehyde to Diarylmethanes / Y.L. Hu, G. Zhang, N. Yao, Y. Liu, Q.Q. Yang // *ChemistrySelect*. - 2017. - V.2, № 20. - P.5650–5654.
- [307] Yue, X. High Acidity Cellulose Sulfuric Acid from Sulfur Trioxide: A Highly Efficient Catalyst for the One Step Synthesis of Xanthene and Dihydroquinazolinone Derivatives / X. Yue, Z. Wu, G. Wang, Y. Liang, Y. Sun, M. Song, H. Zhan, S. Bi, W. Liu // *RSC Advances*. - 2019. - V.9, № 49. - P.28718–28723.
- [308] Singh, S. Development of Transition-Metal-Free Lewis Acid-Initiated Double Arylation of Aldehyde: A Facile Approach Towards the Total Synthesis of Anti-Breast-Cancer Agent / S. Singh, R. Mahato, P. Sharma, N. Yadav, N. Vodnala, C. Kumar Hazra // *Chemistry – A European Journal*. - 2022. - V.28, № 14. - e202104545.
- [309] Shcherbinin, V.A. Lewis Acid-Mediated Mono- and Bis-Addition of C -Nucleophiles to 1,3-Dioxolan-4-Ones / V.A. Shcherbinin, V. V. Konshin // *Tetrahedron Letters*. - 2018. - V.59, № 31. - P.3005–3009.
- [310] Thirupathi, P. Amberlyst-15 as a Green and Efficient Reusable Catalyst for Friedel-Crafts Alkylation of Activated Arenes with *N*-Sulfonyl Aldimines and Synthesis of Bis-triarylmethanes / P. Thirupathi, N. Venkatagiri, C.K. Reddy // *ChemistrySelect*. - 2018. - V.3, № 34. - P.9911–9915.
- [311] Vodnala, N. Lewis Acid-Promoted Typical Friedel–Crafts Reactions Using DMSO as a Carbon Source / N. Vodnala, S. Singh, C.K. Hazra // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2022. - V.87, № 15. - P.10044–10053.
- [312] Dethe, D.H. Sc(OTf)₃-Catalyzed Synthesis of Symmetrical Dithioacetals and Bisarylmethanes Using Nitromethane as a Methylene Source / D.H. Dethe, M. Shukla, B.D. Dherange // *Organic Letters*. - 2020. - V.22, № 15. - P.5778–5782.
- [313] Gazizov, A.S. Interaction of 2-Naphthol with Gamma -Ureidoacetals. A New Method for the Synthesis of 2-Arylpyrrolidines. / A.S. Gazizov, A. V Smolobochkin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 2014. - V.50, № 5. - P.707–714.
- [314] Smolobochkin, A.V. 2-(Het)Aryl-*N*-Phosphorylpyrrolidines via Cyclization of Phosphorus Acid Amides: A Regioselective Approach / A. V. Smolobochkin, R.A. Turmanov, D.S. Abdullaeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, N.O. Appazov, D.N. Buzyurova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *ChemistrySelect*. - 2020. - V.5, № 39. - P.12045–12050.
- [315] King, F.D. Triflic Acid-Mediated Phenylation of *N*-Acylaminoalkyl Diethylacetals and *N*-

- Acyl-2-Phenyl Cyclic Amides. / F.D. King, S. Caddick // Organic biomolecular chemistry biomolecular chemistry. - 2011. - V.9, № 11. - P.4361–4366.
- [316] Gazizov, A.S. Acid-Catalyzed Intramolecular Cyclization of *N*-(4,4-Diethoxybutyl)Sulfonamides as a Novel Approach to the 1-Sulfonyl-2-Arylpyrrolidines / A.S. Gazizov, A. V. Smolobochkin, E.A. Anikina, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synthetic Communications. - 2017. - V.47, № 1. - P.44–52.
- [317] Oishi, T. Activation of Weak Organic Bases: The Alkylation of *N,N*-Disubstituted Sulphonamides / T. Oishi, K. Kamata, Y. Ban // Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications. - 1970. № 12. - P.777–778.
- [318] Gazizov, A.S. Facile Synthesis of 2-(2-Arylpyrrolidin-1-yl)pyrimidines via Acid-Catalyzed Reaction of *N*-(4,4-Diethoxybutyl)pyrimidin-2-amine with Phenols / A.S. Gazizov, N.I. Kharitonova, A.V. Smolobochkin, V.V. Syakaev, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Monatsh. Chem. - 2015. - V.146, № 11. - P.1845–1849.
- [319] Taylor, H.M. α -(*N,N*-Dimethylamino)Phenylacetonitrile / H.M. Taylor, C.R. Hauser // Organic Syntheses. - 1963. - V.43. - P.25.
- [320] Smolobochkin, A.V. Synthesis of Novel Macrocyclic and Heterocyclic Taurine Derivatives Based on the Reaction of Sodium 2-[(4,4-diethoxybutyl)amino]ethanesulfonate with Phenols / A.V. Smolobochkin, L.Z. Yakhshilikova, A.S. Gazinov, L.I. Vagapova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2020. - V.56, № 7. - P.888–891.
- [321] Smolobochkin, A.V. Synthesis and Evaluation of Water-Soluble 2-Aryl-1-sulfonylpyrrolidine Derivatives as Bacterial Biofilm Formation Inhibitors / A. V. Smolobochkin, E.A. Muravyeva, L.I. Vagapova, I.R. Knyazeva, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.V. Gildebrant, I.S. Sazykin, M.A. Sazykina, A.S. Gazizov // Chemistry & Biodiversity. - 2019. - V.16, № 1. - e1800490.
- [322] Smolobochkin, A.V. *N*-Phosphorylated Pyrrolidines: An Overview of Synthetic Approaches / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, R.A. Turmanov, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synthesis. - 2020. - V.52, № 15. - P.2162–2170.
- [323] Смолобочкин, А.В. Синтез 3-Арилиденпирролидинов (Микрообзор) / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов // ХГС. - 2019. - Т.55, № 9. - С.815–817.
- [324] Smolobochkin, A. Progress in the Stereoselective Synthesis Methods of Pyrrolidine-Containing Drugs and Their Precursors / A. Smolobochkin, A. Gazizov, N. Appazov, O. Sinyashin, A. Burilov // International Journal of Molecular Sciences. - 2024. - V.25, № 20. - e11158.

- [325] Gazizov, A.S. Synthesis of (Hetaryl)pyrrolidines (Microreview) / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 2018. - V.54, № 7. - P.683–685.
- [326] Angibaud, P.R. Preparation of Quinoxaline and Pyridopyrazine Derivatives as PI3K β Inhibitors / P.R. Angibaud, O.A.G. Querolle, D.J.-C. Berthelot, C. Meyer, M.P.V. Willot, L. Meerpoel // *WO 2017060406*. - 2017.
- [327] Barlaam, B. Discovery of a Series of 8-(1-Phenylpyrrolidin-2-yl)-6-Carboxamide-2-Morpholino-4*H*-Chromen-4-One as PI3K β/δ Inhibitors for the Treatment of PTEN-Deficient Tumours / B. Barlaam, S. Cosulich, S. Degorce, R. Ellston, M. Fitzek, S. Green, U. Hancox, C. Lambert-van der Brempt, J.-J. Lohmann, M. Maudet, R. Morgentin, P. Plé, L. Ward, N. Warin // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2017. - V.27, № 9. - P.1949–1954.
- [328] Mu, X. Control of Vicinal Stereocenters through Nickel-Catalyzed Alkyl-Alkyl Cross-Coupling / X. Mu, Y. Shibata, Y. Makida, G.C. Fu // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2017. - V.56, № 21. - P.5821–5824.
- [329] Park, Y. Enantioselective Aza-Sakurai Cyclizations: Dual Role of Thiourea as H-Bond Donor and Lewis Base / Y. Park, C.S. Schindler, E.N. Jacobsen // *Journal of the American Chemical Society*. - 2016. - V.138, № 45. - P.14848–14851.
- [330] Lipp, B. Transition-Metal-Free Decarboxylative Photoredox Coupling of Carboxylic Acids and Alcohols with Aromatic Nitriles / B. Lipp, A.M. Nauth, T. Opatz // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2016. - V.81, № 15. - P.6875–6882.
- [331] Luo, J. Donor–Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(Sp₃)–C(Sp₂) Cross-Coupling / J. Luo, J. Zhang // *ACS Catalysis*. - 2016. - V.6, № 2. - P.873–877.
- [332] Lovett, G.H. Decarboxylative Anti-Michael Addition to Olefins Mediated by Photoredox Catalysis / G.H. Lovett, B.A. Sparling // *Organic Letters*. - 2016. - V.18, № 14. - P.3494–3497.
- [333] Baudelet, D. Impact of Functional Groups on the Copper-Initiated *N*-Arylation of 5-Functionalized Pyrrolidin-2-Ones and Their Vinylogues / D. Baudelet, A. Daïch, B. Rigo, E. Lipka, P. Gautret, G. Homerin, C. Claverie, J. Rousseau, C.-M. Abuhaie, A. Ghinet // *Synthesis*. - 2016. - V.48, № 14. - P.2226–2244.
- [334] Yamashita, Y. Catalytic Asymmetric Endo-Selective [3+2] Cycloaddition Reactions of Schiff Bases of α -Aminophosphonates with Olefins Using Chiral Metal Amides. / Y. Yamashita, L.C. Nam, M.J. Dutton, S. Yoshimoto, S. Kobayashi // *Chemical*

- Communications . - 2015. - V.51, № 96. - P.17064–17067.
- [335] Yamashita, Y. Chiral Silver Amides as Effective Catalysts for Enantioselective [3+2] Cycloaddition Reactions / Y. Yamashita, T. Imaizumi, X.-X. Guo, S. Kobayashi // Chemistry - An Asian Journal. - 2011. - V.6, № 9. - P.2550–2559.
- [336] Yamashita, Y. Chiral Silver Amide-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of α -Aminophosphonates with Olefins / Y. Yamashita, X.-X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi // Journal of the American Chemical Society. - 2010. - V.132, № 10. - P.3262–3263.
- [337] Feng, B. A Highly Enantioselective Copper/Phosphoramidite-Thioether-Catalyzed Diastereodivergent 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides and Nitroalkenes / B. Feng, J.-R. Chen, Y.-F. Yang, B. Lu, W.-J. Xiao // Chemistry - A European Journal. - 2018. - V.24, № 7. - P.1714–1719.
- [338] Ponce, A. Stereoselective Ag-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Activated Trifluoromethyl-Substituted Azomethine Ylides / A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J.C. Carretero // Chemistry - A European Journal. - 2016. - V.22, № 14. - P.4952–4959.
- [339] Gazizov, A.S. Acid-Catalyzed Ring Opening in 2-(2-Hydroxynaphthalene-1-yl)-Pyrrolidine-1-Carboxamides: Formation of Dibenzoxanthenes, Diarylmethanes, and Calixarenes / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Tetrahedron. - 2015. - V.71, № 3. - P.445–450.
- [340] Gazizov, A.S. Reactions of Polyhydric Phenols with Nitrogen-Containing Acetals in the Synthesis of Polyphenols and Heterocyclic Compounds / A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russian Chemical Bulletin. - 2016. - V.65, № 9. - P.2143–2150.
- [341] Smolobochkin, A. V. Synthesis of 2-Arylpyrrolidine-1-Carboxamides via Acid-Catalyzed Reaction of (4,4-Diethoxybutyl)ureas with 3-Aminophenol / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, V. V. Syakaev, E.A. Anikina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Monatsh. Chem. - 2017. - P.1433–1438.
- [342] Smolobochkin, A.V. Acid-Catalyzed Reaction of Phenols with *N*-(4,4-diethoxybutyl)sulfonamides – a New Method for the Synthesis of 2-Aryl-1-sulfonylpyrrolidines / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, E.A. Anikina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2017. - V.53, № 2. - P.161–166.
- [343] Gazizov, A.S. Interaction of 2-Naphthol with γ -Ureidoacetals. A New Method for the Synthesis of 2-Arylpyrrolidines / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2014. - V.50, № 5. - P.707–714.
- [344] Kibardina, L.K. Reaction of Pyridoxal with Phenols: Synthesis of Novel 1-Aryl-

