

на правах рукописи



АДАЕВА ОЛЬГА ИГОРЕВНА

**СИНТЕЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н., старший научный сотрудник,
Демчук Дмитрий Валентинович

Москва – 2026

Выражаю глубокую благодарность научному руководителю, с.н.с., к.х.н. Демчуку Дмитрию Валентиновичу за неоценимую помощь и поддержку на протяжении всей работы, за переданные знания и практический опыт в области органического синтеза, а также за ценные научные рекомендации и внимательное отношение к моей работе.

Особую благодарность выражаю заведующему лабораторией медицинской химии № 17, д.х.н. Семенову Виктору Владимировичу за возможность заниматься научной деятельностью в области медицинской химии и работать в профессиональном научном коллективе, а также д.б.н. Стволинскому Сергею Львовичу, который познакомил нас и под чьим руководством я сделала первые шаги в науке.

Выражаю благодарность коллективу лаборатории медицинской химии № 17 ИОХ РАН за ценные рекомендации, конструктивную критику, помощь и поддержку, а также за доброжелательную атмосферу, способствовавшую выполнению настоящей работы.

Выражаю благодарность к.х.н. Иловайскому Алексею Игоревичу, д.х.н. Гвоздеву Валентину Дмитриевичу, к.х.н. Мигулину Василию Андреевичу, к.х.н. Будникову Александру Сергеевичу, аспиранту Дворецкому Андрею Анатольевичу, за ценные советы, обсуждение результатов, помощь в решении научных и практических вопросов и интересный научный диалог.

Выражаю благодарность коллегам, внесшим неоценимый вклад в данную работу:

Регистрация спектров ЯМР была выполнена Е.Д. Даевой и к.х.н. Ю.А. Стреленко (Отдел структурных исследований ИОХ РАН). Рентгеноструктурный анализ был выполнен к.х.н. М.Е. Миняевым и к.х.н. А.И. Самигуллиной (Отдел структурных исследований ИОХ РАН). Съемка и анализ масс-спектров высокого разрешения выполнены к.х.н. Н.Г. Колотыркиной (Отдел структурных исследований ИОХ РАН). Съемка и анализ масс-спектров низкого разрешения (m/z) выполнены к.х.н. В.А. Королевым (Отдел химии нестабильных молекул и малых циклов). Антиоксидантная и нейропротекторная активность полученных соединений была изучена к.б.н. О.И. Куликовой, О.А. Музычук, к.б.н. Ю.А. Тимошиной (лаборатория экспериментальной и трансляционной нейрoхимии института мозга Российского центра неврологии и нейронаук (ФГБНУ РЦНН)). Антипролиферативная активность на модели зародышей морского ежа была изучена к.б.н. М.Н. Семеновой (лаборатория азотсодержащих соединений (№19) ИОХ РАН). Цитостатическая активность соединений в отношении опухолевых клеточных линий была исследована к.б.н. Р.Н. Чупровым-Неточиным (лаборатория персонализированной химио-лучевой терапии ИББ МФТИ) и А.С. Волобуевой (лаборатория экспериментальной вирусологии НИИ Пастера).

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. Синтез лекарственных средств и биологически активных соединений на основе вторичных метаболитов (литературный обзор).....	6
1.1 Введение	6
1.2 Синтез на основе полиалкоксизамещенных бензолов	7
1.3 Производные индола с аннелированным циклом	31
1.4 Подходы к производным камптотецина на основе растительного сырья.....	36
1.5 Выводы	43
ГЛАВА 2. Синтез нейропротекторных и противоопухолевых соединений из растительных вторичных метаболитов (Обсуждение результатов)	44
2.1. Получение новых аналогов убихинона, обладающих антиоксидантной и нейропротекторной активностью	45
2.2. Новый эффективный метод получения препарата сабизабулин.....	65
2.3. Синтез полиалкоксилированных трициклических производных индола.....	82
2.4. Синтез производных тетраалкоксихинолинов – строительных блоков для получения аналогов камптотецина	93
2.5. Вицинальные диарилпиридазины как новый класс цитостатических агентов.....	96
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть	136
3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1	137
3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2	145
3.3. Экспериментальная часть к главе 2.3	152
3.4. Экспериментальная часть к главе 2.4	164
3.5. Экспериментальная часть к главе 2.5.....	170
ВЫВОДЫ	214
ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	217
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	219

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Вторичные метаболиты растений и грибов (алкалоиды, фенольные соединения, флавоноиды, фенилпропаноиды, терпеноиды) представляют собой обширный класс низкомолекулярных органических соединений, необходимых организму не столько для поддержания жизни, сколько для адаптации и взаимодействия с окружающей средой, в частности, для защиты от УФ-излучения, насекомых, бактерий и животных, для привлечения опылителей и т.д..[1] Использование вторичных метаболитов природного происхождения в качестве исходных соединений для синтеза биологически активных молекул представляет собой стратегически выгодный подход к созданию терапевтических препаратов. Это обусловлено тем, что природные молекулы «эволюционно оптимизированы», многие из них сами по себе обладают высокой биологической активностью и способностью специфически взаимодействовать с биомолекулами. Особый интерес в качестве исходных соединений для направленного органического синтеза представляют фенилпропаноиды, в частности, полиалкоксизамещённые аллил- и пропенилбензолы. Такие соединения широко распространены в растениях и сочетают в себе как доступность, так и структурное разнообразие, при этом присутствующий в их структуре аллильный или пропенильный фрагмент может быть целенаправленно модифицирован в процессе синтеза. Кроме того, фенилпропаноиды обладают высокой реакционной способностью, которая связана с наличием большого числа электронодонорных алкокси-групп в ароматическом ядре. В совокупности эти факторы делают полиалкоксиаллилбензолы удобным исходным сырьём для синтеза сложных биологически активных молекул, представляющих интерес для медицинской химии. Поэтому разработка синтетических методов модификации природных полиалкоксиаллилбензолов с целью получения биологически активных соединений является **актуальной задачей**.

Цель работы. Разработка новых подходов к модификации растительных вторичных метаболитов и создание на их основе перспективных биологически активных соединений. Разработка эффективного и технологичного метода синтеза сабизабулина – экспериментального препарата для терапии онкологических и вирусных заболеваний.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработана оригинальная стратегия направленного синтеза новых мультифункциональных аналогов убихинона (коэнзима Q₁₀) с нейропротекторной и антиоксидантной активностью из апиола (основного

метаболита петрушки, сорт «Корневая-Сахарная»). Проведен и оптимизирован синтез ключевого интермедиата – 6,7-дигидрокси-5,8-диметоксихроман-2-она, обеспечивающего легкий доступ к новым аналогам убихинона – гибридным соединениям, содержащим хиноновый фрагмент. Впервые получены мультифункциональные амиды метоксихинонпропановой кислоты с биологически активными аминами – дофамином, мексамином, ГАМК, β -аланином. Соединение – лидер, **MQPD** (амид метоксихинонпропановой кислоты с дофамином), продемонстрировало высокий потенциал в качестве нетоксичного вещества, способного повышать уровень дофамина в мозге и снижать ОС.

Разработан принципиально новый синтетический подход к получению перспективного противоопухолевого и противовирусного препарата непрямого действия сабизабулина (VERU-111) из элемицина (метаболита полыни, сорт «Элеми»), основанный на использовании ациламиноизоксазола как синтетического эквивалента ацилимидазола. Впервые реализован масштабируемый и технологически легко адаптируемый синтез сабизабулина без использования защитных групп и колоночной хроматографии, что делает его перспективным для внедрения в фармацевтическое производство.

Разработан оптимизированный и масштабируемый метод синтеза ранее труднодоступных индолов, аннелированных с семичленным циклом, с использованием природных аллилбензолов. Получена серия метоксизамещенных трициклических производных индола, которые могут рассматриваться в качестве аналогов аминокбензосуберона с фиксированной аминогруппой. На их основе синтезированы аналоги ингибитора полимеризации тубулина **KGP156**, ряд которых продемонстрировал высокую цитотоксичность на линии опухолевых клеток A549, что подтверждает перспективность трициклического индольного каркаса для разработки новых биологически активных соединений.

На основе растительных вторичных метаболитов впервые получены полиалкоксизамещенные 2-хлор-3-формилхинолины и их производные, которые могут быть использованы для синтеза полиметоксизамещенных аналогов противоопухолевого агента камптотецина.

Разработан синтетический подход к новому классу цитостатических аналогов комбретастина A4 – диарилпиридазинам. Синтезированы серии 4,5- и 3,4-диарилпиридазинов, исследован их антимитотический антитубулиновый эффект и цитотоксичность, установлены основные закономерности взаимосвязи «структура–

активность». Выявлены наиболее перспективные комбинации заместителей и взаимного расположения пиридазинового ядра и арильных фрагментов.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 11 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 3 патента и 8 (6 непосредственно по теме диссертационного исследования) тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов–2023», (Москва, 2023), X Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2023), XIII Международная конференция молодых ученых «Менделеев 2024» (Санкт-Петербург, 2024), I, IV и V научных конференциях «Международная школа молодых ученых Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (РХТУ им. Д. И. Менделеева, Москва, 2022, 2024 и 2025).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 240 страницах и состоит из введения, обзора литературы «*Синтез лекарственных средств и биологически активных соединений на основе вторичных метаболитов*», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, перечня опубликованных статей, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы; содержит 85 схем, 33 рисунка, 16 таблиц. Библиографический список включает 286 источников.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно осуществлены сбор, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертационного исследования, выбор и дизайн целевых соединений, разработка и оптимизация методов их синтеза. Автором самостоятельно выполнены синтетические исследования, включая проведение реакций, выделение и очистку соединений, обработку и интерпретацию данных спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР, а также анализ и обобщение полученных результатов. Автором осуществлены обработка и систематизация экспериментальных данных, подготовка и представление результатов на научных конференциях, а также подготовка научных публикаций.

ГЛАВА 1. Синтез лекарственных средств и биологически активных соединений на основе вторичных метаболитов (литературный обзор)

1.1 Введение

Литературный обзор посвящен полусинтетическим лекарственным средствам — соединениям, которые были получены в результате химической модификации природных молекул с целью улучшить их первоначальные «природные» биологические свойства, а

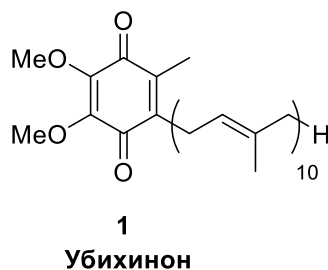
также синтетическим лекарственным препаратам и биологически активным соединениям, полученным с использованием природных вторичных метаболитов. Поскольку область применения вторичных метаболитов в качестве исходного сырья для получения лекарственных средств и биологически активных агентов чрезвычайно широка, в данном обзоре рассмотрены вторичные метаболиты, непосредственно связанные с темой диссертационного исследования.

1.2 Синтез на основе полиалкоксизамещенных бензолов

1.2.1 Синтез аналогов убихинона

Убихинон **1** (коэнзим Q₁₀, CoQ₁₀) (рис. 1) является компонентом митохондриальной электрон-транспортной цепи и одним из основных липофильных антиоксидантов клетки.[2,3]

Рис. 1

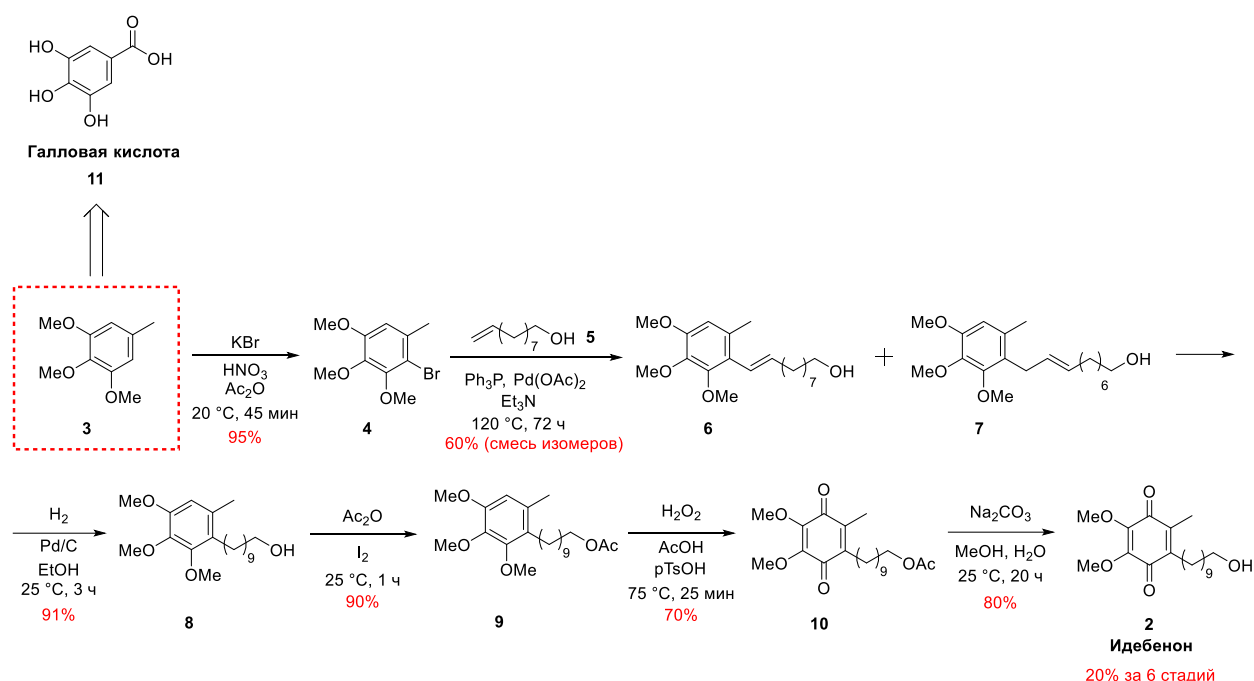


Он участвует в переносе электронов между комплексами I/II и III электрон-транспортной цепи, а также эффективно ингибирует образование АФК, предотвращая перекисное окисление мембранных фосфолипидов и развитие ОС. Антиоксидантные свойства CoQ₁₀ имеют особое значение в условиях нарушения равновесия между прооксидантными и антиоксидантными системами клетки, сопровождающегося избыточным накоплением АФК, к которым особенно чувствительны нейроны.[4,5] Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона, характеризуются постепенной утратой структуры и функций нейронов и имеют сложную многофакторную этиологию.[6,7] Их патогенез связан, в том числе, с внутриклеточным накоплением патологических белков и развитием ОС.[8] В частности, при болезни Паркинсона наблюдается гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции, которая наиболее восприимчива к действию АФК и имеет самое низкое содержание CoQ₁₀ в мозге.[9] Не менее важным является снижение уровня дофамина в стриатуме, что сопровождается развитием характерных моторных и когнитивных нарушений.[10,11] В этой связи, исследование антиоксидантных соединений, способных ингибировать ОС и обеспечивать нейропротекторный эффект является актуальной задачей, а одним из

наиболее перспективных соединений является CoQ₁₀. Несмотря на продемонстрированный терапевтический потенциал в моделях нейродегенеративных заболеваний [12-15] клиническое применение убихинона ограничено его низкой биодоступностью, обусловленной выраженной липофильностью и плохой растворимостью в воде.[16] В связи с этим был синтезирован ряд аналогов убихинона, лишенных этих недостатков.

Идебенон **2**, в отличие от убихинона **1**, обладает укороченной боковой цепью и содержит концевую гидроксильную группу, что существенно снижает его липофильность. Это приводит к лучшему проникновению в ткани и клетки, включая ЦНС, а также к более высокой биодоступности при пероральном применении.[17] Идебенон **2** также является сильным антиоксидантом, который эффективно нейтрализует АФК, ингибирует перекисное окисление липидов и защищает митохондриальные мембраны от окислительного повреждения.[18] Идебенон **2** используется в клинической практике при лечении заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией, например, при наследственной оптической нейропатии Лебера.[19,20] Кроме этого, идебенон **2** применяется в качестве ноотропного и нейропротекторного средства при когнитивных нарушениях.[21,22] Один из предложенных методов синтеза [23] **2** начинался с бромирования триметокситолуола **3**, а полученное бромпроизводное **4** в условиях реакции Хека сочетали с 9-децен-1-олом **5** с образованием смеси двух ненасыщенных спиртов **6** и **7**. Последующее гидрирование этой смеси приводило к одному продукту насыщенному спирту **8**. Затем, с целью защиты –ОН группы, **8** ацетилировали, а полученный ацетат **9** окисляли в хинон **10** действием перуксусной кислоты, генерируемой из H₂O₂ и AcOH при катализе pTsOH. Наконец, после снятия защитной группы идебенон **2** был получен с общим выходом 20% на 6 стадий (схема 1). В этом методе исходным соединением являлся триметокситолуол **3**, который может быть легко синтезирован из природной галловой кислоты **11**. [24,25] Другой синтетический аналог убихинона – митохинон **12** (MitoQ) – селективный антиоксидант, включающий в свой состав трифенилфосфониевый катион, обеспечивающий его проникновение в митохондрии.

Схема 1. Синтез идебенона 2.

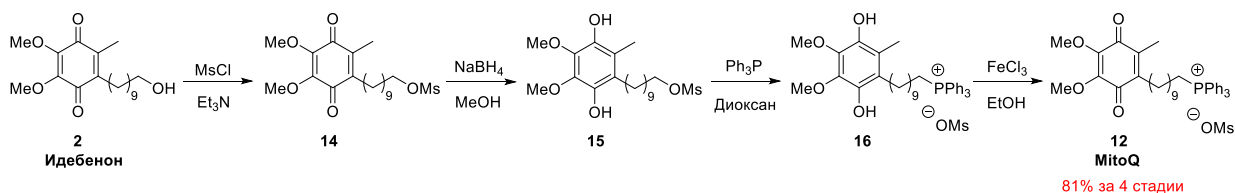


Повышенная липофильность и наличие положительного заряда позволяют MitoQ **12** проникать и накапливаться в митохондриях, где он способен эффективно инактивировать АФК и ингибировать ОС.[26] Среди известных методов синтеза **12** можно выделить два наиболее перспективных, которые представлены на схеме 2. Первый основан на модификации идебенона **2** [27] (схема 2, А) а второй заключается в последовательной модификации коэнзима Q₀ **13** (CoQ₀) [28] (схема 2, В). Так, согласно первому методу, метилирование спиртовой группы идебенона **2** приводило к образованию соответствующего мезилата **14**. Последующее восстановление хинонового фрагмента действием NaBH₄ приводило к образованию гидрохинона **15**, который в реакции с трифенилфосфином превращался в восстановленную форму MitoQ **16**. Наконец, окисление последнего FeCl₃ давало MitoQ **12** в виде мезилата с общим выходом 81% за 4 стадии (схема 2, А).

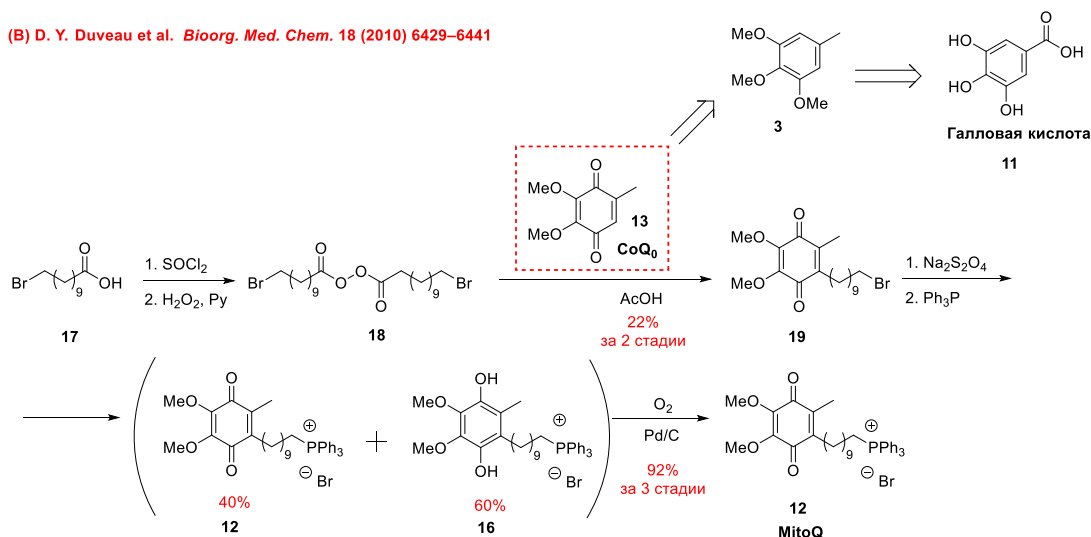
Согласно другому подходу (схема 2, В), MitoQ **12** был синтезирован на основе CoQ₀ **13**, который может быть получен окислением 3,4,5-триметокситолуола **3**, [29] доступного из галловой кислоты **11**. [24,25] Первоначально из 11-бромундекановой кислоты **17** был синтезирован соответствующий хлорангидрид, взаимодействие которого с водным раствором H₂O₂ приводило к образованию диацилпероксида **18**. Последующая реакция **18** с CoQ₀ дала хинон **19**, восстановление которого действием Na₂S₂O₄ с последующей обработкой образующегося гидрохинона трифенилфосфином приводило к смеси MitoQ **12** и его восстановленной формы **16**.

Схема 2. Синтез MitoQ 12 из идебенона 2 и из коэнзима Q₀ 13.

(А) Патент CN118994239A



(B) D. Y. Duveau et al. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 6429–6441

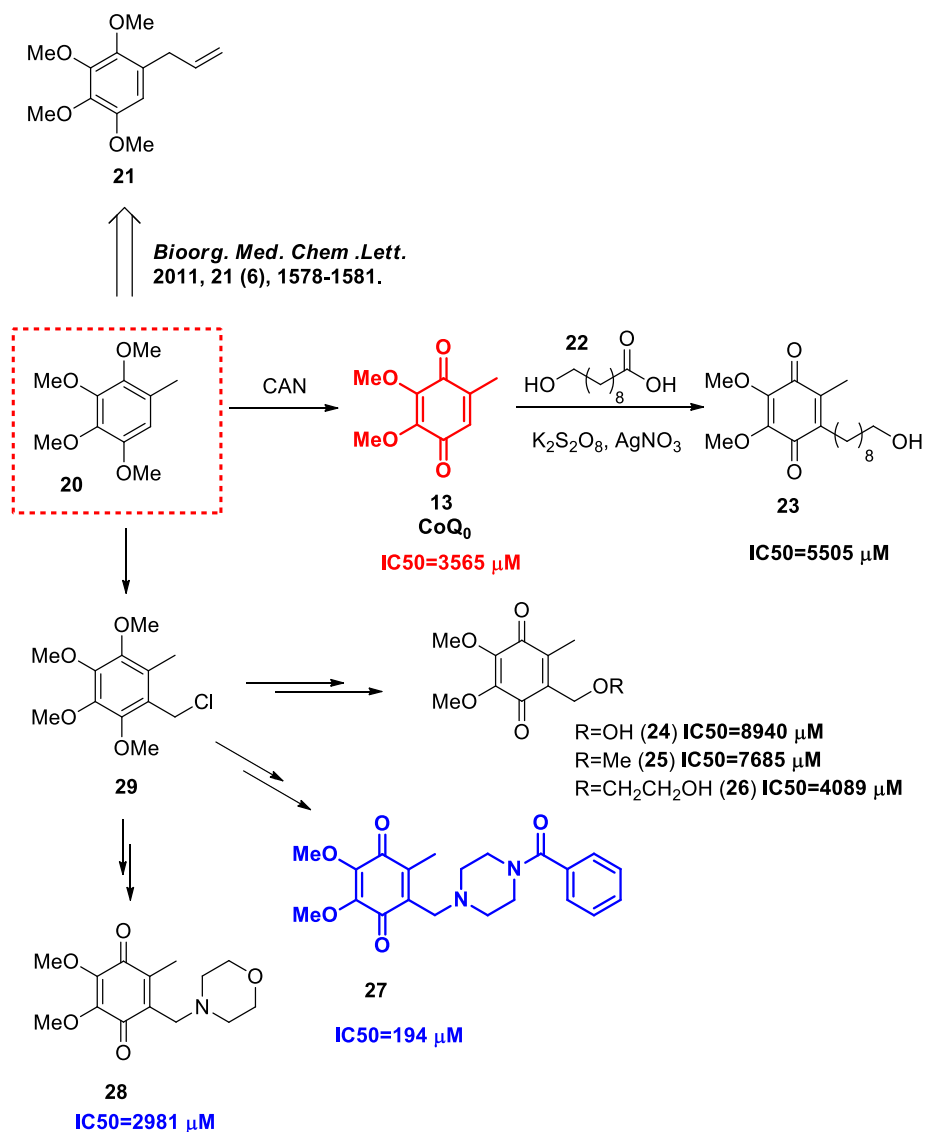


Наконец, окисление полученной смеси кислородом в присутствии Pd/C обеспечивало выделение чистой окисленной формы 12.

Помимо идебенона 2 и митохинона 12, непосредственно использующихся в клинической практике, синтезированы и другие синтетические аналоги убихинона, обладающие высокой биологической активностью. Так, в работе[30] был синтезирован ряд аналогов убихинона – 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинонов с введением различных заместителей в положении С6 и исследована их антиоксидантная активность (схема 3). Исходным соединением являлся тетраметокситолуол 20, который может быть получен из соответствующего аллилбензола 21.[31] Как показано на схеме 3 окислением тетраметокситолула 20 был синтезирован CoQ₀ 13 из которого в условиях реакции свободнорадикального алкилирования 10-гидроксидекановой кислотой 22 в присутствии K₂S₂O₈ и AgNO₃ получен спирт 23. Для получения других аналогов 24–28 тетраметокситолул 20 первоначально был введен в реакцию хлорметилирования по Блану (параформальдегидом в присутствии HCl) с образованием промежуточного продукта 29, из которого в дальнейшем синтезированы аналоги 24–28 с вариацией заместителей в С6 положении хинонового ядра. Оценка антиоксидантной активности этих соединений

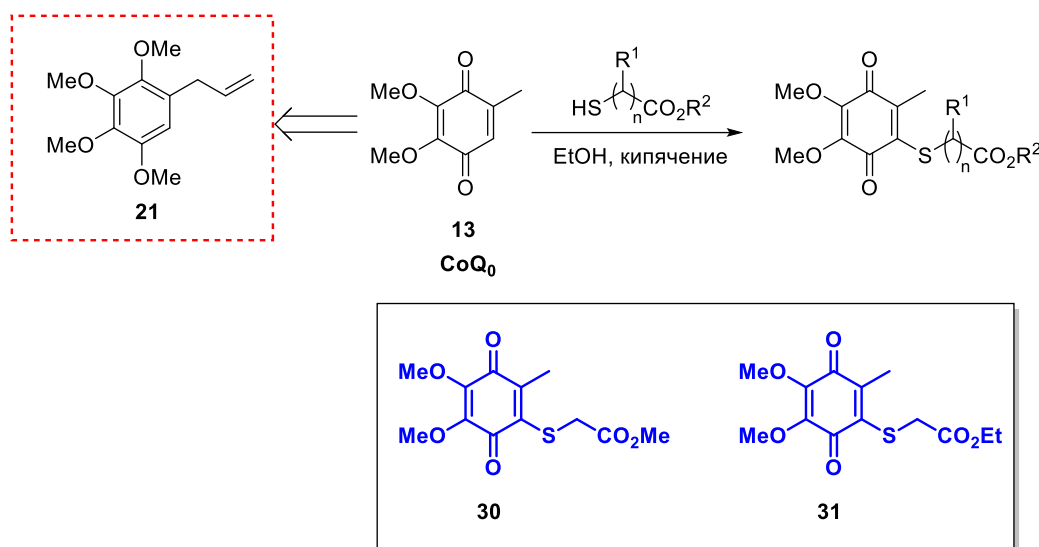
показала, что наиболее высокой антирадикальной активностью обладает соединение **27** включающее N-бензоилпиперазиновый фрагмент.

Схема 3. Синтез CoQ₀ **13** и его аналогов **24-28** из тетраметокситолула **20**.

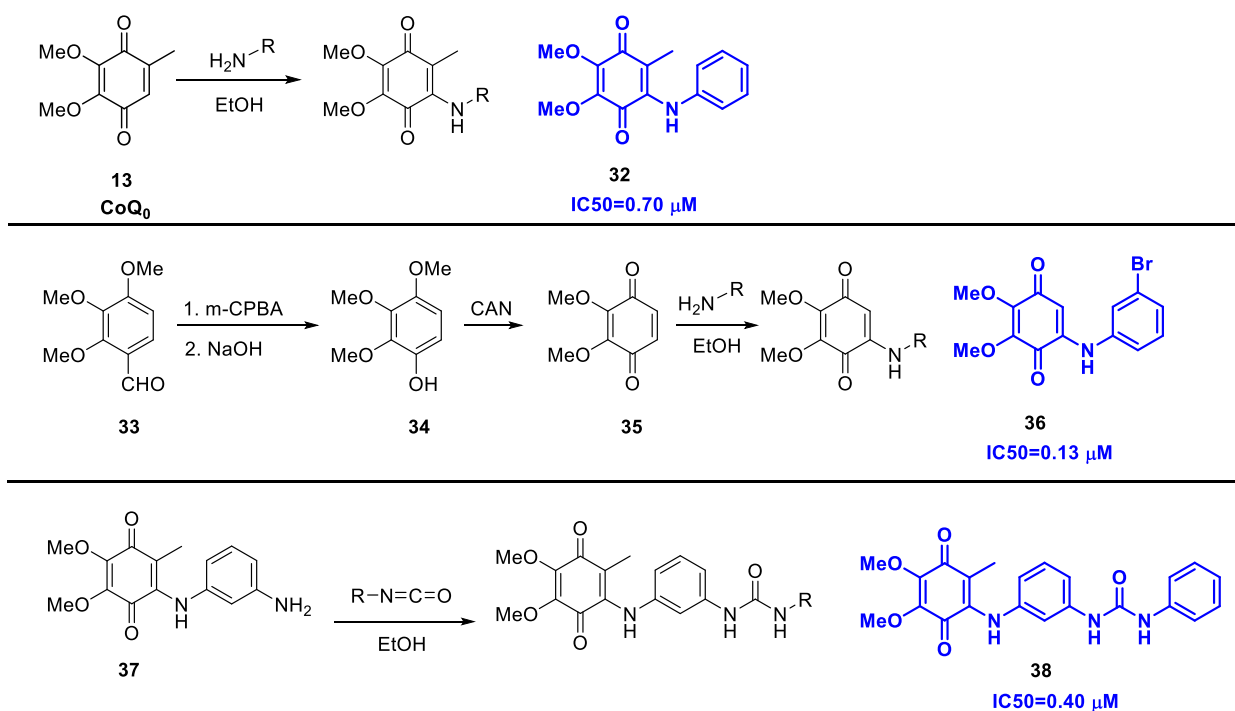


В работе[32] был синтезирован ряд аналогов убихинона **1**, содержащих тиоловый фрагмент. Целевые продукты были получены в одну стадию в результате взаимодействия CoQ₀ **13** с эфирами α-тиокислот различной длины углеродной цепи. Последующая оценка антибактериальной активности показала, что наиболее перспективными являются соединения **30** и **31** (Схема 4).

В работе[33] синтезирована библиотека аналогов убихинона **1** с целью их скрининга на способность ингибировать фермент IDO1. IDO1 является важным ферментом, участвующим в регуляции иммунного ответа, а его повышенная экспрессия приводит к развитию иммуносупрессии.[34]

Схема 4. Синтез аналогов убихинона **1**, содержащих тиоловый фрагмент.

Известно, что многие опухолевые клетки характеризуются повышенной экспрессией IDO1, что способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа.[35] Общая схема синтеза полученных соединений представлена на схеме 5.

Схема 5. Синтез аналогов убихинона **1**, ингибиторов фермента IDO1.

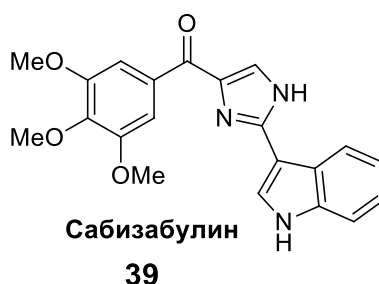
Так, CoQ₀ **13** был введен во взаимодействие с аминами различного строения с образованием соответствующих аминохинонов. Среди них наиболее высокую ингибирующую активность продемонстрировало соединение **32**. Для получения другой серии аналогов убихинона в качестве исходного соединения был использован 2,3,4-триметоксибензальдегид **33**.

Окислением **33** МСРВА по Байеру–Виллигеру с последующей щелочной обработкой промежуточного формилфенола был получен фенол **34**, окисление которого SAN приводило к образованию диметоксихинона **35**. Последующее взаимодействие **35** с аминами позволило получить другую серию аминохинонов, среди которых наиболее активным оказался аминохинон **36**. Наконец, в результате реакции аминохинона **37** с замещенными изоцианатами была дополнительно синтезирована серия карбаматных производных, в которой самым перспективным оказалось соединение **38**.

1.2.2 Синтез сабизабулина

Сабизабулин (**39**, Veru-111) (рис. 2) представляет собой перспективный экспериментальный лекарственный препарат, впервые полученный в работе [36] и в дальнейшем исследованный компанией Veru Inc. для терапии онкологических заболеваний и COVID-19. Соединение продемонстрировало высокую клиническую эффективность в исследованиях фаз Ib/II у пациентов с кастрационно-резистентным метастатическим раком предстательной железы,[37] а также в клинических исследованиях при COVID-19.[38]

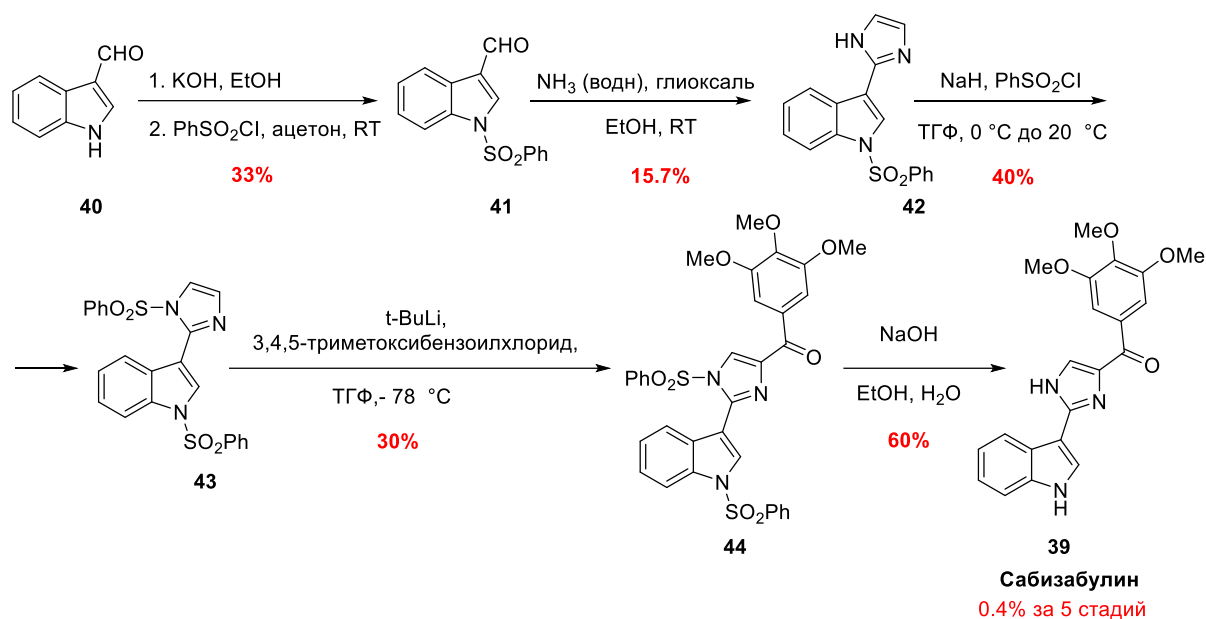
Рис. 2



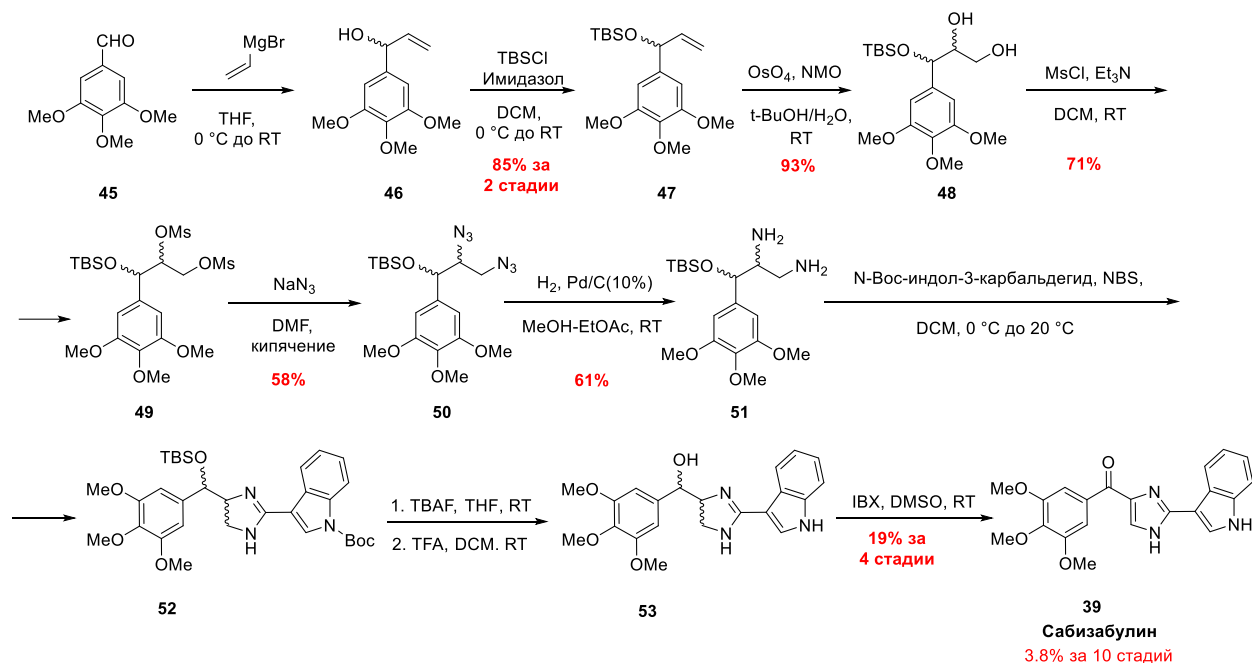
Помимо этого, сабизабулин **39** проявляет выраженную противоопухолевую активность в отношении ряда злокачественных новообразований, включая рак поджелудочной железы,[39] молочной железы,[40] шейки матки,[41] легких,[42] яичников,[43] а также меланомы.[44] Его механизм действия связан со связыванием с колхициновым сайтом тубулина, что приводит к нарушению динамики МТ и ингибированию полимеризации тубулина.[36,45] МТ являются эффективной фармакологической мишенью для терапии онкологических заболеваний, поскольку представляют собой один из основных элементов цитоскелета, участвующих в клеточном делении. Воздействие на динамику МТ посредством специфических препаратов – ингибиторов полимеризации и деполимеризации тубулина позволяет эффективно вмешиваться и нарушать клеточное деление, что приводит к гибели клетки. Кроме того, воздействие на МТ эффективно при терапии заболеваний, вызванных вирусной инфекцией.[46] МТ и ассоциированные с ними белки участвуют в проникновении вирусов в клетку, обеспечивают внутриклеточную транспортировку

вирусных частиц в место их репликации, облегчают разрушение вирусной оболочки, способствуя высвобождению генома вируса в цитоплазму, контролируют выход вирусных частиц из клетки.[46] Показано, что **39** обладает удовлетворительной пероральной биодоступностью (21–50%) и, в отличие от паклитаксела, не вызывает периферическую нейропатию в терапевтически эффективных дозах.[42,45] В экспериментах *in vitro* сабизабулин **39** ингибировал пролиферацию опухолевых клеток меланомы и рака предстательной железы со средним значением $CC_{50} = 3.8 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$. [36] Помимо противоопухолевой активности, **39** проявляет противовоспалительными свойствами, которая обусловлена его способностью связываться с тубулином и нарушать динамику МТ, что приводит к подавлению МТ-зависимого внутриклеточного транспорта сигнальных молекул. В результате ингибируется активация провоспалительных сигнальных путей и снижается продукция ключевых цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β . [38,47,48] Таким образом, Veru-111 представляет собой перспективный мультифункциональный препарат, сочетающий противоопухолевую, противовирусную и противовоспалительную активность.

К моменту начала настоящего исследования было описано четыре подхода к синтезу сабизабулина **39**[36,49-51] и все они включают использование 3,4,5-триметоксизамещенных «строительных блоков» (3,4,5-триметоксибензоилхлорид, -бензальдегид, анилин), которые могут быть получены модификацией природных метокси- или гидроксизамещенных вторичных метаболитов (элемицин, галловая кислота). Согласно первому методу, описанному в работе[36] и представленному на схеме 6, обработка индол-3-карбальдегида **40** фенилсульфонилхлоридом с последующей конденсацией полученного продукта **41** с глиоксалем в присутствии водного раствора NH_4OH приводила к образованию 2-замещённого имидазола **42**. Обработка последнего фенилсульфонилхлоридом давала соединение **43**, металлирование которого действием *t*-BuLi протекало региоселективно с генерацией литиевого производного по 4-положению имидазольного цикла. Последующая обработка этого интермедиата 3,4,5-триметоксибензоилхлоридом приводила к образованию единственного продукта **44**. Наконец, после удаления защитных групп действием NaOH сабизабулин **39** был получен с общим выходом 0.4% за 5 стадий (схема 6).

Схема 6. Синтез сабизабулина **39**, описанный в работе [36].

В более поздней работе [50] авторами был разработан другой подход, начинающийся с 3,4,5-триметоксibenзальдегида **45**. Так, присоединением винилмагнийбромид к **45** был получен ненасыщенный спирт **46**.

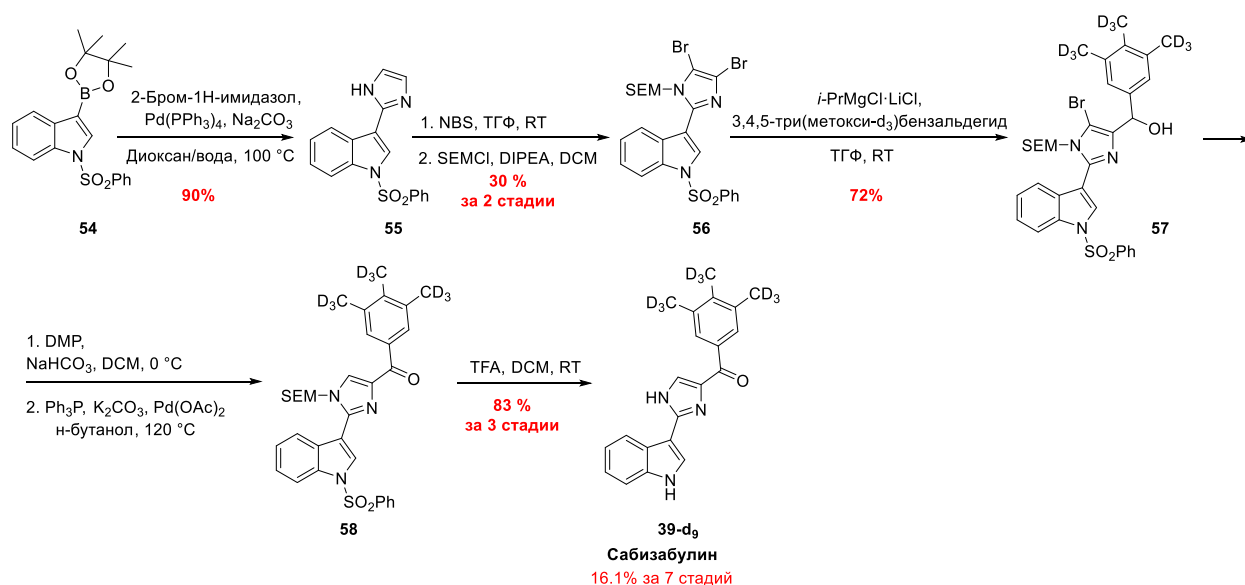
Схема 7. Синтез сабизабулина **39**, описанный в работе [50].

Последующая защита спиртовой OH-группы и каталитическое окисление TBS-производного **47** N-метилморфолин-N-оксидом в присутствии OsO₄ приводило к образованию диола **48**. Мезилирование диола **48** дало димезилат **49**, в котором замещение мезильных групп на азидные с последующим гидрированием диазида **50** приводило к

диамину **51**. Диамин **51** являлся ключевым промежуточным соединением для синтеза сабизабулина **39** и ряда его аналогов с различными заместителями в индольном фрагменте. В частности, конденсация диамина **51** с N-Вос-индол-3-карбальдегидом в присутствии NBS приводила к образованию дигидроимидазола **52**. Последующее удаление TBS-группы и дебокирование десилированного производного дало соединение **53**. Наконец, одновременное окисление и ароматизация **53** действием IBX приводили к сабизабулину **39** с общим выходом 3.8% за 10 стадий (схема 7).

В патенте [49] предложен метод получения дейтерированного сабизабулина **39'**. Синтез начинался с коммерчески доступного N-фенилсульфонилиндол-3-пинаколбората **54** (стоимость около 700 \$ за 100 г). В условиях реакции Сузуки между **54** и 2-бромимидазолом образовывался продукт **55**, последующее бромирование которого NBS и защита дибромпроизводного SEM-защитной группой приводило к соединению **56**. Затем действием *i*-PrMgCl·LiCl из **56** селективно был получен реактив Гриньяра, который был введен во взаимодействие с 3,4,5-триметокси-d₉-бензальдегидом **45-d₉** с образованием спирта **57**.

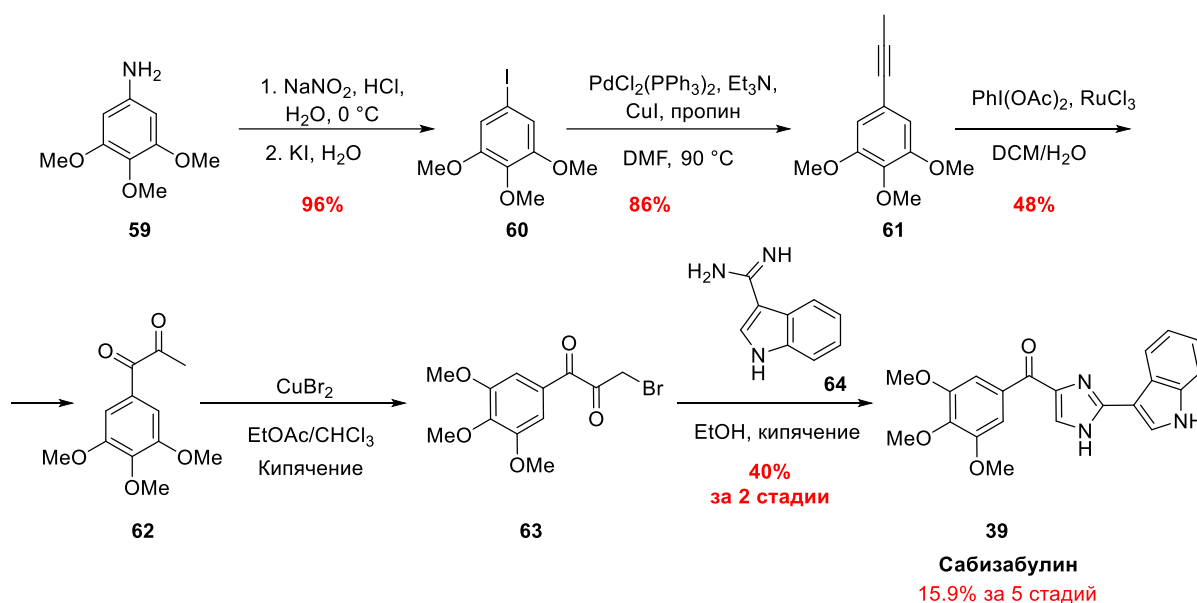
Схема 8. Синтез дейтерированного сабизабулина **39-d₉** описанный в патенте [49].



Окисление гидроксильной группы периодином Десса–Мартина с последующим дегалогенированием приводило к защищённому сабизабулину **58**. На заключительной стадии обработка **58** TFA приводила к одновременному удалению SEM- и PhSO₂-защитных групп с образованием целевого продукта **39-d₉** с общим выходом 16.1% за 7 стадий (схема 8).

Наконец, в патенте [51] описан синтез, начинающийся с диазотирования 3,4,5-триметоксианилина **59**. Обработка образующейся диазониевой соли KI давала 3,4,5-триметоксиодбензол **60**, который далее был введен в реакцию Соногаширы с пропином с образованием соответствующего ацетилена **61**. Окисление тройной связи в **61** действием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в присутствии RuCl_3 приводило к дикетону **62**, последующее бромирование которого CuBr_2 давало бромдикетон **63**. На заключительной стадии конденсация бромдикетона **63** с индол-3-амидином **64** приводила к сабизабулину **39** с общим выходом 15.9% за 5 стадий (схема 9).

Схема 9. Синтез сабизабулина **39** описанный в патенте [51].

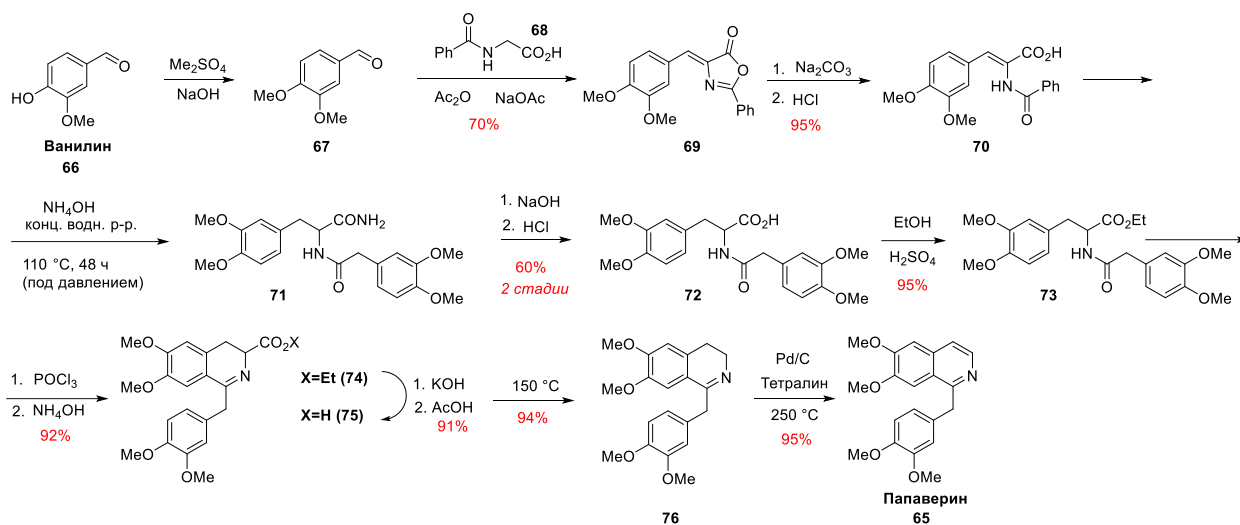


Анализ данных подходов позволяет заключить, что все описанные синтетические методы характеризуются рядом существенных ограничений. В частности, все они включают большое число стадий, что приводит к низким суммарным выходам целевого продукта (0.4–15.6%). Кроме того, в ряде случаев используются дорогостоящие и труднодоступные реагенты и катализаторы, например, тетраоксид осмия (OsO_4), а также палладий- и рутенийсодержащие комплексы. Также существенным недостатком является необходимость использования защитных групп (TBS-, Boc-, Ms- и др.) с последующими стадиями их удаления, что дополнительно усложняет синтез и снижает общий выход конечного продукта. Многие стадии требуют проведения реакций в инертной атмосфере, при пониженных температурах или использования металлоорганических реагентов, что ограничивает масштабируемость процессов. Наконец, выделение промежуточных соединений и целевого продукта, как правило, осуществлялось с использованием колоночной хроматографии, что также затрудняет промышленную реализацию данных

подходов. В совокупности изложенные данные указывают на ограниченную применимость известных методов для масштабирования синтеза сабизабулина **39** и их малопригодность для промышленного производства данного препарата.

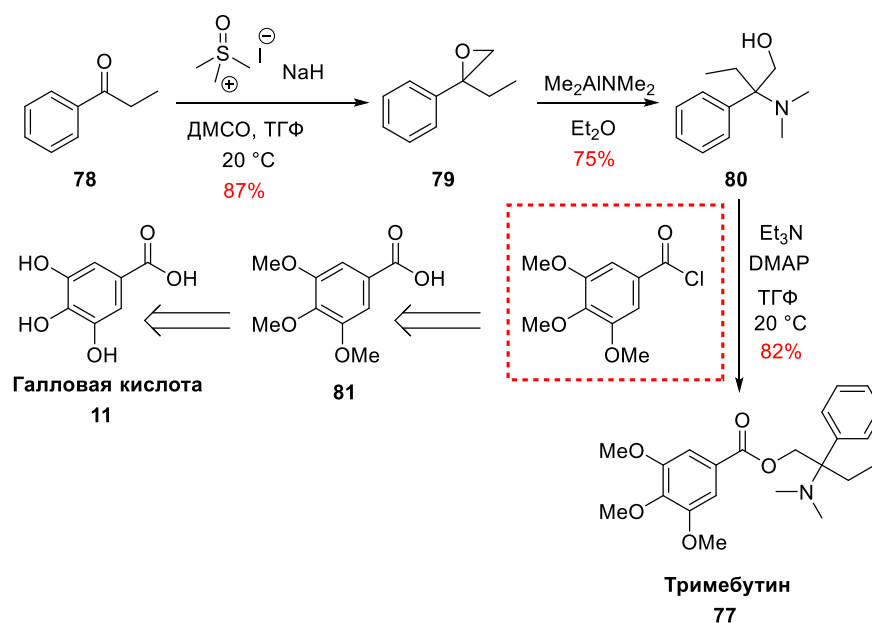
1.2.3 Другие полусинтетические лекарственные препараты

В данном разделе рассмотрены лекарственные средства, уже нашедшие широкое применение в медицинской практике, которые являются производными полиалкокксибензолов и могут быть успешно синтезированы на основе простых и доступных растительных вторичных метаболитов, таких как ванилин, галловая кислота, элемицин). Так, папаверин **65** – широко применяемый лекарственный препарат, обладающий прямым расслабляющим (спазмолитическим) и вазодилатирующим действием на гладкие мышцы внутренних органов и сосудов.[52,53] В его структуре присутствуют два метоксифенильных фрагмента. В медицине папаверин используется для лечения и профилактики спазмов кровеносных сосудов (гипертония, стенокардия, мигрень), а также гладкой мускулатуры ЖКТ, желчевыводящих путей и др.[52] Папаверин **65** содержится в растениях рода *Papaver*, однако его концентрация, как правило, невелика, по сравнению с другими алкалоидами (морфин, кодеин и др.), поэтому прямое выделение папаверина **65** из природного сырья является технологически и экономически нецелесообразным.[52] Одним из промышленных методов получения **65** являлся так называемый «азлактонный» метод[54-56], в котором исходным сырьем для синтеза являлся ванилин **66** – простой вторичный метаболит, содержание которого в *Vanilla planifolia* заметно выше.[57] Как показано на схеме 10, предложенный синтез заключался в первоначальном метилировании ванилина **66** с последующей конденсацией диметоксипроизводного **67** с гиппуровой кислотой **68** в условиях реакции Эрленмейера-Плехля с образованием «азлактона» **69**. Раскрытие «азлактонного» цикла действием Na_2CO_3 приводило образованию коричной кислоты **70** после подкисления. Последующая обработка кислоты **70** концентрированным раствором NH_4OH под давлением и при высокой температуре[55] давала конденсированный амид **71**, который после гидролиза переходил в кислоту **72** с общим выходом 60% на 2 стадии. Этерификацией **72** был получен этиловый эфир **73**, который в условиях реакции Бишлера-Напиральского с POCl_3 переходил в дигидроизохинолин **74**. Наконец, гидролизом **74** с последующим декарбоксилированием кислоты **75** был получен дигидропапаверин **76**, который дегидрировали на Pd/C с получением папаверина **65** (схема10).

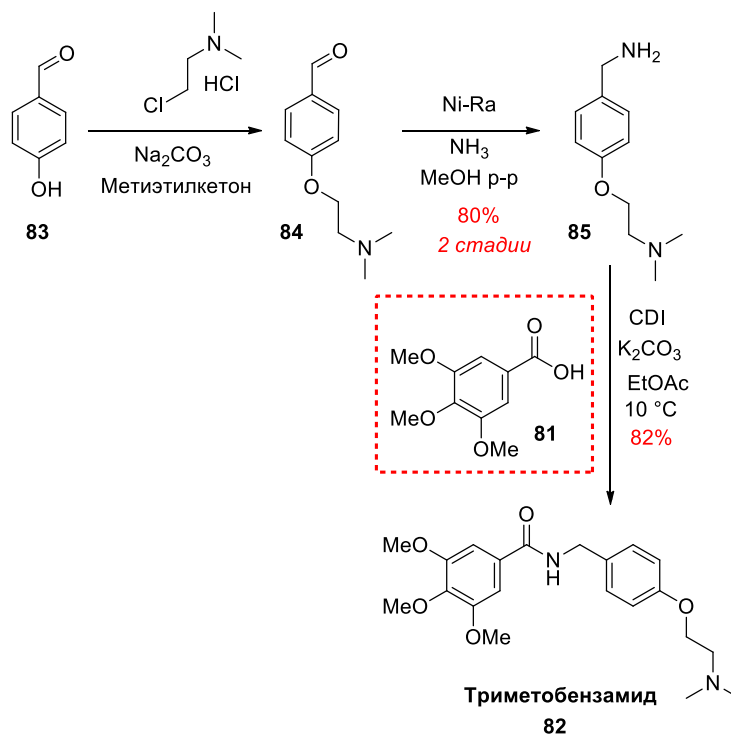
Схема 10. «Азлактонный» метод получения папаверина **65** из ванилина **66**.

Триметоксифенильный фрагмент присутствует в препарате тримебутин **77** (Тримедат®), который широко применяется еще с 1960-х годов для облегчения боли в животе и лечения желудочно-кишечных расстройств.[58,59] Согласно одному из методов его получения[60], представленному на схеме 11, пропиофенон **78** взаимодействует с диметилхлосульфонием метилидом, генерируемым из триметилсульфоксония иодида, в условиях реакции Кори-Чайковского-Джонса с образованием эпоксида **79**, который затем нуклеофильно раскрывается диметилалюминий N,N-диметиламидом[61] с образованием спирта **80**. Наконец, ацилированием спирта **80** хлорангидридом триметоксибензойной кислоты получается тримебутин **77** с общим выходом 54% на 3 стадии (схема 11). Хлорангидрид триметоксибензойной кислоты является здесь одним из ключевых соединений, который может быть получен из триметоксибензойной кислоты **81**, удобным природным источником для получения которой является галловая кислота **11**, присутствующая в высокой концентрации в плодах рожкового дерева.[62]

3,4,5-Триметоксибензойная кислота **81** также является ключевым соединением в синтезе триметобензамида **82** – FDA одобренного препарата для снижения чувства тошноты и рвоты, вызванной оперативным вмешательством или связанной с гастроэнтеритом.[63,64] В работе 2013 года[65] был предложен метод получения триметобензамида **82**, удобный для промышленного производства.

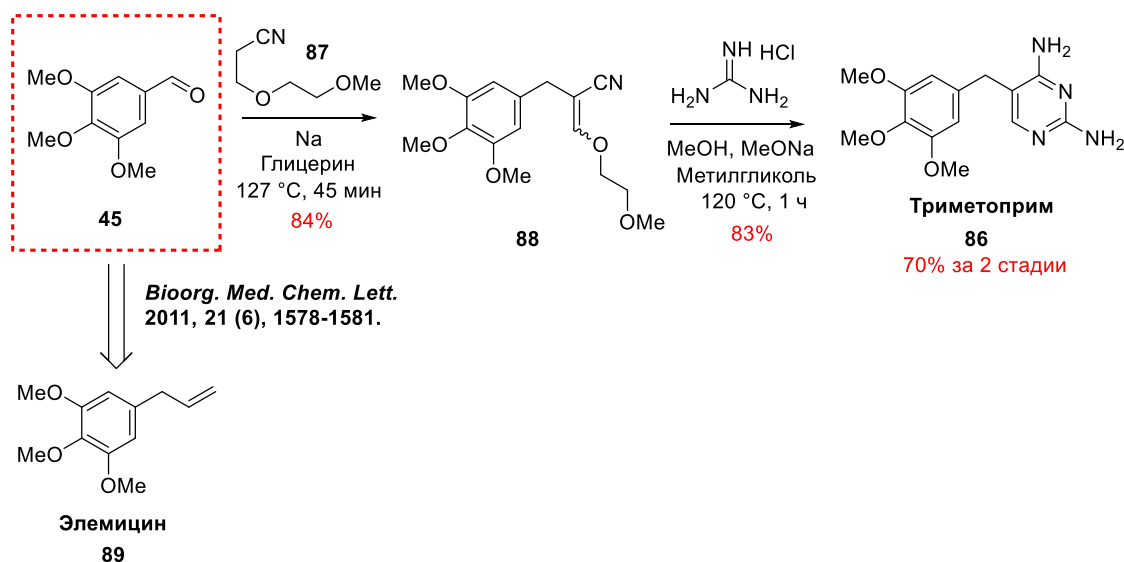
Схема 11. Метод получения препарата тримебутин 77 (Тримедат®).

Как показано на схеме 12, в результате алкилирования п-гидроксибензальдегида **83** гидрохлоридом N,N-диметиламиноэтилхлорида в присутствии основания с последующим восстановительным аминированием алкоксипроизводного **84** был получен 4-диметиламиноэтоксипензиламин **85**. Последующее взаимодействие **85** с триметоксибензойной кислотой **81**, активированной CDI, привело к целевому триметабензамиду **82** с общим выходом 66% на 3 стадии (схема 12).

Схема 12. Метод получения триметобензамида **82** из триметоксибензойной кислоты **81**.

Также стоит упомянуть триметоприм **86** – синтетический антибактериальный препарат из класса диаминопиримидинов, который начали применять еще в 1962 г.[66] Его механизм действия связан с ингибированием фермента бактериальной дигидрофолатредуктазы (ДГФР), которая участвует в образовании тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой бактериям для синтеза ДНК и деления.[67] В настоящее время триметоприм **86** используется в комбинации с сульфаметоксазолом, который также ингибирует синтез фолатов у бактерий.[68,69] Данная комбинация активных агентов реализована, например, в препарате Бисептол®, который используется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (в т.ч. бронхит, пневмония), отита, синусита и т.д.[69] Один из предложенных методов получения триметоприма **86** описан в патенте[70] и заключается в конденсации триметоксибензальдегида **45** с β -(метоксиэтокси)-пропионитрилом **87** с образованием акрилонитрила **88**, который затем взаимодействует с гуанидином с образованием триметоприма **86** с общим выходом 70% за 2 стадии (схема 13). В этом методе исходным соединением является триметоксибензальдегид **45**, который может быть получен из элемицина **89** через изомеризацию двойной связи с последующим окислением.[31]

Схема 13. Синтез препарата триметоприм **86**.

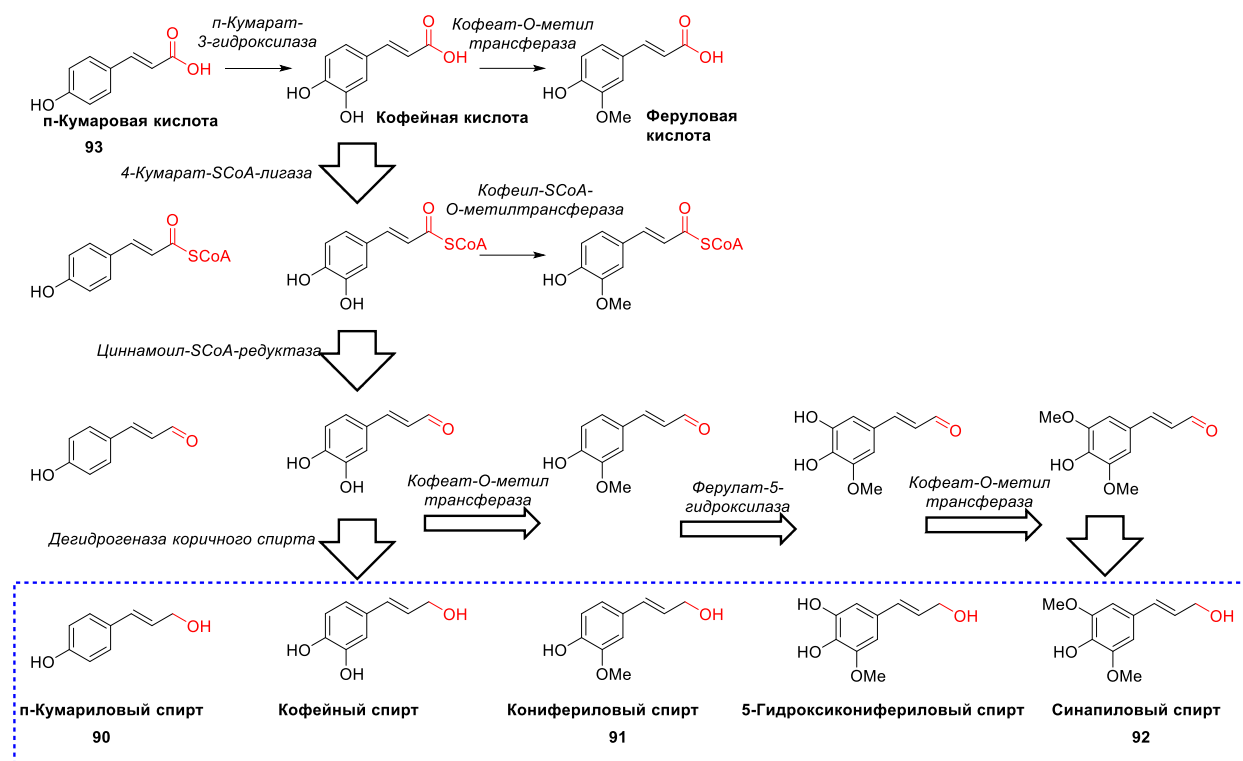


1.2.4 Биологически активные соединения на основе природных полиалкоксиаллилбензолов

Полиалкоксиаллил- и пропенилбензолы являются широко распространенными вторичными растительными метаболитами. Их биосинтез чаще всего все происходит по единой общей схеме из одного класса предшественников – гидроксизамещенных коричных спиртов (монолигнолов). Основными растительными монолигнолами являются п-

кумариловый спирт **90**, конифериловый спирт **91** и синапиловый спирт **92**. В растении их биосинтез начинается с п-кумаровой кислоты **93** и в общем виде представлен на схеме 14.

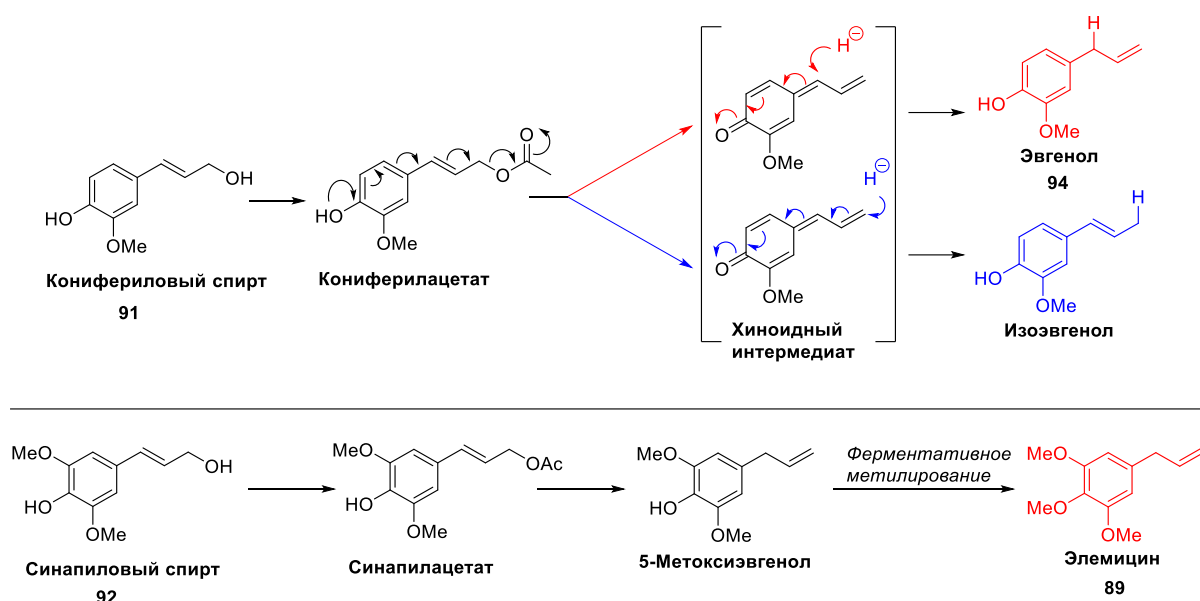
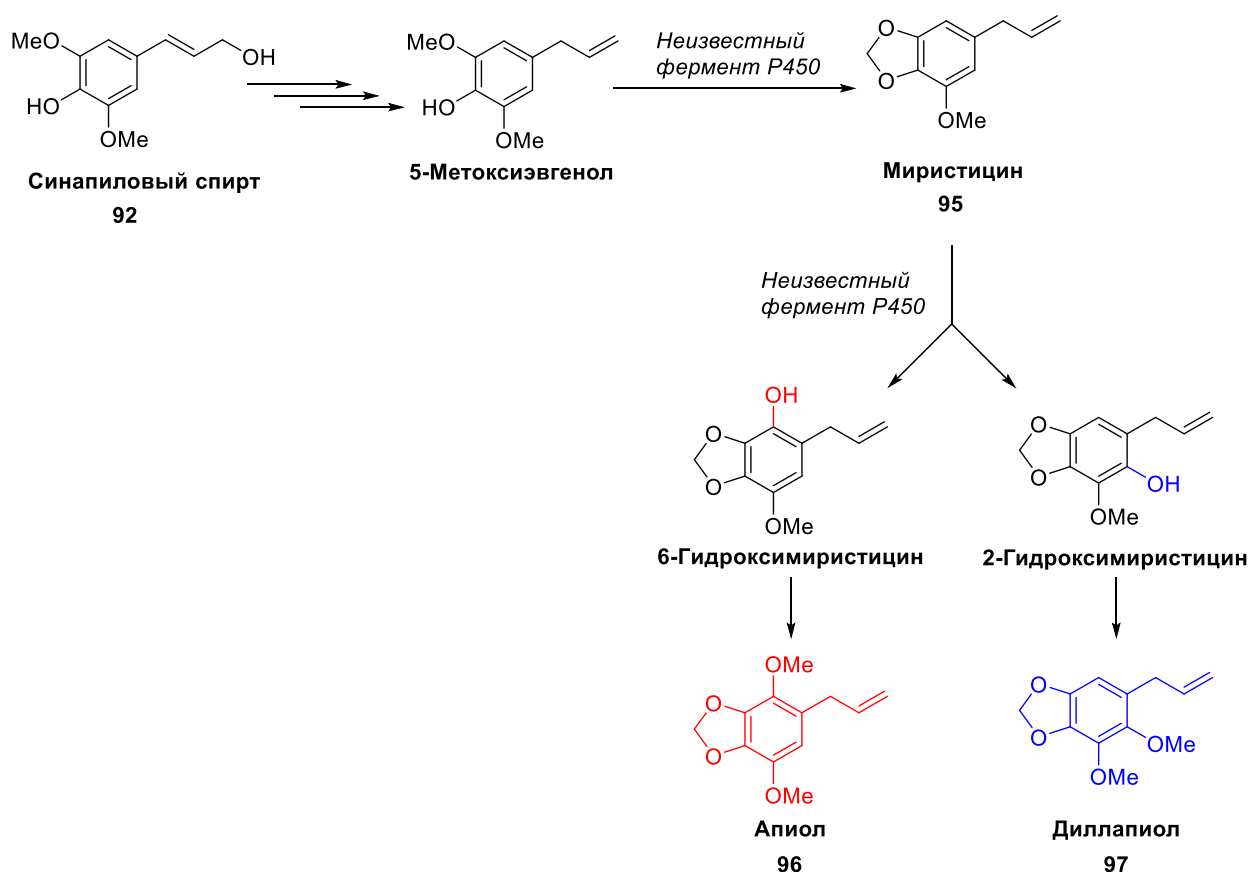
Схема 14. Упрощенная схема биосинтеза монолигнолов.



Последующее превращение монолигнолов в соответствующие аллил и пропенилбензолы происходит по родственному механизму через предварительную активацию спиртовой ОН-группы посредством её ацилирования[71], после чего активированный эфир подвергается ферментативному восстановительному элиминированию с образованием аллил- или пропенилбензола, в зависимости от фермента, катализирующего восстановительное элиминирование.[72] Далее свободные ОН-группы ферментативно метилируются с образованием соответствующих метоксипроизводных (схема 15).

В то же время до сих пор неизвестно, какой в точности фермент отвечает за образование метилendioкси-группы; предполагают, что он относится к семейству цитохрома P450, так как ферменты этого семейства участвуют в образовании метилendioкси-группы в некоторых алкалоидах, например, в берберине[73] или подофилотоксине[74] (схема 16).

Полиалкоксилированные аллилбензолы возможно получить из растительного сырья в большом количестве, например, эвгенол **94** содержится в гвоздичном дереве[75], элемицин **89** в полыни[76,77] или моркови[78,79], миристицин **95** и апиол **96** в петрушке[80], а диллапиол **97** в укропе.[80]

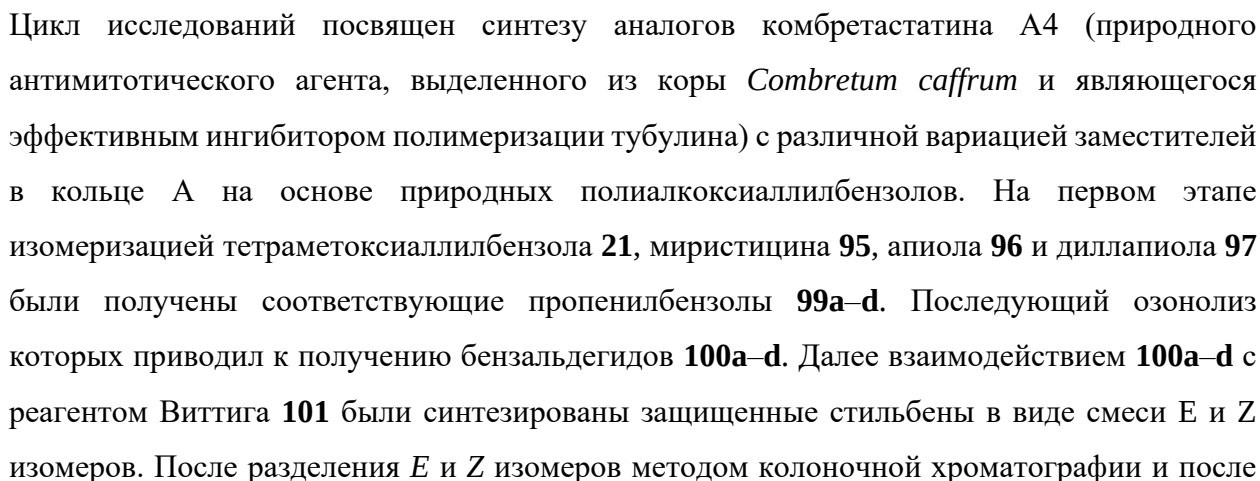
Схема 15. Превращение монолигнолов в соответствующие аллил и пропенилбензолы.**Схема 16.** Биосинтез апиола и диллапиола.

Все эти соединения имеют в своем составе важные с точки зрения медицинской химии структурные особенности – полиалкоксизамещенный фенильный остов и аллильный заместитель. Аллильный фрагмент предоставляет широкий спектр возможных последующих синтетических трансформаций, а полиалкоксизамещенный фенил,

встречающийся во многих активных природных соединениях, обеспечивает высокую вероятность получить биологический эффект от новой синтетической молекулы. Таким образом, полиалкоксилированные аллилбензолы являются удобными «строительными блоками» для конструирования новых биологически активных соединений.

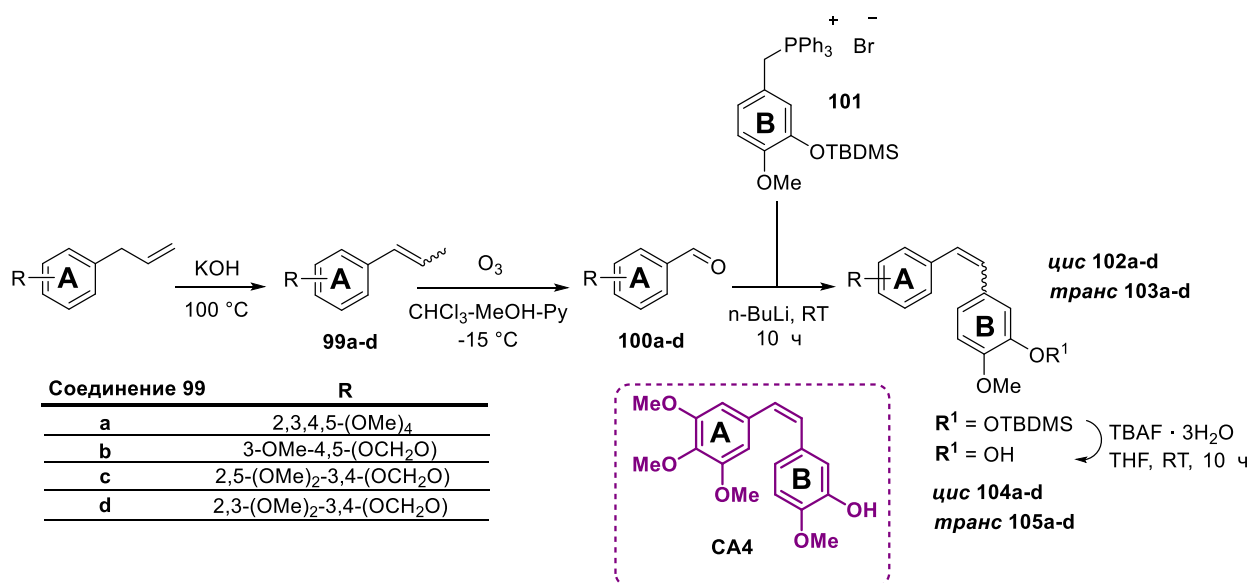
На протяжении многих лет в лаборатории медицинской химии № 17 ИОХ РАН ведутся исследования, направленные на раскрытие синтетического потенциала природных полиалкоксиаллилбензолов, таких как апиол, миристицин, диллапиол и др. В рамках этих исследований были разработаны и оптимизированы способы эффективного извлечения смеси целевых аллилбензолов из растительного сырья с последующим разделением на индивидуальные компоненты методом фракционной перегонки. Источниками этих соединений являлись культивируемые в России сельскохозяйственные растения – петрушка *Petroselinum sativum Hoffm.* (Apiaceae) и аир обыкновенный *Acorus calamus L.* (Acoraceae), содержащие полиалкоксиаллил- и пропенилбензолы. Выделение этих фенилпропаноидов осуществляли методом жидкостной CO₂-экстракции из растительного сырья с последующей высокоэффективной вакуумной перегонкой эфирных масел с получением более 48 кг аллил- и пропенилбензолов из 100 л эфирного масла. Было установлено, что эфирные масла из семян петрушки содержат 3–13% элемицина **89** (сорта Богатырь, Кудрявая и Астра), 40–46% миристицина **95** (сорт Астра) и 70–75% апиола **96** (сорт «Корневая-Сахарная»).[80] В свою очередь, эфирное масло, полученное из корневищ *A. calamus*, содержит до 75% β-азарона **98** (цис-изомер).[81]

Были разработаны и реализованы синтетические подходы, основанные на использовании природных аллилполиалкоксибензолов в качестве исходных субстратов для получения широкого круга биологически активных молекул (схема17). Первоначально из природных аллилбензолов были синтезированы ключевые синтетические блоки – полиалкоксизамещенные бензальдегиды, кислоты и т.д., из которых в последующем был осуществлен целенаправленный синтез более сложных биологически активных молекул. Оценку биологической активности целевых соединений проводили при помощи фенотипического теста на зародышах морского ежа. Этот метод позволяет выявлять соединения, воздействующие на тубулин или МТ. Антимитотическая антитубулиновая активность оценивалась по способности молекул ингибировать деление клеток после обработки оплодотворённых яйцеклеток. В обзоре представлено значение ЕС, отображающее концентрацию, при которой вещество нарушало нормальное дробление клеток.



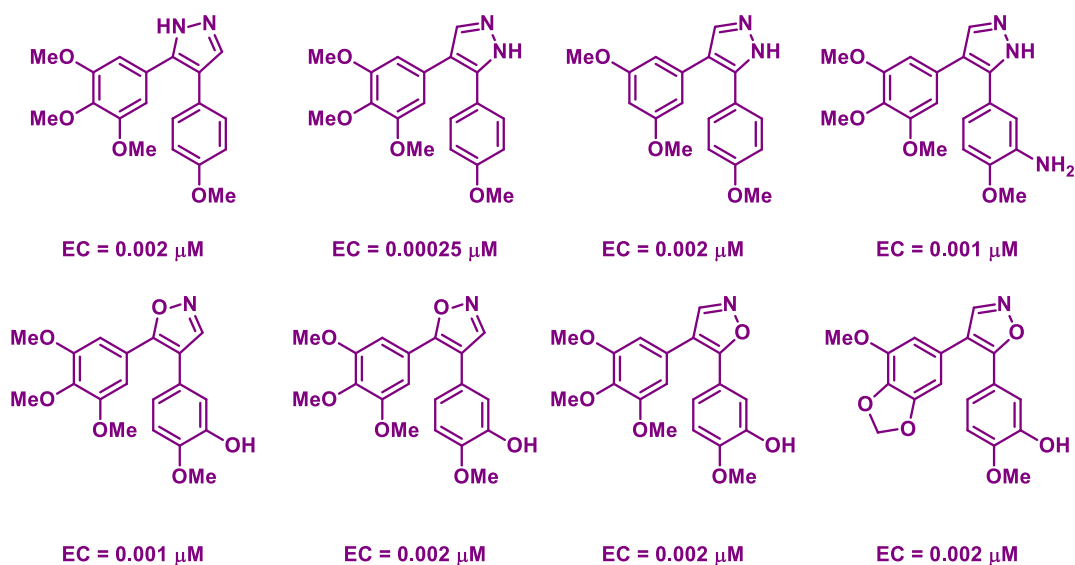
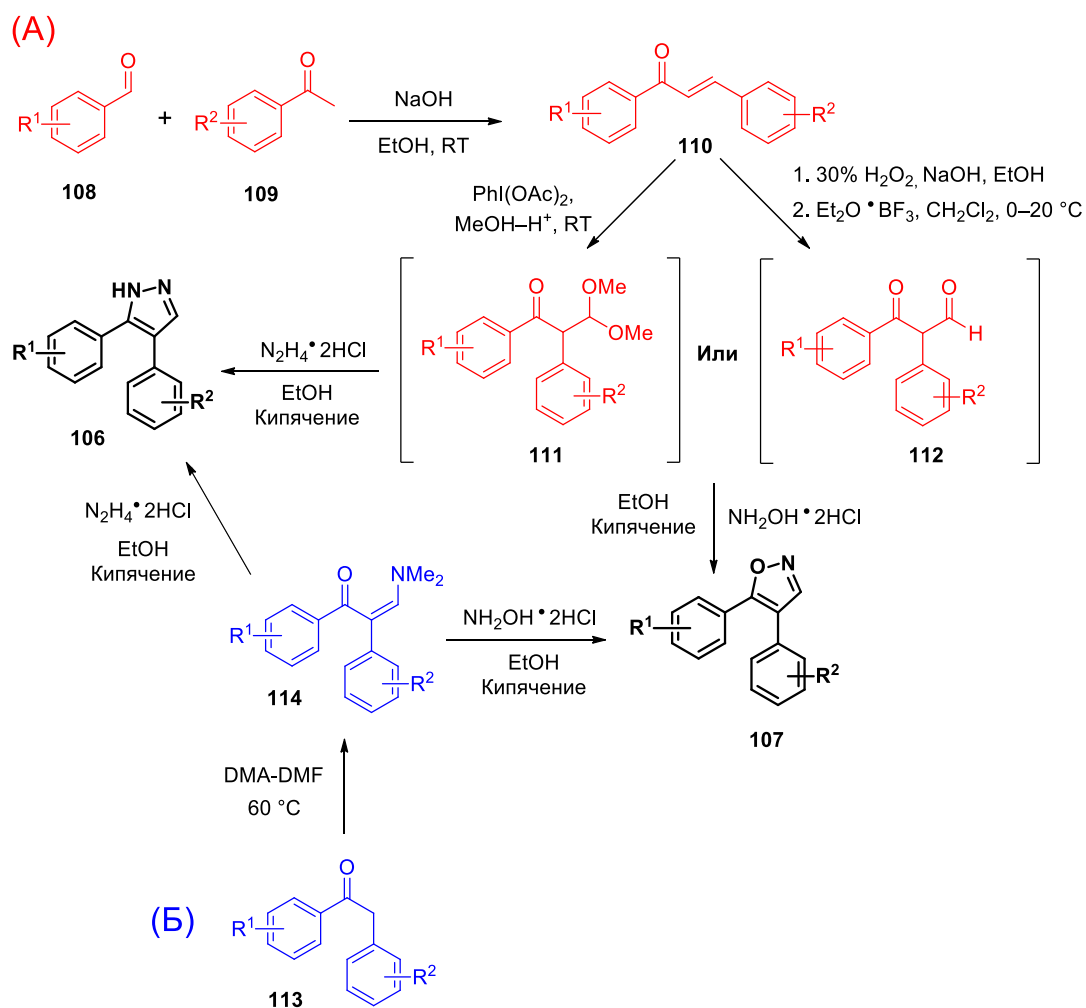
обработки индивидуальных цис- и транс- стильбенов **102a–d** и **103a–d** ТВАФ были получены цис- и транс- аналоги СА4 **104a–d** и **105a–d**. По результатам оценки антимитотической активности соединения — лидеры проявили активность, сопоставимую с СА4 (схема 18).[82]

Схема 18. Синтез аналогов комбретастина А4.



Широкая серия аналогов СА4, в которых цис- двойная связь зафиксирована посредством гетероциклического мостика, в частности пиразола, изоксазола, и пиррола, синтезирована в работе.[83] Как показано на схеме 19, общий подход (А) к синтезу 3,4-диарилпиразолов **106** или 4,5-диарилизоксазолов **107** заключался в конденсации алкоксизамещенных бензальдегидов **108** и ацетофенонов **109** с получением соответствующих халконов **110**. Халконы **110** далее подвергались либо окислительной перегруппировке в присутствии PIDA с образованием ацеталей **111**, либо были обработаны H₂O₂ с последующей перегруппировкой образующихся эпоксидов Et₂O · BF₃ и образованием кетоальдегидов **112**. Полученные таким образом интермедиаты **111** и **112** без выделения вступали в реакцию с солянокислым гидразином, или солянокислым гидроксиламином с получением 3,4-диарилпиразолов **106** или 4,5-диарилизоксазолов **107**, соответственно.

Схема 19. Синтез вицинальных диарилпиразолов и диарилизоксазолов, активных аналогов СА4.

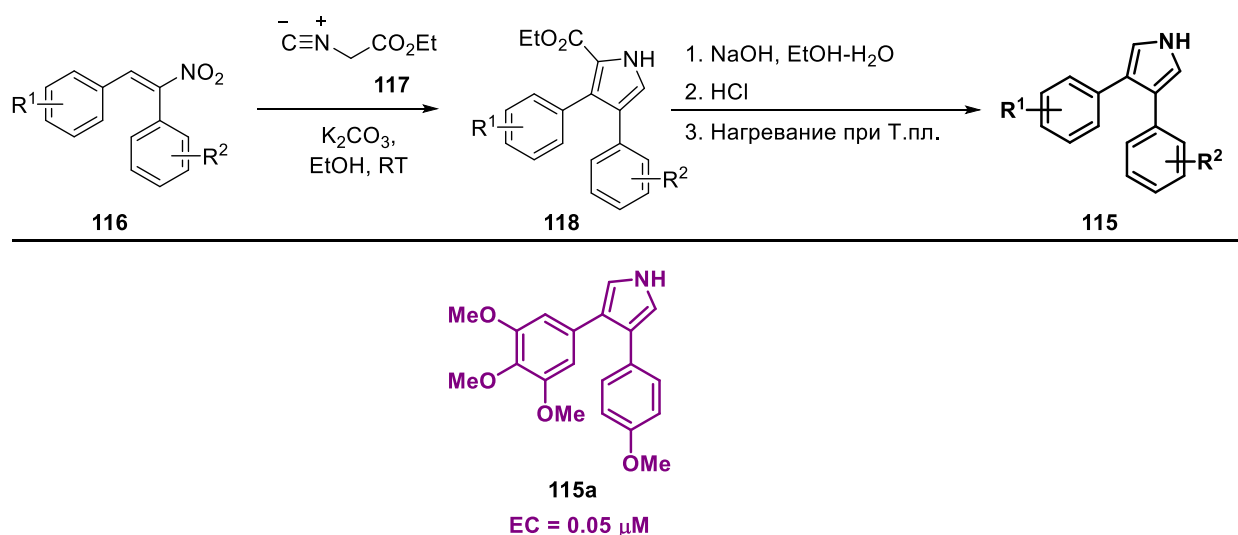


Некоторые из описанных в работе 3,4-диарилпиразолов **106** или 4,5-диарилизоксазолов **107** были получены другим способом (Б), который заключался в диметиламинометиленировании бензилкетонов **113** действием диметилацеталь-

диметилформамида (DMA–DMF) с последующей обработкой енаминов **114** солянокислым гидразином, или солянокислым гидроксиламином. Некоторые из наиболее активных соединений в этой серии представлены на схеме 19.