- substituted Furopyridines / L.K. Kibardina, L.K. Chumakova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Synthesis*. - 2015. - V.47, № 5. - P.721–725.
- [345] Smolobochkin, A. V. Interaction of 1,1'-(Hexane-1,6-diyl)bis[3-(4,4-diethoxybutyl)urea] with Resorcinol Derivatives. Synthesis of Bisarylpyrrolidines / A.V Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2015. - V.85, № 2. - P.517–519.
- [346] Scott, K.A. Phenols in Pharmaceuticals: Analysis of a Recurring Motif / K.A. Scott, P.B. Cox, J.T. Njardarson // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2022. - V.65, № 10. - P.7044–7072.
- [347] Smolobochkin, A.V. Cyclization of 1-(4,4-diethoxybutyl)-3-Arylureas: A Case Study / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Monatsh. Chem.* - 2018. - V.149, № 3. - P.535–541.
- [348] Smolobochkin, A. Synthesis of Novel 2-(Het)arylpyrrolidine Derivatives and Evaluation of Their Anticancer and Anti-Biofilm Activity / A. Smolobochkin, A. Gazizov, M. Sazykina, N. Akylbekov, E. Chugunova, I. Sazykin, A. Gildebrant, J. Voronina, A. Burilov, S. Karchava, M. Klimova, A. Voloshina, A. Sapunova, E. Klimanova, T. Sashenkova, U. Allayarova, A. Balakina, D. Mishchenko // *Molecules*. - 2019. - V.24, № 17. - e3086.
- [349] Huang, L. Impact of Solid State Properties on Developability Assessment of Drug Candidates / L. Huang // *Advanced Drug Delivery Reviews*. - 2004. - V.56, № 3. - P.321–334.
- [350] Corrigan, O.I. Salt Forms: Pharmaceutical Aspects / O.I. Corrigan // *Encyclopedia of pharmaceutical technology* / Ed J. Swarbrick. - New York: Informa Healthcare, 2006. - P.3177–3187.
- [351] Смолобочкин, А.В. Кислотно-катализируемая реакция фенолов с *N*-(4,4-диэтоксипропил)сульфонамидами – новый метод синтеза 2-арил-1-сульфонилпирролидинов / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, Е.А. Аникина, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ХГС*. - 2017. - Т.53, № 2. - С.161–166.
- [352] Anikina, E.A. Synthesis of 1-Sulfonyl-2-arylpyrrolidines via Intramolecular Cyclization/Mannich-Type Reaction Cascade of *N*-(4,4-diethoxybutyl)sulfonamides / E.A. Anikina, A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. - 2018. - V.193, № 11. - P.766–770.
- [353] Xu, K. Asymmetric Michael Reaction Catalyzed by Proline Lithium Salt: Efficient Synthesis of L-Proline and Isoindoloisoquinolinone Derivatives / K. Xu, S. Zhang, Y. Hu,

- Z. Zha, Z. Wang // Chemistry - A European Journal. - 2013. - V.19, № 11. - P.3573–3578.
- [354] Ahman, J. Carbon-Carbon Bond Formation via N-Tosyliminium Ions / J. Ahman, P. Somfai // Tetrahedron. - 1992. - V.48, № 43. - P.9537–9544.
- [355] Kim, H. Synthetic Strategy for Cyclic Amines: A Stereodefined Cyclic N,O-Acetal as a Stereocontrol and Diversity-Generating Element / H. Kim, W. Lim, D. Im, D. Kim, Y.H. Rhee // Angewandte Chemie - International Edition. - 2012. - V.51, № 48. - P.12055–12058.
- [356] Mentink, G. Allenylmethylsilanes as Nucleophiles in *N*-Acyliminium Ion Chemistry / G. Mentink, J.H. van Maarseveen, H. Hiemstra // Organic Letters. - 2002. - V.4, № 20. - P.3497–3500.
- [357] Hirata, S. Facile Synthesis of Both Enantiomers of (Pyrrolidin-2-yl)phosphonate from L-Proline / S. Hirata, M. Kuriyama, O. Onomura // Tetrahedron. - 2011. - V.67, № 48. - P.9411–9416.
- [358] Tobisu, M. Bronsted Acid Catalyzed Formal Insertion of Isocyanides into a C-O Bond of Acetals / M. Tobisu, A. Kitajima, S. Yoshioka, I. Hyodo, M. Oshita, N. Chatani // Journal of the American Chemical Society. - 2007. - V.129, № 37. - P.11431–11437.
- [359] Onomura, O. Diastereoselective Arylation of L-Proline Derivatives at the 5-Position / O. Onomura, P.G. Kirira, T. Tanaka, S. Tsukada, Y. Matsumura, Y. Demizu // Tetrahedron. - 2008. - V.64, № 32. - P.7498–7503.
- [360] Смолобочкин, А.В. Синтез 1-(Арилсульфонил)пирролидинов Взаимодействием Фенолов С 1-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-этоксипирролидином / А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2017. - Т.53, № 2. - С.209–212.
- [361] Муравьёва, Е.А. Новый Подход к Синтезу 2-Арилпирролидинов, Линейных и Макроциклических Полифенолов На Основе Реакции *N*-(4,4-Диэтоксипентил)сульфониламидов с Фенолами: дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03. - КНИТУ, Казань, 2018 - 146 с.
- [362] Турманов, Р.А. Функционализированные Производные 4,4-Диэтоксипентан-1-амина в Синтезе 2-(2-оксоалкил)- и 2-Фосфорилпирролидинов – Аналогов Алкалоида Гигрина и Фосфорсодержащих Аналогов Пролина: дис. ...канд. хим. наук: 1.4.3. - КНИТУ, Казань, 2022. - 133 с.
- [363] Chaskar, P. Biological and Medicinal Significance of Purines / P. Chaskar, S. Chaudhari, S. Dighe, N. More // Mini reviews in medicinal chemistry. - 2012. - V.90, № 6. - P.44–52.
- [364] Kuethe, J.T. Development of a Multikilogram Scale Synthesis of a TRPV1 Antagonist /

- J.T. Kueth, M. Journet, Z. Peng, D. Zhao, A. McKeown, G.R. Humphrey // Organic Process Research & Development. - 2016. - V.20, № 2. - P.227–232.
- [365] Kumar, C.V. Development of an Efficient, Scalable Route for the Preparation of a Novel Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Modulator / C.V. Kumar, S. Kavitate, S.S. Kumar, P. Cornwall, M. Ashok, S. Bhagat, S.G. Manjunatha, S. Nambiar // Organic Process Research & Development. - 2012. - V.16, № 8. - P.1416–1421.
- [366] Sakamoto, T. The Discovery of Avanafil for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Novel Pyrimidine-5-Carboxamide Derivative as a Potent and Highly Selective Phosphodiesterase 5 Inhibitor / T. Sakamoto, Y. Koga, M. Hikota, K. Matsuki, M. Murakami, K. Kikkawa, K. Fujishige, J. Kotera, K. Omori, H. Morimoto, K. Yamada // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2014. - V.24, № 23. - P.5460–5465.
- [367] Sakamoto, T. 8-(3-Chloro-4-methoxybenzyl)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one Derivatives as Potent and Selective Phosphodiesterase 5 Inhibitors / T. Sakamoto, Y. Koga, M. Hikota, K. Matsuki, H. Mochida, K. Kikkawa, K. Fujishige, J. Kotera, K. Omori, H. Morimoto, K. Yamada // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2015. - V.25, № 7. - P.1431–1435.
- [368] Zheng, Q. Discovery and Structure-Activity-Relationship Study of Novel Conformationally Restricted Indane Analogues for Mutant Isocitric Dehydrogenase 1 (IDH1) Inhibitors / Q. Zheng, S. Tang, X. Fu, Z. Chen, Y. Ye, X. Lan, L. Jiang, Y. Huang, J. Ding, M. Geng, M. Huang, H. Wan // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2017. - V.27, № 23. - P.5262–5266.
- [369] Popovici-Muller, J. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers / J. Popovici-Muller, R.M. Lemieux, E. Artin, J.O. Saunders, F.G. Salituro, J. Travins, G. Cianchetta, Z. Cai, D. Zhou, D. Cui, P. Chen, K. Straley, E. Tobin, F. Wang, M.D. David, V. Penard-Lacronique, C. Quivoron, V. Saada, S. de Botton, S. Gross, L. Dang, H. Yang, L. Utley, Y. Chen, H. Kim, S. Jin, Z. Gu, G. Yao, Z. Luo, X. Lv, C. Fang, L. Yan, A. Olaharski, L. Silverman, S. Biller, S.-S.M. Su, K. Yen // ACS Medicinal Chemistry Letters. - 2018. - V.9, № 4. - P.300–305.
- [370] Berger, Y. Endothelin-Converting Enzyme-1 Inhibition and Growth of Human Glioblastoma Cells / Y. Berger, H. Dehmlow, D. Blum-Kaelin, E.A. Kitas, B.-M. Löffler, J.D. Aebi, L. Juillerat-Jeanneret // Journal of Medicinal Chemistry. - 2005. - V.48, № 2. - P.483–498.
- [371] Yamaki, S. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Glycine Amide Derivatives as Novel Vascular Adhesion Protein-1 Inhibitors without CYP3A4 and CYP2C19 Inhibition

- / S. Yamaki, Y. Koga, A. Nagashima, M. Kondo, Y. Shimada, K. Kadono, A. Moritomo, K. Yoshihara // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2017. - V.25, № 15. - P.4110–4122.
- [372] Kawada, H. Orally Bioavailable Metal Chelators and Radical Scavengers: Multifunctional Antioxidants for the Coadjutant Treatment of Neurodegenerative Diseases / H. Kawada, P.F. Kador // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2015. - V.58, № 22. - P.8796–8805.
- [373] Becker, I. Preparation of Pyrrole and Pyrrolidine Derivatives of Pyrimidine. 1-(2-pyrimidinyl)pyrrole - an Inhibitor of X. Phaseoli and X. Malvacearum / I. Becker // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. - 2004. - V.41, № 3. - P.343–348.
- [374] Vasilevich, N.I. A Re-Examination of the MDM2/P53 Interaction Leads to Revised Design Criteria for Novel Inhibitors / N.I. Vasilevich, I.I. Afanasyev, D.A. Kovalskiy, D. V. Genis, V.S. Kochubey // *Chemical Biology & Drug Design*. - 2014. - V.84, № 5. - P.585–592.
- [375] Kim, J.Y. Antiphot-Oxidative Activity of Sesamol in Methylene Blue- and Chlorophyll-Sensitized Photo-Oxidation of Oil / J.Y. Kim, D.S. Choi, M.Y. Jung // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. - 2003. - V.51, № 11. - P.3460–3465.
- [376] Fukuda, Y. Contribution of Lignan Analogues to Antioxidative Activity of Refined Unroasted Sesame Seed Oil / Y. Fukuda, M. Nagata, T. Osawa, M. Namiki // *Journal of the American Oil Chemists' Society*. - 1986. - V.63, № 8. - P.1027–1031.
- [377] Wagstaff, A.J. Paroxetine / A.J. Wagstaff, S.M. Cheer, A.J. Matheson, D. Ormrod, K.L. Goa // *Drugs*. - 2002. - V.62, № 4. - P.655–703.
- [378] Lotke, P. Paroxetine Controlled Release Was Effective and Tolerable for Treating Menopausal Hot Flash Symptoms in Women / P. Lotke // *Evidence-Based Medicine*. - 2004. - V.9, № 1. - P.23–23.
- [379] Fava, M. A Double-Blind Study of Paroxetine, Fluoxetine, and Placebo in Outpatients with Major Depression / M. Fava, J. Amsterdam, J. Deltito, C. Salzman, M. Schwaller, D. Dunner // *Annals of Clinical Psychiatry*. - 1998. - V.10, № 4. - P.145–150.
- [380] Газизов, А.С. Синтез Новых Полифенолов, Содержащих Фрагмент *Симм*-триазина / А.С. Газизов, Н.И. Харитонова, А.В. Смолобочкин, Р.З. Гильманов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОХ*. - 2016. - Т.86, № 3. - С.568–570.
- [381] Liu, S. Pyrazolone: A Powerful Synthons for Asymmetric Diverse Derivatizations / S. Liu, X. Bao, B. Wang // *Chemical Communications*. - 2018. - V.54, № 82. - P.11515–11529.
- [382] Fan, X. A Pyrimidine–Pyrazolone Nucleoside Chimera with Potent in Vitro Anti-Orthopoxvirus Activity / X. Fan, X. Zhang, L. Zhou, K.A. Keith, E.R. Kern, P.F. Torrence // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2006. - V.16, № 12. - P.3224–3228.

- [383] Vafaei, A. A Rapid, Efficient, and High-yielding Synthesis of 4,4'-(Arylmethylene)bis(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-ol) Derivatives Catalyzed by 12-Tungstophosphoric Acid ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) / A. Vafaei, A. Davoodnia, M. Pordel // Research on Chemical Intermediates. - 2015. - V.41, № 11. - P.8343–8354.
- [384] Wang, W. Reaction of Aldehydes and Pyrazolones in the Presence of Sodium Dodecyl Sulfate in Aqueous Media / W. Wang, S. Wang, X. Qin, J. Li // Synthetic Communications. - 2005. - V.35, № 9. - P.1263–1269.
- [385] Elinson, M.N. Catalyst-Free Tandem Knoevenagel-Michael Reaction of Aldehydes and Pyrazolin-5-one: Fast and Convenient Approach to Medicinally Relevant 4,4'-(Arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ol) / M.N. Elinson, O.O. Sokolova, R.F. Nasybullin // Heterocyclic Communications. - 2015. - V.21, № 2. - P.97–101.
- [386] Sobhani, S. Tandem Knoevenagel–Michael Reaction of 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone with Aldehydes Using 3-Aminopropylated Silica Gel as an Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst / S. Sobhani, A.-R. Hasaninejad, M.F. Maleki, Z.P. Parizi // Synthetic Communications. - 2012. - V.42, № 15. - P.2245–2255.
- [387] Khan, K.M. Rapid Cesium Fluoride-Catalyzed Knoevenagel Condensation for the Synthesis of Highly Functionalized 4,4'-(Arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ol) Derivatives / K.M. Khan, M.T. Muhammad, I. Khan, S. Perveen, W. Voelter // Monatsh. Chem. - 2015. - V.146, № 9. - P.1587–1590.
- [388] Sobhani, S. An Eco-Friendly Procedure for the Efficient Synthesis of Bis(idolyl)methanes in Aqueous Media / S. Sobhani, E. Safaei, A.-R. Hasaninejad, S. Rezazadeh // Journal of Organometallic Chemistry. - 2009. - V.694, № 18. - P.3027–3031.
- [389] Barge, M. Aqueous Extract of Balanites Roxburghii Fruit: A Green Dispersant for C–C Bond Formation / M. Barge, R. Salunkhe // RSC Adv. - 2014. - V.4, № 59. - P.31177–31183.
- [390] Sujatha, K. Synthesis and Antiviral Activity of 4,4'-(Arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ols) against Peste Des Petits Ruminant Virus (PPRV) / K. Sujatha, G. Shanthi, N.P. Selvam, S. Manoharan, P.T. Perumal, M. Rajendran // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2009. - V.19, № 15. - P.4501–4503.
- [391] Naim, M. Current Status of Pyrazole and Its Biological Activities / M. Naim, O. Alam, F. Nawaz, M.J. Alam, P. Alam // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. - 2016. - V.8, № 1. - P.2–17.
- [392] Ansari, A. Review: Biologically Active Pyrazole Derivatives / A. Ansari, A. Ali, M. Asif, S. Shamsuzzaman // New Journal of Chemistry. - 2017. - V.41, № 1. - P.16–41.

- [393] Metwally, M.A. Pyrazol-5-ones: Tautomerism, Synthesis and Reactions / M.A. Metwally, S.A. Bondock, S.I. El-Desouky, M.M. Abdou // International Journal of Modern Organic Chemistry. - 2012. - V.1, № 1. - P.19–54.
- [394] Elattar, K.M. Chemistry of Antipyrine / K.M. Elattar, A.A. Fadda // Synthetic Communications. - 2016. - V.46, № 19. - P.1567–1594.
- [395] Смолобочкин, А.В. Циклизация 1-(4,4-диэтоксипентил)-3-арил(тио)мочевин в 2-Арилпирролидины и Производные 2,3'-Бипиррола. / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, Ю.К. Воронина, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2016. № 3. - С.731–734.
- [396] Smolobochkin, A.V. Acid-Catalyzed Intramolecular Imination / Nucleophilic Trapping of 4-Aminobutanal Derivatives: One-Pot Access to 2-(Pyrazolyl)pyrrolidines / A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.B. Dobrynin, A. V. Gildebrant, A.G. Strel'nik, I.S. Sazykin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, M.A. Sazykina // European Journal of Organic Chemistry. - 2019. № 33. - P.5709–5719.
- [397] Smolobochkin, A.V. Acid-Catalyzed Reaction of *N*-(4,4-diethoxybutyl)ureas with Pyrazol-5-ones. Synthesis of 2-Pyrazolylpyrrolidines / A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbaeva, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russian Journal of Organic Chemistry. - 2018. - V.54, № 3. - P.506–508.
- [398] Smolobochkin, A.V. Acid-Catalyzed Cascade Reaction of 4-Aminobutanal Derivatives with (Hetero)aromatic Nucleophiles: A Versatile One Pot Access to 2-(Hetero)arylpyrrolidines / A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Melyashova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin, A.S. Gazizov // ChemistrySelect. - 2019. - V.4, № 32. - P.9322–9330.
- [399] Sun, B. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Amide Imidazole Derivatives as Novel Metabolic Enzyme CYP26A1 Inhibitors / B. Sun, K. Liu, J. Han, L. Zhao, X. Su, B. Lin, D.-M. Zhao, M.-S. Cheng // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2015. - V.23, № 20. - P.6763–6773.
- [400] Ризбаева, Т.С. Взаимодействие Производных 4,4-Диэтоксипентан-1-амина с Пиразолонами: Синтез Новых 2-Замещенных Пирролидинов: дис. ... кан. хим. наук: 02.00.03. - ИОФХ им. А.Е. Арбузова, Казань, 2020 - 132 с.
- [401] Zhang, M.-Z. Microwave-Assisted Synthesis and Antifungal Activity of Novel Fused Osthole Derivatives / M.-Z. Zhang, R.-R. Zhang, J.-Q. Wang, X. Yu, Y.-L. Zhang, Q.-Q. Wang, W.-H. Zhang // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2016. - V.124. - P.10–16.

- [402] Wang, Z.-C. Sulfonamides Containing Coumarin Moieties Selectively and Potently Inhibit Carbonic Anhydrases II and IX: Design, Synthesis, Inhibitory Activity and 3D-QSAR Analysis / Z.-C. Wang, Y.-J. Qin, P.-F. Wang, Y.-A. Yang, Q. Wen, X. Zhang, H.-Y. Qiu, Y.-T. Duan, Y.-T. Wang, Y.-L. Sang, H.-L. Zhu // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2013. - V.66. - P.1–11.
- [403] Kumar, J.A. Synthesis, Anticancer Activity and Photophysical Properties of Novel Substituted 2-Oxo-2*H*-chromenylpyrazolecarboxylates / J.A. Kumar, G. Saidachary, G. Mallesham, B. Sridhar, N. Jain, S.V. Kalivendi, V.J. Rao, B.C. Raju // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2013. - V.65. - P.389–402.
- [404] Molodtsov, V. X-Ray Crystal Structures of Escherichia Coli RNA Polymerase with Switch Region Binding Inhibitors Enable Rational Design of Squaramides with an Improved Fraction Unbound to Human Plasma Protein / V. Molodtsov, P.R. Fleming, C.J. Eyermann, A.D. Ferguson, M.A. Foulk, D.C. McKinney, C.E. Masse, E.T. Buurman, K.S. Murakami // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2015. - V.58, № 7. - P.3156–3171.
- [405] Cook, L. Inhibition of Human Sputum Elastase by Substituted 2-Pyrones. 2 / L. Cook, B. Ternai, P. Ghosh // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1987. - V.30, № 6. - P.1017–1023.
- [406] Spencer, R.W. Inhibition of Human Leukocyte Elastase, Porcine Pancreatic Elastase, and Chymotrypsin by Elasnin and Other 4-Hydroxy-2-pyrones / R.W. Spencer, L.J. Copp, J.R. Pfister // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1985. - V.28, № 12. - P.1828–1832.
- [407] Fang, Z. Synthesis and Biological Evaluation of Polyenylpyrrole Derivatives as Anticancer Agents Acting through Caspases-Dependent Apoptosis / Z. Fang, P.-C. Liao, Y.-L. Yang, F.-L. Yang, Y.-L. Chen, Y. Lam, K.-F. Hua, S.-H. Wu // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2010. - V.53, № 22. - P.7967–7978.
- [408] Doundoulakis, T. Myxopyronin B Analogs as Inhibitors of RNA Polymerase, Synthesis and Biological Evaluation / T. Doundoulakis, A.X. Xiang, R. Lira, K.A. Agrios, S.E. Webber, W. Sisson, R.M. Aust, A.M. Shah, R.E. Showalter, J.R. Appleman, K.B. Simonsen // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2004. - V.14, № 22. - P.5667–5672.
- [409] Смолобочкин, А.В. Синтез 2-(Пирролидин-1-ил)пиримидинов Взаимодействием *N*-(4,4-Диэтоксипентил)пиримидин-2-амин с (Гетеро)ароматическими *C*-Нуклеофилами / А.В. Смолобочкин, Т.С. Ризбаева, А.С. Газизов, Ю.К. Воронина, Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.О. Аппазов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ХГС*. - 2019. - Т.55, № 6. - С.523–528.
- [410] Смолобочкин, А.В. Синтез Новых 2-Гетероарилпирролидинов На Основе Реакции