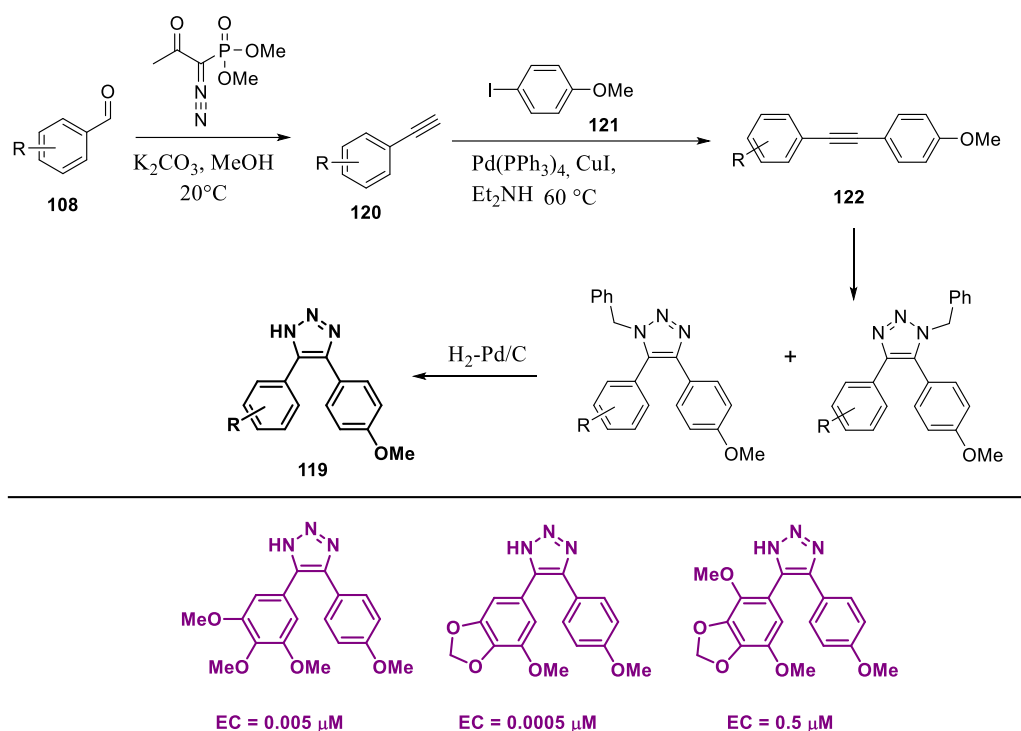
Замещенные 3,4-диарилпирролы **115** были получены в 3 стадии из соответствующих нитrostильбенов **116**, доступных из алкоксизамещенных бензальдегидов **108**. (Схема 20). Так, в условиях реакции Бартон–Зарда между этилизоцианоацетатом **117** и нитrostильбенами **116** в присутствии K_2CO_3 были получены этиловые эфиры 3,4-диарилпиррол-2 карбоновых кислот **118**, гидролиз которых с последующим декарбоксилированием приводил к 3,4-диарилпирролам **115**. Согласно оценке цитостатического действия, диарилпирролы **115** в целом проявили более низкую активность по сравнению с диарилпиразолами **106** и диарилизоксазолами **107**, а в полученной серии самым активным оказалось **115a**.

Схема 20. Синтез 3,4-диарилпирролов.

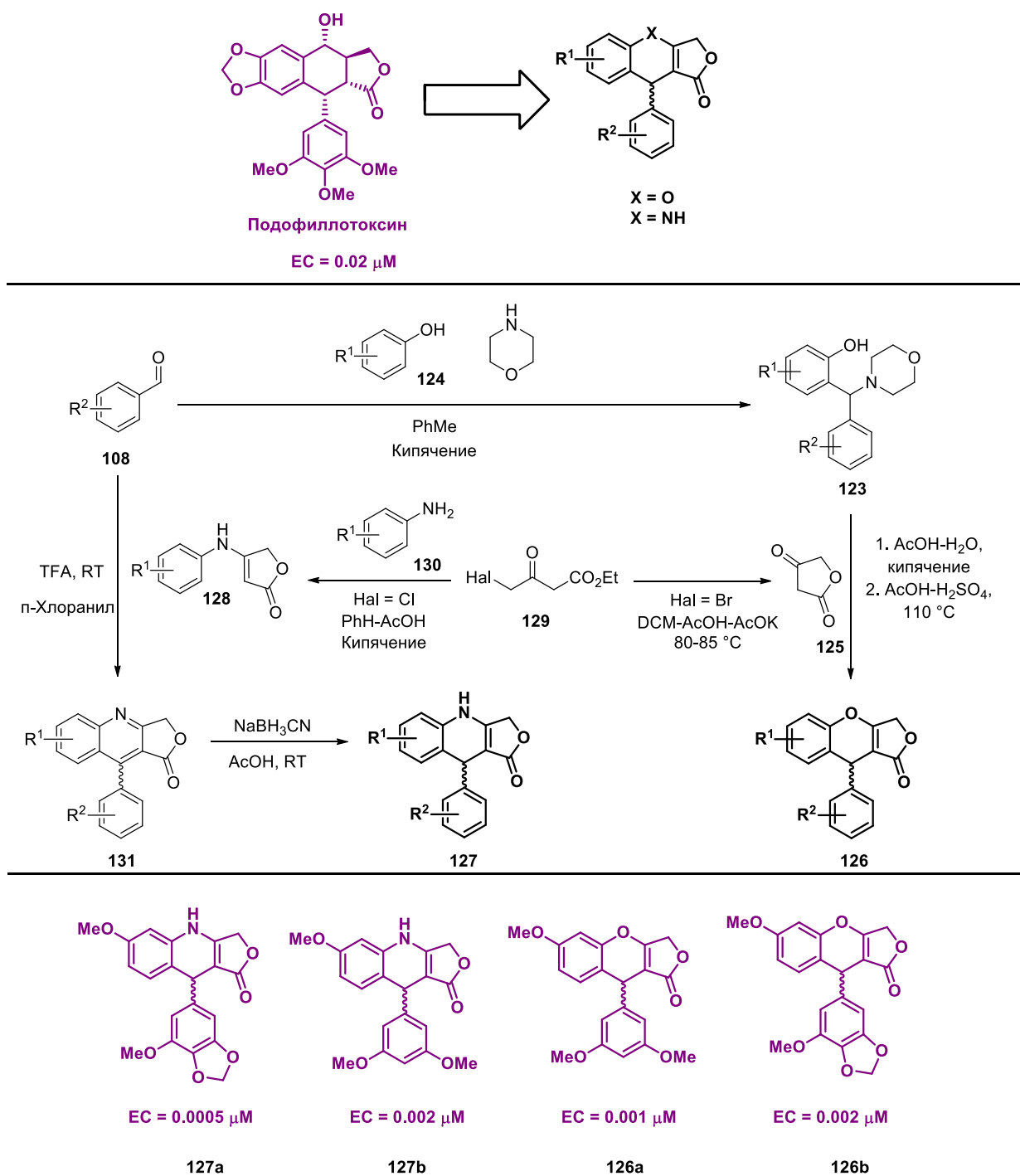


В работе[84] были получены аналоги СА4 с цис-двойной связью, фиксированной триазольным циклом (схема 21). В частности, замещенные 4,5-диарилтриазолы **119** были получены в 4 стадии, исходя из алкоксизамещенных бензальдегидов **108**. Так, действием реагента Бестмана–Охиры на бензальдегиды **108** были синтезированы арилацетилены **120**, затем в условиях реакции Соногаширы между **120** и п-иоданизолом **121** получены диарилацетилены **122**. Обработка **122** бензилазидом давала смесь региоизомерных бензилтриазолов, а последующий гидрогенолиз этой смеси приводил к образованию целевых 4,5-диарилтриазолов **119**.

Схема 21. Синтез 4,5-диарилтриазолов.



В рамках другого направления на основе природных полиалкоксилированных аллилбензолов были синтезированы и исследованы аналоги подофиллотоксина (природного цитостатического лигнана, содержащегося в растениях рода *Podophyllum* и ингибирующего полимерацию тубулина).[85,86] Общими исходными соединениями для получения целевых окса- и аза-аналогов подофиллотоксина являлись полиалкоксизамещенные бензальдегиды **108**, полученные посредством модификации аллильной цепи в растительных аллилбензолах (схема 22). С целью синтеза окса-аналогов основания Манниха **123**, полученные конденсацией альдегидов **108** с фенолами **124** и морфолином, были введены во взаимодействие с тетрановой кислотой **125** с образованием окса-производных **126**. В то же время подход к аза-аналогам **127** начинался с предварительного получения анилино-лактонов **128**, образующихся в результате взаимодействия 4-хлорацетонуксусной кислоты **129** с замещенными анилинами **130**. Последующая конденсация анилино-лактонов **128** с альдегидами **108** в присутствии п-хлоранила в качестве окислителя приводила к образованию хинолиновых производных **131**. На заключительной стадии восстановлением хинолинов **131** с использованием $NaBH_3CN$ были получены целевые аза-аналоги **127**. Оценка цитостатического действия полученных соединений позволила выявить молекулы **126a,b** и **127a,b**, показавшие наиболее высокую цитостатическую активность на модели зародышей морского ежа.

Схема 22. Синтез окса- и аза-аналогов подофиллотоксина.

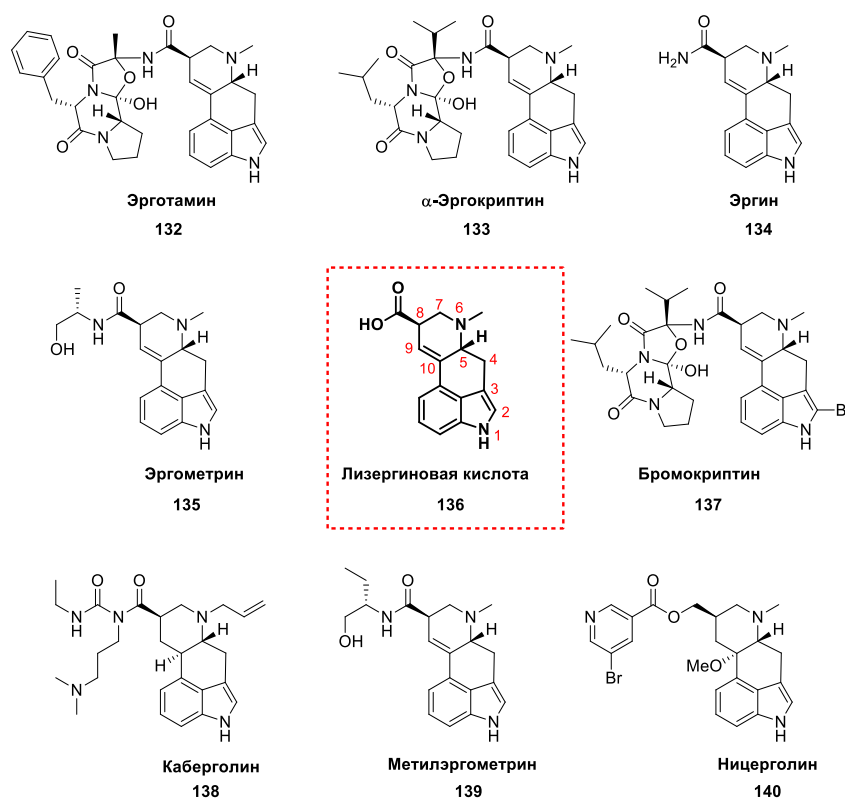
Кроме того, на основе природных вторичных метаболитов были получены аналоги фестатина[87], глазиовианина А [88], а также другие классы биологически активных веществ, включая кумарины [89] и производные нафталины.[90]

1.3 Производные индола с аннелированным циклом

Индолы с аннелированным шестичленным циклом широко используются в медицинской практике. Такой молекулярный каркас впервые был обнаружен в алкалоидах спорыньи (*Claviceps purpurea*), когда в 1918 году швейцарский химик из фармацевтической фирмы «Сандоз» Артур Штолл впервые выделил в индивидуальном виде алкалоид эрготамин **132** из смеси активных соединений, присутствующих в спорынье[91]. В последующем биологические свойства **132** начали активно изучаться и в 1925 году его впервые ввели пациенту, в предположении, что он может облегчить приступ мигрени, а в 1926 году эрготамин **132** уже был описан как успешное терапевтическое средство для профилактики мигрени[92,93]. Основной причиной его использования для лечения мигрени было знание, что эрготамин **132** вызывает вазоконстрикцию сосудов, в то время как патогенез мигрени связан с их вазодилатацией. Наконец, к концу 1930-х годов эрготамин **132** стал общепризнанным лекарственным средством в терапии тяжелых приступов мигрени.[93] Он прослужил людям более полувека, пока в терапию мигрени не пришли различные производные триптана, обладающие большей рецепторной селективностью и меньшей токсичностью.[94] Позднее было выделено еще множество других алкалоидов спорыньи, например, α -Эргокриптин **133**, Эргин **134**, Эргометрин **135**, Лизергиновая кислота **136** и др. (Рис. 3) Полирецепторный фармакологический профиль таких алкалоидов, обусловленный способностью взаимодействовать одновременно с дофаминовыми, серотониновыми и адренергическими рецепторами, объяснял их высокий терапевтический потенциал при лечении заболеваний ЦНС, эндокринных нарушений и патологий сердечно-сосудистой системы. Поэтому разработка полусинтетических аналогов алкалоидов спорыньи, с целью повышения аффинности к какой-либо одной группе рецепторов и минимизации побочных эффектов, оставалась актуальной и широко востребованной на протяжении многих десятилетий. В настоящее время в клинической практике получили широкое применение 4 полусинтетических производных алкалоидов спорыньи, представленных на рис. 3: бромокриптин **137**, каберголин **138**, метилэргометрин **139** и ницерголин **140**. В данном обзоре подробно рассмотрены синтез и использование в медицинской практике двух наиболее важных производных – бромокриптина **137** и каберголина **138**.

Бромокриптин **137** (Абергин®, Бромокриптин-Рихтер) – полусинтетический аналог эргокриптина, который был впервые описан в работе 1968 года, как соединение, эффективно подавляющее лактацию у крыс.[95]

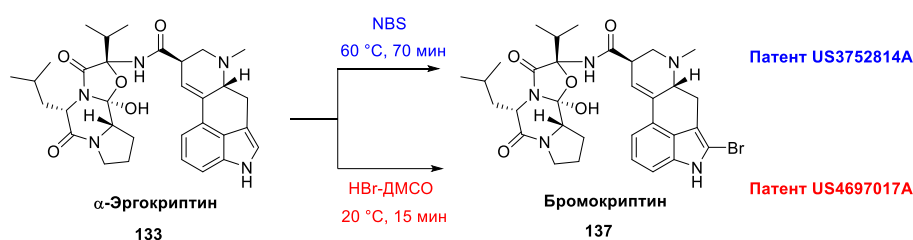
Рис. 3



В последующем стало ясно, что на процесс лактации влияет гормон пролактин, а его секреция регулируется дофамином. Дофамин, высвобождаемый нейронами гипоталамуса, связывается с дофаминовыми рецепторами на клетках гипофиза и ингибирует секрецию пролактина, что приводит к остановке лактации.[96] Бромокриптин также является селективным сильным агонистом D2 - подобных (D2 и D3) дофаминовых рецепторов, которые в высокой концентрации представлены в клетках гипофиза.[97,98] Стимуляция этих метаботропных Gi-связанных рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и подавлению синтеза и секреции пролактина.[96,99,100] При этом он обладает довольно слабой аффинностью к D1 - подобным (D1 D4 и D5) дофаминовым рецепторам, что существенно снижает риск побочных эффектов, связанных с психическими нарушениями и галлюцинациями.[98,101] Обладая такой ценной биологической активностью, бромокриптин **137** стремительно вошел в клиническое использование в качестве лекарственного средства для лечения гиперпролактинемии, галактореи, пролактиномы и других заболеваний, связанных с избыточной секрецией пролактина. Более того, бромокриптин **137** селективно стимулировал D2 дофаминовые рецепторы в нигростриарной системе, что позволило использовать его в терапии болезни Паркинсона для лечения психомоторных нарушений.[102]

Структура и синтез бромокриптина **137** были запатентованы еще в 1973 году.[103] Предложенный способ синтеза заключался в мягком бромировании α -эргокриптина **133** NBS с образованием бромокриптина **137**. Полученный таким способом и очищенный методом колоночной хроматографии бромокриптин **137** мог быть переведен в соль и использоваться в форме таблеток, капсул или растворов для инъекций в клинической практике. Позднее, в патенте[104] бромирование было предложено проводить смесью HBr-ДМСО, при этом достигалось снижение времени протекания реакции и температурного режима (схема 23).

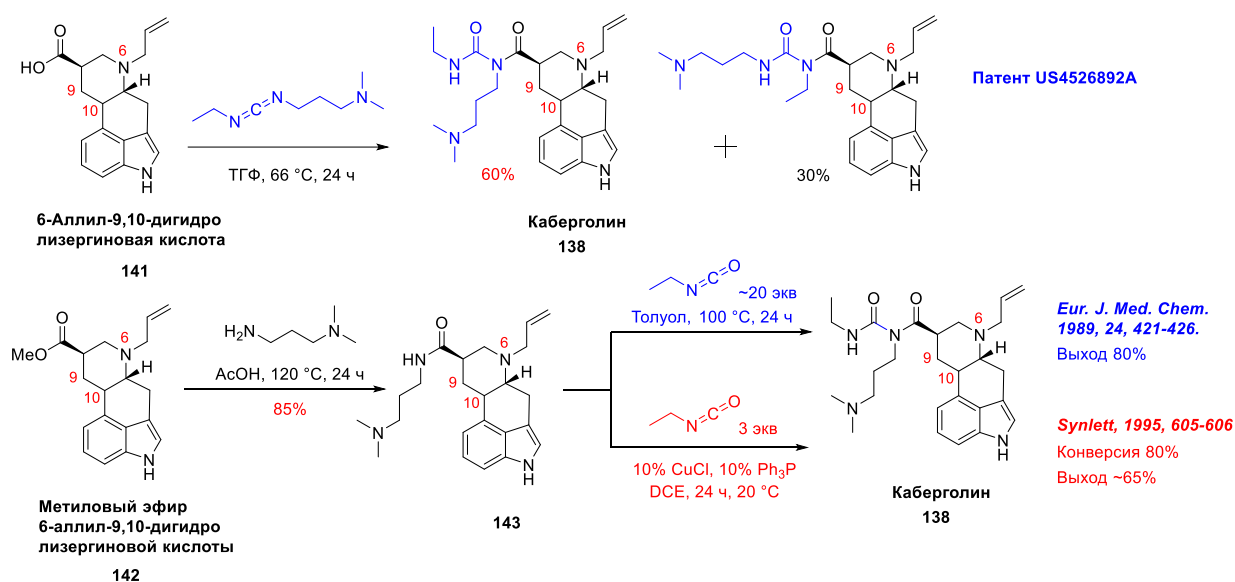
Схема 23. Синтез Бромокриптина **137** из α -эргокриптина **133**.



Позднее был разработан и внедрен в терапию другой полусинтетический агонист дофаминовых D2 рецепторов эрголинового ряда каберголин **138**. По сравнению с бромокриптином **137**, он обладал более выраженным[105] и длительным действием при более низких дозировках у больных с гиперпролактинемией. Терапевтическая доза бромокриптина обычно составляла 2.5 мг, а продолжительность действия в среднем ограничивалась 8–12 часами.[106] В то же время эффективная доза каберголина была около 0.3 мг и его пролонгированный эффект сохранялся в течение 7 дней.[107] Сочетание более низкой эффективной дозы, значительно большей продолжительности действия и лучшей переносимости у пациентов привело к тому, что каберголин **138** в клинической практике стал предпочтительным препаратом для лечения гиперпролактинемии по сравнению с бромокриптином **137**. [108] Впервые синтез и биологическая активность каберголина **138** была описана в патенте[109], где получали серию производных эрголина, в частности диалкиламино-3-(эрголин-8'-карбонил)-мочевины. В этом патенте в качестве исходного соединения была использована 6-аллил-9,10-дигидролизергиновая кислота **141**, которую обрабатывали EDC с получением каберголина **138** с выходом 60%. Важно отметить, что в этой реакции образуется два региоизомера, поэтому для масштабирования и использования в промышленном производстве этот метод оказался неподходящим. В этой связи был предложен другой способ, заключающийся в первоначальном амидировании метилового эфира 6-аллил-9,10-дигидролизергиновой кислоты **142** N,N-диметиламинопропиламином с последующей обработкой амида **143** этилизоцианатом с получением каберголина **138**. [110]

К сожалению, этот метод тоже имел ряд недостатков, например, использование большого избытка (~20 экв) токсичного этилизоцианата при высокой температуре (100 °C), а также конкурентную реакцию ацилирования индольного азота. Позднее, в работе [111] было предложено проводить эту реакцию при катализе CuCl в присутствии фосфиновых или азотистых лигандов, в результате чего удалось значительно снизить количество используемого этилизоцианата (до 3 экв) и температурный режим (20 °C), однако конверсия **143** была неудовлетворительной (80%), а соотношение побочных продуктов было сопоставимо с ранее описанным некаталитическим ацилированием (схема 24).

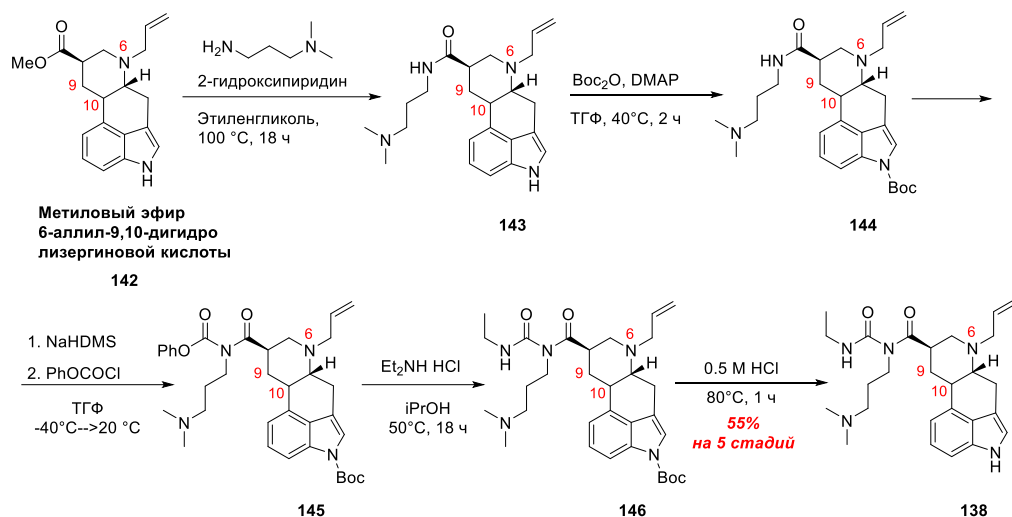
Схема 24. Синтез каберголина **138** модификацией 6-аллил-9,10-дигидролизергиновой кислоты **141**.



Возрастающий спрос на каберголин **138** мотивировал ученых разрабатывать новые, более эффективные подходы к его получению. Так, например подход, описанный в работе [112] заключался в первоначальном амидировании метилового эфира 6-аллил-9,10-дигидролизергиновой кислоты **142** N,N-диметиламинопропиламином при 100 °C при катализе 2-гидроксипиридином, с последующей защитой индольного азота в амиде **143** Вос- защитной группой. Нарастивание амидной боковой цепи осуществлялось депротонированием защищенного амида **144** NaHDMS с последующей обработкой анионного интермедиата фенолхлорформиатом с получением фенолкарбамата **145**, который вступал в реакцию с этиламином с образованием защищенного каберголина **146**. Наконец, снятие защитной группы действием разбавленной 0.5M HCl приводило к образованию каберголина **138** с выходом 55% на 5 стадий (схема 25). Несмотря на большее количество стадий, по сравнению с предыдущими методами, и использование защитных групп, в этом методе всю последовательность проводили без использования колоночной

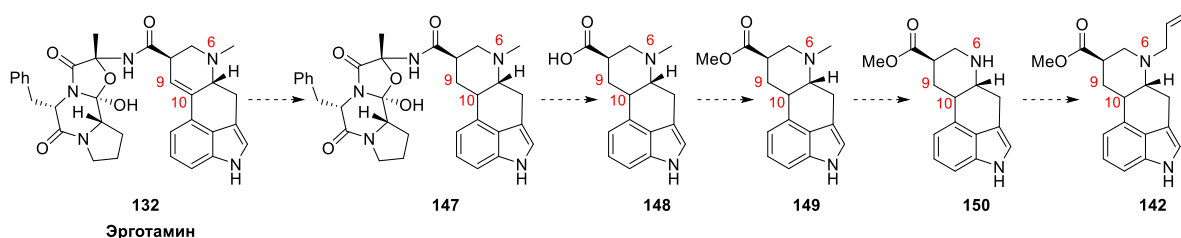
хроматографии, что несомненно является одним из главных его преимуществ. Особенно это было важно для масштабирования и внедрения в промышленное производство.

Схема 25. Синтез каберголина **138** из метилового эфира 6-аллил-9,10-дигидро-лизергиновой кислоты **142**.



Важно отметить, что во всех вышеприведенных методах в качестве исходного соединения была использована 6-аллил-9,10-дигидролизергиновая кислота **141** или ее метиловый эфир **142**. В те годы, вероятно, ее получали первоначальным восстановлением эрготамина **142** (или других алкалоидов спорыньи) с последующим щелочным гидролизом дигидропроизводного **147** с образованием 9,10-дигидролизергиновой кислоты **148**,^[113] которую потом переводили в метиловый эфир **149** (возможно, через ее амид,^[114] или в условиях, описанных для N1-алкильных производных^[115]).

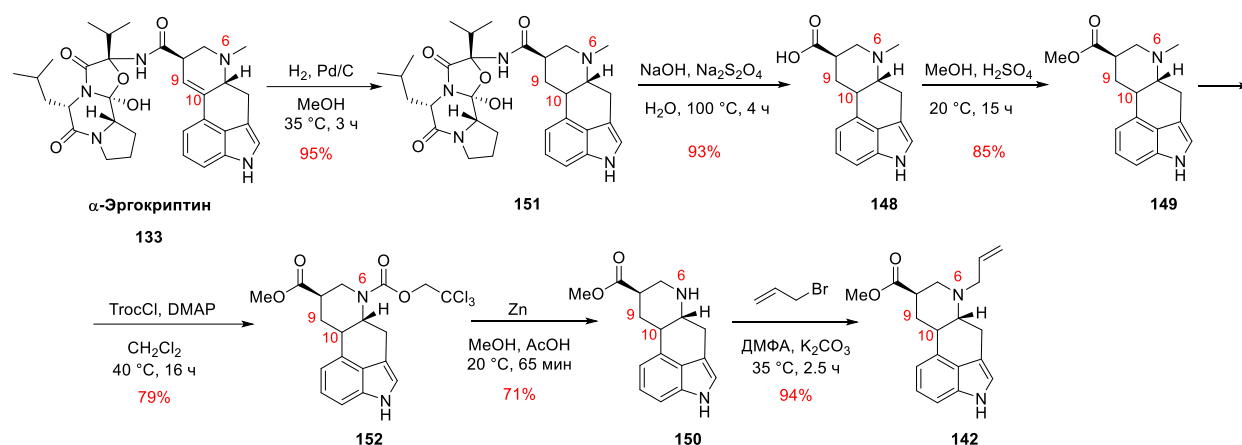
Схема 26. Получение метилового эфира 6-аллил-9,10-дигидролизергиновой кислоты **142** из эрготамина **132**.



Последующее N-деметилование^[116] метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты **149** и N-аллилирование деметилизованного производного **150** (вероятно, в условиях, описанных в работе^[116], но с использованием аллилбромидом) приводило к образованию метилового эфира 6-аллил-9,10-дигидролизергиновой кислоты **142** (схема 26).

В более поздней работе[117] этот путь был описан полностью, начиная с α -эргокриптина **133**. Так, каталитическим гидрированием α -эргокриптина **133** было получено дигидропроизводное **151**, которое в условиях щелочного гидролиза, в присутствии дитионита натрия, переходило в 9,10-дигидролизергиновую кислоту **148**. Кислотно катализируемой этерификацией **148** в метаноле был получен метиловый эфир **149**, который обрабатывали 2,2,2-трихлорэтил хлорформатом (TrocCl), а образующийся N-Трос интермедиат **152** разлагали цинком в уксусной кислоте с образованием N-деметилованного продукта **150**. Наконец, аллилирование **150** действием аллилбромид в присутствии K_2CO_3 дало метиловый эфир 6-аллил-9,10-дигидролизергиновой кислоты **142** (схема 27).

Схема 27. Получение метилового эфира 6-аллил-9,10-дигидролизергиновой кислоты **142** из α -эргокриптина **133**.



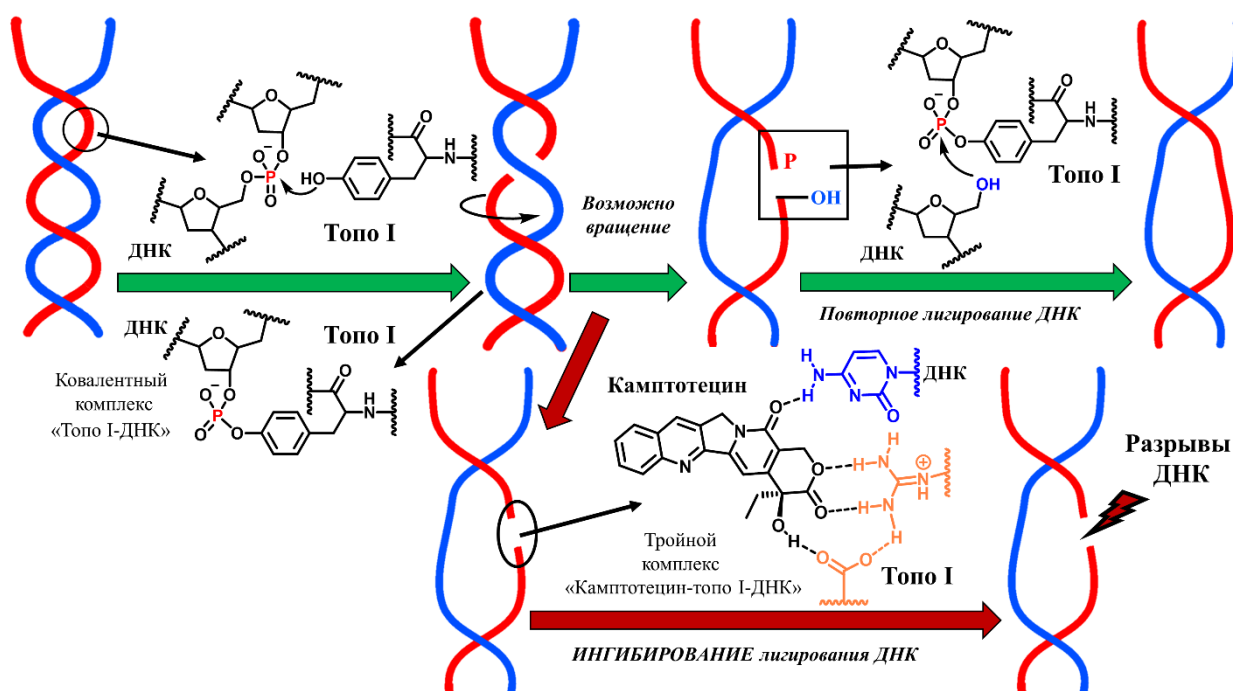
1.4 Подходы к производным камптотецина на основе растительного сырья

История камптотецина началась в 1960 году, когда было обнаружено, что экстракт китайского дерева *Camptotheca Accuminata* (известного в Китае как Си Шу, что означает «Счастлиное дерево») обладает выраженной противоопухолевой активностью, особенно против лейкемии.[118] Позднее, в 1963 году была начата работа по поиску и выделению «активной субстанции» из *Camptotheca acuminata*, а в 1966 году из коры был выделен и охарактеризован пентациклический хинолиновый алкалоид камптотексин **153**. [119] Во время самых ранних работ по исследованию его противоопухолевой активности было обнаружено, что обработка камптотексином раковых клеток человека вызывает разрывы нитей ДНК, при этом важным наблюдением была *обратимость* этого процесса, т.е. при удалении камптотецина **153** ДНК восстанавливалась.[120] Это позволило заключить, что **153** не просто повреждает цепи ДНК, а вмешивается в некий нормальных клеточный механизм, контролирующей соединение нитей ДНК. Позднее выяснилось, что камптотексин

153 связывается с ферментом топоизомеразой I (топо I) и ингибирует ее. Топо I это фермент, который регулирует динамическое состояние ДНК (уровень суперспирализации и торсионного напряжения), возникающее в ходе репликации, транскрипции, репарации и других процессов, требующих расплетания двойной спирали. В случае накопления топологических напряжений, топо I в норме катализирует обратимый одноцепочечный «разрез» ДНК, образуя с разрезанным концом *ковалентный комплекс «фермент–ДНК»* через активный тирозиновый остаток фермента. После этого создается дополнительная возможность для релаксационного вращения одной цепи относительно другой, что приводит к снятию напряжения и суперскрутки. После релаксации топо I катализирует реакцию повторного лигирования ДНК (соединения разорванных остатков), восстанавливая ее целостность.[121] Процесс протекает без затрат АТФ. Простыми словами, топо I - это «регулятор» топологии ДНК, фермент делает временные «разрывы», что позволяет ДНК «перекрутиться или выпрямиться», а затем «склеивает» нити обратно. Такой процесс необходим клеткам, особенно быстро пролиферирующим, включая опухолевые, когда требуется, чтобы двойная спираль ДНК распускалась и снова скручивалась, например, перед репликацией или транскрипцией[122]. **Камптотецин связывается с топо I**, когда она уже катализировала одноцепочечный разрыв ДНК, и стабилизирует ковалентный тройной комплекс «камптотецин-топо I-ДНК». В результате ингибируется стадия лигирования разрыва, и происходит накопление этих тройных комплексов[123], что в конечном итоге приводит к повреждению ДНК, нарушению репликации и транскрипции и гибели клетки.[124,125] Упрощенно механизм действия топо I и камптотецина представлен на рис. 4.

Несмотря на то, что противоопухолевая активность камптотецина была воодушевляющей, до готового лекарственного препарата он не дошел. Основные проблемы были в низкой растворимости, системной токсичности и низкой стабильности лактонного кольца (Е). Цитотоксический эффект камптотецина **153** наблюдался только когда в его структуре присутствовало лактонное кольцо, а оно оказалось очень чувствительным к рН среды и легко гидролизовалось уже при физиологическом рН=7.4 с образованием биологически неактивного карбоксилата.[126] Эти проблемы со временем удалось решить химической модификацией камптотецина и в настоящее время в клинической практике применяются два его полусинтетических аналога – топотекан **154** (Гикамтин®)[127-129] и иринотекан **155** (Кампто® ЦС, Иринотел).[130,131]

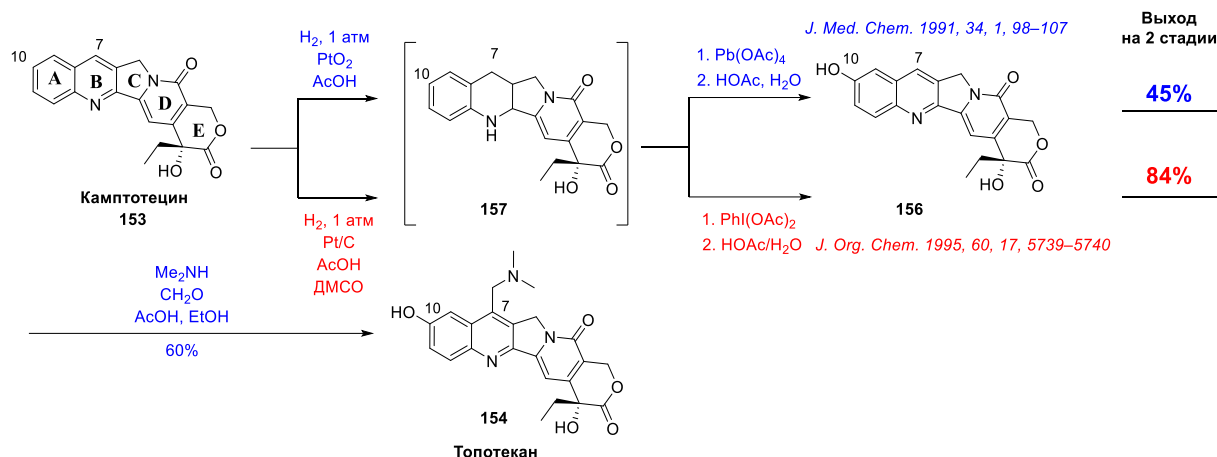
Рис. 4



Топотекан **154** был разработан как структурный аналог камптотецина с более высокой растворимостью, за счет введения диметиламино группы, и стабильностью активной «лактонной формы». Показано, в плазме человека время полураспада «лактонной формы» топотекана ≈ 23.1 мин, а камптотецина ≈ 10.6 мин., более того, при физиологическом $\text{pH}=7.4$ в равновесии лактон=карбоксилат, количество «лактонной формы» топотекана (около 17.6%) значительно выше, чем для камптотецина ($<0.2\%$).[132] В настоящее время синтез топотекана **154** из природного камптотецина **153** заключается в гидроксировании **153** с последующим аминометилированием по Манниху 10-гидроксикамптотецина **156** с образованием топотекана **154** (схема 28). В работе 1991 года[133] авторы получили серию водорастворимых аминокетильных аналогов камптотецина, включая топотекан **154**. Они использовали растительный камптотецин, который сначала каталитически гидрировали до тетрагидропроизводного **157**, с последующим окислением тетраацетатом свинца до 10-гидроксикамптотецина **156**, который затем обрабатывали водным раствором формальдегида и диметиламина в кислой среде с образованием топотекана **154**. К сожалению, синтез ключевого интермедиата 10-гидроксикамптотецина **156** по этому методу имел ряд существенных недостатков, таких как образование побочных продуктов на этапе гидрирования, конкурентную ароматизацию промежуточного тетрагидропроизводного **157** в исходный камптотецин, а также окислительную деструкцию 10-гидроксикамптотецина **156**. Чуть позднее, авторы другой группы значительно улучшили стадию гидроксирования по сравнению с ранее описанным методом.[134] Так, при

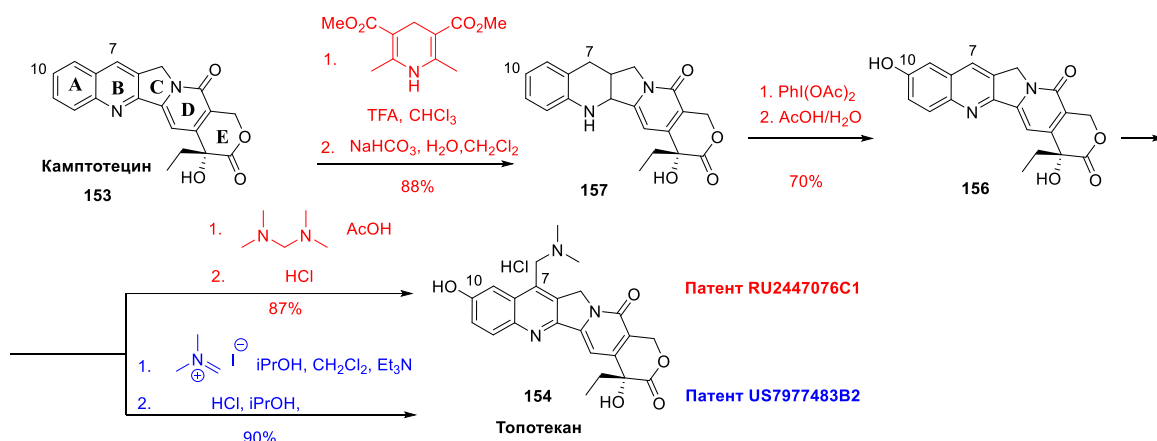
частичном отравлении катализатора диметилсульфоксидом (ДМСО) наблюдалось значительное повышение селективности гидрирования и меньшее количество побочных продуктов. А замена тетраацетата свинца на более мягкий окислитель диацетоксиидбензол позволила направить процесс в сторону предпочтительного гидроксирования тетрагидропроизводного **157** с последующим контролируемым окислением до 10-гидроксикамптотецина **156** без его переокисления.

Схема 28. Синтез топотекана **154** из камптотецина **153**.



В последующие годы были предложены и другие методы синтеза топотекана **154** из камптотецина **153**, представленные на схеме 29.

Схема 29. Синтез топотекана **154** из камптотецина **153**.



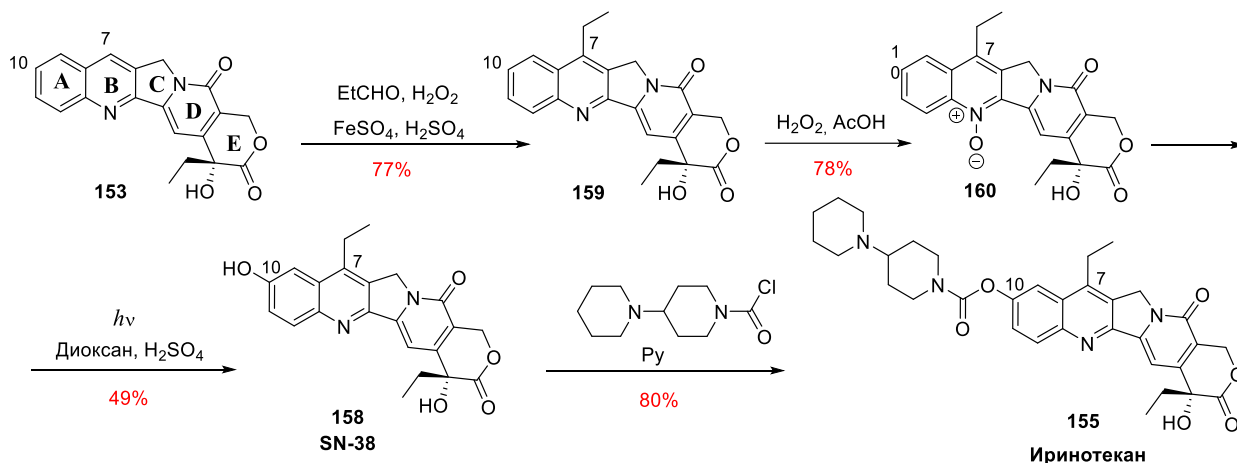
В патенте [135] описан альтернативный способ, подходящий для полупромышленного производства, в котором вместо каталитического гидрирования было реализовано восстановление с использованием замещенного 1,4-дигидропиридина, а реакцию аминотетирования по Манниху проводили с использованием бис(диметиламино)метана в кислой среде, что обеспечивало более мягкое и селективное введение

диметиламинотетильного фрагмента по сравнению с классическими условиями (формальдегид+диметиламин). Другая модификация реакции Манниха была предложена в патенте [136], где в качестве аминотетилирующего агента использовали соль Эшенмозера $[\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2]^+\text{I}^-$. Несмотря на улучшенную растворимость в воде и противоопухолевую активность, клиническое применение топотекана **154** выявило ряд существенных недостатков, таких как угнетение работы костного мозга, приводящее к снижению содержания в крови эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (миелосупрессия) при высоких дозах,[137] а также недостаточная эффективность против солидных опухолей, особенно ЖКТ.[138,139] В этой связи был разработан еще один полусинтетический аналог каптротетина иринотекан **155**.

Он представляет собой пролекарство, которое постепенно метаболизируется в организме до активного производного 10-гидрокси-7-этилкаптотетина **158** (SN-38).[140] Последнее проявляет значительно более высокую активность против солидных опухолей.[141,142] В одной из ранних работ[143] иринотекан **155** получали из природного камптотетина **103** за 4 стадии с общим выходом 24% (схема 30). На первом этапе камптотетин **153** подвергался радикальному этилированию с образованием 7-этилкаптотетина **159**. Эта реакция многоступенчата и механизм не очевиден, поэтому имеет смысл обсудить ее более детально. В рассматриваемом методе[143] суспензию камптотетина **153** в воде, в смеси с FeSO_4 , пропионовым альдегидом EtCHO и H_2SO_4 обрабатывали H_2O_2 . Вероятно, при катализе FeSO_4 из H_2O_2 генерируется гидроксильный радикал $\cdot\text{OH}$ (реакция Фентона), который затем взаимодействует с EtCHO с образованием радикала $\text{EtCO}\cdot$. Последний отщепляет молекулу CO , формируя радикал $\text{Et}\cdot$.[144] Затем этот С-центрированный радикал присоединяется к активированному C_7 положению камптотетина **153** по механизму, родственному реакции Миниши[145], с образованием 7-этилкаптотетина **159**. Затем **159** окисляют до соответствующего N-оксида **160**, который при облучении (450 Вт) фотохимически перегруппировывается в 10-гидрокси-7-этилкаптотетин **158**. В литературе известны примеры фотохимической перегруппировки хинолин N-оксидов более простого строения, где основными продуктами являлись 2-хинолоны[146], 3,1-бензоксазепины[147], а также 6-замещенные хинолины, в которых заместитель в C_6 положении приходил из растворителя.[148]. В случае 7-этилкаптотетина **159**, где все положения пиридинового цикла заняты и реакцию проводили в не нуклеофильном растворителе, механизм реакции, вероятнее всего, заключался в образовании промежуточного оксазиридинового интермедиата, который затем последовательно перегруппировался к более выгодному C_{10} -положению в **159** с последующей ароматизацией

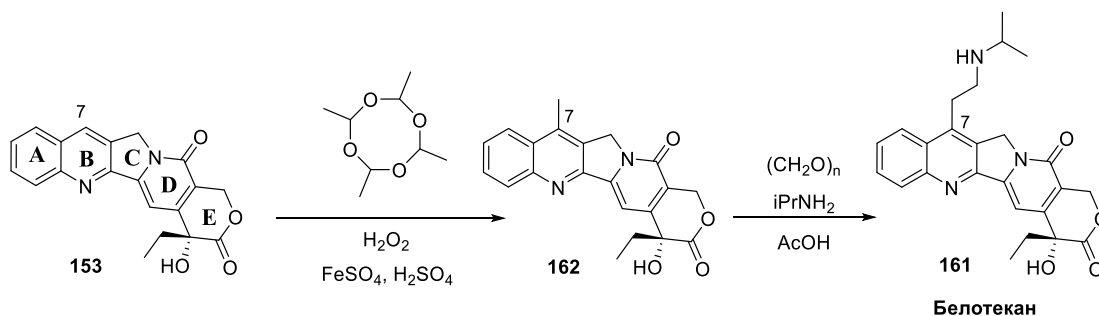
и образованием 7-этил-10-гидроксипроизводного **158** (SN-38). Наконец, в результате реакции между SN-38 **158** и 1-хлоркарбонил-4-пиперидинопиперидином в присутствии пиридина образовывался иринотекан **155**. В настоящее время запатентовано несколько способов получения **155** [149,150], но все они в общем и целом иллюстрируют все тот же старый подход через радикальное элимирование, гидроксилирование и образование карбамата.

Схема 30. Синтез иринотекана **155** из камптотецина **153**.



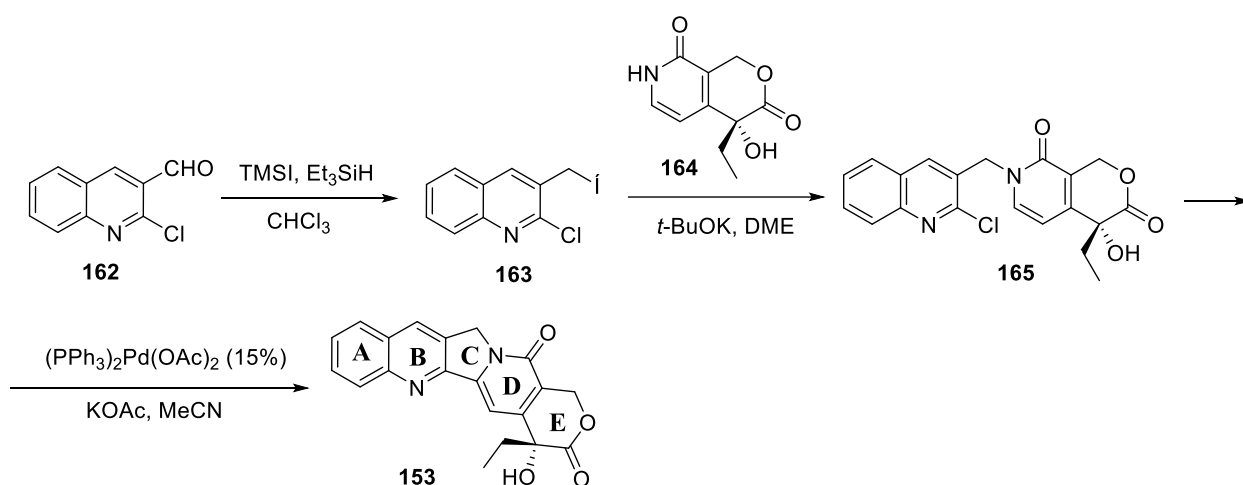
Топотекан **154** и иринотекан **155** – наиболее широко используемые в клинической практике производные камптотецина, полученные модификацией этого растительного метаболита. Кроме них также следует отметить менее известный полусинтетический препарат – белотекан **161**, применяемый в южной Корее. Синтез белотекана **161** из природного камптотецина **153** реализуется согласно аналогичному подходу [151], применяемому для топотекана **154** и иринотекана **155**. Так, в результате взаимодействия **153** с металдегидом и H_2O_2 в присутствии FeSO_4 в кислой среде образуется 7-метилкамптотецин **162**. Последующая обработка хх параформом и изопропиламином в AcOH приводит к образованию белотекана **161** (схема 31).

Схема 31. Синтез белотекана **161** из камптотецина **153**.



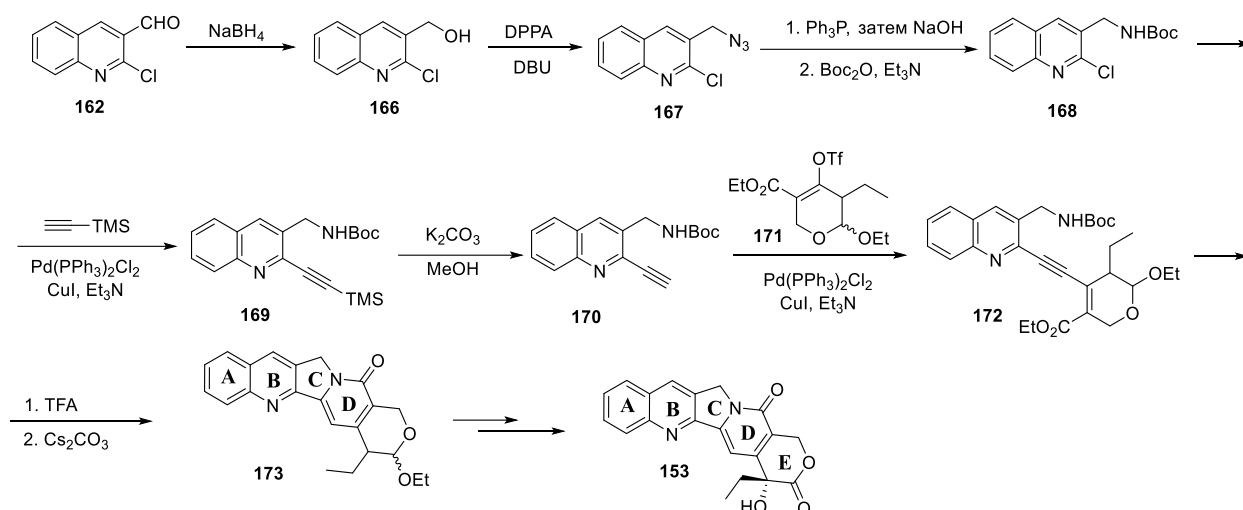
Важно отметить, что синтезированы также многочисленные аналоги камптотецина, которые получены без участия растительных метаболитов. При этом следует подчеркнуть что одними из ключевых «строительных блоков» для получения камптотецина и его аналогов являются производные 2-хлор-3-формилхинолина. Так, в работе [152] камптотексин **153** был получен в результате превращения 2-хлор-3-хинолинкарбоксальдегида (**162**) в иодид (**163**) с использованием Et_3SiH , и TMSI , с последующим взаимодействием **163** с лактоном (**164**) и внутримолекулярной циклизацией аддукта (**165**) в присутствии $(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и KOAc (схема 32).

Схема 32. Схема синтеза камптотецина **153** из 2-хлор-3-формилхинолина **162**.



В работе [153] был предложен другой способ, заключающийся в первичном восстановлении 2-хлор-3-хинолинкарбоксальдегида **162** в спирт (**166**), из которого при действии DPPA образовывался азид (**167**). Восстановление азида **167** с последующей защитой амина Вос-защитной группой приводило к карбамату (**168**). При действии на последний TMS-ацетиленом в условиях реакции Соногаширы и десиилирования производного (**169**) был получен терминальный ацетилен (**170**). Ключевым взаимодействием в описанном подходе являлось повторное сочетание ацетилена **170** с енолтрифлатом (**171**) и внутримолекулярная циклизация аддукта (**172**) с формированием пентациклического каркаса камптотецина. Полученный интермедиат (**173**) затем был модифицирован с получением камптотецина **153** (схема 33).

Схема 33.



Таким образом 2-хлор-3-формилхинолины могут служить удобными «строительными блоками» для получения аналогов камптотецина с различными заместителями в хинолиновом фрагменте.

1.5 Выводы

Анализ литературы по использованию вторичных метаболитов в создании лекарственных средств и биологически активных соединений подтверждает высокую значимость природных соединений для медицинской химии. Вторичные метаболиты «простого» строения, такие как замещённые бензойные кислоты, бензальдегиды или аллилбензолы представляют собой особенно ценное сырьё для медицинской химии и фармацевтического производства. Они, как правило, синтезируются в растениях в высоких концентрациях, что значительно повышает их доступность и возможность эффективного выделения из природного сырья в промышленных масштабах. Более того, эти небольшие молекулы уже содержат в своем строении функциональные группы и фрагменты, отвечающие за биологическую активность природных и синтетических лекарственных средств, что позволяет сократить число стадий синтеза и улучшить технологическую и экономическую эффективность получения различных биологически активных соединений по сравнению с полным синтезом. Таким образом, использование вторичных метаболитов в качестве удобных «строительных блоков» для направленного синтеза новых биологически активных молекул с заданными свойствами является актуальной задачей современной медицинской химии.

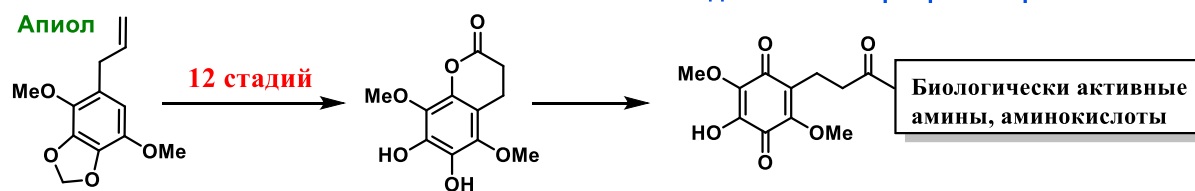
ГЛАВА 2. Синтез нейропротекторных и противоопухолевых соединений из растительных вторичных метаболитов (Обсуждение результатов)

Содержание 2-й главы диссертационной работы представлено в пяти частях (Схема 34). Первая часть посвящена разработке и реализации направленного синтеза аналогов убихинона (коэнзима Q₁₀, основного компонента антиоксидантной защиты организма) на основе растительного полиметоксиаллилбензола – апиола, содержащегося в высокой концентрации в эфирном масле, извлекаемом из семян петрушки. Был получен новый аналог убихинона – (диметоксигидрокси)хинпропановая кислота, а также серия ее амидов с биологически активными аминами (дофамином, мексamiном, а также ГАМК и β-аланином). Полученные соединения были исследованы на антиоксидантную и нейропротекторную активность. Во второй части работы предложена концептуально новая стратегия и реализован эффективный синтез перспективного противоопухолевого агента сабизабулина (VERU–111), основанный на использовании доступного растительного сырья – элемицина, являющегося основным компонентом эфирного масла полыни - эстрагона (сорт «Элеми») или не менее доступной галловой кислоты. Разработанный метод отличается технологической простотой, воспроизводимостью и высокой эффективностью: он характеризуется высокими выходами, не требует использования защитных групп и очистки продуктов методом колоночной хроматографии, а также демонстрирует хорошую пригодность для масштабирования. Третья часть работы посвящена получению новых синтетических строительных блоков — индолов, аннелированных с семичленным циклом. На основе метоксизамещенных анилинов разработан оптимизированный и масштабируемый метод получения данных малоизученных каркасов. Показана возможность их трансформации в аналоги антимиотического агента — аминокбензосуберена **KGP156**. В четвертой части работы на основе растительных вторичных метаболитов (апиола, диллапиола и тетраметоксиаллилбензола) реализован синтез полиалкоксизамещенных хинолинов, ценных функционализированных интермедиатов для медицинской химии, в частности, для синтеза аналогов камптотецина – важного природного противоопухолевого соединения. Заключительная пятая часть работы посвящена синтезу нового класса цитостатических аналогов природного антимиотика комбретастина **A4** — вицинальным диарилпиридазидам. С использованием растительных полиалкоксияллилбензолов получены серии симметричных 4,5- и несимметричных 3,4-диарилпиридазинов, исследована их антимиотическое антитубулиновое действие и цитотоксичность. Установлены основные закономерности взаимосвязи «структура–активность» и выявлены наиболее перспективные структурные фрагменты для создания высокоактивных цитостатических соединений.

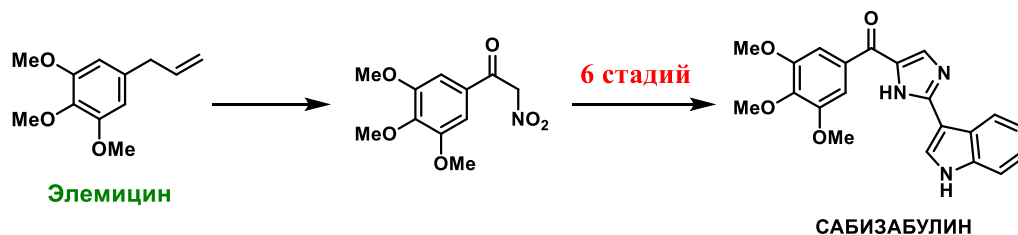
Схема 34. Основные части диссертационной работы.

1. ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ АНАЛОГОВ УБИХИНОНА

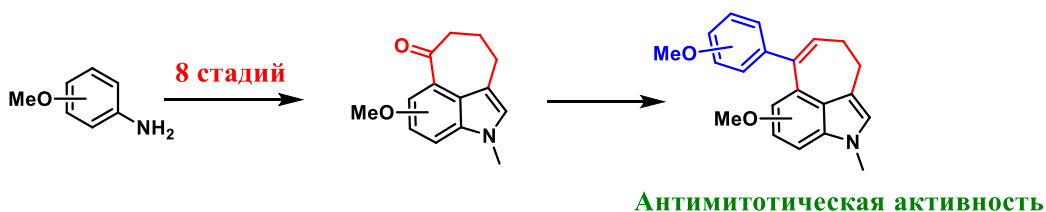
Антиоксидантная и нейропротекторная активность



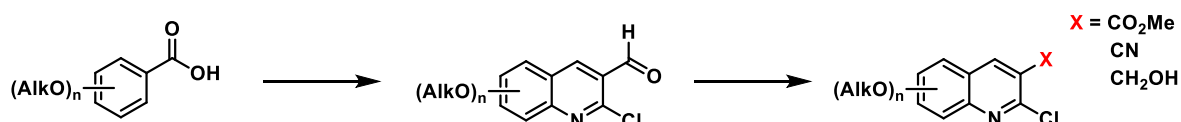
2. НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА САБИЗАБУЛИН



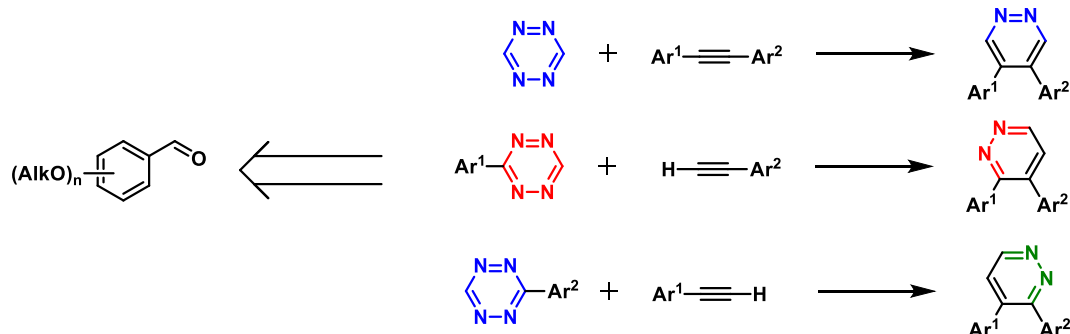
3. СИНТЕЗ ПОЛИАЛКОКСИЛИРОВАННЫХ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА



4. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРААЛКОКСИХИНОЛИНОВ - СТРОИТЕЛЬНЫХ БЛОКОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНАЛОГОВ КАМПТОТЕЦИНА



5. ВИЦИНАЛЬНЫЕ ДИАРИЛПИРИДАЗИНЫ КАК НОВЫЙ КЛАСС ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

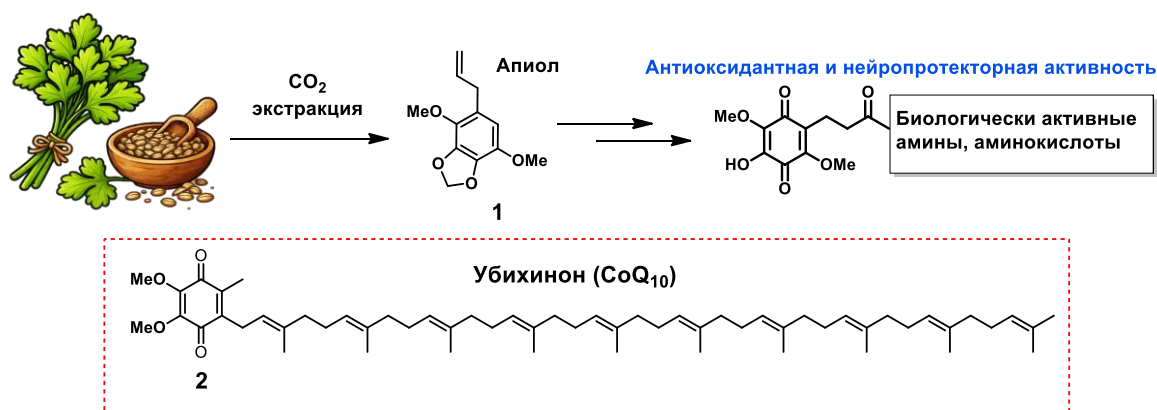


2.1. Получение новых аналогов убихинона, обладающих антиоксидантной и нейропротекторной активностью

Для синтеза новых аналогов убихинона, обладающих антиоксидантной и нейропротекторной активностью, была выбрана стратегия гибридизации двух

фармакофорных фрагментов – хиноидной части и биологически активных аминов, соединенных между собой линкером посредством амидной связи. В качестве исходного соединения использован апиол **1**, являющийся основным вторичным метаболитом петрушки и содержащийся в эфирном масле её семян (сорт «Корневая-Сахарная»).[80] Апиол **1** уже содержит в своей структуре полиалкоксизамещенное бензольное кольцо, которое удобно для получения хиноидного каркаса, а также аллильный фрагмент, который может быть химически модифицирован с целью получения линкера, соединяющего две молекулы гибридного соединения (рис. 5).

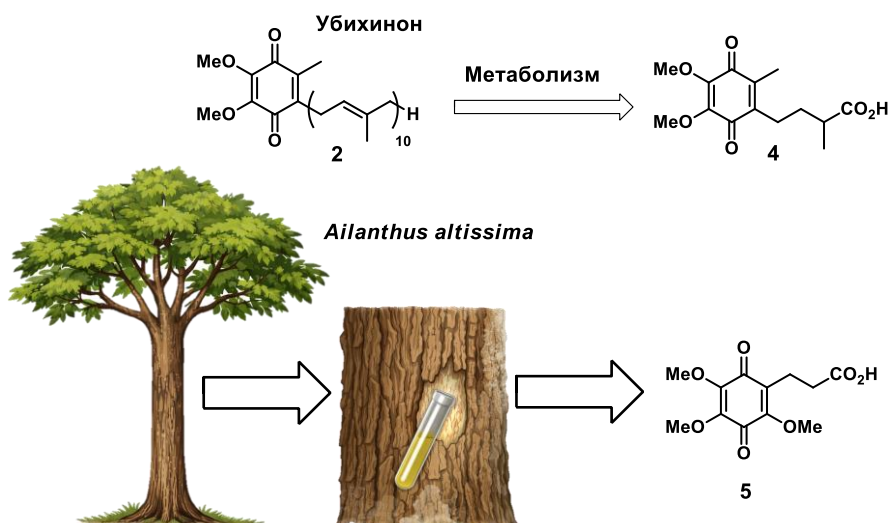
Рис. 5



Высокий потенциал целевых гибридных молекул заключается в том, что хинон, входящий в их структуру, может обеспечивать эффективную защиту клеток в условиях ОС и препятствовать митохондриальной дисфункции, подобно убихинону **2**. Другая часть соединения представлена различными биологически активными аминами: аминокислотами и нейромедиаторами, которые могли бы выполнять антиоксидантную, нейропротекторную или медиаторную функцию. Липофильность таких молекул ниже, чем у **2**, однако может быть достаточной для прохождения через ГЭБ, тогда целевые структуры могут быть представлены в качестве эффективных транспортеров соответствующих нейромедиаторов или аминокислот в мозг. Лабильная амидная связь может быть легко расщеплена ферментативными системами, что привело бы к высвобождению свободного амина и восполнению его уровня в нейронах. В литературе описаны аналогичные гибридные молекулы, где нейромедиатор дофамин **3** ковалентно связан с липофильными молекулами и которые успешно преодолевают гематоэнцефалический барьер, обеспечивая эффективный транспорт дофамина **3** в мозг.[154,155] Также важно отметить, что в результате метаболизма CoQ₁₀ **2** в организме происходит окислительное расщепление

боковой цепи с образованием хинонбутановых кислот **4** с фрагментом $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ (рис. 6).[156]

Рис. 6

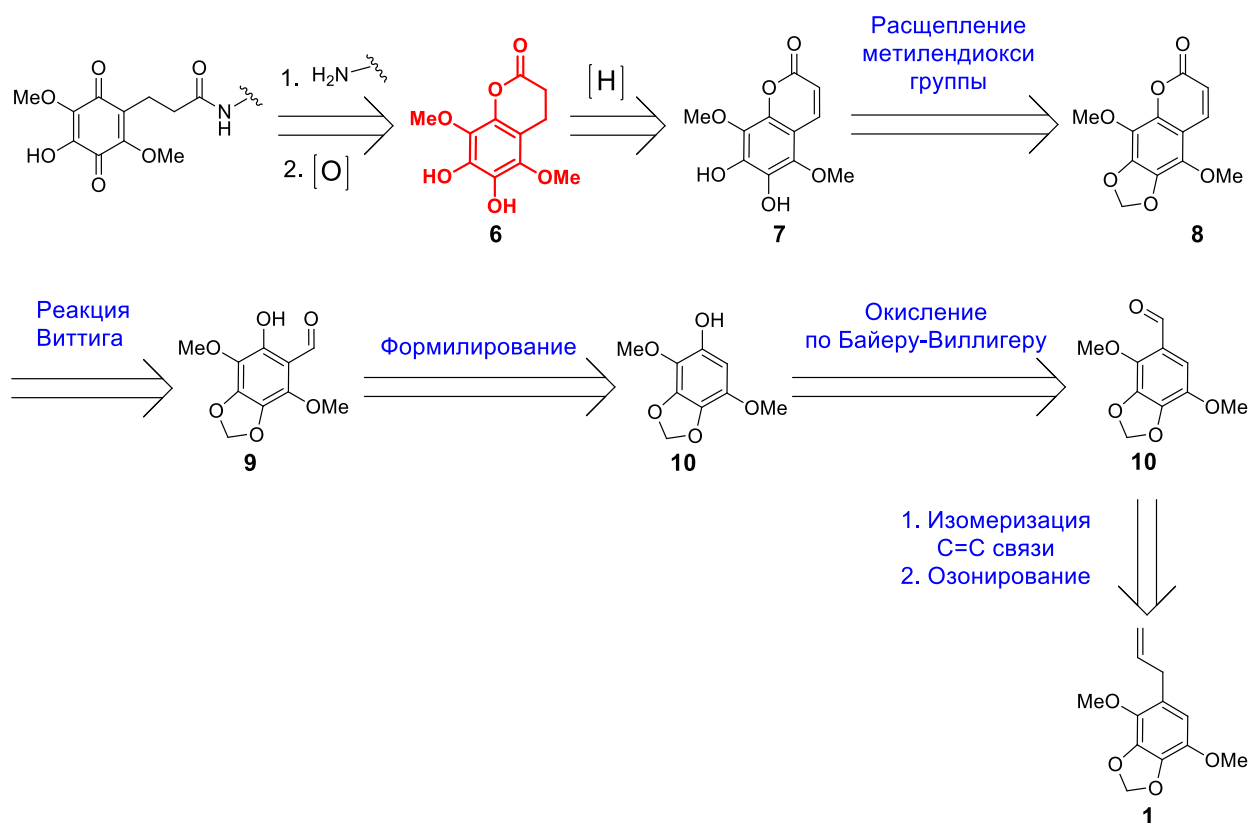


Такие кислоты сами по себе обладают высоким терапевтическим потенциалом для лечения митохондриальной дисфункции.[157] Кроме того, из коры дерева Айлант высочайший (*Ailanthus altissima*) недавно была выделена метоксизамещенная хинонпропановая кислота **5** и показано, что она проявляет высокую противовоспалительную и антиоксидантную активность как *in vivo*, так и *in vitro* при низкой цитотоксичности.[158] Эти данные также подчеркивают высокий потенциал у целевых амидов хиноновых кислот.

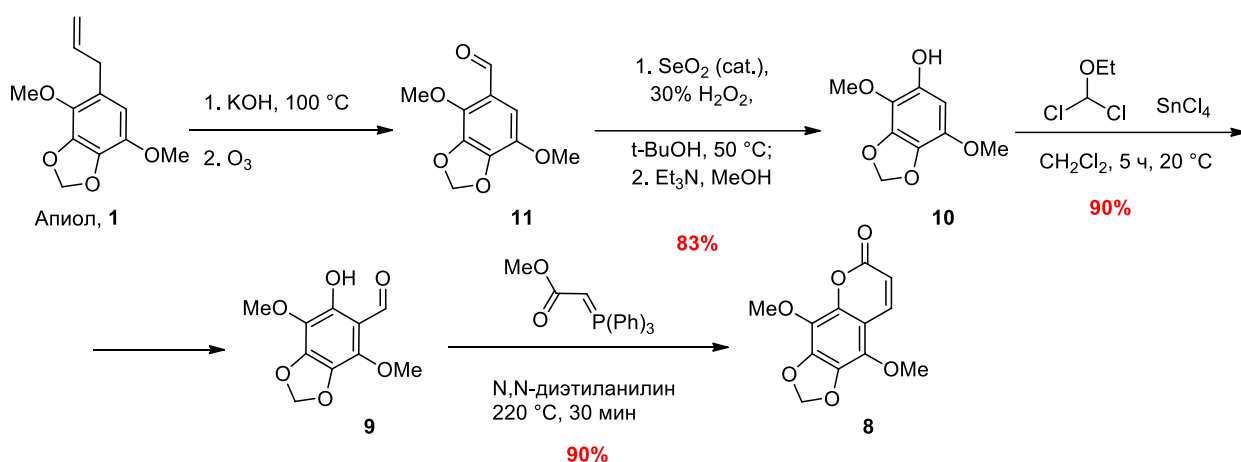
2.1.1. Синтез ключевого интермедиата – 6,7-дигидрокси-5,8-диметоксихроман-2-она

Ключевым этапом в получении целевых аналогов убихинона являлся синтез структуры, позволяющей получать аддукты с биологически активными аминами и аминокислотами легко, в мягких условиях и без использования реагентов, традиционно используемых в пептидном синтезе. Образующиеся при этом соединения должны быть чувствительны к действию окислителей, что могло бы обеспечить их легкое превращение в хиноны. Таким образом, была предложена стратегия синтеза полиметоксизамещённого циклического лактона **6**, представляющего собой внутримолекулярный активированный эфир. Предполагалось, что после раскрытия его цикла аминами в структуре будут формироваться 1,4-расположенные гидроксильные группы, что способствовало бы лёгкому окислению промежуточно образующегося гидрохинона до соответствующего хинона. На ретросинтетической схеме 35 представлен ключевой лактон **6** и разработанная нами стратегия его синтеза.

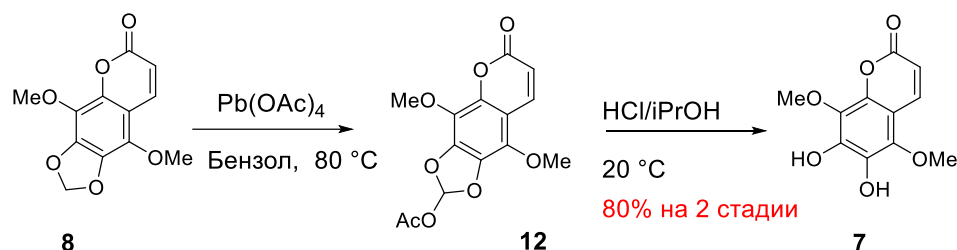
Схема 35. Ретросинтетическая схема синтеза лактона **6**.



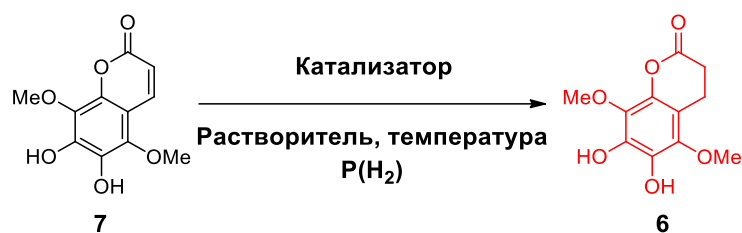
Соединение **6** предполагалось получить восстановлением дигидроксидиметоксикумарина **7**, который может быть синтезирован посредством окислительного расщепления метилendioкси группы в кумарине **8**. Интересно отметить, что **8** является природным кумарином (сабандином), выделенным из руты душистой (*Ruta pinnata*). [159,160] Сабандин **8** возможно синтезировать по реакции Виттига из *o*-гидроксибензальдегида **9**, образующего при формилировании фенола **10**. Последний же возможно получить перегруппировкой по Байеру-Виллигеру апиолового альдегида **11**, синтезируемого из апиола **1** через последовательную изомеризацию двойной связи с последующим озонлизом. Так, перегруппировкой альдегида **11** был получен фенол **10**, из которого формилированием по Рихе синтезирован гидроксиальдегид **9**. Последующая конденсация **9** с реагентом Виттига с одновременной лактонизацией привела к образованию метилendioксикумарина **8** (сабандина) с общим выходом 70% на 3 стадии, при этом очистку соединений удалось провести без использования колоночной хроматографии (схема 36).[161]

Схема 36. Синтез сабандина **8** из апиола **1**.

Следующей задачей являлось селективное расщепление метиленового мостика в кумарине **8**. Согласно литературным данным, такое превращение может быть осуществлено действием Pb(OAc)₄. [162] Тетраацетат свинца широко используется в органическом синтезе в качестве окислительного агента, однако его применение для расщепления метилendiокси-группы описано лишь в ограниченном числе работ. [163-166] Эта реакция протекает через стадию селективного ацетоксилирования метиленового мостика по радикальному механизму с образованием ортоэфира **12**, который при последующем кислотном гидролизе легко превращается в пирокатехин **7**. [162,164] Таким образом, в результате реакции **8** с Pb(OAc)₄ с последующей обработкой раствором HCl-iPrOH удалось впервые получить неизвестный ранее дигидроксикумарин **7** с общим выходом на две стадии 80% (схема 37). [161]

Схема 37. Синтез дигидроксикумарина **7** из сабандина **8**.

Заключительным этапом в синтезе лактона **5** являлось гидрирование двойной C3-C4 связи в дигидроксикумарине **6**. Результаты проведенной оптимизации этой реакции представлены в таблице 1.

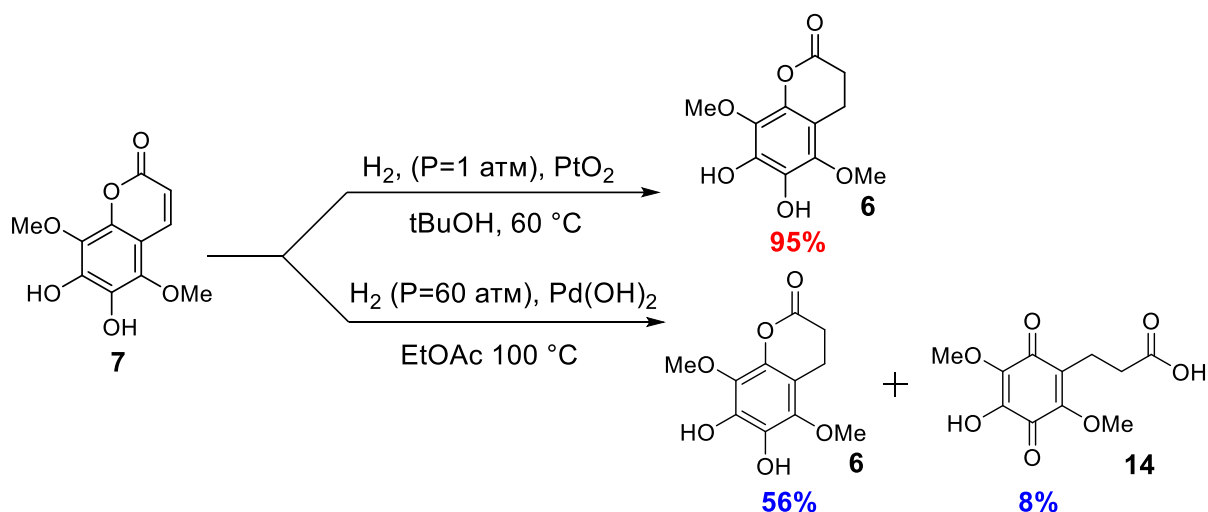
Таблица 1. Оптимизация условий гидрирования кумарина **7**.

№ опыта	Катализатор	Кол-во катализатора, ммоль %	Растворитель	P(H ₂), атм	T, °C	Время, ч	Выход 6 , %
1	Pd/C (10%)	5	THF	40	25	72	0
2 ^a	Pd(OH) ₂ (20% Pd)	12	EtOAc	40	100	6	67
3 ^b	Pd(OH) ₂ (20% Pd)	15	EtOAc	60	100	33	56 ^c
4	PtO ₂	6 ^d	<i>t</i> -BuOH	1	60	16 ^e	95

^a Загрузка на 1.7 ммоль. ^b Загрузка на 15 ммоль. ^c Был получен побочный продукт – кислота **14** с выходом 8%.

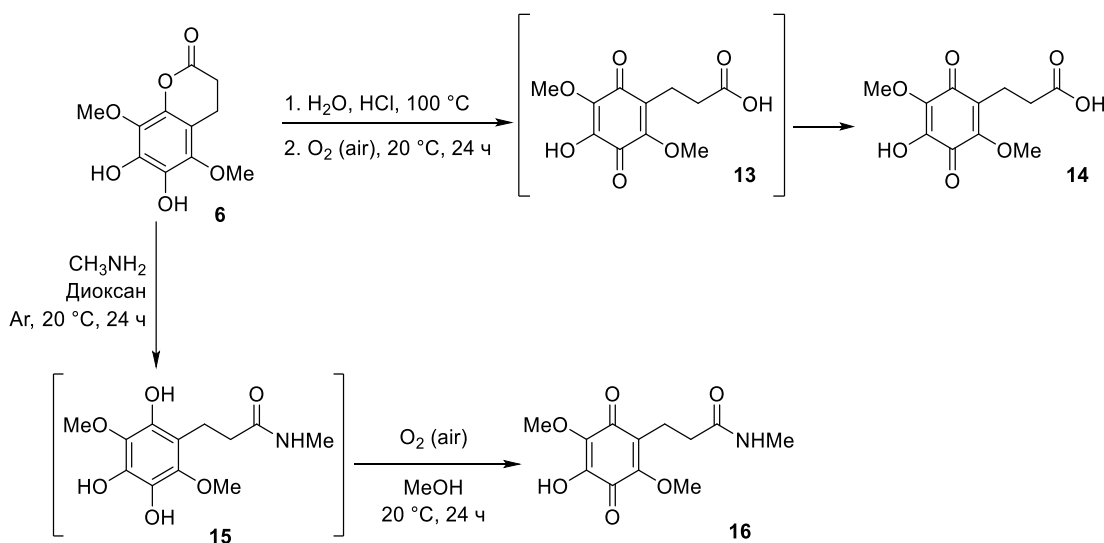
^d в расчете на Pt. ^e Реакционную смесь дополнительно гидрировали при 20 °C в течение 48 часов.

Было показано, что использование в качестве катализатора Pd/C (10%) неэффективно, поскольку даже за 72 часа при давлении водорода 40 атм конверсии исходного кумарина не наблюдалось (опыт 1). Гидрирование **7** в присутствии Pd(OH)₂ оказалось более эффективным и продукт **6** был получен с выходом 67% в загрузке 1.7 ммоль (опыт 2), однако при увеличении загрузки исходного кумарина **7** до 15 ммоль продукт был выделен с гораздо меньшим выходом 56% (опыт 3). Невысокий выход **6** вероятно обусловлен протеканием побочного процесса раскрытия лактонного цикла с образованием гидрохинона **13**, который при обработке реакционной смеси окислялся кислородом воздуха в кислоту **14**, выделенную с выходом 8% (опыт 3). Оптимальным решением стала замена катализатора на оксид платины (IV) (катализатор Адамса), который в присутствии водорода восстанавливается до платиновой черни – каталитически активной формы и использование *t*-BuOH в качестве растворителя. Выбор *t*-BuOH был обусловлен чувствительностью лактона **6** к кислым средам и действию нуклеофилов, поэтому нейтральный и стерически затруднённый *t*-BuOH оказался более предпочтительным. В результате, гидрирование **7** на катализаторе Адамса в *t*-BuOH при 60 °C и атмосферном давлении водорода в течение 24 ч позволило синтезировать дигидрокумарин **6** с выходом 95% (опыт 4) (схема 38).[167]

Схема 38. Зависимость результата гидрирования от условий реакции.

2.1.2. Получение целевых аналогов убихинона

Успешный синтез ключевого лактона **6** позволил перейти к изучению реакций раскрытия его цикла различными нуклеофилами. Первоначально было показано, что при кислотном гидролизе **6** на воздухе образуется хинонпропановая кислота **14**, которая ранее наблюдалась нами как побочный продукт при гидрировании кумарина **7**. Далее было изучено взаимодействие лактона **6** с аминами; в качестве модельного эксперимента исследована реакция **6** с метиламином. Метиламин добавляли к раствору **6** в диоксане в атмосфере аргона, после чего образующийся гидрохинон **15**, как и ожидалось, окислялся кислородом воздуха до соответствующего хинона **16** (схема 39).

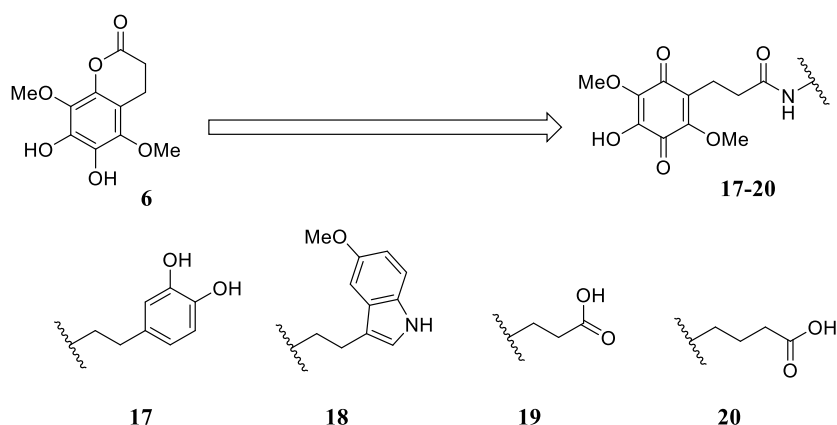
Схема 39. Раскрытие лактона **6** нуклеофилами.

В ходе реакции первоначально бесцветный раствор лактона **6** при добавлении амина быстро приобретал тёмно-фиолетовую окраску, которая по мере полного окисления гидрохинона

15 до хинона **16** переходила в красную. Следует отметить, что избыток амина может приводить к замещению метокси-групп аминогруппами в образующемся хиноне, поскольку такие реакции известны с хинонами более простого строения.[168] В связи с этим реакцию раскрытия лактонного цикла проводили в атмосфере аргона и без избытка амина.

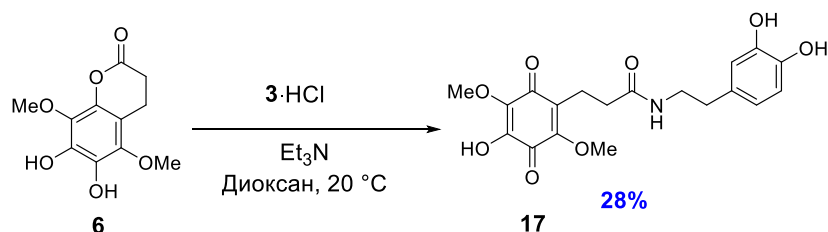
Далее была поставлена задача синтезировать и изучить амиды хинонпропановой кислоты **13** с рядом биогенных аминов и аминокислот, в частности с дофамином **17**, 5-метокситриптамином (мексамином) **18**, β -аланином **19** и ГАМК **20** (схема 40).

Схема 40. Синтез амидов хинонпропановой кислоты **17–20**.



Среди полученных соединений особый интерес представлял амид хинонпропановой кислоты с дофамином **17**, который потенциально может проявлять более высокую антиоксидантную активность по сравнению со свободным дофамином **3** благодаря присутствию в его структуре хинонового фрагмента. Кроме того, данное соединение может обладать большей липофильностью и, следовательно, потенциальной способностью проникать через ГЭБ.

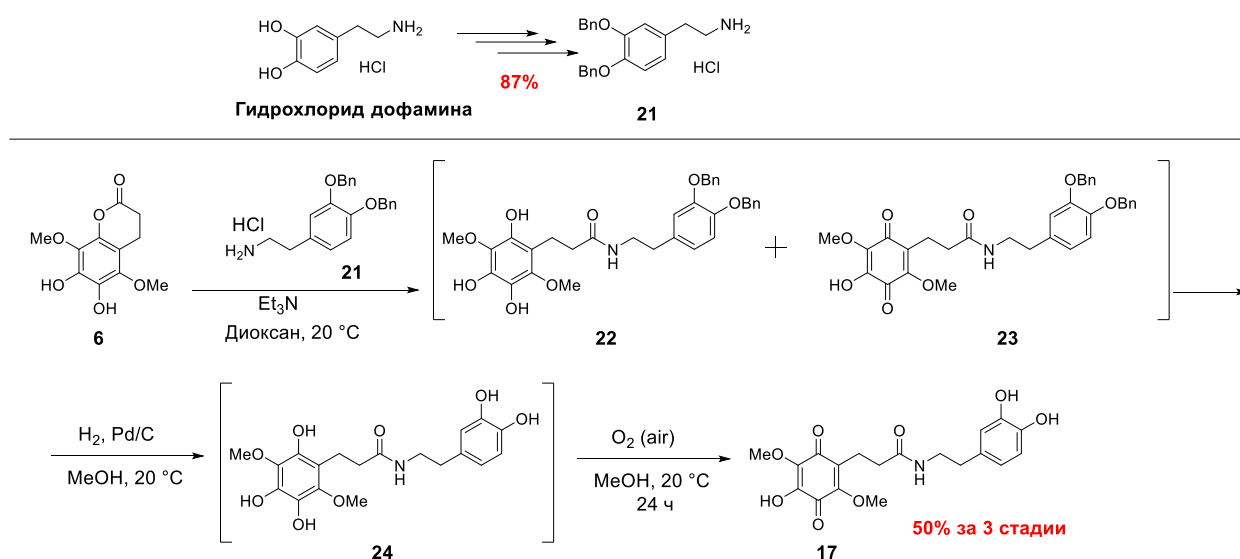
Схема 41. Взаимодействие лактона **6** с дофамином **3**.



При этом наличие лабильной амидной связи допускает возможность её ферментативного гидролиза с высвобождением дофамина **3** и повышением его концентрации в мозге, что представляет интерес для терапии болезни Паркинсона (БП). Использование незащищённого дофамина **3** привело к образованию сложной смеси побочных продуктов,

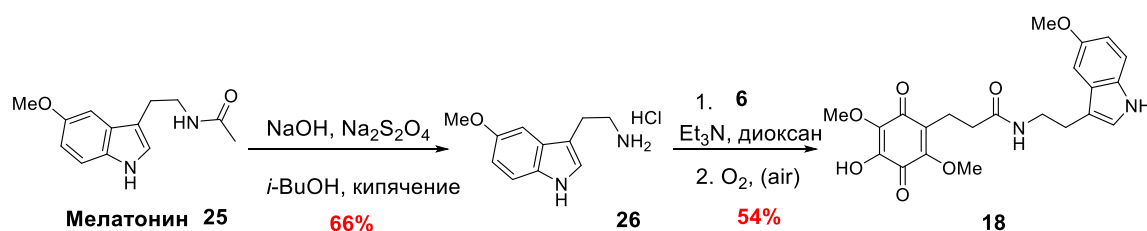
из которой целевой амид **17** был выделен с низким выходом (28%) (схема 41). В этой связи для проведения реакции нами был синтезирован и использован гидрохлорид защищённого по фенольным группам бензиловыми эфирами дофамина **21**. Как и ожидалось, использование защищённого дофамина **21** обеспечивало более чистое протекание реакции раскрытия лактона **6**, а образующуюся смесь гидрохинона **22** и хинона **23** без разделения использовали на следующей стадии гидрирования. После удаления бензильных защитных групп образующийся гидрохинон **24** полностью переходил в окисленную форму **17** под действием кислорода воздуха в течение 24 ч, а общий выход продукта **17** составил 50% на 3 стадии (схема 42).

Схема 42. Синтез амида **17** из лактона **6** и защищенного дофамина **21**.



Гибридный аналог убихинона **18**, содержащий 5-метокситриптаминный фрагмент, также представлял интерес. Согласно литературным данным, мелатонин **25** снижает накопление патологических белков в ЦНС, обладает антиоксидантной и нейропротективной активностью, а также эффективен при лечении нарушений сна у пациентов с БП.[169]

Схема 43. Синтез амида **18** из лактона **6** и гидрохлорида 5-метокситриптамина **26**.

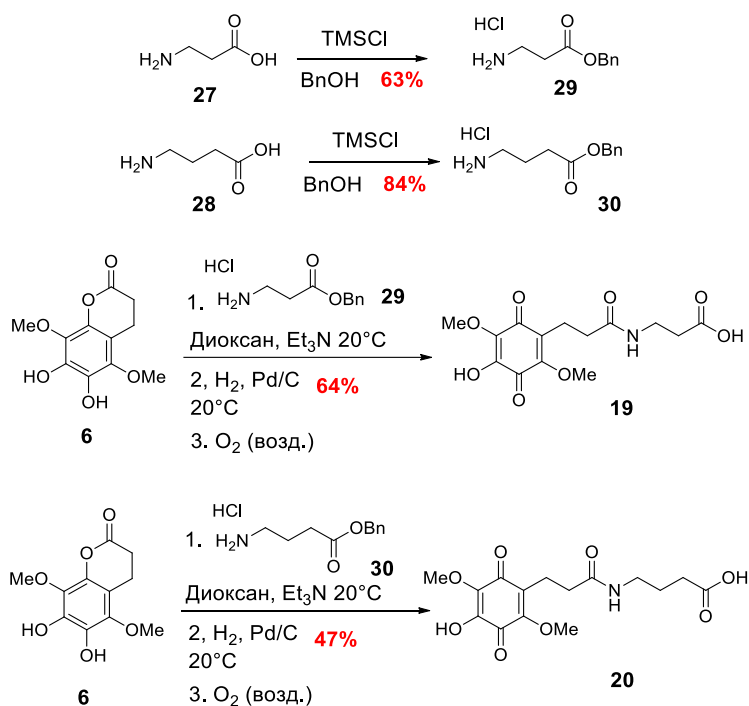


Таким образом, гидролизом мелатонина **25** был получен гидрохлорид 5-метокситриптамина **26** [170], который при реакции с **6** и последующем окислении

кислородом воздуха позволил получить амид **18** с суммарным выходом 54% за две стадии (схема 43).