- N*-(4,4-Диэтоксипентил)амидофосфатов с *C*-Нуклеофилами / А.В. Смолобочкин, Р.А. Турманов, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ХГС. - 2020. - Т.56, № 10. - С.1363–1365.
- [411] Smolobochkin, A.V. Norhygrine Alkaloid and Its Derivatives: Synthetic Approaches and Applications to the Natural Products Synthesis / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Helvetica Chimica Acta*. - 2022. - V.105, № 1. - e202100158.
- [412] Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products* / P.M. Dewick. - Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [413] Xuan, W.-J. Addition of Carbon Nucleophiles to Hemiaminals Promoted by a Lewis Acidic Polyoxotungstate / W.-J. Xuan, C. Botuha, B. Hasenknopf, S. Thorimbert // *Org. Chem. Front.* - 2014. - V.1, № 9. - P.1091–1095.
- [414] Grossmann, O. Catalytic Asymmetric Additions of Enol Silanes to In Situ Generated Cyclic, Aliphatic *N*-Acyliminium Ions / O. Grossmann, R. Maji, M.H. Aukland, S. Lee, B. List // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2022. - V.61, № 9. - e202115036.
- [415] Wang, X.-M. A Divergent Method to Key Unit of Tubulysin V through One-Pot Diastereoselective Mannich Process of *N,O*-Acetal with Ketone / X.-M. Wang, Y.-W. Liu, Q.-E. Wang, Z. Zhou, C.-M. Si, B.-G. Wei // *Tetrahedron*. - 2019. - V.75, № 2. - P.260–268.
- [416] Chen, W. The Redox-Mannich Reaction / W. Chen, D. Seidel // *Organic Letters*. - 2014. - V.16, № 11. - P.3158–3161.
- [417] Tillman, A.L. An Enantioselective Brønsted Acid Catalyzed Enamine Mannich Reaction / A.L. Tillman, D.J. Dixon // *Org. Biomol. Chem.* - 2007. - V.5, № 4. - P.606–609.
- [418] Mukherjee, S. Asymmetric Enamine Catalysis / S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List // *Chemical Reviews*. - 2007. - V.107, № 12. - P.5471–5569.
- [419] Hayashi, Y. L-Proline-Catalyzed Enantioselective One-Pot Cross-Mannich Reaction of Aldehydes / Y. Hayashi, T. Urushima, W. Tsuboi, M. Shoji // *Nature Protocols*. - 2007. - V.2, № 1. - P.113–118.
- [420] List, B. The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction / B. List // *Journal of the American Chemical Society*. - 2000. - V.122, № 38. - P.9336–9337.
- [421] Pousse, G. Brønsted Acid Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction: A Complementary Approach to Enamine Catalysis / G. Pousse, F. Le Cavelier, L. Humphreys, J. Rouden, J. Blanchet // *Organic Letters*. - 2010. - V.12, № 16. - P.3582–3585.
- [422] Turmanov, R.A. Enamine-Mediated Mannich Reaction of Cyclic *N,O*-Acetals and Amido Acetals: The Multigram Synthesis of Pyrrolidine Alkaloid Precursors / R.A. Turmanov,

- A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, T.S. Rizbayeva, D.D. Zapylkin, J.K. Voronina, A.D. Voloshina, V.V. Syakaev, A.V. Kurenkov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Organic & Biomolecular Chemistry*. - 2022. - V.20, № 35. - P.7105–7111.
- [423] Smolobochkin, A.V. Highly Diastereoselective Synthesis of 2-Arylpyrrolidine Derivatives via the Crystallization-Induced Diastereomer Transformation / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Asian Journal of Organic Chemistry*. - 2022. - V.11, № 1. - e202100687.
- [424] Smolobochkin, A.V. Synthesis of 2-(Pyrrolidin-1-yl)pyrimidines by Reactions of *N*-(4,4-Diethoxybutyl)pyrimidin-2-amine with (Hetero)aromatic C-Nucleophiles / A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, E.A. Chugunova, N.I. Akylbekov, N.O. Appazov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 2019. - V.55, № 6. - P.523–528.
- [425] Seebach, D. Are Oxazolidinones Really Unproductive, Parasitic Species in Proline Catalysis? – Thoughts and Experiments Pointing to an Alternative View / D. Seebach, A.K. Beck, D.M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A.M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikozovich, B. Linder // *Helvetica Chimica Acta*. - 2007. - V.90, № 3. - P.425–471.
- [426] Bahmanyar, S. Quantum Mechanical Predictions of the Stereoselectivities of Proline-Catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions / S. Bahmanyar, K.N. Houk, H.J. Martin, B. List // *Journal of the American Chemical Society*. - 2003. - V.125, № 9. - P.2475–2479.
- [427] Han, J. Role of Hydrogen-Bonding Acceptors in Organo-Enamine Catalysis / J. Han, Z. Lu, A.L. Flach, R.S. Paton, G.B. Hammond, B. Xu // *Chemistry - A European Journal*. - 2015. - V.21, № 33. - P.11687–11691.
- [428] Ashley, M.A. Isotope Effects Reveal the Mechanism of Enamine Formation in L-Proline-Catalyzed α -Amination of Aldehydes / M.A. Ashley, J.S. Hirschi, J.A. Izzo, M.J. Vetticatt // *Journal of the American Chemical Society*. - 2016. - V.138, № 6. - P.1756–1759.
- [429] Gazizov, A.S. Synthesis of Phosphaproline Derivatives: A Short Overview / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, R.A. Turmanov, M.A. Pudovik, A.R. Burilov, O.G. Sinyashin // *Synthesis*. - 2019. - V.51, № 18. - P.3397–3409.
- [430] Smolobochkin, A.V. Synthesis of Macroheterocycles by Reaction of *N,N'*-(1,4-Phenylene)bis[*N'*-(4,4-Diethoxybutyl)urea] with Resorcinol and Its Derivatives / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2018. - V.54, № 9. - P.1432–1434.
- [431] Gazizov, A. Acid-Mediated C–N Bond Cleavage in 1-Sulfonylpyrrolidines: An Efficient

- Route towards Dibenzoxanthenes, Diarylmethanes, and Resorcinarenes / A. Gazizov, A. Smolobochkin, E. Anikina, A. Strelnik, A. Burilov, M. Pudovik // *Synlett*. - 2018. - V.29, № 4. - P.467–472.
- [432] Smolobochkin, A.V. Synthesis of 1-(Arenesulfonyl)-2-arylpyrrolidines by Reaction of *N*-(4,4-Diethoxybutyl)-4-methylbenzene-sulfonamide with Phenols / A.V. Smolobochkin, E.A. Anikina, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2016. - V.52, № 9. - P.1304–1307.
- [433] Smolobochkin, A.V. Novel Calix[4]Resorcinols with Sulfamide Fragments in the Lower Rim / A.V. Smolobochkin, E.A. Anikina, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2017. - V.87, № 9. - P.2107–2110
- [434] Dmitriev, M.E. Synthesis of Prolyl-Glutamate Phosphoisostere. / M.E. Dmitriev, A.V. Vinyukov, B. V Lednev, V. V Ragulin // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2017. - V.87, № 10. - P.2489–2492.
- [435] Vinyukov, A.V. Cyclic Amidoalkylation of Hydrophosphorylic Compounds. Synthesis of Proline Analogs. / A.V. Vinyukov, M.E. Dmitriev, A.N. Yarkevich, V. V Ragulin // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2017. - V.87, № 12. - P.2898–2901.
- [436] Vinyukov, A.V. Synthesis of *P,N*-Protected Phosphinic Pseudoprolylglycine Block. / A.V. Vinyukov, M.E. Dmitriev, A.V. Afanas'ev, V.V. Ragulin, L.A. Andreeva, N.F. Myasoedov // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2017. - V.87, № 2. - P.266–269.
- [437] Nasopoulou, M. A Versatile Annulation Protocol toward Novel Constrained Phosphinic Peptidomimetics / M. Nasopoulou, D. Georgiadis, M. Matziari, V. Dive, A. Yiotakis // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2007. - V.72, № 19. - P.7222–7228.
- [438] Газизов, А.С. Взаимодействие 2-Нафтола с Гамма-уреидоацетальми. Новый Метод Синтеза 2-Арилпирролидинов. / А.С. Газизов, А.В. Смолобочкин, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ХГС*. - 2014. - Т.5. - С.769–776.
- [439] Smolobochkin, A.V. One-Pot Imination / Arbuzov Reaction of 4-Aminobutanal Derivatives: Synthesis of 2-Phosphorylpyrrolidines and Evaluation of Anticancer Activity / A.V. Smolobochkin, R.A. Turmanov, A.S. Gazizov, A.D. Voloshina, J.K. Voronina, A.S. Sapunova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Tetrahedron*. - 2020. - V.76, № 33. - e131369.
- [440] Смолобочкин, А.В. Синтез 2-(Дифенилфосфорил)пирролидин-1-карбоксамидов На Основе Реакции 1-(4,4-Диэтоксibuтил)мочевин с Дифенилхлорфосфином / А.В. Смолобочкин, Р.А. Турманов, А.С. Газизов // *ЖОХ*. - 2019. - Т.89, № 10. - С.1606–1610.

- [441] Смолобочкин, А.В. Взаимодействие *N*-(4,4-Диэтоксибутил)фосфамидов с Дифенилхлорфосфином. Синтез 2-(Дифенилфосфорил)пирролидинов / А.В. Смолобочкин, Р.А. Турманов, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОрХ. - 2020. - Т.56, № 6. - С.979–983.
- [442] Smolobochkin, A.V. Reaction of 4-Chloro-6-[1-(vinylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]Benzene-1,3-diol with Some Amines / A.V. Smolobochkin, E.A. Anikina, A.S. Gazizov, L.I. Vagapova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russian Journal of General Chemistry. - 2018. - V.88, № 1. - P.131–135.
- [443] Smolobochkin, A.V. Synthesis and Evaluation of Water-Soluble 2-Aryl-1-sulfonylpyrrolidine Derivatives as Bacterial Biofilm Formation Inhibitors / A.V. Smolobochkin, E.A. Muravyeva, L.I. Vagapova, I.R. Knyazeva, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A. V. Gildebrant, I.S. Sazykin, M.A. Sazykina, A.S. Gazizov // Chemistry & Biodiversity. - 2019. - V.16, № 1. - e1800490.
- [444] Deussen, H.-J. Process Development on the Enantioselective Enzymatic Hydrolysis of *S* - Ethyl 2-Ethoxy-3-(4-Hydroxyphenyl)Propanoate / H.-J. Deussen, M. Zundel, M. Valdois, S.V. Lehmann, V. Weil, C.M. Hjort, P.R. Østergaard, E. Marcussen, S. Ebdrup // Organic Process Research & Development. - 2003. - V.7, № 1. - P.82–88.
- [445] Smolobochkin, A. V. Tandem Intramolecular Cyclisation/1,3-Aryl Shift in *N*-(4,4-Diethoxybutyl)-1-Arylmethanimines (Kazan Reaction): Synthesis of 3-Benzylidene-1-Pyrrolines / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.S. Melyashova, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, S.Z. Vatsadze, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.A. Fedorova, O.G. Sinyashin // RSC Advances. - 2017. - V.7, № 80. - P.50955–50960.
- [446] Kano, T. Stereoselective Synthesis of Cyclic Amino Acids via Asymmetric Phase-Transfer Catalytic Alkylation / T. Kano, T. Kumano, R. Sakamoto, K. Maruoka // Org. Biomol. Chem. - 2013. - V.11, № 2. - P.271–278.
- [447] Sampedro, D. Design and Photochemical Characterization of a Biomimetic Light-Driven *Z/E* Switcher / D. Sampedro, A. Migani, A. Pepi, E. Busi, R. Basosi, L. Latterini, F. Elisei, S. Fusi, F. Ponticelli, V. Zanirato, M. Olivucci // Journal of the American Chemical Society. - 2004. - V.126, № 30. - P.9349–9359.
- [448] Nomura, Y. Synthesis of Cyclic Imines Having Conjugated Exocyclic Double Bond / Y. Nomura, T. Bando, Y. Takeuchi, S. Tomoda // Bulletin of the Chemical Society of Japan. - 1983. - V.56, № 10. - P.3199–3200.
- [449] Ogawa, K. Silver(I)-Catalyzed Oxidation of Cyclic Secondary Amines with Peroxodisulphate / K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi, S. Tomoda // Journal of the

Chemical Society, Perkin Transactions 1. - 1982. - P.3031–3035.

- [450] Меляшова, А.С. Синтез и Свойства Производных Пирролина с Экзоциклической Двойной Связью Углерод-Углерод: дис. ... кан. хим. наук: 02.00.03. - ИОФХ им. А.Е. Арбузова, Казань, 2020 - 140 с.
- [451] Gazizov, A.S. 3-Ylidene-1-Pyrrolines: Synthesis, Reactions and Perspectives / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Tetrahedron Letters. - 2020. - V.61, № 39. - e152371.
- [452] Fukumoto, Y. Synthesis of (*E*)-3-Alkylidene-1-Pyrrolines by the Rhodium- Catalyzed Cyclization of Terminal Alkynes with Homopropargylic Amines / Y. Fukumoto, T. Kawahara, Y. Kanazawa, N. Chatani // Advanced Synthesis & Catalysis. - 2009. - V.351, № 14–15. - P.2315–2318.
- [453] Sakano, Y. Lanopylins A1, B1, A2 and B2, Novel Lanosterol Synthase Inhibitors from Streptomyces Sp. K99-5041 / Y. Sakano, M. Shibuya, A. Matsumoto, Y. Takahashi, H. Tomoda, S. Omura, Y. Ebizuka // The Journal of Antibiotics. - 2003. - V.56, № 10. - P.817–826.
- [454] Ikeda, I. Affinity of 3-Benzylidene- and 3-Cinnamylidenemyosmine Analogues for Periplaneta Americana Nicotinic Acetylcholine Receptors / I. Ikeda, T. Utsunomiya, M. Sadamitsu, Y. Ozoe, K. Mochida // Journal of Pesticide Science. - 2006. - V.31, № 4. - P.417–419.
- [455] Blanco-Lomas, M. Reversible Photocontrol of Peptide Conformation with a Rhodopsin-like Photoswitch / M. Blanco-Lomas, S. Samanta, P.J. Campos, G.A. Woolley, D. Sampedro // Journal of the American Chemical Society. - 2012. - V.134, № 16. - P.6960–6963.
- [456] Rossi Paccani, R. Toward a Stable α -Cycloalkyl Amino Acid with a Photoswitchable Cationic Side Chain / R. Rossi Paccani, D. Donati, S. Fusi, L. Latterini, G. Farina, V. Zanirato, M. Olivucci // The Journal of Organic Chemistry. - 2012. - V.77, № 4. - P.1738–1748.
- [457] Briand, J. Coherent Ultrafast Torsional Motion and Isomerization of a Biomimetic Dipolar Photoswitch / J. Briand, O. Bräm, J. Réhault, J. Léonard, A. Cannizzo, M. Chergui, V. Zanirato, M. Olivucci, J. Helbing, S. Haacke // Physical Chemistry Chemical Physics. - 2010. - V.12, № 13. - P.3178–3187.
- [458] Sinicropi, A. An Artificial Molecular Switch That Mimics the Visual Pigment and Completes Its Photocycle in Picoseconds / A. Sinicropi, E. Martin, M. Ryazantsev, J. Helbing, J. Briand, D. Sharma, J. Leonard, S. Haacke, A. Cannizzo, M. Chergui, V.

- Zanirato, S. Fusi, F. Santoro, R. Basosi, N. Ferre, M. Olivucci // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2008. - V.105, № 46. - P.17642–17647.
- [459] Melloni, A. Modeling, Preparation, and Characterization of a Dipole Moment Switch Driven by *Z/E* Photoisomerization / A. Melloni, R. Rossi Paccani, D. Donati, V. Zanirato, A. Sinicropi, M.L. Parisi, E. Martin, M. Ryazantsev, W.J. Ding, L.M. Frutos, R. Basosi, S. Fusi, L. Latterini, N. Ferré, M. Olivucci // Journal of the American Chemical Society. - 2010. - V.132, № 27. - P.9310–9319.
- [460] Léonard, J. Mechanistic Origin of the Vibrational Coherence Accompanying the Photoreaction of Biomimetic Molecular Switches / J. Léonard, I. Schapiro, J. Briand, S. Fusi, R.R. Paccani, M. Olivucci, S. Haacke // Chemistry - A European Journal. - 2012. - V.18, № 48. - P.15296–15304.
- [461] Lumento, F. Quantum Chemical Modeling and Preparation of a Biomimetic Photochemical Switch. / F. Lumento, V. Zanirato, S. Fusi, E. Busi, L. Latterini, F. Elisei, A. Sinicropi, T. Andruniow, N. Ferre, R. Basosi, M. Olivucci, T. Andruniów, N. Ferré, R. Basosi, M. Olivucci, T. Andruniow, N. Ferre, R. Basosi, M. Olivucci, T. Andruniów, N. Ferré, R. Basosi, M. Olivucci // Angewandte Chemie, International Edition. - 2007. - V.46, № 3. - P.414–420.
- [462] Smolobochkin, A.V. Synthesis of (*E*)-4-(4-Chlorobenzylidene)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole-Based Pyrrolinium Salts / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, N.M. Urganishbay, A.S. Melyashova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russian Chemical Bulletin. - 2020. - V.69, № 2. - P.382–385.
- [463] Bourlière, M. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection / M. Bourlière, S.C. Gordon, S.L. Flamm, C.L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, N. Ravendhran, J.M. Vierling, T.T. Tran, S. Pianko, M.B. Bansal, V. de Lédighen, R.H. Hyland, L.M. Stamm, H. Dvory-Sobol, E. Svarovskaia, J. Zhang, K.C. Huang, G.M. Subramanian, D.M. Brainard, J.G. McHutchison, E.C. Verna, P. Buggisch, C.S. Landis, Z.H. Younes, M.P. Curry, S.I. Strasser, E.R. Schiff, K.R. Reddy, M.P. Manns, K. V. Kowdley, S. Zeuzem // New England Journal of Medicine. - 2017. - V.376, № 22. - P.2134–2146.
- [464] Smolobochkin, A.V. Synthesis of 2-Arylpyrrolidines by Reactions of 3-Arylidene-1-Pyrrolines with Phenols / A.V. Smolobochkin, A.S. Melyashova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russian Journal of General Chemistry. - 2018. - V.88, № 9. - P.1934–1937.
- [465] Gazizov, A.S. Acid-Catalyzed Reaction of (4,4-Diethoxybutyl)ureas with Phenols as a

- Novel Approach to the Synthesis of α -Arylpyrrolidines / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Synthetic Communications*. - 2015. - V.45, № 10. - P.1215–1221.
- [466] Melyashova, A.S. Convenient Synthesis of 2-(Het)Arylpyrrolidines via Stable 1-Pyrrolinium Salts / A.S. Melyashova, A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Tetrahedron*. - 2019. - V.75, № 47. - e130681.
- [467] Majik, M.S. Syntheses of (–)-Hygrine and (–)-Norhygrine via Wacker Oxidation / M.S. Majik, S.G. Tilve // *Tetrahedron Letters*. - 2010. - V.51, № 21. - P.2900–2902.
- [468] Bhat, C. Henry–Nef Reaction: A Practical and Versatile Chiral Pool Route to 2-Substituted Pyrrolidine and Piperidine Alkaloids / C. Bhat, S.G. Tilve // *Tetrahedron*. - 2013. - V.69, № 30. - P.6129–6143.
- [469] Brown, D.S. Substitution Reactions of 2-Phenylsulphonyl-Piperidines and -Pyrrolidines with Carbon Nucleophiles: Synthesis of the Pyrrolidine Alkaloids Norruspoline and Ruspulinone / D.S. Brown, P. Charreau, T. Hansson, S. V. Ley // *Tetrahedron*. - 1991. - V.47, № 7. - P.1311–1328.
- [470] Jones, K. A Total Synthesis of (–)-Ruspulinone / K. Jones, K.C. Woo // *Tetrahedron*. - 1991. - V.47, № 34. - P.7179–7184.
- [471] Novák, M. Biological Activity of the Alkaloids of *Erythroxyllum Coca* and *Erythroxyllum Novogranatense* / M. Novák, C.A. Salemin, I. Khan // *Journal of Ethnopharmacology*. - 1984. - V.10, № 3. - P.261–274.
- [472] Stapper, C. Total Synthesis of (+)-Dihydrocuscohygrine and Cuscohygrine / C. Stapper, S. Blechert // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2002. - V.67, № 18. - P.6456–6460.
- [473] Смолобочкин, А.В. Изучение Реакций 3-Арилиден-1-Пирролинов с Ацетоном. Синтез Производных Алкалоида Норгигрина / А.В. Смолобочкин, А.С. Меляшова, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОрХ*. - 2020. - Т.56, № 6. - С.975–978.
- [474] Rizbayeva, T. One-Pot Synthesis of Novel Functionalized Fused Pyridine Derivatives via Consecutive Pyrrolidine Ring-Closure/Ring-Opening/Formal Aza-Diels–Alder Reactions / T. Rizbayeva, A. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J. Voronina, V. V. Syakaev, A.G. Strelnik, I. Litvinov, A.R. Burilov, M. Pudovik // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2022. - V.87, № 17. - P.11350–11361.
- [475] Afzal, O. A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline / O. Afzal, S. Kumar, M.R. Haider, M.R. Ali, R. Kumar, M. Jaggi, S. Bawa // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2015. - V.97. - P.871–910.