Наконец, было интересно получить гибридные соединения с β -аланином **19** и ГАМК **20** – аминокислотами, играющими важную роль в функционировании центральной нервной системы.[171-173] Для повышения липофильности и упрощения выделения продуктов карбоксильные группы β -аланина **27** и γ -аминомасляной кислоты **28** были предварительно этерифицированы бензиловым спиртом в присутствии триметилсилилхлорида (TMSCl) и получены соответствующие бензиловые эфиры **29** и **30** в виде гидрохлоридов.[174] Взаимодействие эфиров **29** и **30** с лактоном **6** в присутствии основания приводило к образованию смесей соответствующих хинонов и гидрохинонов, которые вводили в реакцию гидрогенолиза без разделения. В результате были получены гибридные молекулы с фрагментами β -аланина **19** и γ -аминомасляной кислоты **20** с выходами 64% и 47% соответственно (схема 44).

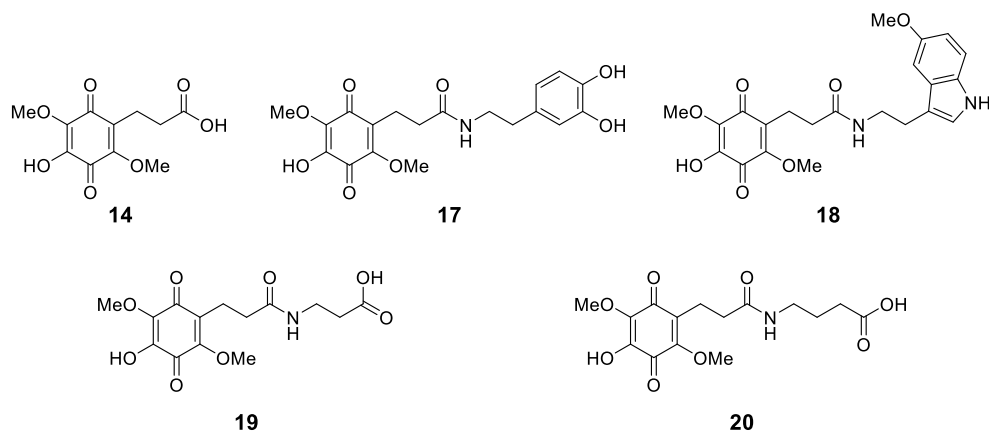
Схема 44. Синтез гибридных молекул с фрагментами β -аланина **19** и γ -аминомасляной кислоты **20**.



2.1.3. Биологическая активность синтезированных соединений¹

Синтезированные в ходе настоящего исследования хинонпропановая кислота **14** и серия ее амидов **17–20** с биогенными аминами и аминокислотами (рис. 7) были исследованы на разнообразную биологическую активность.

Рис. 7



Первичная оценка цитотоксичности и антиоксидантных свойств

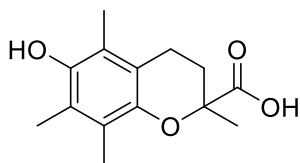
С целью выявления наиболее перспективных соединений для дальнейших исследований на базе института мозга ФГБНУ РЦНН была проведена первичная оценка цитотоксичности и антиоксидантных свойств соединений **14**, **17–20**. На первом этапе исследовали цитотоксичность хинонов **14**, **17–20**. Цитотоксичность определяли по жизнеспособности клеток нейробластомы человека SH-SY5Y (ATCC®, США), дифференцируемых по дофаминергическому типу с использованием МТТ-теста, что позволило оценить потенциальную безопасность соединений и их перспективность для дальнейших биологических исследований. Показано, что соединения **17–20** в концентрации 500 μM не оказывают влияния на жизнеспособность клеток. Напротив, метоксихинонпропановая кислота **14** обладала токсичностью для нейрональных клеток и ее максимальная нетоксичная концентрация составила 1 μM .

В Таблице 2 представлены результаты оценки антиоксидантной активности, в частности способности соединений **14**, **17–20** в концентрациях 100, 50, 25 и 10 μM нейтрализовать стабильный радикал ДФПГ к 3 минуте реакции в сравнении со стандартным антиоксидантом Тролоксом.

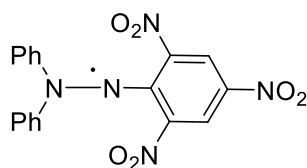
¹ Данная часть работы выполнена совместно с сотрудниками лаборатории экспериментальной и трансляционной нейробиологии института мозга Российского центра неврологии и нейронаук к.б.н. Куликовой О. И., к.б.н. Тимошиной Ю.А., Музычук О. А..

Таблица 2. Антиоксидантная активность соединений **14**, **17–20**.

Тролокс



ДФПГ



Препарат сравнения

Соединения	Остаток радикала ДФПГ к 3 минуте, %±SD			
	Концентрации, µM			
	100	50	25	10
Тролокс	4.6±0.3	4.7±0.9	35.8±1.0	74.9±0.8
14	36.8±1.6**	46.1±0.3**	59.8±0.7**	77.7±0.7
17	11.0±1.1*	9.0±0.9*	28.4±1.0*	66.7±2.2*
18	40.7±1.3**	58.9±0.4**	76.4±0.9**	92.0±0.5**
19	52.7±0.7**	65.7±0.3**	79.3±0.7**	91.2±0.7**
20	49.7±0.4**	63.5±1.8**	75.5±0.3**	88.6±0.3**

*- $p < 0.05$, **- $p < 0.001$ по сравнению с Тролоксом в той же временной точке.

Исходя из данных, представленных в таблице, видно, что антирадикальная активность соединения **17** в концентрациях 100 и 50 µM ниже в сравнении с Тролоксом (на 6.4% и 4.3% соответственно), а в концентрациях 25 и 10 µM превышает ее (на 7.4% и 8.2% соответственно). Антирадикальная активность хинонпропановой кислоты **14** ниже, чем у Тролокса, однако становится сопоставима с ним в самой низкой из взятых концентраций – 10 µM. Соединения **18–20** в среднем в 2 раза менее эффективно снижают содержание радикала в инкубационной среде, однако все же обладают антирадикальной активностью.

Таким образом, по результатам первичной оценки антиоксидантной активности и цитотоксичности соединений **14**, **17–20** в качестве наиболее перспективного кандидата для дальнейших исследований был выбран амид хинонпропановой кислоты с дофамином **17** (далее – **MQPD**). Установлено, что **MQPD** характеризуется высокой антиоксидантной активностью при низкой цитотоксичности. Кроме того, наличие в его структуре хинонового фрагмента и более высокая, по сравнению с дофамином, липофильность позволяют предположить возможность проникновения соединения через ГЭБ. В то же время

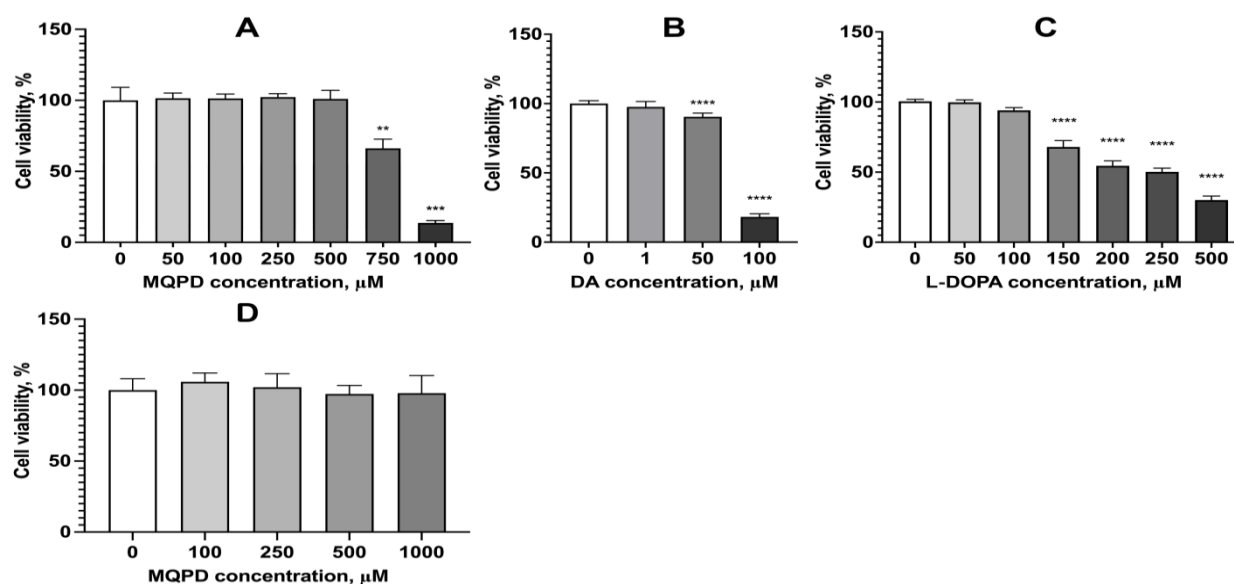
присутствие лабильной амидной связи допускает её ферментативный гидролиз с высвобождением дофамина и, как следствие, потенциальное повышение его концентрации в мозге, что представляет интерес для разработки средств в терапии болезни Паркинсона.

Дальнейшие исследования **MQPD** также были проведены на базе института мозга ФГБНУ РЦНН. Они были направлены на более детальную биологическую характеристику соединения и включали оценку нейропротекторной активности, способности подавлять образование АФК, а также изучение его проникновения через ГЭБ и влияния на уровень дофамина в мозге.[175] Ввиду большого объёма проведённых биологических исследований в настоящем разделе приведены главные показательные результаты, позволяющие охарактеризовать ключевые биологические свойства этого соединения.

Более низкая цитотоксичность по сравнению с дофамином (DA) и L-DOPA

На этапе первичной оценки биологических свойств уже было показано, что **MQPD** не влияет на жизнеспособность клеток культуры нейробластомы человека SH-SY5Y, дифференцированной по дофаминергическому типу в концентрациях до 500 μM . Результаты более детального исследования представлены на рис. 8.

Рис. 8. Цитотоксичность **MQPD**, дофамина (DA) и L-DOPA в культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, дифференцированной по дофаминергическому типу



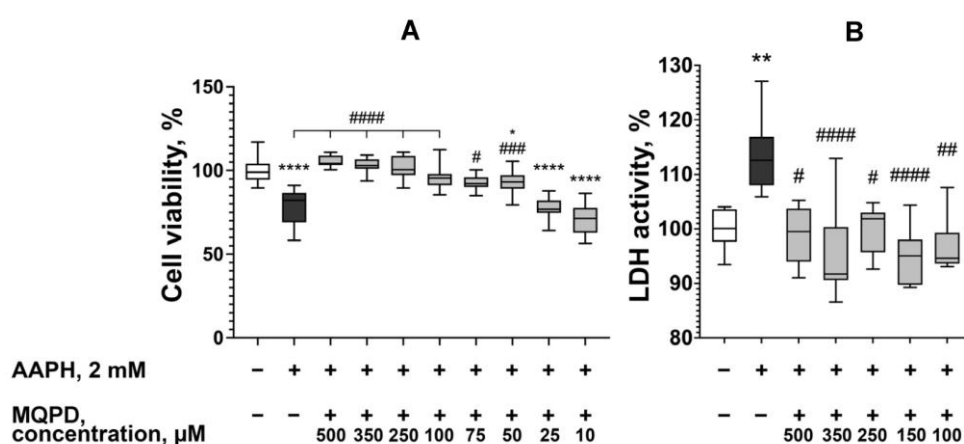
Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста после 24 ч инкубации: А – клетки человеческой нейробластомы SH-SY5Y, дифференцированные по дофаминергическому типу, обработанные **MQPD** в концентрациях 0–1000 мкМ; В – клетки SH-SY5Y, обработанные DA в концентрациях 0–100 мкМ; С – клетки SH-SY5Y, обработанные L-DOPA в концентрациях 0–500 мкМ; D – первичные нейроны коры головного мозга крысы, обработанные **MQPD** в концентрациях 0–1000 мкМ. Полученные значения представлены в процентах от жизнеспособности необработанных контрольных клеток, принятой за 100%, и выражены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM) ($n = 30$; 3 независимых эксперимента по 10 лунок в каждом). *** – статистически значимые различия по сравнению с интактным контролем при $p_{\text{adj}} < 0.001$; **** – при $p_{\text{adj}} < 0.0001$.

Так, было продемонстрировано, что **MQPD** в концентрации выше 500 μM снижает жизнеспособность клеток: на $33.8 \pm 6.4\%$ в концентрации 750 μM и на $86.3 \pm 1.7\%$ в концентрации 1000 μM ($p < 0.0001$) (рис 8, А). При этом токсичность дофамина (далее – DA) и L-DOPA (L-ДОФА, дигидроксифенилаланин – препарат традиционно используемый в терапии БП) в тех же условиях оказалась выше: DA достоверно снижал выживаемость клеток начиная с концентрации 50 μM (на $9.6 \pm 1.0\%$, $p < 0.0001$) (рис 4, В), а L-DOPA – начиная со 150 μM (на $32.0 \pm 3.8\%$, $p < 0.0001$) (рис 8, С). Таким образом, **MQPD** характеризуется более низкой цитотоксичностью по сравнению с DA и L-DOPA, а токсический эффект соединения проявляется только при концентрациях выше 500 μM . Кроме того, в первичной культуре клеток коры головного мозга **MQPD** не проявлял токсичности вплоть до концентрации 1000 μM (рис 8, D).

Нейропротекторное действие **MQPD** в условиях индукции ОС

Нейропротекторный эффект **MQPD** исследовали на модели ОС, индуцированного инициатором свободных радикалов AAPH (конечная концентрация в культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, дифференцированных по дофаминергическому типу — 2 mM). В экспериментальных группах клетки инкубировали с AAPH в присутствии **MQPD** в концентрациях 10–500 μM . Нейропротекторное действие определяли по результатам МТТ- и ЛДГ-тестов. Результаты исследования представлены на рисунке 9.

Рис 9. Нейропротекторное действие **MQPD** при окислительном стрессе, индуцированном AAPH, в клетках SH-SY5Y дифференцированных по дофаминергическому типу.



(А) Жизнеспособность клеток, определённая методом МТТ, после 24 ч совместной инкубации с 2 mM AAPH и различными концентрациями **MQPD**; (В) активность ЛДГ в культуральной среде при тех же условиях, характеризующая степень цитотоксического повреждения клеток. Данные нормированы относительно интактного контроля, принятого за 100%, и представлены в виде медианы [Q1; Q3] ($n = 24$; 3 независимых эксперимента по 8 лунок). Планки погрешности соответствуют 10-му и 90-му перцентильям. Статистически значимые различия по сравнению с интактным контролем обозначены: * – $p_{\text{adj}} < 0.05$; ** – $p_{\text{adj}} < 0.01$; **** – $p_{\text{adj}} < 0.0001$. Статистически значимые различия по сравнению с группой, обработанной AAPH, обозначены: # – $p_{\text{adj}} < 0.05$; ## – $p_{\text{adj}} < 0.01$; ### – $p_{\text{adj}} < 0.001$; #### – $p_{\text{adj}} < 0.0001$.

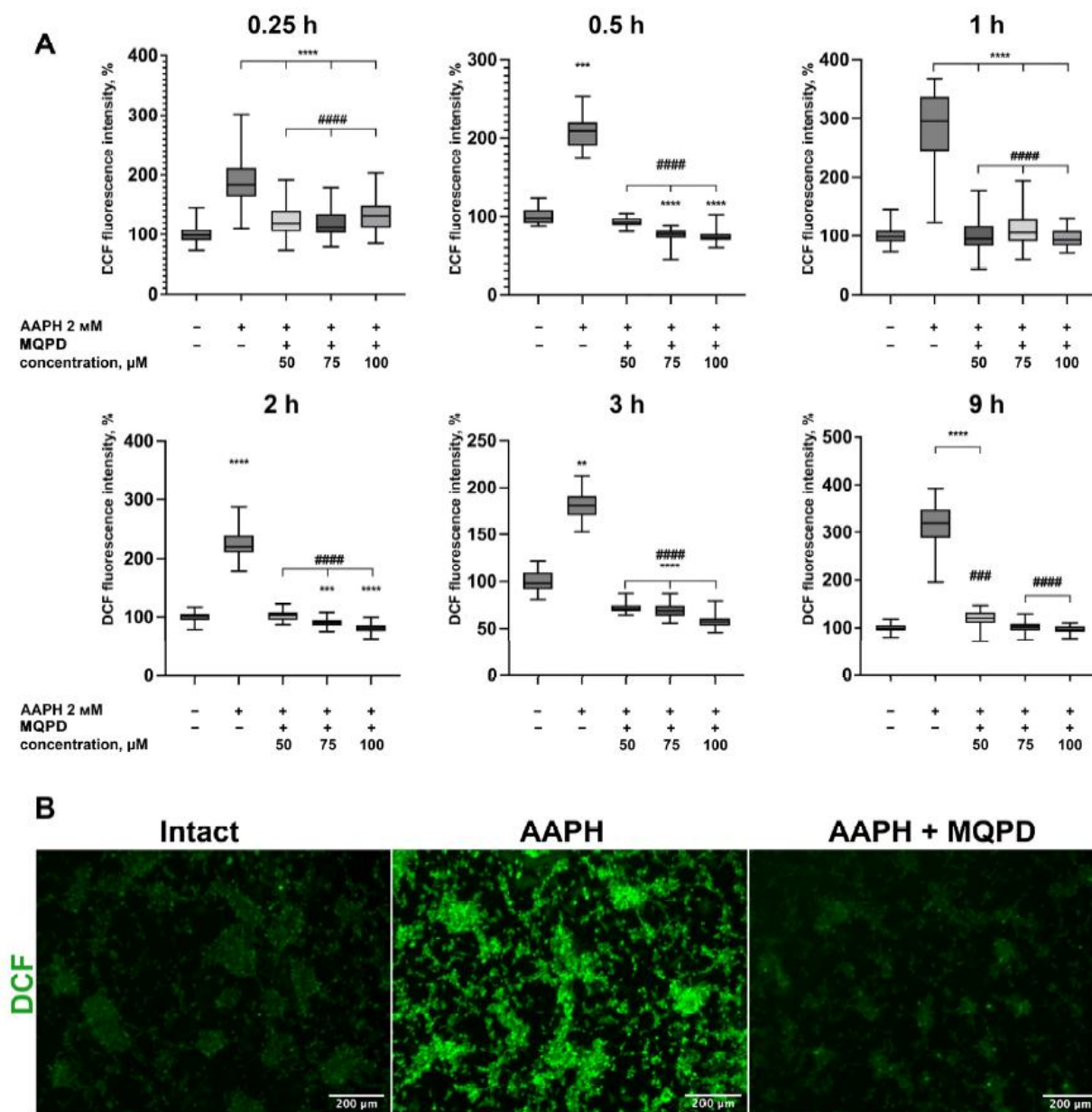
В контрольной группе ААРН снижал выживаемость клеток культуры на $21.3 \pm 1.8\%$ ($p < 0.0001$). Совместная инкубация клеток с ААРН и **MQPD** приводила к концентрационно-зависимому защитному эффекту. В концентрациях 100–500 μM жизнеспособность клеток увеличивалась на 16.9–25.9 % ($p < 0.0001$) по сравнению с группой ААРН. В концентрациях 50–75 μM увеличение жизнеспособности составляло около 14 %. При концентрациях ниже 25 μM увеличение жизнеспособности клеток не наблюдалось (рис 9, А). Следовательно, по данным МТТ-теста, **MQPD** в диапазоне концентраций 50 - 500 μM ослабляет токсическое действие ААРН, повышая жизнеспособность клеток нейробластомы. Результаты МТТ-теста были подтверждены определением активности ЛДГ в культуральной среде (рис 9, В). Повреждение клеток сопровождается высвобождением ЛДГ, поэтому увеличение активности данного фермента служит маркером цитотоксического воздействия. **MQPD** исследовали в концентрациях 100–500 μM , соответствующих максимальному защитному эффекту в МТТ-тесте. В контрольной группе добавление 2 mM ААРН приводило к увеличению активности ЛДГ на $13.6 \pm 1.7\%$ ($p < 0.0001$). При совместной инкубации с **MQPD** активность ЛДГ достоверно снижалась на 13.6–18.5 %. Таким образом, результаты МТТ- и ЛДГ-тестов свидетельствуют о защитном действии **MQPD** на клетки нейробластомы, дифференцированные по дофаминергическому типу, в условиях ААРН-индуцированного ОС.

Способность **MQPD** снижать уровень АФК

С целью подтверждения антиоксидантного механизма нейропротекторного действия **MQPD** была исследована его способность снижать уровень внутриклеточных АФК в клетках культуры нейробластомы человека, дифференцированных по дофаминергическому типу, в условиях ОС, индуцированного 2 mM ААРН. Для этого использовали нефлуоресцентный зонд DCFH-DA, который в присутствии АФК окисляется с образованием ярко-зеленого флуоресцентного продукта DCF. Интенсивность флуоресценции DCF измеряли через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 9 ч после индукции ОС (рис.10).

Как видно из рис. 10, ААРН на всех временных точках значительно повышал уровень АФК (до 181.8–313.2% относительно интактных клеток). При этом наблюдалось 2 пика флуоресценции – через 1 ч (до $281.1 \pm 7.1\%$) и через 9 ч (до $313.2 \pm 7.0\%$), на которых уровень АФК увеличивался в 3 раза по сравнению с интактными клетками ($100 \pm 1.4\%$, $p < 0.0001$). **MQPD** во всех изученных концентрациях (50, 75 и 100 μM) и на всех временных точках снижал уровень АФК до значений, близких к интактному контролю, что свидетельствует о прямом антиоксидантном действии нового соединения.

Рис. 10. Снижение уровня внутриклеточных активных форм кислорода под действием **MQPD** в клетках SH-SY5Y, дифференцированных по дофаминергическому типу при окислительном стрессе, индуцированном AAPH.



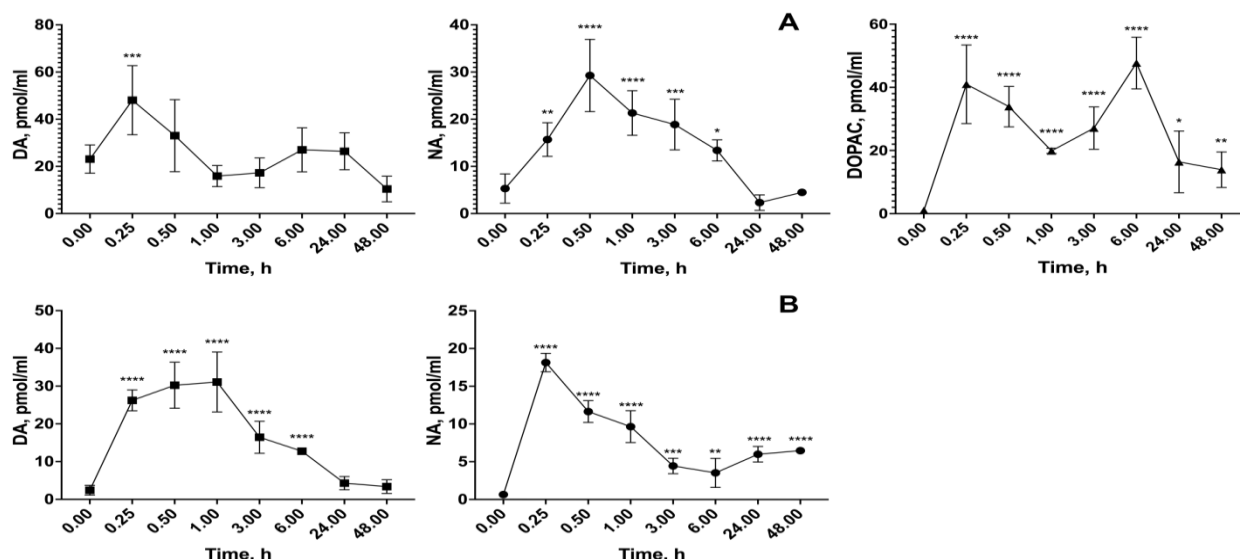
(A) Динамика образования активных форм кислорода, определённая по интенсивности флуоресценции DCF, в течение 9 ч после совместной обработки клеток 2 мМ AAPH и MQPD (50, 75 и 100 мкМ) ($n = 84$; по 21 измерению в 4 лунках для каждой группы). Данные нормированы относительно интактного контроля, принятого за 100%, и представлены в виде медианы [Q1; Q3]. Планки погрешности соответствуют 10-му и 90-му перцентилям; (B) типичные флуоресцентные изображения клеток через 0.5 ч после обработки AAPH или комбинацией AAPH и MQPD (100 мкМ). Статистически значимые различия по сравнению с интактным контролем обозначены: ** – $p_{\text{adj}} < 0.01$; *** – $p_{\text{adj}} < 0.001$; **** – $p_{\text{adj}} < 0.0001$; по сравнению с группой, обработанной только AAPH: ### – $p_{\text{adj}} < 0.001$; #### – $p_{\text{adj}} < 0.0001$.

Влияние MQPD на вне- и внутриклеточные уровни DA в дофаминергических нейронах

Для оценки влияния **MQPD** на дофаминергическую систему клеток SH-SY5Y, дифференцированных по дофаминергическому типу, исследовали содержание DA, NA и DOPAC внутри клеток, а также DA и NA в культуральной среде (рисунок 10).. Клеточную

культуру инкубировали с **MQPD** (100 мкМ) в течение 0–48 ч, после чего содержание исследуемых соединений определяли в клеточных лизатах и культуральной среде и сравнивали с показателями интактных клеток (рисунок 11).

Рис. 11. Зависимость содержания катехоламинов от продолжительности инкубации клеток SH-SY5Y, дифференцированных по дофаминергическому типу, с **MQPD**.



(А) Внутриклеточное содержание DA, NA и DOPAC в лизатах клеток после инкубации с **MQPD** (100 мкМ) в течение 0–48 ч; (В) внеклеточное содержание DA и NA в культуральной среде при тех же условиях. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартной ошибки среднего ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) ($n = 5$ чашек Петри для каждой временной точки). Звёздочками обозначены статистически значимые различия по сравнению с интактными клетками (0 ч): * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$; **** — $p < 0.0001$.

Анализ показал, что **MQPD** вызывает быстрое и выраженное повышение концентрации *внутриклеточного* DA. Максимальное содержание DA наблюдалось через 15 мин, после чего быстро снижалось до уровня, сопоставимого с интактными клетками. Через 15 мин после добавления **MQPD** содержание DA составляло 48.1 ± 14.6 пмоль/мл, что примерно в 2 раза превышало показатель интактных клеток (23.1 ± 6.0 пмоль/мл; $p < 0.001$) (рисунок 11А). Содержание внутриклеточного NA также быстро возрастало: через 15 мин после добавления **MQPD** оно увеличивалось примерно в 3 раза ($p < 0.01$), а через 30 мин достигало максимального значения, превышавшего уровень интактных клеток в 5.5 раза ($p < 0.0001$). В дальнейшем содержание NA постепенно снижалось и через 24 ч возвращалось к уровню интактных клеток (рисунок 11А). *Внеклеточное* содержание DA также быстро возрастало: уже через 15 мин после добавления **MQPD** его концентрация в культуральной среде достоверно возрастала и оставалась повышенной в течение 6 ч, после чего через 24 ч возвращалась к исходному уровню. Максимальные значения концентрации внеклеточного DA наблюдались в период от 15 мин до 1 ч после добавления **MQPD** и более чем в 10 раз превышали его содержание в необработанных клетках (2.4 ± 1.3 пмоль/мл), достигая $26.2 \pm$

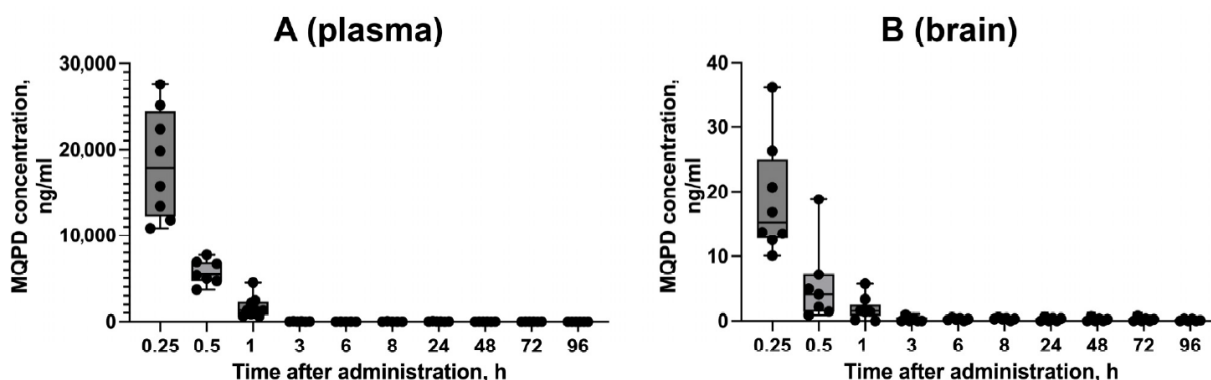
31.1 пмоль/мл ($p < 0.0001$) (рисунок 11В). Аналогичная динамика наблюдалась для НА: уже через 15 мин после добавления **MQPD** его внеклеточная концентрация достигала максимального значения, превышая уровень в интактных клетках в 28 раз ($p < 0.0001$) (рисунок 11В). В дальнейшем содержание НА постепенно снижалось, однако оставалось статистически значимо выше исходного уровня в течение 48 ч.

Полученные данные позволяют предположить, что **MQPD** проникает в клетки и может подвергаться метаболизму с высвобождением свободного дофамина, что проявляется повышением его внутриклеточного содержания. Избыточное накопление DA, вероятно, приводит к его последующему высвобождению во внеклеточную среду, что согласуется с наблюдаемым повышением внеклеточного содержания DA, и, возможно, частично направляет его на синтез НА, о чём свидетельствует увеличение внутриклеточного содержания НА. В совокупности полученные результаты свидетельствуют о выраженном влиянии **MQPD** на содержание и распределение DA и НА в дофаминергически дифференцированных клетках SH-SY5Y.

Влияние **MQPD** на уровень дофамина в мозге *in vivo*

Чтобы оценить проникновение **MQPD** через ГЭБ *in vivo*, мышам-самцам C57BL/6 вводили однократную внутрибрюшинную инъекцию. Образцы плазмы и мозга собирали в интервале времени от 0.25 до 96 часов после инъекции. На рис. 12 представлена динамика изменения концентрации **MQPD** в плазме крови (А) и больших полушариях головного мозга (В) мышей.

Рис. 12. Фармакокинетический профиль **MQPD** у мышей после однократного внутрибрюшинного введения.



(А) зависимость концентрации **MQPD** в плазме крови от времени; (В) зависимость концентрации **MQPD** в гомогенатах полушарий головного мозга от времени. Животным однократно вводили **MQPD** в дозе 200 мг/кг, после чего образцы отбирали в различные моменты времени в течение 96 ч. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3] ($n = 6-9$ независимых образцов для каждой временной точки). Планки погрешности соответствуют 10-му и 90-му перцентилям.

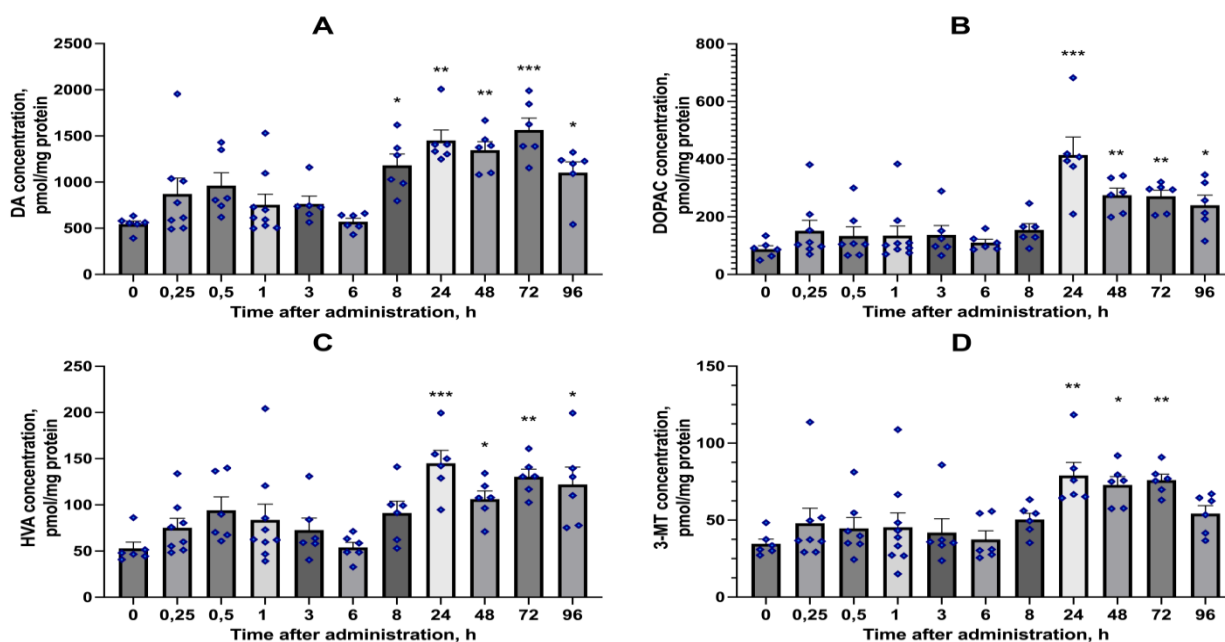
Концентрация **MQPD** в плазме крови достигала максимума через 15 мин, достигая 18.3 ± 2.2 мкг/мл (рис. 12, А). **MQPD** также обнаруживался в полушариях головного мозга, что подтверждает его способность проникать через ГЭБ. Максимальная концентрация в мозге также наблюдалась через 15 минут (18.7 ± 3.1 нг/мл), что примерно в 1000 раз ниже, чем одновременная концентрация в плазме в той-же временной точке (рис. 12, В). Уровень **MQPD** в мозге быстро снижался до 5.6 ± 2.3 нг/мл к 30 мин. Через 3 часа после введения **MQPD** не обнаруживался в мозге некоторых животных, хотя следовые количества (0.3 нг/мл) сохранялись у части животных (2 из 6) до 4 дней. Эти результаты показывают, что **MQPD** легко проникает через ГЭБ, но быстро метаболизируется и выводится, при этом большая часть выводится из мозга в течение 3 часов.

Способность **MQPD** увеличивать содержание дофамина в мозге экспериментальных животных

Для оценки способности **MQPD** повышать уровень дофамина в мозге животных определяли содержание DA и его основных метаболитов DOPAC, HVA и 3-MT в стриатуме мышей после однократной внутрибрюшинной инъекции 200 мг/кг **MQPD**. На рис 13 представлена динамика изменения содержания DA (рис. 13, А) и его метаболитов DOPAC, HVA и 3-MT (рис. 13, В, С, D) во времени в стриатуме мышей. Полученные значения выражали в pmol/mg белка. Показано, что однократное введение **MQPD** приводило к достоверному повышению содержания DA в стриатуме, начиная с 8 ч после инъекции: его содержание увеличивалось в 2.2 раза по сравнению с интактными животными. Повышение содержания основных метаболитов DA – DOPAC, HVA и 3-MT – становилось заметным позднее, с максимальными значениями через 24 ч после введения **MQPD**. Содержание DOPAC на 1-е сутки увеличивалось в 4.7 раза, HVA – в 2.7 раза, а 3-MT – в 2.2 раза по сравнению с интактными животными. Повышенное содержание DOPAC и HVA сохранялось до 4-х суток, тогда как уровень 3-MT оставался повышенным в течение 3 суток и к 4-м суткам возвращался к значениям, не отличавшимся от интактных животных.

Таким образом, однократное введение **MQPD** приводит к выраженному и длительному повышению содержания DA в стриатуме с последующим увеличением содержания его основных метаболитов, что свидетельствует об усилении метаболического оборота DA. В совокупности полученные данные подтверждают способность **MQPD** проникать через ГЭБ и оказывать длительное влияние на дофаминергическую систему *in vivo*.

Рис. 13. Влияние однократного внутрибрюшинного введения **MQPD** (200 мг/кг) на содержание DA и его метаболитов в стриатуме мышей.



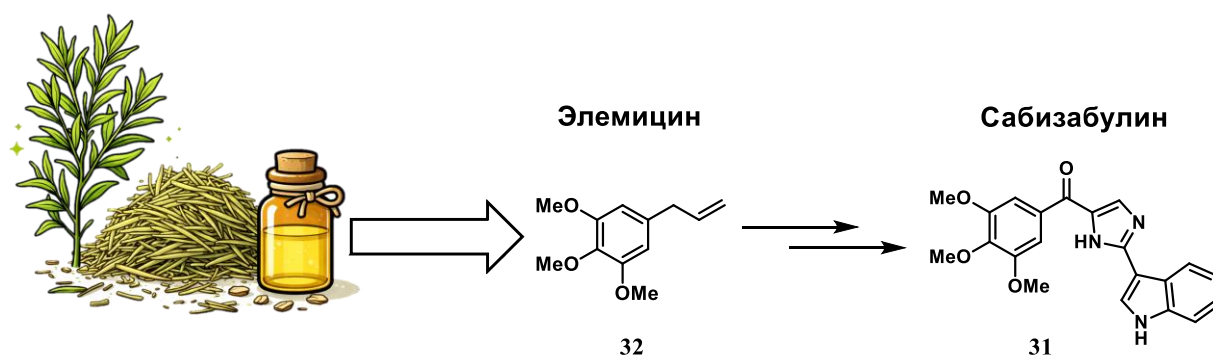
(A) содержание DA в стриатуме; (B–D) содержание метаболитов DA: (B) DOPAC, (C) HVA и (D) 3-MT. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3] ($n = 6–9$ независимых образцов для каждой временной точки). Планки погрешности соответствуют 10-му и 90-му перцентилем. Звёздочками обозначены статистически значимые различия по сравнению с интактной (необработанной) контрольной группой: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

В результате, на основе растительного вторичного метаболита – апиола **1**, был разработан подход, включающий получение ключевого интермедиата - полиалкоксизамещенного циклического лактона **6** и синтез на его основе гибридных хинонсодержащих молекул. Синтезирована метоксихинонпропановая кислота **14** и серия ее амидов с биологически активными аминами: дофамином **17** (**MQPD**), 5-метокситриптамином **18**, β -аланином **19**, ГАМК **20**. Последующая первичная оценка антиоксидантных свойств и цитотоксичности **14**, **17–20** позволила выявить наиболее перспективное для дальнейших исследований соединение **17** (**MQPD**). Эксперименты *in vitro* показали, что **MQPD** проявляет высокую антиоксидантную активность и более низкую нейрональную токсичность по сравнению с DA и L-DOPA. Механизм его действия включает ингибирование внутриклеточных АФК и гидроксильных радикалов, что свидетельствует о прямом антиоксидантном действии соединения. Важно, что введение **MQPD** повышает уровни DA как в моделях клеточных культур, так и в тканях мозга животных после системного введения. В совокупности эти результаты указывают на то, что **MQPD** является многообещающим кандидатом для дальнейшей разработки в качестве низкотоксичного и многофункционального терапевтического средства для лечения БП и других заболеваний, характеризующихся дофаминергическим дефицитом и ОС.

2.2. Новый эффективный метод получения препарата сабизабулин

Сабизабулин **31** является перспективным экспериментальным препаратом для терапии онкологических и вирусных заболеваний. Существующие методы его получения (раздел 1.1.2.) имеют ограниченную применимость для промышленного производства. Задачей данной части диссертационной работы стала разработка нового, более эффективного способа получения сабизабулина **31**, который позволял бы упростить синтетическую последовательность и повысить выход целевого продукта. Для достижения этой цели в качестве исходного соединения был выбран элемицин **32** – основной вторичный метаболит полыни *Artemisia dracunculus*, содержащийся в высокой концентрации (~50%) в составе эфирного масла, получаемого из цветков и стеблей[76]

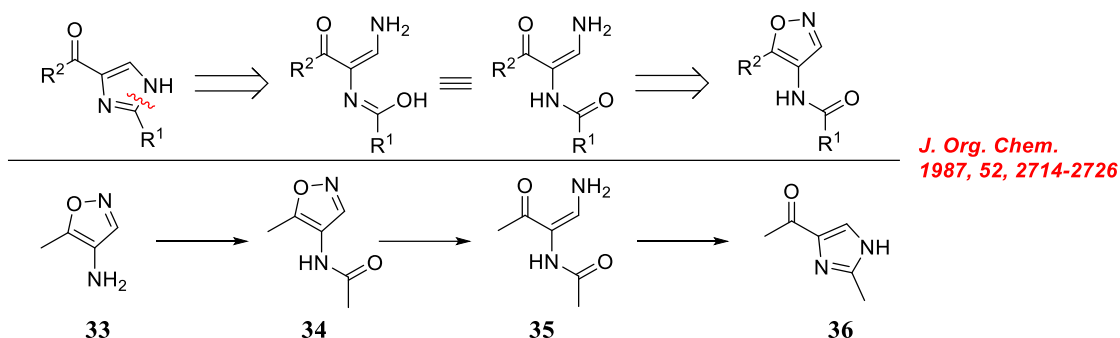
Рис. 14



Элемицин **32** уже содержит в своей структуре 3,4,5-триметоксизамещенное бензольное кольцо, которое присутствует в целевой молекуле сабизабулина **31**. Кроме того, присутствующий аллильный заместитель может быть химически трансформирован в ацильный линкер, связывающий триметоксизамещенное ароматическое ядро с гетероциклической частью молекулы сабизабулина **31**. (рис. 14). В общем виде структуру **31** можно рассматривать как 2-арил-4(5)-ацилимидазол. В литературе описано несколько подходов к получению 2-замещённых-4(5)-ацилимидазолов.[36,50,176-180]

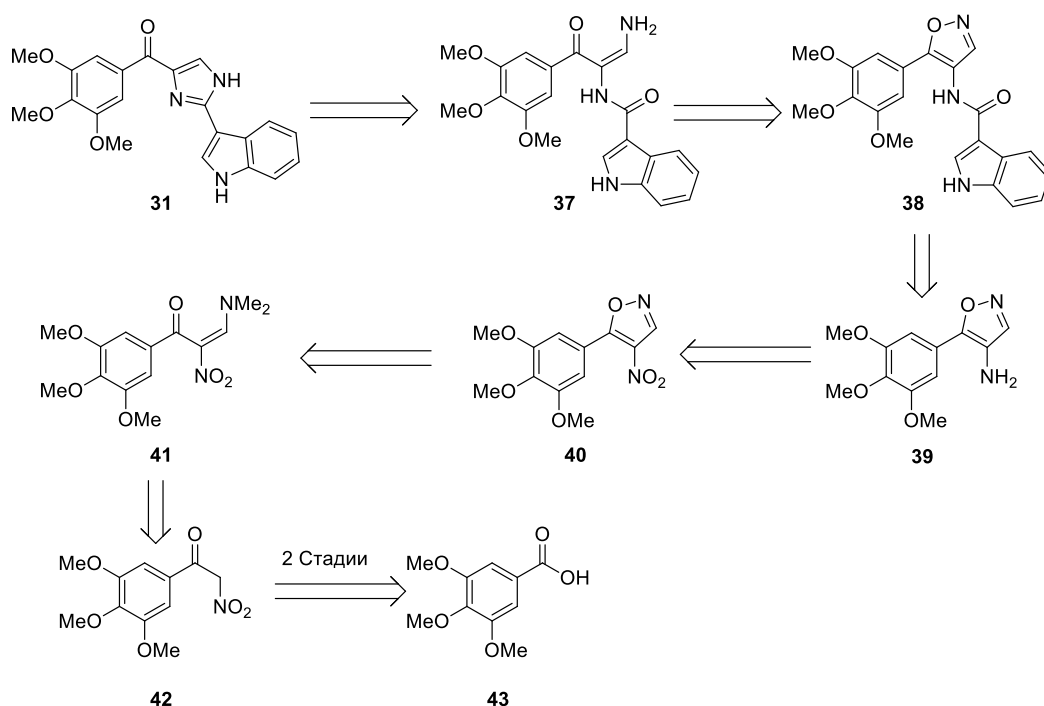
В 1987 г. для формирования имидазольного цикла было предложено использование перегруппировки 4-ациламиноизоксазолов.[180] На примере 4-амино-5-метилизоксазола **33** – авторами было показано, что при его ацетилировании с последующим гидрированием соответствующего 4-ацетиламино-5-метилизоксазола **34** образуется ключевой енаминон **35**, который в основных условиях подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 2-метил-4(5)-ацетилимидазола **36** (схема 45).

Схема 45. Использование перегруппировки 4-ациламиноизоксазолов для формирования имидазольного цикла.



Следует, однако, отметить, что данный метод был продемонстрирован преимущественно на простых модельных соединениях, поскольку ограничением этого подхода является низкая доступность 4-амино-5-замещённых изоксазолов – важных интермедиатов синтетической схемы. Таким образом, при условии разработки эффективного способа получения соответствующих 4-амино-5-замещённых изоксазолов, этот подход может быть использован для синтеза более сложных целевых молекул, в частности, сабизабулина **31**.

Схема 46. Ретросинтетический анализ молекулы сабизабулина **31**.

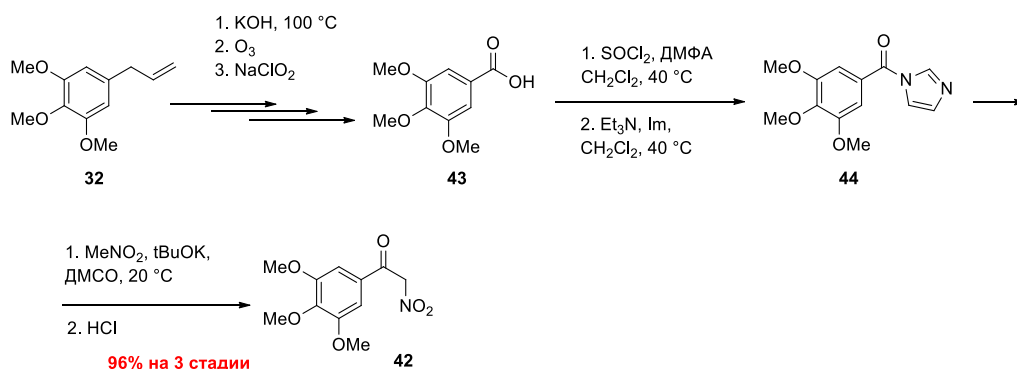


Ретросинтетический анализ целевой молекулы (схема 46) показал, что сабизабулин **31** может быть получен из енамина **37** посредством рассмотренной циклизации. В свою очередь, енамин **37** образуется при гидрировании соответствующего ациламиноизоксазола **38**, который может быть синтезирован ацилированием 4-амино-5-

(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола **39**. Последний образуется при восстановлении нитропроизводного **40**, получаемого в результате циклизации енаминного интермедиата **41**, формирующегося при диметиламинометиленировании α -нитроацетофенона **42**. Наконец, α -нитроацетофенон **42** может быть синтезирован из соответствующей 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **43** в две стадии, включающие ацилирование имидазола хлорангидридом триметоксибензойной кислоты с образованием ацилимидазола **44** и последующее взаимодействие **44** с MeNO_2 в основных условиях.

Ключевым преимуществом предложенной стратегии является не только использование доступной триметоксибензойной кислоты **43**, но и синтетическая стратегия сборки целевой молекулы. В отличие от традиционных методов, требующих применения реакций кросс-сочетаний и введения функциональных групп с возможно низкой регио- и хемоселективностью, предложенная схема основана на раннем введении структурного фрагмента – предшественника имидазольного ядра, замаскированного в виде изоксазола. Такой подход позволяет задать требуемый структурный скелет молекулы на ранних стадиях синтеза и избежать сложных трансформаций на поздних этапах. В результате все ключевые стадии будут протекать с высокой селективностью, приводя к образованию целевого продукта с заранее заданным расположением заместителей.

Схема 47. Синтез нитрокетона **42 из элемицина **32**.**



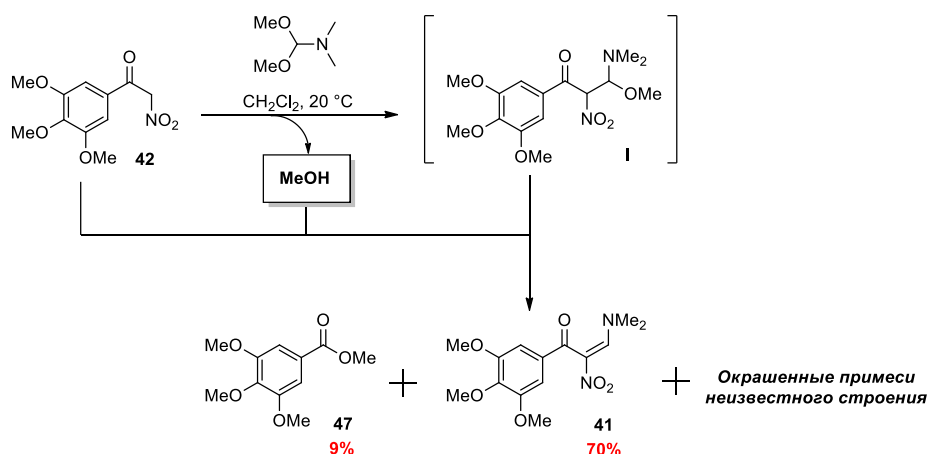
Таким образом, изомеризацией аллильной цепи в элемицине **32** с последующим озонированием изоэлемицина **45** был получен 3,4,5-триметоксибензальдегид **46**, окислением которого может быть синтезирована 3,4,5-триметоксибензойная кислота **43**. Затем ацилированием имидазола хлорангидридом 3,4,5-триметоксибензойной кислоты в присутствии Et₃N был получен N-(3,4,5-триметоксибензоил)имидазол **44**. Последующая реакция **44** с калиевой солью нитрометана, генерируемой *in situ* из MeNO_2 и *t*-BuOK в ДМСО приводила к образованию соответствующего α -нитроацетофенона **42** в виде калиевой соли его енольной формы. При разбавлении реакционной смеси водой и

подкислении **42** осаждался из раствора, что позволило выделить его в чистом виде с выходом 96% за две стадии начиная с кислоты **43** (схема 47).

Диметиламинометиленирование α -нитрокетона **42** протекало гладко в мягких условиях при действии DMF–DMA (1.5 экв.), в результате чего был получен соответствующий енаминокетон **41**. В этих условиях также образовывался основной побочный продукт — метил-3,4,5-триметоксибензоат **47**. Его эффективное удаление было достигнуто методом кристаллизации основного продукта **41** непосредственно из реакционной смеси после добавления метанола с последующей промывкой образовавшегося осадка тем же растворителем. Данный способ очистки основан на значительном различии в растворимости целевого енаминокетона **41**, плохо растворимого в метаноле, и побочного продукта **47**, который остается в маточном растворе. В результате **41** был получен с выходом 91% в пересчете на массу неочищенного продукта. Для установления материального баланса часть реакционной смеси была разделена методом колоночной хроматографии, в результате чего енаминокетон **41** и побочный продукт **47** были выделены с выходами 70 и 9% соответственно. Остаток представлял собой окрашенные примеси неустановленного строения, частично растворимые в воде (схема 48).

С учетом литературных данных о нестабильности нитрокетонов в кислых и основных условиях [181-183], соединение **47** может образовываться при реакции α -нитрокетона **42** с метанолом, генерируемым из DMF–DMA, либо при взаимодействии метанола с промежуточным соединением **I**.

Схема 48. Реакция **42** с DMA–DMF, приводящая к образованию енамина **41**.

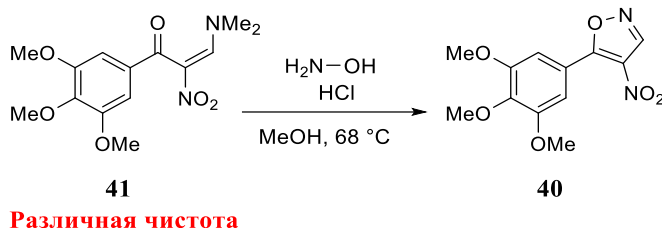


Затем полученный енаминокетон **41** (91% выход в пересчете на массу неочищенного продукта) непосредственно использовали на следующей стадии циклизации с гидрохлоридом гидроксиламина без дополнительной хроматографической очистки.

Массовая доля **41** в полученном материале составляла ~75–80%, остальная часть приходилась на полярные побочные продукты.

Для оценки влияния этих остаточных примесей на результат циклизации была исследована серия образцов енаминокетона **41** с различной степенью чистоты и различным составом примесей (таблица 3).

Таблица 3. Влияние чистоты енаминокетона **41** на стадию циклизации^a.



№ опыта	Описание образца 41	Содержание 41 в неочищенном материале, ^b масс%	Выход 40 на стадии циклизации, %	Общий выход 40 , ^c %
1	Неочищенная реакционная смесь (содержащая 47 и окрашенные примеси)	~65	60	42
2	Неочищенный 47 после удаления 47 (промывка метанолом)	75	69	48
3	Неочищенный 47 после удаления 47 (промывка метанолом и водой)	87	73	51
4	Очищенный 41 методом колоночной хроматографии	>98	70	49

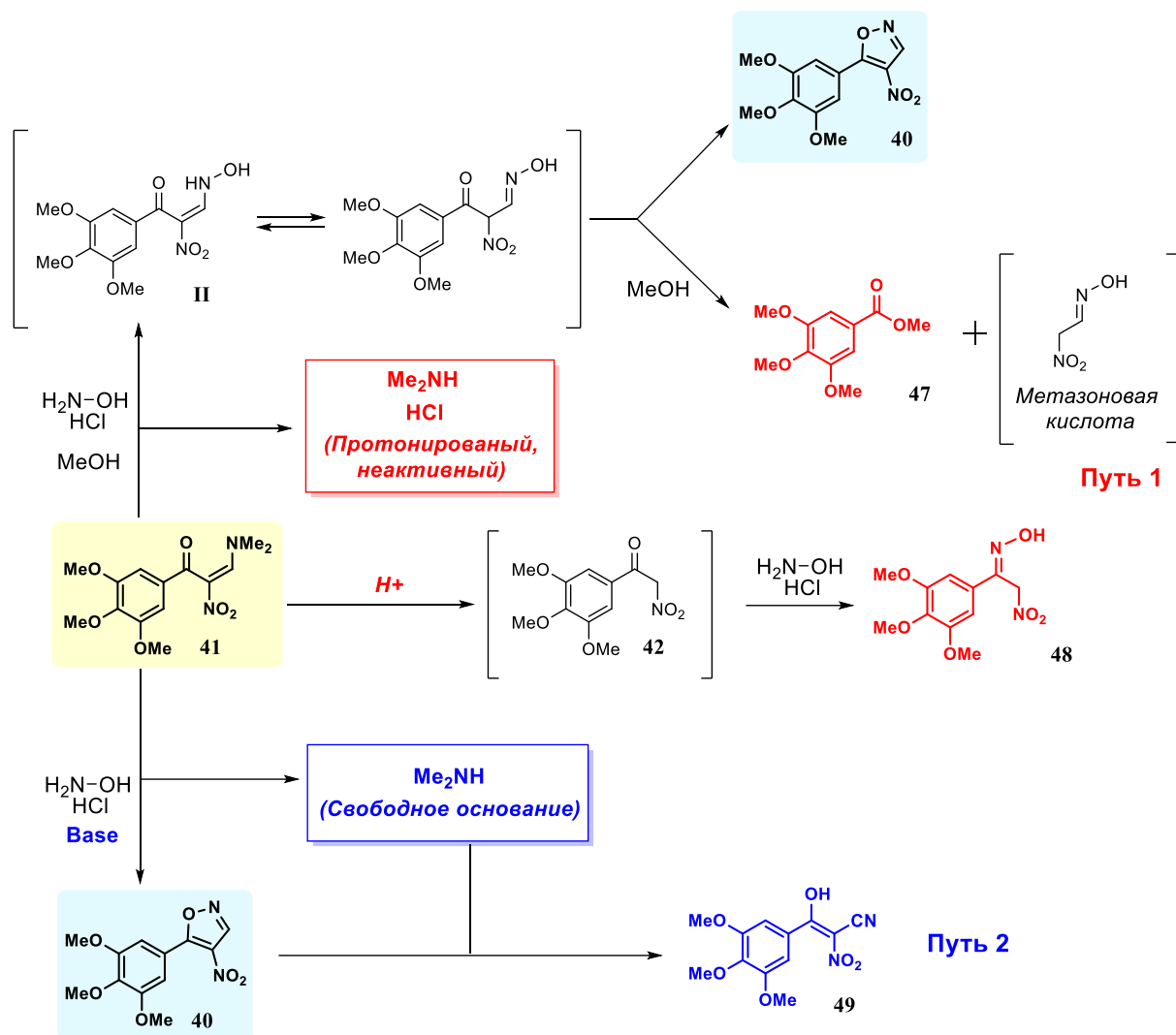
^a Условия циклизации: твердый енаминокетон **41** и $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.1 экв. относительно **41**) нагревали в MeOH; образовавшийся осадок продукта **40** отфильтровывали. ^b Содержание **41** в неочищенном материале, определенное на основании выделенного количества вещества **41** после хроматографической очистки. ^c Выход выделенного продукта.

Показано, что образцы, содержащие различное количество окрашенных примесей, но не содержащие эфир **47** (опыты 2–4), давали сопоставимые выходы продукта циклизации **40** (69–73%), что говорит о незначительном влиянии этих примесей на протекание реакции. В то же время присутствие эфира **47** (опыт 1) приводило к заметному снижению выхода продукта циклизации **40**. Таким образом, полученные данные показывают, что удаление эфира **47** является критически важным для эффективного проведения последующей реакции циклизации, тогда как присутствие остальных окрашенных примесей допустимо. Такой результат позволяет заключить, что хроматографическая очистка енаминокетона **41** не является обязательной, требуется лишь удалить из реакционной смеси эфир **47** перед введением в следующую стадию.

Первоначально реакция енаминокетона **41** с гидрохлоридом гидроксиламина была проведена в MeOH при кипячении (68 °C), при этом оба реагента были добавлены

одновременно. В данных условиях целевой продукт, нитроизоксазол **40**, был получен с умеренным выходом 48% в пересчете на две стадии, начиная с α -нитрокетона **42**. Важно отметить, что продукт **40** выпадал в осадок из реакционной смеси, что позволило выделить его простой фильтрацией.

Схема 49. Предполагаемые пути образования побочных продуктов в условиях циклизации.



Для более детального анализа состава реакционной смеси было проведено хроматографическое разделение ее алиquotы, в результате которого были выделены основные побочные продукты, которыми являлись оксим α -нитрокетона **48** и метил-3,4,5-триметоксибензоат **47**. Затем на основании полученных результатов была предложена возможная схема протекания конкурирующих реакций в условиях циклизации (схема 49).

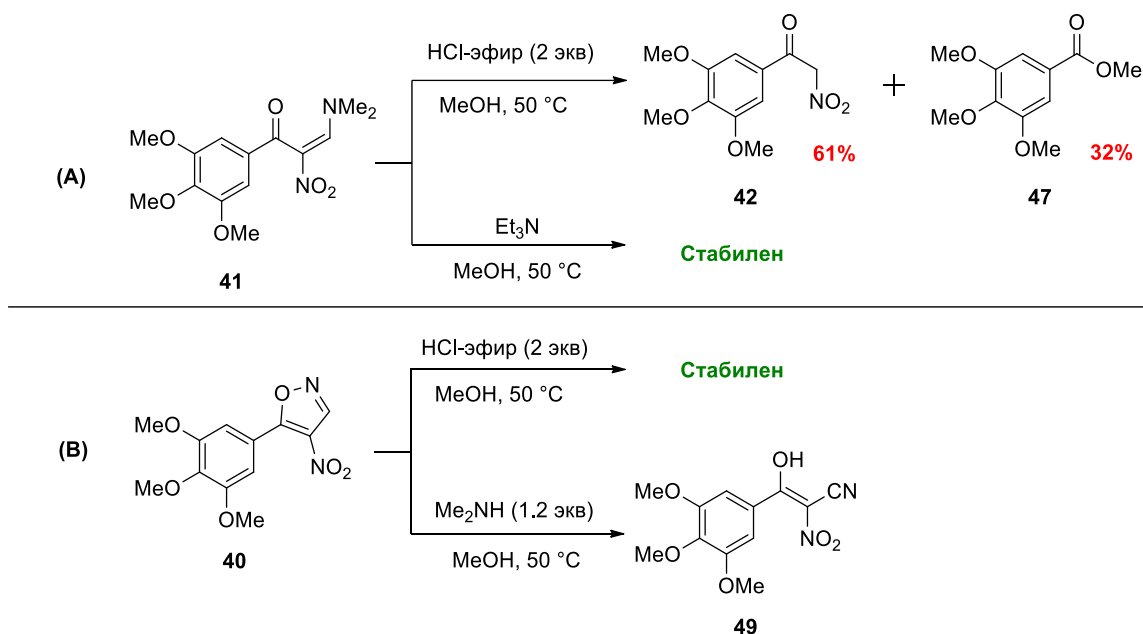
Образование оксима **48** может быть следствием ретро-расщепления енаминокетона **41**, в результате которого происходит регенерация исходного α -нитрокетона **42**, который в последующем взаимодействует с гидроксиламином. Данное превращение может быть

обусловлено чувствительностью енаминокетона **41** к кислой среде. Поскольку гидроксиламин был введен в виде гидрохлорида, на начальном этапе реакции создавалась кислая среда, особенно до протекания процессов нейтрализации. В кислой среде возможно протонирование диметиламинного фрагмента соединения **41** [184,185], приводящее к последующему разрушению молекулы. В свою очередь, образование эфира **47** может происходить в результате разложения промежуточного соединения **II**, которое первоначально образуется при взаимодействии енаминокетона **41** с гидроксиламином. Соединение **II**, представляющее собой ацильное производное метазоновой кислоты, по-видимому, особенно восприимчиво к нуклеофильной атаке метанола вследствие активации ацильной карбонильной группы соседними электроноакцепторными нитро- и оксимной группами. В результате может происходить расщепление C–C связи с образованием соответствующего метилового эфира **47** и метазоновой кислоты (путь 1, схема 49). Следует отметить, что в исследованных условиях не было обнаружено продуктов разложения изоксазола **40**. На первый взгляд, это могло бы указывать на потенциальную целесообразность проведения реакции в присутствии основания, посредством которого могла бы быть нейтрализована кислотность среды, обусловленная гидрохлоридом гидроксиламина. В результате это могло бы подавить процесс кислотного разложения енаминокетона **41**. Однако такой подход имеет принципиальные ограничения, поскольку для изоксазола **40** может быть характерно раскрытие цикла под действием оснований.[186-188] В ходе реакции из енаминокетона **41** образуется диметиламин, который в кислой среде преимущественно находится в протонированной форме и, следовательно, обладает низкой нуклеофильностью (путь 1, схема 49). При нейтрализации реакционной среды равновесие смещается в сторону образования свободного основания. В этих условиях увеличение концентрации непротонированного диметиламина может приводить к нежелательному раскрытию изоксазольного цикла, вследствие чего происходит разрушение продукта **40** и снижение общего выхода (путь 2, схема 49).

Для более полного объяснения полученных результатов было проведено целенаправленное исследование стабильности как енаминокетона **41**, так и изоксазола **40**. Как показано на схеме 50, енаминокетон **41** неустойчив в кислой среде: при суспендировании в метаноле и добавлении 2 экв. HCl уже через 30 мин при 50 °C методом ТСХ наблюдалось его разложение, а продуктами реакции являлись нитрокетон **42** и эфир **47**, образующиеся с выходами 61% и 32%, соответственно (согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии). При исследовании устойчивости енаминокетона **41** в основной среде было показано, что **41** сохранял стабильность как в чистом метаноле, так и в метаноле, содержащем 1 экв.

триэтиламина (схема 50, А). Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что непосредственное смешение **41** с гидрохлоридом гидроксилamina приводит к образованию кислой среды, достаточной для протекания разложения енаминокетона, и, следовательно, к снижению выхода соединения **40**.

Схема 50. Устойчивость енаминона **41** и изоксазола **40** в кислых и основных условиях.

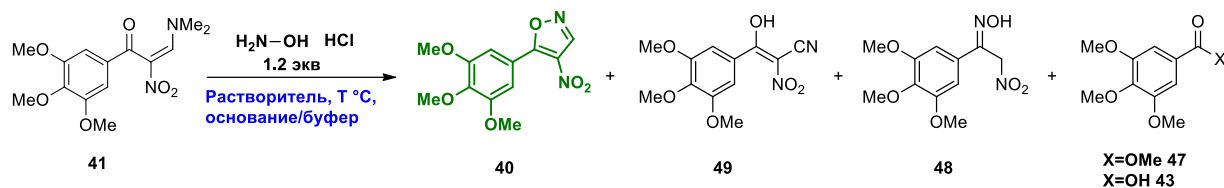


Параллельно была исследована стабильность изоксазола **40** (схема 50, В). В отличие от енаминокетона **41**, было установлено, что изоксазол **40** устойчив в кислой среде, однако разрушается в присутствии оснований. Обработка соединения **40** раствором диметиламина (генерируемого *in situ* в условиях реакции) приводила к быстрому и полному превращению в нитроцианоенол **49**, который был выделен с выходом 60%. Образование соединения **49** может быть объяснено депротонированием по положению 3 изоксазольного цикла с последующим его раскрытием.

В целом полученные результаты позволяют сделать вывод, что в условиях реакции циклизации реакционная среда претерпевает динамическое изменение своих кислотно-основных показателей, что приводит к возникновению условий, при которых исходное соединение является неустойчивым в кислой среде, тогда как целевой продукт оказывается подверженным разложению в основных условиях. В этой связи требовался тщательный контроль реакционной среды, например путем использования буферных систем или поэтапного добавления реагентов, для ограничения разложения енаминокетона **41** и минимизации протекания побочных процессов. Для этого реакция циклизации **41** с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ была оптимизирована (таблица 4), при этом особое внимание было уделено

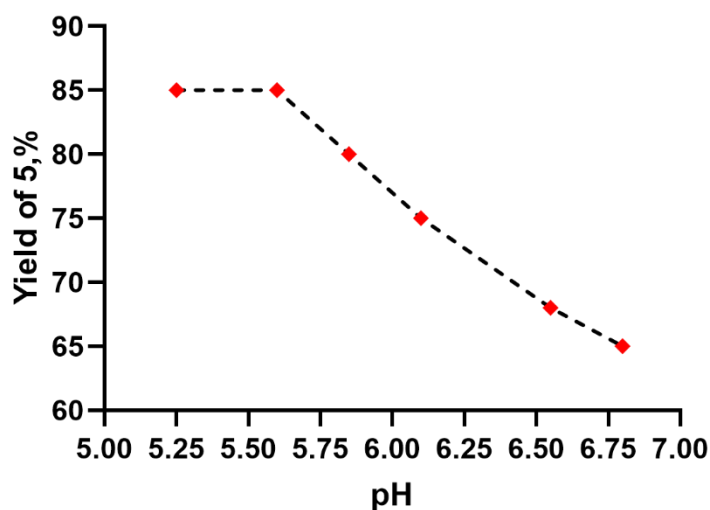
применению буферных систем с целью разработки надежного и воспроизводимого протокола.

Анализ проведенной оптимизации (таблица 4) показывает, что результат реакции в значительной степени зависит от используемой системы растворителей. В случае двухфазных систем (H_2O –диоксан, опыт 2; H_2O –THF, опыт 4) наблюдалось существенное снижение выхода целевого продукта, тогда как гомогенные системы (H_2O , опыт 3; система H_2O –MeOH, опыт 5) обеспечивали более высокие выходы при прочих одинаковых условиях. Снижение эффективности в двухфазных системах может быть связано с гетерогенностью фаз, ограничивающих эффективное буферирование реакционной среды. В этих условиях диметиламин, образующийся в органической фазе, нейтрализуется недостаточно эффективно, что способствует разложению изоксазола **40** с образованием **49** и, как следствие, снижению выхода целевого продукта. Напротив, в гомогенных системах достигалось эффективное взаимодействие буферного раствора со всеми реагирующими компонентами, что улучшало контроль pH и повышало выход продукта **40**. Дальнейшее повышение выхода было достигнуто при использовании ацетатного буферного раствора (NaOAc – AcOH , опыты 6–12). Установлено, что выход изоксазола **40** зависит от значения pH (рисунок 15) и достигает максимума в диапазоне pH 5.2–5.6 (опыты 10–12), при котором соединение **40** было получено с выходом до 85–87%. При более высоких значениях pH (опыт 6) выход **40** снижался, однако важно отметить, что продукт раскрытия цикла **49** не был обнаружен, а единственным детектируемым побочным продуктом была кислота **43**. Таким образом, оптимальным является проведение реакции в слабо кислой среде (pH 5.2–5.6), а при смещении к нейтральным значениям pH увеличивается вклад конкурирующих процессов и выход продукта **40** снижается. Также было установлено, что способ добавления $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ не оказывает существенного влияния на выход продукта в исследованных условиях (опыты 7 и 8). Тем не менее постепенное добавление водного раствора $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ к предварительно выдержанной суспензии енаминокетона **41** в буферном растворе (метод D) давал более стабильное протекание реакции и лучшую воспроизводимость по сравнению с непосредственным добавлением твердого реагента (метод E). Такой подход снижает вероятность локальных колебаний pH и связанных с ними побочных процессов, вследствие чего может быть рассмотрен как предпочтительный с точки зрения надежности и масштабируемости процесса.

Таблица 4. Оптимизация условий циклизации в синтезе нитроизоксазола.^a

№ опыта	Основание или буфер, (экв)	Растворитель, (мл)	Т, °C	pH начальный	pH конечный	Метод	Выход соединений, %				
							40	49	48	47	43
1 ^e	—	MeOH (5)	68	Не измеряли	Не измеряли	A	69	ND	19	11	ND
2	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (1.1/2.2)	$\text{H}_2\text{O}/\text{dioxane}$ 1/1, (2)	55	6.30	7.0	B	34	49	ND	ND	21
3	NaOAc (2.2)	H_2O (1.4)	50	6.53	6.3	C	63	ND	ND	ND	24
4	NaOAc (2.2)	$\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 2/1, (1.5)	50	6.85	6.0	B	—	—	ND	ND	48
5	NaOAc (2.2)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 6/1, (3.5)	50	6.55	6.3	C	68	ND	ND	ND	29
6	NaOAc/AcOH (2.0/0.2)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1, (2.0) ^c	50	6.8	6.1	D	65	ND	ND	ND	21
7	NaOAc/AcOH (2.0/1.6)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1, (2.0) ^c	50	6.1	5.8	E	75	ND	ND	ND	15
8	NaOAc/AcOH (2.0/1.6)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1, (2.0) ^c	50	6.1	5.75	D	78	ND	ND	ND	18
9	NaOAc/AcOH (2.0/2.9)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1, (2.0) ^c	50	5.85	5.05	D	80	ND	ND	ND	14
10	NaOAc/AcOH (2.0/7.0)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1, (2.0) ^c	50	5.60	5.35	D	85	ND	ND	ND	14
11	NaOAc/AcOH (2.0/14.0)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1, (2.0) ^c	50	5.25	5.17	D	85	ND	ND	ND	13
12 ^d	NaOAc/AcOH (2.0/7.0)	$\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 3/1, (40) ^c	50	5.65	5.30	D	87	ND	ND	ND	13

^a Условия реакции: чистый енаминокетон **41** (0.5 ммоль, 1.0 экв.), $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.6 ммоль, 1.2 экв.), основание/буфер, растворитель и температура – как указано; выпавший осадок продукта отделяли фильтрованием, маточный раствор экстрагировали и анализировали. ^b Выход выделенного продукта. Структуры побочных продуктов **43**, **47–49** были подтверждены методом ЯМР-спектроскопии. ^c Для приготовления водного раствора $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ использовали дополнительное количество воды (0.6 ммоль на 1,0 мл). ^d Масштаб реакции – 10 ммоль. ^e Масштаб реакции – 5 ммоль. **Метод А:** твердые реагенты смешивали и нагревали в MeOH; выпавший осадок продукта отделяли фильтрованием. **Метод В:** к суспензии енаминокетона **41** в органическом растворителе добавляли водный буферный раствор. **Метод С:** твердый енаминокетон **41** добавляли к буферному раствору. **Метод D:** суспензию енаминокетона **41** в буфере перемешивали при 50 °C в течение 30 мин, после чего по каплям в течение 10 мин добавляли водный раствор $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$. **Метод E:** суспензию енаминокетона **41** в буфере перемешивали при 50 °C в течение 30 мин, после чего $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ добавляли одной порцией в твердом виде. ND – не обнаружен

Рис. 15. Влияние значения pH на выход изоксазола **40**.^a

^aРеакции проводили в системе H₂O/MeOH в сопоставимых условиях. При pH 6.55 реакционную среду создавали *in situ* из ацетата натрия и NH₂OH·HCl, тогда как при остальных значениях pH использовали ацетатные буферные растворы.

Обобщая полученные данные можно сказать, что эффективное проведение реакции циклизации требовало контроля значения pH, фазового состояния реакционной системы и способа добавления реагентов. Использование ацетатного буферного раствора было оптимальным и обеспечило воспроизводимые результаты синтеза изоксазола **40**.

На следующей стадии было изучено восстановление нитроизоксазола **40** до аминоизоксазола **39** с использованием системы Zn/NH₄Cl в водно-спиртовой среде (таблица 5).

Было установлено, что эта реакция характеризовалась выраженной температурной зависимостью: при проведении процесса при 15–30 °С (опыты 1–3) наблюдалось быстрое протекание реакции, сопровождавшееся значительным экзотермическим эффектом и образованием побочных продуктов. В этих условиях аминоизоксазол **39** был получен лишь с умеренными выходами (63–64%), а для его выделения требовалась очистка методом колоночной хроматографии. Понижение температуры до 0 °С (опыт 4) позволило несколько повысить селективность процесса и увеличить выход продукта до 68%. Дальнейшее повышение выхода было достигнуто добавлением LiCl. При сравнении реакций, проведенных в идентичных условиях (опыты 4 и 5), было установлено, что добавление LiCl приводит к увеличению выхода примерно на 10%. Таким образом, в оптимизированных условиях (опыты 7 и 8) реакция протекала практически без образования побочных

продуктов, а разработанная методика была успешно масштабирована (опыт 8) без снижения эффективности процесса.

Таблица 5. Оптимизация условий восстановления нитроизоксазола **40**.^a



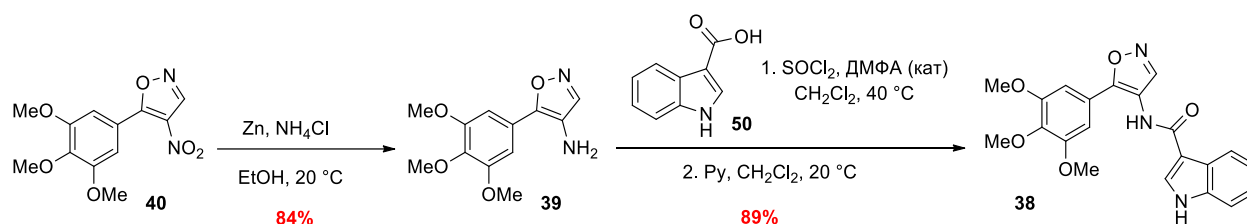
№ Опы та	Загру зка, ммол ь	Раствори тель	Моляр- ность реакции, М	Zn, экв	NH ₄ Cl, экв	T, °C	Добавка, экв	Метод	Время, ч	Выход 39, ^b %
1	2.6	EtOH-H ₂ O (1:1)	0.16	6	4	20	—	A	1	63
2	8.7	EtOH-H ₂ O	0.16	6	6	15–20	—	A	1	64
3	0.5	MeOH-H ₂ O	0.25	4.5	10.7	20–30	—	B	2	64
4	0.5	MeOH-H ₂ O	0.25	4.5	10.7	0	—	C	2.5	68
5	0.5	MeOH-H ₂ O	0.25	4.5	10.7	0	LiCl (1)	C	3	78
6	2.2	MeOH-H ₂ O	0.25	4.5	10.7	7–8	LiCl (1)	C	1.5	84
7	10	MeOH-H ₂ O	0.25	4.5	10.7	3–5	LiCl (1)	D	2.5	84
8	66	MeOH-H ₂ O	0.25	4.5	10.7	3–5	LiCl (1)	D	5	85

^a Условия реакции: нитроизоксазол **40** (1.0 экв.), NH₄Cl и добавки (при их использовании) суспендировали в указанном растворителе, охлаждали до заданной температуры, после чего при этой же температуре добавляли Zn. Затем реакцию смесь выдерживали до ее нагревания до комнатной температуры. ^b Выход выделенного продукта. **Метод А.** Реакционную смесь экстрагировали CH₂Cl₂, после чего продукт очищали методом колоночной хроматографии. **Метод В.** Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении до начала кристаллизации продукта. **Метод С.** Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом, после чего фильтрат экстрагировали диэтиловым эфиром (Et₂O), в котором примеси обладают низкой растворимостью. **Метод D.** Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью MeOH–H₂O для удаления примесей, после чего продукт элюировали CH₂Cl₂.

Важным преимуществом разработанного подхода являлось упрощение процедуры выделения продукта. По завершении реакции целевое соединение выпадало в осадок из реакционной смеси и отделялось фильтрованием через слой целита. Растворимые органические примеси оставались в фильтрате, тогда как целевой продукт удерживался на фильтре вместе с нерастворимыми неорганическими веществами. Последующее элюирование этого осадка CH₂Cl₂ позволило эффективно извлечь продукт **39** в чистом виде без использования колоночной хроматографии. Полученный без дополнительной очистки амин **39** непосредственно использовали на следующей стадии ацилирования. Взаимодействием с соответствующим хлорангидридом, полученным *in situ* из индол-3-карбоновой кислоты **50**, в присутствии пиридина в качестве основания был синтезирован

амид **38**. Пиридин был выбран в качестве умеренно сильного основания, поскольку использование более сильных оснований (например, триэтиламина или DIPEA) может способствовать протеканию побочных процессов, связанных с раскрытием изоксазольного цикла. Кроме того, проведение реакции в CH_2Cl_2 приводило к осаждению амида **38** в процессе водной обработки реакционной смеси. Такой подход существенно упростил выделение продукта и позволил получить чистый амид **38** с выходом 89% (схема 51).

Схема 51. Восстановление нитроизоксазола **40** и получение амида **38**.



Следующим этапом являлось восстановительное расщепление связи N–O в соединении **38** с образованием енаминона **37**, представляющего собой ключевой предшественник сабизабулина **31**. В литературе гидрирование структурно родственных изоксазолов описано лишь в ограниченном числе работ[189-191] и проводилось с использованием в качестве катализаторов как Pd/C, так и никеля Ренея. В настоящей работе гидрирование ациламиноизоксазола **38** проводили в этаноле в присутствии 10%-ного Pd/C при атмосферном давлении водорода. Реакция протекала гладко при комнатной температуре, приводя к образованию енаминона **37**, который без очистки непосредственно использовали на последнем этапе синтеза. Заключительной стадией являлась циклизация енаминона **37** с образованием сабизабулина **31**. Первоначально для осуществления данной трансформации были использованы условия, описанные в литературе для аналогичных реакций.[180,191] Однако, несмотря на успешное применение этих условий к структурно более простым субстратам, их использование для более сложного енаминона **37** оказалось неудовлетворительным и сопровождалось образованием значительного количества побочных продуктов. Учитывая важность данной стадии в разработанном маршруте синтеза, было проведено исследование влияния параметров реакции на выход сабизабулина **31** (табл. 6). Первоначально была изучена возможность проведения циклизации при нагревании в растворителе без добавления основания (опыты 1–2), однако в этих условиях реакция не протекала, а исходный енаминон **37** оставался неизменным. Дальнейшие исследования показали, что природа основания и молярность реакционной смеси являются ключевыми параметрами, определяющими протекание этой трансформации.

Таблица 6. Оптимизация условий циклизации енаминона **37** в сабизабулин **31**.^a

№ опыта	Основание (экв)	Растворитель	Молярность реакции, М	Т, °С	Время, ч	Результат ^b / Выход 31 ^c , %
1	–	ДМСО	0.025	145	1	Реакция не протекает
2	–	ДМФ	0.025	145	1	Реакция не протекает
3	Py	Py	0.1	100	1	Реакция не протекает
4	Et ₃ N (1.0)	Py	0.1	85	7	Реакция не протекает
5	NaOH (1.0)	Py	0.1	85	1	Следовые количества 31 , сложная смесь продуктов.
6	CsOH·H ₂ O (1.0)	EtOH	0.025	70	5	Следовые количества 31 , сложная смесь продуктов.
7	NaOH (1.5)	EtOH	0.05	80	2.5	48
8	K ₂ CO ₃ (1.0)	MeOH	0.025	70	8	Низкая конверсия
9	K ₂ CO ₃ (10)	MeOH	0.1	70	9	45
10	K ₂ CO ₃ (10)	MeOH	0.05	70	11	52
11	K ₂ CO ₃ (10)	MeOH	0.025	70	14	60
12	K ₂ CO ₃ (30)	MeOH	0.1	70	7	42
13	K ₂ CO ₃ (30)	MeOH	0.05	70	7.5	53
14	K ₂ CO ₃ (30)	MeOH	0.025	70	7.5	72
15	K ₂ CO ₃ (30)	MeOH	0.025	70	7.5	71 ^d
16	K ₂ CO ₃ (30)	MeOH	0.025	70	8	70 ^e
17	K ₂ CO ₃ (30)	MeOH	0.025	70	8	72 ^f

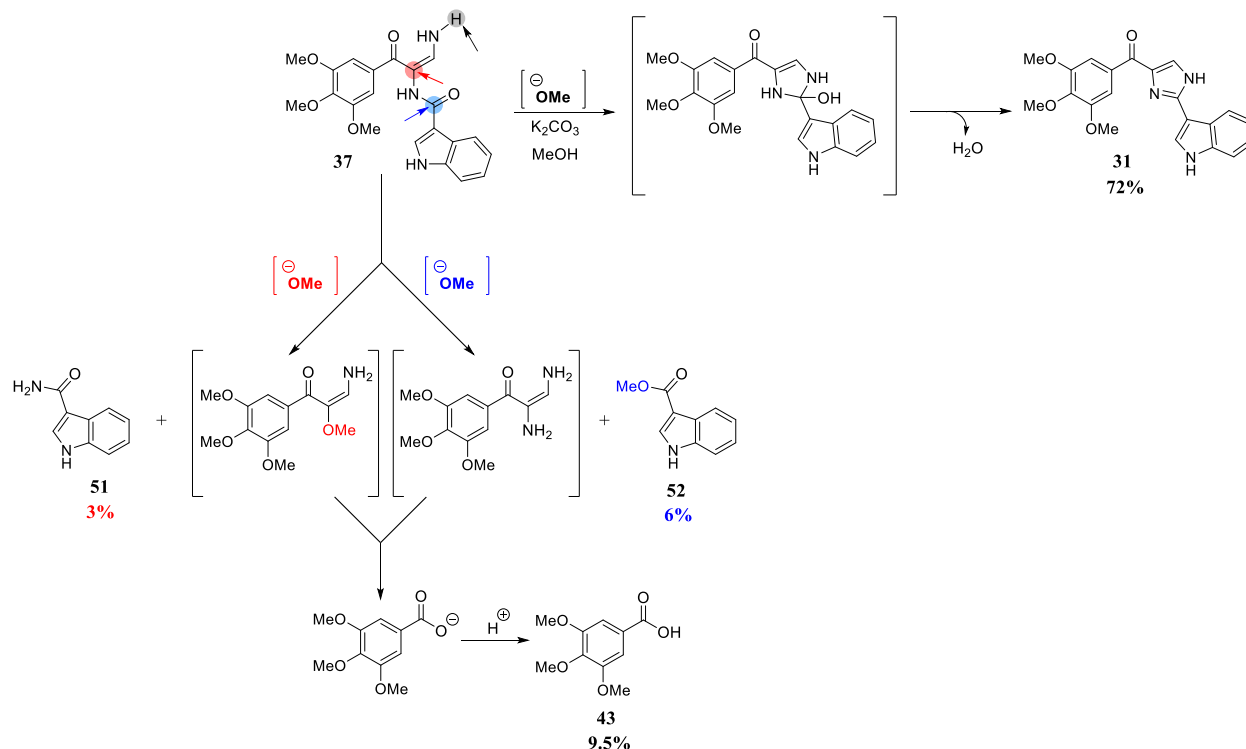
^a Условия реакции: енаминон **37** (1,0 экв.), основание, растворитель, температура и время реакции – согласно данным, приведенным в таблице. ^b Качественная оценка протекания реакции по данным ТСХ (тонкослойной хроматографии). ^c Выход выделенного продукта. ^d Загрузка 1.5 ммоль, ^e Загрузка 3.5 ммоль ^f Загрузка 50 ммоль.

Использование органических оснований, таких как пиридин и триэтиламин (опыты 3–4), не приводило к заметной конверсии исходного соединения. В отличие от них, неорганические основания – гидроксиды щелочных металлов (опыты 5–7), обладающие также выраженными нуклеофильными свойствами, не только инициировали реакцию, но и одновременно способствовали разложению енаминона **37**, что приводило к снижению селективности и образованию побочных продуктов. Так, обработка **37** NaOH в этаноле дала **31** с умеренным выходом 48% (опыт 7). На основании этих данных был сделан вывод, что оптимальное основание должно обладать достаточной силой для инициирования

циклизации, но при этом не должно быть нуклеофильным, чтобы не способствовать разложению енаминона **37**. Поэтому дальнейшие исследования были проведены с использованием K_2CO_3 в метаноле в качестве основной системы. В ходе их было установлено, что выход продукта зависит от молярности реакционной смеси (опыты 8–14). Так, при использовании 1 экв K_2CO_3 в метаноле при концентрации реакционной смеси 0.025M наблюдалась лишь незначительная конверсия енаминона **37** (опыт 8). Увеличение загрузки K_2CO_3 до 10 экв привело к более эффективному протеканию реакции во всем исследованном диапазоне концентраций (опыты 9–11), а дальнейшее увеличение количества K_2CO_3 до 30 экв оказывало лишь незначительное влияние на выделенный выход **31** при концентрациях 0.10 и 0.05 М (опыты 12–13). Показано, что при 0.10 М и использовании 10 и 30 экв K_2CO_3 выход **31** составлял 45 и 42%, соответственно, тогда как при 0.05 М соответствующие выходы составили 52 и 53%. При этом в наиболее разбавленных исследованных условиях (0.025 М) использование 30 экв K_2CO_3 дало более высокий выход **31** по сравнению с 10 экв – 72 и 60% соответственно. Таким образом, при обеих исследованных загрузках K_2CO_3 разбавление реакционной смеси сопровождалось последовательным увеличением выделенного выхода продукта. При использовании 10 экв K_2CO_3 выход **31** возрастал с 45% при 0.10 М до 52% при 0.05 М и 60% при 0.025 М. Аналогичная тенденция наблюдалась и при использовании 30 экв K_2CO_3 : выход **31** увеличивался с 42% до 53% и 72%, соответственно. В итоге оптимальным было использование 30 экв K_2CO_3 при концентрации 0.025 М, что позволило получить **31** с выходом 72%.

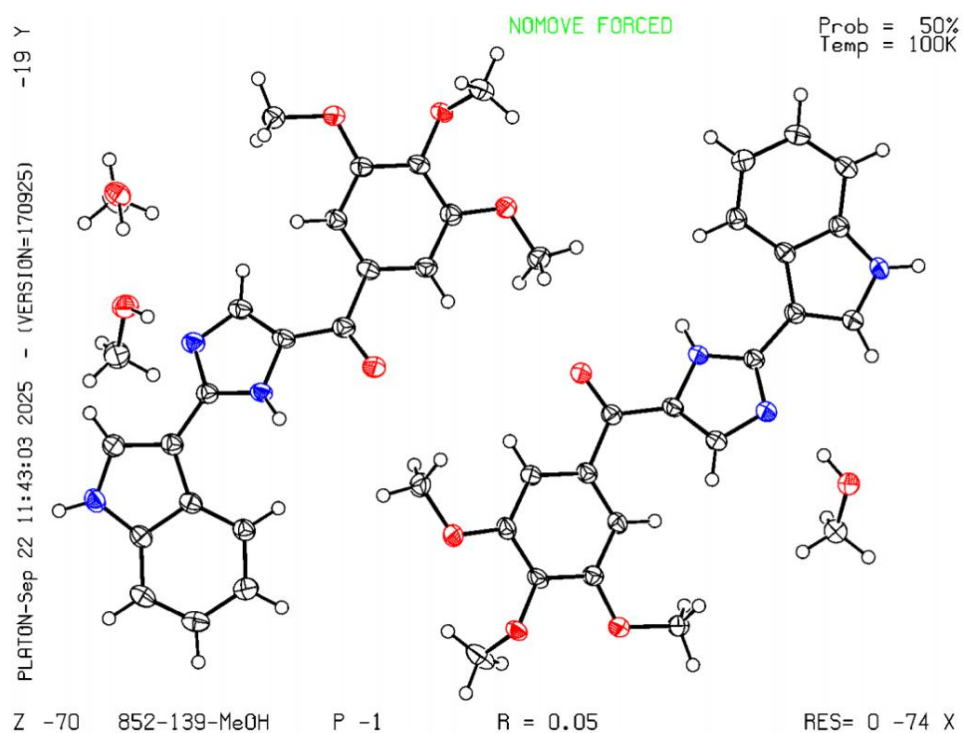
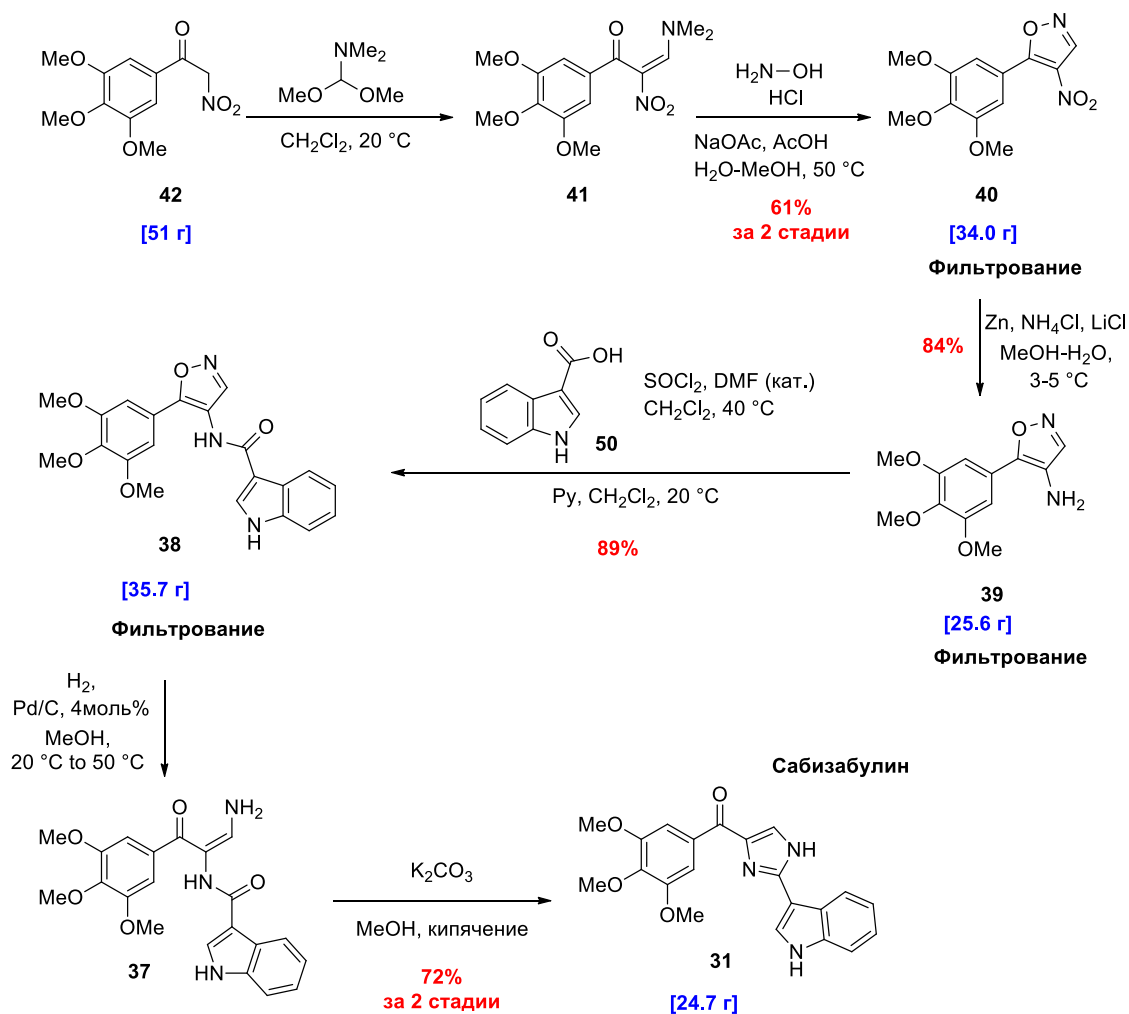
С целью более глубокого понимания причин снижения выхода основного продукта, из реакционной смеси, полученной в оптимальных условиях, были выделены и охарактеризованы основные побочные продукты, которыми являются индол-3-карбоксамид **51**, метиловый эфир индол-3-карбоновой кислоты **52**, а также 3,4,5-триметоксибензойная кислота **43** (схема 52). Принимая во внимание химическое строение побочных продуктов и предполагаемый путь их образования (схема 52) можно сделать вывод, что нуклеофильное расщепление исходного енаминона **37** может являться основным конкурирующим процессом в данной реакции. Таким образом, низкая молярность реакционной смеси обеспечивает эффективное подавление побочного процесса нуклеофильного расщепления **37**, что подтверждается закономерным повышением выхода продукта **31** при уменьшении молярности при одинаковом количестве использованного K_2CO_3 .

Схема 52. Возможные пути образования побочных продуктов в реакции циклизации **37**.



С целью повышения чистоты продукта **31** была разработана специальная процедура его очистки. Установлено, что сабизабулин **31** образует кристаллические сольваты с рядом растворителей, включая дихлорметан и метанол. Данное свойство было использовано на заключительной стадии для повышения чистоты продукта. После водной обработки реакционной смеси с последующей экстракцией аморфный **1** обрабатывали минимальным количеством метанола (1.5 мл на 1.0 г неочищенного продукта), что приводило к кристаллизации соответствующего метанольного сольвата. При этом данный сольват обладал низкой растворимостью в метаноле, тогда как присутствующие примеси в нем хорошо растворялись. Такая процедура позволила эффективно очистить **31** без использования колоночной хроматографии. Согласно данным рентгеноструктурного анализа монокристалла (рис 16), сабизабулин кристаллизуется в виде метанольного сольвата $1 \cdot 1.5\text{MeOH}$, который постепенно теряет метанол при хранении, что было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. При сушке в вакууме сольват теряет метанол практически полностью с образованием соединения **31**, которое использовали для аналитической характеристики продукта (чистота 99.2% по данным LC–UV). Полный синтез сабизабулина **31** начиная с α -нитрокетона **42** представлен на схеме 53 и включает 6 последовательных стадий. Синтез был воспроизведен на увеличенных загрузках без потери эффективности процесса, что допускает возможность использования разработанного подхода в промышленном производстве.

Рис. 16

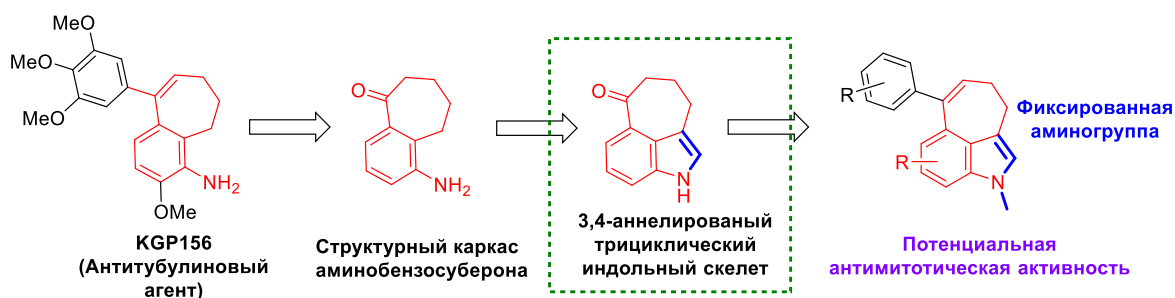
Схема 53. Масштабируемый синтез сабизабулина **31** из нитрокетона **42**.

Таким образом был предложен и разработан синтетический подход к сабизабулину **31**, основанный на раннем введении структурного фрагмента – предшественника имидазольного ядра, замаскированного в виде изоксазола. Такая стратегия позволила задать требуемый структурный каркас на ранних стадиях синтеза и избежать использования реакций кросс-сочетания и введения функциональных групп на поздних этапах. Весь синтез был осуществлен без применения колоночной хроматографии и введения защитных групп, а также был успешно реализован в увеличенном масштабе (до 100 г исходной 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **41**), при этом целевой продукт **31** получен с общим выходом 31% за восемь стадий. Разработанный метод характеризуется технологической простотой, высокой воспроизводимостью и масштабируемостью, что свидетельствует о его перспективности для практического применения и потенциального внедрения при необходимости в промышленное производство.

2.3. Синтез полиалкоксилированных трициклических производных индола

Индолы с аннелированным шестичленным циклом обладают высоким терапевтическим потенциалом и широко используются в медицинской практике (Раздел 1.2). В этой связи представляло интерес синтезировать индольный каркас с аннелированным семичленным циклом, содержащим кетогруппу и изучить свойства его производных. Данный 3,4-аннелированный трициклический индольный скелет также можно представить как производное аминокбензосуберона с фиксированной аминогруппой за счёт метинового фрагмента (схема 54).

Схема 54. Дизайн соединений с 3,4-аннелированным трициклическим индольным скелетом.

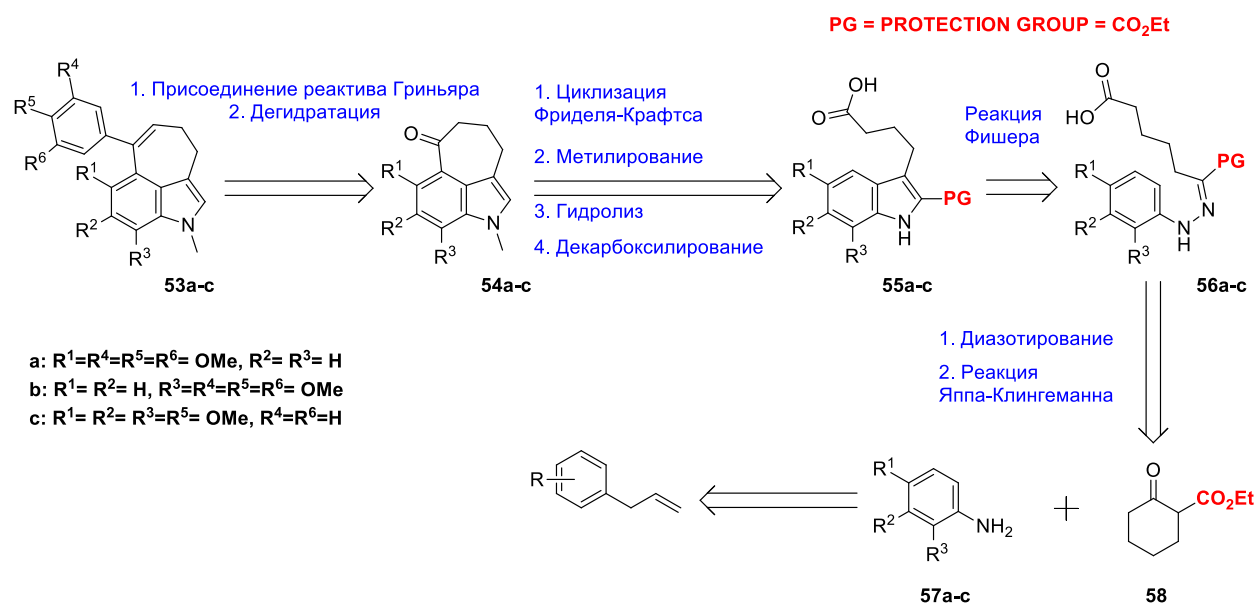


Согласно литературным данным, бензосубереновый скелет также является привлекательным каркасом для получения ингибиторов полимерации тубулина, проявляющих противоопухолевую активность.[192-196] Следует отметить, что производное аминокбензосуберона **KGP156** является эффективным ингибитором полимерации тубулина ($IC_{50} = 1.2 \mu M$) и проявляет высокую цитотоксическую активность

(значения GI_{50} в диапазоне от низких нМ до пМ) в отношении линий раковых клеток человека.[197] В настоящем исследовании получены метоксизамещенные трициклические индольные каркасы и продемонстрирован их синтетический потенциал на примере получения новых аналогов **KGP156**.

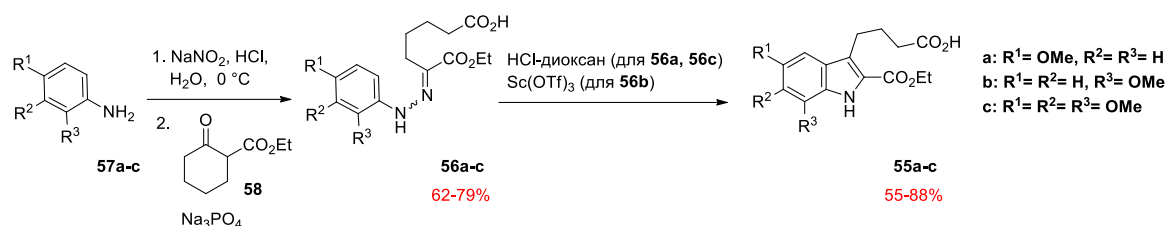
Согласно ретросинтетической схеме 55 целевые соединения **53a–c** могут быть получены из семичленных 3,4-аннелированных трициклических индолов **54a–c**, содержащих карбонильную группу. В свою очередь кетоны **54a–c** могут быть синтезированы за 4 стадии из защищенных по C2 положению индолилмасляных кислот **55a–c**. Защитная группа в положении C2 необходима с целью подавления конкурирующего процесса замыкания цикла по C2 положению индольного ядра. Индолилмасляные кислоты **55a–c** получают в условиях реакции Фишера из гидразонов **56a–c**, которые могут быть получены за две стадии из замещенных анилинов **57a–c** и этилового эфира 2-карбоксиклогексанона **58**. Наконец, некоторые из используемых в данной работе метоксизамещенных анилинов могут быть получены посредством модификации аллильной цепи в соответствующих природных аллилбензолах (схема 55).

Схема 55. Ретросинтетический анализ получения соединений **53a–c**.



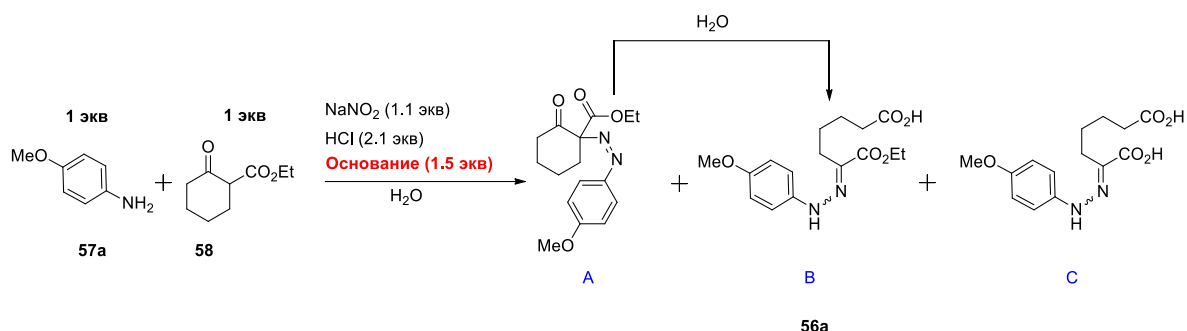
Как показано на схеме 56, метоксизамещенные анилины **57a–c** диазотировали, а образующиеся диазониевые соли были введены в реакцию Яппа–Клингеманна с этиловым эфиром 2-карбоксиклогексанона **58** в присутствии основания.

Схема 56. Синтез индолилмасляных кислот **55a-c** из анилинов **57a-c**.



Показано, что природа используемого основания играет важную роль для успешной перегруппировки образующихся азосоединений в термодинамически более стабильные гидразоны. Так, при использовании анилина **57a** в качестве модельного соединения, был проведён скрининг различных условий (табл. 7). Показано, что при использовании КОН (опыт 1) реакция идет быстрее всего, однако происходит гидролиз сложноэфирной группы и основным продуктом реакции после нейтрализации является кислота **C**.

Таблица 7. Оптимизация реакции Яппа–Клингемана с использованием **57a**.^a



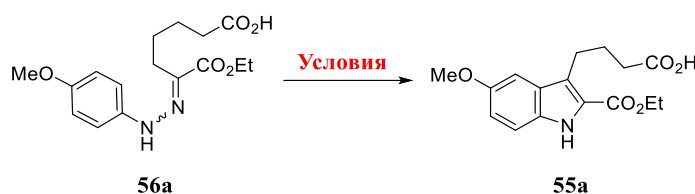
№ опыта	Основание	Время, ч	Конверсия, %	Выход, %			Общий выход (A+B), %
				A	B (56a)	C	
1	КОН	2	97	0	25	48	25
2	Na ₂ HPO ₄	4	90	60	22	0	82
3	Na ₃ PO ₄	2	100	71	21	0	92
4	NaOAc	3.5	90	24	56	0	80
5 ^b	Na ₃ PO ₄	72	100	0	79 ^c	0	79

^aЗагрузка 0.5 ммоль. Все выходы определялись согласно данным ¹H ЯМР. ^bЗагрузка 80 ммоль. ^cВыход на выделенное вещество.

Использование NaH₂PO₄ (опыт 2) или NaOAc (опыт 4) позволяет избежать этого побочного процесса, однако в этих условиях конверсия производного циклогексанона **58** была неполной. Оптимальным основанием для проведения этого процесса являлся Na₃PO₄ (опыт 3). Высокая буферная ёмкость образующего фосфатного буфера позволила удерживать

нейтральный pH среды, что обеспечило полное превращение исходного субстрата при минимизации конкурирующего гидролиза. Таким образом, анилины **57a–c** были превращены в соответствующие гидразоны **56a–c** с выходами 62–79% в декаграммовом масштабе. При этом, с увеличением продолжительности реакции, соединения **A** переходят в соединения **B** с некоторым уменьшением общего выхода. Затем полученные гидразоны **56a–c** были введены в реакцию Фишера с целью получения соответствующих метоксизамещенных индолил-3-масляных кислот **55a–c**. С использованием гидразона **56a** был проведен скрининг различных реагентов и условий для оптимизации протекания этой реакции (табл. 8).

Таблица 8. Оптимизация условий реакции Фишера с использованием **56a**.



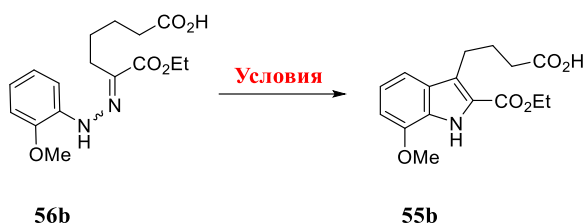
№ опыта	Условия ^a	Выход 55a , % ^b
1	pTsOH·H ₂ O (2 экв), толуол, 100 °С	20
2	HCl-эфир (1 экв), AcOH, 20 °С	37
3	AcOH, 20 °С	Нет реакции
4	ZnCl ₂ (1 экв), AcOH, 80 °С	Нет реакции
5	ZnCl ₂ (1 экв), AcOH, 120 °С	25
6	HCl-эфир (1.5 экв), диоксан, 20 °С	88

^aРеакцию проводили в течение 24 часов на загрузку 0.5 ммоль в 1 мл растворителя. ^bВыход выделенного вещества.

Как показано в опытах 1–5, использование TsOH·H₂O в толуоле, AcOH как в чистом виде, так и с добавками HCl или ZnCl₂, приводило либо к низкой конверсии исходного гидразона, либо к низкому выходу целевого индола. Однако при действии эфирного HCl в диоксане при комнатной температуре (опыт 6) реакция протекала значительно более чисто, и целевой индол **55a** был получен с выходом 88% в декаграммовом масштабе. К сожалению, использование данных условий по отношению к гидrazону **56b**, содержащему орто-метоксигруппу в бензольном кольце, оказалось неудачным. Это было связано с аномальным протеканием реакции Фишера, характерным для орто-замещённых фенилгидразонов.[198] Для решения этой проблемы была проведена дополнительная оптимизация условий реакции Фишера для синтеза индола **55b** (табл. 9).

Первоначально в качестве катализатора была изучена метансульфоновая кислота (MsOH) – сильная кислота Бренстеда с низкой нуклеофильностью (опыты 1–2). Однако ни в мягких (опыт 1), ни в жёстких условиях (опыт 2) конверсии гидразона **56b** не наблюдалось. Аналогично, при действии катионита Амберлист-15 исходный субстрат оставался неизменным.

Таблица 9. Оптимизация условий реакции Фишера для синтеза индола **55b**.

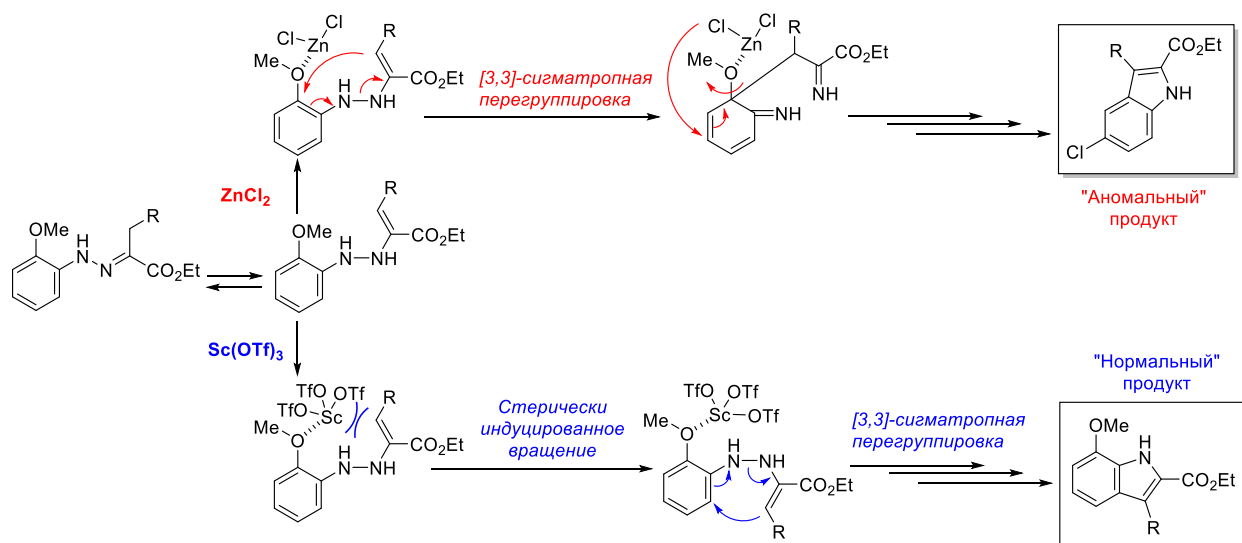


№ опыта	Условия ^a	Выход 55b , %
1	MsOH (1.5 экв), диоксан, 20 °С, 25ч	Нет реакции
2	MsOH (1.5 экв), толуол, 110 °С, 3ч	Нет реакции
3	TfOH (1 экв), диоксан, 20 °С, 25ч	Смесь продуктов
4	AcOH, 115 °С, 18ч	Смесь продуктов
5	Sc(OTf) ₃ (0.5 экв), диоксан, 100 °С, 20ч	53 ^b
6^c	Sc(OTf) ₃ (0.5 экв), диоксан, 100 °С, 144ч	Неполная конверсия 56b
7^d	Sc(OTf)₃ (0.7 экв), диоксан, 100 °С, 17ч	55^b
8^e	Sc(OTf) ₃ (0.75 экв), диоксан, 100 °С, 8ч	46 ^b
9	Pu·HCl (1.2 экв), Pu, 115 °С, 30ч	Нет реакции
10	Амберлист 15 (400 мг на 1 ммоль), толуол, 100 °С, 28ч	Нет реакции

^aРеакцию проводили на загрузку 0.5 ммоль в 1 мл растворителя. ^bВыход на выделенное вещество, полная конверсия **56b**. ^cРеакцию проводили на загрузку 5 ммоль. ^dРеакцию проводили на загрузку 3 ммоль. ^eРеакцию проводили на загрузку 50 ммоль.

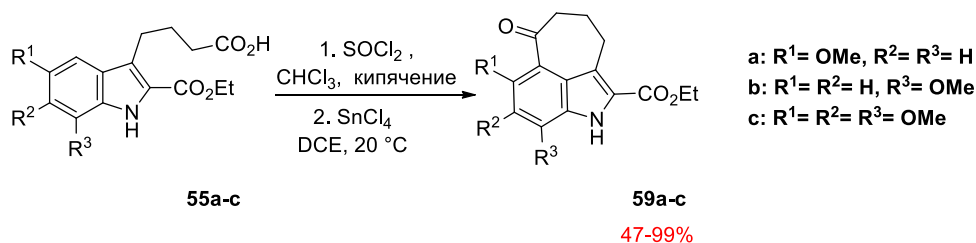
Напротив, обработка более сильной кислотой TfOH (опыт 3) приводила к быстрому разложению гидразона **56b** уже при комнатной температуре с образованием сложной смеси продуктов. Наконец, использование 0.7 экв. Sc(OTf)₃ (опыт 7) оказалось оптимальным для данной реакции и привело к продукту **55b** с выходом 55%. Важно отметить, что в этих условиях не было обнаружено образования других соединений индольного строения. Предполагаемое объяснение наблюдаемой региоселективности при использовании Sc(OTf)₃, а также механизм «аномальной реакции Фишера»[198] при проведении реакции в присутствии ZnCl₂ представлено на схеме 57.

Схема 57. Предполагаемый механизм образования «нормального» продукта Фишера при действии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.



Координация ZnCl_2 с метоксигруппой может способствовать протеканию [3,3]-сигматропной перегруппировки в сторону метоксизамещенного положения ароматического ядра. В дальнейшем координированный хлорид-анион может участвовать во внутримолекулярном нуклеофильном замещении, приводящем к отщеплению метоксигруппы и образованию «аномального» индольного продукта Фишера. Напротив, координация с метоксигруппой объёмного $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ направляет [3,3]-сигматропную перегруппировку в менее стерически затруднённое положение ароматического кольца, а низкая нуклеофильность трифлат анионов OTf^- препятствует их участию в реакциях нуклеофильного замещения, что в конечном итоге приводит к образованию «нормального» продукта реакции Фишера.

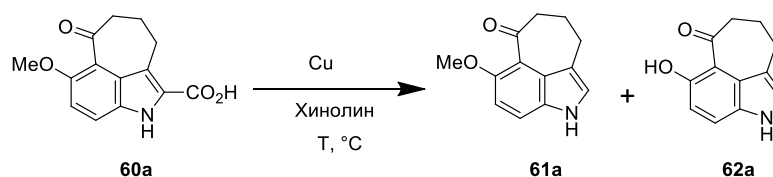
Схема 58. Получение трициклических производных индола **59a-c**.



После получения исходных метоксизамещенных индолил-3-масляных кислот **55a-c** было осуществлено построение аннелированного семичленного цикла посредством внутримолекулярной реакции Фриделя–Крафтса.

Обработка соединений **55a–c** SOCl_2 приводила к образованию соответствующих ацилхлоридов, которые далее подвергались внутримолекулярной циклизации в присутствии SnCl_4 с образованием аннелированных индолов **59a–c** с хорошими и высокими выходами (47–99%) в декаграммовом масштабе (схема 58). Затем, получив аннелированные индолы **59a–c**, мы провели гидролиз сложного эфира **59a** с получением соответствующей кислоты **60a** и изучили процесс ее декарбоксилирования в присутствии Cu при нагревании в хинолине (табл 10).

Таблица 10. Оптимизация условий реакции декарбоксилирования **60**.^a



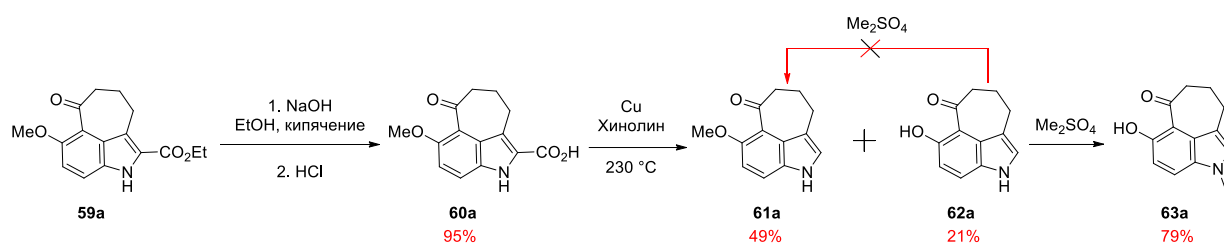
№ опыта	Температура, °C	Время, ч	Конверсия 60a , %	Соотношение 61a:62a
1	150	4	5	100:0
2	160	10	45	77:23
3	170	5	55	82:18
4	180	17	85	90:10
5	180	30	89	83:17
6	190	5	64	81:19
7	190	10	74	72:28
8	230	2.5	81	77:23
9 ^b	230	3.5	97	71:29

^a Реакцию проводили на загрузку 0.5 ммоль в хинолине (1.0 мл), соотношение **61a:62a** было определено согласно данным ^1H ЯМР. ^b**61a** был выделен с выходом 49%, **62a** был выделен с выходом 21%.

Было показано, что реакция начинается при 150 °C и протекает с крайне низкой скоростью (опыт 1). Повышение температуры до 160 °C ускоряет процесс, а максимальная скорость достигается при 230 °C (опыты 2, 9). При этом повышение температуры не только ускоряет декарбоксилирование **60a**, но и способствует протеканию побочной реакции деметилирования образовавшего продукта **61a** до **62a**. Также, при высоких температурах и длительном нагревании наблюдалось частичное разложение продукта декарбоксилирования. Такое поведение кислоты **60a** может быть связано с наличием внутримолекулярной водородной связи между свободной NH-группой индола и карбоксильной функцией, которая осложняет процесс декарбоксилирования. В итоге, оптимальным условием для этой реакции было ее проведение при 230 °C в течение 3.5

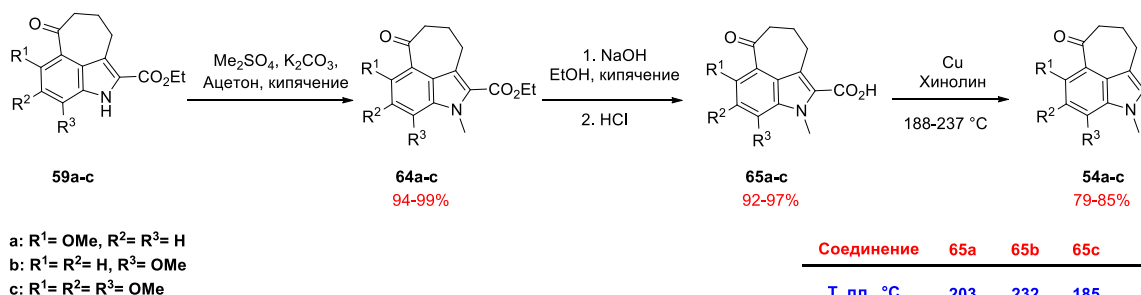
часов, что приводило к образованию смеси целевого продукта **61a** и побочного фенольного соединения **62a** с выходами 49% и 21% соответственно. Попытка метилирования побочного деметилированного продукта **62a** в целевой метоксизамещённый индол **61a** оказалась неудачной – при обработке **62a** Me_2SO_4 (1.2 экв) вместо ожидаемого О-метилированного производного **61a** селективно образовывался N-метилированный продукт **63a**. Такой результат может быть связан с наличием соседней карбонильной группы, которая способна давать внутримолекулярную водородную связь с фенольной ОН-группой, что приводит к снижению её способности к депротонированию (схема 59).

Схема 59. Реакции гидролиза **59a**, декарбоксилирования **60a** и метилирования **62a**.

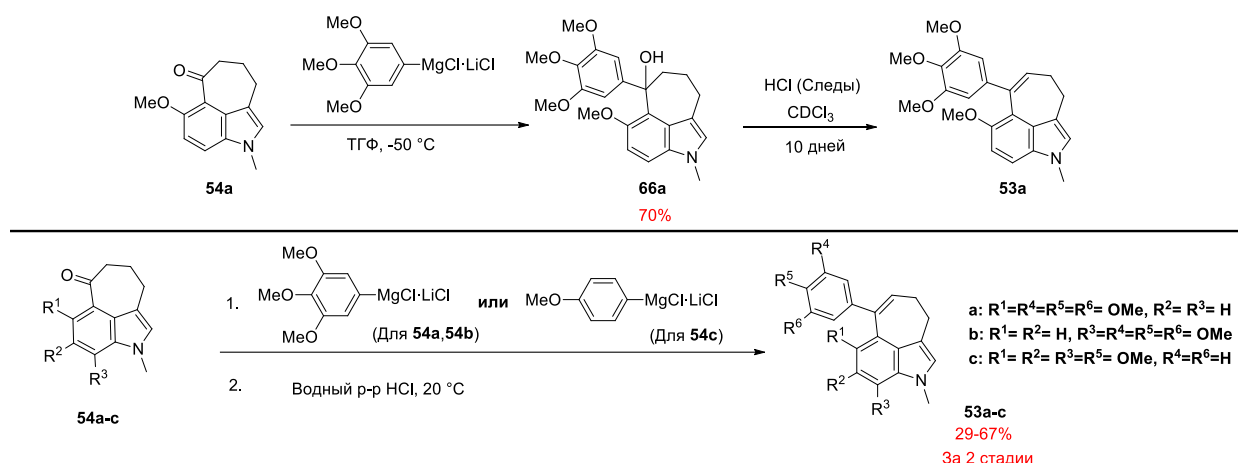


Принимая во внимание полученные результаты, было принято решение предварительно метилировать индолы **59a–c**, а затем полученные N-метилпроизводные **64a–c** вводить в стадию гидролиза с последующим декарбоксилированием. Как и ожидалось, декарбоксилирование N-метилзамещенных кислот **65a–c** проходило легче и трициклические индолы **54a–c** были получены с более высокими выходами (схема 60).

Схема 60. Синтез трициклических индолов **54a–c**.



Также было обнаружено, что процесс декарбоксилирования кислот **65a–c** начинается при температуре их плавления, это позволило подобрать оптимальную температуру для наиболее эффективного протекания реакции. Получив целевые трициклические индолы **54a–c**, содержащие кето-группу, мы продемонстрировали их синтетический потенциал на примере синтеза новых аналогов **KGP156** с фиксированной аминогруппой. (схема 61).

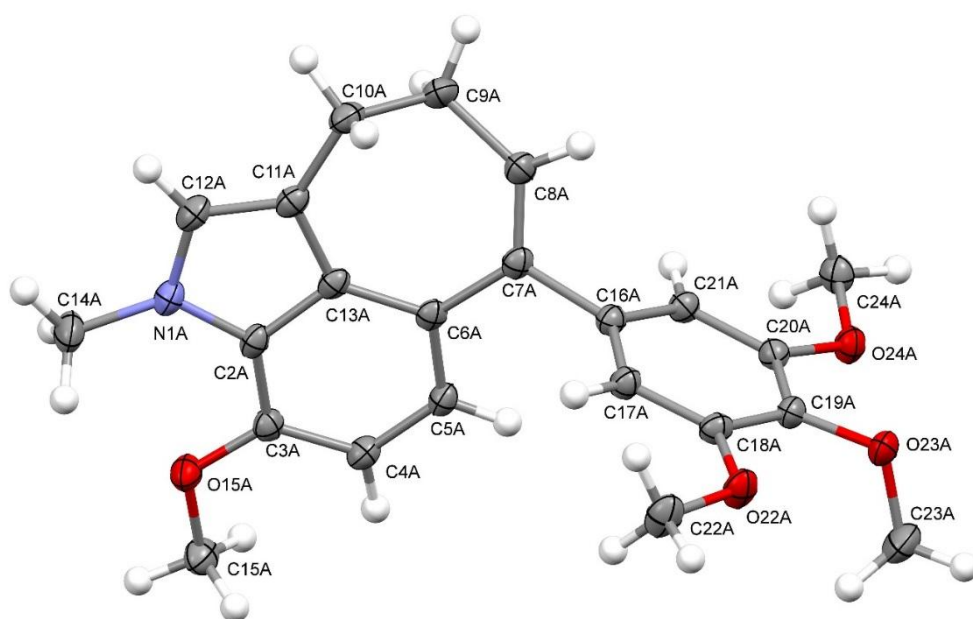
Схема 61. Реакции кетонов **54** с реактивами Гриньяра и дегидратация третичных спиртов.

На примере кетона **54a** было показано, что спирт **66a**, образующийся при присоединении реактива Гриньяра, полученного переметаллированием 3,4,5-триметоксиидбензола **67** под действием *i*-PrMgCl·LiCl, легко подвергается дегидратации с образованием целевого алкена **53a** даже при следовых количествах кислоты в CDCl₃ в ампуле ЯМР. Поэтому в дальнейшем алкены **53a–c** получали без выделения промежуточных спиртов. Таким образом, из кетонов **54a–c** после взаимодействия с реактивами Гриньяра, полученными из 3,4,5-триметоксиидбензола **67** или п-иодоанизола **68**, и *i*-PrMgCl·LiCl при температуре -50°C , были синтезированы промежуточные третичные спирты, а обработка реакционной смеси кислотой приводила к их количественному превращению в алкены **53a–c** с хорошими суммарными выходами.[199] Структура соединения **53b** была установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 17).

Для оценки антипролиферативной активности² соединений **53a–c**, **54a** и **54c**, а также их интермедиатов **60a**, **61a**, **63a**, **65a** и **65c** был использован фенотипический тест на эмбрионах морского ежа, позволяющий выявлять соединения, воздействующие на тубулин и дестабилизирующие МТ. Антипролиферативная активность и/или токсичность вышеуказанных соединений оценивалась по их способности ингибировать деление клеток (дробление) после обработки оплодотворённых яйцеклеток. Специфическое изменение подвижности эмбрионов после обработки веществами на стадии вылупившейся бластулы, а именно прекращение прямолинейного плавания у поверхности воды и быстрое вращение (спиннинг) на дне сосуда, свидетельствует о способности веществ дестабилизировать МТ.

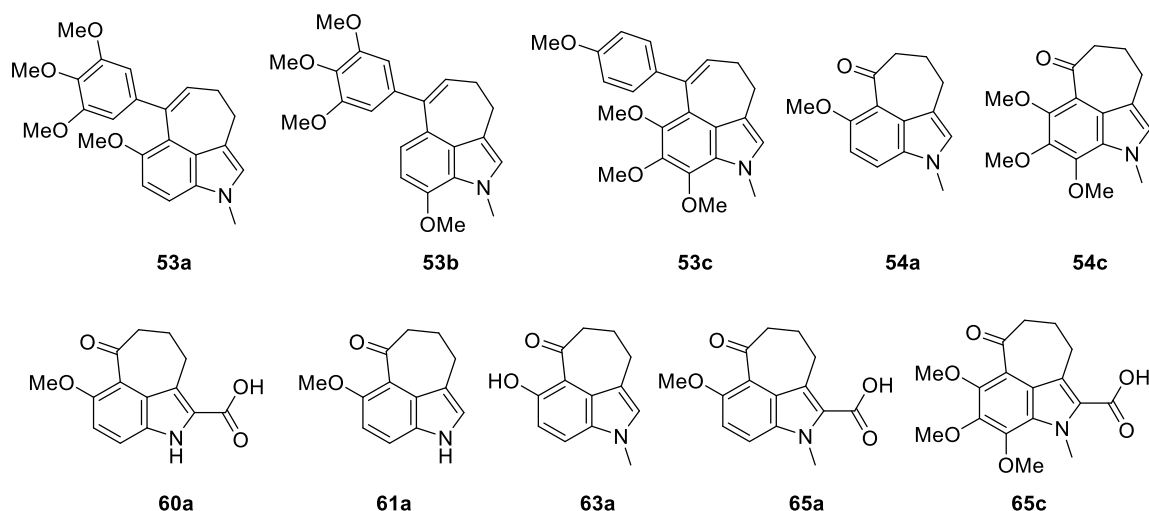
² Данная часть работы выполнена к.б.н. М.Н. Семеновой (лаборатория азотсодержащих соединений (№19) ИОХ РАН) и А.С. Волобуевой (лаборатория экспериментальной вирусологии НИИ Пастера)

Рис. 17



Полученные результаты представлены в таблице 11. В основном соединения не нарушали развитие эмбрионов до концентрации 4–8 μM , за исключением фенола **63a**, вызывавшего замедление развития без видимых изменений морфологии эмбрионов, и соединения **53b**, обладавшего антимиотической активностью в концентрации 0.2 μM . Данное соединение было дополнительно исследовано на стадии вылупившейся бластулы, однако характерного вращения эмбрионов не наблюдалось. Тем не менее можно предположить, что клеточной мишенью соединения **53b** является тубулин, поскольку при полной блокаде дробления яйцеклетки приобретали бугорчатую форму, характерную для дестабилизаторов МТ. Важно отметить, что структура активного соединения **53b** наиболее близка к структуре **KGP156**, а при изменении положения метокси-групп (соединения **53a** и **53c**) наблюдалась потеря активности. Цитотоксичность соединений **53a–c** была также исследована на клетках аденокарциномы легкого человека A549. Показано, что соединения **53a–c** вызывали 50%-е ингибирование роста клеток в концентрации 0.003, 0.026 и 0.08 μM соответственно. Таким образом, предложен простой и легко масштабируемый синтетический подход к трициклическим индольным структурам с аннелированным семичленным циклом.

Таблица 11. Действие **53a–c**, **54a**, **54c**, **60a**, **61a**, **63a**, **65a**, и **65c** на развитие зародышей морского ежа и цитотоксичность **53a–c** на клеточной линии A549.



Соединение	Эффект, наблюдаемый на зародышах морского ежа, ЕС (μM) ^a			CC ₅₀ , A549, μM, 5 суток
	Нарушение дробления	Остановка дробления	Спининг зародышей	
53a	>4	>4	>4	<0.003
53b	0.2	2 (TE) ^b	>4	0.26
53c	>4	>4	>4	0.08
54a, 54c, 61a, 65a	>8	>8	>8	-
60a, 65c	>4	>4	>4	-
63a	4 ^c	>8	>8	-
Винбластин (Sigma)^d	0.1	2	2	0.002

^a Эксперимент с эмбрионами морского ежа проводили согласно ранее описанной методике. [83] Оплодотворённые яйцеклетки и вылупившиеся бластулы инкубировали в присутствии исследуемых соединений при последовательном двукратном снижении концентрации. Дублирующие измерения не выявили различий в значениях эффективной пороговой концентрации (ЕС). ^b ТЕ: бугорчатые яйцеклетки, характерные для действия агентов, дестабилизирующих МТ. ^c Задержка развития на стадиях от дробления до плутеуса. ^d Положительный контроль.

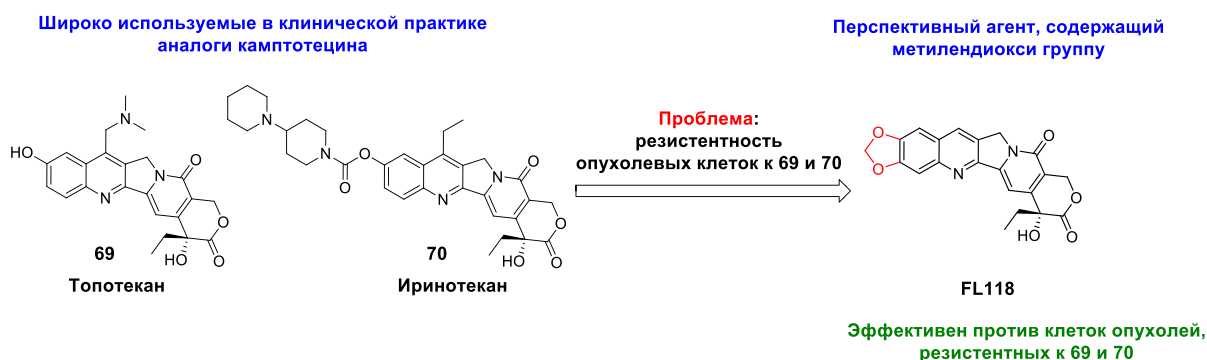
Разработанный метод обеспечивает эффективное построение целевого 3,4-конденсированного индольного каркаса с высоким общим выходом и хорошей воспроизводимостью в масштабе на десятки грамм. На их основе синтезированы производные **53a–c**, выступающие в качестве аналогов цитостатического агента **KGP156**. Полученные соединения **53a–c** продемонстрировали высокую цитостатическую активность, вызывая 50%-е ингибирование роста клеток в диапазоне концентраций 0.003–

0.080 μM в отношении опухолевой клеточной линии A549, что подтверждает перспективность трициклического индольного каркаса для разработки новых биологически активных соединений.

2.4. Синтез производных тетраалкоксихинолинов – строительных блоков для получения аналогов камптотецина

Как уже было отмечено в литературном обзоре (раздел 1.3), топотекан **69** и иринотекан **70** – широко используемые и применяемые в клинической практике аналоги камптотецина, поэтому актуальной проблемой становится врожденная или приобретаемая резистентность к этим препаратам. В этой связи возрастает интерес к созданию новых аналогов камптотецина, обладающих сопоставимой или более высокой противоопухолевой активностью, в том числе в отношении резистентных опухолей. Одним из перспективных представителей этого класса соединений является **FL118**, предложенный в работе (PMC4656756). В отличие от клинически применяемых аналогов камптотецина, **FL118** содержит метилendioксигруппу в ароматической части молекулы и обладает более высокой противоопухолевой активностью, в том числе по отношению клеток опухолей, резистентных к топотекану **69** и иринотекану **70**. [200,201] Поэтому является актуальной разработка новых аналогов камптотецина, содержащих метилendioксигруппу (схема 62).

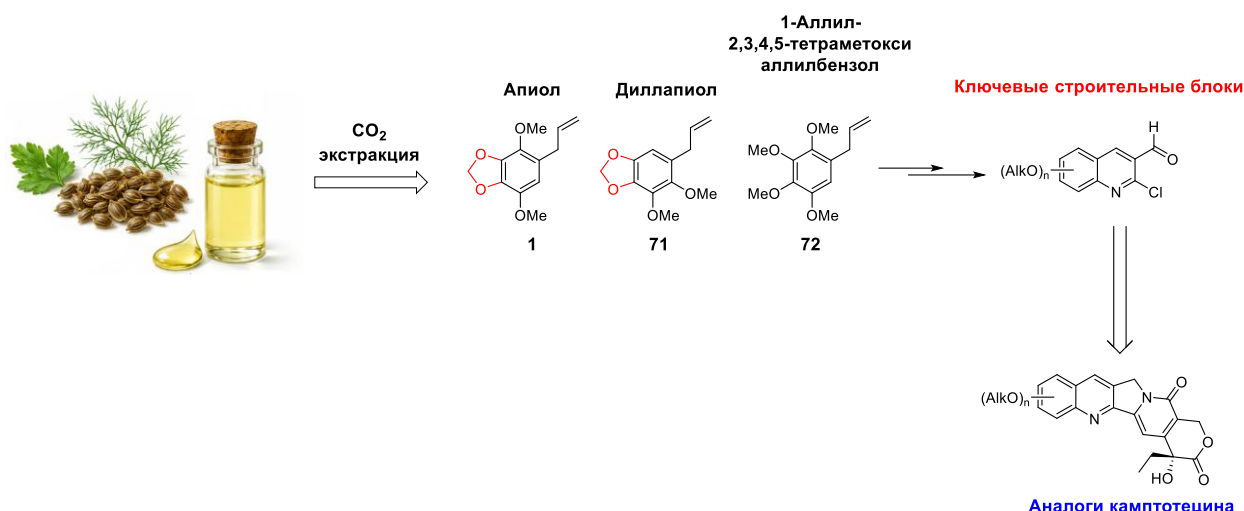
Схема 62. **FL118** – перспективный агент против клеток опухолей, резистентных к **69** и **70**.



Важно отметить, что этот структурный фрагмент содержится в природных фенилпропаноидах – апиоле **1** и диллапиоле **71**, что делает их привлекательными исходными соединениями для синтеза.

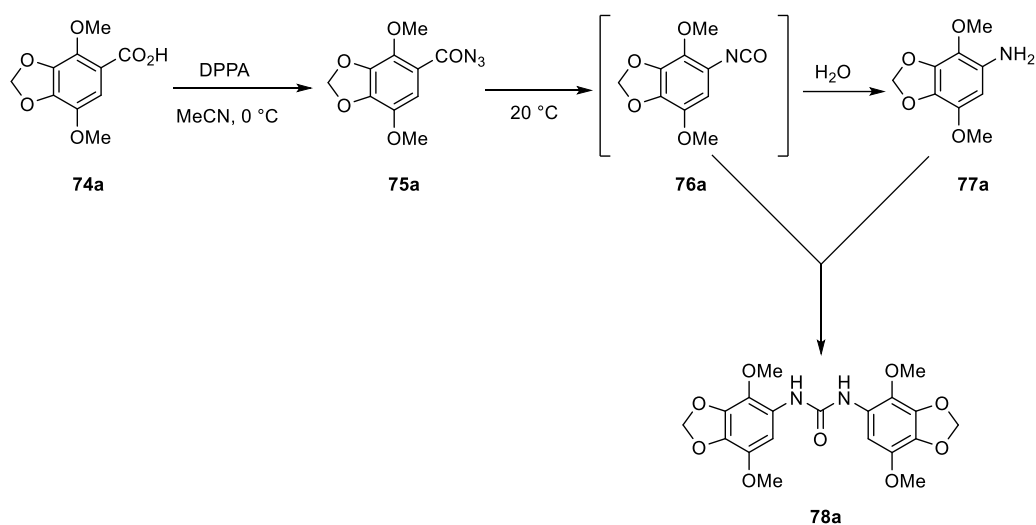
Задачей данной части диссертационной работы была разработка методов получения из доступных растительных вторичных метаболитов – апиола **1**, диллапиола **71** и тетраметоксиаллилбензола **72** замещенных 2-хлор-3-формилхинолинов, являющихся одними из ключевых строительных блоков в синтезе аналогов камптотецина (схема 63). [152,153,202,203]

Схема 63. 2-Хлор-3-формилхинолины, ключевые строительные блоки в синтезе аналогов камптотецина.



В данной работе изучено построение 2-хлор-3-формилхинолинового молекулярного каркаса в результате реакции полиалкоксизамещенных ацетанилидов **73a–c** с реагентом Вильсмейера, генерируемым из DMF и POCl₃. В качестве исходных соединений были использованы полиалкоксibenзойные кислоты **74a–c**, полученные в результате модификации аллильной цепи в соответствующих аллилбензолах **1,71,72**. Для получения ацетанилидов **73a–c** нами разработан новый подход, основанный на one-pot трансформации, включающей перегруппировку Курциуса с последующим ацетилированием уксусным ангидридом.

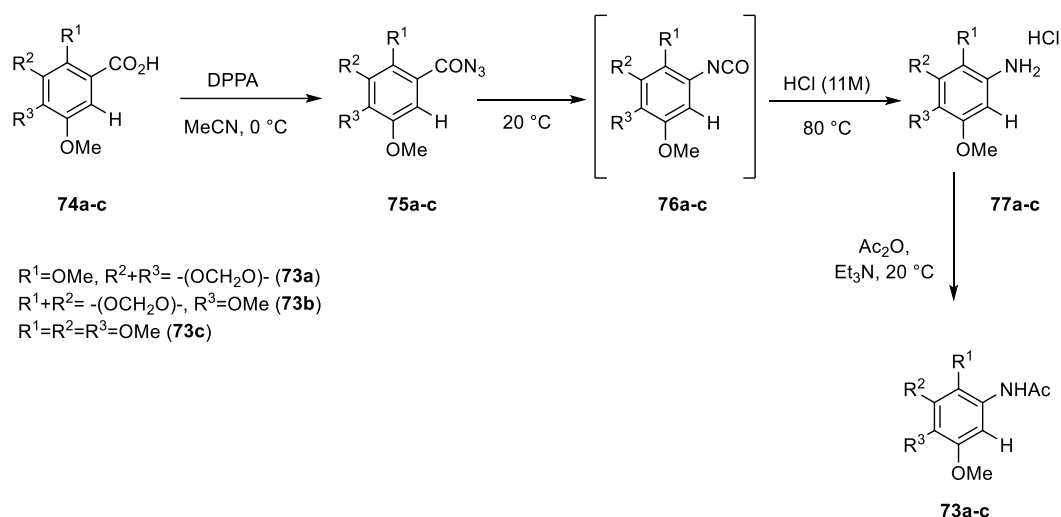
Схема 64. Образование побочного продукта, диарилмочевины **78a**, в синтезе анилина **77a**.



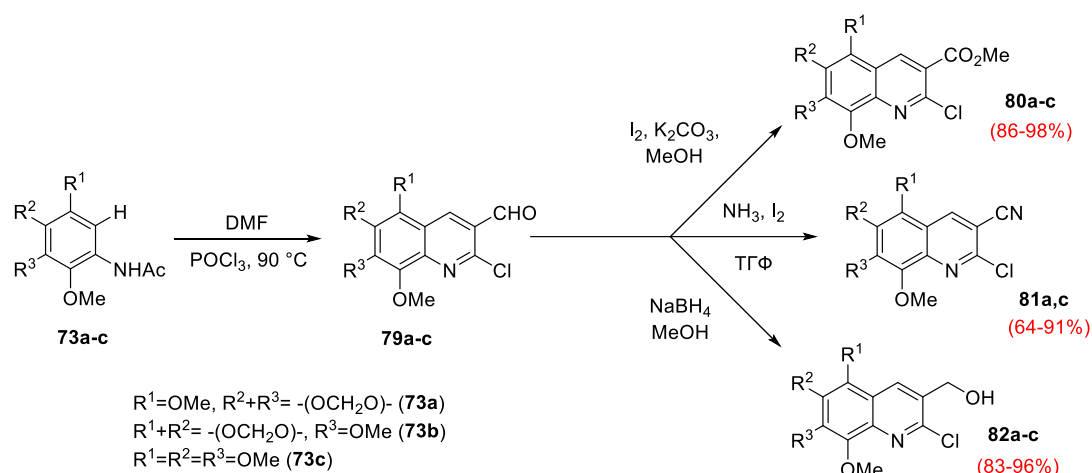
С использованием апиоловой кислоты **74a** в качестве модельного субстрата было показано, что при действии на нее дифенилфосфорилазида (DPPA) при 0 °C образуется ацилазид **75a**,

склонный к быстрой перегруппировке в изоцианат **76a** уже при 15–20 °С. Установлено, что при проведении данной перегруппировки в нейтральной среде образующийся изоцианат частично гидролизуется с образованием соответствующего анилина **77a**. Последний, в свою очередь, реагирует с исходным изоцианатом **76a**, что приводит к формированию побочного продукта – симметричной диарилмочевины **78a** (схема 64). С целью исключения протекания побочных реакций, для серии полиалкоксизамещенных кислот **74a–c** был предложен подход, согласно которому проведение перегруппировки в кислой среде направляло процесс по требуемому пути: гидролиз изоцианатов **76a–c** приводил к образованию гидрохлоридов соответствующих анилинов **77a–c**, что предотвращало их дальнейшее взаимодействие с изоцианатами. Полученные таким образом гидрохлориды анилинов **77a–c** *one-pot* ацетилировались уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина с образованием целевых ацетанилидов **73a–c** (схема 65).

Схема 65. Синтез ацетанилидов **73a–c**.



Затем, действием реагента Вильсмейера–Хаака, генерируемого *in situ* из DMF в избытке POCl_3 , [204] на соответствующие ацетанилиды **73a–c**, были получены ранее не описанные полиалкоксизамещенные 2-хлорхинолин-3-карбальдегиды **79a–c** (Схема 66). Поскольку избыточное содержание алкоксигрупп в ароматическом ядре хинолинов **79a–c** может оказывать значительное влияние на их реакционную способность, по сравнению с незамещенными или менее замещенными аналогами, нами была проведена оценка их реакционной способности, в частности – изучение различных модификаций альдегидной группы (схема 66). Проведенные исследования были направлены на установление того, насколько формильная группа в условиях избыточно донорной ароматической системы сохраняет достаточную реакционную способность для осуществления целевых превращений.

Схема 66. Синтез и реакции 2-хлорхинолин-3-карбальдегидов **79a–c**.

Так, окисление альдегидов **79a–c** иодом в метаноле приводило к образованию метиловых эфиров соответствующих кислот **80a–c** с отличными выходами (86–98%). Аналогично, окисление альдегидов **79a** и **79c** иодом в присутствии NH_3 давало соответствующие нитрилы **81a** (64%) и **81c** (91%). Напротив, в случае альдегида **79b** эту трансформацию осуществить не удалось, что, вероятно, связано с влиянием метилendioкси группы, расположенной в C5-C6 положении хинолинового ядра. Восстановлением альдегидов **79a–c** $NaBH_4$ были получены соответствующие спирты **82a–c** с высокими выходами (86–98%). Схема дальнейших превращений синтезированных спиртов **82a-c**, приводящая к производным камптотецина рассмотрена в разделе 1.4 литературного обзора.

Таким образом, синтезирован ряд полиалкоксизамещенных хинолинов, представляющих собой важные «строительные блоки» для синтеза природных хинолинсодержащих соединений и их аналогов, в том числе аналогов камптотецина.

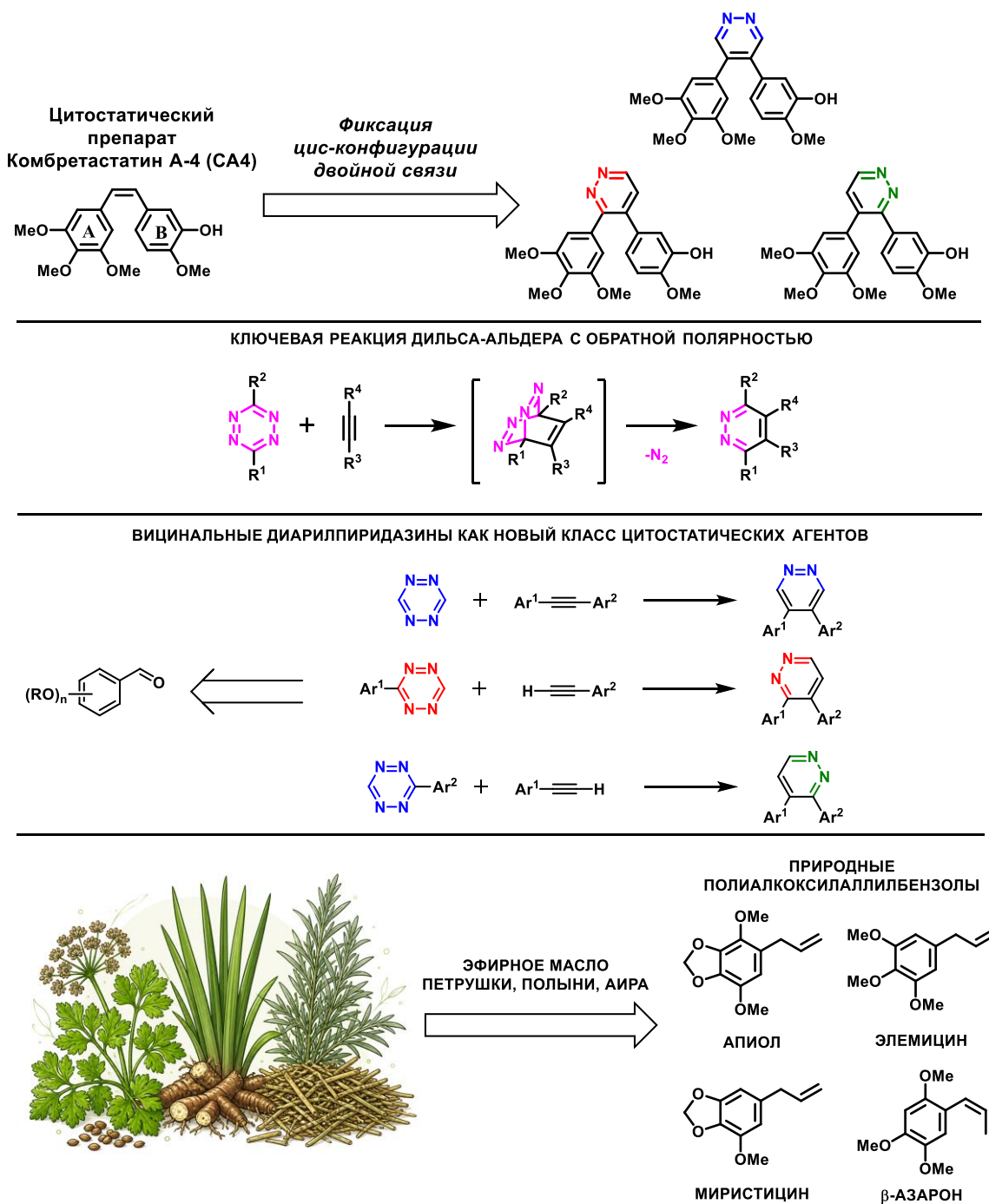
2.5. Вицинальные диарилпиридазины как новый класс цитостатических агентов

Как уже было отмечено, МТ являются одной из наиболее перспективных мишеней для разработки противоопухолевых соединений, поскольку они играют ключевую роль в процессах митоза, включая формирование митотического веретена и расхождение хромосом, а также характеризуются выраженной динамической нестабильностью, необходимой для деления клеток.[205,206] Нарушение процессов полимеризации и деполимеризации белка тубулина, из которого состоят МТ, приводит к остановке клеточного цикла на стадии G2/M и индукции апоптоза опухолевых клеток, что делает МТ важной мишенью противоопухолевой терапии.[207,208] В связи с этим особый интерес представляют низкомолекулярные ингибиторы полимеризации тубулина, среди которых

мы обратили внимание на комбретастатин А4 (СА4), обладающий относительной простой химической структурой и выраженными антимиотическими свойствами. Биологическая активность СА4 обусловлена его связыванием с тубулином в колхициновом сайте[209], что приводит к ингибированию его полимеризации, нарушению динамики и структуры МТ и, как следствие, подавлению деления опухолевых клеток.[210,211] На сегодняшний день получено множество аналогов СА4, в которых модификации подвергается цис-ориентированная двойная связь, соединяющая два ароматических кольца. Цис-конфигурация $C=C$ связи является критически важной для его эффективного связывания с тубулином, тогда как её самопроизвольная изомеризация в термодинамически более стабильный транс-изомер приводит к значительному снижению антитубулиновой активности.[209,212] С целью предотвращения цис–транс–изомеризации предложен ряд подходов, основанных на замене конформационно лабильного этиленового мостика на гетероциклические фрагменты различной природы, что позволило получить аналоги СА4, сохраняющие высокую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека.[83,213-222] Однако соединения, в которых цис-конфигурация зафиксирована посредством *пиридазинового фрагмента*, до сих пор неизвестны и их активность не изучена. Пиридазины (1,2-диазины) представляют собой шестичленные азотсодержащие гетероциклы с двумя соседними атомами азота, проявляющие широкий спектр биологической активности.[223-226] Они обладают уникальными физико-химическими свойствами и высоким противоопухолевым потенциалом, входя в состав многочисленных противоопухолевых препаратов.[227-231] Повышенный дипольный момент, локализация неподелённых электронных пар и наличие двух атомов азота, способных к образованию водородных связей, делают пиридазиновый фрагмент перспективным фармакофором для направленного взаимодействия с активными центрами белков, включая тубулин.[224,232,233]

Таким образом, задачей 5 части диссертационной работы являлись синтез новых аналогов СА4, в которых $C=C$ двойная связь закреплена в цис-конфигурации посредством пиридазинового фрагмента, оценка их цитостатической активности, а также установление взаимосвязи «структура–активность» для полученных соединений. В числе исходных соединений были использованы полиалкоксамещенные бензальдегиды, которые были получены из природных полиалкоксиаллилбензолов, содержащихся в эфирном масле петрушки – апиола, элемицина, миристицина, а также β -азарона, выделенного из аира обыкновенного, по ранее описанному методу.[82]

Схема 67. Дизайн нового класса цитостатических соединений в ряду вицинальных диарилпиридазинов.

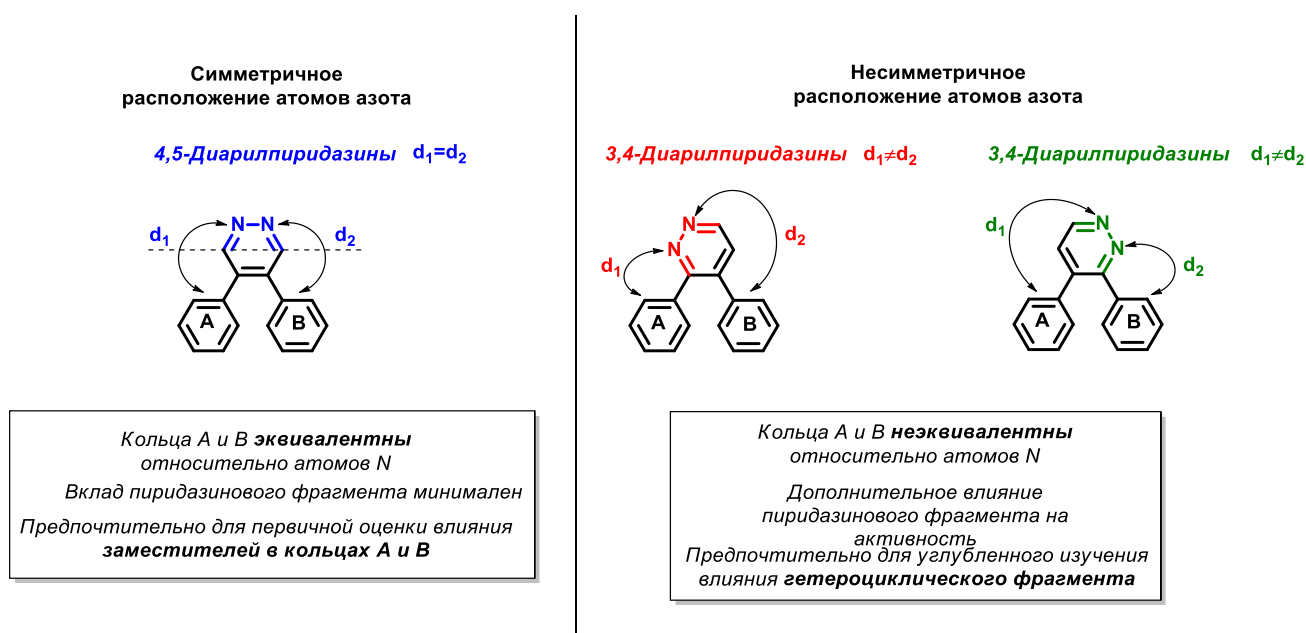


Ключевым взаимодействием в синтезе вицинальных диарилпиридазинов являлась реакция IEDDA между замещенными арил- или диарилацетиленами и замещенным или незамещенным 1,2,4,5-тетразином. Данный подход позволяет целенаправленно задавать структуру продуктов и получать различные изомерные пиридазины за счёт комбинирования исходных «строительных блоков» (схема 67).

2.5.1. Дизайн 4,5-диарилпиридазинов

В качестве первого этапа исследования был выбран синтез и изучение симметричных 4,5-диарилпиридазинов. При таком типе замещения атомы азота пиридазинового фрагмента расположены симметрично относительно А- и В- ароматических колец, что обеспечивает одинаковое пространственное и электронное влияние атомов азота пиридазинового цикла на оба арильных фрагмента. Напротив, в 3,4-диарилпиридазинах взаимное расположение атомов азота и арильных заместителей является несимметричным, вследствие чего допускается дополнительное влияние гетероциклического фрагмента на электронные и пространственные характеристики отдельных ароматических колец. Это существенно усложняет интерпретацию взаимосвязи «структура–активность». Исходя из этого, предполагалось, что использование на первом этапе симметричных 4,5-диарилпиридазинов позволит минимизировать и уравнивать влияние пиридазинового фрагмента на биологическую активность и можно будет сосредоточиться на анализе влияния природы и положения заместителей в ароматических кольцах, аналогичных соответствующим фрагментам СА4.

Рис 18. Сравнение 4,5- и 3,4-диарилпиридазинов.



Кроме того, более простой метод синтеза 4,5-диарилпиридазинов по сравнению с их 3,4-замещёнными аналогами позволил получить разнообразную серию соединений для первичного биологического скрининга (рис. 18).

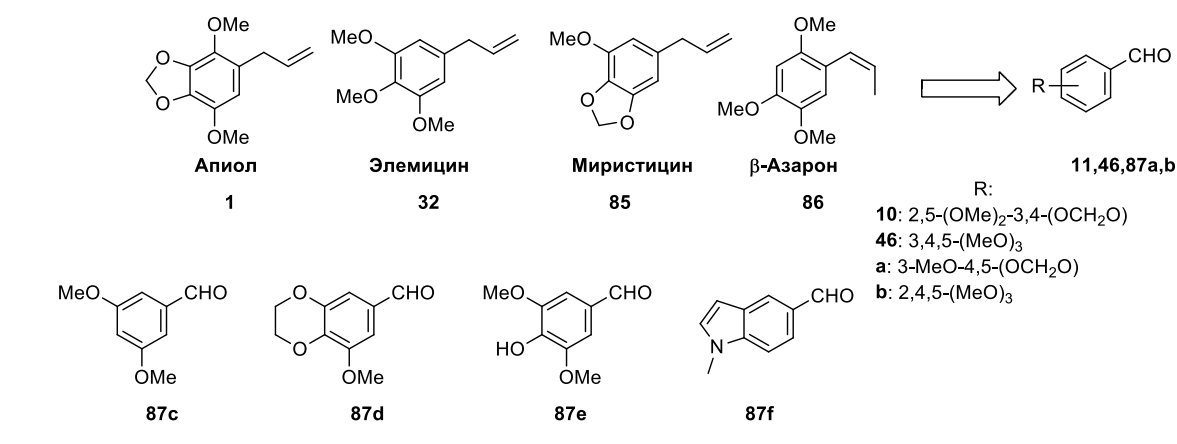
Таким образом, первичная стратегия исследования заключалась в поэтапном переходе от более простой симметричной системы к более сложным несимметричным аналогам с целью

углублённого анализа влияния арильных заместителей и гетероциклического фрагмента на биологическую активность.

2.5.2. Синтез и биологическая активность 4,5-диарилпиридазинов

Существует множество подходов к синтезу диарилзамещённых пиридазинов, однако в настоящей работе был выбран удобный и синтетически привлекательный метод – давно известная реакция Дильса-Альдера (IEDDA) между акцепторным диеном – 1,2,4,5-тетразином **83** и донорными диенофилами – алкинами.[234-238] Такой подход позволяет легко формировать пиридазиновый цикл из синтетически доступных предшественников – полиалкоксизамещённых диарилацетиленов **84** и незамещённого 1,2,4,5-тетразина **83**.

Схема 68. Исходные соединения, используемые в синтезе.

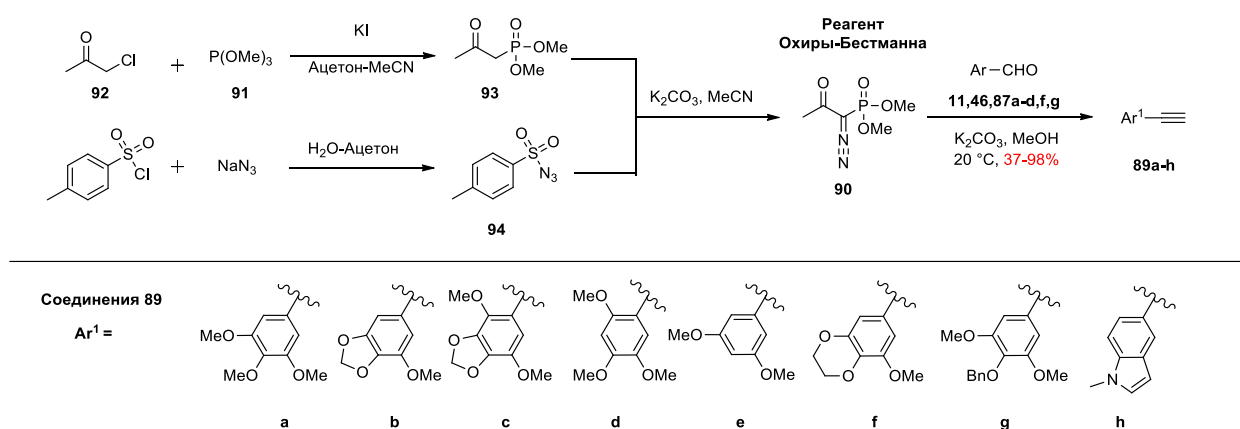


Так, в настоящей работе синтез полиалкоксизамещённых диарилацетиленов **84** был начат с полиалкоксизамещённых бензальдегидов **11,46,87a–g** выбранных в качестве исходных соединений. Бензальдегиды **11,46,87a,87b** были получены ранее описанным способом из природных аллилбензолов (апиола **1**, элемицина **32** и миристицина **85**) [80], а бензальдегид **87b** синтезирован из природного пропенилбензола β-зарона **86**. [239] Соединения **87c–f** являлись коммерчески доступными. Фенольную группу в 3,5-диметокси-4-гидроксибензальдегиде **87e** защищали бензиловым эфиром с получением **87g**. 1,2,4,5-

Тетразин **83** синтезировали по известному методу из формамидинацетата **88** (схема 68).[240]

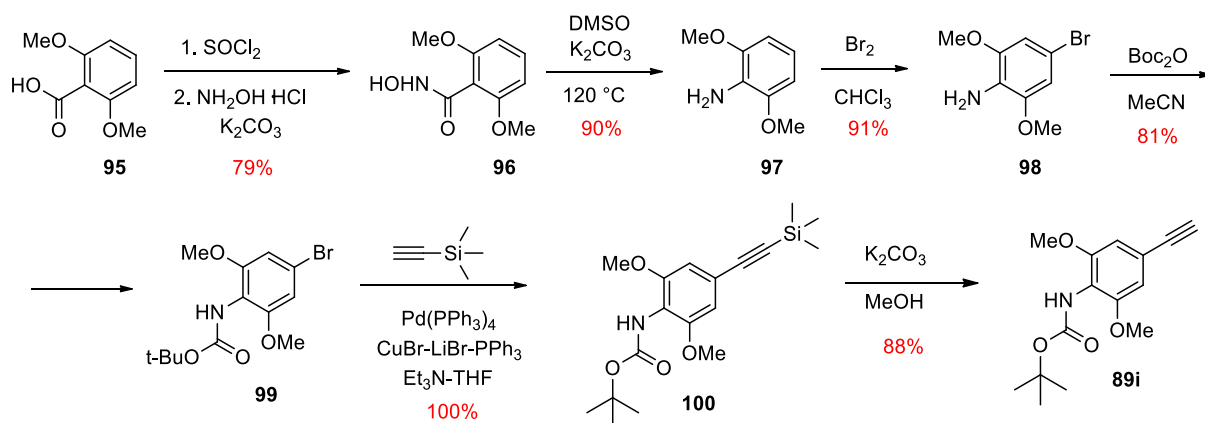
Для получения фенилацетиленов **89a–h** из бензальдегидов **11,46,87a–d,f,g** мы выбрали подход с использованием реагента Охиры–Бестманна **90**. Реагент **90** был получен в результате алкилирования триметилфосфита **91** хлорацетоном **92** с последующей реакцией диазопереноса между фосфонатом **93** и тозилазидом **94**. [241–243] Так, действием **90** на бензальдегиды **11,46,87a–d,f,g** были синтезированы соответствующие фенилацетилены **89a–h** (схема 69).

Схема 69. Синтез арилацетиленов **89a–h** из соответствующих бензальдегидов.



Не все фенилацетилены удалось получить таким способом по причине низкой доступности требуемых бензальдегидов. Так, синтез 3,5-диметокси-4-(N-Вос-защищенного) фенилацетилена **89i** был реализован согласно схеме 70 с использованием коммерчески доступной 2,6-диметоксибензойной кислоты **95** в качестве исходного соединения.

Схема 70. Синтез ацетилена **89i** из 2,6-диметоксибензойной кислоты **95**.

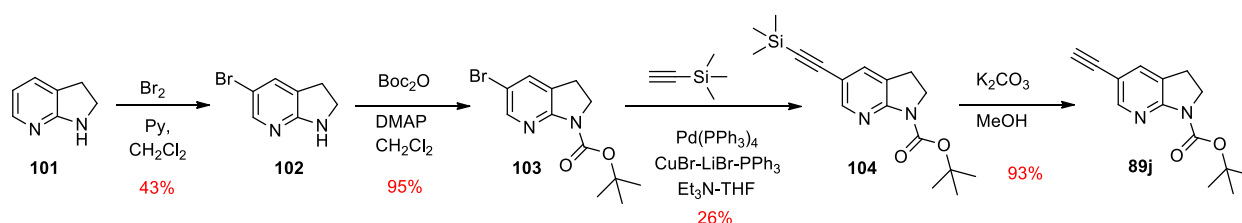


Обработкой **95** $SOCl_2$ с последующим взаимодействием образующегося хлорангидрида с гидроксиламином в присутствии K_2CO_3 была получена гидроксамовая кислота **96**. В

результате перегруппировки Лоссена из гидроксамовой кислоты **96** был получен анилин **97**, бромирование которого приводило к образованию броманилина **98**. Затем, аминогруппа в **98** была защищена с использованием Boc_2O с получением N- Boc -защищенного броманилина **99**. На следующей стадии соединение **99** вводили в реакцию Соногаширы с триметилсилилацетиленом в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-CuBr-LiBr-PPh}_3$ и триэтиламина с образованием ацетилена **100**. Заключительной стадией являлось удаление триметилсилильной защитной группы действием K_2CO_3 в метаноле, в результате чего был получен фенилацетилен **89i**. Общий выход целевого соединения **89i** за семь стадий, начиная с кислоты **95**, составил 46%.

N- Boc -5-этинил-7-азаиндолин **89j** получали согласно схеме 71 из коммерчески доступного азаиндолина **101**. Так, бромированием **101** было получено бромпроизводное **102**, аминогруппу в котором также защищали Boc -защитной группой с образованием **103**. Затем в условиях реакции Соногаширы между **103** и триметилсилилацетиленом был получен ацетилен **104**. Наконец, снятием триметилсилильной защитной группы действием K_2CO_3 в метаноле был синтезирован целевой арилацетилен **89j** (схема 71).

Схема 71. Синтез N- Boc -5-этинил-7-азаиндолина **89j**.

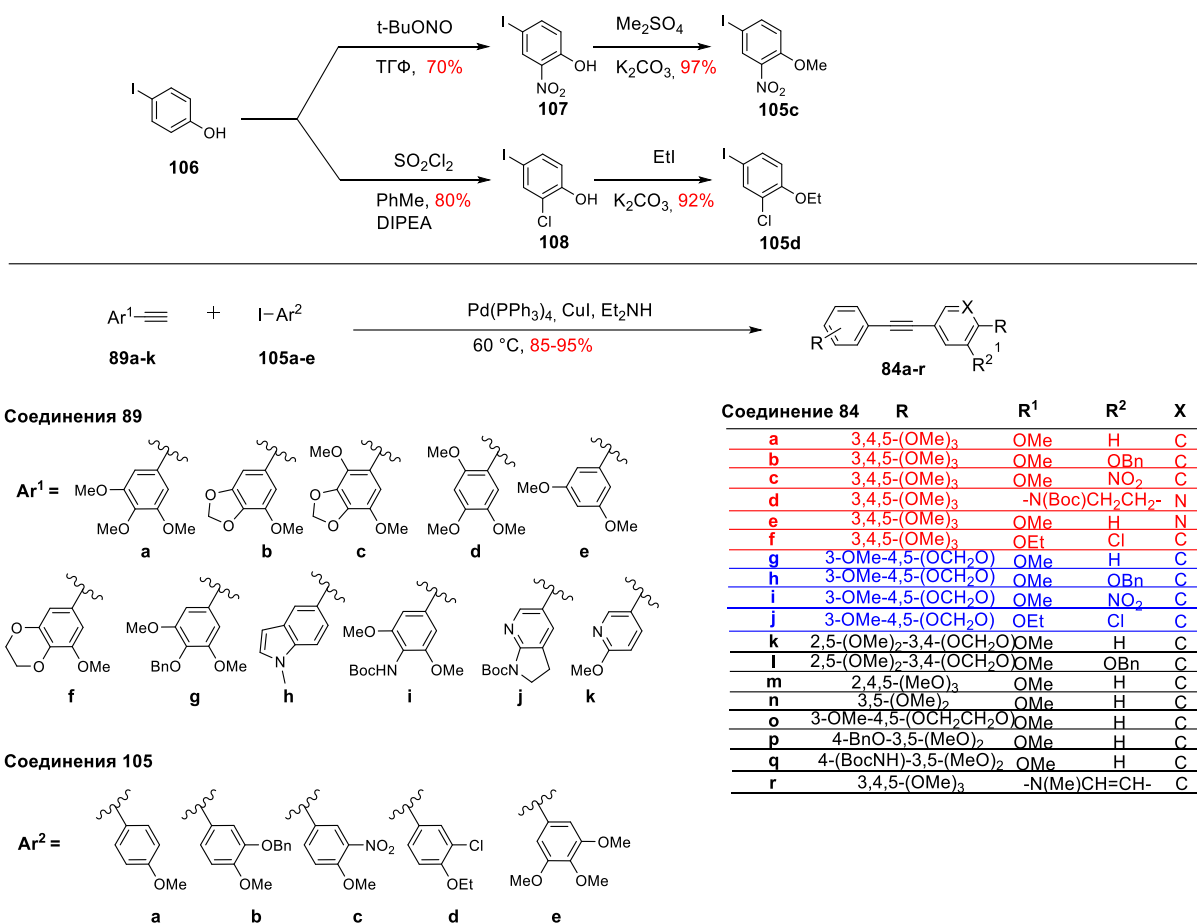


2-Метокси-5-этилпиридин **89k** был синтезирован по методу, описанному в работе [244] из коммерчески доступного 5-бром-2-метоксипиридина **97**.

Затем, синтезированные фенилацетилены **89a–k** вводили в реакцию кросс-сочетания Соногаширы с замещенными иodobензолами **105a–e**, что приводило к образованию диарилацетиленов **84a–r** (схема 72). Для данной реакции 2-нитро-4-иоданизол **105c** и 2-хлор-4-иодифенетол **105d** были синтезированы из 4-иодифенола **106**, посредством обработки **106** $t\text{-BuONO}$ или SO_2Cl_2 с образованием нитро- или хлорпроизводных **107** или **108**, соответственно. Последующее алкилирование свободной OH -группы в **107** и **108** диметилсульфатом или этилиодидом приводило к образованию метокси- и этоксипроизводных **105c** и **105d**, соответственно (схема 72). 2-Бензилокси-4-иоданизол **105b** и 3,4,5-триметоксиидбензол **105e** были ранее получены в лаборатории, а 4-иоданизол **105a** являлся коммерчески доступным. Следует отметить, что применить данный подход

для синтеза 4,5-диарилпиридазинов, содержащих индольный фрагмент, не удалось. Согласно литературным данным[245], индол способен вступать в реакцию с 1,2,4,5-тетразином по связи C2–C3.

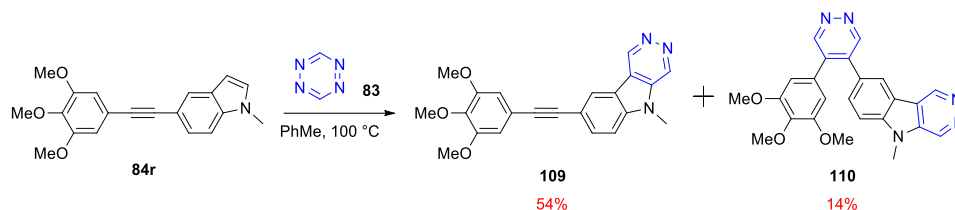
Схема 72. Общая схема синтеза диарилацетиленов **84a-r**.



Действительно, как показано на схеме 73 при взаимодействии содержащего индол диарилацетилена **84r** с 1,2,4,5-тетразином **83** были выделены продукты циклоприсоединения по связи C2–C3 индольного ядра как с незатронутой **109**, так и с прореагировавшей ацетиленовой связью **110** с выходами 54% и 14%, соответственно. Из этого следует что первоначально 1,2,4,5-тетразин реагирует с C2–C3-связью индольного фрагмента, вследствие чего образование целевого 4,5-диарилпиридазина становится невозможным.

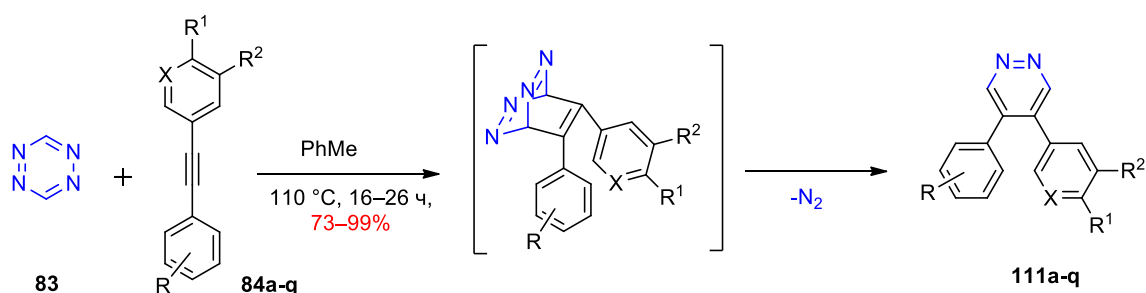
Для остальных синтезированных диарилацетиленов реакция Дильса–Альдера с 1,2,4,5-тетразином протекала успешно. Так, в результате взаимодействия диарилацетиленов **84a–q** и 1,2,4,5-тетразином **83** были получены диарилпиридазины **111a–q**.

Схема 73. Взаимодействие диарилацетилена **84r** с 1,2,4,5-тетразином **83** по связи C2–C3 индольного ядра.



Реакция протекала гладко и с минимальным образованием побочных продуктов при нагревании в толуоле, что позволило выделить **111a–q** с высокими (73–99%) выходами (схема 74).

Схема 74. Общая схема реакции IEDDA между диарилацетиленами **84a–q** и тетразином **83**.

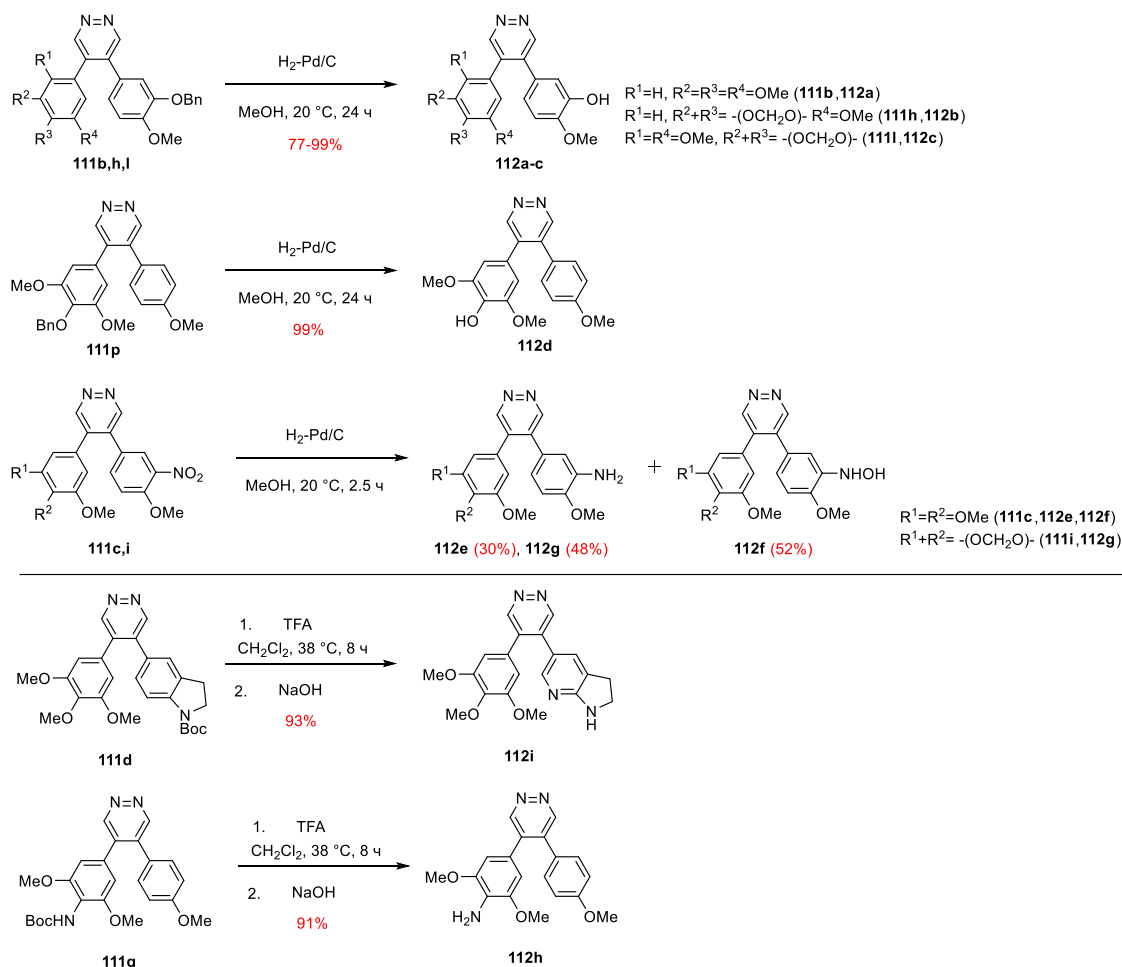


Соединение 111	R	R ¹	R ²	X	Выход %
a	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	H	C	89
b	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	OBn	C	73
c	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	NO ₂	C	81
d	3,4,5-(OMe) ₃	-N(Boc)CH ₂ CH ₂ -	N	N	82
e	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	H	N	88
f	3,4,5-(OMe) ₃	OEt	Cl	C	84
g	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OMe	H	C	95
h	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OMe	OBn	C	95
i	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OMe	NO ₂	C	92
j	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OEt	Cl	C	82
k	2,5-(OMe) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)	OMe	H	C	99
l	2,5-(OMe) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)	OMe	OBn	C	96
m	2,4,5-(OMe) ₃	OMe	H	C	94
n	3,5-(OMe) ₂	OMe	H	C	96
o	3-OMe-4,5-(OCH ₂ CH ₂ O)	OMe	H	C	97
p	4-BnO-3,5-(OMe) ₂	OMe	H	C	97
q	4-(BocNH)-3,5-(OMe) ₂	OMe	H	C	91

Пиридазины, содержащие бензилоксигруппы **111b,h,l,p** и нитрогруппы **111c,i**, подвергали каталитическому гидрированию с образованием соответствующих фенольных производных **112a–d**, при этом восстановление нитрогруппы в пиридазине **111c** приводило к формированию как амина **112e**, так и гидроксилamina **112f**, а в случае гидрирования пиридазина **111i** было выделено лишь аминопроводное **112g**. А Вос-защитную группу в

соединениях **111d,q** удаляли действием CF_3COOH в CH_2Cl_2 с образованием аминопроводных **112h,i** (схема 75).

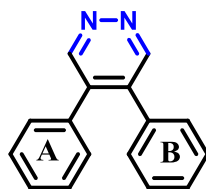
Схема 75. Снятие защитных групп с защищенных пиридазинов.



Антимитотическая активность полученной серии 4,5-диарилпиридазинов **111a,d-g,j,k,m-o,q** и **112a-i** с широкой вариацией заместителей в арильных кольцах, была исследована на на модели зародышей морского ежа и трех линиях опухолевых клеток человека. Результаты биологических исследований представлены в таблице 12³. Было обнаружено, что данные, полученные на модели зародышей морского ежа и опухолевых клеточных линиях, хорошо согласовывались между собой. Поэтому дальнейший анализ взаимосвязи «структура–активность» проводили преимущественно на основании данных, полученных на зародышах морского ежа, поскольку эта тест-модель предоставляет информацию о механизме действия веществ, а именно, способности дестабилизировать МТ.

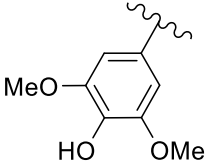
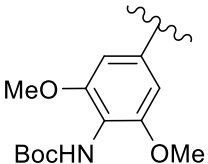
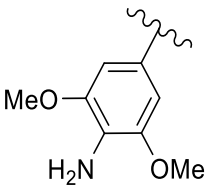
³Данная часть работы выполнена к.б.н. М.Н. Семеновой (лаборатория азотсодержащих соединений (№19) ИОХ РАН) и к.б.н. Р.Н. Чупровым-Нетоциным (лаборатория персонализированной химио-лучевой терапии ИББ МФТИ)

Таблица 12. Действие **111a-q** на развитие зародышей морского ежа и цитотоксичность на клеточных линиях MCF7A, HT29, H1299.