- [476] Nainwal, L.M. Green Recipes to Quinoline: A Review / L.M. Nainwal, S. Tasneem, W. Akhtar, G. Verma, M.F. Khan, S. Parvez, M. Shaquiquzzaman, M. Akhter, M.M. Alam // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2019. - V.164. - P.121–170.
- [477] Weyesa, A. Recent Advances in the Synthesis of Biologically and Pharmaceutically Active Quinoline and Its Analogues: A Review / A. Weyesa, E. Mulugeta // *RSC Advances*. - 2020. - V.10, № 35. - P.20784–20793.
- [478] Gambacorti-Passerini, C. The Role of Bosutinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia / C. Gambacorti-Passerini, P. le Coutre, R. Piazza // *Future Oncology*. - 2020. - V.16, № 2. - P.4395–4408.
- [479] Zhou, W. Chloroquine against Malaria, Cancers and Viral Diseases / W. Zhou, H. Wang, Y. Yang, Z.-S. Chen, C. Zou, J. Zhang // *Drug Discovery Today*. - 2020. - V.25, № 11. - P.2012–2022.
- [480] Touret, F. Of Chloroquine and COVID-19 / F. Touret, X. de Lamballerie // *Antiviral Research*. - 2020. - V.177. - P.104762.
- [481] Cortegiani, A. A Systematic Review on the Efficacy and Safety of Chloroquine for the Treatment of COVID-19 / A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, A. Giarratano, S. Einav // *Journal of Critical Care*. - 2020. - V.57. - P.279–283.
- [482] Devaux, C.A. New Insights on the Antiviral Effects of Chloroquine against Coronavirus: What to Expect for COVID-19? / C.A. Devaux, J.-M. Rolain, P. Colson, D. Raoult // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2020. - V.55, № 5. - e105938.
- [483] Смолобочкин, А.В. Методы Синтеза Производных 1*H*-Пиразоло[3,4-*b*]пиридина / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Гарифзянов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Известия Академии наук. Серия химическая*. - 2022. № 5. - С.878–884.
- [484] So, M.-H. Silica-Supported Gold Nanoparticles Catalyzed One-Pot, Tandem Aerobic Oxidative Cyclization Reaction for Nitrogen-Containing Polyheterocyclic Compounds / M.-H. So, Y. Liu, C.-M. Ho, K.-Y. Lam, C.-M. Che // *ChemCatChem*. - 2011. - V.3, № 2. - P.386–393.
- [485] Zhang, J. HOAc-Assisted Synthesis of 2,3-Disubstituted Quinolines from Arylamine and Aliphatic Aldehyde in Water / J. Zhang, L. Wang, J. Xiang, J. Cui, B. Hu, L. Yang, Y. Tang // *ChemistrySelect*. - 2019. - V.4, № 32. - P.9392–9395.
- [486] Buckley, B.R. Mannich And O-Alkylation Reactions of Tetraalkoxyresorcin[4]Arenes – The Use of Some Products in Ligand-Assisted Reactions / B.R. Buckley, J.Y. Boxhall, P.C.B. Page, Y. Chan, M.R.J. Elsegood, H. Heaney, K.E. Holmes, M.J. McIldowie, V. McKee, M.J. McGrath, M. Mocerino, A.M. Poulton, E.P. Sampler, B.W. Skelton, A.H.

- White // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2006. - V.2006, № 22. - P.5117–5134.
- [487] Bulman Page, P.C. The Diastereoselective Formation of Tetraalkoxy[4]Resorcinarenes Derived from (-)-(2*R*)-2-Methoxy-2-phenylethanol and Proof of Absolute Configurations / P.C. Bulman Page, Y. Chan, H. Heaney, M.J. McGrath, E. Moreno // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2011. - V.2011, № 27. - P.5347–5354.
- [488] Boxhall, J.Y. The Synthesis of Axially Chiral Resorcinarenes from Resorcinol Monoalkyl Ethers and Aldehyde Dimethylacetals / J.Y. Boxhall, P.C. Page, M.R. Elsegood, Y. Chan, H. Heaney, K.E. Holmes, M.J. McGrath // *Synlett*. - 2003. № 7. - P.1002–1006.
- [489] Glushkov, V.A. Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinones by the Povarov Reaction. New Potentials of the Classical Reaction / V.A. Glushkov, A.G. Tolstikov // *Russian Chemical Reviews*. - 2008. - V.77, № 2. - P.137–159.
- [490] Smolobochkin, A.V. Advances in the Synthesis of Heterocycles Bearing an Endocyclic Urea Moiety / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Russian Chemical Reviews*. - 2021. - V.90, № 3. - P.395–417.
- [491] Смолобочкин, А.В. Мочевины, Содержащие Алкилароматические Фрагменты: Синтез и Биологическая Активность / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Известия Академии наук. Серия химическая*. - 2019. № 4. - С.662–670.
- [492] Khakimov, M.S. Reaction of Resorcinol and Its Derivatives with Urea Acetals / M.S. Khakimov, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Konovalov // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2009. - V.79, № 6. - P.1163–1166.
- [493] Burilov, A.R. Reactions of Resorcinol Derivatives with 1-Methyl-3-phenylimidazol-2-One as a New Method for the Synthesis of 5-Arylimidazolidin-2-ones / A.R. Burilov, M.S. Khakimov, A.S. Gazizov, M.A. Pudovik, V.V. Syakaev, D.B. Krivolapov, A.I. Konovalov // *Mendeleev Communications*. - 2008. - V.18. - P.54–55.
- [494] Gazizov, A.S. Synthesis of Imidazolidinone Containing an Ammonium Nitrogen Atom in the Ring / A.S. Gazizov, M.S. Khakimov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, A.I. Konovalov // *Russian Chemical Bulletin*. - 2009. - V.58, № 1. - P.238–240.
- [495] Gazizov, A.S. The Highly Regioselective Synthesis of Novel Imidazolidin-2-ones via the Intramolecular Cyclization/Electrophilic Substitution of Urea Derivatives and the Evaluation of Their Anticancer Activity / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, E.A. Kuznetsova, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.D. Voloshina, V. V. Syakaev, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, J.K. Voronina // *Molecules*. - 2021. - V.26, №

15. - P.4432.

- [496] Кузнецова, Е.А. Имидазолин-2-оны Как Нуклеофильные и Электрофильные Реагенты в Синтезе Циклических и Полициклических Мочевин: дис. ... кан. хим. наук: 1.4.3. - ИОФХ им. А.Е. Арбузова, Казань, 2024 - 180 с.
- [497] Adams, J.L. Cis-4-Carboxy-6-(Mercaptomethyl)-3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-one, a Potent Inhibitor of Mammalian Dihydroorotase / J.L. Adams, T.D. Meek, S.M. Mong, R.K. Johnson, B.W. Metcalf // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1988. - V.31, № 7. - P.1355–1359.
- [498] Gayathri, P. A Quantitative Structure–Activity Relationship Study on Some HIV-1 Protease Inhibitors Using Molecular Connectivity Index / P. Gayathri, V. Pande, R. Sivakumar, S.P. Gupta // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2001. - V.9, № 11. - P.3059–3063.
- [499] De Lucca, G. V. Design, Synthesis, and Evaluation of Tetrahydropyrimidinones as an Example of a General Approach to Nonpeptide HIV Protease Inhibitors / G. V. De Lucca, J. Liang, P.E. Aldrich, J. Calabrese, B. Cordova, R.M. Klabe, M.M. Rayner, C.-H. Chang // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1997. - V.40, № 11. - P.1707–1719.
- [500] De Lucca, G. V. Stereospecific Synthesis, Structure–Activity Relationship, and Oral Bioavailability of Tetrahydropyrimidin-2-one HIV Protease Inhibitors / G. V. De Lucca, J. Liang, I. De Lucca // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1999. - V.42, № 1. - P.135–152.
- [501] Katritzky, A.R. Six-Membered Cyclic Ureas as HIV-1 Protease Inhibitors: A QSAR Study Based on CODESSA PRO Approach / A.R. Katritzky, A. Oliferenko, A. Lomaka, M. Karelson // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2002. - V.12, № 23. - P.3453–3457.
- [502] Zhu, L. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Homocamptothecins Conjugating with Dihydropyrimidine Derivatives as Potent Topoisomerase I Inhibitors / L. Zhu, P. Cheng, N. Lei, J. Yao, C. Sheng, C. Zhuang, W. Guo, W. Liu, Y. Zhang, G. Dong, S. Wang, Z. Miao, W. Zhang // *Archiv der Pharmazie*. - 2011. - V.344, № 11. - P.726–734.
- [503] Kim, Y.J. Microwave-Assisted Preparation of Cyclic Ureas from Diamines in the Presence of ZnO / Y.J. Kim, R.S. Varma // *Tetrahedron Letters*. - 2004. - V.45, № 39. - P.7205–7208.
- [504] Jagtap, S.R. Heterogeneous Base Catalyzed Synthesis of 2-Oxazolidinones/2-Imidiazolidinones via Transesterification of Ethylene Carbonate with β -Aminoalcohols/1,2-Diamines / S.R. Jagtap, Y.P. Patil, S.-I. Fujita, M. Arai, B.M. Bhanage // *Applied Catalysis A: General*. - 2008. - V.341, № 1–2. - P.133–138.