Соединение	Структура					Эффективная концентрация (ЕС, μM)			Цитотоксичность, IC_{50} μM		
	Кольцо А	Кольцо В	X	R ¹	R ²	Нарушение дробления	Остановка дробления	Спиннинг зародышей	MCF7A	HT29	H1299
111a			C	OMe	H	0.1	2 (TE)	>5	0.54±0.13	0.43±0.15	0.65±0.09
112a			C	OMe	OH	0.1	1	4	0.21± 0.06	3.26±0.05	0.27±0.04
111c			C	OMe	NO ₂	>4	>4	>4	>50	>50	>50
112e			C	OMe	NH ₂	0.02	0.2	1	0.10 ± 0.08	0.12±0.05	0.07±0.08
112f			C	OMe	NHOH	0.2	1 (TE)	>4	0.64 ± 0.23	0.29±0.08	0.39±0.14
112i			N	-NHCH ₂ CH ₂ -		>4	>4	>4	>50	>50	>50
111e			N	OMe	H	2	>4	>4	0.73±0.11	2.07±0.34	1.73±0.53
111f			C	OEt	Cl	0.05	0.5; 0.2 обратно	2	0.67±0.12	0.81±0.13	0.41±0.04

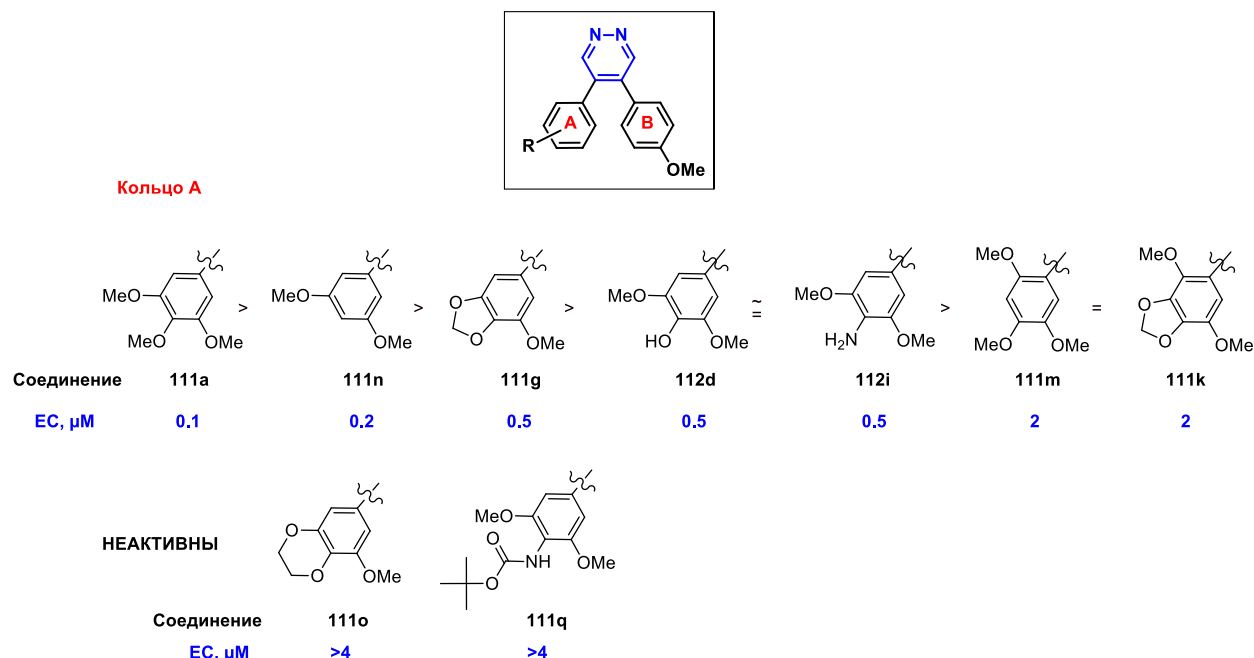
111g			C	OMe	H	0.5	4 (TE)	>4	>50	37.54±4.6	>50
112b			C	OMe	OH	0.2	2 (TE)	>5	ND (~5.9)	13.2±2.08	6.73±1.94
112g			C	OMe	NH ₂	0.1	1 (TE); 0.5 обратимо	>4	3.14±0.5	5.35±1.31	3.46±0.07
111j			C	OEt	Cl	1	4 обратимо	>4	>50	>50	>50
111k			C	OMe	H	2	>4	>4	9.55 ± 1.53	11.46±0.78	13.45±1.73
112c			C	OMe	OH	1	>4	>4	13.07± 1.17	46.21± 3.24	20.54± 3.73
111m						2	>4	>4	7.1± 0.82	10.44±2.38	6.70±1.06
111n						0.2	2 (TE)	>4	1.68±0.09	5.5±1.9	3.6±0.8
111o						>4	>4	>4	>50	>50	>50

112d						0.5	4 (TE)	>4	3.34 ± 0.41	14.9 ± 1.3	6.96 ± 1.41
111q						>4	>4	>4	>50	>50	>50
112i						0.5	>4	>5	3.37 ± 0.85	8.03 ± 1.54	7.2 ± 1.1

Анализ антимиотической активности 4,5-диарилпиридазинов **111a,d–g,j,k,m–o,q** и **112a–i** (табл. 12) выявил зависимость взаимосвязи «структура–активность» от природы и положения заместителей в ароматических кольцах А и В. Симметричное расположение атомов азота в 4,5-замещённом пиридазиновом цикле позволило оценить влияние заместителей в кольцах А и В на биологическую активность соединений..

Как показано на рис. 19, при фиксированном 4-метоксифенильном заместителе в кольце В наибольшая антимиотическая активность наблюдалась для соединения **111a**, содержащего 3,4,5-триметоксифенильный фрагмент в кольце А. Замена данного фрагмента на 3,5-диметоксифенильный (соед. **111n**), миристициновый (соед. **111g**) или 3,5-диметокси-4-гидроксифенильный (соед. **112d**) приводила к снижению активности, однако такие модификации оставались допустимыми. В то же время существенное снижение активности наблюдалось для соединений, содержащих 2,4,5-триметоксифенильный (**111m**) и апиоловый фрагменты (**111k**). Соединения, включающие 3-метокси-4,5-этилендиоксифенильный (**111o**) и 3,5-диметокси-4-(Вос-амино)фенильный (**111q**) заместители, оказались неактивными. Таким образом, дальнейшее использование этих фрагментов в синтезе других серий изомерных пиридазинов не имело смысла.

Рис. 19



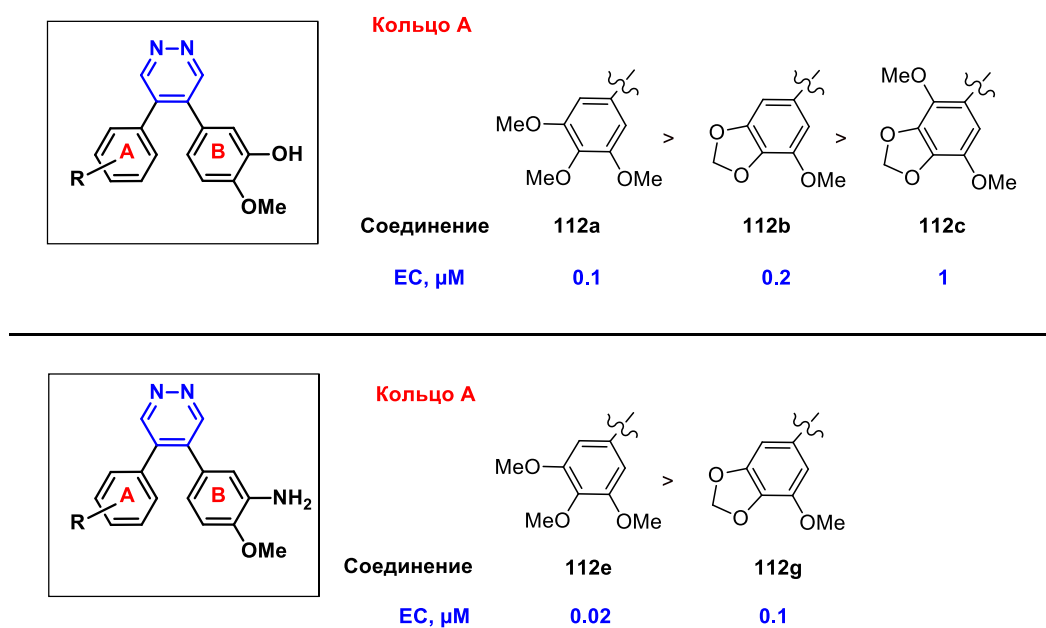
Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений, кроме производного миристицина (**111g**).

В совокупности можно заключить, что наиболее благоприятным заместителем в кольце А является 3,4,5-триметоксифенильный фрагмент. Удаление или замена метоксигруппы в

положении 4 приводила к снижению антимитотической антитубулиновой активности, однако в ряде случаев (3,5-диметокси-, миристициновый и 3,5-диметокси-4-гидроксифенильный фрагменты) такая модификация оставалась допустимой. Напротив, изменение характера замещения ароматического кольца, наблюдающееся у 2,4,5-триметоксифенильного, апиолового, 3-метокси-4,5-этилендиоксифенильного фрагментов, сопровождается существенным снижением или полной потерей активности.

Аналогичная закономерность наблюдалась и при фиксированных 4-метокси-3-гидроксифенильном и 4-метокси-3-аминофенильном фрагментах в кольце В (рис. 20). Наиболее активными оставались соединения с 3,4,5-триметоксифенильным заместителем в кольце А, введение миристицинового фрагмента приводило к незначительному снижению активности, тогда как замена на апиоловый сопровождалась её значительным падением.

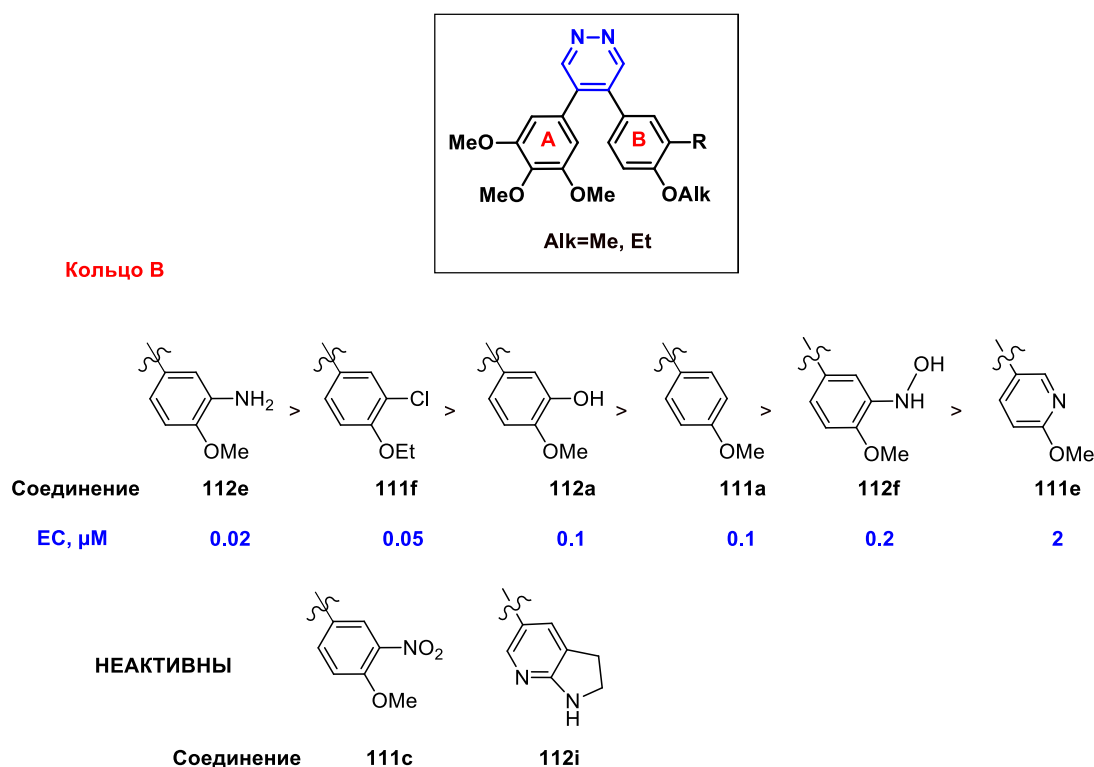
Рис. 20



Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений.

При исследовании соединений с 3,4,5-триметоксифенильным заместителем в кольце А и различными заместителями в кольце В (рис. 21) было установлено, что антимитотическая антитубулиновая активность соединений с 4-алкокси-3-замещённым фенильным фрагментом существенно зависит от природы заместителя в 3-положении и изменяется в ряду: $\text{NH}_2 > \text{Cl} > \text{OH} > \text{H}$. Введение гетероциклического заместителя вместо замещённого фенильного фрагмента приводило к резкому снижению или полной потере активности.

Рис. 21



Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений.

Таким образом, наибольшая активность наблюдалась при введении аминогруппы в 3-положение (соединение **112e**), тогда как использование галогена (соединение **111f**) или ОН-группы (соединение **112a**) давало несколько меньший, но всё ещё высокий уровень активности. Напротив, введение электроноакцепторной нитрогруппы в 3-положение (соединение **111c**) или замена фенильного фрагмента на гетероциклический (соединения **111e,i**) приводила к существенному ослаблению антимитотических свойств.

Важно подчеркнуть, что несмотря на наблюдаемое снижение активности в ряду 4,5-диарилпиридазинов, содержащих гетероциклический фрагмент, нельзя исключать, что в случае 3,4-замещённых аналогов, где кольца А и В становятся неэквивалентными вследствие несимметричного расположения атомов азота в пиридазиновом цикле, введение гетероциклического заместителя может оказывать иное влияние на биологическую активность.

В итоге была установлена закономерность влияния арильных заместителей на антимитотическую активность симметричных 4,5-диарилпиридазинов. Ключевую роль играла природа кольца А: оптимальным являлся 3,4,5-триметоксифенильный фрагмент, тогда как 3,5-диметокси- и миристициновый заместители обеспечивали несколько

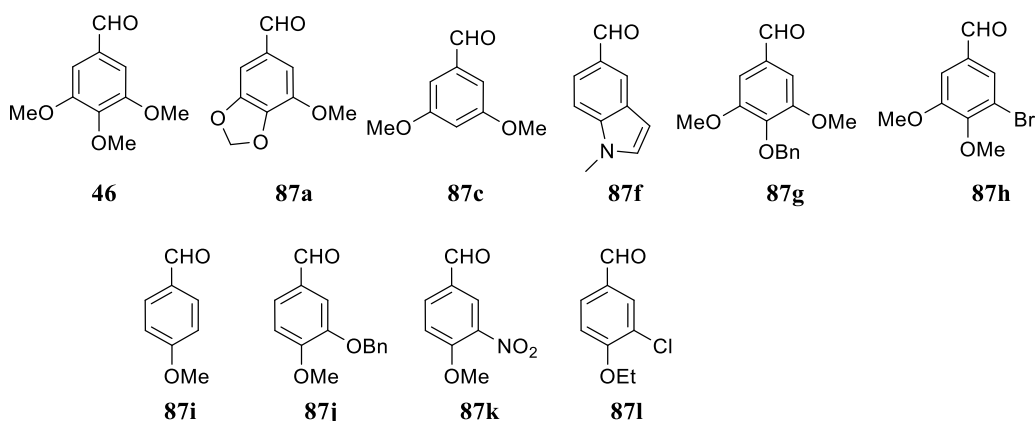
меньшую, но всё ещё высокую активность, которая существенно снижалась при дальнейшей модификации кольца А. Кольцо В характеризовалось большей вариабельностью: наиболее предпочтителен 4-метокси-3-аминофенильный фрагмент, при этом замена 3-NH₂ на 3-OH допустима. Введение электроноакцепторных заместителей или замена фенильного фрагмента на гетероциклический существенно снижала активность. В симметричной серии вклад пиридазинового ядра в активность минимизирован вследствие эквивалентного расположения его атомов азота относительно колец А и В. Поэтому для оценки роли диазинового фрагмента исследование было продолжено на 3,4-диарилпиридазинах, в которых арильные заместители занимают неэквивалентные положения относительно атомов азота.

2.5.3. Синтез и биологическая активность 3,4-диарилпиридазинов

2.5.3.1 Синтез и биологическая активность 3,4-диарилпиридазинов, в которых оба атома азота пиридазинового цикла находятся рядом с кольцом А

Для получения несимметричных 3,4-диарилпиридазинов был выбран подход, также основанный на реакции IEDDA. Однако в качестве акцепторных диенов были использованы замещенные арилтетразины **113**, получаемые из соответствующих бензонитрилов **114**, а в качестве донорных диенофилов – замещенные арилацетилены **89**. Исходными соединениями для синтеза полиалкоксизамещенных арилацетиленов **89** и бензонитрилов **114** были соответствующие ароматические бензальдегиды **46,87a,c,f-l**, как синтетические, так и получаемые из растительных полиалкоксиаллилбензолов (рис. 22).

Рис. 22.

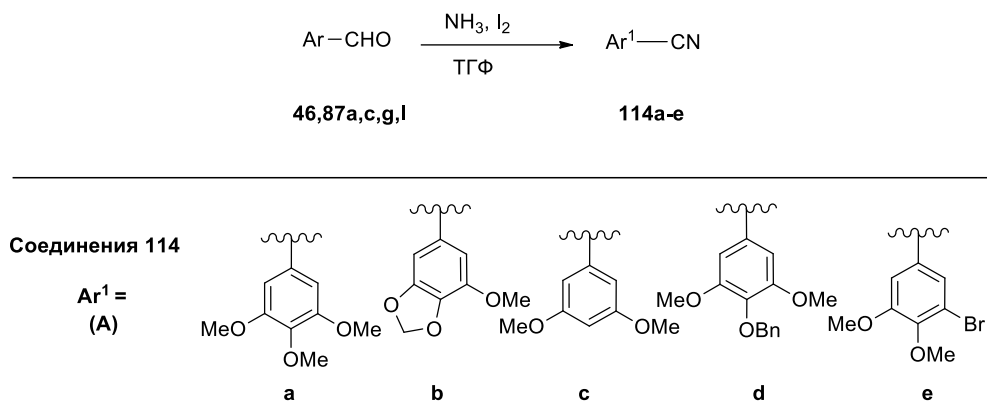


Первоначально было решено синтезировать 3,4-диарилпиридазины, в которых диазиновый фрагмент будет находиться рядом с кольцом А. Для это требовалось получить арилтетразины, в которых заместители в ароматическом ядре будут соответствовать

заместителям в кольце А и арилацетилены, в которых заместители в ароматическом ядре будут соответствовать заместителям в кольце В.

Так, в результате обработки бензальдегидов **46,87a,c,g,l** водным аммиаком с последующим окислением образующихся *in situ* иминов иодом были получены бензонитрилы **114a-e** (схема 76).

Схема 76. Синтез бензонитрилов **114a-e** из соответствующих бензальдегидов.

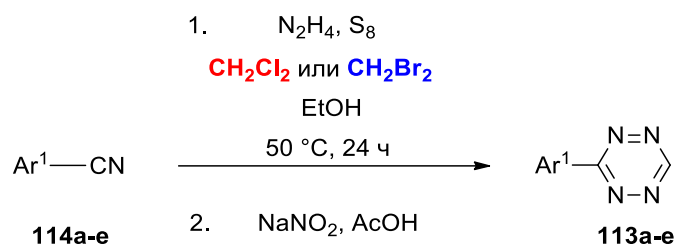


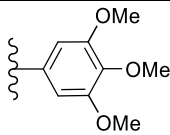
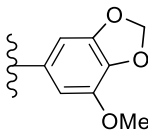
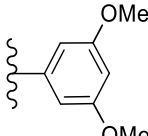
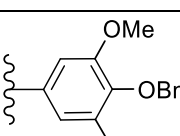
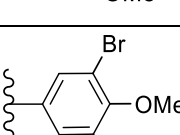
Последующее формирование тетразинового ядра из -CN группы было ранее описано в работе[246] и заключалось в обработке ароматического или алифатического нитрила гидразингидратом в присутствии элементарной серы и дихлорметана при 50 °С с последующим окислением образующегося дигидротетразина NaNO₂ в AcOH.

Применение этих условий к полиалкоксизамещённым бензонитрилам **114a-e** позволило получить соответствующие арилтетразины с удовлетворительными выходами. Вместе с тем нами была предложена её модификация, направленная на повышение эффективности процесса. Известно, что дихлорметан в этой реакции является источником атома углерода, включаемого в тетразиновый цикл, поэтому было особо важно контролировать его содержание в реакционной смеси. Вследствие его низкой температуры кипения часть дихлорметана, имеющего при температуре реакции довольно значительное давление пара, переходит при нагревании в газовую фазу и может теряться при недостаточной герметичности реакционного сосуда. Это приводит к снижению его концентрации в реакционной смеси и потенциально может уменьшать выход целевого продукта. Поэтому литературная методика была модифицирована заменой дихлорметана на более высококипящий дибромметан, концентрацию которого при проведении реакции легче контролировать. Сравнение выходов арилтетразинов, полученных с использованием дихлорметана и дибромметана (табл. 13), показало, что такая замена не оказывает существенного влияния на выход целевых продуктов. Поэтому в дальнейшей работе для

синтеза арилтетразинов **113** в качестве источника атома углерода использовали дибромметан, имеющий меньшее давление пара и не требующий герметизации реакционного сосуда.

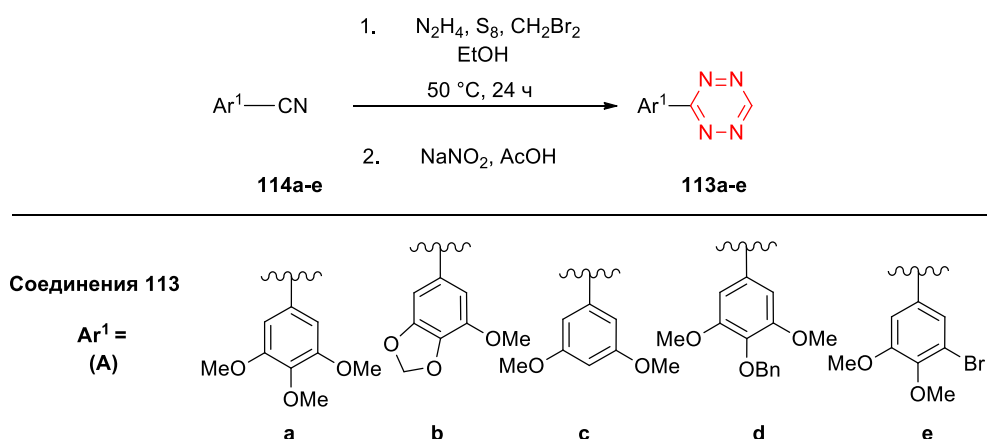
Таблица 13. Сравнение эффективности CH_2Cl_2 или CH_2Br_2 в синтезе 3-арилтетразинов **113a-e**.



Соединение	Ar ¹	Выход 113a-e , % при использовании	
		CH ₂ Cl ₂	CH ₂ Br ₂
113a		63	60
113b		30	24
113c		—	50
113d		—	23
113e		—	26

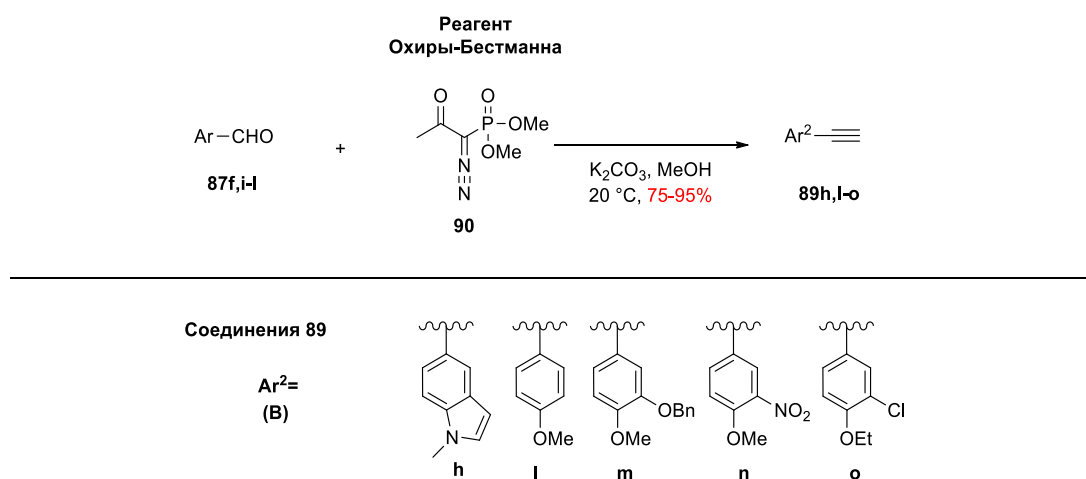
В результате, был получен ряд замещенных арилтетразинов **113a-e** с умеренными выходами в количестве достаточном для использования их в последующих реакций (схема 77).

Схема 77. Общая схема синтеза 3-арилтетразинов **113a–e**.



После получения серии замещенных арилтетразинов, были синтезированы вторые «строительные блоки» – полиалкоксизамещенные арилацетилены **89h,l–o** с заместителями в бензольном кольце, соответствующие заместителям в кольце В. Синтез был реализован посредством реакции бензальдегидов **87f,i–l** и реагента Охиры–Бестманна **90** с получением арилацетиленов **89h,l–o** (схема 78). Синтез N-Вос-5-этинил-азаиндолин **89j** и 2-метокси-5-этинилпиридина **89k** был обсужден в разделе, посвященном 4,5-диарилпиридазинам. 4-Этинил-1-метил-1*H*-пиразол **89p** и 3-этинилтиофен **89q** были коммерчески доступны.

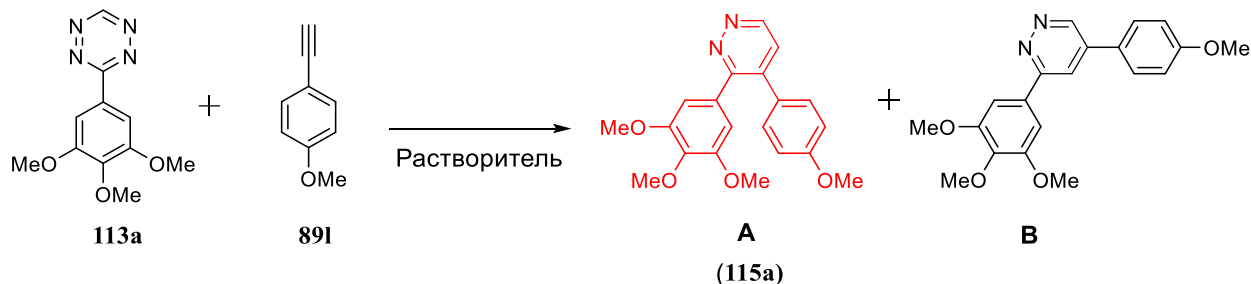
Схема 78. Синтез арилацетиленов **89h,l–o**.



Далее, с использованием двух наборов «строительных блоков» был реализован направленный синтез 3,4-диарилпиридазинов **115** с диазиновым фрагментом рядом с кольцом А. Стоит отметить, что в отличие от реакции незамещенного 1,2,4,5-тетразина с диарилацетиленами, приводящего к единственному продукту, взаимодействие арилтетразинов с арилацетиленами предполагает два возможных продукта – целевые 3,4-диарилпиридазины (вицинальные диарилпиридазины) и побочные 3,5-диарилпиридазины.

На примере взаимодействия 3,4,5-триметоксифенилтетразина **113a** и 4-метоксифенилацетилена **89l** и было установлено, что реакция протекает в достаточной степени селективно, но природа растворителя оказывает влияние на соотношение этих изомеров (табл 14).

Таблица 14. Оптимизация условий реакции IEDDA в синтезе 3,4-диарилпиридазина **115a**.



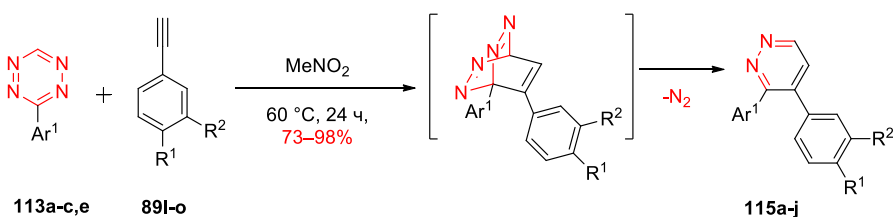
№ опыта	Растворитель	Т, °С	Время реакции, ч	Выход продуктов, % ^a		Соотношение 3,4-изомер/3,5-изомер
				A	B	
1	Толуол	110	5	88 ^b		97/3
2	Гексафторизопропанол	24	2	98	2	98/2
3	Нитрометан	24	24	99	ND	100/0

^a- Выход рассчитан согласно данным ¹H ЯМР с использованием тетрачлорэтана в качестве внутреннего стандарта ^b- Выделенное вещество

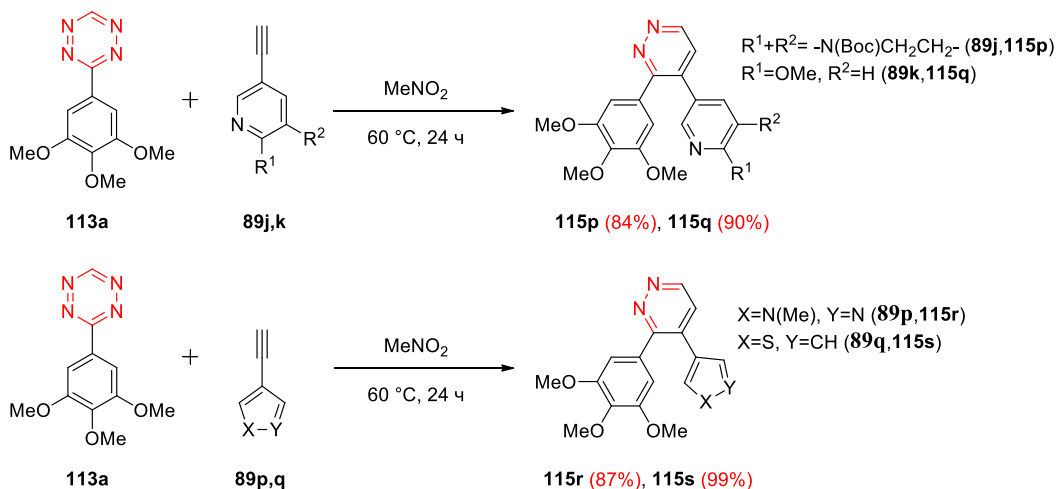
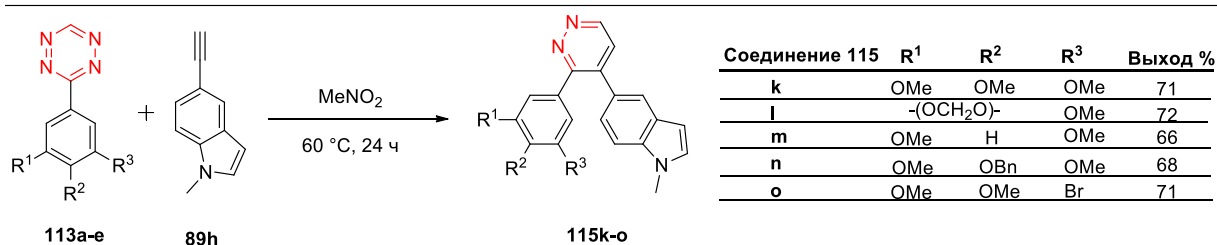
Так, при использовании толуола в качестве растворителя полная конверсия исходного тетразина достигалась за 5 часов и в результате была выделена смесь 3,4- и 3,5-изомеров в соотношении 97:3 с выходом 88%. Поскольку эти изомеры трудноразделимы методом колоночной хроматографии, а наличие в потенциально неактивной структуре высокоактивной примеси могло исказить результат биологической активности, требовалось подобрать растворитель, позволяющий снизить содержание нежелательного мета изомера. При замене толуола на более полярный гексафторизопропанол полная конверсия наблюдалась за 2 часа, однако к повышению селективности это не привело, согласно данным ЯМР в реакционной смеси наблюдалась смесь 3,4- и 3,5-изомеров в соотношении 98:2. Оптимальным оказалось проведение реакции в нитрометане, в нем содержание нежелательного 3,5-изомера не детектировалось методом ЯМР.

Таким образом, в результате комбинации арилтетразинов **113a–e** и арилацетиленов **113h,l–o** в условиях реакции Дильса-Альдера была получена серия 3,4-диарилпиридазинов **115a–s** с диазиновым фрагментом, расположенным рядом с кольцом А. Были получены 3,4-дизамещенные пиридазины как с включением замещенных фенильных фрагментов **115a–j**, так и с гетероциклическими фрагментами **115k–s** (схема 79).

Схема 79. Синтез 3,4-диарилпиридазинов 115a–j.



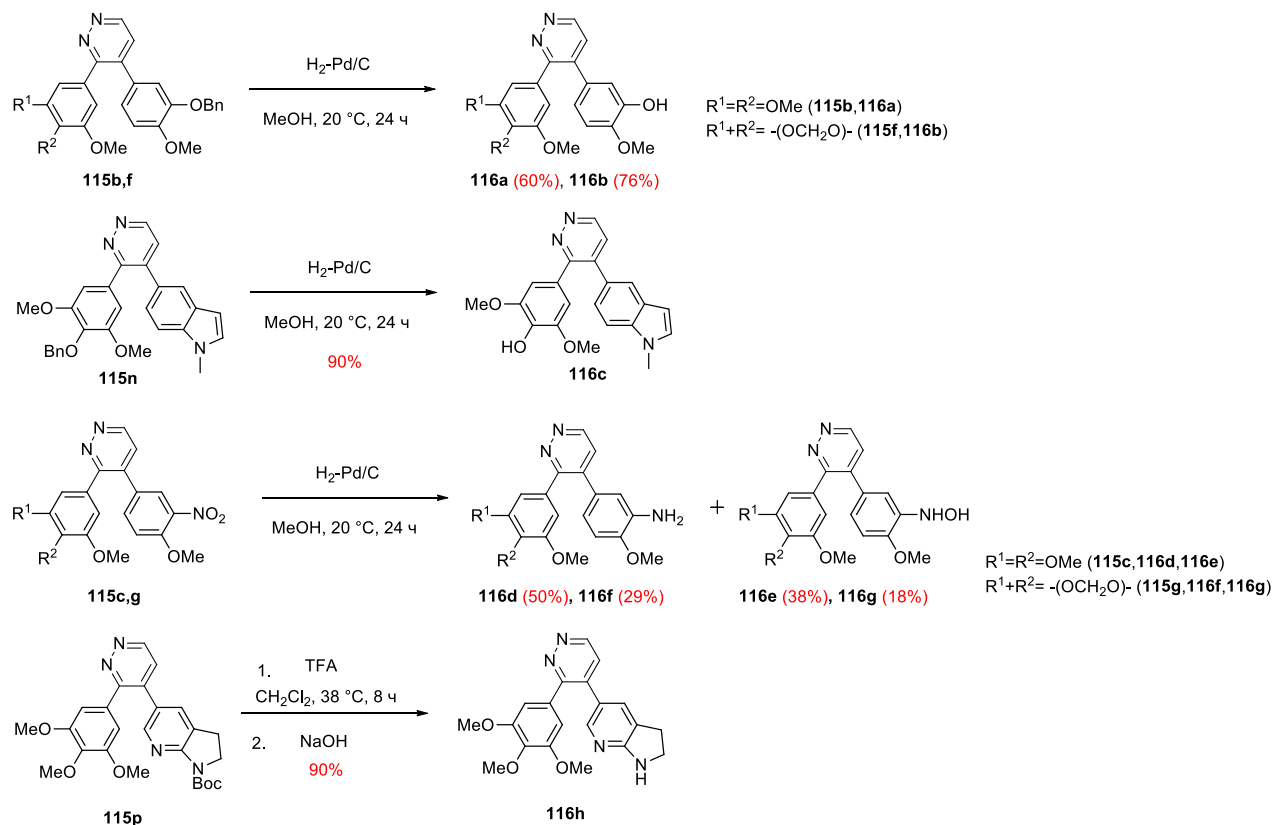
Соединение 115	Ar ¹	R ¹	R ²	Выход %
a	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	H	90
b	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	OBn	96
c	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	NO ₂	87
d	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OEt	Cl	82
e	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	H	91
f	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	OBn	90
g	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	NO ₂	98
h	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OEt	Cl	83
i	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	OMe	H	73
j	3-Br-4,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₂	OMe	H	94



Важно отметить, что, в отличие от синтеза симметричных 4,5-диарилпиридазинов, в данном случае удалось успешно провести реакцию арилтетразинов **113a–e** с N-метил-5-индольным ацетиленом **89h** и выделить соответствующие пиридазины **113k–o** с хорошими выходами. Вероятно, это связано с меньшей реакционной способностью арилзамещённых тетразинов по сравнению с незамещённым 1,2,4,5-тетразином, что позволяет осуществить циклоприсоединение по ацетиленовой связи без преимущественного вовлечения C2–C3-связи индольного ядра.

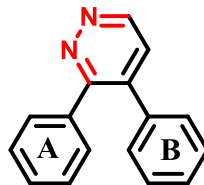
Пиридазины, содержащие бензилоксигруппы **115b,f,n** и нитрогруппы **115c,g** подвергали каталитическому гидрированию с образованием соответствующих фенольных производных **116a–с**, при этом восстановление нитрогруппы приводило к формированию как аминов **116d,f** так и гидроксиламинов **116e,g**. А Вос-защитную группу в соединении **115p** удаляли действием CF₃COOH в CH₂Cl₂ с образованием аминопроизводного **116h** (схема 80).

Схема 80. Снятие защитных групп с защищенных пиридазинов.

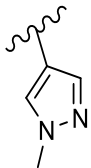
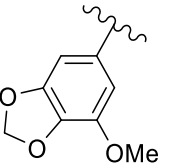
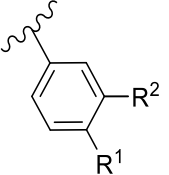
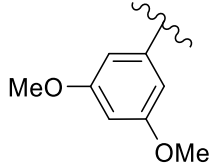
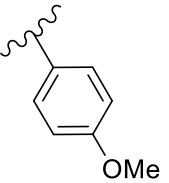
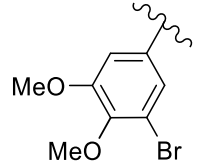


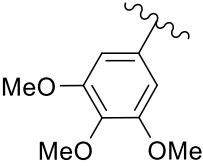
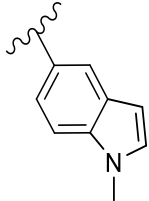
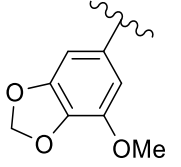
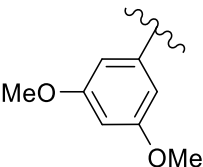
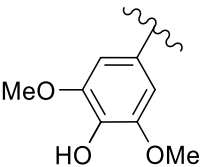
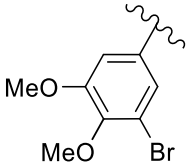
Антимитотическая антитубулиновая активность 3,4-диарилпиридазинов **115a,c–e,g–m,o,q–s** и **116a–h** была исследована на модели зародышей морского ежа и трех линиях опухолевых клеток человека. Результаты биологических исследований представлены в таблице 15.

Таблица 15. Действие **115a,c-e,g-m,o,q-s** и **116a-h** на развитие зародышей морского ежа и цитотоксичность на клеточных линиях MCF7A, HT29, H1299.



Соединение	Структура					Эффективная концентрация (EC, μM)			Цитотоксичность, IC ₅₀ μM		
	Кольцо А	Кольцо В	X	R ¹	R ²	Нарушение дробления	Остановка дробления	Спиннинг зародышей	MCF7A	HT29	H1299
115a			C	OMe	H	0.5	4	>4	0.34±0.07	0.4±0.1	0.57±0.12
116a			C	OMe	OH	0.2	2 (TE)	>4	2.26±0.35	0.64±0.13	0.38±0.1
115c			C	OMe	NO ₂	>4	>4	>4	17.1±2.6	>50	12.8±3.5
116d			C	OMe	NH ₂	0.02	0.5 (TE)	>4	0.16±0.03	0.17±0.06	0.12±0.03
116e			C	OMe	NHOH	1	2 (TE)	>4	0.69±0.17	0.36±0.11	0.30±0.02
115d			C	OEt	Cl	0.5	>4	>4	0.25±0.03	0.38±0.07	0.11±0.02
116h			N	-NHCH ₂ CH ₂		>4	>4	>4	>50	>50	>50
115q			N	OMe	H	2	>4	>4	1.98±0.27	1.5±0.5	1.7±0.35

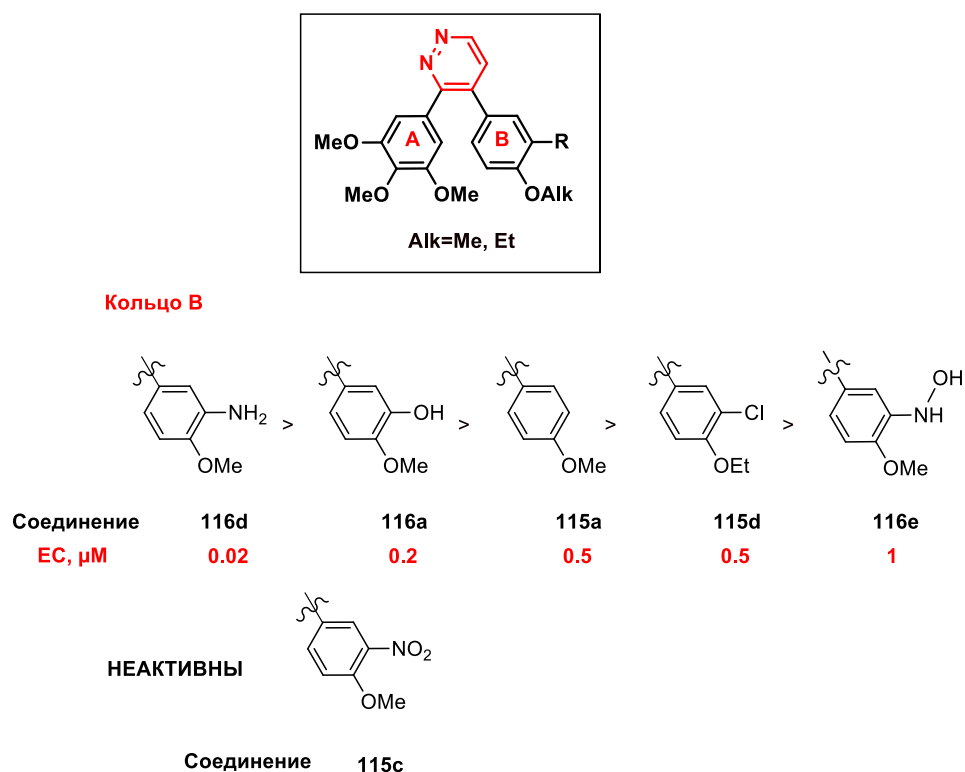
115r			–	–	–	>4	>4	>4	>50	>50	>50
115s			–	–	–	>4	>4	>4	>50	>50	>50
115e			–	OMe	H	0.02	2 (TE)	>4	3.43±1.12	2.4±0.5	3.71±1.35
116b			–	OMe	OH	0.005	0.2	2	0.97±0.17	2.4±0.04	1.17±0.22
115g			–	OMe	NO ₂	>4	>4	>4	>50	>50	>50
116f			–	OMe	NH ₂	0.005	0.2	2	0.59 ± 0.21	0.65±0.27	0.75±0.18
116g			–	OMe	NHOH	0.2	1 (TE)	>4	1.56±0.61	1.1±0.3	~2.79
115h			–	OEt	Cl	0.5	4 (обратимо)	>4	14.7±2.5	21.8±4.1	11.1±2.9
115i			–	–	–	0.05	0.5	2	0.94±0.27	0.6±0.08	0.7±0.1
115j			–	–	–	0.01	0.05	0.5	0.33±0.04	0.40±0.04	0.28±0.03

115k						0.01	0.05	0.5	<0.048	<0.048	<0.048
115l						0.002	0.01; (0.005 Обратимо)	0.1	0.041±0.01	0.027±0.006	0.03±0.008
115m						0.001	0.005	0.05	0.017±0.002	0.024±0.003	0.019±0.001
116c						0.01	0.1	1	0.86±0.09	0.93±0.11	0.81±0.07
115o						0.002	0.005	0.05	0.20±0.02	0.37±0.05	0.14±0.02

Анализ антимиотической активности 3,4-диарилпиридазинов **115a,c-e,g-m,o,q-s** и **116a-h** (табл. 15), в которых оба атома азота пиридазинового ядра расположены со стороны кольца А, показал, что изменение взаимного расположения арильных заместителей относительно диазинового фрагмента сопровождается существенными изменениями в биологической активности. В отличие от симметричных 4,5-диарилпиридазинов, эта серия характеризовалась более широким диапазоном активности – от 0.001 до >4 μM , при этом самые активные соединения превосходили по эффективности лучших представителей серии 4,5-диарилпиридазинов.

Поскольку в данной серии одновременно варьировались заместители как в кольце А, так и в кольце В, анализ зависимости «структура–активность» проводили отдельно для групп соединений с фиксированным заместителем в кольце А. Такой подход позволил оценить влияние модификации кольца В без наложения эффекта, обусловленного изменением структуры кольца А.

Рис. 23



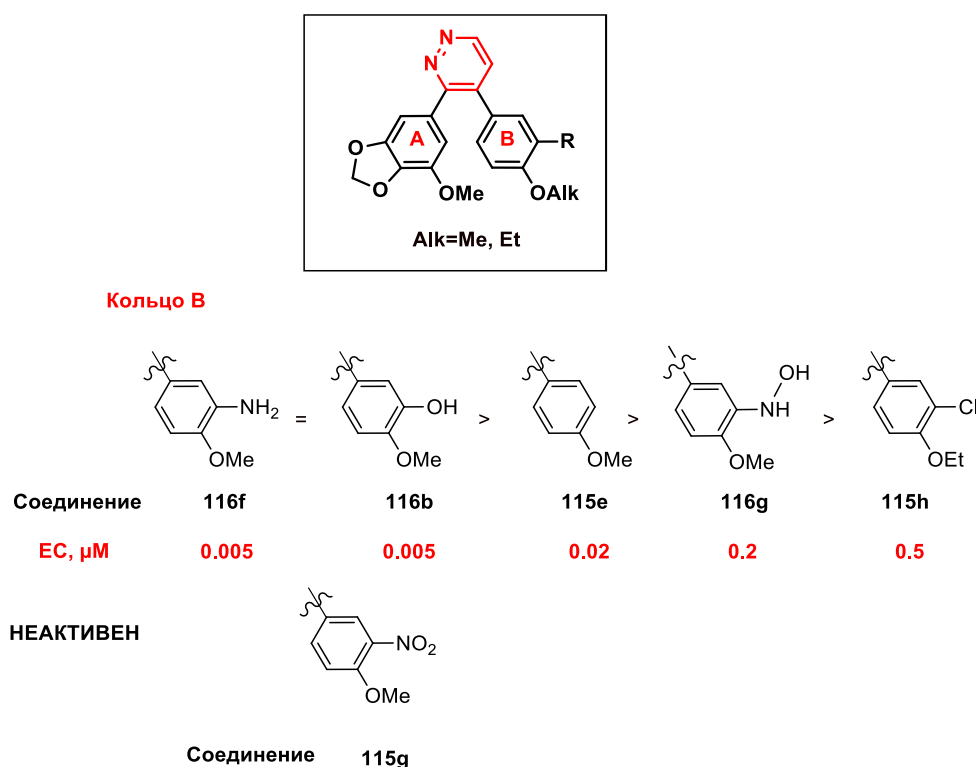
*Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений, кроме **115c***

Для анализа влияния заместителей в кольце В первоначально были рассмотрены соединения, содержащие замещённый фенильный фрагмент. При фиксированном 3,4,5-триметоксифенильном фрагменте в кольце А (рис. 23) активность соединений, содержащих 3-замещённый 4-алкоксифенильный фрагмент в кольце В, изменялась в ряду 3-NH₂ > 3-OH

> 3-N > 3-Cl > 3-NHOH, а введение в 3-положение электроноакцепторной NO₂ группы приводило к полной потере активности. Таким образом, наиболее предпочтительными являлись соединения, содержащие аминогруппу или гидроксигруппу в 3-положении кольца В.

При фиксированном миристициновом заместителе в кольце А (рис. 24) активность изменялась в ряду 3-NH₂ ≈ 3-OH > 3-N > 3-NHOH > 3-Cl, тогда как введение электроноакцепторного заместителя 3-NO₂ также сопровождалось потерей активности. Следует отметить, что характер влияния заместителей в кольце В зависел от природы кольца А. Так, в случае миристицинового заместителя в кольце А соединения с гидроксильной группой в кольце В практически не уступали по активности своим аминосодержащим аналогам, тогда как при 3,4,5-триметоксифенильном заместителе в кольце А наиболее предпочтительными оставались вещества с аминогруппой.

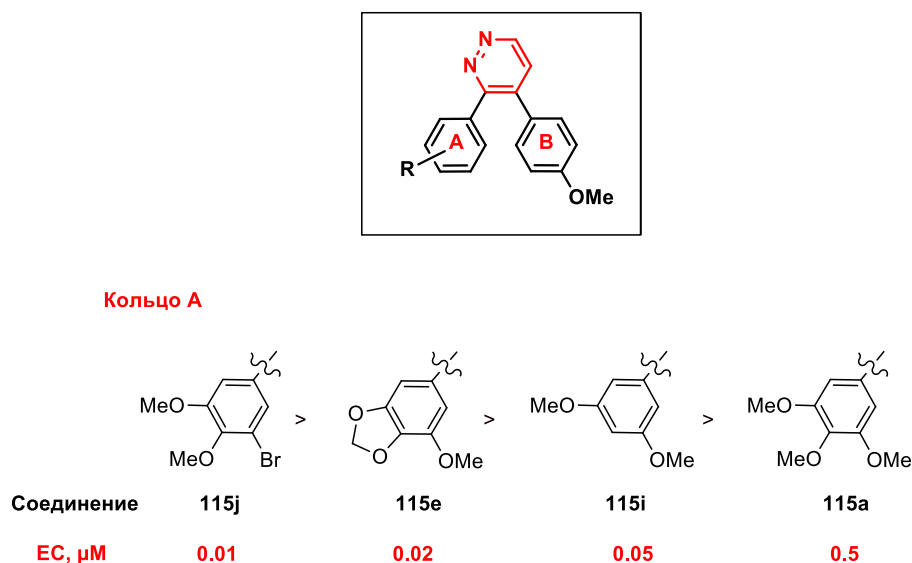
Рис. 24



Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений

Также стоит отметить, что при фиксированном 4-метоксизамещенном фениле в качестве кольца В, активность соединений зависела от природы замещения в кольце А (рис. 25) и изменялась в ряду 3-Br-4,5-(OMe)₂-C₆H₂ > 3-OMe-4,5-(OCH₂O)-C₆H₂ > 3,5-(OMe)₂-C₆H₃ > 3,4,5-(OMe)₃-C₆H₂

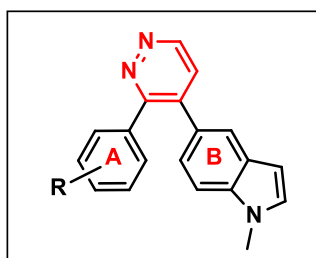
Рис. 25



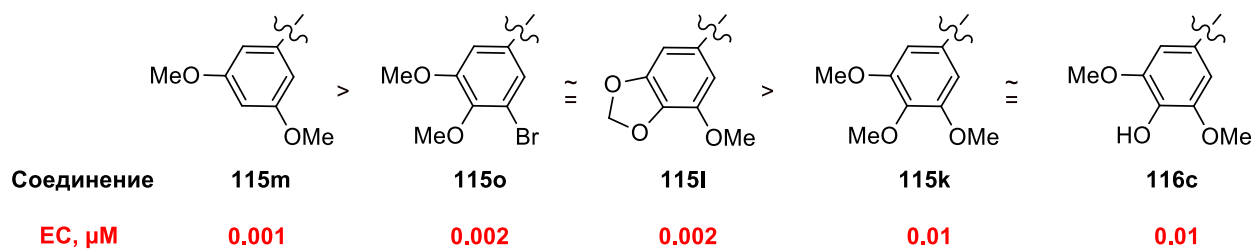
Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений, кроме миристицинового (**115e**)

Особый интерес представляли соединения **115k–m,o** и **116c**, содержащие в качестве кольца В N-метил-5-индольный фрагмент, поскольку именно среди них были выявлены наиболее активные соединения в этой серии. Как показано на рис. 26, активность индол-содержащих производных также зависела от природы заместителя в кольце А и изменялась в ряду 3,5-(OMe)₂-C₆H₃>3-Br-4,5-(OMe)₂-C₆H₂≈3-OMe-4,5-(OCH₂O)-C₆H₂>3,4,5-(OMe)₃-C₆H₂≈4-OH-3,5-(OMe)₂-C₆H₂. Таким образом, 3,5-диметоксифенильный и 3-Br-4,5-диметоксифенильный фрагменты в кольце А являлись более предпочтительными при наличии N-метил-5-индольного фрагмента в кольце В. Для того, чтобы выяснить, является ли высокая активность специфической особенностью N-метил-5-индольного фрагмента или характерна для гетероциклических заместителей в целом, были исследованы соединения **115q,r,s,116h** содержащие другие гетероциклические фрагменты в кольце В. Как показано на рис. 27, замена индольного фрагмента на метоксипиридиновый (**115q**), N-метилпиразольный (**115r**), тиофеновый (**115s**), и другие гетероциклические фрагменты приводила к существенному снижению или полной потери активности. Таким образом, высокая активность не является общим свойством гетероциклических заместителей и характерна для N-метил-5-индольного фрагмента.

Рис. 26

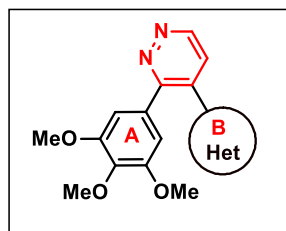


Кольцо А

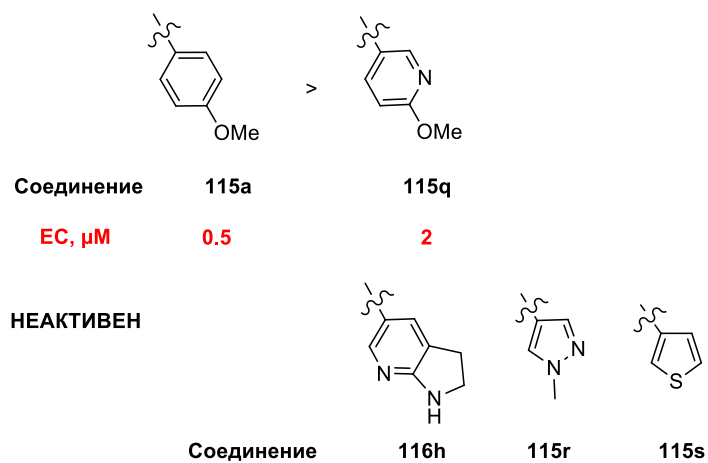


Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений

Рис. 27



Кольцо В



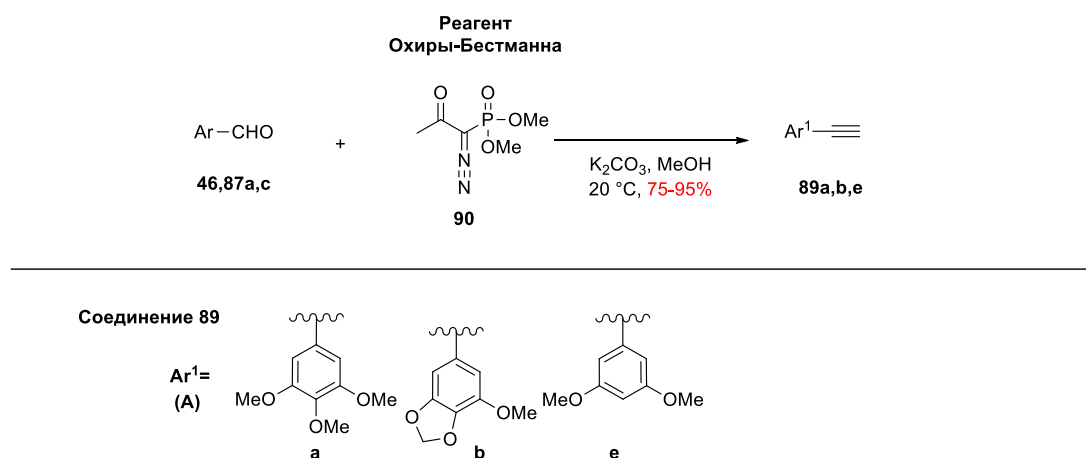
Корреляция между результатами теста на зародышах морского ежа (SUE) и исследованиями на клетках наблюдается для всех соединений

Проведенное исследование серии 3,4-диарилпиридазинов, в которой оба атома азота расположены со стороны кольца А, показало, что такой тип строения являлся более перспективным по сравнению с симметричными 4,5-диарилпиридазинами и позволил получить значительно более активные соединения. При этом в целом сохранились основные закономерности взаимосвязи «структура–активность», выявленные для 4,5-диарилпиридазинов, а наиболее перспективным новым структурным элементом оказался N-метил-5-индольный заместитель. В связи с этим представлялось целесообразным исследовать альтернативный вариант строения 3,4-диарилпиридазинов, в котором оба атома азота расположены со стороны кольца В. Это позволило бы оценить, как перенос диазинового фрагмента от кольца А к кольцу В повлияет на биологическую активность и приведёт ли к изменению предпочтительных структурных элементов молекулы.

2.5.3.2 Синтез и биологическая активность 3,4-диарилпиридазинов, в которых оба атома азота пиридазинового цикла находятся рядом с кольцом В

Для получения 3,4-диарилпиридазинов, в которых диазиновый фрагмент будет находиться рядом с кольцом В, был использован подход, аналогичный описанному выше, только с использованием арилтетразинов, в которых заместители в ароматическом ядре будут соответствовать заместителям в кольце В и арилацетиленов, в которых заместители в ароматическом ядре будут соответствовать заместителям в кольце А. Так, обработкой бензальдегидов **46,87a,c** реагентом Охиры–Бестманна **90** были получены арилацетилены **89a,b,e** с заместителями в бензольном кольце, соответствующие заместителям в кольце В (схема 81)

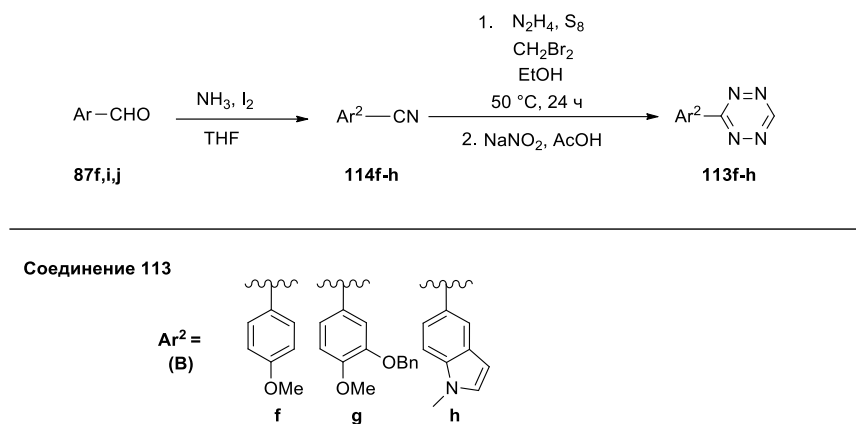
Схема 81. Синтез арилацетиленов **89a,b,e**.



Затем, для синтеза арилтетразинов с заместителями в ароматическом ядре, соответствующими кольцу В, из альдегидов **87f,l,j** были получены бензонитрилы **114f–h**, а

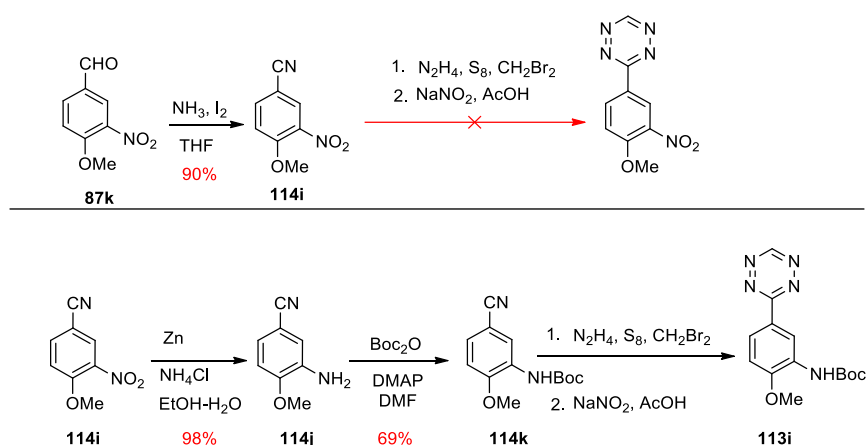
их обработка гидразином в присутствии серы и дибромметана в этаноле дала арилтетразины **113f–h** (схема 82).

Схема 82. Синтез арилтетразинов 113f–h.



Поскольку формирование тетразинового ядра происходит в присутствии N_2H_4 , способного восстанавливать нитро-группу, использование строительного блока с NO_2 -фрагментом было нежелательно, так как это приводило к образованию смеси продуктов. Поэтому, из альдегида **87k** был получен 3-нитро-4-метоксибензонитрил **114i**, восстановление NO_2 группы в котором позволило получить аминобензонитрил **114j**. Последующая защита NH_2 группы Вос-защитной группой дала производное **114k**, которое уже было введено в реакцию с гидразином с получением Вос-аминозамещенного арилтетразина **113i** (схема 83).

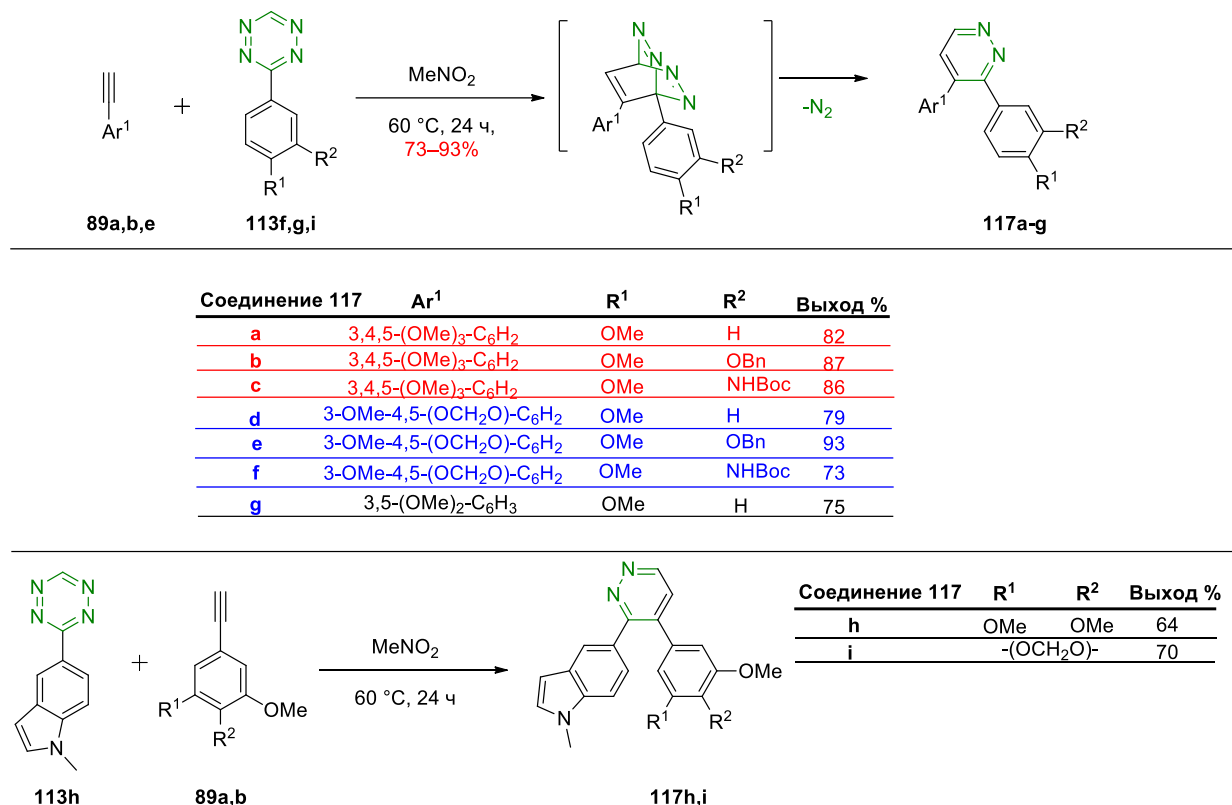
Схема 83. Синтез арилтетразина 113i.



Далее, с использованием двух «строительных блоков» был реализован направленный синтез 3,4-диарилпиридазинов с диазиновым фрагментом рядом с кольцом В. Таким образом, в результате взаимодействия арилацетиленов **89a,b,e** и арилтетразинов **113f–i** в найденном ранее оптимальном растворителе – нитрометане была получена серия 3,4-

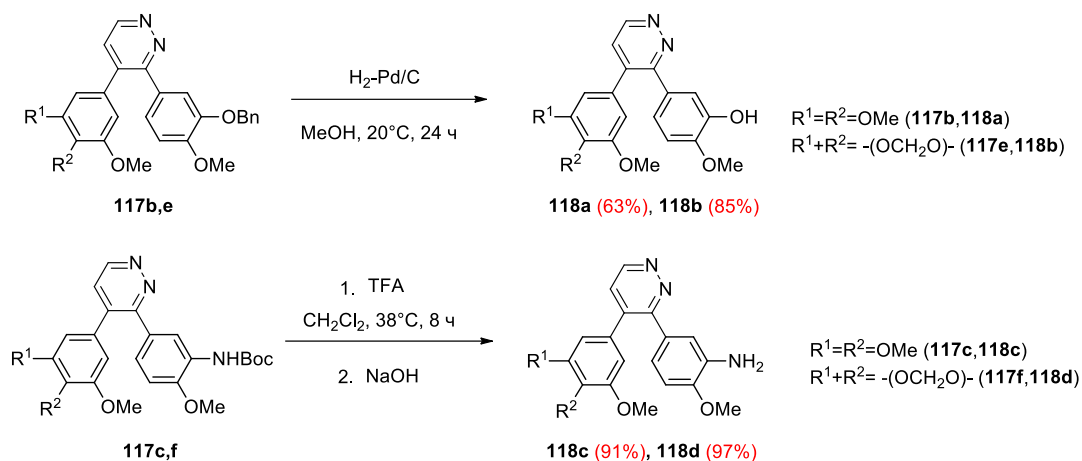
диарилпиридазинов **117a–i**, содержащих как замещенные фенильные фрагменты **117a–g**, так и наиболее перспективные N-метилиндольные фрагменты **117h,i** (схема 84). Важно отметить, что использование N-метил-5-индольного тетразина **113h** также позволило успешно синтезировать соответствующие 3,4-диарилпиридазины **117h,i**.

Схема 84. Синтез 3,4-диарилпиридазинов **117a–i**.



Пиридазины **117b,e**, содержащие бензилоксигруппы подвергали каталитическому гидрированию с образованием соответствующих фенольных производных **118a,b**, а Boc-защитную группу в соединениях **117c,f** удаляли действием CF₃COOH в CH₂Cl₂ с образованием аминопроизводных **118c,d** (схема 85). Таким образом, полученная серия 3,4-диарилпиридазинов **117a,d,g–i** и **118a–d** была исследована на цитостатическую активность на модели зародышей морского ежа и ряде опухолевых клеточных линий. Результаты биологических исследований представлены в таблице 16.

Анализ антимиотической антитубулиновой активности 3,4-диарилпиридазинов **117a,d,g–i** и **118a–d**, в которой оба атома пиридазинового ядра расположены со стороны кольца В (табл. 16), показал, что перенос диазинового фрагмента к кольцу В привёл в целом к уменьшению активности. Лишь соединение **117h** сохраняло высокую активность (0.05 μM), тогда как большинство остальных соединений действовали гораздо слабее (2 – >4 μM).

Схема 85. Снятие защитных групп с защищенных пиридазинов.

При фиксированном 3,4,5-триметоксифенильном фрагменте в кольце А наиболее активным оказалось соединение **117h**, содержащее N-метил-5-индольный заместитель в кольце В. Замена индольного фрагмента на гидроксифенильный (**118a**) или аминифенильный (**118c**) приводила к выраженному снижению активности (рис. 28).

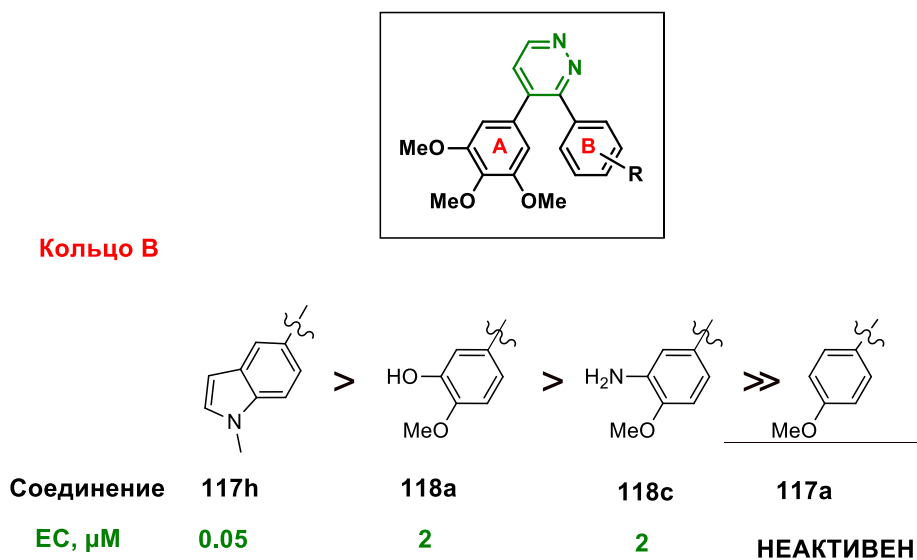
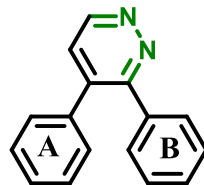
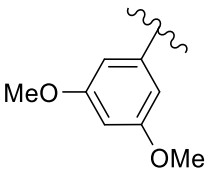
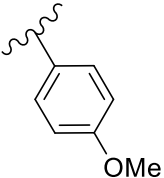
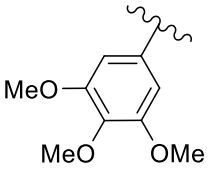
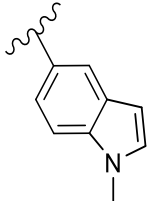
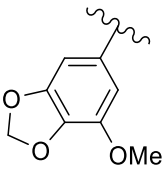
Рис. 28

Таблица 16. Действие **117a,d,g-i** и **118a-d** на развитие зародышей морского ежа и цитотоксичность на клеточных линиях MCF7A, HT29, H1299.

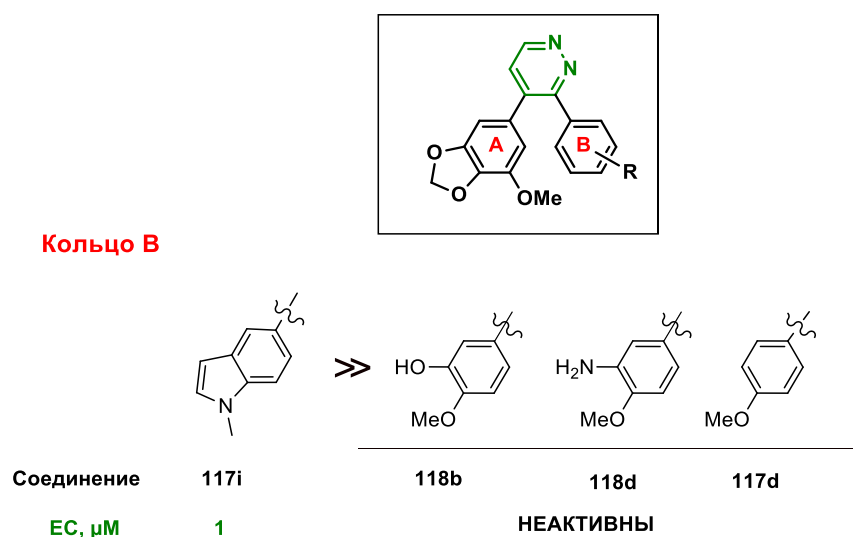


Соединение	Структура		R ¹	R ²	Эффективная концентрация (ЕС, μM)			Цитотоксичность, IC ₅₀ μM		
	Кольцо А	Кольцо В			Нарушение дробления	Остановка дробления	Спиннинг зародышей	MCF7A	HT29	H1299
117a			OMe	H	>4	>4	>4	>50	>50	15.3± 1.6
118a			OMe	OH	2	>4	>4	11.7±3.5	14.6±1.9	8.5±2.2
118c			OMe	NH ₂	4	>4	>4	19.0±2.5	12.7±1.2	7.1±1.3
117d			OMe	H	>4	>4	>4	>50	>50	15.3± 1.6
118b			OMe	OH	>4	>4	>4	>50	17.1±2.4	14.6±2.5
118d			OMe	NH ₂	>4	>4	>4	>50	>50	>50

117g					>4	>4	>4	>50	>50	>50
117h					0.05	0.5 (TE); 0.2 обратимо	>10	0.41±0.12	0.33±0.07	0.27±0.09
117i					1	4 частично (TE)	>4	17.4±2.6	>50	9.3±1.9

Аналогичная ситуация наблюдалась и для производных с миристициновым фрагментом в кольце А. За исключением соединения **117i**, содержащего N-метил-5-индольный заместитель, соединения, независимо от природы заместителя в кольце В (**117d**, **118b**, **118d**) были неактивны, что говорит о неблагоприятном влиянии такой ориентации пиридазинового ядра (рис. 29).

Рис. 29



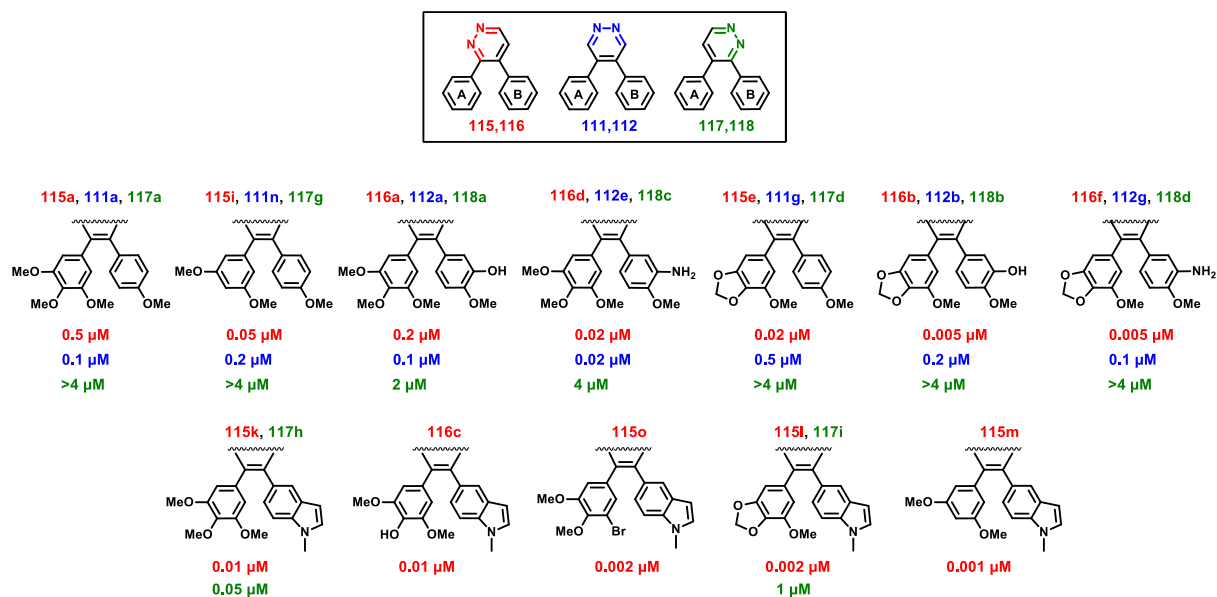
Таким образом, в отличие от серии 3,4-диарилпиридазинов, в которой оба атома азота расположены со стороны кольца А, перенос диазинового фрагмента к кольцу В не привёл к увеличению антимитотического действия. Исключение составило соединение **19a**, содержащее сочетание 3,4,5-триметоксифенильного кольца А и N-метил-5-индольного фрагмента в кольце В. В целом полученные результаты показывают, что ориентация пиридазинового ядра относительно арильных заместителей оказывает принципиальное влияние на проявление антимитотической антитубулиновой активности.

2.5.4. Обобщённый анализ взаимосвязи «структура–цитостатическая активность» синтезированных диарилпиридазинов

Для выявления общих закономерностей взаимосвязи «структура–цитостатическая активность» было проведено сопоставление результатов биологического исследования трёх серий диарилпиридазинов, различающихся взаимным расположением атомов азота пиридазинового ядра относительно арильных колец. Такое сравнение позволило оценить как влияние природы заместителей в кольцах А и В, так и влияние поворота пиридазинового фрагмента на антимитотическую антитубулиновую активность. Сравнение соединений с одинаковыми заместителями в кольцах А и В показало, что взаимное

расположение атомов азота относительно арильных колец оказывает значительное влияние на биологический эффект (рис. 30).

Рис. 30

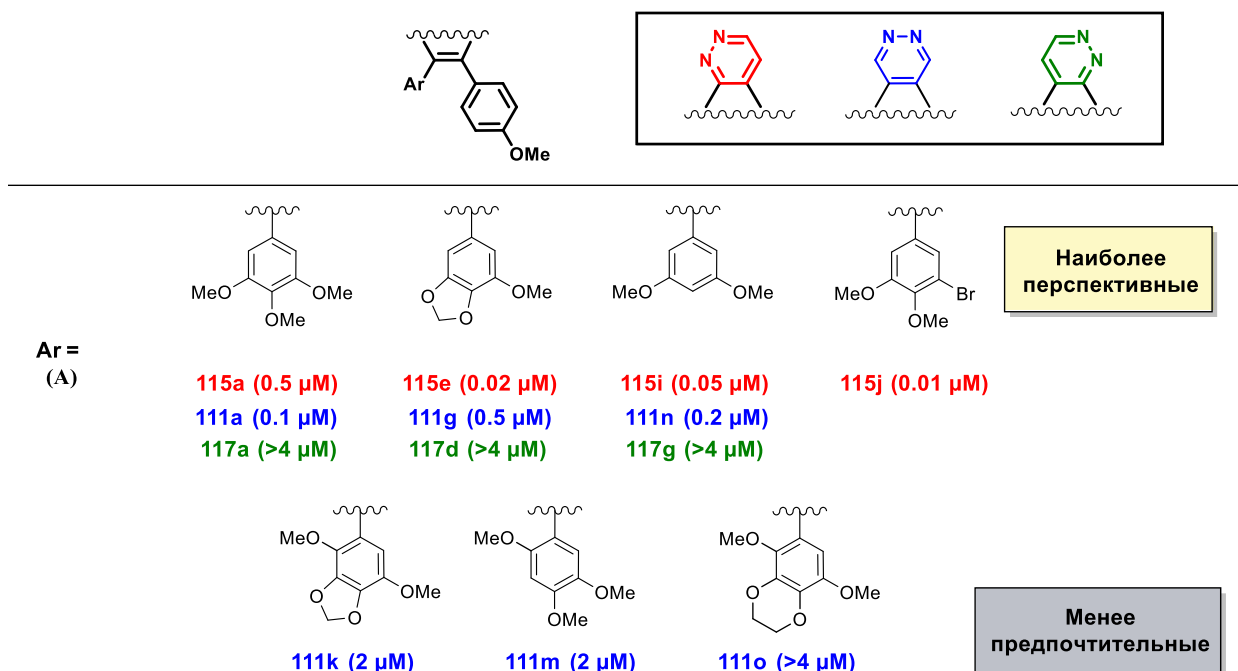


Как показано на рис. 30 в большинстве случаев более высокую активность продемонстрировали 3,4-диарилпиридазины **115**, **116**, в которых оба атома азота расположены со стороны кольца А. Так, для соединений, содержащих 3,4,5-триметоксифенильное кольцо А и различные фенильные заместители в кольце В, переход от симметричных 4,5-диарилпиридазинов **111a, 112a, e** к серии **115a, 116a, d** сопровождался сохранением или незначительным снижением активности, тогда как перенос атомов азота к кольцу В (соединения **117a, 118a, c**), как правило, приводил к её выраженному снижению. Напротив, для производных с миристициновым кольцом А, переход от симметричных 4,5-диарилпиридазинов **111g, 112b, g** к серии **115a, 116b, f** сопровождался существенным повышением активности, а перенос атомов азота к кольцу В (соединения **117d, 118b, d**), приводил к потере активности.

Сравнение заместителей в кольце А показало (рис. 31), что наиболее предпочтительными арильными фрагментами в пиридазинах, которые проявляли в большинстве исследованных серий самую высокую цитостатическую активность, являются 3,4,5-триметоксифенильный и миристициновый заместители. При этом соединения с миристициновым фрагментом не уступали по активности аналогам с 3,4,5-триметоксифенильным заместителем, и в отдельных случаях даже превосходили их. Следует также отметить, что несмотря на ограниченное число исследованных веществ, включающих 3,5-диметоксифенильный и 3-бром-4,5-диметоксифенильный фрагменты, они также проявили высокую

антимитотическую антитубулиновую активность, что делает их перспективными для дальнейших исследований.

Рис. 31



В результате анализа влияния заместителей в кольце В (рис. 32) установлено, что для фенильных производных общая последовательность изменения активности сохраняется во всех исследованных сериях. Наиболее благоприятным оказался 4-метокси-3-аминофенильный заместитель, несколько менее эффективными были производные с 4-этокси-3-хлорфенильным, а также 4-метокси-3-гидроксифенильным и 4-метокси фрагментами. Напротив, введение электроакцепторных заместителей, например, -NO₂ группы, сопровождалось резким снижением или полным исчезновением антимитотического действия. Также оказалось, что большинство исследованных гетероциклических заместителей не обеспечивали повышение цитостатической активности. Основные закономерности, выявленные при исследовании симметричных 4,5-диарилпиридазинов, в целом сохраняются и при изменении взаимного расположения атомов азота. Отдельно следует рассмотреть производные, содержащие N-метил-5-индольный фрагмент в кольце В. В отличие от большинства других исследованных гетероциклических заместителей, именно введение N-метил-5-индольного фрагмента дало самые активные соединения во всей исследованной серии. При этом их эффективность существенно зависела от положения атомов азота в пиридазиновом ядре (рис. 33).

Рис.32

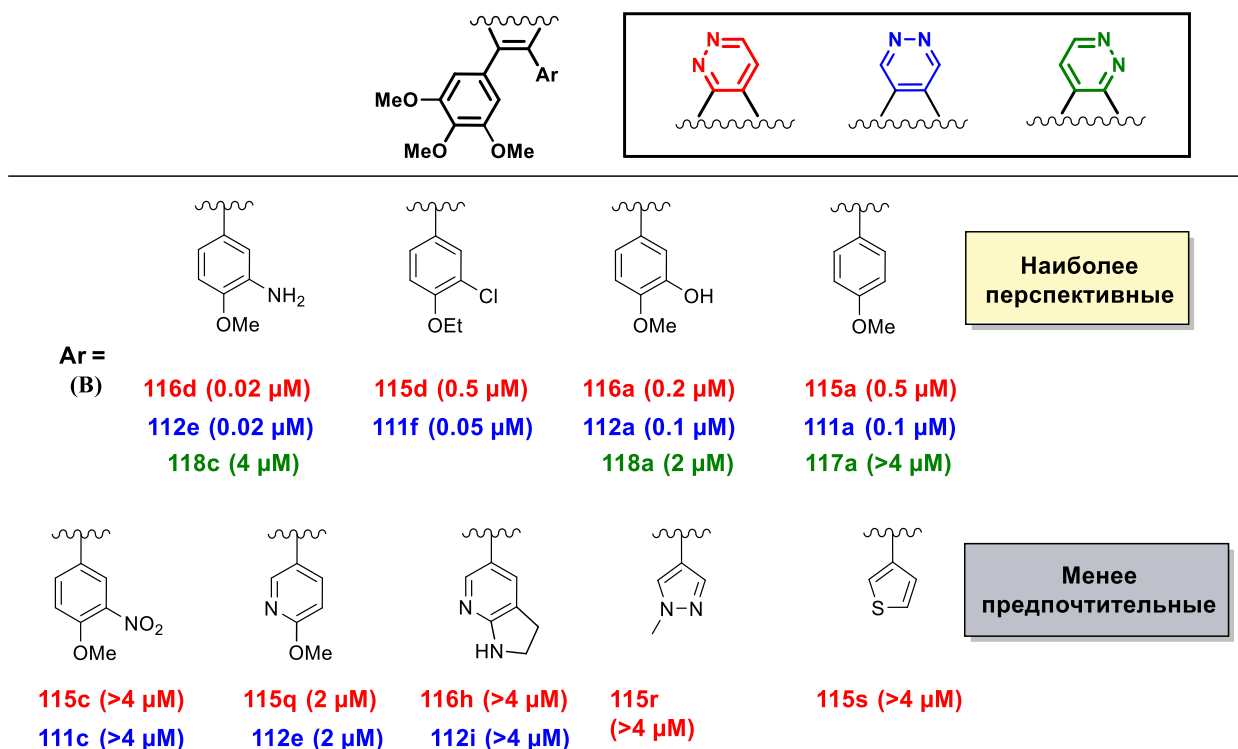
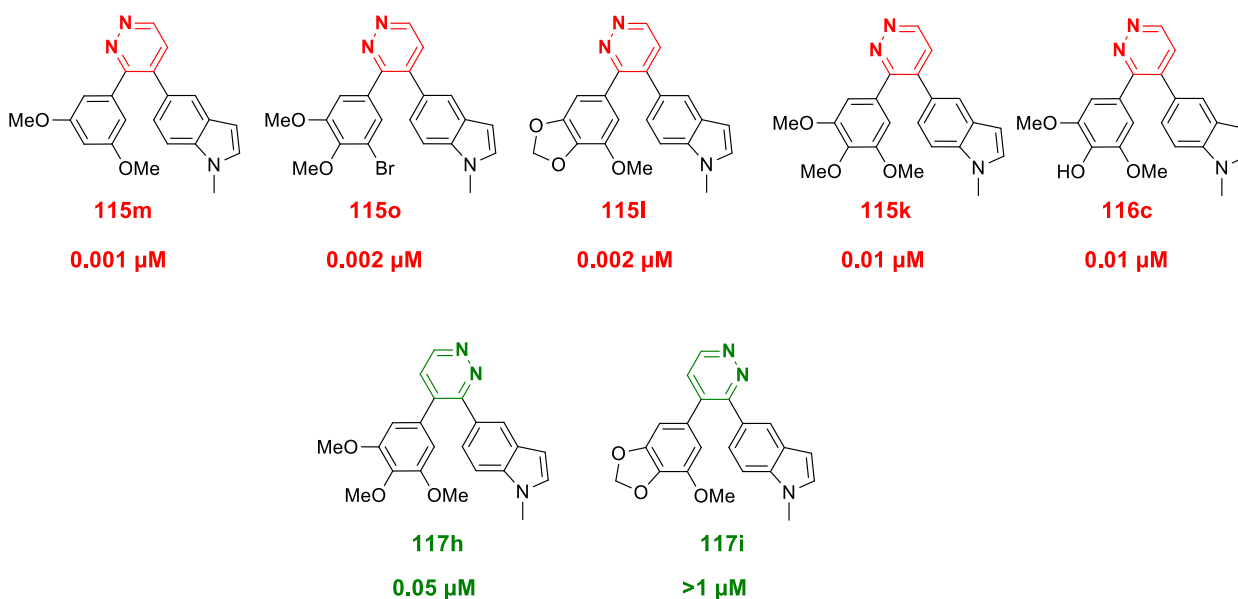


Рис. 33



Так, более выраженный антимиотический эффект наблюдался у 3,4-диарилпиридазинов, в которых оба атома азота расположены со стороны кольца А (115k–m,o,116c), тогда как перенос атомов азота к кольцу В сопровождался снижением активности более чем на порядок (117h,i). Отсюда можно сделать вывод, что высокая антимиотическая антитубулиновая активность исследованных индольных производных определяется не

только природой самого гетероциклического заместителя, но и его пространственным расположением относительно пиридазинового ядра.

Таким образом, проведённое сравнение трёх серий диарилпиридазинов показало, что наиболее перспективным структурным расположением является 3,4-диарилпиридазиновая система, в которой оба атома азота расположены со стороны кольца А. Для данного типа строения оптимальным является сочетание 3,4,5-триметоксифенильного (либо, в ряде случаев, миристицинового или 3,5-диметоксифенильного) заместителя в кольце А с 4-метокси-3-аминофенильным, 4-метокси-3-гидроксифенильным или N-метил-5-индольным фрагментом в кольце В. Именно такие комбинации обеспечивают максимальную антимитотическую антитубулиновую активность и могут рассматриваться как наиболее перспективные для дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Спектральные приборы. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AVANCE II 300 и Bruker Fourier 300HD (300.13 МГц для ^1H , 75.4 МГц для ^{13}C) в растворителях CDCl_3 , DMSO-d_6 , ацетон- d_6 , CD_2Cl_2 и D_2O . Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H приведены относительно сигнала остаточных протонов растворителя (CHCl_3 : δH 7.27 м.д., DMSO-d_5 : δH 2.50 м.д., ацетон- d_5 : δH 2.05 м.д., CHDCl_2 : δH 5.32 м.д.), химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C — относительно сигнала растворителя (CDCl_3 : δC 77.0 м.д., DMSO-d_6 : δC 39.5 м.д., ацетон- d_6 : δC 29.9 м.д., δC 206.4 м.д., CD_2Cl_2 : δC 54.0 м.д.). Мультиплетность указывалась следующим образом: уш. с. (уширенный синглет), с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), ддд (дублет дублетов дублетов). Константы спин-спинового взаимодействия J приведены в герцах (Гц). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI), прибор Bruker MicroTOF, прибор Bruker MaXis. Масс спектры низкого разрешения (m/z) зарегистрированы на Finnigan MAT/INCOS 50 с энергией ионизации 70 эВ. Элементный анализ выполнен на автоматическом микроанализаторе «PerkinElmer 2400 CHN». Данные рентгеноструктурного анализа были получены при 100K на дифрактометре Bruker Quest D8, оснащённом детектором PhotonIII (графитовый монохроматор, беззатворная техника ϕ -и ω -сканирования), с использованием $\text{Mo K}\alpha$ -излучения (0.71073 Å).

Хроматографические методы. ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок Merck (силикагель 60 F₂₅₄); Для хроматографии применяли силикагель (0.060-0.200 мм, 60 Å, CAS 7631-86-9, Acros).

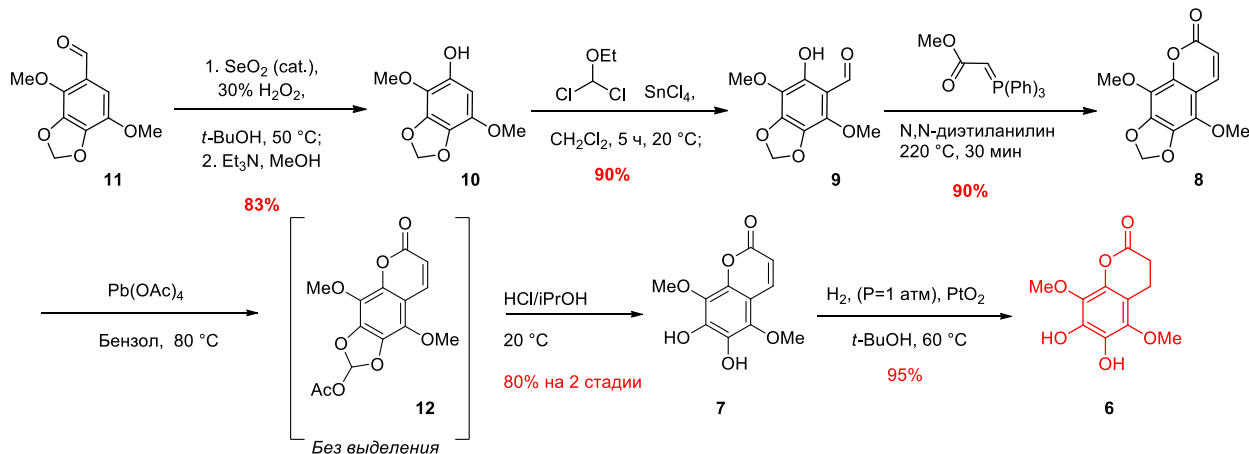
Прочие приборы. Температуры плавления определяли с помощью поляризационного микроскопа «Nagema РНМК 05» с нагревательным столиком «Boetius».

Исходные соединения. Полиалкоксизамещенные альдегиды **11,46,87a** синтезировали из соответствующих полиалкоксиаллилбензолов **1,32,85** по описанному методу,[82] а азароновый альдегид **87b** – из β -азарона **86**. [239] Полиалкоксизамещенные кислоты **45,74a–c** получали из соответствующих полиалкоксиаллилбензолов **32,1,71,72** по описанному методу.[31] Этил 2-оксоциклогексан-1-карбоксилат **58** был получен согласно описанному методу;[247] *i*-PrMgCl·LiCl (1.2М раствор в THF),[248] 3,4,5-триметоксиодбензол **67**,[249] реагент Охиры–Бестманна **90**[241–243] и 1,2,4,5-тетразин **83** получали согласно описанным методам.[240] 3,5-Диметокси-4-бензилокси бензальдегид **87g**[250] и 2-метокси-5-этинилпиридин **89k**[244] были синтезированы по описанным методам.

4-Иоданизол **68**, 4-этинил-1-метил-1*H*-пиразол **89p**, 3-этинилтиофен **89q**, ароматические альдегиды **87c–f,h–l** были коммерчески доступны и использовались без дополнительной очистки.

3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1

3.1.1. Синтез 6,7-дигидрокси-5,8-диметоксихроман-2-она (**6**)



Синтез 4,7-диметоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ола (10**).** В круглодонную колбу объемом 500 мл поместили 4,7-диметоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегид **11** (29.43 г, 140 ммоль), SeO₂ (0.466 г, 4.2 ммоль, 3 мол.%) и *трет*-бутанол (280 мл). Затем при 50 °C добавили 37%-ный раствор H₂O₂ (23.2 мл, 280 ммоль). Через 20 мин осадок полностью растворился с образованием красноватого раствора. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2.5 ч. После завершения реакции смесь охладили на ледяной бане и добавили раствор Na₂SO₃ (17.65 г, 140 ммоль) в воде (70 мл) при 20–22 °C. При этом образовался оранжевый раствор с осадком. Большую часть *трет*-бутанола удалили

упариванием при пониженном давлении, после чего к остатку добавили воду (200 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу отделили, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл и 2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), высушили и упарили при пониженном давлении. В результате получили красно-серые кристаллы промежуточного формилфенола (30.79 г, выход 97%). К полученному промежуточному продукту добавили метанол (300 мл). Образовавшийся красный раствор с осадком охладили на ледяной бане, после чего добавили Et₃N (19.5 мл, 140 ммоль). Цвет реакционной смеси изменился с красного на фиолетовый. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 45 мин, затем растворитель удалили при пониженном давлении досуха. К сухому остатку добавили CH₂Cl₂ (100 мл) и 2М раствор HCl (105 мл, 210 ммоль). Желтую водную фазу отделили и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Красную органическую фазу экстрагировали 2М раствором NaOH (105 мл, 210 ммоль). Полученную черную водную фазу промыли CH₂Cl₂ (30 мл), а объединенные органические фазы дополнительно промыли водой (30 мл). Затем к щелочной водной фазе добавили 11М раствор HCl (22 мл, 242 ммоль) и CH₂Cl₂ (50 мл), в результате чего раствор приобрел красную окраску. Органическую фазу отделили, а водную фазу дополнительно экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили и упарили при пониженном давлении. Получили 26.83 г коричневого кристаллического остатка (выход 97%). Полученный продукт очищали пропусканием через короткую колонку, заполненную 90 г SiO₂, используя CH₂Cl₂ в качестве элюента ($R_f = 0.46$). В результате было получено 24.09 г соединения **10** в виде бесцветных кристаллов, выход 87%. Т. пл. 84–86 °C (CH₂Cl₂) (лит.[89] 84–85 °C (MeOH)); ¹H ЯМР δ 8.94 (1H, уш. с, OH), 6.08 (1H, с, CH-6), 5.87 (2H, с, OCH₂O), 3.72 (3H, с, OMe), 3.71 (3H, с, OMe); ¹³C ЯМР δ 145.0 (C, C-5), 139.7 (C, C-7), 138.4 (C, C-3a), 128.2 (C, C-7a), 126.9 (C, C-4), 101.0 (C, C-2), 95.4 (CH, C-6), 60.1 (Me), 56.3 (Me).

Синтез 6-гидрокси-4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегида (9). Получение формирующей смеси. В круглодонную колбу объемом 500 мл поместили PCl₅ (32.7 г, 157 ммоль), этилформиат (12.96 г, 175 ммоль) и CH₂Cl₂ (200 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником, снабженным хлоркальциевой трубкой, в течение 2 ч. В результате был получен раствор дихлорметилметилового эфира (157 ммоль). **Формилирование.** В круглодонную колбу объемом 1000 мл поместили раствор соединения **10** (19.82 г, 100 ммоль) в CH₂Cl₂ (260 мл). При 10 °C прикапывали SnCl₄ (104 г, 400 ммоль). В начале добавления наблюдалось повышение температуры, раствор приобретал желтую окраску и выпадал желтый осадок. Реакционную массу перемешивали при охлаждении в

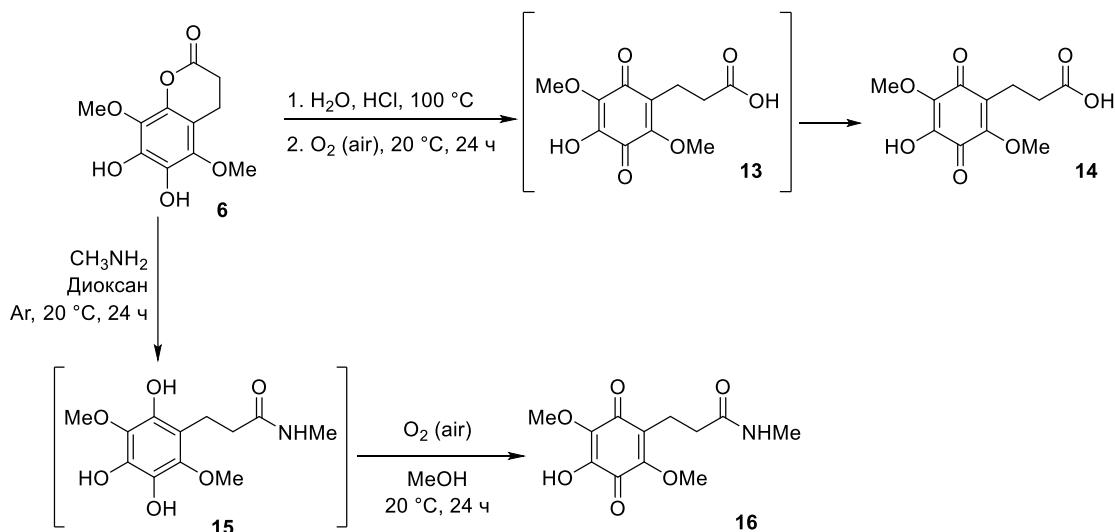
течение 30 мин, затем при 5–10 °С по каплям добавляли приготовленную ранее формирующую смесь. Во время добавления наблюдалось медленное разогревание реакционной массы, сопровождавшееся растворением осадка. После завершения прибавления красный раствор перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. По окончании реакции смесь вылили на лед (380 г). Органическую фазу отделили, а водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (6×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили и упарили при пониженном давлении, получив 22.80 г коричневого твердого продукта (101%). Очистку осуществляли перекристаллизацией из EtOH (230 мл), в результате чего получили 20.36 г соединения **9** в виде золотистых кристаллов, выход 90%. Т. пл. 132–133 °С (EtOH) (лит.[89] 125–127 °С); ^1H ЯМР δ 12.43 (1H, уш. с, OH), 9.95 (1H, с, CHO), 6.09 (2H, с, OCH_2O), 4.00 (3H, с, OMe), 3.79 (3H, с, OMe); ^{13}C ЯМР δ 192.5 (CHO), 153.6 (C, C-6), 148.2 (C, C-4), 139.1 (C, C-7a), 128.6 (C, C-3a), 126.3 (C, C-7), 107.1 (C, C-5), 102.7 (C, C-2), 60.4 ($2 \times \text{Me}$).

Синтез 4,9-диметокси-6H-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хромен-6-она (8, сабандина). Смесь соединения **9** (7.55 г, 33.4 ммоль) и метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата (13.41 г, 40.1 ммоль) в *N,N*-диэтиланилине (115 мл) нагревали в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере аргона при 190 °С в течение 45 мин. После этого красный раствор охладили, *N,N*-диэтиланилин отогнали при пониженном давлении (0.3 мбар). К остатку добавили 1M раствор HCl (66 мл) до кислой реакции среды, после чего смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили и упарили при пониженном давлении. К полученному коричневому остатку (22.82 г) добавили раствор NaOH (13.36 г, 334 ммоль) в MeOH (150 мл) и CH_2Cl_2 (100 мл). Образовавшуюся суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавили воду (100 мл), водную фазу отделили, а органическую фазу экстрагировали водой (3×75 мл). Объединенные водные фазы промыли CH_2Cl_2 (100 мл), после чего подкислили 11M раствором HCl (35 мл, 385 ммоль). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили под вакуумом. В результате получили 7.56 г соединения **8** в виде коричневых кристаллов, выход 90%. Аналитический образец был перекристаллизован из MeOH. Т. пл. 146–147 °С (лит.[160] 131–133 °С); ^1H ЯМР δ 7.94 (1H, д, $J = 9.7$ Гц, CH-4), 6.26 (1H, д, $J = 9.7$ Гц, CH-3), 6.13 (2H, с, OCH_2O), 3.99 (3H, с, OMe), 3.90 (3H, с, OMe); ^{13}C ЯМР δ 159.7 (C, C-6), 142.93 (C, C-9), 142.90 (C, C-4a), 139.1 (C, C-8), 133.2 (CH, C-3a), 132.9 (C, C-9a), 126.3 (C, C-4), 112.0 (C, C-7), 106.5 (CH, C-8a), 102.8 (C, C-2), 60.7 (Me), 60.3 (Me).

Синтез 6,7-дигидрокси-5,8-диметокси-2Н-хромен-2-она (7). Смесь соединения **8** (18.52 г, 74 ммоль) и $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (95%, 51.80 г, 111 ммоль) в бензоле (350 мл) поместили в трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную хлоркальциевой трубкой и термометром. Полученный коричневый раствор перемешивали при 80 °С в течение 60 ч. Через 6 ч из реакционной смеси начал выпадать осадок $\text{Pb}(\text{OAc})_2$. По мере протекания реакции окраска смеси изменялась с коричневой на желтую. Каждые 10–15 ч каплю реакционной смеси наносили на влажную фильтровальную бумагу и контролировали изменение окраски. В начале реакции пятно чернело, тогда как к концу реакции, когда практически весь $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ был израсходован, почернения не наблюдалось. Через 50 ч отобрали 1 мл реакционной смеси, разбавили насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали CH_2Cl_2 и упарили. Затем зарегистрировали спектр ^1H ЯМР. Содержание исходного вещества, определенное по сигналу метилendioкси-группы (2H, 6.13 м.д.), составляло около 2%. После этого реакционную смесь дополнительно перемешивали при 80 °С в течение 10 ч для завершения реакции. Затем реакционную смесь охладил, осадок $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ отфильтровал и промыл бензолом. Фильтрат упарили до объема около 100 мл, после чего к черному остатку добавили воду (300 мл) и NaHCO_3 (9.32 г, 111 ммоль) до pH = 6.5. Органическую фазу отделили, а водную фазу с черным осадком промыли бензолом (3 × 50 мл). Органическую фазу высушили и упарили при пониженном давлении. Водную фазу дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (1 × 50 мл); экстракт объединили с основной органической фракцией, высушили и упарили. Оранжевый аморфный остаток высушивали до постоянной массы при 0.1 мбар, получив 22.54 г ацетата **12** (99%) с небольшим количеством примесей. Его растворили в CH_2Cl_2 (100 мл) и *i*-PrOH (10 мл), получив красный раствор. Затем при комнатной температуре добавили 40 мл раствора HCl в *i*-PrOH (9 М, 360 ммоль). Раствор потемнел. Через несколько минут из реакционной смеси начал выпадать осадок соединения **7**. Смесь охладил на ледяной бане, и через 40 мин осадок отфильтровал и промыл *i*-PrOH. Продукт очистил кристаллизацией из *i*-PrOH, получив 6.79 г соединения **7**. Дополнительные 7.32 г соединения **7** выделили из упаренных маточных растворов путем повторной перекристаллизации. Всего было получено 14.11 г соединения **7** в виде светло-бежевых кристаллов, выход 80%. Т. пл. 222–223 °С (*i*-PrOH); ^1H ЯМР δ 10.04 (1H, уш. с, OH), 9.21 (1H, уш. с, OH), 7.97 (1H, д, $J = 9.6$ Гц, CH-4), 6.21 (1H, д, $J = 9.6$ Гц, CH-3), 3.81 (3H, с, OMe), 3.80 (3H, с, OMe); ^{13}C ЯМР δ 160.1 (C, C-2), 144.7 (C, C-7), 140.9 (C, C-8a), 139.6 (CH, C-4), 139.3 (C, C-5), 135.6 (C, C-6), 131.2 (C, C-8), 111.3 (CH, C-3), 105.2 (C, C-4a), 61.4 (Me), 60.9 (Me); HRMS (ESI-TOF) m/z 239.0550 (расч. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 239.0550).

Синтез 6,7-дигидрокси-5,8-диметоксихроман-2-она (6). Смесь кумарина 7 (8.5 ммоль, 2.02 г) и $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.110 г, 0.34 ммоль, 4 мол.%) в *t*-BuOH (130 мл) гидрировали в сосуде Шленка в течение 16 ч при 60 °С и 48 ч при 20 °С в атмосфере водорода. По завершении реакции реакцию смесь отфильтровали через слой целита, фильтрат упарили при пониженном давлении и остаток высушили в вакууме. Получили 1.93 г соединения 6 в виде бежевых кристаллов, выход 95%. Т. пл. 185–188 °С (*t*-BuOH); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 2.69 (2H, т, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 2.83 (2H, т, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.66 (3H, с, OMe), 3.70 (3H, с, OMe), 8.54 (1H, уш. с, OH), 8.90 (1H, уш. с, OH); ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 17.6 (CH_2), 28.5 (CH_2), 60.2 (OMe), 60.8 (OMe), 107.1 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 140.3 (C_{Ar}), 168.3 (CO_2); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{Na}$ – 263.0526; найдено – 263.0531.

3.1.2. Синтез целевых аналогов убихинона



Синтез 3-(4-гидрокси-2,5-диметокси-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)пропионовой кислоты (14). К смеси соединения 6 (0.120 г, 0.5 ммоль) в H_2O (5 мл) добавили 1 М водный раствор HCl (0.05 мл). Реакционную смесь нагрели до кипения, затем перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 24 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные экстракты высушили над MgSO_4 , упарили при пониженном давлении и высушили в вакууме. Получили 0.050 г соединения 14 в виде красных кристаллов, выход 40%; Т. пл. 144–146 °С (CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 2.27 (2H, т, $J = 7.9$ Гц, CH_2), 2.53 (2H, т, $J = 7.9$ Гц, CH_2), 3.77 (3H, с, OMe), 3.88 (3H, с, OMe), 10.39 (1H, уш. с, OH), 12.15 (1H, уш. с, CO_2H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 18.6 (CH_2), 32.7 (CH_2), 60.0 (OMe), 60.9 (OMe), 128.2, 138.0, 143.3, 153.3, 173.5

(CO₂H), 180.2 (C=O), 183.3 (C=O); HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺: рассчитано для C₁₁H₁₂O₇Na – 279.0475; найдено – 279.0477.

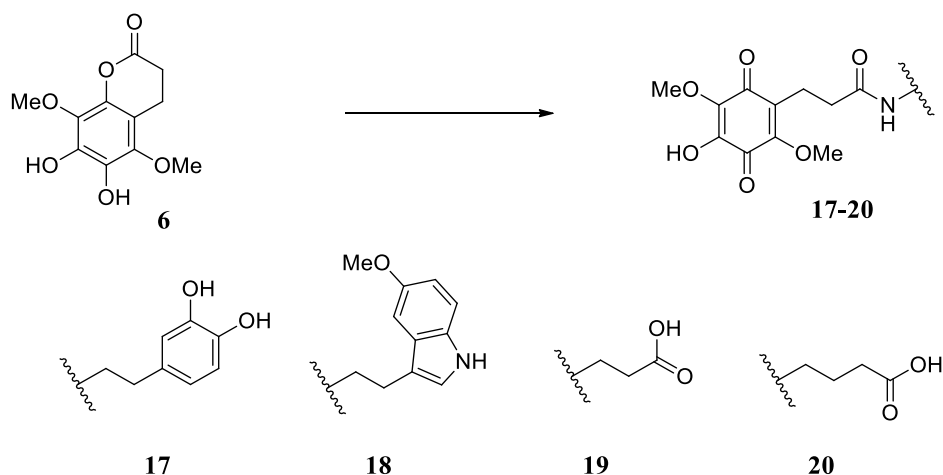
Синтез N-метил-3-(4-гидрокси-2,5-диметокси-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)-пропанамида (16). К раствору соединения **6** (0.120 г, 0.5 ммоль) в диоксане (2.5 мл) в атмосфере аргона добавили 12 М водный раствор метиламина (0.050 мл, 0.6 ммоль). Полученную фиолетовую смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 24 ч. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, добавили MeOH (2.5 мл) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего упарили досуха. Очистку продукта **16** осуществляли методом колоночной хроматографии (15 г SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 95:5). Получили 0.070 г соединения **16** в виде красных кристаллов, выход 52%. Т. пл. 136–137 °C (CH₂Cl₂); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6.74 (1H, уш. с, NH), 5.82 (1H, уш. с, OH), 4.05 (3H, с, OMe), 4.02 (3H, с, OMe), 2.78 (3H, д, J = 4.8 Гц, NHMe), 2.73 (2H, т, J = 7.7 Гц, CH₂), 2.33 (2H, т, J = 7.7 Гц, CH₂); ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 183.6, 180.5, 172.3, 153.0, 138.5, 137.2, 129.5, 61.4, 60.4, 35.0, 26.3, 19.7; HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺: рассчитано для C₁₂H₁₅NO₆Na – 292.0792; найдено – 292.0794.

Синтез гидрохлорида 3,4-дибензилоксифенэтиламина (21). Соединение **21** было синтезировано из коммерчески доступного гидрохлорида дофамина **3** согласно опубликованной методике[251]. Получили продукт **21** в виде бесцветных кристаллов, выход 87% за 3 стадии, в расчете на исходное соединение **3**. Т. пл. 134–135 °C (лит.[252] 133 °C); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.14 (3H, уш. с, NH₃⁺), 7.28–7.49 (10H, м, 2 × Ph), 7.02 (1H, д, J = 1.7 Гц, CH-2), 6.99 (1H, д, J = 8.2 Гц, CH-6), 6.76 (1H, дд, J = 8.2, 1.7 Гц, CH-5), 5.12 (2H, с, CH₂O), 5.10 (2H, с, CH₂O), 2.98 (2H, т, J = 7.9 Гц, CH₂), 2.82 (2H, т, J = 7.9 Гц, CH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 148.4, 147.1, 137.4, 137.3, 130.4, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 127.7, 127.6 (2C), 127.4 (2C), 121.2, 115.1, 114.8, 70.2 (2C), 40.0, 32.5.

Синтез гидрохлорида 5-метокситриптамина (26). Соединение **26** было синтезировано из коммерчески доступного мелатонина **25** согласно опубликованной методике [253]. Продукт **26** выделен в виде бесцветных кристаллов, выход 66%; Т. пл. 247–250 °C (лит.[254] 243–245 °C); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10.84 (1H, уш. с, NH), 8.15 (3H, уш. с, NH₃⁺), 7.25 (1H, д, J = 8.8 Гц, CH-7), 7.19 (1H, д, J = 1.8 Гц, CH-4), 7.09 (1H, с, CH-2), 6.73 (1H, дд, J = 8.8, 1.8 Гц, CH-6), 3.77 (3H, с, OMe), 3.00 (4H, уш. с, 2 × CH₂).

Синтез гидрохлорида бензилового эфира β-аланина (29) и гидрохлорида бензилового эфира γ-аминомасляной кислоты (30). Соединения **29** и **30** были синтезированы из

коммерчески доступных β -аланина **27** и γ -аминомасляной кислоты **28** согласно опубликованной методике.[174] **Гидрохлорид бензилового эфира β -аланина (29)**: выход 63%; бесцветные кристаллы; Т. пл. 110–112 °С (лит.[255] 100–101 °С); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.23 (3H, уш. с, NH_3^+), 7.28–7.43 (5H, м, Ph), 5.12 (2H, с, CH_2O), 3.03 (2H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 2.79 (2H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_2). **Гидрохлорид бензилового эфира γ -аминомасляной кислоты (30)**: выход 84%; бесцветные кристаллы; Т. пл. 110–111 °С (лит.[256] 109–110 °С); ^1H ЯМР (D_2O) δ 7.38–7.49 (5H, м, Ph), 5.16 (2H, с, CH_2O), 3.01 (2H, т, $J = 7.7$ Гц, CH-4), 2.54 (2H, т, $J = 7.3$ Гц, CH-2), 1.96 (2H, т, $J = 7.3$ Гц, CH-3).



Общая методика синтеза амидов 17 (MQPD), 19 и 20. Стадия 1. К суспензии соединения **6** (3.753 г, 15.62 ммоль) и соответствующего гидрохлорида амина **21**, **29** или **30** (15.62 ммоль) в диоксане (52 мл) в атмосфере аргона при перемешивании добавили Et_3N (3.2 г, 4.4 мл, 31.2 ммоль). Полученную интенсивно-фиолетовую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч до полного расходования исходного вещества. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, к темно-фиолетовому остатку добавили воду (50 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл). Органический слой отделили, водный экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные фиолетовые органические экстракты высушили и упарили при пониженном давлении, получив 10.4 г темного маслообразного продукта чернильного цвета. После фильтрования через слой SiO_2 (CH_2Cl_2 – MeOH) была получена смесь соответствующего хинона и гидрохинона, которую без дополнительной очистки использовали на следующей стадии. **Стадия 2.** В сосуд Шленка поместили смесь хинона и гидрохинона, 10%-ный Pd/C (0.519 г, 0.488 ммоль) и MeOH (50 мл). Полученный раствор дегазировали три раза, после чего гидрировали при комнатной температуре (20 °С) в атмосфере водорода в течение 24 ч до полного исчезновения исходного вещества. По окончании реакции бесцветный раствор отфильтровали через слой целита и дополнительно

перемешивали на воздухе в течение 72 ч до полного окисления гидрохинона в хинон (контроль методом ^1H ЯМР). Затем красный раствор упарили досуха, продукт очищали колоночной хроматографией (72 г SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 100:10:1$), получая амиды **17** (MQPD), **19** и **20** в виде красных твердых веществ.

N-(3,4-Дигидроксибензил)-3-(4-гидрокси-2,5-диметокси-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)пропанамид (17, MQPD). Выход 3.056 г (50%); красное твердое вещество; Т. пл. 58–60 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 8.00 (1H, уш. с, OH), 7.14 (1H, т, $J = 4.6$ Гц, NH), 6.71 (1H, д, $J = 8.1$ Гц, HAr), 6.70 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, HAr), 6.53 (1H, дд, $J = 8.1, 1.8$ Гц, HAr), 3.95 (3H, с, OMe), 3.88 (3H, с, OMe), 3.33 (2H, к, $J = 6.5$ Гц, CH_2), 2.67 (2H, т, $J = 7.9$ Гц, CH_2), 2.62 (2H, т, $J = 7.4$ Гц, CH_2), 2.27 (2H, т, $J = 7.9$ Гц, CH_2); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6) δ 184.3, 181.4, 172.2, 154.2, 145.9, 144.3, 142.9, 139.0, 132.1, 130.8, 120.9, 116.6, 116.1, 61.6, 60.7, 41.9, 36.0, 35.7, 20.5; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_8$ – 392.1340; найдено – 392.1343.

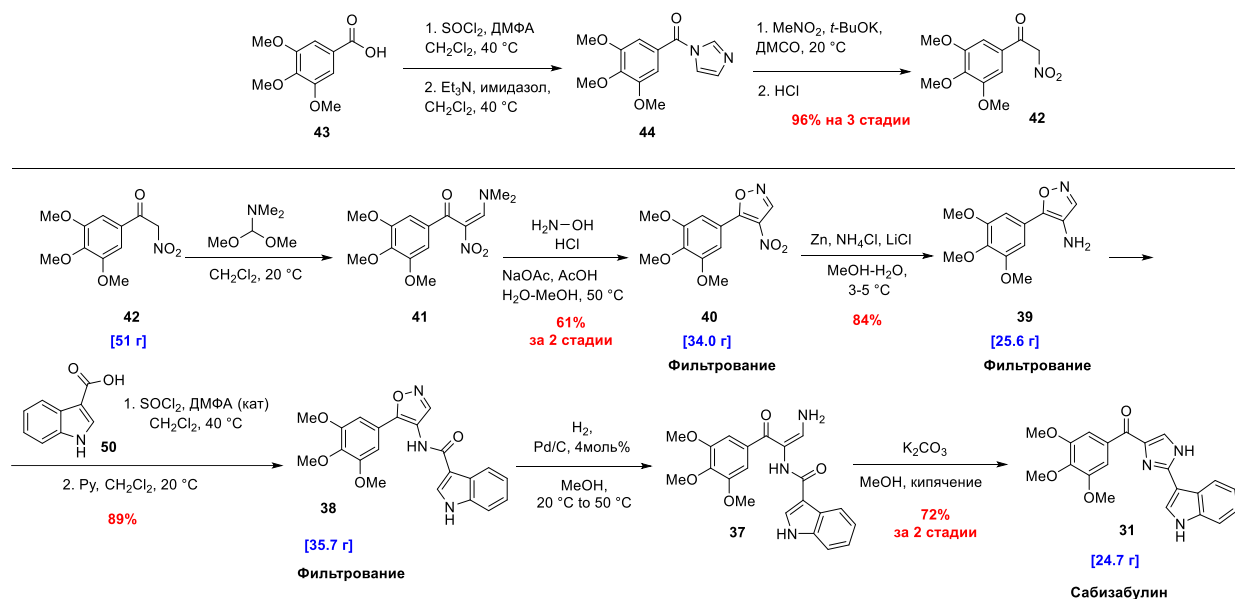
3-(3-(4-Гидрокси-2,5-диметокси-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)пропанамидо)пропановая кислота (19). Выход 3.270 г (64%); красные кристаллы; Т. пл. 159–160 °С (MeOH); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.09 (1H, уш. с, COOH), 10.35 (1H, уш. с, OH), 7.88 (1H, т, $J = 5.2$ Гц, NH), 3.86 (3H, с, OMe), 3.77 (3H, с, OMe), 3.20 (2H, к, $J = 6.3$ Гц, CH-3), 2.50 (м, CH_2), 2.35 (2H, т, $J = 6.9$ Гц, CH-2), 2.12 (2H, т, $J = 7.9$ Гц, CH_2); ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 183.3, 180.2, 172.9, 171.0, 153.1, 143.2, 138.0, 129.0, 60.9, 60.0, 34.8, 34.2, 33.9, 19.2; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_8\text{Na}$ – 350.0846; найдено – 350.0845.

4-(3-(4-Гидрокси-2,5-диметокси-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)пропанамидо)бутановая кислота (20). Выход 2.501 г (47%); красные кристаллы; Т. пл. 121–123 °С (MeOH); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.03 (1H, уш. с, COOH), 10.36 (1H, уш. с, OH), 7.82 (1H, т, $J = 5.5$ Гц, NH), 3.86 (3H, с, OMe), 3.77 (3H, с, OMe), 3.02 (2H, к, $J = 6.3$ Гц, CH-4), 2.51 (м, CH_2), 2.20 (2H, т, $J = 7.4$ Гц, CH-2), 2.13 (2H, т, $J = 7.9$ Гц, CH_2), 1.59 (2H, пентет, $J = 7.2$ Гц, CH-3); ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 183.3, 180.2, 174.2, 170.8, 153.1, 143.2, 138.0, 129.1, 60.9, 60.0, 37.9, 34.3, 31.1, 24.6, 19.3; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_8\text{Na}$ – 364.1003; найдено – 364.1007.

Синтез 3-(4-гидрокси-2,5-диметокси-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)-N-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил)пропанамид (18). К суспензии соединения **6** (0.240 г, 1 ммоль) и гидрохлорида мексамина **26** (0.227 г, 1 ммоль) в диоксане (6 мл) в атмосфере

аргона при перемешивании добавили Et₃N (0.121 г, 0.167 мл, 1.2 ммоль). Полученную интенсивно-фиолетовую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч до полного расходования исходного вещества. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, добавили MeOH (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре на воздухе еще в течение 24 ч. Полученный красный раствор упарили, продукт очистили методом колоночной хроматографии (20 г SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 95:5). Получили 0.230 г соединения **18** в виде красного твердого вещества, выход 54%. Т. пл. 68–70 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.61 (1H, уш. с, NH), 7.93 (1H, т, *J* = 4.6 Гц, C(O)NH), 7.22 (1H, д, *J* = 8.7 Гц, H_{Ar}), 7.09 (1H, уш. с, H_{Ar}), 7.00 (1H, д, *J* = 2.2 Гц, H_{Ar}), 6.71 (1H, дд, *J* = 8.7, 2.2 Гц, H_{Ar}), 3.87 (3H, с, OMe), 3.77 (3H, с, OMe), 3.76 (3H, с, OMe), 3.30 (2H, к, *J* = 6.9 Гц, CH₂), 2.76 (2H, т, *J* = 7.4 Гц, CH₂), 2.54 (2H, т, *J* = 7.9 Гц, CH₂), 2.15 (2H, т, *J* = 7.9 Гц, CH₂); ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 183.4, 180.3, 170.8, 153.1, 153.0, 143.4, 138.1, 131.4, 129.2, 127.6, 123.3, 112.0, 111.7, 111.1, 100.2, 60.9, 60.1, 55.4, 39.5, 34.5, 25.3, 19.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺: рассчитано для C₂₂H₂₄N₂O₇Na – 451.1476; найдено – 451.1475.

3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2



3.2.1. Синтез (1H-имидазол-1-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанона (**44**).

Стадия 1. Получение хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. К суспензии 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **45** (74.27 г, 350 ммоль, 1.0 экв.) в CH₂Cl₂ (100 мл) при перемешивании последовательно добавили ДМФА (0.450 мл) и SOCl₂ (77 мл, 125 г, 1050 ммоль, 3.0 экв.) при комнатной температуре (20 °С) в течение 10 мин. Полученную бледно-желтую смесь нагревали на водяной бане при 40 °С и перемешивали в течение 2 ч до

образования однородного желтого раствора и прекращения выделения газа. Затем растворитель и избыток SOCl_2 удалили при пониженном давлении, получив неочищенный хлорангидрид кислоты в виде бесцветного твердого вещества, который без дополнительной очистки использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Синтез (1H-имидазол-1-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанона (44). В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, снабженную механической мешалкой, поместили имидазол (23.83 г, 350 ммоль, 1.0 экв.) и Et_3N (48.8 мл, 35.42 г, 350 ммоль, 1.0 экв.) в CH_2Cl_2 (500 мл). Смесь охлаждали до 0 °С (ледяная баня) и продували аргоном. Затем раствор хлорангидрида, полученного на стадии 1, в CH_2Cl_2 (300 мл) добавляли через капельную воронку непрерывной тонкой струей в атмосфере аргона в течение 5–10 мин, поддерживая температуру ниже 20 °С (реакция протекала с небольшим экзотермическим эффектом). Полученную желтую реакционную смесь довели до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 1.5 ч до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, $\text{EtOAc/PE} = 1:1$, R_f (44) = 0.2, R_f (45) = 0.3). В ходе реакции образовывался осадок. После завершения реакции реакционную смесь промыли водой (3 × 500 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 × 300 мл) для удаления остатков 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Органическую фазу высушили над MgSO_4 и упарили при пониженном давлении, получив соединение 44 в виде бесцветных кристаллов, выход 90.00 г (98%). **Внимание.** Ацилимидазол 44 при хранении (при 4 °С) медленно гидролизуетс~~я~~ с образованием соответствующей карбоновой кислоты и имидазола. Т. пл. 110.5–112.5 °С (CH_2Cl_2) (лит.[257] 54–56 °С). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.30 (1H, дд, $J = 1.2, 0.8$ Гц), 7.75 (1H, дд, $J = 1.2, 1.7$ Гц), 7.16 (1H, дд, $J = 1.7, 0.8$ Гц), 7.12 (2H, с), 3.85 (6H, с), 3.78 (3H, с); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6) δ 165.5, 152.8 (2C), 141.8, 138.6, 130.4, 126.5, 118.6, 107.5 (2C), 60.2, 56.2 (2C); HRMS m/z 285.0846 (рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 285.0846).

3.2.2. Синтез 2-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)этан-1-она (42).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, снабженную механической мешалкой, в атмосфере аргона поместили $t\text{-BuOK}$ (46.23 г, 412 ммоль, 1.2 экв.) и ДМСО (350 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) до полного растворения с образованием прозрачного бесцветного раствора. Затем раствор охладили до 16 °С (ледяная баня), приближаясь к началу кристаллизации ДМСО, и при 16–18 °С в атмосфере аргона по каплям добавляли нитрометан (22.1 мл, 412 ммоль, 1.2 экв.) в течение 40 мин. Добавление протекало с выделением тепла, поэтому требовалось тщательно

контролировать температуру для поддержания указанного диапазона. Образовалась желтоватая суспензия калиевой соли нитроновой кислоты, которую дополнительно перемешивали при 10–15 °C в течение 30 мин для обеспечения ее полного образования. Затем в охлажденную до 10 °C суспензию добавили твердый ацилимидазол **44** (90.00 г, 343 ммоль, 1.0 экв.) одной порцией в атмосфере аргона. При этом температура повысилась с 10 до 14 °C (слабоэкзотермический процесс). После добавления реакционная смесь постепенно переходила от суспензии к оранжево-красному раствору. Смеси дали нагреться до комнатной температуры (20 °C) и перемешивали в течение 4 ч, в течение которых образовался однородный темно-красный раствор. Ход реакции контролировали методом ТСХ (EtOAc/PE = 1:1, R_f (**45**) = 0.3, R_f (**42**) = 0.6), подтверждая полное расходование исходного вещества. Затем реакционную смесь вылили в интенсивно перемешиваемую смесь льда (1.5 кг), воды (1.5 кг) и водного раствора HCl (11 М, 110 мл, 1.21 моль, 3.5 экв.). В процессе гашения реакции постепенно образовался объемный осадок бледно-желтого цвета. Суспензию перемешивали в течение 12 ч для улучшения свойств осадка. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (3 × 700 мл) и высушили на воздухе, получив α -нитроацетофенон **7** в виде желтых кристаллов, выход 85.64 г (98%). Т. пл. 154.7–155.2 °C (H₂O) (лит.[258] 134–136 °C). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.08 (2H, c), 5.88 (2H, c), 3.93 (3H, c), 3.89 (6H, c) (лит. 40); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 184.7, 153.4 (2C), 144.2, 128.3, 105.7 (2C), 81.2, 61.0, 56.3 (2C) (лит. 40); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.24 (2H, c), 6.55 (2H, c), 3.86 (6H, c), 3.77 (3H, c); ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 187.3, 153.0 (2C), 143.1, 128.5, 106.1 (2C), 82.8, 60.3, 56.2 (2C); HRMS m/z 278.0634 (рассчитано для C₁₁H₁₃NO₆Na [M + Na]⁺: 278.0635).

3.2.3 Синтез 3-(диметиламино)-2-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-она (**41**).

К суспензии α -нитроацетофенона **42** (51.04 г, 200 ммоль, 1.0 экв.) в CH₂Cl₂ (400 мл) при комнатной температуре (23 °C) по каплям в течение 15 мин добавляли DMA–DMF (40 мл, 35.8 г, 300 ммоль, 1.5 экв.). В процессе добавления суспензия постепенно растворялась с образованием однородного желто-оранжевого раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, EtOAc/PE = 1:1, R_f (**42**) = 0.6, R_f (**41**) = 0.2). Полученный красный раствор упарили при пониженном давлении, получив красно-оранжевое масло, которое при выдерживании кристаллизовалось. К остатку добавили метанол (50 мл), образовавшийся осадок отфильтровали, промыли метанолом (2 × 15 мл) и водой (3 × 50 мл) и высушили при пониженном давлении. В результате получили неочищенное соединение **41** в виде желто-

оранжевых кристаллов, выход 47.80 г (77% по массе). Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический образец получили после очистки методом колоночной хроматографии (EtOAc/толуол = 1:1). Т. пл. 166–169 °С (MeOH) (лит.[258] 132–134 °С). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.34 (1H, с), 7.10 (2H, с), 3.90 (3H, с), 3.88 (6H, с), 3.36 (3H, с), 2.78 (3H, с) (лит. 40); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 187.0, 153.1 (3C), 142.5, 133.5, 124.0, 106.0 (2C), 60.9, 56.2 (2C), 48.0, 42.0; HRMS m/z 333.1064 (рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 333.1057).

3.2.4. Синтез 4-нитро-5-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (40).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2000 мл, снабженную механической мешалкой, поместили мелко измельченное неочищенное соединение **41** (47.80 г), полученное выше, и ацетатный буферный раствор (pH 5.5), приготовленный из безводного NaOAc (25.3 г, 308 ммоль) и уксусной кислоты (62 мл, 64.8 г, 1.08 моль) в смеси метанола (150 мл) и воды (450 мл). Полученную суспензию интенсивно перемешивали при 50 °С в течение 30 мин. Затем при 50 °С в течение 20 мин по каплям добавляли раствор $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (11.77 г, 169 ммоль) в воде (300 мл). В процессе добавления окраска суспензии постепенно изменялась на желтую, при этом скорость перемешивания увеличивали для поддержания эффективного перемешивания. После завершения добавления желто-оранжевую суспензию дополнительно перемешивали при 50 °С в течение 30 мин до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, EtOAc/PE = 1:1, R_f (**41**) = 0.2, R_f (**40**) = 0.7). Затем желтую реакционную смесь охладили до 10–12 °С, образовавшийся желтый осадок отфильтровали. Твердое вещество промыли водой (2×300 мл), затем смесью метанола и воды (1:10, об./об., 2×180 мл) и высушили на воздухе, получив нитроизоксазол **40** в виде желтых кристаллов, выход 33.99 г (61% за две стадии из нитрокетона **42**). Т. пл. 124–126 °С (MeOH); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.88 (1H, с), 7.39 (2H, с), 3.97 (3H, с), 3.94 (6H, с); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 166.7, 153.2 (2C), 148.1, 142.4, 129.4, 118.6, 107.1 (2C), 61.1, 56.4 (2C); HRMS m/z 303.0590 (рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 303.0588).

3.2.5 Синтез 5-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-4-амина (39).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, снабженную механической мешалкой, поместили мелко измельченный нитроизоксазол **40** (33.99 г, 121 ммоль, 1.0 экв.), полученный выше, и MeOH (250 мл). К полученной суспензии добавили раствор NH_4Cl (69.4 г, 1298 ммоль, 10.7 экв.) и LiCl (5.14 г, 121 ммоль, 1.0 экв.) в H_2O (250 мл).

Полученную желтую суспензию при интенсивном перемешивании охладили до 0 °С (ледяная солевая баня), после чего порциями в течение 30–40 мин добавляли порошок Zn (35.7 г, 546 ммоль, 4.5 экв.), поддерживая внутреннюю температуру 3–4 °С. В процессе добавления реакционная смесь постепенно приобретала зеленую окраску, при этом наблюдалось небольшое выделение тепла. Полученную желто-зеленую суспензию перемешивали при 5 °С в течение 1 ч, затем в течение 2 ч дали нагреться до 22 °С и дополнительно перемешивали при комнатной температуре (26 °С) в течение 3 ч до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, EtOAc/толуол = 2:1, R_f (**39**) = 0.4, R_f (**40**) = 0.8). Если через 5 ч после завершения добавления Zn наблюдалась неполная конверсия, без предварительного охлаждения можно было добавить дополнительный 1 экв. Zn. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой (200 мл) и выдерживали при 4 °С в течение 24 ч для облегчения кристаллизации. Суспензию отфильтровали через слой Celite, промыли MeOH/H₂O (1:2, 2 × 300 мл) для удаления растворимых примесей. Оставшийся на фильтре вместе с неорганическими твердыми веществами продукт затем элюировали CH₂Cl₂ (2 × 300 мл). Объединенные органические экстракты высушили над MgSO₄ и упарили при пониженном давлении, получив аминоксозол **39** в виде светло-желтых кристаллов, выход 25.60 г (84%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Т. пл. 101–103 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8.26 (1H, с), 6.95 (2H, с), 4.73 (2H, уш. с), 3.86 (6H, с), 3.69 (3H, с); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ 153.3 (2C), 148.2, 147.6, 137.1, 124.7, 124.0, 101.8 (2C), 60.1, 55.9 (2C); HRMS m/z 251.1017 (рассчитано для C₁₂H₁₅N₂O₄⁺ [M + H]⁺: 251.1026).

3.2.5. Синтез *N*-(5-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-4-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (**38**).

Стадия 1. Получение хлорангидрида индол-3-карбоновой кислоты. К суспензии индол-3-карбоновой кислоты **50** (16.49 г, 102 ммоль, 1.0 экв.) в CH₂Cl₂ (500 мл) при комнатной температуре (20 °С) в течение 10 мин добавили DMF (1 мл) и SOCl₂ (22 мл, 36 г, 0.3 моль, 3 экв.). Полученную красно-оранжевую смесь нагревали на водяной бане при 40 °С и перемешивали в течение 1.5 ч до образования однородного красно-оранжевого раствора и прекращения выделения газа. Растворитель и избыток SOCl₂ удалили при пониженном давлении, получив неочищенный хлорангидрид кислоты в виде бежевого твердого вещества, который без дополнительной очистки использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Получение *N*-(5-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-4-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (38**).** В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, снабженную

механической мешалкой, поместили хлорангидрид кислоты, полученный на стадии 1, в CH_2Cl_2 (190 мл) и охладили до 0 °С (ледяная баня) в атмосфере аргона, получив бежевую суспензию. Раствор амина **39** (25.60 г, 102 ммоль, 1.0 экв.), полученного выше, и пиридина (9.5 мл, 9.28 г, 117 ммоль, 1.15 экв.) в CH_2Cl_2 (190 мл) добавляли в атмосфере аргона через капельную воронку непрерывной тонкой струей в течение 10 мин, поддерживая температуру ниже 20 °С. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 1 ч до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, EtOAc /толуол = 2:1, R_f (**50**) = 0.3, R_f (**38**) = 0.4). Затем реакционную смесь промыли водой (300 мл), водным раствором HCl (0.5М, 300 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (300 мл). В процессе обработки образовался осадок. Затем реакционную смесь охладили до 5–10 °С (ледяная баня), осадок отфильтровали. Твердое вещество промыли водой (2×100 мл), затем CH_2Cl_2 (10×10 мл) для удаления окрашенных примесей и высушили на воздухе, получив амид **38** в виде бесцветных кристаллов, выход 35.69 г (89%). Т. пл. 206–208 °С (CH_2Cl_2); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11.76 (1H, с), 9.75 (1H, с), 8.89 (1H, с), 8.32 (1H, д, $J = 2.5$ Гц), 8.18 (1H, д, $J = 7.5$ Гц), 7.49 (1H, д, $J = 7.5$ Гц), 7.11–7.24 (4H, м), 3.79 (6H, с), 3.71 (3H, с); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ 164.0, 158.6, 153.2 (2C), 151.7, 138.9, 136.2, 129.0, 126.2, 122.3, 122.1, 120.9 (2C), 114.4, 112.1, 109.4, 103.6 (2C), 60.2, 55.9 (2C); HRMS m/z 394.1401 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 394.1397).

3.2.6. Синтез *N*-(1-амино-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)проп-1-ен-2-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (**37**).

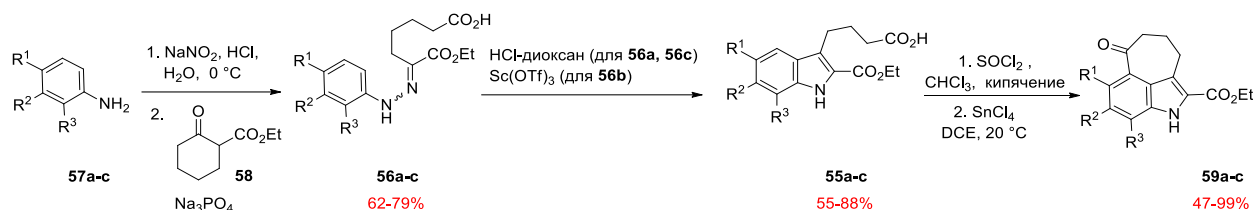
В круглодонную колбу объемом 2000 мл поместили амид **38** (35.69 г, 90.7 ммоль, 1.0 экв.) и 10%-ный Pd/C (4 мол.%, 3.86 г, 3.63 ммоль) в EtOH (900 мл). Полученную суспензию дегазировали (три цикла) и гидрировали водородом (1 атм) при комнатной температуре (22 °С) в течение 2 ч. По мере протекания реакции суспензия постепенно становилась однородной. Затем реакционную смесь гидрировали при 50 °С в течение 30 мин до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, EtOAc /толуол = 2:1, R_f (**38**) = 0.4, R_f (**37**) = 0.1). Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite для удаления катализатора, а фильтрат упарили при пониженном давлении, получив неочищенный продукт **37** в виде желтого аморфного твердого вещества, выход 36 г (количественный). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический образец получили после очистки методом колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 99:5). Т. пл. 129–132 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.87 (1H, с), 8.67 (1H, с), 8.19 (1H, д, $J = 7.7$ Гц), 7.86 (1H, д, $J = 2.9$ Гц), 7.34 (1H, д, $J = 7.7$ Гц), 7.09–7.26 (3H, м), 6.77 (2H, с), 6.22

(2H, уш. с), 3.85 (3H, с), 3.76 (6H, с); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 189.9, 163.6, 152.7 (2C), 144.5, 139.8, 136.5, 134.0, 129.2, 124.7, 122.9, 121.9, 119.9, 112.8, 112.1, 111.4, 105.9 (2C), 60.8, 56.2 (2C); HRMS m/z 418.1357 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 418.1373).

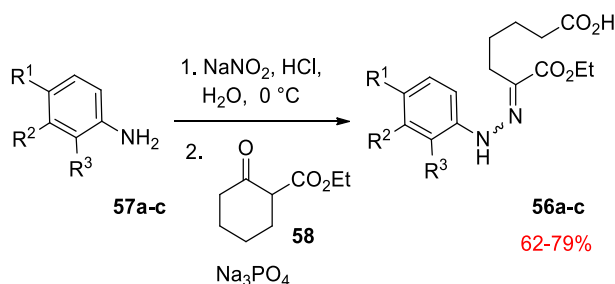
3.2.7. Синтез (2-(1H-индол-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанона (сабизабулина, 31).

В круглодонную колбу объемом 5000 мл поместили полученный выше неочищенный енаминон 2 (35.9 г, 90.7 ммоль, 1.0 экв.) и K_2CO_3 (376 г, 2.72 моль, 30 экв.) в MeOH (3.63 л). Светло-желтый раствор нагревали до кипения и перемешивали в течение 8 ч до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 99:5$, R_f (2) = 0.2, R_f (1) = 0.3, а также по желтой флуоресценции при 365 нм). Затем оранжевую реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат упарили при пониженном давлении примерно до одной четверти исходного объема. Полученный остаток разбавили ледяной водой (1.5 кг), образовавшийся осадок, содержащий примеси, отфильтровали. Фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 (3 $\times$ 500 мл), объединенные органические экстракты высушили над MgSO_4 и упарили при пониженном давлении, получив сабизабулин 1 в виде аморфного желтого твердого вещества. Выход 24.68 г (72% за две стадии из 38). Очистку проводили методом растворения аморфного 31 в MeOH (1.5 мл на 1.0 г) с последующей кристаллизации сольвата. Полученный кристаллический сольват отфильтровали, промыли MeOH, получили 31 в виде бледно-желтых кристаллов. (20.35 г, чистота 99.2% по данным LC–UV). Т. пл. 211–213 °C (MeOH) (лит.[36] 210–212 °C). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_2Cl_2), δ : 9.44 (уш. с, 1H), 8.25 (дд, $J = 6.8, 2.3$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.40 (дд, $J = 6.5, 2.0$ Гц, 1H), 7.26 (с, 2H), 7.14–7.24 (м, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.85 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CD_2Cl_2), δ : 184.0, 153.8 (2C), 148.6, 142.6, 137.0, 133.7, 126.1, 125.4, 123.6 (2C), 121.7, 121.1 (2C), 112.3, 107.0 (2C), 106.8, 61.2, 56.7 (2C). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + 5\% \text{ TFA}$), δ : 12.40 (с, 1H), 8.54 (с, 1H), 8.44 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H), 8.10 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.26–7.34 (м, 4H), 3.91 (с, 6H), 3.60 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + 5\% \text{ TFA}$), δ : 182.4, 153.2 (2C), 144.5, 142.4, 136.7, 131.7, 131.3, 130.1, 127.5, 123.7, 123.5, 121.6, 119.8, 113.0, 106.9 (2C), 98.7, 60.3, 56.3 (2C). HRMS, m/z : 378.1447 (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 378.1448).

3.3. Экспериментальная часть к главе 2.3



3.3.1. Общая методика получения гидразонов 56a–с



К смеси **57a–c** (80 ммоль) в H_2O (40 мл, 0.5 мл на 1 ммоль) при 0 °C добавили HCl (11 М, 15 мл, 165 ммоль, 2.1 экв.) и NaNO_2 (6.07 г, 88 ммоль, 1.1 экв.) в H_2O (8 мл). Полученный раствор, содержащий диазониевую соль, перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем этот раствор одной порцией добавили к смеси этил 2-оксоциклогексан-1-карбоксилата **58** (13.62 г, 80 ммоль, 1.0 экв.) и безводного Na_3PO_4 (19.67 г, 120 ммоль, 1.5 экв.) в воде (70 мл) при 0 °C. Смесь нагрели до комнатной температуры (20 °C) и перемешивали в течение 72 ч, затем осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме, получив чистые гидразоны **56a–c**.

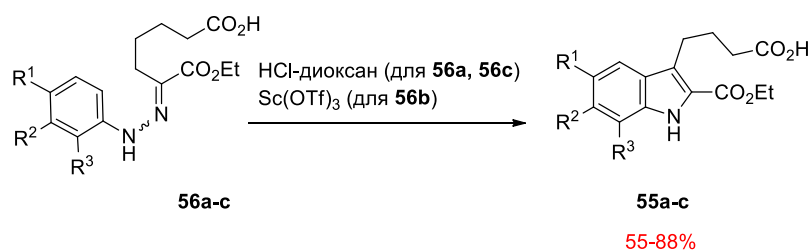
7-Этоксифенил-6-(2-(4-метоксифенил)гидразино)-7-оксогептановая кислота (56a): светло-желтые кристаллы; выход 18.64 г (72%); Т. пл. 98–99 °C. ТСХ ($\text{EtOAc/PE} = 1:1$): $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11.89 (1H, с), 7.16 (2H, д, $J = 9.0$ Гц), 6.88 (2H, д, $J = 9.0$ Гц), 4.23 (2H, к, $J = 7.1$ Гц), 3.71 (3H, с), 2.44 (2H, т, $J = 6.6$ Гц), 2.24 (2H, т, $J = 6.8$ Гц), 1.50–1.60 (4H, м), 1.28 (3H, т, $J = 7.1$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ 174.4, 162.9, 154.4, 137.2, 126.9, 114.6 (2C), 114.5 (2C), 60.4, 55.2, 33.5, 31.9, 26.8, 24.0, 14.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 323.1605 (рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 323.1601).

7-Этоксифенил-6-(2-(2-метоксифенил)гидразино)-7-оксогептановая кислота (56b): бежевые кристаллы; выход 20.35 г (79%); Т. пл. 118–120 °C. ТСХ ($\text{EtOAc/PE} = 1:1$): $R_f = 0.41$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12.10 (1H, с), 7.40 (1H, дд, $J = 7.3$ Гц, $J = 2.2$ Гц), 7.01 (1H, дд, $J = 7.3$ Гц, $J = 2.2$ Гц), 6.86–6.96 (4H, м), 4.25 (2H, кв, $J = 7.1$ Гц), 3.86 (3H, с), 2.47 (2H, т, $J = 6.8$

Гц), 2.25 (2H, т, $J = 6.7$ Гц), 1.50–1.63 (4H, м), 1.28 (3H, т, $J = 7.1$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) δ 174.4, 162.9, 145.6, 132.3, 129.2, 121.3, 121.2, 111.8, 111.1, 60.6, 55.8, 33.5, 32.1, 26.6, 24.0, 14.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 323.1594 (рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 323.1601).

7-Этоксип-7-оксо-6-(2-(2,3,4-триметоксифенил)гидразоно)гептановая кислота (56с): желтые кристаллы; выход 18.97 г (62%); Т. пл. 91–93 °С. ТСХ (EtOAc/PE = 1:1): $R_f = 0.25$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12.05 (1H, с), 7.09 (1H, д, $J = 9.1$ Гц), 6.78 (1H, д, $J = 9.1$ Гц), 4.24 (2H, кв, $J = 7.1$ Гц), 3.83 (3H, с), 3.78 (3H, с), 3.75 (3H, с), 2.45 (2H, т, $J = 6.8$ Гц), 2.24 (2H, т, $J = 6.7$ Гц), 1.50–1.62 (4H, м), 1.28 (3H, т, $J = 7.1$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) δ 174.4, 163.1, 147.9, 142.1, 139.8, 130.8, 128.4, 108.8, 106.6, 60.8, 60.5 (2C), 56.2, 33.5, 32.0, 26.7, 24.0, 14.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 383.1823 (рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 383.1813).

3.3.2. Общая методика получения индолилмасляных кислот **55a,c**



К раствору гидразонов **56a** или **56c** (58 ммоль) в диоксане (100 мл, 1.7 мл на 1 ммоль) одной порцией при комнатной температуре (20 °С) добавили HCl (11.6 мл, 7.5 М в эфире, 87 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч до завершения реакции (контроль методом ^1H ЯМР), после чего реакционную массу вылили в смесь льда (60 г) и воды (150 г). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме, получив продукты **55a** или **55c**.

4-(2-(Этоксикарбонил)-5-метокси-1H-индол-3-ил)бутановая кислота (55a): бесцветные кристаллы; выход 15.56 г (88%); Т. пл. 160–162 °С. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:2$): $R_f = 0.16$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.99 (1H, уш. с), 7.29 (1H, д, $J = 9.0$ Гц), 7.06 (1H, д, $J = 2.3$ Гц), 7.00 (1H, дд, $J = 9.0$ Гц, $J = 2.3$ Гц), 4.42 (2H, кв, $J = 7.2$ Гц), 3.87 (3H, с), 3.16 (2H, т, $J = 7.4$ Гц), 2.45 (2H, т, $J = 7.3$ Гц), 2.05 (2H, квинт, $J = 7.4$ Гц), 1.42 (3H, т, $J = 7.1$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 179.6, 162.5, 154.3, 131.3, 128.1, 123.8, 123.0, 117.2, 112.8, 100.8, 60.8, 55.7,

33.4, 25.4, 23.9, 14.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : 328.1147 (рассчитано для $C_{16}H_{19}NO_5Na$ $[M + Na]^+$: 328.1155).

4-(2-(Этоксикарбонил)-7-метокси-1H-индол-3-ил)бутановая кислота (55c):

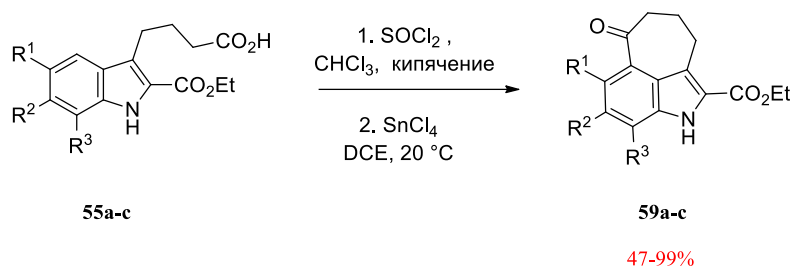
аналитический образец получен после очистки методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием $CH_2Cl_2/MeOH = 100:2$ в качестве элюента; песочные кристаллы; выход 13.98 г (66%); Т. пл. 125–128 °С. ТСХ ($CH_2Cl_2/MeOH = 100:2$): $R_f = 0.14$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.02 (1H, с), 11.26 (1H, с), 6.92 (1H, с), 4.31 (2H, к, $J = 7.1$ Гц), 3.90 (3H, с), 3.82 (3H, с), 3.78 (3H, с), 3.00 (2H, т, $J = 7.3$ Гц), 2.22 (2H, т, $J = 7.4$ Гц), 1.81 (2H, квинт, $J = 7.4$ Гц), 1.34 (3H, т, $J = 7.1$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$) δ 174.5, 161.5, 148.9, 140.6, 139.1, 125.5, 123.4 (2C), 123.2, 96.4, 61.1, 60.9, 59.9, 56.0, 33.2, 25.7, 23.5, 14.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 388.1365 (рассчитано для $C_{18}H_{23}NO_7Na$ $[M + Na]^+$: 388.1367).

3.3.3. Получение индолилмасляной кислоты 55b

К раствору гидразона **56b** (0.967 г, 3.0 ммоль) в диоксане (7 мл) одной порцией добавили $Sc(OTf)_3$ (1.034 г, 2.1 ммоль, 0.7 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С (нагрев на масляной бане) в течение 17 ч. После этого реакционную смесь разбавили водой (10 мл), затем выпавший осадок отфильтровали и экстрагировали $EtOAc$ (2×10 мл). Фильтрат экстрагировали $EtOAc$ (2×10 мл), затем органические экстракты объединили, высушили над $MgSO_4$ и упарили при пониженном давлении. Продукт **55b** очищали методом колоночной хроматографии ($EtOAc/PE = 1:1$), получая 0.505 г продукта (выход 55%).

4-(2-(Этоксикарбонил)-7-метокси-1H-индол-3-ил)бутановая кислота (55b): бесцветные

кристаллы; Т. пл. 136–137 °С. ТСХ ($EtOAc/PE = 1:2$): $R_f = 0.21$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11.99 (1H, уш. с), 11.37 (1H, с), 7.24 (1H, д, $J = 8.0$ Гц), 6.99 (1H, т, $J = 7.9$ Гц), 6.78 (1H, д, $J = 7.5$ Гц), 4.29 (2H, кв, $J = 7.1$ Гц), 3.91 (3H, с), 3.16 (2H, т, $J = 7.3$ Гц), 2.21 (2H, т, $J = 7.4$ Гц), 1.82 (2H, квинт, $J = 7.4$ Гц), 1.34 (3H, т, $J = 7.1$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$) δ 174.4, 161.5, 146.7, 128.8, 127.1, 123.4, 123.2, 120.2, 112.5, 104.6, 60.1, 55.3, 33.3, 25.9, 23.7, 14.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : 328.1149 (рассчитано для $C_{16}H_{19}NO_5Na$ $[M + Na]^+$: 328.1155).

3.3.4. Общая методика получения трициклических индолов **59a–c**

К суспензии соединения **55a** (45 ммоль) в CHCl_3 (200 мл, 4.4 мл на 1 ммоль) одной порцией добавили SOCl_2 (16 г, 9.8 мл, 135 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C (нагрев на масляной бане) в течение 2 ч до растворения исходного вещества и прекращения выделения газа. Затем фиолетовый раствор упарили, остаток растворили в DCE (230 мл, 5.1 мл на 1 ммоль), после чего одной порцией добавили SnCl_4 (15.6 г, 7.0 мл, 60 ммоль, 1.3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 24 ч до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь вылили в смесь льда (230 г) и воды (150 г), органический слой отделили, а водный экстрагировали DCE (50 мл). Органические экстракты объединили, промыли водой (2×100 мл), высушили над MgSO_4 и упарили при пониженном давлении, получив чистое соединение **59a**.

Соединения **59b** и **59c** были получены аналогичным образом в масштабе 5.44 и 27.4 ммоль соответственно и очищены методом колоночной хроматографии (CH_2Cl_2 –3% EtOH и EtOAc–PE = 1:3 соответственно).

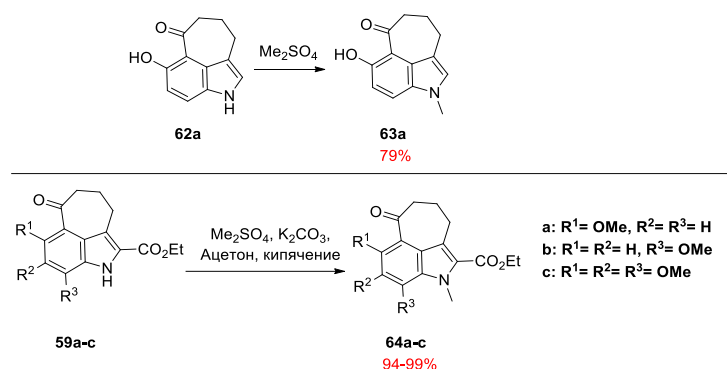
Этил 5-метокси-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоксилат (59a): светло-желтые кристаллы; выход 12.78 г (99%); Т. пл. $168\text{--}170^\circ\text{C}$. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:2$): $R_f = 0.41$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ) 9.11 (1H, с, NH), 7.49 (1H, д, $J = 9.1$ Гц, CH-3), 7.12 (1H, д, $J = 9.1$ Гц, CH-4), 4.42 (2H, кв, $J = 7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 3.92 (3H, с, 5-OMe), 3.34 (2H, дд, $J = 6.2$ Гц, $J = 6.4$ Гц, 7'-CH₂), 2.95–3.02 (2H, м, 9'-CH₂), 2.10–2.20 (2H, м, 8'-CH₂), 1.42 (3H, т, $J = 7.2$ Гц, OCH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ) 201.1, 162.0, 154.3, 131.3, 125.6, 124.7, 123.9, 120.2, 116.5, 114.0, 61.0, 58.0, 46.6, 27.2, 23.2, 14.4. HRMS m/z 310.1041 (рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 310.1050).

Этил 3-метокси-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоксилат (7b): бежевые кристаллы; выход 1.177 г (64%); Т. пл. $176\text{--}178^\circ\text{C}$. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:2$): $R_f = 0.59$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 11.85 (1H, с, NH), 7.77 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-5), 6.93 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-4), 4.32 (2H, кв, $J = 7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 4.00 (3H, с, 3-OMe), 3.27 (2H,

уш. т, $J = 5.9$ Гц, 7'-CH₂), 2.84–2.93 (2H, м, 9'-CH₂), 1.95–2.05 (2H, м, 8'-CH₂), 1.35 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, OCH₂CH₃). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 198.0, 161.3, 150.8, 126.9, 126.0, 124.5, 124.1, 123.4, 122.5, 104.0, 61.3, 55.7, 45.1, 28.0, 21.3, 14.2. HRMS m/z 310.1049 (рассчитано для C₁₆H₁₇NO₄Na [M + Na]⁺: 310.1050).

Этил 3,4,5-триметокси-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклопента[cd]индол-1-карбоксилат (7с): светло-желтые кристаллы; выход 4.497 г (47%); Т. пл. 110–113 °С. ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH = 100:2): $R_f = 0.63$. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 11.74 (1H, с, NH), 4.32 (2H, кв, $J = 7.2$ Гц, OCH₂CH₃), 4.00 (3H, с, OMe), 3.85 (3H, с, OMe), 3.79 (3H, с, OMe), 3.27 (2H, уш. т, $J = 6.2$ Гц, 7'-CH₂), 2.80–2.90 (2H, м, 9'-CH₂), 1.94–2.03 (2H, м, 8'-CH₂), 1.35 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, OCH₂CH₃). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 199.0, 161.3, 149.7, 143.2, 142.1, 127.1, 124.3, 124.0, 120.6, 120.1, 62.2, 61.2, 61.1, 60.3, 46.0, 26.8, 22.7, 14.3. HRMS m/z 370.1248 (рассчитано для C₁₈H₂₁NO₆Na [M + Na]⁺: 370.1261).

3.3.5. Общая методика получения N-метилпроизводных **64a–c** и **63a**



К смеси соединения **59a** (40 ммоль) и K₂CO₃ (11 г, 80 ммоль, 2 экв.) в ацетоне (115 мл, 2.9 мл на 1 ммоль) добавили Me₂SO₄ (6.1 г, 4.6 мл, 48 ммоль, 1.2 экв.) и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упарили, остаток разбавили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Экстракты высушили над MgSO₄ и упарили при пониженном давлении, получив соединение **64a**, которое использовали на следующей стадии без очистки. Аналитический образец получили после очистки методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂–2% EtOH).

Соединения **63a**, **64b** и **64c** были получены аналогичным образом в масштабе 1.5, 4.1 и 12.3 ммоль соответственно и очищены методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ и PhMe–3% EtOAc соответственно).

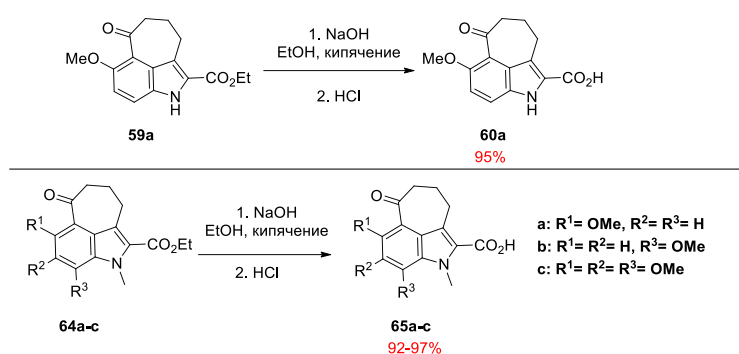
5-Гидрокси-2-метил-2,7,8,9-тетрагидро-6H-циклогепта[cd]индол-6-он (63a):

золотистые кристаллы; выход 0.255 г (79%); Т. пл. 90–92 °С. ТСХ (CH₂Cl₂): R_f = 0.48. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 13.52 (1H, с, OH), 7.66 (1H, д, J = 8.9 Гц, CH-3), 7.25 (1H, с, CH-1), 6.70 (1H, д, J = 8.9 Гц, CH-4), 3.74 (3H, с, NMe), 2.95–3.03 (2H, м, 9'-CH₂), 2.91 (2H, уш. т, J = 5.7 Гц, 7'-CH₂), 1.89–2.02 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 206.7, 160.0, 130.7, 129.6, 124.7, 119.8, 113.7, 111.3, 109.7, 46.0, 32.4, 27.3, 20.6. HRMS m/z 238.0842 (рассчитано для C₁₃H₁₃NO₂Na [M + Na]⁺: 238.0838).

Этил 5-метокси-2-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоксилат (64a): бесцветные кристаллы; выход 11.92 г (99%); Т. пл. 99–100 °С. ТСХ (PhMe/EtOAc = 1:1): R_f = 0.57. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 7.72 (1H, д, J = 9.3 Гц, CH-3), 7.24 (1H, д, J = 9.3 Гц, CH-4), 4.33 (2H, кв, J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃), 3.92 (3H, с, 2-NMe), 3.79 (3H, с, 5-OMe), 3.16 (2H, дд, J = 6.0 Гц, J = 6.3 Гц, 7'-CH₂), 2.78–2.95 (2H, м, 9'-CH₂), 1.93–2.04 (2H, м, 8'-CH₂), 1.35 (3H, т, J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃). ¹³C ЯМР δ 199.8, 161.7, 153.4, 133.7, 126.3, 123.3, 122.6, 119.7, 115.5, 114.0, 60.6, 57.7, 46.1, 32.1, 26.8, 23.2, 14.1. HRMS m/z 302.1392 (рассчитано для C₁₇H₂₀NO₄ [M + H]⁺: 302.1387).

Этил 3-метокси-2-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоксилат (64b): бежевые кристаллы; выход 1.200 г (97%); Т. пл. 111–113 °С. ТСХ (PhMe/EtOAc = 100:20): R_f = 0.61. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 7.77 (1H, д, J = 8.4 Гц, CH-5), 6.94 (1H, д, J = 8.4 Гц, CH-4), 4.36 (2H, кв, J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃), 4.16 (3H, с, 3-OMe), 3.97 (3H, с, 2-NMe), 3.18 (2H, уш. т, J = 6.0 Гц, 7'-CH₂), 2.81–2.90 (2H, м, 9'-CH₂), 1.91–2.01 (2H, м, 8'-CH₂), 1.35 (3H, т, J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 197.9, 161.6, 151.9, 128.0, 127.2, 125.7, 124.9, 122.8, 122.7, 105.1, 60.7, 56.0, 44.9, 34.9, 28.5, 21.1, 14.1. HRMS m/z 302.1381 (рассчитано для C₁₇H₂₀NO₄ [M + H]⁺: 302.1387).

Этил 3,4,5-триметокси-2-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоксилат (64c): оранжевое масло; выход 4.172 г (94%). ТСХ (PhMe/EtOAc = 100:10): R_f = 0.42. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 4.35 (2H, кв, J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃), 4.08 (3H, с, 2-NMe), 3.97 (3H, с, OMe), 3.85 (3H, с, OMe), 3.79 (3H, с, OMe), 3.10 (2H, дд, J = 5.9 Гц, J = 6.1 Гц, 7'-CH₂), 2.80–2.88 (2H, м, 9'-CH₂), 1.92–2.02 (2H, м, 8'-CH₂), 1.34 (3H, т, J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 200.0, 161.5, 148.8, 144.4, 142.9, 127.9, 127.2, 123.8, 121.4, 120.5, 62.3, 61.7, 61.1, 60.7, 45.8, 33.9, 26.2, 23.2, 14.1. HRMS m/z 362.1595 (рассчитано для C₁₉H₂₄NO₆ [M + H]⁺: 362.1598).

3.3.6. Общая методика получения кислот **65a–c** и **60a**

К раствору соединения **64a** (40 ммоль) в этаноле (115 мл, 2.9 мл на 1 ммоль) добавили NaOH (4 г, 100 ммоль, 2.5 экв.) и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавили водой (100 мл), этанол упарили, а полученный водный раствор промыли CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Затем щелочной раствор охладил и подкислили HCl (11 мл, 11 М, 120 ммоль, 3 экв.). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме, получив чистое соединение **65a**.

Соединения **60a**, **65b** и **65c** были получены аналогичным образом в масштабе 9.8, 4.0 и 12.0 ммоль соответственно и также были получены в чистом виде.

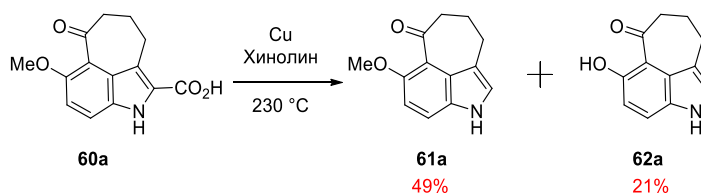
5-Метокси-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоновая кислота (8a): серые кристаллы; выход 2.416 г (95%); Т. пл. 240 °С (с разл.). ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH = 100:10): R_f = 0.12. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 13.08 (1H, уш. с, COOH), 11.71 (1H, уш. с, NH), 7.56 (1H, д, J = 9.0 Гц, CH-3), 7.17 (1H, д, J = 9.0 Гц, CH-4), 3.77 (3H, с, 5-OMe), 3.23 (2H, уш. т, J = 6.2 Гц, 7'-CH₂), 2.77–2.86 (2H, м, 9'-CH₂), 1.92–2.05 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 199.6, 163.1, 153.4, 131.7, 125.4, 124.4, 121.9, 119.4, 117.3, 113.9, 57.8, 46.3, 26.7, 23.0. HRMS m/z 282.0728 (рассчитано для C₁₄H₁₃NO₄Na [M + Na]⁺: 282.0737).

5-Метокси-2-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоновая кислота (65a): светло-желтые кристаллы; выход 10.05 г (92%); Т. пл. 202–203 °С (с разл.). ТСХ (EtOAc/петролейный эфир = 1:1): R_f = 0.11. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 13.16 (1H, уш. с, COOH), 7.71 (1H, д, J = 9.2 Гц, CH-3), 7.23 (1H, д, J = 9.2 Гц, CH-4), 3.94 (3H, с, 2-NMe), 3.79 (3H, с, 5-OMe), 3.18 (2H, уш. т, J = 6.0 Гц, 7'-CH₂), 2.76–2.87 (2H, м, 9'-CH₂), 1.92–2.05 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 200.0, 163.4, 153.3, 133.7, 127.1, 123.4, 122.4, 119.8, 115.4, 113.7, 57.7, 46.2, 32.1, 26.9, 23.3. HRMS m/z 274.1073 (рассчитано для C₁₅H₁₆NO₄ [M + H]⁺: 274.1074).

3-Метокси-2-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоновая кислота (65b): бесцветные кристаллы; выход 1.047 г (95%); Т. пл. 230–232 °С (с разл.). ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:2.5$): $R_f = 0.07$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 13.38 (1H, уш. с, COOH), 7.76 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-5), 6.92 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-4), 4.18 (3H, с, 3-OMe), 3.97 (3H, с, 2-NMe), 3.20 (2H, уш. т, $J = 5.8$ Гц, 7'-CH₂), 2.80–2.89 (2H, м, 9'-CH₂), 1.90–2.01 (2H, м, 8'-CH₂). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 198.1, 163.3, 151.9, 128.0, 127.9, 125.8, 124.7, 122.8, 122.5, 104.9, 56.0, 45.0, 35.0, 28.7, 21.1. HRMS m/z 274.1078 (рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 274.1074).

3,4,5-Триметокси-2-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2H-циклогепта[cd]индол-1-карбоновая кислота (65c): оранжевые кристаллы; выход 3.899 г (97%); Т. пл. 183–185 °С (с разл.). ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:5$): $R_f = 0.22$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 13.29 (1H, уш. с, COOH), 4.10 (3H, с, 2-NMe), 3.97 (3H, с, OMe), 3.84 (3H, с, OMe), 3.79 (3H, с, OMe), 3.10 (2H, уш. т, $J = 5.7$ Гц, 7'-CH₂), 2.84 (2H, уш. т, $J = 6.3$ Гц, 7'-CH₂), 1.90–2.03 (2H, м, 8'-CH₂). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 200.2, 163.1, 148.6, 144.3, 142.9, 127.9, 127.8, 123.6, 121.4, 120.6, 62.3, 61.7, 61.1, 45.9, 33.9, 26.2, 23.3. HRMS m/z 334.1282 (рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 334.1285).

3.3.7. Получение трициклических индолов **61a** и **62a**



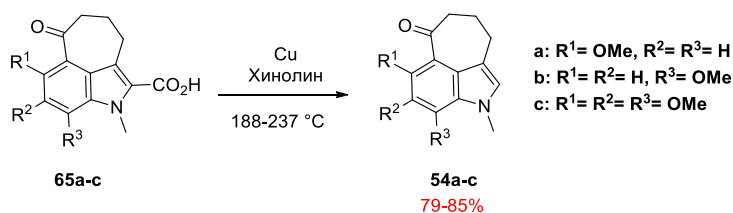
Смесь соединения **60a** (1.997 г, 7.7 ммоль) и порошка Cu (0.597 г, 9.4 ммоль, 1.2 экв.) в хинолине (15 мл, 1.9 мл на 1 ммоль) нагревали в атмосфере аргона в течение 3.5 ч при 230 °С до прекращения выделения газа и полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ). Затем хинолин отогнали при пониженном давлении (0.2 мбар), остаток разбавили водным 1М раствором HCl (30 мл) до кислой реакции среды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные экстракты высушили над MgSO_4 и упарили при пониженном давлении. Полученные продукты **61a** и **62a** разделили методом колоночной хроматографии (CH_2Cl_2 –1% MeOH), получив 0.812 г соединения **61a** (выход 49%) и 0.325 г соединения **62a** (выход 21%).

5-Метокси-2,7,8,9-тетрагидро-6H-циклогепта[cd]индол-6-он (61a): золотистые кристаллы; выход 0.812 г (49%); Т. пл. 141–144 °С. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:1$): $R_f = 0.24$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 11.06 (1H, уш. с, NH), 7.48 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3), 7.27 (1H, д, $J =$

2.3 Гц, CH-1), 6.92 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-4), 3.75 (3H, с, 5-OMe), 2.91 (2H, уш. т, $J = 5.8$ Гц, 7'-CH₂), 2.77–2.84 (2H, м, 9'-CH₂), 1.88–1.99 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 200.0, 153.0, 132.0, 125.5, 125.1, 118.5, 116.0, 114.2, 109.4, 57.7, 47.0, 26.4, 23.2. HRMS m/z 238.0838 (рассчитано для C₁₃H₁₃NO₂Na [M + Na]⁺: 238.0838).

5-Гидрокси-2,7,8,9-тетрагидро-6H-циклогепта[cd]индол-6-он (62a): желтые кристаллы; выход 0.325 г (21%); Т. пл. 188–191 °С. ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH = 100:1): $R_f = 0.62$. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 13.55 (1H, с, OH), 11.25 (1H, уш. с, NH), 7.58 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3), 7.29 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, CH-1), 6.66 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-4), 2.97–3.05 (2H, м, 9'-CH₂), 2.95 (2H, уш. т, $J = 5.8$ Гц, 7'-CH₂), 1.92–2.05 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 206.7, 160.1, 130.2, 125.4, 124.3, 121.5, 114.8, 111.3, 109.6, 46.0, 27.4, 20.7. HRMS m/z 224.0677 (рассчитано для C₁₂H₁₁NO₂Na [M + Na]⁺: 224.0682).

3.3.8. Общая методика получения трициклических индолов **54a–c**



Смесь соединения **65a** (35 ммоль), порошка Cu (2.67 г, 42 ммоль, 1.2 экв.) и хинолина (53 мл, 1.5 мл на 1 ммоль) нагревали в атмосфере аргона в течение 1 ч при 212 °С до прекращения выделения газа и полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ). Затем хинолин отогнали при пониженном давлении (0.8 мбар), остаток разбавили водным 1М раствором HCl (40 мл) до кислой реакции среды и экстрагировали EtOAc (4 × 45 мл). Объединенные экстракты высушили над MgSO₄ и упарили при пониженном давлении. Полученный продукт **54a** очистили методом колоночной хроматографии (EtOAc/PE = 1:1).

Соединения **54b** и **54c** были получены аналогичным образом в масштабе 3.5 ммоль (нагревание в течение 1 ч при 237 °С) и 9.0 ммоль (нагревание в течение 1 ч при 188 °С) соответственно и очищены методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/0.5% MeOH и EtOAc/PE = 1:2 соответственно).

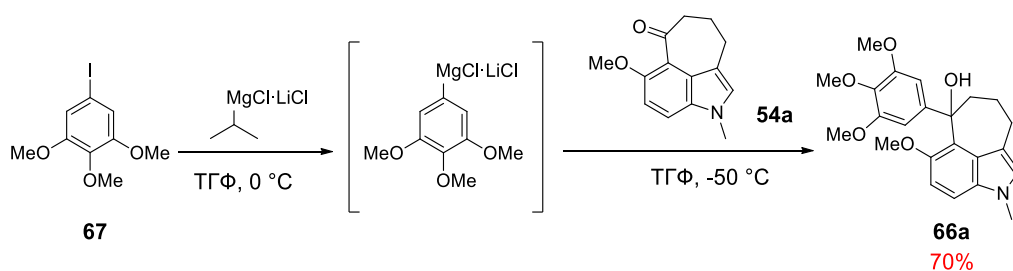
5-Метокси-2-метил-2,7,8,9-тетрагидро-6H-циклогепта[cd]индол-6-он (54a): золотистые кристаллы; выход 5.94 г (79%); Т. пл. 120–121 °С. ТСХ (EtOAc/петролейный эфир = 1:1): $R_f = 0.40$. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 7.52 (1H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-3), 7.23 (1H, с, CH-1), 6.98 (1H, д, J

= 9.2 Гц, CH-4), 3.76 (3H, с, 5-OMe), 3.73 (3H, с, 2-NMe), 2.88 (2H, уш. т, $J = 5.9$ Гц, 7'-CH₂), 2.77–2.83 (2H, м, 9'-CH₂), 1.87–1.99 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 199.8, 153.0, 132.4, 129.7, 125.3, 118.6, 114.2, 113.1, 109.2, 57.6, 46.9, 32.4, 26.2, 23.2. HRMS m/z 230.1172 (рассчитано для C₁₄H₁₆NO₂ [M + H]⁺: 230.1176).

3-Метокси-2-метил-2,7,8,9-тетрагидро-6H-циклогепта[cd]индол-6-он (54b): бледно-желтые кристаллы; выход 0.724 г (90%); Т. пл. 153–155 °С. ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH = 100:2.5): $R_f = 0.71$. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 7.68 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-5), 7.17 (1H, с, CH-1), 6.77 (1H, д, $J = 9.2$ Гц, CH-4), 3.97 (3H, с, 5-OMe), 3.94 (3H, с, 2-NMe), 2.93 (2H, уш. т, $J = 5.6$ Гц, 7'-CH₂), 2.83–2.89 (2H, м, 9'-CH₂), 1.89–1.99 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 198.3, 151.5, 130.0, 128.0, 125.8, 123.4, 121.7, 113.7, 102.2, 55.8, 45.9, 36.2, 27.2, 21.5. HRMS m/z 230.1176 (рассчитано для C₁₄H₁₆NO₂ [M + H]⁺: 230.1176).

3,4,5-Триметокси-2-метил-2,7,8,9-тетрагидро-6H-циклогепта[cd]индол-6-он (2с): желтые кристаллы; выход 2.205 г (85%); Т. пл. 60–62 °С. ТСХ (EtOAc/петролейный эфир = 1:2): $R_f = 0.47$. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ) 7.12 (1H, с, CH-1), 3.96 (3H, с, OMe), 3.88 (3H, с, 2-NMe), 3.81 (3H, с, OMe), 3.77 (3H, с, OMe), 2.77–2.86 (4H, м, 7',9'-CH₂), 1.86–1.96 (2H, м, 8'-CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ) 199.6, 148.3, 142.8, 141.3, 130.2, 125.7, 122.4, 119.4, 114.0, 62.1, 61.7, 61.1, 45.6, 35.1, 26.0, 23.1. HRMS m/z 290.1396 (рассчитано для C₁₆H₂₀NO₄ [M + H]⁺: 290.1387).

3.3.9. Получение третичного спирта 66a



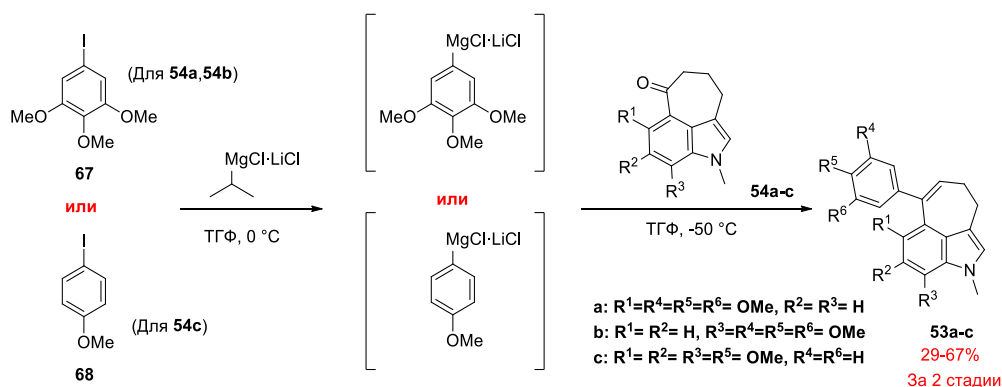
К раствору 5-йод-1,2,3-триметоксибензола **67** (0.294 г, 1.0 ммоль) в ТГФ (1 мл, 1 мл на 1 ммоль) при 0 °С по каплям добавили *i*-PrMgCl·LiCl (1.2М раствор в ТГФ, 1.0 ммоль, 1 экв.) и полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч в атмосфере аргона. Затем смесь, содержащую реактив Гриньяра, охладили до –50 °С и одной порцией добавили раствор соединения **54a** (0.229 г, 1 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл, 0.5 мл на 1 ммоль). Полученный оранжевый раствор нагрели до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере аргона. После этого смесь упарили, разбавили раствором NH₄Cl (1.5 г) в

воде (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой отделили, водный экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушили над MgSO_4 и упарили при пониженном давлении. Продукт **66a** очистили методом колоночной хроматографии (PhMe–10% EtOAc), получив 0.281 г **66a** (выход 70%).

5-Метокси-2-метил-6-(3,4,5-триметоксифенил)-6,7,8,9-тетрагидро-2H-

циклогепта[cd]индол-6-ол (**66a**): бесцветные кристаллы; выход 0.281 г (70%); Т. пл. 127–129 °С. ТСХ (PhMe/EtOAc = 100:10): R_f = 0.23. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ) 7.21 (1H, д, J = 8.9 Гц, CH-3), 6.93 (1H, д, J = 8.9 Гц, CH-4), 6.90 (1H, с, CH-1), 6.48 (2H, уш. с, CH-2",6"), 5.42 (1H, уш. с, OH), 3.82 (3H, с, 4"-OMe), 3.75 (3H, с, 2-NMe), 3.69 (6H, уш. с, 3",5"-OMe), 3.45 (3H, с, 5-OMe), 2.80–3.04 (2H, м, 9'-CH₂), 2.25–2.51 (2H, м, CH₂), 1.80–1.93 (1H, м, CH₂), 1.55–1.70 (1H, м, CH₂). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ) 152.3 (2C), 151.3, 147.0, 136.4, 133.7, 127.8, 127.3, 126.0, 114.7, 110.2, 108.8, 103.6 (2C), 80.8, 60.8, 57.7, 56.2 (2C), 45.5, 32.8, 28.5, 21.5. HRMS m/z 420.1769 (рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 420.1781).

3.3.10. Общая методика получения трициклических индолов **53a–c**



К раствору 5-иод-1,2,3-триметоксибензола **67** (0.294 г, 1 ммоль) (для получения соединений **53a** и **53b**) или п-иоданизола **68** (0.234 г, 1 ммоль) (для получения соединения **53c**) в ТГФ (1 мл, 1 мл на 1 ммоль) при 0 °С по каплям добавили $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.2М раствор в ТГФ, 1.0 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч в атмосфере аргона. Затем смесь, содержащую реактив Гриньяра, охладили до –50 °С и одной порцией добавили соединение **54a–c** (1 ммоль) в ТГФ (2 мл, 0.5 мл на 1 ммоль). Полученный оранжевый раствор нагрели до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере аргона.

После этого раствор упарили, разбавили CH_2Cl_2 (10 мл) и добавили 0.5М раствор HCl (10 мл, 5 ммоль) до кислой реакции среды. Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 12 ч. После перемешивания органический слой отделили, водный экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушили над MgSO_4 и упарили при пониженном давлении. Продукты **53a–c** выделили методом колоночной хроматографии (PhMe –2.5% EtOAc).

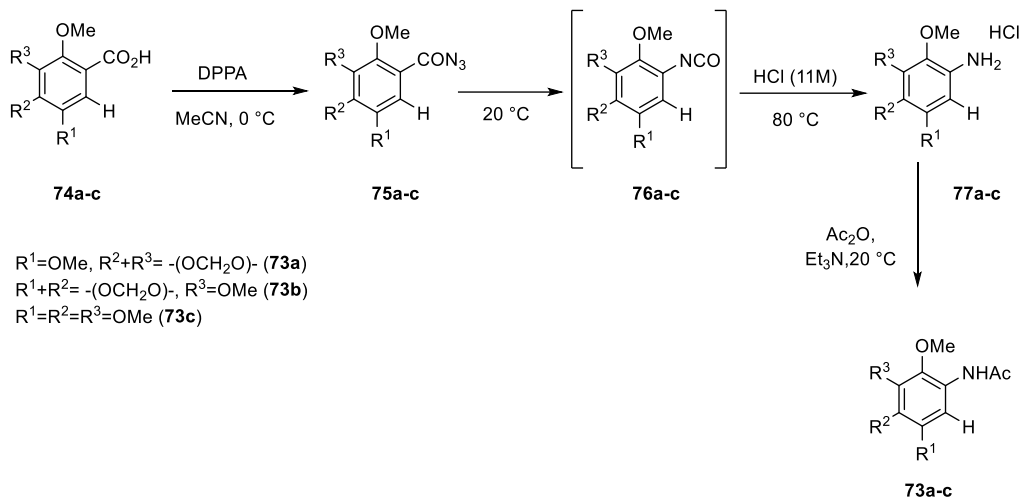
5-Метокси-2-метил-6-(3,4,5-триметоксифенил)-8,9-дигидро-2H-циклогепта[cd]индол (53a): золотистые кристаллы; выход 0.250 г (66%); Т. пл. 173–175 °С. ТСХ (EtOAc /петролейный эфир = 1:2): R_f = 0.54. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ) 7.20 (1H, д, J = 8.8 Гц, CH-3), 6.89 (1H, д, J = 8.8 Гц, CH-4), 6.84 (1H, с, CH-1), 6.48 (2H, с, CH-2'',6''), 6.24 (1H, т, J = 7.8 Гц, CH-7'), 3.86 (3H, с, 4''-OMe), 3.79 (6H, с, 3'',5''-OMe), 3.76 (3H, с, 2-NMe), 3.38 (3H, с, 5-OMe), 2.92–2.98 (2H, м, 9'-CH₂), 2.57–2.66 (2H, м, 8'-CH₂). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ) 152.5 (2C), 151.6, 142.8, 139.8, 136.1, 133.8, 133.1, 127.1, 126.6, 119.5, 116.9, 110.5, 109.3, 103.8 (2C), 60.9, 57.4, 56.0 (2C), 32.7, 29.0, 26.9. HRMS m/z 380.1853 (рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 380.1856).