- [505] Qian, F. Catalytic Oxidative Carbonylation of Primary and Secondary Diamines to Cyclic Ureas. Optimization and Substituent Studies / F. Qian, J.E. McCusker, Y. Zhang, A.D. Main, M. Chlebowsky, M. Kokka, L. McElwee-White // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2002. - V.67, № 12. - P.4086–4092.
- [506] Rezende, M.C. The Reaction of Hexachloroacetone with Diamines / M.C. Rezende, C.A. Marques, E.L. Dall'Oglio, C. Zucco // *Liebigs Annalen*. - 1997. - V.1997, № 5. - P.925–929.
- [507] Tamaru, Y. Urea as the Most Reactive and Versatile Nitrogen Nucleophile for the Palladium-Catalyzed Cyclization of Unsaturated Amines / Y. Tamaru, M. Hojo, H. Higashimura, Z. Yoshida // *Journal of the American Chemical Society*. - 1988. - V.110, № 12. - P.3994–4002.
- [508] Betancor, C. 2-Oxazolines (4,5-Dihydro-oxazoles) by Organoselenium-Induced Cyclisation of Allylic Ureas / C. Betancor, E.I. León, T. Prange, J.A. Salazar, E. Suárez // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* - 1989. № 8. - P.450–452.
- [509] Fortin, S. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Structure–Activity Relationships of Substituted Phenyl 4-(2-Oxoimidazolidin-1-yl)Benzenesulfonates as New Tubulin Inhibitors Mimicking Combretastatin A-4 / S. Fortin, L. Wei, E. Moreau, J. Lacroix, M.-F. Côté, E. Petitclerc, L.P. Kotra, R. C.-Gaudreault // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2011. - V.54, № 13. - P.4559–4580.
- [510] Zigeuner, G. Über Heterocyclen, 4. Mitt.: Über β -Ureidoaldehydacetale / G. Zigeuner, M. zur Hausen // *Monatsh. Chem.* - 1961. - V.92, № 2. - P.278–291.
- [511] Smolobochkin, A.V. Synthesis of Substituted Ureas Possessing Alkyl Aromatic Fragments via the Reaction of 1-(3,3-Diethoxypropyl)ureas with Phenols / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Synthetic Communications*. - 2018. - V.48, № 19. - P.2545–2552.
- [512] Smolobochkin, A.V. Reactions of 1-(3,3-Diethoxypropyl)urea with Phenols: Synthesis of 1,6-Disubstituted Tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-ones / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, T.S. Rizbayeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *ChemistrySelect*. - 2019. - V.4, № 37. - P.11038–11042.
- [513] Smolobochkin, A. V. Synthesis of Substituted Tetrahydropyrimidin-2-ones through Nucleophilic Cyclization / Electrophilic Substitution of 1-(3,3-Diethoxypropyl)urea with C-Nucleophiles / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, L.J. Yakhshilikova, N.A. Sidlyaruk, A.R. Khamatgalimov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Tetrahedron*. - 2022. - V.120. - e132874.

- [514] Sharma, S. Development and Evaluation of Sesamol as an Antiaging Agent / S. Sharma, I.P. Kaur // *International Journal of Dermatology*. - 2006. - V.45, № 3. - P.200–208.
- [515] Kaur, I.P. Sesamol Exhibits Antimutagenic Activity against Oxygen Species Mediated Mutagenicity / I.P. Kaur, A. Saini // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. - 2000. - V.470, № 1. - P.71–76.
- [516] El-Elimat, T. Greensporones: Resorcylic Acid Lactones from an Aquatic *Halenospora* Sp. / T. El-Elimat, H.A. Raja, C.S. Day, W.-L. Chen, S.M. Swanson, N.H. Oberlies // *Journal of Natural Products*. - 2014. - V.77, № 9. - P.2088–2098.
- [517] Winssinger, N. Chemistry and Biology of Resorcylic Acid Lactones / N. Winssinger, S. Barluenga // *Chem. Commun.* - 2007. № 1. - P.22–36.
- [518] Якшиликова, Л.Ж. Синтез Новых Производных Тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она, Диарилметана и Дибензоксанта с Метил-, Этилсульфонатным Фрагментом: дис. ... кан. хим. наук: 1.4.3. - КНИТУ, Казань, 2022. - 106 с.
- [519] Mukherjee, A.G. Letrozole: Pharmacology, Toxicity and Potential Therapeutic Effects / A.G. Mukherjee, U.R. Wanjari, D. Nagarajan // *Life Sciences*. - 2022. - V.310. - e121074.
- [520] Schäfer, N. Fendilin Und Isosorbiddinitrat Bei Koronarer Herzkrankheit: Gekreuzte Doppelblindvergleichsstudie / N. Schäfer, G.G. Belz, M. Stauch, B. Schneider // *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. - 2008. - V.105, № 36. - P.1253–1258.
- [521] Aronson, J.K. Dichlorophen / J.K. Aronson // *Meyler's Side Effects of Drugs*. - 2016. - P.942.
- [522] Hafez, H.N. A Facile Regioselective Synthesis of Novel Spiro-Thioxanthene and Spiro-Xanthene-9',2-[1,3,4]Thiadiazole Derivatives as Potential Analgesic and Anti-Inflammatory Agents / H.N. Hafez, M.I. Hegab, I.S. Ahmed-Farag, A.B.A. El-Gazzar // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2008. - V.18, № 16. - P.4538–4543.
- [523] Poupelin, J.-P. Synthesis and Antiinflammatory Properties of Bis(2-Hydroxy-1-Naphthyl)Methane Derivatives. I. Monosubstituted Derivative / J.-P. Poupelin, G. Saint-Ruf, O. Foussard-Blanpin, G. Narcisse, G. Uchida-Ernouf, R. Lacroix // *Chemischer Informationsdienst*. - 1978. - V.9, № 25. - P.67–71.
- [524] Chibale, K. Exploring the Potential of Xanthene Derivatives as Trypanothione Reductase Inhibitors and Chloroquine Potentiating Agents / K. Chibale, M. Visser, D. van Schalkwyk, P.J. Smith, A. Saravanamuthu, A.H. Fairlamb // *Tetrahedron*. - 2003. - V.59, № 13. - P.2289–2296.
- [525] Jamison, J. Potentiation of the Antiviral Activity of Poly r(A-U) by Xanthene Dyes / J. Jamison, K. Krabill, A. Hatwalkar, E. Jamison, C. Tsai // *Cell Biology International*

- Reports. - 1990. - V.14, № 12. - P.1075–1084.
- [526] Bhattacharya, A.K. Synthesis and in Vitro Study of 14-Aryl-14*H*-Dibenzo[*a,j*]Xanthenes as Cytotoxic Agents / A.K. Bhattacharya, K.C. Rana, M. Mujahid, I. Sehar, A.K. Saxena // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2009. - V.19, № 19. - P.5590–5593.
- [527] Modica-Napolitano, J.S. Basis for the Selective Cytotoxicity of Rhodamine 123. / J.S. Modica-Napolitano, J.R. Aprile // Cancer research. - 1987. - V.47, № 16. - P.4361–4365.
- [528] Smolobochkin, A.V. One-Pot Synthesis of Novel Dibenzoxanthenes, Diarylbutanes, and Calix[4]Resorcinarenes via Consecutive Pyrrolidine Ring-Closure/Ring-Opening Reactions / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Journal of Chemistry. - 2019. - e3424319.
- [529] Smolobochkin, A.V. Synthesis of Functionalized Diarylbutane Derivatives by the Reaction of 2-Methylresorcinol with γ -Ureidoacetals / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russian Journal of General Chemistry. - 2015. - V.85, № 7. - P.1779–1782.
- [530] Majdalawieh, A.F. Sesamol, a Major Lignan in Sesame Seeds (*Sesamum Indicum*): Anti-Cancer Properties and Mechanisms of Action / A.F. Majdalawieh, Z.R. Mansour // European Journal of Pharmacology. - 2019. - V.855. - P.75–89.
- [531] Singh, N. Phytochemical and Pharmacological Insight on Sesamol: An Updated Review / N. Singh, P. Kushwaha, A. Gupta, O. Prakash, S. Swarup, S. Usmani // Current Bioactive Compounds. - 2021. - V.17, № 2. - P.112–119.
- [532] Smolobochkin, A.V. Synthesis and Biological Evaluation of Taurine-Derived Diarylmethane and Dibenzoxanthene Derivatives as Possible Cytotoxic and Antimicrobial Agents / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, L.J. Yakhshilikova, D.D. Bekrenev, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, A.D. Voloshina // Chemistry & Biodiversity. - 2022. - V.19, № 4. - e202100970.
- [533] Смолобочкин, А.В. Реакция Аминоацеталей с *C*-Нуклеофилами – Новый Метод Синтеза Производных Ди(гет)арилметана, Содержащих Фрагмент Таурина / А.В. Смолобочкин, Л.Ж. Яхшиликова, Д.Д. Бекренёв, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Журнал общей химии. - 2022. - Т.92, № 2. - С.189–194.
- [534] Gazizov, A.S. “Stereo-electronic Deprotection of Nitrogen”: Recovering Nucleophilicity with a Conformational Change / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, S.Z. Vatsadze, A.R. Burilov, O.G. Sinyashin, I. V. Alabugin // Journal of Organic Chemistry. - 2023. - V.88, № 11. - P.6868–6877.
- [535] Smolobochkin, A. Discovery of Di(het)arylmethane and Dibenzoxanthene Derivatives as

- Potential Anticancer Agents / A. Smolobochkin, D. Niyazova, A. Gazizov, M. Syzdykbayev, A. Voloshina, S. Amerhanova, A. Lyubina, M. Neganova, Y. Aleksandrova, O. Babaeva, J. Voronina, N. Appazov, O. Sinyashin, I. Alabugin, A. Burilov, M. Pudovik // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2024. - V.25, № 12. - e6724.
- [536] Thomadaki, H. Enhanced Antileukemic Activity of the Novel Complex 2,5-Dihydroxybenzoate Molybdenum(VI) against 2,5-Dihydroxybenzoate, Polyoxometalate of Mo(VI), and Tetraphenylphosphonium in the Human HL-60 and K562 Leukemic Cell Lines / H. Thomadaki, A. Karaliota, C. Litos, A. Scorilas // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2007. - V.50, № 6. - P.1316–1321.
- [537] Milenković, M. Synthesis, Spectral and Solid State Characterization of a New Bioactive Hydrazine Bridged Cyclic Diphosphonium Compound / M. Milenković, B. Waržajtis, U. Rychlewska, D. Radanović, K. Anđelković, T. Božić, M. Vujčić, D. Sladić // *Molecules*. - 2012. - V.17, № 3. - P.2567–2578.
- [538] Xue, Y. Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts / Y. Xue, H. Xiao, Y. Zhang // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2015. - V.16, № 2. - P.3626–3655.
- [539] Ibrahim, M.K. Antimicrobial Potential of Quaternary Phosphonium Salt Compounds: A Review / M.K. Ibrahim, A. Haria, N. V Mehta, M.S. Degani // *Future Medicinal Chemistry*. - 2023. - V.15, № 22. - P.2113–2141.
- [540] Keglevich, G. The Phosphorus Aspects of Green Chemistry: The Use of Quaternary Phosphonium Salts and 1,3-Dialkylimidazolium Hexafluorophosphates in Organic Synthesis / G. Keglevich, Z. Baan, I. Hermecz, T. Novak, I. Odinet // *Current Organic Chemistry*. - 2007. - V.11, № 1. - P.107–126.
- [541] Macarie, L. Phosphonium- Based Ionic Liquids Used as Reagents or Catalysts / L. Macarie, V. Simulescu, G. Ilia // *ChemistrySelect*. - 2019. - V.4, № 32. - P.9285–9299.
- [542] Gruber, J. Mitochondria-Targeted Antioxidants and Metabolic Modulators as Pharmacological Interventions to Slow Ageing / J. Gruber, S. Fong, C.-B. Chen, S. Yoong, G. Pastorin, S. Schaffer, I. Cheah, B. Halliwell // *Biotechnology Advances*. - 2013. - V.31, № 5. - P.563–592.
- [543] Liberman, E.A. Mechanism of Coupling of Oxidative Phosphorylation and the Membrane Potential of Mitochondria / E.A. Liberman, V.P. Topaly, L.M. Tsofina, A.A. Jasais, V.P. Skulachev // *Nature*. - 1969. - V.222, № 5198. - P.1076–1078.
- [544] Матылицкий, К.В. Реакции Функционализированных α -, β -, γ -Аминоацеталей с

Фенолами: Синтез Азотсодержащих Гетероциклов, Производных Диарилметана и Дибензоксанта: дис. ... кан. хим. наук: 1.4.3. - КНИТУ, Казань, 2021. - 132 с.