3-Метокси-2-метил-6-(3,4,5-триметоксифенил)-8,9-дигидро-2H-циклогепта[cd]индол (53b): бесцветные кристаллы; выход 0.109 г (29%); Т. пл. 158–160 °С. ТСХ (PhMe / EtOAc = 100:2.5): R_f = 0.43. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ) 6.73 (1H, с, CH-1), 6.65 (1H, д, J = 8.2 Гц, CH-5), 6.60 (2H, с, CH-2'',6''), 6.50 (1H, д, J = 8.2 Гц, CH-4), 6.05 (1H, т, J = 7.2 Гц, CH-7'), 4.03 (3H, с, 3-OMe), 3.92 (3H, с, 2-NMe), 3.91 (3H, с, 4''-OMe), 3.84 (6H, с, 3'',5''-OMe), 2.96–3.04 (2H, м, 9'-CH₂), 2.57–2.67 (2H, м, 8'-CH₂). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ) 152.5 (2C), 146.9, 142.6, 141.1, 136.7, 129.5, 128.3, 126.5, 126.4, 125.5, 122.4, 117.5, 106.7 (2C), 102.1, 60.9, 56.1 (2C), 55.4, 36.2, 29.3, 26.9. HRMS m/z 380.1860 (рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 380.1856).

3,4,5-Триметокси-6-(4-метоксифенил)-2-метил-8,9-дигидро-2H-циклогепта[cd]индол (53c): бледно-розовое твердое вещество; выход 0.255 г (67%); Т. пл. 128–130 °С. ТСХ (PhMe / EtOAc = 100:5): R_f = 0.36. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ) 7.18 (2H, д, J = 8.9 Гц, CH-2'',6''), 6.82 (2H, д, J = 8.9 Гц, CH-3'',5''), 6.68 (1H, с, CH-1), 6.09 (1H, т, J = 7.8 Гц, CH-7'), 4.04 (3H, с, OMe), 3.96 (3H, с, 2-NMe), 3.85 (3H, с, OMe), 3.81 (3H, с, OMe), 3.31 (3H, с, OMe), 2.85–2.93 (2H, м, 9'-CH₂), 2.53–2.61 (2H, м, 8'-CH₂). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ) 157.9, 147.1, 142.5, 139.8, 138.9 (2C), 132.3, 127.9 (2C), 127.2, 126.1, 124.0, 119.1, 117.5, 112.9 (2C), 61.8, 61.4, 61.3, 55.2, 35.2, 28.6, 27.0. HRMS m/z 380.1859 (рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 380.1856).

3.4. Экспериментальная часть к главе 2.4

3.4.1. Общая методика получения ацетанилидов **73a–c** из кислот **74a–c**



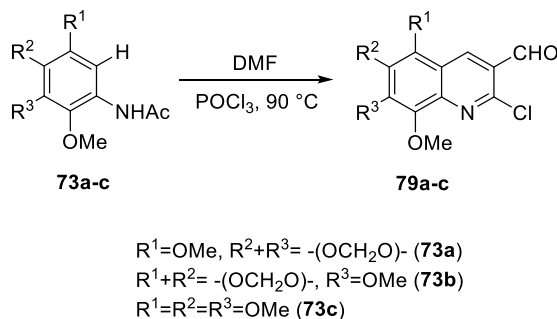
К смеси замещенных карбоновых кислот **74a–c** (20 ммоль) и ацетонитрила (40 мл) добавили триэтиламин (30 ммоль, 3.0 г, 4.2 мл). К полученному раствору по каплям при охлаждении на ледяной бане добавили дифенилфосфорилазид (DPPA, 21 ммоль, 5.78 г, 4.5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при охлаждении льдом, после этого при охлаждении (2–3 °C) быстро одной порцией добавили раствор соляной кислоты (60 ммоль, 11 М, 5.5 мл), после чего реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 1 ч. После завершения нагревания смесь охладили, добавили раствор гидроксида натрия (180 ммоль, 7.2 г) в воде (40 мл), затем по каплям добавили уксусный ангидрид (100 ммоль, 10.2 г, 9.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) 12 часов, затем растворитель упарили, остаток растворили в дихлорметане (50 мл), промыли 3 раза раствором гидроксида натрия (5 ммоль, 0.20 г) в воде (20 мл), высушили над $MgSO_4$ и упарили при пониженном давлении. Продукты **73a–c** выделяли методом колоночной хроматографии (CH_2Cl_2 –MeOH или EtOAc–PE).

N-(4,7-Диметокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамид (73a): выход 4.31 г (90%); Т. пл. 128–130 °C. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ) 2.05 (3H, с, COME), 3.74 (3H, с, OMe), 3.80 (3H, с, OMe), 5.98 (2H, с, OCH₂O), 7.15 (1H, с, CHAr), 9.15 (1H, уш. с, NH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6 , δ) 23.64 (MeCO), 56.56 (OMe), 60.04 (OMe), 101.55 (OCH₂O), 102.82 (CAr), 124.91 (CAr), 130.27 (CAr), 132.63 (CAr), 137.87 (CAr), 138.46 (CAr), 168.60 (MeCO). MS: $C_{11}H_{13}NO_5$, мол. масса 239.23; m/z 239, 208, 197, 182, 166, 152, 137, 124, 110, 94. Элементный анализ: рассчитано для $C_{11}H_{13}NO_5$ (%): C, 55.23; H, 5.48; N, 5.86; найдено (%): C, 55.37; H, 5.40; N, 5.95.

N-(6,7-Диметокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамид (73b): выход 3.78 г (79%); Т. пл. 140–141 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 2.06 (3H, с, COMe), 3.67 (3H, с, OMe), 3.93 (3H, с, OMe), 5.94 (2H, с, OCH_2O), 7.22 (1H, с, CHAr), 9.11 (1H, уш. с, NH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 23.73 (MeCO), 59.83 (OMe), 60.97 (OMe), 97.54 (OCH_2O), 101.20 (CAr), 125.60 (CAr), 133.51 (CAr), 137.02 (CAr), 137.14 (CAr), 143.54 (CAr), 168.73 (MeCO). MS: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$, мол. масса 239.23; m/z 239, 224, 208, 197, 182, 167, 138, 124, 110, 93. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (%): C, 55.23; H, 5.48; N, 5.86; найдено (%): C, 55.08; H, 5.30; N, 5.71.

N-(2,3,4,5-Тетраметоксифенил)ацетамид (73c): выход 3.83 г (75%); Т. пл. 75–76 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 2.09 (3H, с, COMe), 3.71 (6H, с, $2 \times \text{OMe}$), 3.72 (3H, с, OMe), 3.82 (3H, с, OMe), 7.46 (1H, с, CHAr), 9.19 (1H, уш. с, NH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 23.83 (MeCO), 55.95 (OMe), 60.72 (OMe), 60.95 (OMe), 101.87 (CAr), 127.30 (CAr), 137.77 (CAr), 138.56 (CAr), 146.48 (CAr), 148.47 (CAr), 168.74 (MeCO). MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, мол. масса 255.11; m/z 255, 230, 225, 213, 208, 198, 183, 170, 155, 140, 127, 112, 99. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (%): C, 56.46; H, 6.71; N, 5.49; найдено (%): C, 56.33; H, 6.81; N, 5.30.

3.4.2. Общая методика получения 2-хлор-3-формилхинолинов 79a–c



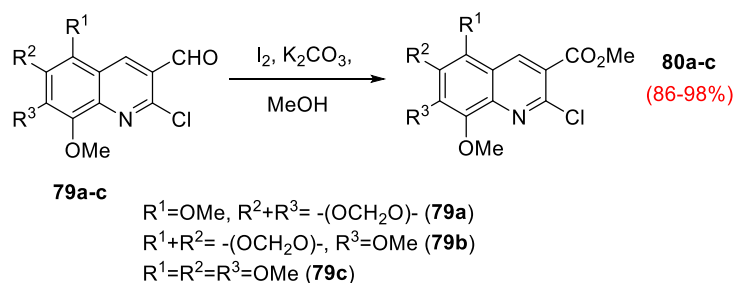
К смеси ацетанилида **73a–c** (1.3 ммоль) и DMF (3.9 ммоль, 0.3 г, 0.3 мл), добавляли POCl_3 (9.1 ммоль, 1.4 г, 0.9 мл) по каплям при охлаждении льдом (ледяная баня). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение 5 мин, затем нагревали до 90 °С и дополнительно перемешивали в течение 1–2 ч при 90 °С. После завершения нагревания реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на 25 г льда, добавляли NaHCO_3 (4.6 г, 55 ммоль) и дихлорметан (20 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), объединенные органические фазы высушивали над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Продукты **79a–c** очищали методом колоночной хроматографии (CH_2Cl_2 –MeOH).

6-Хлор-4,9-диметокси[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-7-карбальдегид (79a): выход 0.250 г (65%); Т. пл. 238–240 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 4.01 (3H, с, OMe), 4.11 (3H, с, OMe), 6.28 (2H, с, OCH₂O), 8.64 (1H, с, CHAr), 10.29 (1H, с, CHO). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 60.11 (OMe), 60.68 (OMe), 103.13 (OCH₂O), 117.81 (CAr), 123.66 (CAr), 131.24 (CAr), 131.44 (CAr), 134.02 (CAr), 136.03 (CAr), 140.38 (CAr), 144.78 (CAr), 146.67 (CAr), 188.71 (CHO). HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; m/z рассчитано 296.0311, найдено 296.0320.

7-Хлор-4,5-диметокси[1,3]диоксоло[4,5-*f*]хинолин-8-карбальдегид (79b): выход 0.192 г (50%); Т. пл. 154–156 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 3.92 (3H, с, OMe), 4.16 (3H, с, OMe), 6.34 (2H, с, OCH₂O), 8.55 (1H, с, CHAr), 10.29 (1H, с, CHO). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 60.48 (OMe), 62.07 (OMe), 103.50 (OCH₂O), 107.68 (CAr), 124.27 (CAr), 133.68 (CAr), 136.96 (CAr), 137.36 (CAr), 139.48 (CAr), 139.70 (CAr), 143.36 (CAr), 146.35 (CAr), 188.77 (CHO). MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$, мол. масса 295.68; m/z 295, 280, 266, 250, 236, 222, 216, 207, 194, 188, 179, 167, 154. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$ (%): C, 52.81; H, 3.41; N, 4.74; найдено (%): C, 52.90; H, 3.50; N, 4.91.

2-Хлор-5,6,7,8-тетраметоксихинолин-3-карбальдегид (79c): выход 0.182 г (45%); Т. пл. 84–87 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 3.95 (3H, с, OMe), 3.99 (3H, с, OMe), 4.01 (3H, с, OMe), 4.07 (3H, с, OMe), 8.78 (1H, с, CHAr), 10.32 (1H, с, CHO). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 61.38 (OMe), 61.59 (OMe), 62.05 (OMe), 62.13 (OMe), 118.39 (CAr), 124.86 (CAr), 135.64 (CAr), 140.18 (CAr), 142.64 (CAr), 144.12 (CAr), 144.73 (CAr), 147.77 (CAr), 151.86 (CAr), 189.16 (CHO). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$, мол. масса 311.72; m/z 311, 296, 282, 268, 253, 238, 224, 210, 194, 182, 167, 160, 154. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$ (%): C, 53.94; H, 4.53; N, 4.49; найдено (%): C, 53.86; H, 4.65; N, 4.40.

3.4.3. Общая методика получения метилхлорохинолинкарбоксилатов **80a–c**



Кристаллический иод (6 ммоль, 1.5 г) добавляли к раствору соответствующего альдегида **79a–c** (1.5 ммоль) и K_2CO_3 (9 ммоль, 1.2 г) в MeOH (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После перемешивания к

реакционной смеси добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (7 ммоль, 1.7 г) в воде (20 мл) и дихлорметан (20 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), объединенные органические фазы высушивали над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Продукты **80a–c** очищали перекристаллизацией из метанола.

Метил-6-хлор-4,9-диметокси[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-7-карбоксилат (80a): выход 0.420 г (86%); Т. пл. 179–180 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 3.91 (3H, с, COOMe), 4.01 (3H, с, OMe), 4.08 (3H, с, OMe), 6.25 (2H, с, OCH_2O), 8.68 (1H, с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 52.73 (COOMe), 60.19 (OMe), 60.80 (OMe), 103.19 (OCH_2O), 117.10 (CAr), 120.64 (CAr), 130.68 (CAr), 131.01 (CAr), 135.21 (CAr), 136.03 (CAr), 139.38 (CAr), 143.88 (CAr), 144.23 (CAr), 164.20 (COOMe). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6$, мол. масса 325.70; m/z 325, 310, 296, 282, 264, 252, 237, 230, 222, 206, 184, 150, 138. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6$ (%): C, 51.63; H, 3.71; N, 4.30; найдено (%): C, 51.78; H, 3.63; N, 4.50.

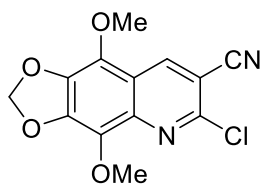
Метил-7-хлор-4,5-диметокси[1,3]диоксоло[4,5-*f*]хинолин-8-карбоксилат (80b): выход 0.425 г (87%); Т. пл. 143–144 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 3.90 (3H, с, COOMe), 3.90 (3H, с, OMe), 4.12 (3H, с, OMe), 6.30 (2H, с, OCH_2O), 8.51 (1H, с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 52.88 (COOMe), 60.48 (OMe), 62.10 (OMe), 103.36 (OCH_2O), 107.24 (CAr), 121.70 (CAr), 134.08 (CAr), 136.75 (CAr), 137.13 (CAr), 138.41 (CAr), 139.76 (CAr), 142.50 (CAr), 143.95 (CAr), 164.10 (COOMe). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6$, мол. масса 325.70; m/z 325, 310, 296, 280, 266, 252, 237, 230, 206, 184, 169, 138, 124. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6$ (%): C, 51.63; H, 3.71; N, 4.30; найдено (%): C, 51.81; H, 3.62; N, 4.21.

Метил-2-хлор-5,6,7,8-тетраметоксихинолин-3-карбоксилат (80c): выход 0.502 г (98%); Т. пл. 54–57 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 3.93 (3H, с, COOMe), 3.95 (3H, с, OMe), 3.99 (3H, с, OMe), 4.00 (3H, с, OMe), 4.04 (3H, с, OMe), 8.80 (1H, с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 52.89 (COOMe), 61.32 (OMe), 61.52 (OMe), 61.94 (OMe), 62.05 (OMe), 117.77 (CAr), 122.36 (CAr), 136.13 (CAr), 139.19 (CAr), 142.64 (CAr), 143.19 (CAr), 144.82 (CAr), 145.07 (CAr), 150.85 (CAr), 164.34 (COOMe). MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$, мол. масса 341.74; m/z 341, 326, 312, 298, 283, 268, 254, 240, 224, 212, 206, 197, 184. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$ (%): C, 52.72; H, 4.72; N, 4.10; найдено (%): C, 52.90; H, 4.88; N, 4.33.

3.4.4. Получение хлорхинолинкарбонитрила **81a**

К суспензии альдегида **79a** (1 ммоль, 0.296 г) в THF (5 мл) при комнатной температуре (20 °С) добавляли водный раствор NH_3 (30%, 8 мл, 111 ммоль) и кристаллический иод (1.2

ммоль, 0.305 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9.5 ч до полного исчезновения исходного альдегида. Затем при охлаждении на ледяной бане к смеси добавляли Na_2SO_3 (1.5 ммоль, 0.225 г) и концентрированный раствор HCl (11 М, 10 мл, 111 ммоль). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе, получая 0.187 г **81a** в виде светло-желтых кристаллов. Выход 64%.



6-Хлор-4,9-диметокси[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-7-карбонитрил

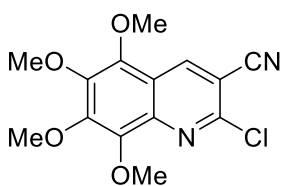
(81a): светло-желтые кристаллы; выход 0.187 г (64%); Т. пл. 227–228

°С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 4.00 (3H, с, OMe), 4.07 (3H, с, OMe), 6.30 (2H, с, OCH_2O), 8.81 (1H, с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ)

60.55 (OMe), 60.95 (OMe), 103.71 (OCH_2O), 103.94 (CAr), 115.66 (CAr), 117.13 (CN), 130.68 (CAr), 131.33 (CAr), 136.99 (CAr), 139.25 (CAr), 139.41 (CAr), 145.04 (CAr), 145.33 (CAr). MS: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$, мол. масса 292.67; m/z 292, 277, 263, 249, 231, 219, 204, 197, 189, 176, 164, 151. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$ (%): C, 53.35; H, 3.10; N, 9.57; найдено (%): C, 53.48; H, 3.23; N, 9.69.

3.4.5. Получение хлорхинолинкарбонитрила **81c**

К суспензии альдегида **79c** (0.7 ммоль, 0.218 г) в THF (3.5 мл) при комнатной температуре (20 °С) добавляли водный раствор NH_3 (30%, 5.6 мл, 78 ммоль) и кристаллический иод (1.3 ммоль, 0.330 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до полного исчезновения исходного альдегида (контроль методом ТСХ). После перемешивания при охлаждении на ледяной бане к смеси по каплям добавляли раствор



Na_2SO_3 (2 ммоль, 0.250 г) в воде (2 мл) и концентрированный раствор

HCl (11 М, 7.1 мл, 78 ммоль). Смесь разбавляли водой (5 мл) и

дихлорметаном (10 мл), органический слой отделяли, водный

экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл), объединенные

органические фазы высушивали над MgSO_4 и упаривали в вакууме, получая 0.197 г **81c** в виде светло-желтых кристаллов. Выход 91%.

2-Хлор-5,6,7,8-тетраметоксихинолин-3-карбонитрил (22c): светло-желтые кристаллы;

выход 0.197 г (91%); Т. пл. 103–105 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 3.96 (3H, с, OMe), 3.98 (6H, с,

2 × OMe), 4.07 (3H, с, OMe), 9.05 (1H, с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 61.36

(OMe), 61.59 (OMe), 62.17 (OMe), 62.25 (OMe), 105.20 (CAr), 115.61 (CAr), 117.56 (CN),

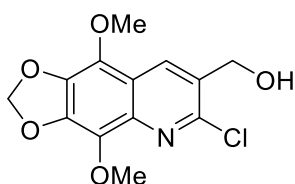
139.12 (CAr), 141.04 (CAr), 142.70 (CAr), 143.28 (CAr), 145.34 (CAr), 146.11 (CAr), 151.95

(CAr). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$, мол. масса 308.72; m/z 308, 293, 279, 265, 250, 235, 221, 207, 198,

189, 179, 172, 164. Элементный анализ: рассчитано для $C_{14}H_{13}ClN_2O_4$ (%): C, 54.47; H, 4.24; N, 9.07; найдено (%): C, 54.59; H, 4.32; N, 9.15.

3.4.6. Общая методика получения хлорхинолиновых спиртов **82a,b**

К суспензии альдегида **79a,b** (1.7 ммоль) в этаноле (35 мл) при комнатной температуре (20 °C) добавляли $NaBH_4$ (34 ммоль, 1.3 г для **79a**; 6.6 ммоль, 0.2 г для **79b**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После перемешивания образовавшийся осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, затем остаток разбавляли водой (10 мл), образовавшийся повторно осадок отфильтровывали, промывали водой, объединяли осадки и высушивали на воздухе.

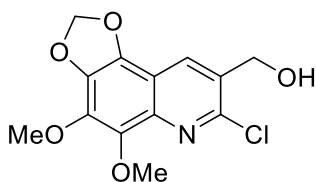


6-Хлор-4,9-диметокси[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-7-метанол

(82a): бесцветные кристаллы; выход 0.430 г (85%); Т. пл. 157–158

°C. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, δ) 4.00 (3H, с, OMe), 4.05 (3H, с, OMe), 4.63 (2H, с, CH_2OH), 5.63 (1H, уш. с, OH), 6.19 (2H, с, OCH_2O), 8.38 (1H,

с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$, δ) 59.81 (CH_2OH), 60.20 (OMe), 60.74 (OMe), 102.58 (OCH_2O), 118.78 (CAr), 129.82 (CAr), 130.27 (CAr), 131.29 (CAr), 131.41 (CAr), 135.89 (CAr), 137.63 (CAr), 140.94 (CAr), 145.87 (CAr). MS: $C_{13}H_{12}ClNO_5$, мол. масса 297.69; m/z 297, 282, 268, 254, 236, 224, 208, 194, 156, 138, 126, 102, 90. Элементный анализ: рассчитано для $C_{13}H_{12}ClNO_5$ (%): C, 52.45; H, 4.06; N, 4.71; найдено (%): C, 52.37; H, 4.18; N, 4.64.



7-Хлор-4,5-диметокси[1,3]диоксоло[4,5-*f*]хинолин-8-метанол

(82b): бесцветные кристаллы; выход 0.420 г (83%); Т. пл. 189–191

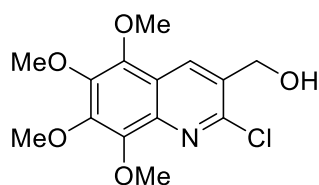
°C. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$, δ , J/Гц) 3.90 (3H, с, OMe), 4.06 (3H, с, OMe), 4.62 (2H, д, CH_2 , $J = 5.2$ Гц), 5.68 (1H, т, OH, $J = 5.2$ Гц), 6.26

(2H, с, OCH_2O), 8.11 (1H, с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$, δ) 59.81 (CH_2OH), 60.49 (OMe), 62.05 (OMe), 102.80 (OCH_2O), 109.26 (CAr), 127.58 (CAr), 132.48 (CAr), 135.69 (CAr), 136.69 (CAr), 137.09 (CAr), 140.04 (CAr), 140.19 (CAr), 146.44 (CAr). MS: $C_{13}H_{12}ClNO_5$, мол. масса 297.69; m/z 297, 282, 268, 252, 238, 226, 208, 194, 180, 169, 156, 142, 126. Элементный анализ: рассчитано для $C_{13}H_{12}ClNO_5$ (%): C, 52.45; H, 4.06; N, 4.71; найдено: C, 52.53; H, 4.15; N, 4.82.

3.4.7. Получение хлорхинолинового спирта **82c**

К раствору альдегида **79c** (0.45 ммоль, 0.140 г) в этаноле (3 мл) при охлаждении на ледяной бане порциями добавляли $NaBH_4$ (1.4 ммоль, 0.053 г). Реакционную смесь перемешивали в

течение 30 мин при охлаждении, затем в течение 30 мин при комнатной температуре. После перемешивания растворитель отгоняли в вакууме, остаток разбавляли водой (10 мл) и дихлорметаном (10 мл), органический слой отделяли, водный экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл), объединенные органические фазы высушивали над MgSO_4 и упаривали в вакууме, получая 0.135 г **82c** в виде бесцветных кристаллов. Выход 96%.

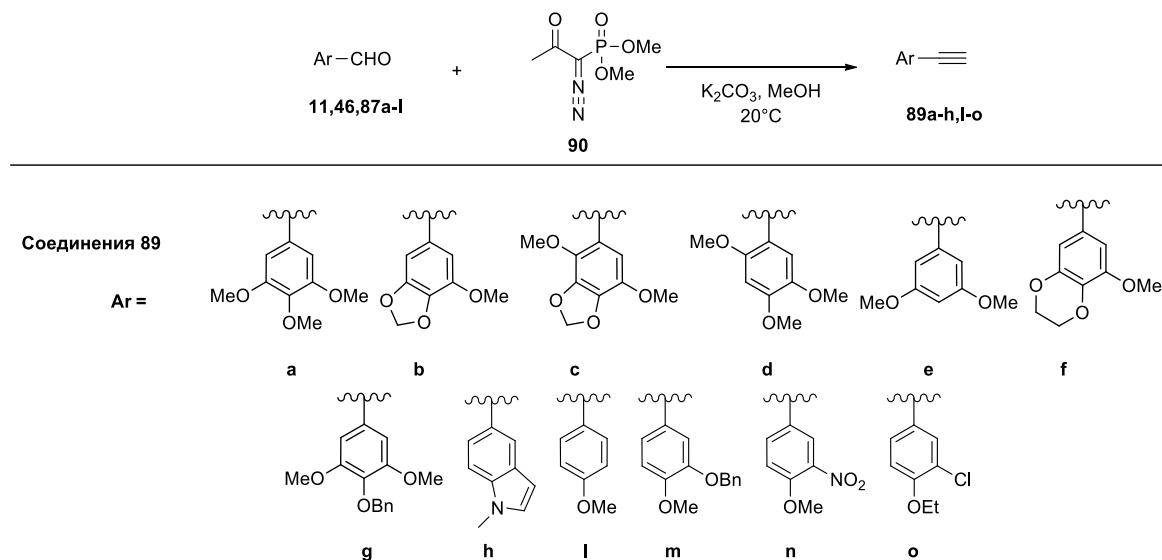


(2-Хлор-5,6,7,8-тетраметоксифинолин-3-ил)метанол (82c):

бесцветные кристаллы; выход 0.135 г (96%); Т. пл. 70–73 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ) 3.94 (3H, с, OMe), 3.95 (3H, с, OMe), 3.98 (6H, с, $2 \times$ OMe), 4.66 (2H, с, CH_2), 5.72 (1H, уш. с, OH), 8.44 (1H, с, CHAr). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6 , δ) 59.84 (CH_2OH), 61.30 (OMe), 61.48 (OMe), 61.74 (OMe), 61.95 (OMe), 119.46 (CAr), 130.22 (CAr), 132.72 (CAr), 137.73 (CAr), 142.44 (CAr), 143.10 (CAr), 144.58 (CAr), 147.24 (CAr), 148.14 (CAr). MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$, мол. масса 313.73; m/z 313, 298, 284, 270, 264, 255, 240, 226, 220, 212, 194, 184. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$ (%): C, 53.60; H, 5.14; N, 4.46; найдено: C, 53.73; H, 5.25; N, 4.38.

3.5. Экспериментальная часть к главе 2.5

3.5.1. Общая методика получения арилацетиленов



К перемешиваемому раствору соответствующего бензальдегида **11,46,87a-l** (5 ммоль) и диметил(1-диазо-2-оксипропил)фосфоната **90** (1.23 г, 6 ммоль) в сухом метаноле (15 мл) при 0 °С (охлаждение на ледяной бане) добавляли K_2CO_3 (1.38 г, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 24 ч, затем метанол упаривали, остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл),

объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Целевые арилацетилены **89a–h, l–o** очищали методом колоночной хроматографии на 35 г SiO_2 с использованием EtOAc/PE в качестве элюента.

5-Этинил-1,2,3-триметоксибензол (89a): Из 0.981 г **46** получен в виде бесцветных кристаллов; выход 0.942 г (98%); Т. пл. 73–75 °С (лит.[83] Т. пл. 68–70 °С). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.74 (2H, c), 3.86 (9H, c), 3.04 (1H, c).

6-Этинил-4-метоксибензо[d][1,3]диоксол (89b): Из 0.901 г **87a** получен в виде бесцветных кристаллов; выход 0.661 г (75%); Т. пл. 59–61 °С (лит.[84] Т. пл. 63–64 °С). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.72 (1H, д, $J = 1.2$ Гц), 6.67 (1H, д, $J = 1.2$ Гц), 6.00 (2H, c), 3.90 (3H, c), 2.98 (1H, c).

5-Этинил-4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол (89c): Из 1.051 г **11** получен в виде бесцветных кристаллов; выход 0.670 г (65%); Т. пл. 54–56 °С (лит.[84] Т. пл. 54–56 °С). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.65 (1H, c), 6.01 (2H, c), 4.01 (3H, c), 3.85 (3H, c), 3.20 (1H, c).

1-Этинил-2,4,5-триметоксибензол (89d) Из 0.981 г **87b** получен в виде бесцветных кристаллов; выход 0.356 г (37%); Т. пл. 118–119 °С (лит.[259] Т. пл. 115–117 °С). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.95 (1H, c), 6.49 (1H, c), 3.91 (3H, c), 3.89 (3H, c), 3.83 (3H, c), 3.26 (1H, c).

1-Этинил-3,5-диметоксибензол (89e) Из 0.831 г **87c** получен в виде бесцветных кристаллов; выход 0.714 г (88%); Т. пл. 45–46 °С (лит.[260] Т. пл. 45.2–46.4 °С).

7-Этинил-5-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин (89f) Из 1.121 г **87d** получен в виде бесцветных кристаллов; выход 0.727 г (66%); Т. пл. 99.5–100.5 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.71 (1H, д, $J = 1.7$ Гц), 6.63 (1H, д, $J = 1.7$ Гц), 4.30–4.34 (2H, м), 4.23–4.27 (2H, м), 3.87 (3H, c), 2.97 (1H, c). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): δ 148.6 (CAr), 143.7 (CAr), 134.4 (CAr), 114.3 (CAr), 113.6 (CAr), 108.0 (CAr), 83.6 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 64.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 64.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 56.1 (OMe). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$: 191.0703; найдено: 191.0698.

2-(Бензилокси)-5-этинил-1,3-диметоксибензол (89g) Из 1.362 г **87g** получен в виде желтого масла; выход 0.899 г (67%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 МГц): δ 7.46 (2H, д, $J = 7.2$ Гц), 7.25–7.35 (3H, м), 6.71 (2H, c), 5.02 (2H, c), 3.80 (6H, c), 3.03 (1H, c). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц): δ 153.3 (2C), 138.0, 137.5, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 117.1, 109.3 (2C), 83.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$),

76.2 (C≡CH), 75.0 (OCH₂Ph), 56.1 (2C, 2 × OMe). HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₆O₃: 269.1172; найдено: 269.1177.

5-Этинил-1-метил-1H-индол (89h): получен из **87f** в виде бесцветных кристаллов; выход 66%; Т. пл. 41–43 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): 7.84 (1H, уш. с, CH-4), 7.38 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 1.3$ Гц, CH-6), 7.27 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-7), 7.08 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2), 6.49 (1H, дд, $J = 3.1$ Гц, $J = 0.7$ Гц, CH-3), 3.79 (3H, с, 1-Me), 3.03 (1H, с, CH). (Лит.[261])

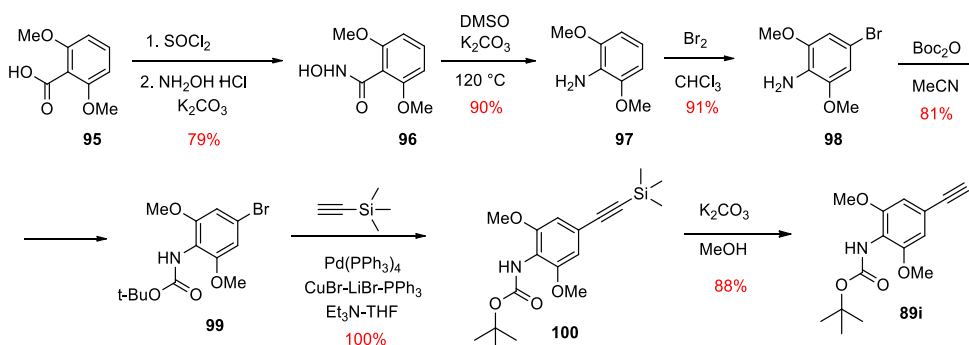
4-Метоксифенилацетилен (89l): получен из **87i** в виде бесцветных кристаллов; выход 83%; Т. пл. 26–27 °С. (лит.[262] Т. пл. 25 °С)

2-(Бензилокси)-4-этинил-1-метоксибензол (89m): получен из **87j** в виде бесцветных кристаллов; выход 89%; Т. пл. 102–103 °С. (лит.[263] Т. пл. 101–103 °С)

4-Этинил-1-метокси-2-нитробензол (89n): получен из **87k** в виде желтых кристаллов; выход 69%; Т. пл. 114.8–115.3 °С. (лит.[264] Т. пл. 101–102 °С). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7.96 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-3), 7.64 (1H, дд, $J = 2.1$ Гц, $J = 8.7$ Гц, CH-5), 7.05 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, CH-6), 3.98 (3H, с, 1-OMe), 3.09 (1H, с, CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 153.0, 139.3, 137.6, 129.3, 114.5, 113.5, 80.9, 78.0, 56.7.

2-Хлор-1-этокси-4-этинилбензол (89o): получен из **87l** в виде бесцветных кристаллов; выход 87%; Т. пл. 84.4–84.6 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7.50 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-3), 7.34 (1H, дд, $J = 2.1$, 8.5 Гц, CH-5), 6.83 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-6), 4.11 (2H, кв, $J = 7.0$ Гц, OCH₂), 3.03 (1H, с, C-H), 1.48 (3H, т, $J = 7.0$ Гц, Me). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.5 МГц): δ 155.0, 133.7, 131.8, 122.6, 114.8, 112.7, 82.3, 76.7, 64.7, 14.6.

3.5.2. Получение арилацетилена **89i**



Синтез N-гидрокси-2,6-диметоксибензамида (96). Получен согласно описанной методике[265] из 7.29 г (40 ммоль) кислоты **95**. Бесцветные кристаллы; выход 6.22 г (79%);

Т. пл. 137–138 °С (лит.[266] Т. пл. 200–201 °С). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 10.90 (1H, уш. с), 8.37 (1H, уш. с), 7.30 (1H, т, $J = 8.4$ Гц), 6.65 (2H, д, $J = 8.4$ Гц), 3.72 (6H, с).

Синтез 2,6-диметоксианилина (97): Получен согласно описанной методике[267] из 4.44 г (22.5 ммоль) гидроксамовой кислоты **96**. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя CH_2Cl_2 в качестве элюента. Бесцветные кристаллы; выход 3.12 г (90%); Т. пл. 78–79 °С (лит.[268] Т. пл. 77–78 °С). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 6.54 (3H, с), 4.17 (2H, уш. с), 3.75 (6H, с).

Синтез 4-бром-2,6-диметоксианилина (98) Получен согласно описанной методике[269] из 2.76 г (18 ммоль) анилина **97**. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя CH_2Cl_2 в качестве элюента. Бежевые кристаллы; выход 3.80 г (91%); Т. пл. 73.5–74.5 °С (лит.[269] Т. пл. 74 °С). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 6.72 (2H, с), 4.29 (2H, уш. с), 3.77 (6H, с).

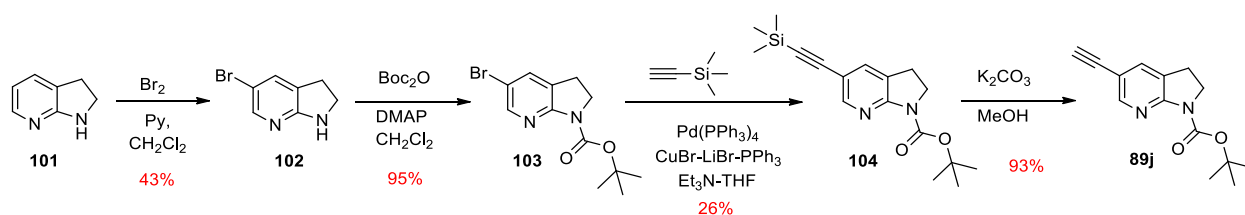
Синтез трет-бутил (4-бром-2,6-диметоксифенил)карбамата (99): к раствору броманилина **98** (15 ммоль, 3.48 г) в MeCN (15 мл) добавляли Woc_2O (16.5 ммоль, 3.60 г) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч с CaCl_2 трубкой. По окончании реакцию массу охлаждали, упаривали, получая 5.10 г неочищенного **98**. Продукт очищали перекристаллизацией из MeCN с получением **98**. Бесцветные кристаллы; выход 4.06 г (81%); Т. пл. 149–151 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.71 (2H, с), 5.73 (1H, уш. с), 3.82 (6H, с), 1.48 (9H, с). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): δ 155.7 (2C, $2 \times \text{CAr}$), 153.7 (C=O), 119.9 (CAr), 114.3 (CAr), 108.1 (2C, $2 \times \text{CAr}$), 80.0 (C(Me)₃), 56.2 (2C, $2 \times \text{OMe}$), 28.2 (3C, C(Me)₃). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}_4$: 332.0492; найдено: 332.0503.

Синтез трет-бутил (2,6-диметокси-4-((триметилсилил)этинил)фенил)карбамата (100): в сосуд Шленка поместили N-Вос-анилин **99** (10 ммоль, 3.32 г), CuBr (0.5 ммоль, 0.073 г), LiBr (0.4 ммоль, 0.035 г), Pd(Ph_3P)₄ (0.1 ммоль, 0.116 г), Ph_3P (0.3 ммоль, 0.079 г), смесь дегазировали 4 раза, затем в атмосфере аргона добавляли раствор триметилсилилацетилена ($\text{TMS-C}\equiv\text{CH}$) (20 ммоль, 1.96 г) в Et₃N (5 мл) и THF (5 мл). Коричневую смесь нагревали при 60 °С в течение 24 ч. Затем смесь упаривали и распределяли между водой (80 мл) и этилацетатом (50 мл). Фазы фильтровали через целит для удаления нерастворимых примесей, затем органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (4×50 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 и упаривали, получая 3.89 г коричневого масла. Продукт выделяли методом

колоночной хроматографии, элюируя CH_2Cl_2 , с получением **100**. Коричневые кристаллы; выход 3.50 г (100%); Т. пл. 92–94 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.69 (2H, с), 5.83 (1H, уш. с), 3.84 (6H, с), 1.48 (9H, с), 0.26 (9H, с). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): δ 154.5 (2C, $2 \times \text{CAr}$), 153.6 (C=O), 121.1 (CAr), 116.2 (CAr), 108.2 (2C, $2 \times \text{CAr}$), 105.1 ($\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{Me})_3$), 93.7 ($\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{Me})_3$), 80.0 (C(Me)₃), 56.0 (2C, $2 \times \text{OMe}$), 28.2 (3C, C(Me)₃), 0.0 (3C, Si(Me)₃). HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]⁺ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Si}$: 350.1782; найдено: 350.1782.

Синтез трет-Бутил (4-этинил-2,6-диметоксифенил)карбамата (89i) к раствору **100** (8.96 ммоль, 3.13 г) в MeOH (30 мл) добавляли K_2CO_3 (34 ммоль, 4.71 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 15 мин. После этого растворитель упаривали, остаток распределяли между водой (30 мл) и Et_2O (30 мл), органический слой отделяли, водный экстрагировали Et_2O (4×20 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме, получая 2.46 г (99%) **89i** в виде бежевых кристаллов. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии, элюируя CH_2Cl_2 , с получением **89i**. Бесцветные кристаллы; выход 2.21 г (88%); Т. пл. 123–124 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.72 (2H, с), 5.86 (1H, уш. с), 3.84 (6H, с), 3.06 (1H, с), 1.49 (9H, с). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): δ 154.6 (2C, $2 \times \text{CAr}$), 153.5 (C=O), 120.1 (CAr), 116.5 (CAr), 108.4 (2C, $2 \times \text{CAr}$), 83.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 80.0 (C(Me)₃), 76.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 56.1 (2C, $2 \times \text{OMe}$), 28.2 (3C, C(Me)₃). HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]⁺ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 278.1387; найдено: 278.1390.

3.5.3. Получение арилацетилена **89j**



Синтез 5-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (102). К смеси азаиндолина **101** (100 ммоль, 12.02 г) и пиридина (11.41 мл) в CH_2Cl_2 (117 мл) добавляли раствор Br_2 (100 ммоль, 5.15 мл) в CH_2Cl_2 (71.3 мл) при охлаждении (0–5 °С) по каплям в течение 1 ч и затем дополнительно перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. По окончании перемешивания к реакционной смеси добавляли 100 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и смесь 80 г воды и 30 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органический слой отделяли, водный экстрагировали CH_2Cl_2 (8×30 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали, упаривали, сушили в вакууме получая 18.22 г (92%) неочищенного продукта. Продукт очищали возгонкой при

125 °C и 0.03 мбар с получением **102** в виде бесцветных кристаллов. Выход 8.61 г (43%); Т. пл. 186–188 °C (лит.[270] Т. пл. 182–184 °C). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7.84 (1H, д, *J* = 1.2 Гц), 7.30 (1H, д, *J* = 1.2 Гц), 4.63 (1H, уш. с), 3.64 (2H, т, *J* = 8.4 Гц), 3.06 (2H, т, *J* = 8.4 Гц)

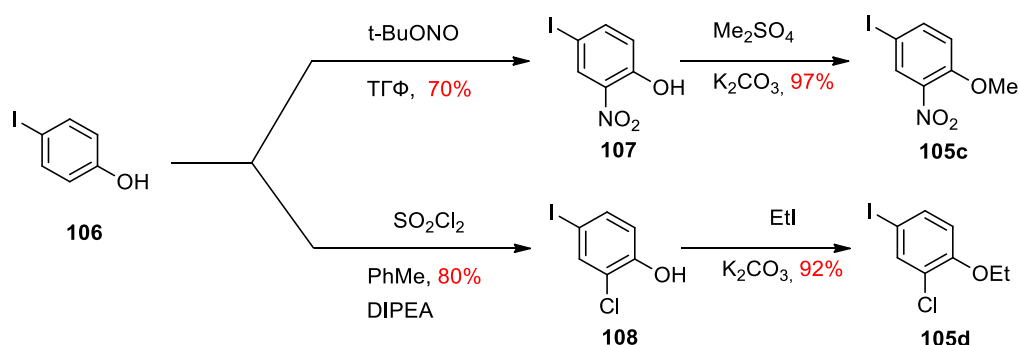
Синтез трет-бутил 5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (103). К смеси 5-бром-7-азаиндолина **102** (4.8 ммоль, 0.946 г) и DMAP (0.250 ммоль, 0.030 г) в CH₂Cl₂ (9.60 мл) добавляли Вос₂O (5.38 ммоль, 1.173 г) при комнатной температуре (23 °C) полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (23.5 °C) в течение 15 мин до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, EtOAc/PE = 1:1, *R_f* (**102**) = 0.6, *R_f* (**103**) = 0.8). По завершении реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и промывали водным раствором аммиака для удаления избытка Вос₂O, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали, сушили в вакууме получая 1.74 г неочищенного **103**. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии, элюируя смесью EtOAc/PE, с получением **103** в виде бесцветных кристаллов; выход 1.352 г (95%); Т. пл. 43–45 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8.52 (1H, д, *J* = 2.2 Гц), 8.00 (1H, д, *J* = 2.2 Гц), 7.65 (1H, д, *J* = 4.1 Гц), 6.45 (1H, д, *J* = 4.1 Гц), 1.67 (9H, с).

Синтез TMS-ацетилен (104): в сосуд Шленка поместили соединение **103** (10 ммоль, 2.99 г), CuBr (0.5 ммоль, 0.073 г), LiBr (0.4 ммоль, 0.035 г), Pd(Ph₃P)₄ (0.1 ммоль, 0.116 г), Ph₃P (0.3 ммоль, 0.079 г), смесь дегазировали 4 раза, затем в атмосфере аргона добавляли раствор триметилсилилацетилена (TMS-C≡CH) (35 ммоль, 3.5 г) в Et₃N (5 мл) и THF (5 мл). Образовавшийся желтый раствор нагревали при 60 °C в течение 12 ч до полного расходования исходного вещества (контроль методом ТСХ, CH₂Cl₂:MeOH = 99:1, *R_f* (**103**) = 0.3, *R_f* (**104**) = 0.5). По завершении смесь упаривали и распределяли между водой (40 мл) и этилацетатом (40 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, получая 3.40 г неочищенного продукта. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии, элюируя смесью CH₂Cl₂:MeOH = 99:1, с получением **104**. Бесцветные кристаллы; выход 0.806 г (26%); Т. пл. 152–155 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 8.33 (1H, уш. с, CH-6), 7.44 (1H, уш. с, CH-4), 4.01 (2H, т, *J* = 8.6 Гц, 2-CH₂), 3.01 (2H, т, *J* = 8.6 Гц, 3-CH₂), 1.55 (9H, с, SiMe₃), 0.24 (9H, с, SiMe₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 156.2, 150.8, 150.7, 135.3, 124.2, 113.4, 102.4, 95.8, 81.6, 46.6, 28.3 (3C), 24.5, –0.1 (3C). HRMS (ESI-TOF): *m/z* 317.1688 (рассчитано для C₁₇H₂₅N₂O₂Si [M + H]⁺: 317.1680).

Синтез трет-бутил 5-этинил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (89j): к раствору **104** (2.5 ммоль, 0.797 г) в MeOH (8 мл) добавляли K₂CO₃ (9.5 ммоль, 1.313

г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 1 ч. После этого растворитель упаривали, остаток распределяли между водой (10 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл), органический слой отделяли, водный экстрагировали CH₂Cl₂ (1 × 10 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме, получая 0.569 г (93%) **89j** в виде бесцветных кристаллов. Продукт был чистый и дополнительно не очищался Т. пл. 150–153 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 8.36 (1H, уш. с, CH-6), 7.45 (1H, уш. с, CH-4), 4.01 (2H, т, *J* = 8.6 Гц, 2-CH₂), 3.09 (1H, с, CH), 3.03 (2H, т, *J* = 8.6 Гц, 3-CH₂), 1.55 (9H, с, Me). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 156.5, 151.1, 150.7, 135.3, 112.2, 81.6, 81.1, 78.6, 46.6, 28.2 (3C), 24.5. HRMS (ESI-TOF): *m/z* 245.1286 (рассчитано для C₁₄H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺: 245.1285).

3.5.4. Получение иодбензолов **105c** и **105d**



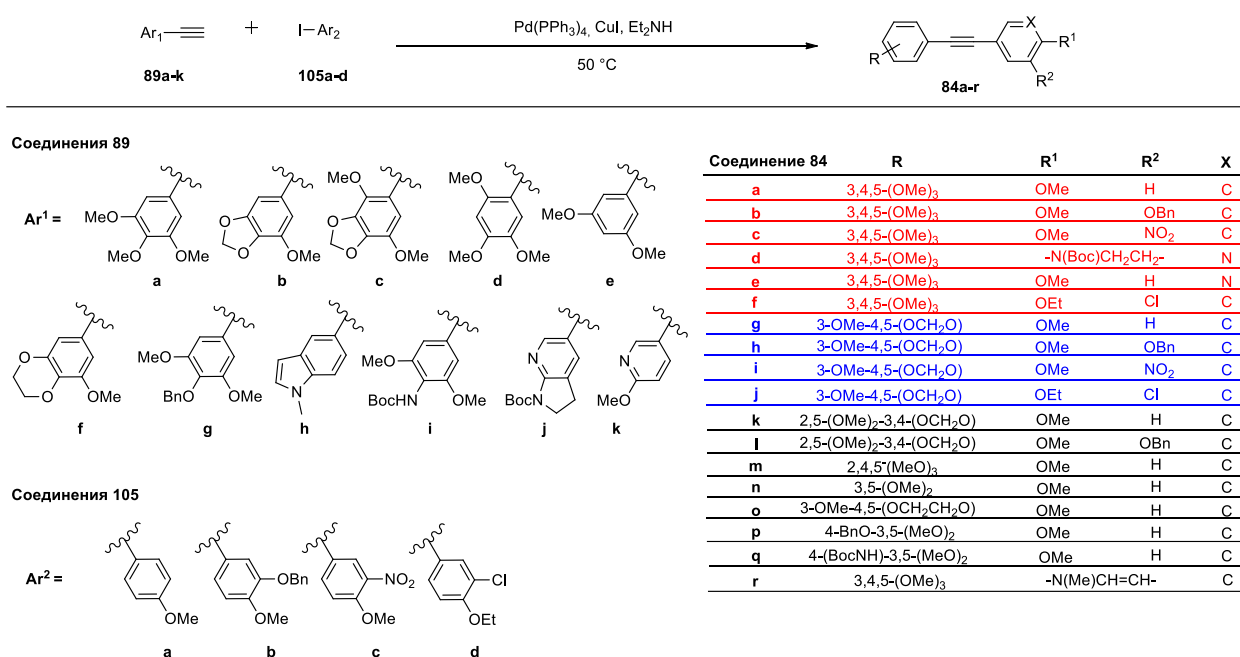
Синтез 4-иод-2-нитрофенола (107): Получен согласно описанной методике[271] из 2.10 г (10 ммоль) 4-иодфенола **106**. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя CH₂Cl₂ в качестве элюента. Желтые кристаллы; выход 1.87 г (70%); Т. пл. 81–82 °C (лит.[272] Т. пл. 81–82 °C). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 10.51 (1H, с), 8.42 (1H, д, *J* = 2.0 Гц), 7.83 (1H, дл, *J* = 2.0 Гц, *J* = 8.9 Гц), 6.96 (1H, д, *J* = 8.9 Гц).

Синтез 4-иод-2-нитроанизола (105c): К смеси соединения **106** (5 ммоль, 1.325 г) и K₂CO₃ (0.76 г, 5.5 ммоль, 1.1 экв.) в ацетоне (15 мл) добавили Me₂SO₄ (0.69 г, 0.53 мл, 5.5 ммоль, 1.1 экв.) и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упарили, остаток разбавили водой (15 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 15 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме, получая 1.358 г (97%) **105c** в виде желтых кристаллов. Продукт был чистый и дополнительно не очищался Т. пл. 99–100 °C (лит.[273] Т. пл. 98–99 °C). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8.12 (1H, д, *J* = 2.1 Гц), 7.81 (1H, дл, *J* = 2.0 Гц, *J* = 8.8 Гц), 6.87 (1H, д, *J* = 8.8 Гц), 3.95 (3H, с).

Синтез 4-иод-2-хлорфенола (108): Получен согласно описанной методике[274] из 2.10 г (10 ммоль) 4-иодфенола **106**. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя PhMe в качестве элюента. Бесцветные кристаллы; выход 2.04 г (80%); Т. пл. 55–57 °С (лит.[274] Т. пл. 53–54 °С).

Синтез 4-иод-2-хлорфенетол (105d): К смеси соединения **106** (10 ммоль, 2.54 г) и K_2CO_3 (6.91 г, 50 ммоль, 5 экв.) в DMF (20 мл) добавили EtI (2.18 г, 1.13 мл, 14 ммоль, 1.4 экв.) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч. Затем к реакционной смеси добавили смесь льда (38 г) и HCl (11М, 7.3 мл, 80.3 ммоль), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме, получая 2.60 г (92%) **105d** в виде бежевых кристаллов. Продукт был чистый и дополнительно не очищался Т. пл. 50–52 °С (лит.[275] Т. пл. 47 °С). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7.66 (1H, д, $J = 2.2$ Гц), 7.49 (1H, дл, $J = 2.0$ Гц, $J = 8.6$ Гц), 6.67 (1H, д, $J = 8.6$ Гц), 4.08 (2H, к, $J = 7.0$ Гц), 1.47 (3H, т, $J = 7.0$ Гц).

3.5.5. Общая методика получения диарилацетиленов



В сосуд Шленка помещали $Pd(PPh_3)_4$ (0.023 г, 0.020 ммоль), CuI (7.62 мг, 0.040 ммоль), арилацетилен **89a-k** (2.0 ммоль) и соответствующий иодбензол **105a-d** (2.0 ммоль). Реакционную смесь дегазировали 3 раза и заполняли аргоном, затем шприцем добавляли диэтиламин (2 мл). Осадок растворялся, желтый раствор нагревался и становился мутным, после чего происходило осаждение нижнего тяжелого слоя. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, затем оставляли на ночь при комнатной температуре (20 °С). После этого диэтиламин упаривали, остаток растворяли в воде (20 мл) и этилацетате

(20 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт **84**. Целевые диарилацетилены **84a–g** очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь EA–PE в качестве элюента.

1,2,3-Триметокси-5-((4-метоксифенил)этинил)бензол (84a): из 0.384 г **89a** получены желтые кристаллы; выход 0.579 г (97%); Т. пл. 114–115 °С (лит.[84]) Т. пл. 114–115 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 7.47 (2H, д, *J* = 8.4 Гц, CH-2',6'), 6.89 (2H, д, *J* = 8.4 Гц, CH-3',5'), 6.76 (2H, с, CH-4,6), 3.89 (6H, с, 1,3-OMe), 3.88 (3H, с, 2-OMe), 3.84 (3H, с, 4'-OMe).

5-((3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)этинил)-1,2,3-триметоксибензол (84b): из 0.384 г **89a** получены бесцветные кристаллы; выход 0.590 г (73%); Т. пл. 110–111 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 600 МГц): δ 7.46 (2H, д, *J* = 7.5 Гц), 7.39 (2H, т, *J* = 7.5 Гц), 7.33 (1H, т, *J* = 7.3 Гц), 7.16 (1H, дд, *J* = 8.3 Гц, *J* = 1.9 Гц, CH-6'), 7.11 (1H, д, *J* = 1.9 Гц, CH-2'), 6.87 (1H, д, *J* = 8.3 Гц, CH-5'), 6.76 (2H, с, CH-4,6), 5.16 (2H, с, CH₂), 3.91 (3H, с, 4'-OMe), 3.88 (9H, с, 1,2,3-OMe). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 151 МГц): δ 153.0 (2C), 150.2, 147.9, 138.6, 136.7, 128.5 (2C), 127.9, 127.3 (2C), 125.4, 118.4, 116.7, 115.2, 111.5, 108.6 (2C), 88.5, 87.9, 71.0, 61.0, 56.1 (2C), 55.9. HRMS (ESI-TOF): *m/z* 405.1715 (рассчитано для C₂₅H₂₅O₅ [M + H]⁺: 405.1697).

1,2,3-Триметокси-5-((4-метокси-3-нитрофенил)этинил)бензол (84c): Из 0.384 г **89a** получены желтые кристаллы; выход 0.604 г (88%); Т. пл. 131–132 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 600 МГц): δ 8.01 (1H, д, *J* = 2.0 Гц), 7.67 (1H, дд, *J* = 8.7 Гц, *J* = 2.0 Гц), 7.08 (1H, д, *J* = 8.7 Гц), 6.76 (2H, с, CH-4,6), 3.99 (3H, с, 4'-OMe), 3.89 (6H, с, 1,3-OMe), 3.88 (3H, с, 2-OMe). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 151 МГц): δ 153.1 (2C), 152.6, 139.4, 139.2, 136.9, 128.6, 117.5, 115.8, 113.6, 108.8 (2C), 90.1 (C≡C), 85.8 (C≡C), 61.0 (OMe), 56.7 (OMe), 56.2 (2C, 2 × OMe). HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M + Na]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₇NO₆Na: 366.0948; найдено: 366.0953.

трет-Бутил 5-((3,4,5-триметоксифенил)этинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (84d): Из 0.384 г **89a** получены бесцветные кристаллы; выход 0.796 г (97%); Т. пл.: 127–130 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 8.40 (1H, м, CH-6), 7.51 (1H, м, CH-4), 6.76 (2H, с, CH-2',6'), 4.04 (2H, т, *J* = 8.7 Гц, 2-CH₂), 3.88 (6H, с, 3',5'-OMe), 3.87 (6H, с, 4'-OMe), 3.06 (2H, т, *J* = 8.7 Гц, 3-CH₂), 1.57 (9H, с, Me). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 156.2, 153.1 (2C), 150.7, 150.4, 139.0, 134.8, 124.4, 118.0, 113.5, 108.8 (2C), 90.8, 85.9, 81.6, 61.0, 56.2 (2C), 46.7, 28.3 (3C), 24.6. HRMS (ESI-TOF): *m/z* 411.1920 (рассчитано для C₂₃H₂₇N₂O₅ [M + H]⁺: 411.1914).

2-Метокси-5-((3,4,5-триметоксифенил)этинил)пиридин (84e): Из 0.384 г **89a** получены бесцветные кристаллы; выход 0.556 г (93%); Т. пл.: 96–98 °С; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 8.35 (1H, д, $J = 2.2$ Гц, CH-6), 7.68 (1H, дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 2.2$ Гц, CH-4), 6.77 (2H, с, CH-2',6'), 6.74 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-3), 3.97 (3H, с, 2-OMe), 3.89 (6H, с, 3',5'-OMe), 3.88 (6H, с, 4'-OMe). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): δ 163.4, 153.1 (2C), 150.0, 141.0, 138.9, 118.0, 113.0, 110.9, 108.7 (2C), 90.7, 85.3, 61.0, 56.2 (2C), 53.6. HRMS (ESI-TOF): m/z 300.1238 (рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 300.1230).

5-[(3-Хлор-4-этоксифенил)этинил]-1,2,3-триметоксибензол (84f): Из 0.384 г **89a** получены бесцветные кристаллы; выход 0.629 г (91%); Т. пл.: 115–117 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7.56 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-2'), 7.38 (1H, дд, $J = 2.1$, 8.5 Гц, CH-6'), 6.88 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-5'), 6.75 (2H, с, CH-4,6), 4.14 (2H, кв, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.88 (9H, с, 1,2,3-OMe), 1.49 (3H, т, $J = 7.0$ Гц, Me). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 154.59, 153.07, 138.78, 133.16, 131.09, 122.66, 118.13, 115.96, 112.82, 108.66, 88.87, 87.14, 64.76, 60.95, 56.12. HRMS (ESI-TOF): m/z 347.1051 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}^{35}\text{ClO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 347.1045); m/z 349.1027 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}^{37}\text{ClO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 349.1017).

4-Метокси-6-((4-метоксифенил)этинил)бензо[d][1,3]диоксол (84g). Из 0.352 г **89b** получены желтые кристаллы; выход 0.497 г (88%); Т. пл. 88–89 °С (лит.[84] Т. пл. 88–90 °С). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 7.46 (2H, д, $J = 8.4$ Гц), 6.88 (2H, д, $J = 8.4$ Гц), 6.74 (1H, д, $J = 1.3$ Гц), 6.70 (1H, д, $J = 1.3$ Гц), 6.00 (2H, с, OCH_2O), 3.92 (3H, с, 4-OMe), 3.84 (3H, с, 4'-OMe).

6-((3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)этинил)-4-метоксибензо[d][1,3]диоксол (84h). Из 0.352 г **89b** получены бежевые кристаллы; выход 0.737 г (95%); Т. пл.: 115–116 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 МГц): δ 7.47 (2H, д, $J = 7.5$ Гц), 7.39 (2H, т, $J = 7.5$ Гц), 7.33 (1H, т, $J = 7.3$ Гц), 7.14 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 1.7$ Гц, CH-6'), 7.08 (1H, д, $J = 1.7$ Гц, CH-2'), 6.86 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-5'), 6.73 (1H, д, $J = 1.1$ Гц, CH-5), 6.70 (1H, д, $J = 1.1$ Гц, CH-7), 6.00 (1H, с, CH-2), 5.16 (2H, с, CH_2), 3.91 (6H, с, 4,4'-OMe). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц): δ 150.1, 148.5, 147.9, 143.4, 136.7, 135.8, 128.6 (2C), 127.9, 127.3 (2C), 125.4, 117.0, 116.7, 115.3, 111.6, 111.3, 105.7, 101.7, 87.9, 87.8, 71.0, 56.5, 56.0. HRMS (ESI-TOF): m/z 389.1388 (рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 389.1384).

4-Метокси-6-((4-метокси-3-нитрофенил)этинил)бензо[d][1,3]диоксол (84i). Из 0.352 г **89b** получены бесцветные кристаллы; выход 0.529 г (81%); Т. пл.: 176–177 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 7.99 (1H, д, $J = 1.7$ Гц, CH-2'), 7.65 (1H, дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.7$ Гц, CH-

6'), 7.07 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, CH-5'), 6.74 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-5), 6.69 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-7), 6.01 (2H, с, OCH₂O), 3.99 (3H, с, 4'-OMe), 3.92 (3H, с, 4-OMe). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 152.5, 148.6, 143.5, 139.5, 136.8, 136.4, 128.6, 116.0, 115.9, 113.6, 111.6, 105.7, 101.8, 90.1, 85.1, 56.7, 56.6. HRMS (ESI-TOF): m/z 328.0812 (рассчитано для C₁₇H₁₄NO₆ [M + H]⁺: 328.0816).

6-[(3-Хлор-4-этоксифенил)этинил]-4-метокси-1,3-бензодиоксол (84j). Из 0.352 г **89b** получены желтые кристаллы; выход 0.641 г (97%); Т. пл.: 126–127 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7.53 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-2'), 7.36 (1H, дд, $J = 2.1, 8.6$ Гц, CH-6'), 6.87 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, CH-5'), 6.73 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-7(5)), 6.69 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-5(7)), 6.01 (2H, с, CH₂-2), 4.13 (2H, кв, $J = 7.0$ Гц, CH₂), 3.92 (3H, с, 4-OMe), 1.49 (3H, т, $J = 7.0$ Гц, Me). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 154.52, 148.55, 143.43, 135.99, 133.10, 131.06, 122.64, 116.64, 116.04, 112.82, 111.34, 105.67, 101.73, 88.81, 86.45, 64.75, 56.50, 14.61. HRMS (ESI-TOF): m/z 331.0732 (рассчитано для C₁₈H₁₆³⁵ClO₄ [M + H]⁺: 331.0732); m/z 333.0712 (рассчитано для C₁₈H₁₆³⁷ClO₄ [M + H]⁺: 333.0704).

4,7-Диметокси-5-((4-метоксифенил)этинил)бензо[d][1,3]диоксол (84k). Из 0.412 г **89с** получены бесцветные кристаллы; выход 0.575 г (92%); Т. пл. 58–60 °С (лит.[84] Т. пл. 58–60 °С). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 7.47 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.87 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.67 (1H, с), 6.01 (2H, с, OCH₂O), 4.03 (3H, с, 4-OMe), 3.87 (3H, с, 7-OMe), 3.83 (3H, с, 4'-OMe).

5-((3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)этинил)-4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол (84l). Из 0.412 г **89с** получены бежевые кристаллы; выход 0.727 г (87%); Т. пл.: 135–136 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 600 МГц): δ 7.46 (2H, д, $J = 7.0$ Гц), 7.39 (2H, т, $J = 7.4$ Гц), 7.32 (1H, т, $J = 7.3$ Гц), 7.16 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 1.8$ Гц, CH-6'), 7.10 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, CH-2'), 6.86 (1H, д, $J = 8.3$ Гц, CH-5'), 6.66 (1H, с, CH-6), 6.01 (1H, с, CH-2), 5.16 (2H, с, CH₂), 4.01 (3H, с, 4-OMe), 3.91 (3H, с, 4'-OMe), 3.87 (3H, с, 6-OMe). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 151 МГц): δ 150.1, 147.8, 139.4, 139.1, 138.6, 137.4, 136.8, 128.5 (2C), 127.9, 127.3 (2C), 125.4, 116.8, 115.6, 111.5 (2C), 109.6, 102.0, 92.0, 84.0, 71.0, 60.5, 56.7, 56.0. HRMS (ESI-TOF): m/z 419.1488 (рассчитано для C₂₅H₂₃O₆ [M + H]⁺: 419.1489).

2,4,5-Триметокси-1-((4-метоксифенил)этинил)бензол (84m). Из 0.384 г **89d** получены бежевые кристаллы; выход 0.513 г (86%); Т. пл. 115.0–115.5 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 7.49 (2H, д, $J = 8.9$ Гц), 6.99 (1H, с), 6.87 (2H, д, $J = 8.9$ Гц), 6.52 (1H, с), 3.92 (6H, с), 3.86 (3H, с), 3.83 (3H, с). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 159.3, 155.1, 150.1, 142.9, 132.9 (2C), 115.9, 115.8, 113.8 (2C), 103.8, 97.5, 92.1 (C≡C), 84.3 (C≡C), 56.9 (OMe), 56.4 (OMe), 56.0 (OMe),

55.2 (OMe). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{19}O_4$: 299.1278; найдено: 299.1279.

1,3-Диметокси-5-[(4-метоксифенил)этинил]бензол (84n). Из 0.324 г **89e** получено желтое масло; выход 0.510 г (95%); 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7.49 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.89 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.69 (2H, д, $J = 2.3$ Гц), 6.46 (1H, т, $J = 2.1$ Гц), 3.84 (3H, с), 3.81 (6H, с) (лит. 10.1021/jo302765g).

5-Метокси-7-((4-метоксифенил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин (84o). Из 0.380 г **89f** получены бежевые кристаллы; выход 0.581 г (98%); Т. пл. 89.5–90.5 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 600 МГц): δ 7.45 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.87 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.73 (1H, д, $J = 1.8$ Гц), 6.67 (1H, д, $J = 1.8$ Гц), 4.32–4.35 (2H, м), 4.25–4.28 (2H, м), 3.89 (3H, с), 3.82 (3H, с). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 151 МГц): δ 159.5, 148.6, 143.8, 133.8, 132.9 (2C), 115.4, 115.2, 113.9 (2C), 113.5, 107.5, 87.9 ($C\equiv C$), 87.7 ($C\equiv C$), 64.6 (OCH_2CH_2O), 64.1 (OCH_2CH_2O), 56.1 (OMe), 55.2 (OMe). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{17}O_4$: 297.1121; найдено: 297.1129.

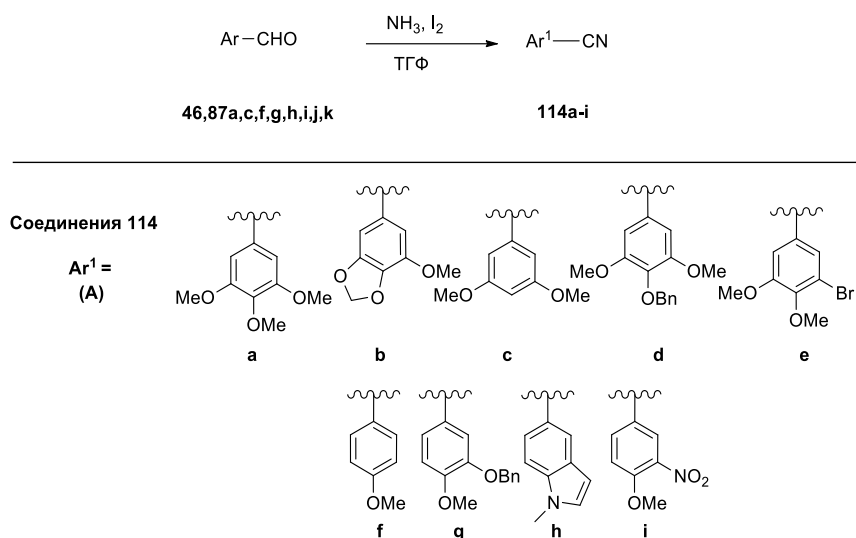
2-(Бензилокси)-1,3-диметокси-5-((4-метоксифенил)этинил)бензол (84p). Из 0.537 г **89g** получены бежевые кристаллы; выход 0.747 г (99%); Т. пл. 99–100 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 600 МГц): δ 7.42–7.50 (4H, м), 7.25–7.35 (3H, м), 6.87 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.74 (2H, с), 5.03 (2H, с), 3.82 (6H, с), 3.81 (3H, с). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 151 МГц): δ 159.6, 153.3 (2C), 137.6, 137.4, 132.9 (2C), 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 118.6, 115.2, 114.0 (2C), 108.6 (2C), 88.4 ($C\equiv C$), 88.1 ($C\equiv C$), 75.0 (OCH_2Ph), 56.1 (2C, $2 \times OMe$), 55.3 (OMe). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{23}O_4$: 375.1591; найдено: 375.1583.

трет-Бутил (2,6-диметокси-4-((4-метоксифенил)этинил)фенил)карбамат (84q). Из 0.468 г **89i** получены бежевые кристаллы; выход 0.713 г (93%); Т. пл. 99–100 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 7.48 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.89 (2H, д, $J = 8.7$ Гц), 6.74 (2H, с), 5.85 (1H, уш. с), 3.87 (6H, с), 3.84 (3H, с). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 125 МГц): δ 159.7, 154.7 (2C), 153.7 ($C=O$), 133.0 (2C), 121.7, 115.6, 115.1, 114.0 (2C), 107.7 (2C), 89.0 ($C\equiv C$), 88.2 ($C\equiv C$), 79.9 (CMe_3), 56.1 (2C, $2 \times OMe$), 55.3 (OMe), 28.2 (3C, CMe_3). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{26}NO_5$: 384.1805; найдено: 384.1807.

1-Метил-5-((3,4,5-триметоксифенил)этинил)-1H-индол (84r). Из 0.384 г **89a** получены бежевые кристаллы; выход 0.468 г (73%); Т. пл. 110–111 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.86 (1H, уш. с), 7.41 (1H, дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.1$ Гц), 7.30 (1H, д, $J = 8.5$ Гц), 7.09 (1H, д, $J = 3.0$ Гц), 6.81 (2H, с), 6.50 (1H, д, $J = 3.0$ Гц), 3.90 (6H, с), 3.89 (3H, с), 3.80 (3H, с). ^{13}C ЯМР

(151 МГц, CDCl₃) δ 153.1 (2C), 136.4 (2C), 129.8, 128.3, 125.1, 124.7, 119.1, 113.6, 109.3, 108.7 (2C), 101.28, 90.3, 87.0, 60.9, 56.1 (2C), 32.9. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 322.1432 (рассчитано для C₂₀H₂₀NO₃ [M + H]⁺: 322.1438).

3.5.6. Общая методика получения бензонитрилов **114a–i**



К смеси соответствующего бензальдегида **46,87a,c,f,g,h,i,j,k** (20 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили водный раствор NH₃ (30%, 11 г, 14 мл) и перемешивали 30 минут при 20 °С. Затем к реакционной смеси добавили растертый иод (5.58 г, 22 ммоль) и полученную смесь коричневого цвета перемешивали в течение 24 ч. По окончании перемешивания к смеси добавили Na₂SO₃ (3.78 г, 30 ммоль), органический слой отделили, водный экстрагировали CH₂Cl₂ (4 × 20 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Целевые нитрилы **114a–i** были использованы в следующей стадии без дополнительной очистки.

3,4,5-Триметоксибензонитрил (114a): из 3.92 г **46** получен в виде бесцветных кристаллов; выход 3.50 г (98%); Т. пл. 96–97.5 °С. (Лит.[276] 95–96 °С).

7-Метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-карбонитрил (114b): из 3.60 г **87a** получен в виде бесцветных кристаллов, был дополнительно очищен перекристаллизацией из EtOAc, выход 2.59 г (73%); Т. пл. 165–166 °С. (Лит.[82] 162–164 °С).

3,5-Диметоксибензонитрил (114c): из 3.32 г **87c** получен в виде бесцветных кристаллов, был дополнительно очищен методом фильтрования через слой силикагеля с использованием PhMe в качестве элюэнта, выход 3.10 г (95%); Т. пл. 83–85 °С. (Лит.[277] 84–85 °С).

4-(Бензилокси)-3,5-диметоксибензонитрил (114d): из 5.45 г **87g** получен в виде бесцветных кристаллов, был дополнительно очищен методом фильтрования через слой силикагеля с использованием PhMe в качестве элюэнта, выход 5.12 г (95%); Т. пл. 76–78 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.28–7.54 (5H, м, Ph), 6.85 (2H, с, 2,6-CH), 5.09 (2H, с, CH_2), 3.85 (6H, с, 2 $\times$ OMe). (Лит.[278]).

3-Бром-4,5-диметоксибензонитрил (114e): из 4.90 г **87h** получен в виде бесцветных кристаллов, выход 4.87 г (99%); Т. пл. 120–122 °С. (Лит.[279] 122–123 °С).

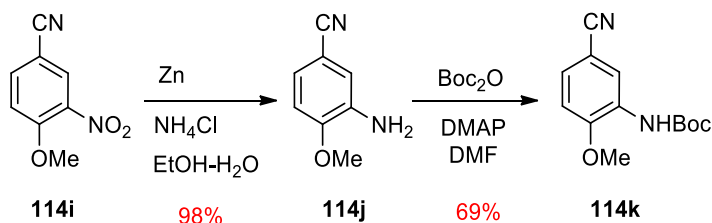
4-Метоксибензонитрил (114f): из 2.72 г **87i** получен в виде бесцветных кристаллов, был дополнительно очищен методом фильтрования через слой силикагеля с использованием CH_2Cl_2 в качестве элюэнта, выход 2.39 г (90%); Т. пл. 61–62 °С. (Лит.[280] 60–62 °С).

3-(Бензилокси)-4-метоксибензонитрил (114g): из 4.85 г **87j** получен в виде бесцветных кристаллов, выход 4.64 г (97%); Т. пл. 72–73 °С. (Лит.[281] 73–73.5 °С).

1-Метил-1H-индол-5-карбонитрил (114h): из 3.18 г **87f** получен в виде бежевых кристаллов, был дополнительно очищен методом фильтрования через слой силикагеля с использованием смеси CH_2Cl_2 –MeOH в качестве элюэнта, выход 2.22 г (71%); Т. пл. 80–82 °С. (Лит.[282] 75–76 °С).

4-Метокси-3-нитробензонитрил (114i): из 3.62 г **87k** получен в виде бледно-желтых кристаллов, был дополнительно очищен перекристаллизацией из EtOH, выход 3.21 г (90%); Т. пл. 153–154 °С. (Лит.[283] 150–151 °С).

3.5.7. Синтез бензонитрила **114k**

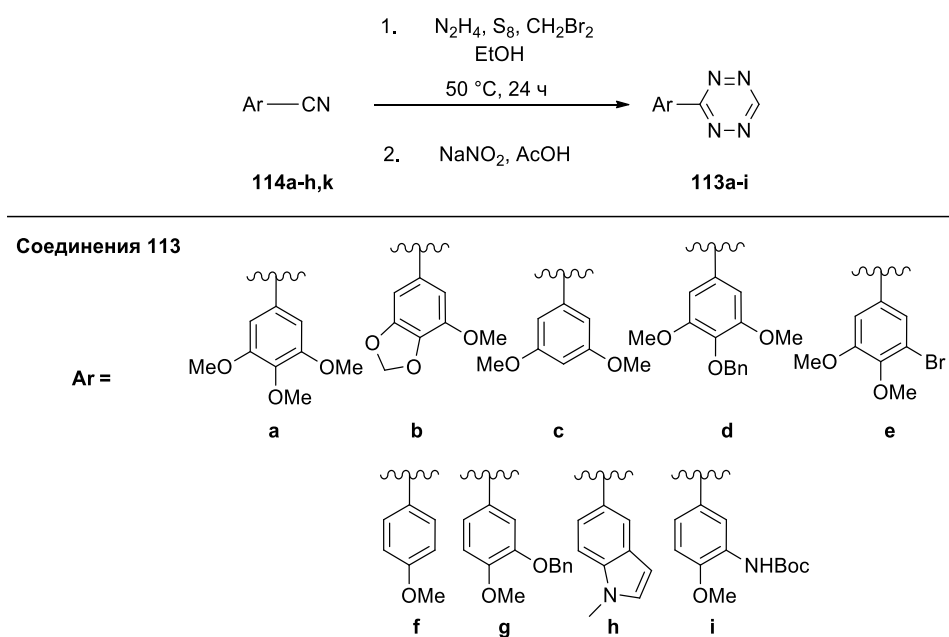


Синтез 3-амино-4-метоксибензонитрила (114j): к суспензии соединения **114i** (15 ммоль, 2.67 г) и NH_4Cl (60 ммоль, 3.21 г) в смеси EtOH (16 мл) и H_2O (16 мл) добавляли измельченный в пыль Zn (60 ммоль, 3.92 г) при 20 °С. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 1 ч при интенсивном перемешивании до полного расходования исходного соединения (ТСХ, PhMe = 1:3 R_f (**114j**) = 0.20). По окончании к

реакционной смеси добавили EtOAc (30 мл), фильтровали, а полученный фильтрат разбавили H₂O (50 мл), органический слой отделили, водный экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл), объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме, получая 2.189 г (98%) **114k** в виде бежевых кристаллов. Продукт дополнительно не очищали; Т. пл. 88.5–89.5 °С. (Лит.[284] 64–67 °С).

Синтез трет-бутил (5-циано-2-метоксифенил)карбамата (114k): к смеси соединения **114i** (14.5 ммоль, 2.148 г) и DMAP (0.145 ммоль, 0.018 г) добавляли раствор Вос₂O (17.4 ммоль, 3.80 г) в DMF (5 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 1 ч до полного расходования исходного соединения (ТСХ, EtOAc/PE = 1:3 R_f (**114i**) = 0.30, R_f (**114k**) = 0.46). По окончании реакционную смесь выливали в смесь льда (45 г) и воды (5 г), выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме, получая 3.476 г (97%) неочищенного **114k**. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя CH₂Cl₂ в качестве элюента. Получили 2.475 г (69%) **114k** в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 106–108 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (1H, уш. с, NH), 7.29 (1H, дд, J = 8.4 Гц, J = 1.9 Гц), 7.12 (1H, уш. с), 6.88 (1H, д, J = 8.4 Гц), 3.94 (3H, с), 1.53 (9H, с). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 152.3, 150.4, 128.9, 127.1, 120.8, 119.2, 110.0, 104.5, 56.0, 28.3 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z: 271.1054 (рассчитано для C₁₃H₁₆N₂O₃Na [M + Na]⁺: 271.1053).

3.5.8. Общая методика получения арилтетразинов **113a–i**



Получены по модифицированной методике [246] в герметичную пробирку с завинчивающейся крышкой помещали соответствующий бензонитрил **114a–h,k** (10 ммоль),

серу (20 ммоль, 0.641 г) и CH_2Br_2 (15 ммоль, 2.608 г) в абсолютном EtOH (10 мл). Затем к полученному желтоватому раствору с осадком одной порцией из пипетки добавляли $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80 ммоль, 4 мл). Реакционная смесь начинала оранжеветь, затем приобретала красную окраску; наблюдались разогрев и выделение газа. Смесь перемешивали 20 мин при 20 °С, потом помещали в баню при 50 °С и нагревали в течение 24 ч. По завершении реакцию массу выливали в раствор NaNO_2 (100 ммоль, 6.90 г) в воде (100 мл) и CH_2Cl_2 (40 мл), затем при охлаждении холодной водой добавляли AcOH (37 мл). По мере добавления реакционная смесь сначала обесцвечивалась, затем начинала краснеть, выделялись газы (N_2 и NO_2). После этого смесь дополнительно перемешивали при 20 °С в течение 40 мин, до тех пор пока практически вся красная окраска из водного слоя не переходила в органический. После этого органический слой отделяли, водный экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт **113a–i**. Целевые арилтетразины **113a–i** очищали методом колоночной хроматографии, используя CH_2Cl_2 в качестве элюента

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (113a): Из 1.93 г **114a** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 1.50 г (60%); Т. пл. 151–153 °С (лит.[285] 138–140 °С). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.17 (1H, с), 7.92 (2H, с), 4.00 (6H, с), 3.98 (3H, с). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 165.9, 157.5, 153.9 (2C), 142.6, 126.4, 105.4 (2C), 61.02, 56.3 (2C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 249.0986 (рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 249.0982).

3-(7-Метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин (113b): Из 1.77 г **114b** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 0.56 г (24%); Т. пл. 198–199.5 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.14 (1H, с), 7.94 (1H, д, $J = 1.5$ Гц), 7.82 (2H, д, $J = 1.5$ Гц), 6.13 (2H, с), 4.02 (3H, с). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 165.9, 157.4 (2C), 149.8, 144.4, 139.9, 125.7, 108.4, 102.5, 56.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 233.0658 (рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 233.0669).

3-(3,5-Диметоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (113c): Из 1.63 г **114c** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 1.09 г (50%); Т. пл. 146–148 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.21 (1H, с), 7.80 (2H, д, $J = 2.3$ Гц), 6.73 (1H, т, $J = 2.3$ Гц), 3.91 (6H, с). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 166.2, 161.5 (2C), 157.8, 133.2, 106.2 (2C), 105.8, 55.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : 241.0697 (рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 241.0696).

3-(4-(Бензилокси)-3,5-диметоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (113d): Из 2.69 г **114d** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 0.75 г (23%); Т. пл. 128–130 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.17 (1H, с), 7.91 (2H, с), 7.51 (2H, д, $J = 7.2$ Гц), 7.36 (2H, т, $J = 7.4$ Гц), 7.31 (1H, т, $J = 7.3$ Гц), 5.17 (2H, с), 3.97 (3H, с). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 165.9, 157.5 (2C), 154.2, 137.3 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 126.5, 105.3 (2C), 75.1, 56.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 347.1127 (рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 347.1115).

3-(3-Бром-4,5-диметоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (113e): Из 2.42 г **114e** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 0.77 г (26%); Т. пл. 159–161 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.21 (1H, с), 8.48 (1H, д, $J = 2.0$ Гц), 8.13 (1H, д, $J = 2.0$ Гц), 4.01 (3H, с), 3.98 (3H, с). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 165.1, 157.7, 154.2, 150.7, 128.0, 125.3, 118.7, 110.9, 60.8, 56.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : 318.9802 (рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 318.9801). m/z : 320.9782 (рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_9^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 320.9781).

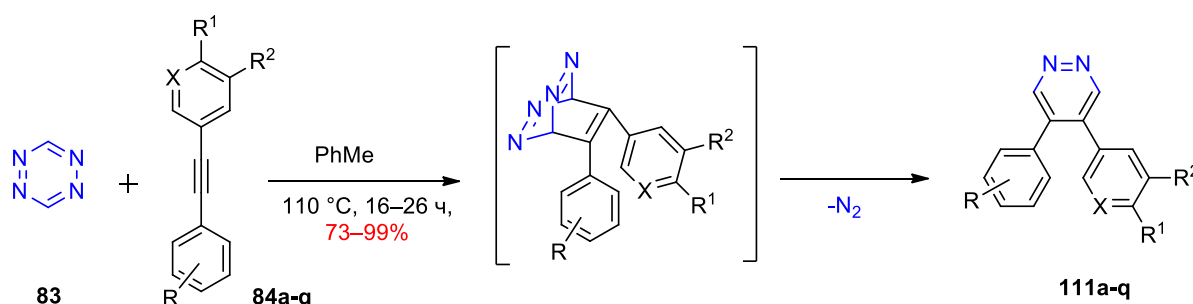
3-(4-Метоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (113f): Из 1.33 г **114f** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 0.98 г (55%); Т. пл. 155–157 °С (лит.[286] 153.4–154.8 °С). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.13 (1H, с), 8.58 (2H, д, $J = 9.0$ Гц), 7.09 (2H, д, $J = 9.0$ Гц), 3.93 (3H, с). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 166.1, 163.7, 157.3, 130.1 (2C), 123.9, 114.8 (2C), 55.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : 189.0778 (рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 189.0771).

3-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (113g): Из 2.39 г **114g** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 1.26 г (43%); Т. пл. 185–187 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.11 (1H, с), 8.30 (1H, дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.8$ Гц), 8.21 (1H, д, $J = 1.8$ Гц), 7.52 (2H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.40 (2H, т, $J = 7.6$ Гц), 7.33 (1H, т, $J = 7.4$ Гц), 7.09 (1H, д, $J = 8.6$ Гц), 5.28 (2H, с), 4.00 (3H, с). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 166.0, 157.3, 154.0, 148.8, 136.4, 128.6 (2C), 128.1, 127.5 (2C), 123.8, 122.8, 112.5, 111.8, 71.0, 56.1. HRMS (ESI-TOF) m/z : 317.1013 (рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 317.1009).

1-Метил-5-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)-1H-индол (113h): Из 1.56 г **114h** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 0.295 г (14%); Т. пл. 160 °С (разл.). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.10 (1H, с), 8.97 (1H, дд, $J = 1.7$ Гц, $J = 0.7$ Гц, CH-4), 8.48 (1H, ддд, $J = 1.7$ Гц, $J = 8.8$ Гц, $J = 0.7$ Гц, CH-6), 7.49 (1H, дт, $J = 8.8$ Гц, $J = 0.7$ Гц, CH-7), 7.15 (1H, д, $J = 3.2$ Гц, CH-2), 6.66 (1H, дд, $J = 3.2$ Гц, $J = 0.7$ Гц, CH-3), 3.86 (3H, с). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167.4, 157.2, 139.4, 130.6, 129.0, 122.6 (2C), 121.5, 110.1, 103.0, 33.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 212.0937 (рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 212.0931).

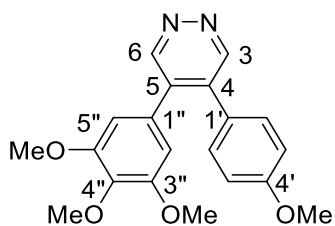
трет-Бутил (2-метокси-5-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)фенил)карбамат (113i): Из 2.48 г **114k** получен в виде красных игольчатых кристаллов; выход 0.71 г (29%); Т. пл. 195 °С (разл.) ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10.13 (1H, с), 9.33 (1H, уш. с, NH), 8.29 (1H, дд, *J* = 8.6 Гц, *J* = 2.1 Гц), 7.16 (1H, уш. с), 7.05 (1H, д, *J* = 8.6 Гц), 4.00 (3H, с), 1.56 (9H, с). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 166.3, 157.3, 152.5, 151.4, 129.1, 124.4, 123.4, 117.7, 110.3, 56.0, 28.3 (3C). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 326.1234 (рассчитано для C₁₄H₁₇N₅O₃Na [M + Na]⁺: 326.1224).

3.5.9. Общая методика получения 4,5-диарилтиридазинов **111a–q**



Соединение 111	R	R ¹	R ²	X	Выход %
a	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	H	C	89
b	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	OBn	C	73
c	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	NO ₂	C	81
d	3,4,5-(OMe) ₃	-N(Boc)CH ₂ CH ₂ -	N	N	82
e	3,4,5-(OMe) ₃	OMe	H	N	88
f	3,4,5-(OMe) ₃	OEt	Cl	C	84
g	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OMe	H	C	95
h	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OMe	OBn	C	95
i	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OMe	NO ₂	C	92
j	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)	OEt	Cl	C	82
k	2,5-(OMe) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)	OMe	H	C	99
l	2,5-(OMe) ₂ -3,4-(OCH ₂ O)	OMe	OBn	C	96
m	2,4,5-(OMe) ₃	OMe	H	C	94
n	3,5-(OMe) ₂	OMe	H	C	96
o	3-OMe-4,5-(OCH ₂ CH ₂ O)	OMe	H	C	97
p	4-BnO-3,5-(OMe) ₂	OMe	H	C	97
q	4-(BocNH)-3,5-(OMe) ₂	OMe	H	C	91

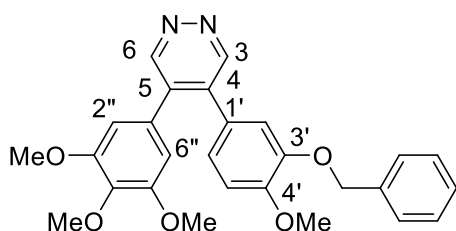
Смесь соответствующего диарилацетилена **84a–q** (1 ммоль) и 1,2,4,5-тетразина **83** (0.123 г, 1.5 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали в закрытой герметичной пробирке в течение 24 ч при 110 °С. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха, а продукт **111a–q** очищали методом колоночной хроматографии, используя CH₂Cl₂:MeOH = 100:2.5 в качестве элюента



4-(4-Метоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(**111a**): получен из 0.298 г соединения **84a**. Желтые кристаллы; выход 0.313 г (89%); Т. пл. 157–159 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, с, CH-3), 9.17 (1H, с, CH-6), 7.18 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-2',6'), 6.89 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-3',5'), 6.42 (2H, с, CH-2'',6''), 3.87

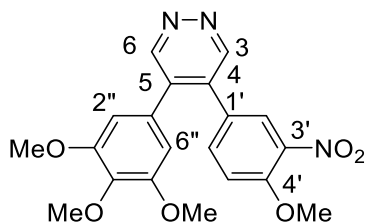
(3H, с, 4''-OMe), 3.82 (3H, с, 4'-OMe), 3.68 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.2, 153.5 (2C), 151.9, 151.6, 138.6, 136.8 (2C), 130.6 (2C), 130.1, 126.8, 114.4 (2C), 106.6 (2C), 60.9, 56.1 (2C), 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 353.1504 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 353.1496).



4-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(**111b**): получен из 0.404 г соединения **84b**. Желтые кристаллы; выход 0.334 г (73%); Т. пл. 168–169 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, с, CH-6), 9.11 (1H, с, CH-3), 7.25–7.36 (5H, м, Ph), 6.90 (1H, д, $J = 8.3$ Гц, CH-5'), 6.87 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 1.7$ Гц, CH-6'), 6.72 (1H, д, $J = 1.7$ Гц, CH-2'), 6.39 (2H, с, CH-2'',6''), 4.94 (2H, с, CH_2O), 3.91 (3H, с, 4'-OMe), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.68 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 153.5 (2C), 151.8, 151.5, 150.4,

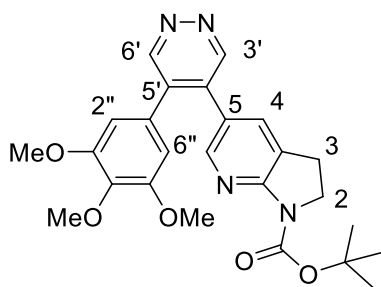
148.3, 138.6, 136.7 (2C), 136.4, 130.1, 128.6 (2C), 128.0, 126.9 (3C), 122.6, 115.2, 111.9, 106.5 (2C), 71.2, 60.9, 56.1 (2C), 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 459.1904 (рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 459.1914).



4-(4-Метокси-3-нитрофенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-пиридазин

(**111c**): получен из 0.343 г соединения **84c**. Желтые кристаллы; выход 0.321 г (81%); Т. пл. 191–192 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.23 (1H, с, CH-3), 9.19 (1H, с, CH-6), 7.83 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-2'), 7.38 (1H, дд, $J = 8.7$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-6'), 7.08 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, CH-5'), 6.40 (2H, с, CH-2'',6''), 3.98 (3H, с, 4'-OMe), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.71 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 153.8 (2C), 153.2, 151.7,

151.1, 139.7, 139.1, 137.2, 134.9, 134.4, 129.1, 126.9, 126.2, 113.9, 106.6 (2C), 61.0, 56.7, 56.2 (2C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 398.1347 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 398.1347).

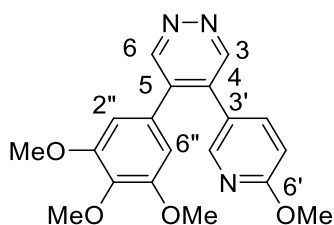
*трет*-Бутил

5-(5-(3,4,5-триметоксифенил)-

пиридазин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-

1-карбоксилат (**111d**): получен из 0.388 г соединения **84с**.Желтые кристаллы; выход 0.380 г (82%); Т. пл. 90–93 °С. ¹НЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.18 (1H, с, CH-3'), 9.14 (1H, с, CH-6'), 8.24 (1H, д, *J* = 1.6 Гц, CH-6), 7.16 (1H, д, *J* = 1.6 Гц, CH-4), 6.42 (2H, с, CH-2'',6''), 4.02 (2H, т, *J* = 8.7 Гц, 2-CH₂), 3.88 (3H, с, 4''-ОМе), 3.72 (6H, с,3'',5''-ОМе), 2.98 (2H, т, *J* = 8.7 Гц, 3-CH₂), 1.56 (9H, с, Me). ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ

157.5, 153.7 (2C), 151.7, 151.5, 150.6, 147.4, 138.8, 137.2, 134.1, 133.0, 129.6, 124.9, 124.2,

106.6 (2C), 81.9, 61.0, 56.3 (2C), 46.7, 28.2 (3C), 24.7. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 465.2123(рассчитано для C₂₅H₂₉N₄O₅ [M + H]⁺: 465.2132).