- [545] Gazizov, A.S. New Method of Synthesis of 2-Arylpyrrolidines : Reaction of Resorcinol and Its Derivatives with γ -Ureidoacetals / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, Y.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Arkivoc.* - 2014. - V.IV. - P.319–327.
- [546] Gazizov, A.S. Facile Synthesis of 2-(2-Arylpyrrolidin-1-Yl)Pyrimidines via Acid-Catalyzed Reaction of N-(4,4-Diethoxybutyl)Pyrimidin-2-Amine with Phenols / A.S. Gazizov, N.I. Kharitonova, A.V. Smolobochkin, V.V. Syakaev, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Monatsh. Chem.* - 2015. - V.146, № 11. - P.1845–1849.
- [547] Smolobochkin, A.V. Reaction of Sesamol with N-(3,3-Diethoxypropyl)ureas. Synthesis of Diarylpropanes / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russian Journal of Organic Chemistry.* - 2019. - V.55, № 3. - P.373–376.
- [548] Smolobochkin, A.V. Acid-Catalyzed Reaction of 1-(2,2-Dimethoxyethyl)Ureas with Phenols as an Effective Approach to Diarylethanes and Dibenzoxyanthenes / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, T.S. Rizbayeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Arkivoc.* - 2019. № 6. - P.180–189.
- [549] Chang, M.Y. Synthesis of α -Conhydrine / M.Y. Chang, Y.H. Kung, S.T. Chen // *Tetrahedron.* - 2006. - V.62, № 47. - P.10843–10848.
- [550] Chang, M.Y. Regioselective Baeyer-Villiger Lactonization of 2-Substituted Pyrrolidin-4-One. Synthesis of Statine / M.Y. Chang, Y.H. Kung, S.T. Chen // *Tetrahedron Letters.* - 2006. - V.47, № 28. - P.4865–4870.
- [551] Munster, I. Synthesis of a Chiral Di(Hydroxyalkyl) Substituted Bicyclic Guanidine / I. Munster, U. Rolle, A. Madder, P.J. De Clercq // *Tetrahedron: Asymmetry.* - 1995. - V.6, № 11. - P.2673–2674.
- [552] Katagiri, N. Synthesis of Carbocyclic Nucleosides from 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ones: Sodium Borohydride-Mediated Carbon-Nitrogen Bond Cleavage of Five- and Six-Membered Lactams / N. Katagiri, M. Muto, M. Nomura, T. Higashikawa, C. Kaneko // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* - 1991. - V.39, № 5. - P.1112–1122.
- [553] Padwa, A. Dichloroketene-Induced Cyclizations of Vinyl Sulfilimines: Application of the Method in the Synthesis of ($\pm$)-Desoxyseroline / A. Padwa, S. Nara, Q. Wang // *The Journal of Organic Chemistry.* - 2005. - V.70, № 21. - P.8538–8549.
- [554] Bon, E. Aluminum Chloride-Promoted Aminolysis of *N*-Tosyl Lactams / E. Bon, D.C.H. Biggs, G. Bertrand, D.C.H. Bigg // *The Journal of Organic Chemistry.* - 1994. - V.59, № 7. - P.1904–1906.

- [555] Selvakumar, S. Lewis Acid-Mediated Rearrangement of Activated Cyclic Amines: A Facile Synthetic Protocol for the Preparation of Amino Carbonyl Compounds / S. Selvakumar, S. Baktharaman, V.K. Singh // Journal of Organic Chemistry. - 2007. - V.72, № 26. - P.10141–10146.
- [556] Jiang, H. Ligand-Enabled γ -C(Sp₃)-H Olefination of Amines: En Route to Pyrrolidines / H. Jiang, J. He, T. Liu, J.Q. Yu // Journal of the American Chemical Society. - 2016. - V.138, № 6. - P.2055–2059.
- [557] Srikanth, K. Synthesis, Screening and Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) Studies of Some Glutamine Analogues for Possible Anticancer Activity / K. Srikanth, C.A. Kumar, B. Ghosh, T. Jha // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2002. - V.10, № 7. - P.2119–2131.
- [558] Chang, M. Synthesis of *N*-Tosylhomosphinganine and *N*-Tosylsedridine / M. Chang // Journal of the Chinese Chemical Society. - 2008. - V.55. - P.421–430.
- [559] Cossy, J. Synthesis of Amino Alcohol Derivatives from (L)-Pyroglutamic Acid On / J. Cossy, L. Tresnard, D.G. Pardo // Synlett. - 2000. № 3. - P.409–411.
- [560] Bu, X. Organic Base Catalyzed *O*-Alkylation of Phenols under Solvent-Free Condition / X. Bu, H. Jing, L. Wang, T. Chang, L. Jin, Y. Liang // Journal of Molecular Catalysis. - 2006. - V.259. - P.121–124.
- [561] Chang, M.Y. Synthesis of Cis-3,4-Diarylpiperidines and Cis-3,4-Diaryltetrahydropyrans / M.Y. Chang, C.Y. Lin, C.Y. Hung // Tetrahedron. - 2007. - V.63, № 16. - P.3312–3320.
- [562] Kokotos, C.G. Aminals as Substrates for Sulfur Ylides: A Synthesis of Functionalized Aziridines and N-Heterocycles / C.G. Kokotos, V.K. Aggarwal // Organic Letters. - 2007. - V.9, № 11. - P.2099–2102.
- [563] Talavera, G. Using Conveniently Designed α -Amino Ketones in Michael Reactions under Iminium Catalysis: Enantioselective Synthesis of γ -Lactams and γ -Amino- δ -Keto Esters / G. Talavera, E. Reyes, J.L. Vicario, L. Carrillo, U. Uria // Advanced Synthesis and Catalysis. - 2013. - V.355, № 4. - P.653–658.
- [564] Osberger, T.J. Oxidative Diversification of Amino Acids and Peptides by Small-Molecule Iron Catalysis / T.J. Osberger, D.C. Rogness, J.T. Kohrt, A.F. Stepan, M.C. White // Nature. - 2016. - V.537, № 7619. - P.214–219.
- [565] Jin, J.Y. Thermal Arndt–Eistert Reactions of *N*-Tosyl Cyclic α -Amino Acids / J.Y. Jin, X. Wu, G.R. Tian // Synthetic Communications. - 2005. - V.35, № 19. - P.2535–2541.
- [566] Smolobochkin, A.V. Reaction of *N*-Cyclohexyl-2-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)pyrrolidine-1-carboxamide with Resorcinol and Its Derivatives and Synthesis of Polyphenols / A. V.

- Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russian Chemical Bulletin. - 2016. - V.65, № 5. - P.1377–1379.
- [567] Smolobochkin, A.V. Ring-Opening Reactions of Nitrogen Heterocycles / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // Russian Chemical Reviews. - 2019. - V.88, № 11. - P.1104–1127.
- [568] Смолобочкин, А.В. Новые Каликс[4]Резорцины, Несущие На Нижнем Ободе Молекулы Сульфамидные Фрагменты / А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2017. - Т.87, № 9. - С.1552–1555.
- [569] Atta-ur-Rahman One and Two Dimensional NMR Spectroscopy / Atta-ur-Rahman. - Amsterdam: Elsevier, 1989.
- [570] Derome, A.E. Modern NMR Techniques for Chemistry Research / A.E. Derome. - Cambridge: Pergamon, 1988.
- [571] Stott, K. Excitation Sculpting in High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Application to Selective NOE Experiments / K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T.-L. Hwang, A.J. Shaka // Journal of the American Chemical Society. - 1995. - V.117, № 14. - P.4199–4200.
- [572] Adesogan, E.K. New Synthesis of Sultams via Readily Generated Iminium Ions / E.K. Adesogan, B.I. Alo // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. - 1979. - V.6, № 16. - P.673–674.
- [573] Menger, F.M. Protonation Site of a Sulfonamide and the Stereochemistry of Proton Exchange / F.M. Menger, L. Mandell // Journal of the American Chemical Society. - 1967. - V.89, № 17. - P.4424–4426.
- [574] Quispe M, A. Efecto Citotóxico Selectivo in Vitro de Muricin H (Acetogenina de Annona Muricata) En Cultivos Celulares de Cáncer de Pulmón / A. Quispe M, D. Zavala C, J. Rojas C, M. Posso R, A. Vaisberg // Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. - 2006. - V.23, № 4. - P.265–269.
- [575] Гордон, А. Спутник Химика / А. Гордон, Р. Форд. - Москва: Мир, 1976. - 545 p.
- [576] Llopart, C.C. Lithiation of 1-Arylimidazol-2(1H)-ones and 1-Aryl-4,5-Dihydroimidazol-2(1H)-ones / C.C. Llopart, C. Ferrer, J.A. Joule // Canadian Journal of Chemistry. - 2004. - V.82, № 11. - P.1649–1661.
- [577] Hu, Y.-C. Zirconium Complexes Supported by Imidazolones: Synthesis, Characterization, and Application of Precatalysts for the Hydroamination of Aminoalkenes / Y.-C. Hu, C.-F. Liang, J.-H. Tsai, G.P.A. Yap, Y.-T. Chang, T.-G. Ong // Organometallics. - 2010. - V.29, № 15. - P.3357–3361.

- [578] Smolobochkin, A.V. Nucleophilic Cyclization/Electrophilic Substitution of (2,2-Dialkoxyethyl)Ureas: Highly Regioselective Access to Novel 4-(Het)Arylimidazolidinones and Benzo[d][1,3]Diazepinones / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, N.K. Otegen, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, A.I. Samigullina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synthesis. - 2020. - V.52, № 21. - P.3263–3271.