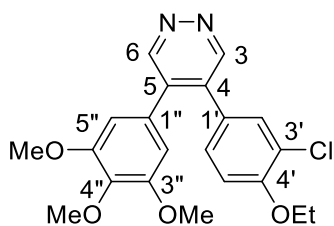
4-(6-Метоксипиридин-3-ил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-

пиридазин (**111e**): получен из 0.299 г соединения **84е**.

бесцветные кристаллы; выход 0.310 г (88%); Т. пл. 165–167 °С.

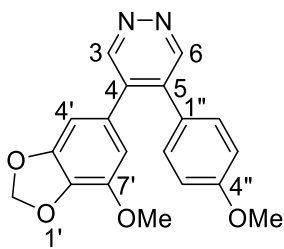
¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.21 (1H, с, CH-6), 9.18 (1H, с, CH-3),8.14 (1H, д, *J* = 2.3 Гц, CH-2'), 7.39 (1H, дд, *J* = 8.6 Гц, *J* = 2.3 Гц,CH-4'), 6.72 (1H, д, *J* = 8.6 Гц, CH-5'), 6.41 (2H, с, CH-2'',6''), 3.95 (3H, с, 6'-ОМе), 3.87 (3H,с, 4''-ОМе), 3.70 (6H, с, 3'',5''-ОМе). ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 164.3, 153.7 (2C), 151.7,

151.4, 147.1, 139.2, 138.9, 137.2, 133.9, 129.5, 123.7, 111.1, 106.6 (2C), 61.0, 56.2 (2C), 53.7.

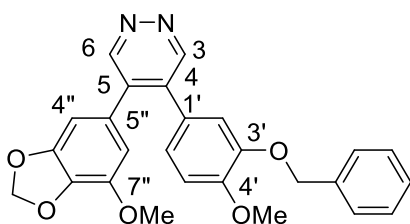
HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 354.1448 (рассчитано для C₁₉H₂₀N₃O₄ [M + H]⁺: 354.1448).

4-(3-Хлор-4-этоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-

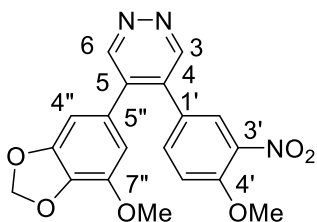
пиридазин (**111f**): получен из 0.348 г соединения **84f**. бесцветныекристаллы; выход 0.337 г (84%); Т. пл. 106–108 °С. ¹Н ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 9.20 (1H, с, CH-3), 9.16 (1H, с, CH-6), 7.32 (1H, д,*J* = 2.1 Гц, CH-2'), 7.06 (1H, дд, *J* = 2.1 Гц, *J* = 8.6 Гц, CH-6'), 6.88(1H, д, *J* = 8.6 Гц, CH-5'), 6.42 (2H, с, CH-2'',6''), 4.12 (2H, кв, *J* = 7.0 Гц, 4'-OCH₂CH₃), 3.87(3H, с, 4''-ОМе), 3.70 (6H, с, 3'',5''-ОМе), 1.48 (3H, т, *J* = 7.0 Гц, 4'-OCH₂CH₃). ¹³С ЯМР (125МГц, CDCl₃) δ 155.1, 153.6 (2C), 151.5 (2C), 138.9, 137.2, 135.9, 130.7, 129.5, 128.9, 127.3,123.3, 113.1, 106.6 (2C), 64.9, 61.0, 56.2 (2C), 14.5. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 401.1266(рассчитано для C₂₁H₂₂³⁵ClN₂O₄ [M + H]⁺: 401.1263). *m/z*: 403.1242 (рассчитано дляC₂₁H₂₂³⁷ClN₂O₄ [M + H]⁺: 401.1235).



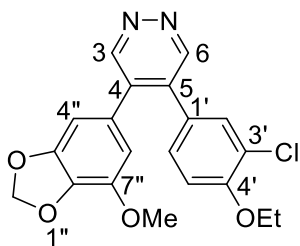
4-(7-Метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(4-метоксифенил)-пиридазин (111g): получен из 0.282 г соединения **84g**. Желтые кристаллы; выход 0.319 г (95%); Т. пл. 210–212 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.14 (1H, с, CH-6), 9.12 (1H, с, CH-3), 7.18 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-2'',6''), 6.90 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3'',5''), 6.41 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6'), 6.37 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4'), 6.00 (2H, с, CH_2), 3.83 (3H, с, 4''-OMe), 3.73 (3H, с, 7'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.2, 151.9, 151.7, 149.3, 143.8, 136.7, 136.6, 135.9, 130.5 (2C), 129.0, 126.8, 114.4 (2C), 109.4, 103.4, 101.8, 56.5, 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 337.1183 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 337.1183).



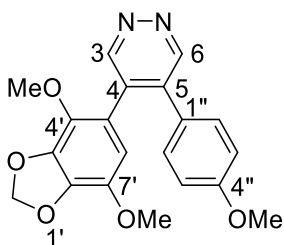
4-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-5-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин (111h): получен из 0.388 г соединения **84h**. Желтые кристаллы; выход 0.299 г (95%); Т. пл. 57–59 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.09 (1H, с, CH-3), 9.07 (1H, с, CH-6), 7.25–7.36 (5H, м, Ph), 6.91 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-5'), 6.88 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 1.8$ Гц, CH-6'), 6.72 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, CH-2'), 6.36 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-6''), 6.35 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-4''), 6.00 (2H, с, OCH_2O), 4.98 (2H, с, CH_2O), 3.92 (3H, с, 7''-OMe), 3.73 (3H, с, 4'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 151.8, 151.7, 150.4, 149.2, 148.2, 143.8, 136.7, 136.6, 136.5, 135.9, 129.0, 128.5 (2C), 128.0, 127.0 (2C), 126.8, 122.5, 115.2, 111.9, 109.3, 103.4, 101.9, 71.2, 56.5, 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 443.1608 (рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 443.1601).



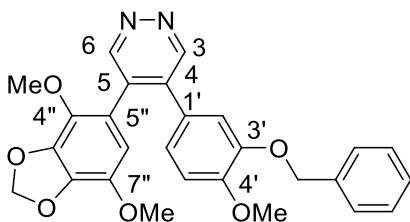
4-(4-Метокси-3-нитрофенил)-5-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин (111i): получен из 0.327 г соединения **84i**. Желтые кристаллы; выход 0.350 г (92%); Т. пл. 187–189 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, д, $J = 0.9$ Гц, CH-3), 9.16 (1H, д, $J = 0.8$ Гц, CH-6), 7.81 (1H, д, $J = 2.3$ Гц, CH-2'), 7.42 (1H, дд, $J = 8.7$ Гц, $J = 2.3$ Гц, CH-6'), 7.11 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, CH-5'), 6.39 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.35 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 6.02 (2H, с, OCH_2O), 4.00 (3H, с, 4'-OMe), 3.81 (3H, с, 7''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 153.3, 151.9, 151.2, 149.6, 144.1, 139.8, 137.0, 136.4, 134.8, 134.3, 128.0, 126.9, 126.3, 114.1, 109.7, 103.4, 102.0, 56.8, 56.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : 382.1034 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 382.1034).



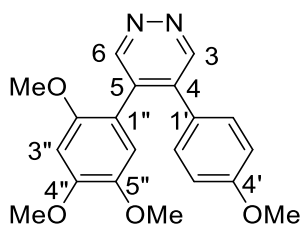
4-(3-Хлор-4-этоксифенил)-5-(7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиридазин (111j): получен из 0.332 г соединения **84j**. Желтые кристаллы; выход 0.317 г (82%); Т. пл. 123–125 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.14 (1H, с, CH-3), 9.13 (1H, с, CH-6), 7.31 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-2'), 7.08 (1H, дд, $J = 2.1$ Гц, $J = 8.5$ Гц, CH-6'), 6.90 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-5'), 6.39 (1H, с, CH-6''), 6.38 (1H, с, CH-4''), 6.01 (2H, с, CH-2''), 4.13 (2H, кв, $J = 7.0$ Гц, 4'- OCH_2CH_3), 3.77 (3H, с, 7''-OMe), 1.49 (3H, т, $J = 7.0$ Гц, 4'- OCH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 155.1, 151.7, 151.5, 149.4, 143.9, 137.0, 136.2, 135.8, 130.7, 128.8, 128.4, 127.3, 123.4, 113.2, 109.4, 103.4, 101.9, 64.8, 56.6, 14.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : 385.0951 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 385.0950). m/z : 387.0926 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 387.0922).



4-(4,7-Диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(4-метоксифенил)пиридазин (111k): получен из 0.312 г соединения **84k**. Желтые кристаллы; выход 0.363 г (99%); Т. пл. 63–65 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, с, CH-6), 9.05 (1H, с, CH-3), 7.20 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-2'', 6''), 6.89 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3'', 5''), 6.27 (1H, с, CH-6'), 6.00 (2H, с, CH₂), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.76 (3H, с, 7'-OMe), 3.46 (3H, с, 4'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.1, 152.8, 151.5, 139.3, 138.5, 137.9, 137.8, 135.7, 134.2, 130.0 (2C), 127.7, 120.5, 114.2 (2C), 109.4, 101.9, 59.3, 56.9, 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 367.1283 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 367.1288).

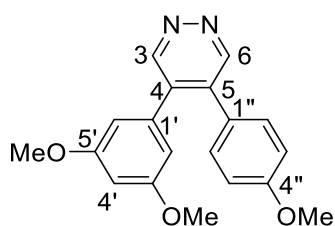


4-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-5-(4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин (111l): получен из 0.418 г соединения **84l**. Желтые кристаллы; выход 0.453 г (96%); Т. пл. 59–60 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.11 (1H, д, $J = 0.9$ Гц, CH-6), 9.02 (1H, с, CH-3), 7.25–7.37 (5H, м, Ph), 6.89 (2H, уш. с), 6.76 (1H, уш. с), 6.26 (1H, с, CH-6''), 5.98 (2H, с, OCH_2O), 4.97 (2H, с, CH_2O), 3.90 (3H, с, 4'-OMe), 3.77 (3H, с, 7''-OMe), 3.39 (3H, с, 4''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 152.7, 151.3, 150.3, 148.0, 139.3, 138.4, 137.8, 136.5 (2C), 135.6, 134.2, 128.6 (2C), 127.9, 127.7, 126.9 (2C), 122.0, 120.6, 114.4, 111.7, 109.2, 101.9, 71.0, 59.2, 56.9, 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 473.1716 (рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 473.1707).



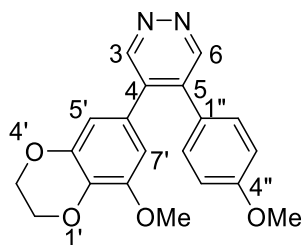
4-(4-Метоксифенил)-5-(2,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(111m): получен из 0.298 г соединения **84m**. Желтые кристаллы; выход 0.331 г (94%); Т. пл. 61–62 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.16 (1H, д, $J = 0.9$ Гц, CH-3), 9.12 (1H, д, $J = 0.9$ Гц, CH-6), 7.15 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-2',6'), 6.84 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-3',5'), 6.58 (1H, с, CH-3''), 6.48 (1H, с, CH-6''), 3.91 (3H, с, 4''-OMe), 3.80 (3H, с, 4'-OMe), 3.68 (3H, с, 5''-OMe), 3.47 (3H, с, 2''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.9, 153.0, 151.6, 150.9, 150.6, 143.3, 137.8, 134.4, 129.8 (2C), 128.0, 114.8, 114.2, 114.1 (2C), 97.4, 56.4, 56.0, 55.9, 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 353.1494 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353.1496).



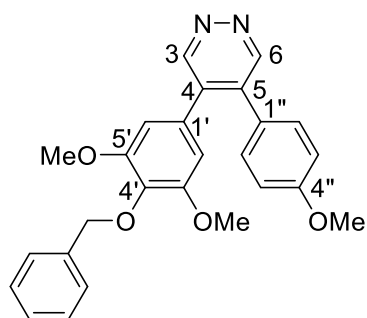
4-(3,5-Диметоксифенил)-5-(4-метоксифенил)пиридазин

(111n): получен из 0.268 г соединения **84n**. Желтое масло; выход 0.310 г (96%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, д, $J = 0.9$ Гц, CH-6), 9.15 (1H, д, $J = 0.9$ Гц, CH-3), 7.19 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-2'',6''), 6.88 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3'',5''), 6.45 (1H, уш. с, CH-4'), 6.35 (2H, уш. с, CH-2',6'), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (6H, с, 3',5'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 161.0 (2C), 160.2, 151.9, 151.7, 136.9 (3C), 130.6 (2C), 126.7, 114.3 (2C), 107.3 (2C), 100.9, 55.3 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 323.1390 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 323.1390).



4-(8-Метокси-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-(4-метоксифенил)пиридазин

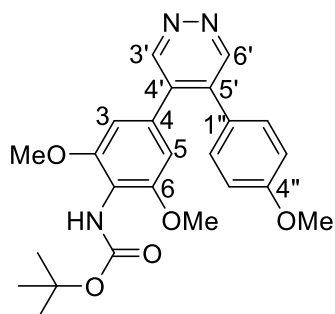
(111o): получен из 0.296 г соединения **84o**. Желтые кристаллы; выход 0.341 г (97%); Т. пл. 211–212 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (2H, с, CH-3,6), 7.19 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-2'',6''), 6.89 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3'',5''), 6.53 (1H, уш. с, CH-7'), 6.22 (1H, уш. с, CH-5'), 4.32–4.37 (2H, м, CH-2',3'), 4.25–4.30 (2H, м, CH-2',3'), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.60 (3H, с, 8'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.1, 151.9, 151.7, 148.9, 144.4, 136.7, 136.6, 133.8, 130.6 (2C), 126.9 (2C), 114.4 (2C), 111.0, 105.7, 64.6, 64.2, 56.0, 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 351.1336 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 351.1339).



4-(4-(Бензилокси)-3,5-диметоксифенил)-5-(4-метоксифенил)пиридазин

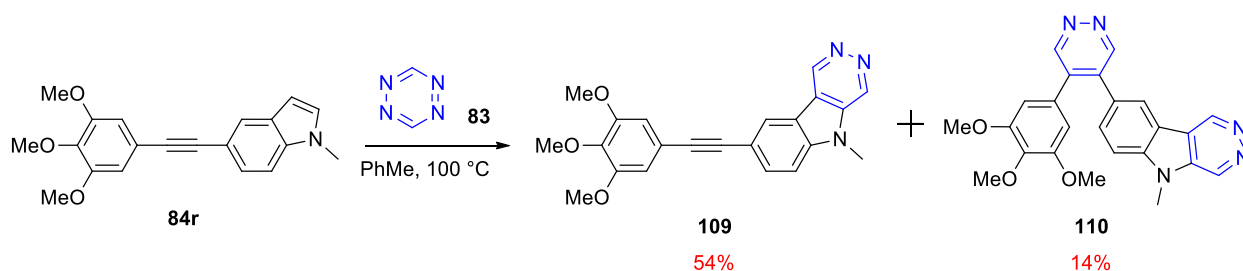
(111p): получен из 0.374 г соединения **84p**. Желтые кристаллы; выход 0.416 г (97%); Т. пл. 84–86 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, с, CH-6), 9.17 (1H, с, CH-3), 7.28–7.50 (5H, м, Ph), 7.15 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-2'',6''), 6.88 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-3'',5''), 6.40 (2H, с, CH-2',6'), 5.05 (2H, с,

CH₂O), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.64 (6H, с, 3',5'-OMe). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 160.2, 153.8 (2C), 151.9, 151.5, 137.5, 137.3, 136.8 (2C), 130.6 (2C), 130.2, 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 126.8, 114.3 (2C), 106.7 (2C), 72.9, 56.0 (2C), 55.3. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 429.1810 (рассчитано для C₂₆H₂₅N₂O₄ [M + H]⁺: 429.1809).



трет-Бутил (2,6-диметокси-4-(5-(4-метоксифенил)-пиридазин-4-ил)фенил)карбамат (111q): получен из 0.383 г соединения **84q**. Желтые кристаллы; выход 0.398 г (91%); Т. пл. 91–92 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.18 (1H, с, CH-6'), 9.17 (1H, с, CH-3'), 7.19 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, CH-2'',6''), 6.89 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, CH-3'',5''), 6.42 (2H, с, CH-3,5), 5.87 (1H, уш. с, NH), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (6H, с, 2,6-OMe), 1.49 (9H, с, CMe). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 160.2, 155.1 (2C), 153.5, 152.0, 151.6, 136.8 (2C), 133.3, 130.6 (2C), 126.7, 115.7, 114.4 (2C), 105.6 (2C), 80.1, 56.0 (2C), 55.3, 28.2 (3C). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 438.2017 (рассчитано для C₂₄H₂₈N₃O₅ [M + H]⁺: 438.2023).

3.5.10. Взаимодействие диарилацетилена **84r** с 1,2,4,5-тетразином **83**

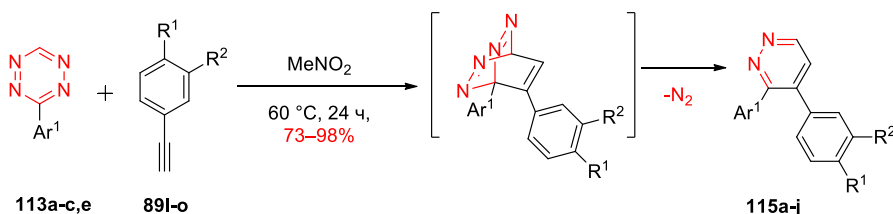


Смесь диарилацетилена **84r** (0.161 г, 0.5 ммоль) и 1,2,4,5-тетразина **83** (0.062 г, 0.75 ммоль) в толуоле (0.5 мл) нагревали в закрытой герметичной пробирке в течение 18 ч при 110 °С. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха, а продукты **109** и **110** разделяли методом колоночной хроматографии, используя CH₂Cl₂:MeOH = 100:5 в качестве элюента.

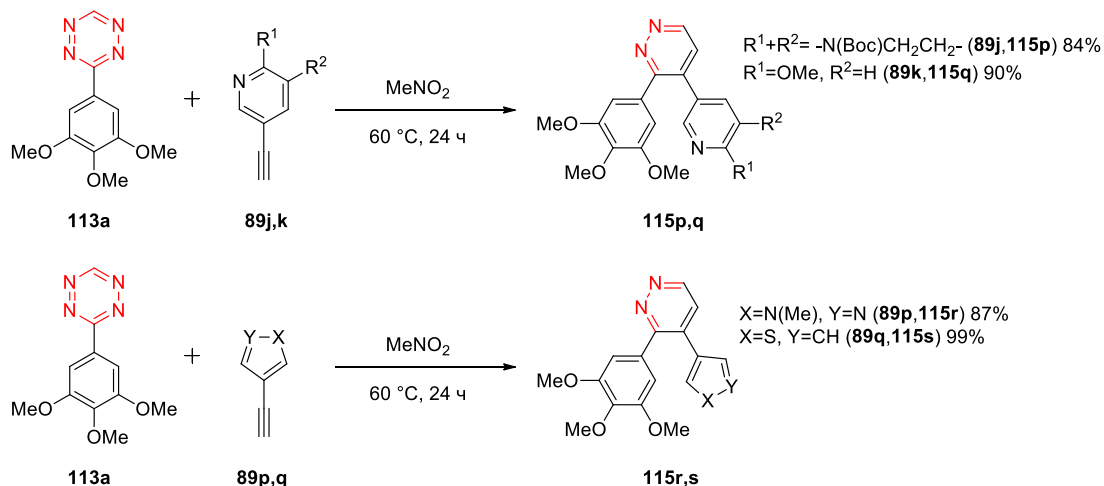
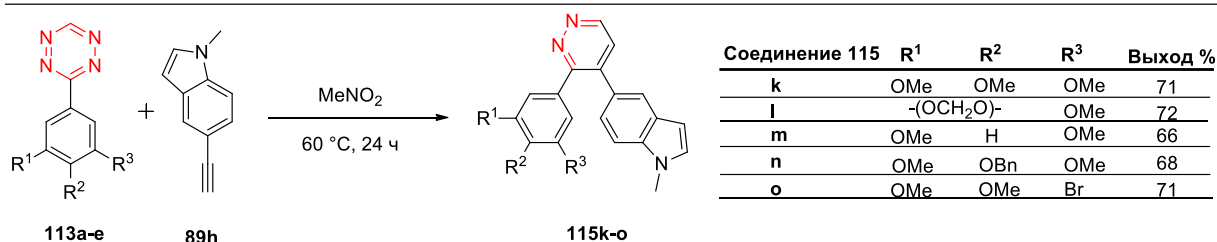
5-Метил-8-((3,4,5-триметоксифенил)этинил)-5H-пиридазино[4,5-b]индол (109): бежевые кристаллы; выход 0.100 г (54%); Т. пл. 226–228 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.74 (1H, уш. с), 9.50 (1H, уш. с), 8.37 (1H, уш. с), 7.83 (1H, д, *J* = 8.5 Гц), 7.54 (1H, д, *J* = 8.5 Гц), 6.81 (2H, с), 4.00 (3H, с), 3.90 (6H, с), 3.89 (3H, с).

5-Метил-8-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-ил)-5Н-пиридазино[4,5-*b*]индол (110): оранжевое масло; выход 0.070 г (14%); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.77 (1H, уш. с), 9.55 (1H, уш. с), 9.30 (1H, уш. с), 9.26 (1H, уш. с), 8.27 (1H, д, $J = 1.5$ Гц), 7.54 (1H, д, $J = 8.6$ Гц), 7.54 (1H, дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц), 6.42 (2H, с), 4.03 (3H, с), 3.82 (3H, с), 3.58 (6H, с).

3.5.11. Общая методика получения 3,4-диарилпиридазинов **115a–s**

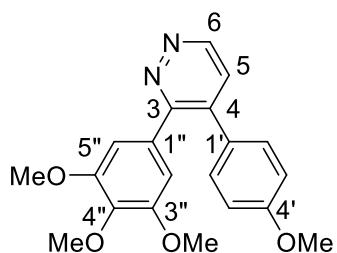


Соединение 115	R	R ¹	R ²	Выход %
a	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	H	90
b	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	OBn	96
c	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	NO ₂	87
d	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OEt	Cl	82
e	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	H	91
f	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	OBn	90
g	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	NO ₂	98
h	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OEt	Cl	83
i	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	OMe	H	73
j	3-Br-4,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₂	OMe	H	94



Смесь соответствующего арилтетразина **113a–e** (1 ммоль) и арилацетилена **89h,j–q** (1 ммоль) в MeNO_2 (2 мл) нагревали в закрытой герметичной пробирке в течение 24 ч при 60 °С. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха, а продукт **115a–s**

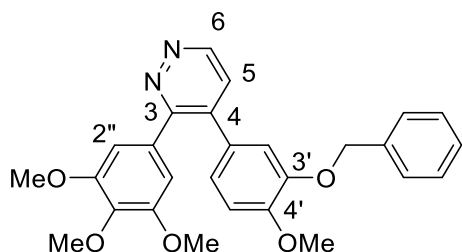
очищали методом колоночной хроматографии, используя $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:2.5$ в качестве элюента.



4-(4-Метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(**115a**): получен из 0.248 г соединения **113a**. Бесцветные кристаллы ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Et}_2\text{O}$); выход 0.316 г (90%); Т. пл. 149–151 °С.

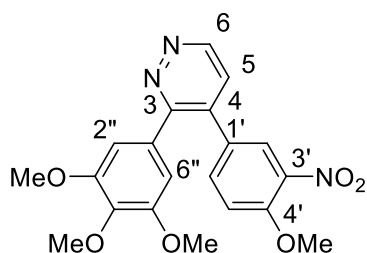
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.14 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-6), 7.44 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5), 7.16 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-2',6'), 6.88 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3',5'), 6.70 (2H, с, CH-2'',6''), 3.85 (3H, с, 4''-OMe), 3.81 (3H, с, 4'-OMe), 3.66 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.0, 159.4, 152.8 (2C), 149.8, 138.6, 132.1, 131.2 (2C), 128.9, 127.0 (2C), 114.2 (2C), 107.3 (2C), 60.8, 55.9 (2C), 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 353.1490 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353.1496).



4-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(**115b**): получен из 0.248 г соединения **113a**. Бесцветные кристаллы; выход 0.440 г (96%); Т. пл. 54–56 °С.

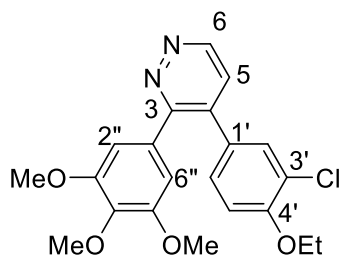
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.38 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5), 7.25–7.35 (5H, м, Ph), 6.89 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, CH-5'), 6.85 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 1.5$ Гц, CH-6'), 6.71 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-2'), 6.68 (2H, с, CH-2'',6''), 4.93 (2H, с, CH_2O), 3.90 (3H, с, 4'-OMe), 3.86 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.5, 152.9 (2C), 150.3, 149.9, 148.2, 138.6, 136.5, 132.2, 129.0, 128.5 (2C), 128.0, 126.9 (4C), 122.3, 115.0, 111.8, 107.3 (2C), 71.3, 60.9, 56.0 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 459.1907 (рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 459.1914).



4-(4-Метокси-3-нитрофенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-пиридазин

(**115c**): получен из 0.248 г соединения **113a**. Бесцветные кристаллы; выход 0.345 г (87%); Т. пл. 164–165 °С.

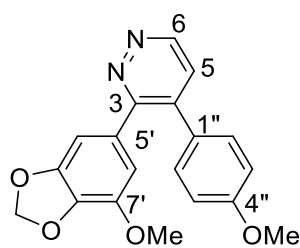
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.23 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.87 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-2'), 7.51 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5), 7.31 (1H, дд, $J = 8.7$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-6'), 7.03 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, CH-5'), 6.66 (2H, с, CH-2'',6''), 3.97 (3H, с, 4'-OMe), 3.86 (3H, с, 4''-OMe), 3.70 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.3, 153.2 (2C), 153.1, 150.0, 139.7, 136.1, 134.7, 131.3, 128.9, 126.8 (2C), 125.9, 113.7, 107.4 (2C), 60.9, 56.7, 56.1 (2C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 398.1347 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 398.1347).



4-(3-Хлор-4-этоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-пиридазин (115d): получен из 0.248 г соединения **113a**.

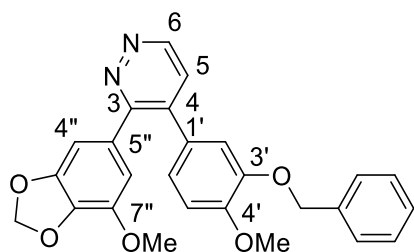
Бесцветные кристаллы; выход 0.330 г (82%); Т. пл. 136–137 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.47 (1H, д, $J = 5.0$ Гц, CH-5), 7.34 (1H, д, $J = 2.2$ Гц, CH-2'), 7.01 (1H, дд, $J = 2.2$ Гц, $J = 8.5$ Гц, CH-6'), 6.87 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-5'), 6.70 (2H, с, CH-2'', 6''), 4.12 (2H, кв, $J = 7.0$ Гц, 4'-OCH₂CH₃), 3.86 (3H, с, 4''-OMe), 3.69 (6H, с, 3'', 5''-OMe), 1.47 (3H, т, $J = 7.0$ Гц, 4'-OCH₂CH₃). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.4, 154.9, 153.0 (2C), 149.7, 138.8, 137.8, 131.6, 130.5, 129.4, 128.6, 127.1, 123.3, 113.0, 107.4 (2C), 64.9, 60.9, 56.0 (2C), 14.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : 401.1262 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 401.1263). m/z : 403.1238 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 403.1235).



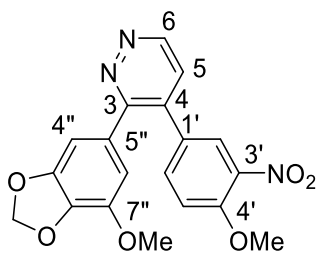
3-(7-Метоксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-пиридазин (115e): получен из 0.232 г соединения **113b**. Бесцветные кристаллы; выход 0.305 г (91%); Т. пл. 131–133 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (1H, д, $J = 4.7$ Гц, CH-6), 7.43 (1H, д, $J = 4.7$ Гц, CH-5), 7.16 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-2'', 6''), 6.89 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-3'', 5''), 6.72 (1H, д, $J = 1.3$ Гц, CH-6'), 6.61 (1H, д, $J = 1.3$ Гц, CH-4'), 5.98 (2H, с, OCH₂O), 3.83 (3H, с, 4''-OMe), 3.75 (3H, с, 7'-OMe). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 160.1 (2C), 149.8, 148.6, 143.4, 138.6, 135.9, 131.3, 130.2 (2C), 128.8, 127.0, 114.3 (2C), 110.0, 104.4, 101.7, 56.3, 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 337.1185 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 337.1183).

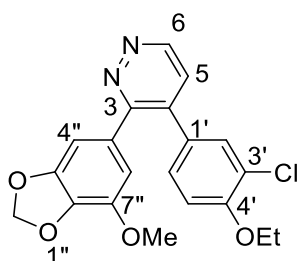


4-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-3-(7-метоксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин (115f): получен из 0.232 г соединения **113b**. Бесцветные кристаллы; выход 0.305 г (90%); Т. пл. 54–56 °С.

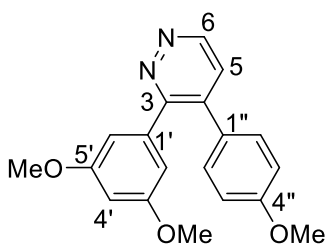
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.11 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.36 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5), 7.28–7.36 (5H, м, Ph), 6.90 (1H, д, $J = 8.3$ Гц, CH-5'), 6.86 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 1.9$ Гц, CH-6'), 6.72 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.70 (1H, д, $J = 1.9$ Гц, CH-2'), 6.55 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 5.97 (2H, с, OCH₂O), 4.97 (2H, с, CH₂O), 3.92 (3H, с, 7''-OMe), 3.75 (3H, с, 4'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.3, 150.4, 149.8, 148.5, 148.2, 143.5, 138.5, 136.6, 135.9, 131.3, 128.9, 128.5 (2C), 127.9, 127.0 (2C), 126.9, 122.2, 115.0, 111.8, 109.8, 104.3, 101.7, 71.3, 56.3, 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 443.1603 (рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 443.1601).



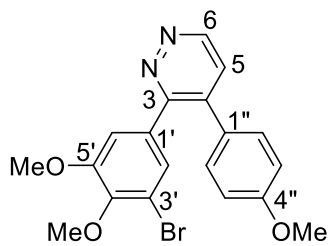
4-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-3-(7-метоксибензо[d][1,3]-диоксол-5-ил)пиридазин (115g): получен из 0.232 г соединения **113b**. Желтые кристаллы; выход 0.373 г (98%); Т. пл. 190–191 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.22 (1H, д, $J = 4.9$ Гц, CH-6), 7.85 (1H, д, $J = 2.2$ Гц, CH-2'), 7.47 (1H, д, $J = 4.9$ Гц, CH-5), 7.35 (1H, дд, $J = 8.7$ Гц, $J = 2.2$ Гц, CH-6'), 7.06 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, CH-5'), 6.76 (1H, д, $J = 1.2$ Гц, CH-6''), 6.50 (1H, д, $J = 1.2$ Гц, CH-4''), 6.00 (2H, с, OCH_2O), 3.99 (3H, с, 4'-OMe), 3.82 (3H, с, 7''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.2, 153.2, 150.0, 148.9, 143.8, 139.7, 136.3, 136.0, 134.6, 130.4, 128.9, 126.9, 126.0, 113.9, 110.2, 104.3, 101.8, 56.7, 56.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : 382.1034 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 382.1034).



4-(3-Хлор-4-этоксифенил)-3-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин (115h): получен из 0.232 г соединения **113b**. Бесцветные кристаллы; выход 0.320 г (83%); Т. пл. 172–173 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.16 (1H, д, $J = 5.0$ Гц, CH-6), 7.45 (1H, д, $J = 5.0$ Гц, CH-5), 7.32 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-2'), 7.03 (1H, дд, $J = 2.0$ Гц, $J = 8.5$ Гц, CH-6'), 6.87 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-5'), 6.76 (1H, уш. с, CH-6''), 6.56 (1H, уш. с, CH-4''), 5.99 (2H, с, OCH_2O), 4.12 (2H, кв, $J = 7.0$ Гц, 4'- OCH_2CH_3), 3.79 (3H, с, 7''-OMe), 1.49 (3H, т, $J = 7.0$ Гц, 4'- OCH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.2, 155.0, 149.6, 148.6, 143.6, 137.6, 136.1, 130.7, 130.5, 129.3, 128.5, 127.2, 123.3, 113.0, 110.0, 104.3, 101.8, 64.8, 56.4, 14.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : 385.0949 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 385.0950). m/z : 387.0927 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 387.0922).

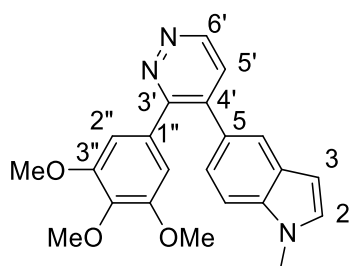


3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)пиридазин (115i): получен из 0.218 г соединения **113c**. Бесцветные кристаллы; выход 0.320 г (73%); Т. пл. 115–117 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.50 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5), 7.17 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-2'',6''), 6.87 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-3'',5''), 6.61 (2H, д, $J = 2.3$ Гц, CH-2',6'), 6.46 (1H, т, $J = 2.3$ Гц, CH-4'), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.68 (6H, с, 3',5'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.5 (2C), 160.2, 159.9, 149.7, 139.3, 138.7, 130.3 (2C), 128.5, 127.2, 114.2 (2C), 107.9 (2C), 101.8, 55.3 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 323.1395 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 323.1390).



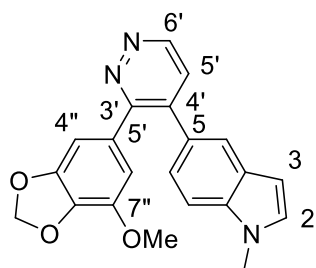
3-(3-Бром-4,5-диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-пиридазин (115j):

получен из 0.297 г соединения **113е**. Бесцветные кристаллы; выход 0.378 г (94%); Т. пл. 141–142 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.46 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5), 7.30 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-2'), 7.15 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-2'', 6''), 6.93 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-2'), 6.89 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-3'', 5''), 3.86 (3H, с, 5'-OMe), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.65 (3H, с, 4'-OMe). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 160.2, 158.3, 153.1, 150.1, 146.9, 138.7, 133.8, 130.3 (2C), 128.3, 127.0, 126.3, 117.4, 114.4 (2C), 113.5, 60.6, 55.9, 55.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : 401.0492 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 401.0495). m/z : 403.0471 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 403.0476).



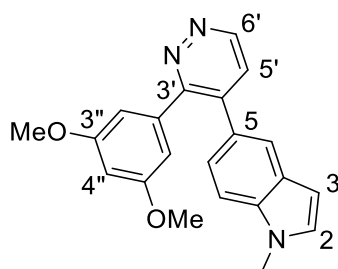
1-Метил-5-(3-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-ил)-1H-индол (115k):

получен из 0.248 г соединения **113а**. Бледно-розовые кристаллы; выход 0.266 г (71%); Т. пл. 198–200 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.58 (1H, уш. с, CH-4), 7.52 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.23 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-7), 7.09 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2), 7.23 (1H, уш. д, $J = 8.5$ Гц, CH-6), 6.74 (2H, с, CH-2'', 6''), 6.47 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-3), 3.83 (3H, с, 1-Me), 3.79 (3H, с, 4''-OMe), 3.55 (6H, с, 3'', 5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.8, 152.7 (2C), 149.8, 140.5, 136.4, 132.5, 129.9 (2C), 128.6, 127.9, 127.6, 122.5, 121.5, 109.3, 107.4 (2C), 101.5, 60.8, 55.8 (2C), 32.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 376.1657 (рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 376.1656).

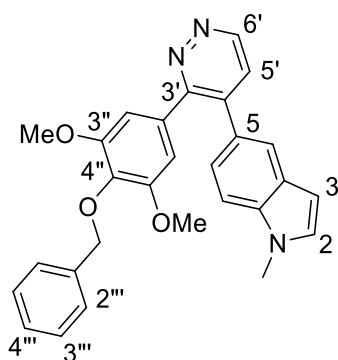


5-(3-(7-Метоксibenzo[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин-4-ил)-1-метил-1H-индол (115l):

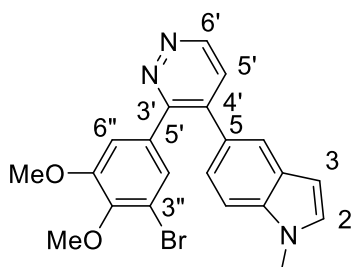
получен из 0.232 г соединения **113b**. Бесцветные кристаллы; выход 0.258 г (72%); Т. пл. 170–173 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.14 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.59 (1H, уш. д, $J = 1.5$ Гц, CH-4), 7.53 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.25 (1H, уш. д, $J = 8.6$ Гц, CH-7), 7.10 (1H, д, $J = 3.2$ Гц, CH-2), 6.99 (1H, дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, CH-6), 6.80 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.61 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 6.49 (1H, дд, $J = 3.1$ Гц, $J = 0.8$ Гц, CH-3), 5.94 (2H, с, OCH_2O), 3.81 (3H, с, 1-Me), 3.67 (3H, с, 7''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.7, 149.4, 148.4, 143.4, 140.8, 136.6, 135.8, 131.5, 130.0, 128.7, 128.0, 127.6, 122.5, 121.6, 110.0, 109.5, 104.4, 101.6 (2C), 56.2, 32.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 360.1338 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 360.1343).



5-(3-(3,5-Диметоксифенил)пиридазин-4-ил)-1-метил-1H-индол (115m): получен из 0.218 г соединения **113с**. Желтые кристаллы; выход 0.228 г (66%); Т. пл. 135–137 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.17 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.59 (1H, уш. с, CH-4), 7.54 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.22 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-7), 7.08 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2), 6.98 (1H, уш. д, $J = 8.5$ Гц, CH-6), 6.65 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, CH-2'',6''), 6.48 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-3), 6.43 (1H, т, $J = 1.8$ Гц, CH-4''), 3.79 (3H, с, 1-Me), 3.60 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.3 (2C), 160.1, 149.9, 140.7, 139.3, 136.6, 129.9, 128.6, 127.7, 127.6, 122.6, 121.6, 109.3, 108.0 (2C), 101.6 (2C), 55.3 (2C), 32.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 346.1539 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 346.1550).

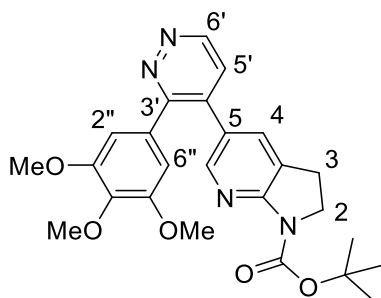


5-(3-(4-(Бензилокси)-3,5-диметоксифенил)пиридазин-4-ил)-1-метил-1H-индол (115n): получен из 0.324 г соединения **113d**. Желтые кристаллы; выход 0.306 г (68%); Т. пл. 65–68 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.16 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-6'), 7.58 (1H, уш. с, CH-4), 7.54 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5'), 7.45 (2H, д, $J = 7.3$ Гц, CH-2'',6''), 7.33 (2H, т, $J = 7.4$ Гц, CH-3''',5'''), 7.29 (1H, т, $J = 7.4$ Гц, CH-4'''), 7.21 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, CH-7), 7.09 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2), 6.94 (1H, дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, CH-6), 6.71 (1H, с, CH-2'',6''), 6.47 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-3), 5.01 (2H, с, OCH_2), 3.80 (3H, с, 1-Me), 3.52 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.9, 153.03 (2C), 149.7, 140.6, 137.7, 139.3, 136.4 (2C), 132.53, 129.9, 128.6, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 122.5, 121.5, 109.3, 107.5 (2C), 101.5, 55.8 (2C), 32.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 452.1971 (рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 452.1969).



5-(3-(3-Бром-4,5-диметоксифенил)пиридазин-4-ил)-1-метил-1H-индол (115o): получен из 0.297 г соединения **113е**. Бесцветные кристаллы; выход 0.301 г (71%); Т. пл. 181–183 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.17 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.59 (1H, уш. д, $J = 1.6$ Гц, CH-4), 7.54 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.36 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-2''), 7.26 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, CH-7), 7.11 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2), 6.96 (1H, дд, $J = 8.7$ Гц, $J = 1.6$ Гц, CH-6), 6.93 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-6''), 6.50 (1H, уш. д, $J = 3.1$ Гц, CH-3), 3.84 (3H, с, 5''-OMe), 3.81 (3H, с, 1-Me), 3.52 (3H, с, 4''-OMe). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 158.6, 153.0, 150.0, 146.7, 140.5, 136.6, 134.3, 130.1, 128.7, 127.7, 127.3, 126.4, 122.5, 121.6, 117.4, 113.7, 109.5, 101.6, 60.6, 55.8, 33.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 424.0646 (рассчитано

для $C_{21}H_{19}^{79}BrN_3O_2$ $[M + H]^+$: 424.0655). m/z : 426.0627 (рассчитано для $C_{21}H_{19}^{81}BrN_3O_2$ $[M + H]^+$: 426.0636).

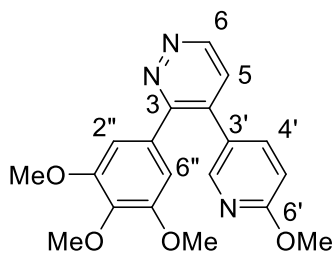


трет-Бутил 5-(3-(3,4,5-триметоксифенил)-пиридазин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (115p): получен из 0.248 г соединения **113a**.

Бежевые кристаллы; выход 0.390 г (84%); Т. пл. 180–183 °С.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.18 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 9.14 (1H, с, CH-6'), 8.28 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-6), 7.44 (1H, д,

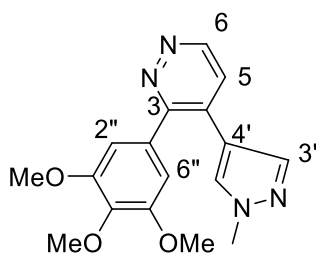
$J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.07 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-4), 6.70 (2H, с, CH-2'', 6''), 4.01 (2H, т, $J = 8.7$ Гц, 2-CH₂), 3.86 (3H, с, 4''-OMe), 3.71 (6H, с, 3'', 5''-OMe), 2.94 (2H, т, $J = 8.7$ Гц, 3-CH₂), 1.56 (9H, с, Me). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 159.5, 157.5, 153.1 (2C), 150.6, 150.0, 147.0, 138.9, 135.8, 132.8, 131.7, 126.9, 126.3, 124.6, 107.4 (2C), 81.9, 60.9, 56.2 (2C), 46.7, 28.2 (3C), 24.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : 465.2127 (рассчитано для $C_{25}H_{29}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 465.2132).



4-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-пиридазин (115q): получен из 0.248 г соединения **113a**. Желтые кристаллы; выход 0.318 г (90%); Т. пл. 141–142 °С. 1H ЯМР (500

МГц, $CDCl_3$) δ 9.18 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 8.12 (1H, д, $J = 2.5$ Гц, CH-2'), 7.46 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5), 7.34 (1H, дд, $J = 8.6$ Гц,

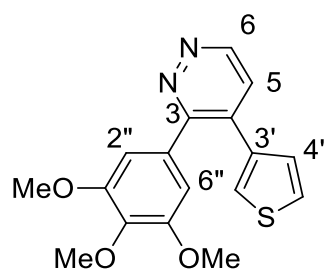
$J = 2.5$ Гц, CH-4'), 6.68 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, CH-5'), 6.67 (2H, с, CH-2'', 6''), 3.94 (3H, с, 6'-OMe), 3.85 (3H, с, 4''-OMe), 3.68 (6H, с, 3'', 5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 164.2, 159.6, 153.1 (2C), 149.9, 146.8, 138.9, 138.8, 135.6, 131.6, 126.8, 125.7, 110.8, 107.4 (2C), 60.9, 56.0 (2C), 53.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : 354.1443 (рассчитано для $C_{19}H_{20}N_3O_4$ $[M + H]^+$: 354.1448).



4-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-пиридазин (115r): получен из 0.248 г соединения **113a**. Бежевые кристаллы; выход 0.283 г (87%); Т. пл. 138–140 °С. 1H ЯМР (500

МГц, $CDCl_3$) δ 9.07 (1H, д, $J = 5.3$ Гц, CH-6), 7.51 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5), 7.50 (1H, с, CH-3'), 7.06 (1H, с, CH-5'), 6.72 (2H, с, CH-2'', 6''), 3.89 (3H, с, 1'-OMe), 3.81 (3H, с, 4''-OMe), 3.78 (6H, с, 3'', 5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц,

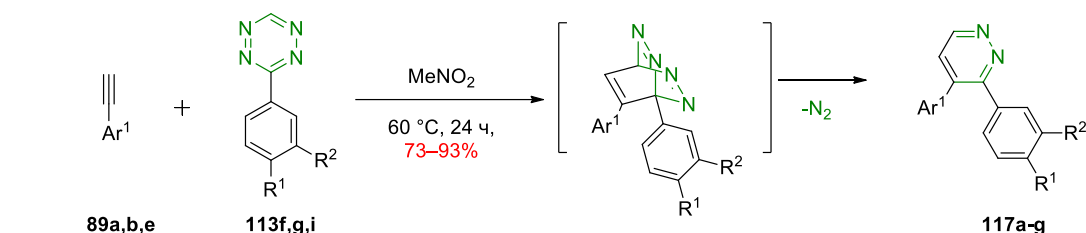
$CDCl_3$) δ 159.1, 153.4 (2C), 150.0, 138.8 (2C), 133.0, 130.5, 129.9, 124.1, 118.9, 106.4 (2C), 61.0, 56.1 (2C), 39.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : 327.1458 (рассчитано для $C_{17}H_{19}N_4O_3$ $[M + H]^+$: 327.1452).



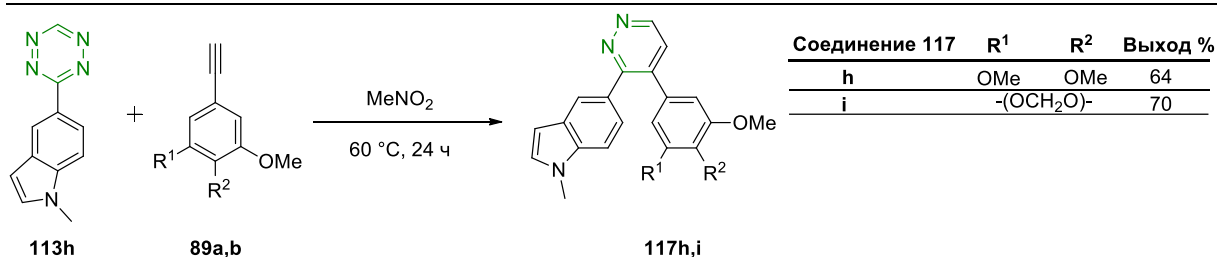
4-(Тиофен-3-ил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(115s): получен из 0.248 г соединения **113a**. Бесцветные кристаллы; выход 0.324 г (99%); Т. пл. 141–143 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.51 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5), 7.33 (1H, д, $J = 2.9$ Гц, CH-5'), 7.29 (1H, дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 2.9$ Гц, CH-2'), 6.83 (1H, д, $J = 5.0$ Гц, CH-3'), 6.73 (2H, с, CH-2'',6''), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.70 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.2, 153.0 (2C), 149.9, 138.8, 137.3, 133.9, 132.0, 127.8, 126.5, 126.4, 125.5, 107.0 (2C), 60.9, 55.9 (2C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 329.0956 (рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329.0954).

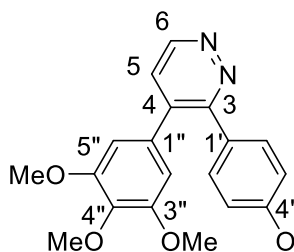
3.5.12. Общая методика получения 3,4-диарилпиридазинов **117a–i**



Соединение 117	Ar ¹	R ¹	R ²	Выход %
a	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	H	82
b	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	OBn	87
c	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	OMe	NHBoc	86
d	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	H	79
e	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	OBn	93
f	3-OMe-4,5-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₂	OMe	NHBoc	73
g	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	OMe	H	75

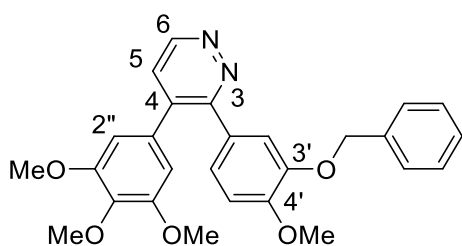


Смесь соответствующего арилтетразина **113f,g,h,i** (1 ммоль) и арилацетилена **89a,b,e** (1 ммоль) в MeNO_2 (2 мл) нагревали в закрытой герметичной пробирке в течение 24 ч при 60 °С. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха, а продукт **117a–i** очищали методом колоночной хроматографии, используя $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:2.5$ в качестве элюента.



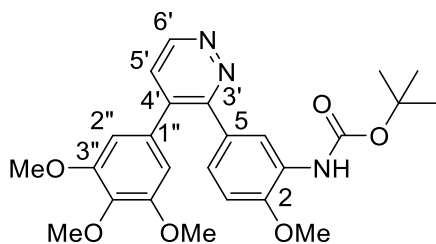
3-(4-Метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(**117a**): получен из 0.192 г соединения **89a**. Бесцветные кристаллы; выход 0.289 г (82%); Т. пл. 167–169 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-6), 7.46 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5), 7.41 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-2',6'), 6.86 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3',5'), 6.41 (2H, с, CH-2'',6''), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.81 (3H, с, 4'-OMe), 3.68 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.1, 159.5, 153.3 (2C), 149.6, 138.6, 132.0, 131.2 (2C), 129.3, 126.7 (2C), 113.7 (2C), 106.4 (2C), 60.9, 56.1 (2C), 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 353.1487 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353.1496).



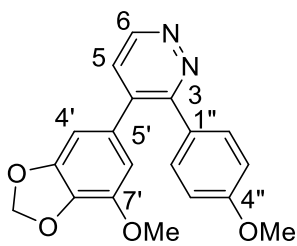
3-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин

(**117b**): получен из 0.192 г соединения **89a**. Бесцветные кристаллы; выход 0.398 г (87%); Т. пл. 116–117 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.16 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-6), 7.50 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5), 7.25–7.37 (5H, м, Ph), 7.12 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-2'), 7.06 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 2.0$ Гц, CH-6'), 6.84 (1H, д, $J = 8.3$ Гц, CH-5'), 6.39 (2H, с, CH-2'',6''), 4.99 (2H, с, CH_2O), 3.89 (3H, с, 4'-OMe), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.4, 153.4 (2C), 150.4, 149.2, 147.9, 139.3, 138.6, 136.7, 131.9, 128.9, 128.5 (2C), 127.8, 127.2, 127.0 (2C), 123.5, 115.4, 111.2, 106.3 (2C), 71.0, 61.0, 56.1 (2C), 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 459.1906 (рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 459.1914).

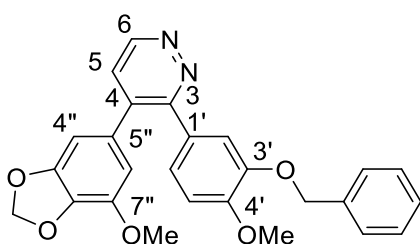


трет-Бутил (2-метокси-5-(4-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-3-ил)фенил)карбамат

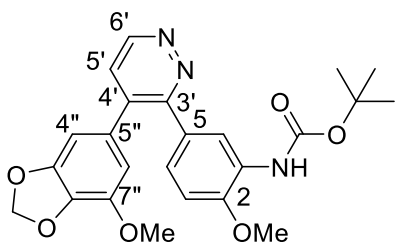
(**117c**): получен из 0.192 г соединения **89a**. Желтые кристаллы; выход 0.401 г (86%); Т. пл. 85–87 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 8.30 (1H, уш. с, NH), 7.49 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.03 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 7.02 (1H, уш. с, CH-6), 6.78 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-3), 6.44 (2H, с, CH-2'',6''), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.84 (3H, с, 2-OMe), 3.70 (6H, с, 3'',5''-OMe), 1.47 (9H, с, CMe_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 160.1, 153.3 (2C), 152.2, 149.2, 147.9, 139.5, 138.5, 131.9, 129.6, 128.0, 126.9, 123.8, 119.6, 109.4, 106.5 (2C), 80.3, 60.9, 56.2 (2C), 55.7, 28.2 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 468.2125 (рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 468.2129).



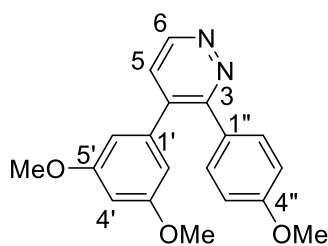
4-(7-Метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-пиридазин (117d): получен из 0.176 г соединения **89b**. Желтые кристаллы; выход 0.265 г (79%); Т. пл. 166–168 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.45 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5), 7.43 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-2'',6''), 6.87 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, CH-3'',5''), 6.43 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-6'), 6.34 (1H, д, $J = 1.3$ Гц, CH-4'), 6.01 (2H, с, OCH_2O), 3.83 (3H, с, 4''-OMe), 3.71 (3H, с, 7'-OMe). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 160.3, 159.6, 149.3 (2C), 143.8, 138.9, 135.9, 131.3 (2C), 130.9, 129.1, 127.3, 113.8 (2C), 109.3, 103.2, 101.9, 56.6, 55.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : 337.1181 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 337.1183).



3-(3-(Бензилокси)-4-метоксифенил)-4-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин (117e): получен из 0.176 г соединения **89b**. Бесцветные кристаллы; выход 0.411 г (93%); Т. пл. 159–160 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6), 7.44 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5), 7.28–7.40 (5H, м, Ph), 7.13 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-2'), 7.07 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-6'), 6.87 (1H, д, $J = 8.3$ Гц, CH-5'), 6.40 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-6''), 6.32 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-4''), 6.00 (2H, с, OCH_2O), 5.03 (2H, с, CH_2O), 3.90 (3H, с, 7''-OMe), 3.70 (3H, с, 4'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.4, 150.5, 149.2, 149.1, 148.0, 143.7, 139.1, 136.8, 135.9, 130.8, 128.9, 128.5 (2C), 127.8, 127.3, 127.1 (2C), 123.5, 115.4, 111.3, 109.1, 103.1, 101.9, 71.1, 56.5, 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 443.1606 (рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 443.1601).

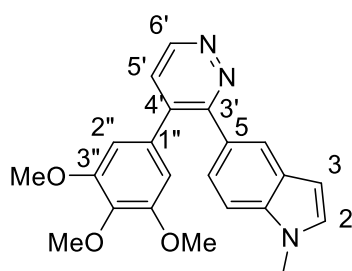


трет-Бутил (2-метокси-5-(4-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин-3-ил)фенил)карбамат (117f): получен из 0.176 г соединения **89b**. Желтые кристаллы; выход 0.329 г (73%); Т. пл. 218–221 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 8.29 (1H, уш. с, NH), 7.45 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.07 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 7.02 (1H, уш. с, CH-6), 6.80 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-3), 6.42 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.41 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 5.98 (2H, с, OCH_2O), 3.88 (3H, с, 2-OMe), 3.74 (3H, с, 7''-OMe), 1.49 (9H, с, CMe_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.9, 152.3, 149.1, 148.0, 143.7, 139.4, 135.8, 130.8, 129.4, 128.0, 127.2, 123.9, 119.7, 109.5, 109.3, 103.3, 101.8, 80.3, 56.6, 55.7, 28.2 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 452.1820 (рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 452.1816).



4-(3,5-Диметоксифенил)-3-(4-метоксифенил)пиридазин

(117g): получен из 0.162 г соединения **89e**. Бесцветные кристаллы; выход 0.242 г (75%); Т. пл. 109–111 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-6), 7.47 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5), 7.44 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-2'',6''), 6.85 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH-3'',5''), 6.44 (1H, т, $J = 2.3$ Гц, CH-4'), 6.34 (2H, д, $J = 2.3$ Гц, CH-2',6'), 3.81 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (6H, с, 3',5'-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 161.0 (2C), 160.3, 159.6, 149.4, 139.1, 138.8, 131.3 (2C), 129.1, 127.3, 113.8 (2C), 107.2 (2C), 100.9, 55.5 (2C), 55.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : 323.1387 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 323.1390).

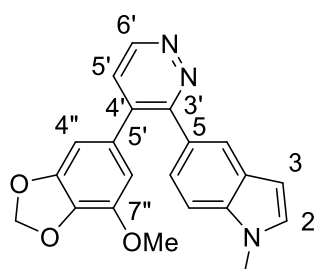


1-Метил-5-(4-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-3-ил)-1H-индол

(117h): получен из 0.211 г соединения **113h**.

Бесцветные кристаллы; выход 0.240 г (64%); Т. пл. 180–183 °С.

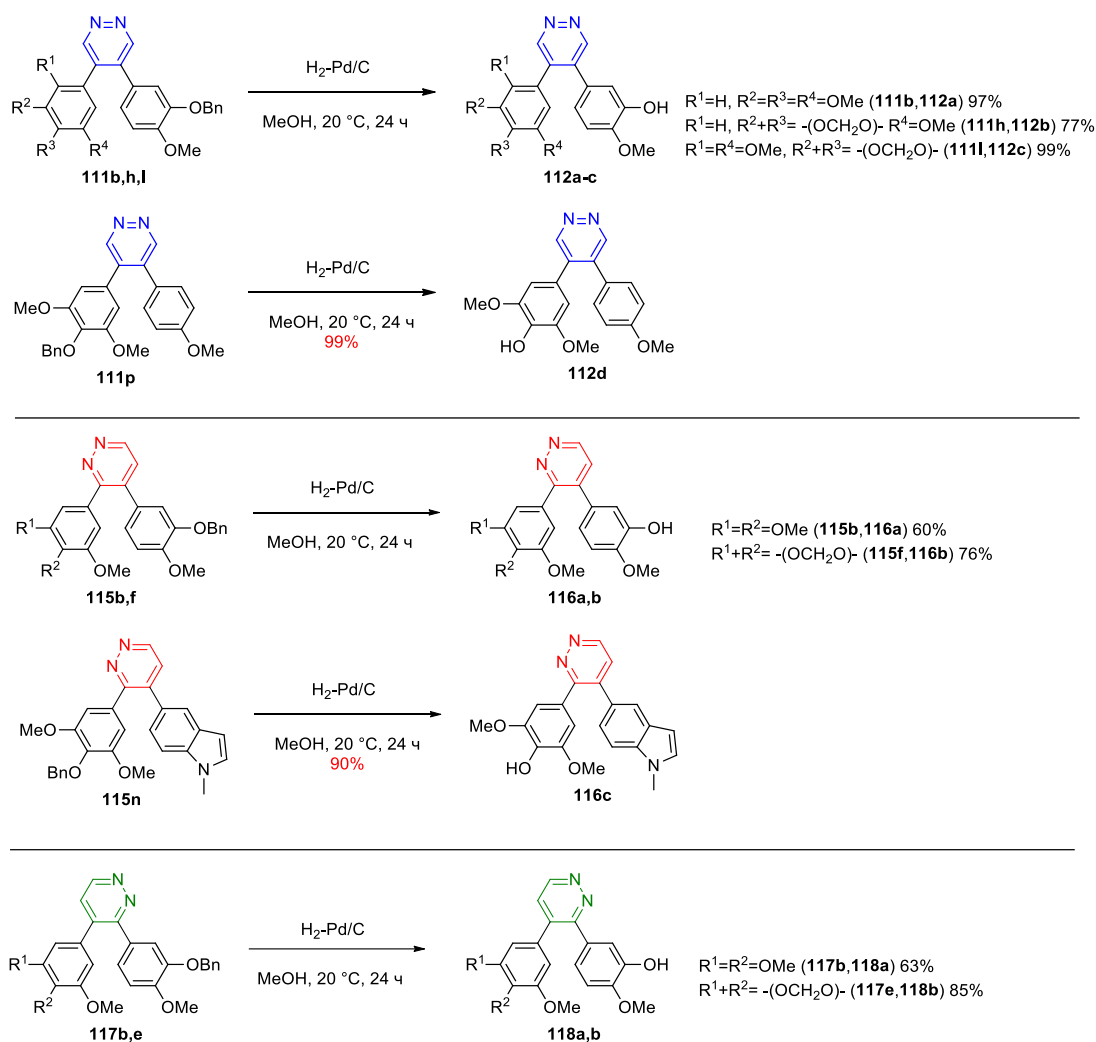
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.16 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.84 (1H, уш. с, CH-4), 7.53 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.21 (2H, уш. с, CH-6,7), 7.05 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2), 6.45 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-3), 6.43 (2H, с, CH-2'',6''), 3.84 (3H, с, 1-Me), 3.78 (3H, с, 4''-OMe), 3.58 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 161.2, 153.2 (2C), 149.0, 139.3, 138.4, 136.8, 132.3, 129.6, 128.4, 127.7, 127.0, 123.5, 122.9, 108.8, 106.5 (2C), 101.9, 60.9, 56.0 (2C), 32.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 376.1648 (рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 376.1656).



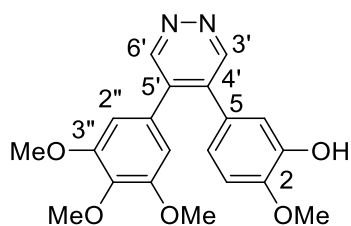
5-(4-(7-Метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин-3-ил)-1-метил-1H-индол

(117i): получен из 0.211 г соединения **113h**. Бежевые кристаллы; выход 0.251 г (70%); Т. пл. 205–208 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.14 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.86 (1H, уш. т, $J = 1.1$ Гц, CH-4), 7.46 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.23 (2H, уш. д, $J = 1.1$ Гц, CH-6,7), 7.06 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2), 6.47 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-3), 6.43 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.38 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 5.97 (2H, с, OCH_2O), 3.79 (3H, с, 1-Me), 3.61 (3H, с, 7''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 161.1, 149.0 (2C), 143.6, 139.0, 136.8, 135.7, 131.3, 129.5, 128.4, 127.8, 127.1, 123.5, 122.9, 109.3, 108.9, 103.3, 101.9, 101.7, 56.4, 32.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 360.1343 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 360.1343).

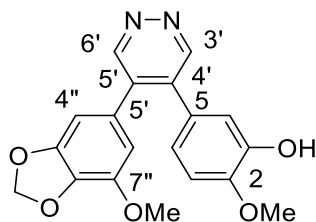
3.5.13. Общая методика получения фенолов **112a–d**, **116a–c**, **118a,b**

Смесь соответствующего пиридазина **111b,h,i,p**, **115b,f,n**, **117b,e** (1 ммоль) и 10%-ного Pd/C (0.053 г, 0.05 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрировали в сосуде Шленка в течение 24 ч при 20 °C в атмосфере водорода. По завершении раствор фильтровали через слой целита, промывали метанолом, упаривали в вакууме. Целевые фенолы **112a–d**, **116a–c**, **118a,b** выделяли методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$.



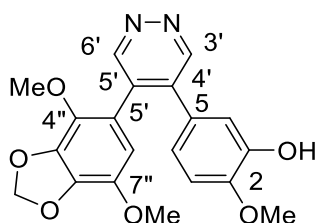
2-Метокси-5-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-ил)фенол (112a): получен из 0.458 г соединения **111b**. Желтые кристаллы; выход 0.357 г (97%); Т. пл. 205–208 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.17 (1H, с, CH-6'), 9.15 (1H, с, CH-3'), 6.89 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-6), 6.82 (1H, д, $J = 8.3$ Гц, CH-3), 6.71 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 6.44 (2H, с, CH-2'',6''), 3.90 (3H, с, 2-OMe), 3.86 (3H, с, 4''-OMe), 3.69 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 153.4 (2C), 151.9, 151.5, 147.4, 146.2,

137.0 (3C), 130.0, 127.7, 121.4, 115.4, 110.9, 106.6 (2C), 60.9, 56.1 (2C), 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 369.1447 (рассчитано для $C_{20}H_{21}N_2O_5$ $[M + H]^+$: 369.1445).



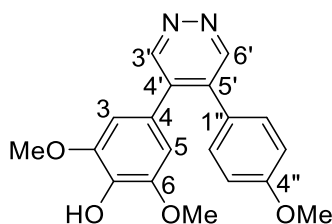
2-Метокси-5-(5-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-пиридазин-4-ил)фенол (112b): получен из 0.442 г соединения **111h**. Бесцветные кристаллы; выход 0.271 г (77%); Т. пл. 204–205 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.13 (1H, с, CH-3'), 9.12 (1H, с, CH-6'), 6.86 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-6), 6.85 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-3), 6.74

(1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 6.42 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.40 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 6.00 (2H, с, OCH_2O), 3.92 (3H, с, 7''-OMe), 3.75 (3H, с, 2-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 152.0, 151.7, 149.2, 147.4, 146.1, 143.8, 136.9, 136.8, 136.0, 129.0, 127.7, 121.3, 115.4, 111.0, 109.4, 103.4, 101.8, 56.6, 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 353.1134 (рассчитано для $C_{19}H_{17}N_2O_5$ $[M + H]^+$: 353.1132).



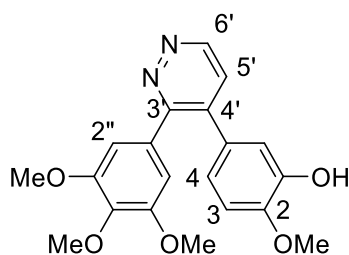
5-(5-(4,7-Диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиридазин-4-ил)-2-метоксифенол (112c): получен из 0.472 г соединения **111l**. Желтые кристаллы; выход 0.379 г (99%); Т. пл. 204–205 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.17 (1H, д, $J = 0.8$ Гц, CH-6'), 9.04 (1H, д, $J = 0.9$ Гц, CH-3'), 6.89 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-6), 6.83 (1H, д, $J =$

8.3 Гц, CH-3), 6.75 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 6.34 (1H, уш. с, OH), 6.27 (1H, с, CH-6''), 6.00 (2H, с, OCH_2O), 3.90 (3H, с, 2-OMe), 3.75 (3H, с, 7''-OMe), 3.50 (3H, с, 4''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 152.8, 151.5, 147.4, 146.0, 139.3, 138.5, 138.1, 137.9, 135.7, 134.4, 128.5, 120.8, 120.4, 114.9, 110.8, 109.4, 101.9, 59.4, 56.9, 55.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 383.1238 (рассчитано для $C_{20}H_{18}N_2O_6$ $[M + H]^+$: 383.1238).

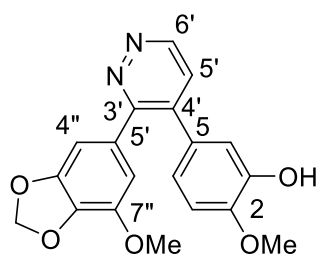


2,6-Диметокси-4-(5-(4-метоксифенил)пиридазин-4-ил)фенол (112d): получен из 0.429 г соединения **111p**. Желтые кристаллы; выход 0.379 г (99%); Т. пл. 79–80 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.17 (1H, с, CH-6'), 9.13 (1H, с, CH-3'), 7.17 (2H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-2'',6''), 6.89 (2H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-3'',5''), 6.43 (2H, с, CH-3,5),

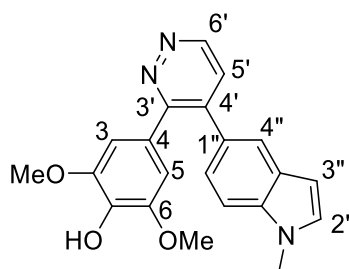
3.81 (3H, с, 4''-OMe), 3.71 (6H, с, 2,6-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 160.1, 151.9, 151.6, 147.4 (2C), 137.0, 136.7, 135.7, 130.5 (2C), 127.0, 125.5, 114.3 (2C), 106.4 (2C), 56.3 (2C), 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 339.1336 (рассчитано для $C_{19}H_{19}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 339.1339).



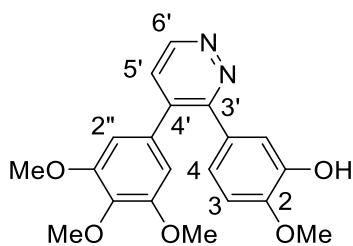
2-Метокси-5-(3-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-ил)фенол (116a): получен из 0.458 г соединения **115b**. Бесцветные кристаллы; выход 0.221 г (60%); Т. пл. 173–176 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.45 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5'), 6.88 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-6), 6.80 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-3), 6.73 (2H, с, CH-2'',6''), 6.67 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 3.89 (3H, с, 2-OMe), 3.86 (3H, с, 4''-OMe), 3.68 (6H, с, 3'',5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.5, 152.9 (2C), 149.7, 147.1, 146.0, 138.9, 132.0, 129.8, 127.3 (2C), 121.1, 115.1, 110.7, 107.4 (2C), 60.9, 56.0 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z : 369.1443 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 369.1445).



2-Метокси-5-(3-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-пиридазин-4-ил)фенол (116b): получен из 0.442 г соединения **115f**. Бесцветные кристаллы; выход 0.268 г (76%); Т. пл. 227–230 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.11 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.42 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5'), 6.87 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-6), 6.81 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, CH-3), 6.76 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.70 (1H, дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 6.61 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 5.97 (2H, с, OCH_2O), 3.91 (3H, с, 7''-OMe), 3.76 (3H, с, 2-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.4, 149.7, 148.5, 147.2, 146.0, 143.4, 138.7, 136.0, 131.2, 129.7, 127.2, 121.1, 115.1, 110.8, 110.0, 104.3, 101.7, 56.4, 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 353.1133 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353.1132).



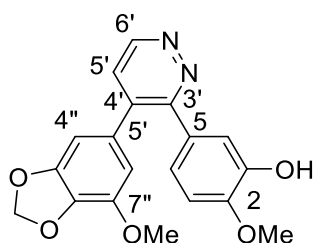
2,6-Диметокси-4-(4-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиридазин-3-ил)фенол (116c): получен из 0.451 г соединения **115n**. Желтые кристаллы; выход 0.325 г (90%); Т. пл. 191–193 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.58 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-4''), 7.51 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.23 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-7''), 7.09 (1H, д, $J = 3.1$ Гц, CH-2''), 6.96 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, CH-6), 6.76 (2H, с, CH-3,5), 6.48 (1H, дд, $J = 3.1$ Гц, $J = 0.6$ Гц, CH-3''), 5.67 (1H, уш. с, OH), 3.80 (3H, с, 1''-Me), 3.58 (6H, с, 2,6-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.8, 149.5, 146.6 (2C), 140.4, 136.4, 135.3, 129.9, 128.6, 128.1 (2C), 127.8, 122.5, 121.5, 109.4, 107.2 (2C), 101.5, 56.1 (2C), 32.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : 362.1489 (рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 362.1499).



2-Метокси-5-(4-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-3-ил)фенол (118a): получен из 0.458 г соединения **117b**.

Бесцветные кристаллы; выход 0.232 г (63%); Т. пл. 198–200 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.16 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.55 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5'), 7.47 (1H, уш. с, CH-6), 6.80 (1H, дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 2.0$ Гц, CH-4), 6.75 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH-3), 6.44 (2H, с, CH-2'', 6''), 3.89 (3H, с, 2-OMe), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.69 (6H, с, 3'', 5''-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.8, 153.3 (2C), 148.9, 148.0, 146.1, 139.7, 138.7, 131.8, 129.4, 127.5, 122.1, 116.5, 110.4, 106.4 (2C), 61.0, 56.1 (2C), 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 369.1441 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 369.1445).

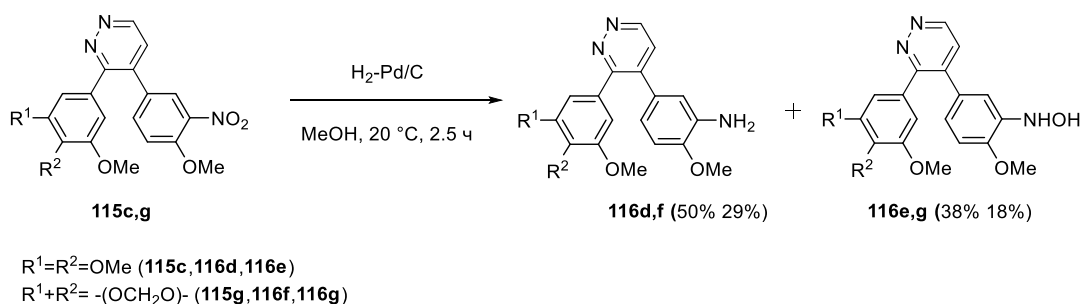
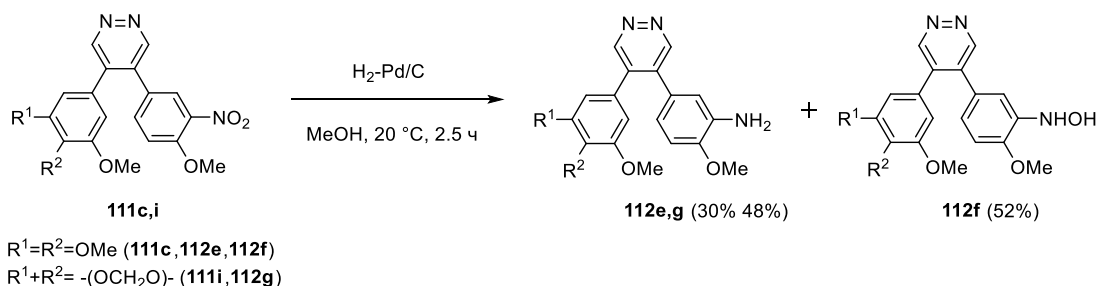


2-Метокси-5-(4-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-пиридазин-3-ил)фенол (118b): получен из 0.442 г соединения **117e**.

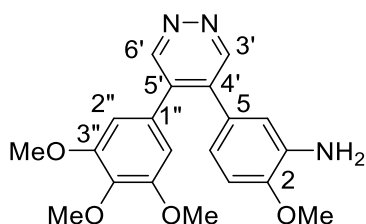
Бесцветные кристаллы; выход 0.299 г (85%); Т. пл. 187–189 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.50 (1H, д, $J = 5.1$ Гц, CH-5'), 7.31 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, CH-6), 6.91 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 6.80 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, CH-3), 6.44 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-6''), 6.38 (1H, д, $J = 1.5$ Гц, CH-4''), 6.01 (2H, с, OCH_2O), 3.91 (3H, с, 7''-OMe), 3.72 (3H, с, 2-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.8, 149.3, 148.9, 147.9, 145.9, 143.8, 139.7, 136.1, 130.7, 129.4, 127.8, 122.2, 116.4, 110.5, 109.3, 103.2, 102.0, 56.6, 56.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : 353.1128 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353.1132).

3.5.14. Общая методика получения анилинов **112e,g**, **116d,f**, и гидроксиламинов **112f**, **116e,g**

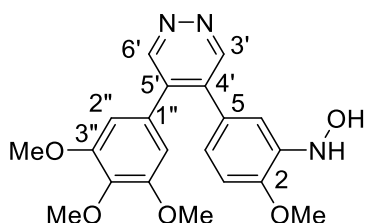


Смесь соответствующего пиридазина **111c,i**, **115c,g** (1 ммоль) и 10%-ного Pd/C (0.053 г, 0.05 ммоль) в MeOH (20 мл) гидрировали в сосуде Шленка в течение 2.5 ч при 20 °С в атмосфере водорода. По завершении раствор фильтровали через слой целита, промывали метанолом, упаривали в вакууме получая смесь соответствующих анилинов и гидроксиламинов. Целевые анилины **112e,g**, **116d,f** и гидроксиламины **112f**, **116e,g** выделяли методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь CH₂Cl₂:MeOH = 100:5.



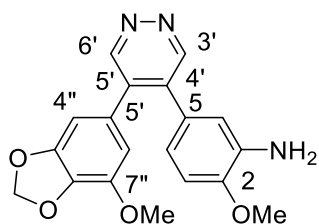
2-Метокси-5-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-ил)анилин (112e): получен из 0.397 г соединения **111c**.

Желтые кристаллы; выход 0.110 г (30%); Т. пл. 169–171 °С (Et₂O). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.29 (1H, д, *J* = 0.8 Гц, CH-6'), 9.12 (1H, д, *J* = 0.8 Гц, CH-3'), 6.83 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, CH-3), 6.63 (2H, с, CH-2'',6''), 6.56 (1H, д, *J* = 2.2 Гц, CH-6), 6.46 (1H, дд, *J* = 8.2 Гц, *J* = 2.2 Гц, CH-4), 4.84 (2H, уш. с, NH₂), 3.77 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (3H, с, 2-OMe), 3.61 (6H, с, 3'',5''-OMe). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 152.8 (2C), 151.8 (Chet), 151.4 (Chet), 146.8, 138.0 (Chet), 137.8, 137.2, 135.9, 129.9 (Chet), 127.3, 117.2, 113.8, 110.6, 107.0 (2C), 60.1 (OMe), 55.8 (2C, 2×OMe), 55.5 (OMe). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 368.1599 (рассчитано для C₂₀H₂₂N₃O₄ [M + H]⁺: 368.1605).



N-(2-Метокси-5-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-ил)фенил)гидроксиламин (112f): получен из 0.397 г соединения **111c**.

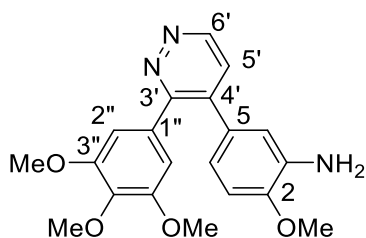
Желтые кристаллы; выход 0.199 г (52%); Т. пл. 111–114 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.30 (1H, с, CH-6'), 9.14 (1H, д, CH-3'), 8.28 (1H, уш. с, NH), 7.81 (1H, уш. с, OH), 6.95 (1H, д, *J* = 2.0 Гц, CH-6), 6.90 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, CH-3), 6.71 (1H, дд, *J* = 8.2 Гц, *J* = 2.0 Гц, CH-4), 6.62 (2H, с, CH-2'',6''), 3.77 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (3H, с, 2-OMe), 3.61 (6H, с, 3'',5''-OMe). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 152.8 (2C), 151.7, 151.4, 146.7, 141.0, 137.1, 136.1 (2C), 129.9, 127.1, 120.5, 113.6, 110.2, 107.0 (2C), 60.1, 55.8 (2C), 55.6. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 384.1547 (рассчитано для C₂₀H₂₂N₃O₅ [M + H]⁺: 384.1554).



2-Метокси-5-(5-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-пиридазин-4-ил)анилин (112g): получен из 0.381 г соединения **111i**.

Желтые кристаллы; выход 0.168 г (48%); Т. пл. 103–104 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.19 (1H, с, CH-3'), 9.09 (1H, с, CH-6'), 6.83 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, CH-3), 6.62 (1H, уш. с, CH-6''), 6.57 (1H, уш. с, CH-4''), 6.53 (1H, уш. с, CH-6), 6.46 (1H, уш. д, *J* = 7.8 Гц, CH-4), 6.01 (2H, с, OCH₂O),

4.83 (2H, уш. с, NH₂), 3.77 (3H, с, 7''-OMe), 3.69 (3H, с, 2-OMe). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 151.7, 151.5, 148.5, 146.8, 143.2, 138.0, 137.1, 135.8, 135.3, 128.9, 127.1, 117.3, 113.8, 110.6, 109.6, 103.2, 101.6, 56.2, 55.4. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 352.1289 (рассчитано для C₁₉H₁₈N₃O₄ [M + H]⁺: 352.1292).



2-Метокси-5-(3-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-

ил)анилин (116d): получен из 0.397 г соединения **115с**.

Бесцветные кристаллы; выход 0.183 г (50%); Т. пл. 166–167 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.17 (1H, д, *J* = 5.2 Гц, CH-6'),

7.59 (1H, д, *J* = 5.2 Гц, CH-5'), 6.82 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, CH-3),

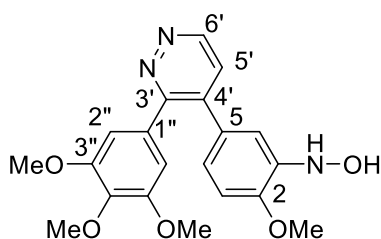
6.75 (2H, с, CH-2'',6''), 6.53 (1H, д, *J* = 2.1 Гц, CH-6), 6.42 (1H, дд, *J* = 8.2 Гц, *J* = 2.2 Гц, CH-

4), 4.83 (2H, уш. с, NH₂), 3.77 (3H, с, 4''-OMe), 3.69 (3H, с, 2-OMe), 3.60 (6H, с, 3'',5''-OMe).

¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 158.6, 152.3 (2C), 150.0, 146.6, 139.2, 137.9 (2C), 132.3, 129.3,

127.4, 116.8, 113.6, 110.5, 107.3 (2C), 60.1, 55.7 (2C), 55.5. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 368.1608

(рассчитано для C₂₀H₂₂N₃O₄ [M + H]⁺: 368.1605).



N-(2-Метокси-5-(3-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-4-

ил)фенил)гидроксиламин (116e): получен из 0.397 г

соединения **115с**. Желтые кристаллы; выход 0.146 г (38%); Т.

пл. 92–95 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.20 (1H, д, *J* =

5.2 Гц, CH-6'), 8.31 (1H, уш. с, NH), 7.82 (1H, уш. с, OH), 7.63

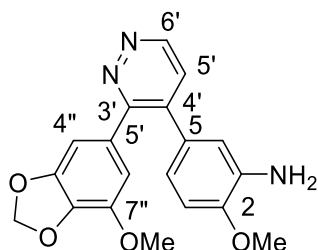
(1H, д, *J* = 5.2 Гц, CH-5'), 6.94 (1H, д, *J* = 2.1 Гц, CH-6), 6.88 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, CH-3), 6.73

(2H, с, CH-2'',6''), 6.65 (1H, дд, *J* = 8.2 Гц, *J* = 2.1 Гц, CH-4), 3.77 (3H, с, 4''-OMe), 3.68 (3H,

с, 2-OMe), 3.59 (6H, с, 3'',5''-OMe). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 158.7, 152.3 (2C), 150.0,

146.6, 141.0, 139.0, 137.9, 132.4, 129.1, 127.4, 120.1, 113.3, 110.0, 107.3 (2C), 60.1, 55.7 (2C),

55.6. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: 384.1543 (рассчитано для C₂₀H₂₂N₃O₅ [M + H]⁺: 384.1554).



2-Метокси-5-(3-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-

пиридазин-4-ил)анилин (116f): получен из 0.381 г соединения

115g. Бежевые кристаллы; выход 0.102 г (29%); Т. пл. 184–186 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.15 (1H, д, *J* = 5.2 Гц, CH-6'), 7.56

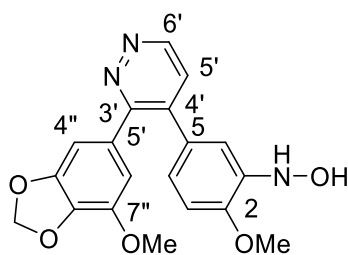
(1H, д, *J* = 5.2 Гц, CH-5'), 6.81 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, CH-3), 6.71 (1H, д,

J = 1.5 Гц, CH-6''), 6.62 (1H, д, *J* = 1.5 Гц, CH-4''), 6.54 (1H, д, *J* = 2.1 Гц, CH-6), 6.42 (1H, дд,

J = 8.2 Гц, *J* = 2.1 Гц, CH-4), 6.01 (2H, с, OCH₂O), 4.83 (2H, уш. с, NH₂), 3.77 (3H, с, 7''-OMe),

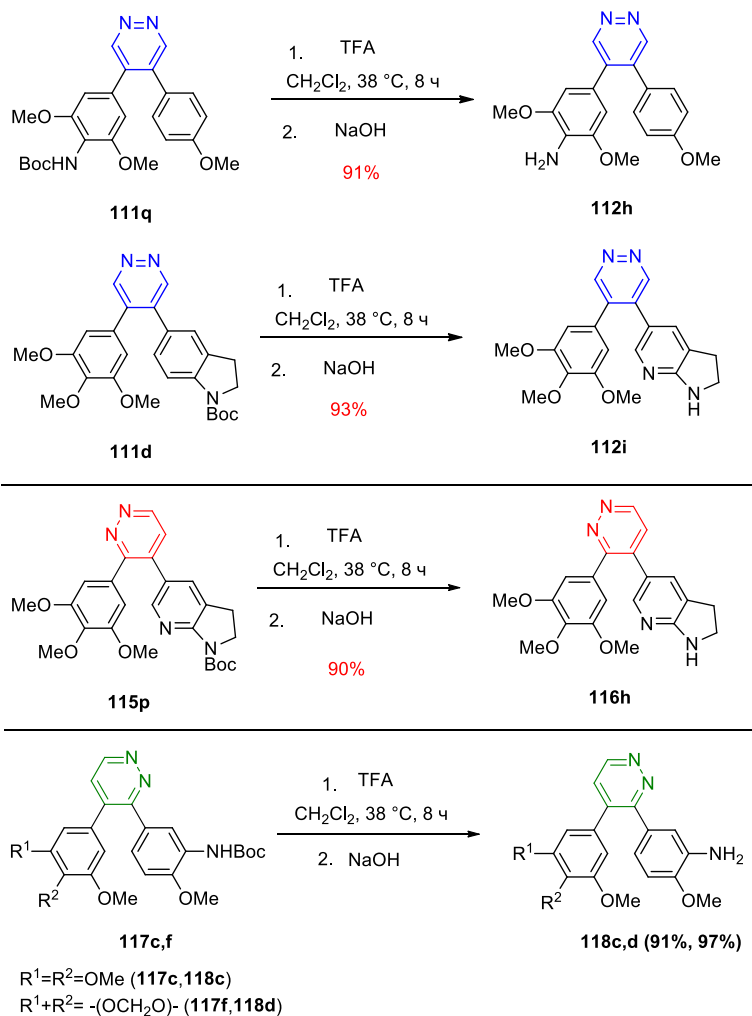
3.66 (3H, с, 2-OMe). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 158.5, 149.9, 148.0, 146.7, 142.7, 139.0,

137.9, 135.2, 131.5, 129.1, 127.4, 116.9, 113.6, 110.5, 110.0, 103.5, 101.5, 56.0, 55.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : 352.1289 (рассчитано для $C_{19}H_{18}N_3O_4$ $[M + H]^+$: 352.1292).

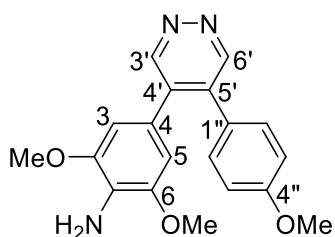


N-(2-Метокси-5-(3-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-пиридазин-4-ил)фенил)гидроксиламин (116g): получен из 0.381 г соединения **115g**. Желтые кристаллы; выход 0.066 г (18%); Т. пл. 171–174 °С. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.18 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 8.30 (1H, д, $J = 1.7$ Гц, NH), 7.82 (1H, уш. с, OH), 7.60 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 6.93 (1H, д, $J = 1.7$ Гц, CH-6), 6.87 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, CH-3), 6.69 (1H, д, $J = 1.1$ Гц, CH-6''), 6.42 (1H, дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH-4), 6.60 (1H, д, $J = 1.1$ Гц, CH-4''), 6.01 (2H, с, OCH₂O), 3.77 (3H, с, 7''-OMe), 3.65 (3H, с, 2-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6) δ 158.7, 150.0, 148.1, 146.6, 142.8, 140.9, 138.9, 135.2, 131.5, 128.9, 127.4, 120.1, 113.3, 110.0 (2C), 103.5, 101.5, 56.1, 55.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : 368.1238 (рассчитано для $C_{19}H_{18}N_3O_5$ $[M + H]^+$: 368.1241).

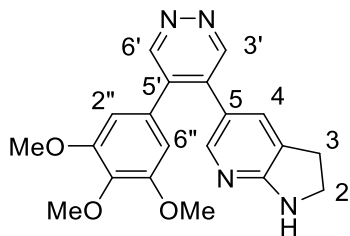
3.5.15. Общая методика получения анилинов **112h,i**, **116h**, **118c,d**



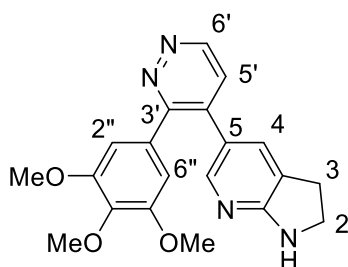
К раствору соответствующего пиридазина **111d,q**, **115p**, **117c,f** (1 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли TFA (0.46 мл, 0.68 г, 6 ммоль). При добавлении цвет раствора изменялся с желтого на красно-оранжевый. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 9 ч до полного превращения исходного соединения. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли раствор NaOH (0.20 г, 5 ммоль) в воде (15 мл). Оранжевый органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (1×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили и упаривали в вакууме. Целевые анилины **112h,i**, **116h**, **118c,d** выделяли методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$.



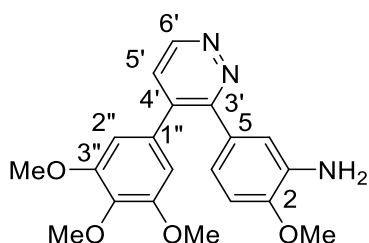
2,6-Диметокси-4-(5-(4-метоксифенил)пиридазин-4-ил)-анилин (112h): получен из 0.428 г соединения **111q**. Желтые кристаллы; выход 0.307 г (91%); Т. пл. 155–157 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (1H, с, CH-6'), 9.09 (1H, с, CH-3'), 7.20 (2H, д, $J = 8.6$ Гц, CH-2'',6''), 6.89 (2H, д, $J = 8.6$ Гц, CH-3'',5''), 6.39 (2H, с, CH-3,5), 3.98 (2H, уш. с, NH_2), 3.82 (3H, с, 4''-OMe), 3.67 (6H, с, 3,5-OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.9, 151.9, 151.8, 147.2 (2C), 137.4, 136.4, 130.5 (2C), 127.6, 126.5, 122.6, 114.3 (2C), 105.6 (2C), 55.8 (2C), 55.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 338.1504 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 338.1499).



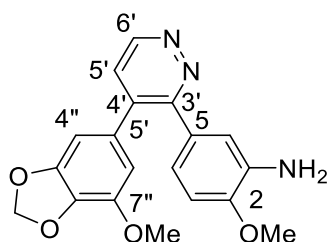
5-(5-(3,4,5-Триметоксифенил)пиридазин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (112i): получен из 0.464 г соединения **111d**. Желтые кристаллы; выход 0.339 г (93%); Т. пл. 201–203 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (1H, с, CH-6'), 9.14 (1H, с, CH-3'), 7.82 (1H, д, $J = 1.7$ Гц, CH-6), 6.97 (1H, д, $J = 1.7$ Гц, CH-4), 6.47 (2H, с, CH-2'',6''), 4.89 (1H, уш. с, NH), 3.88 (3H, с, 4''-OMe), 3.74 (6H, с, 3'',5''-OMe), 3.67 (2H, т, $J = 8.4$ Гц, 2- CH_2), 3.00 (2H, т, $J = 8.4$ Гц, 3- CH_2). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 164.7, 153.6 (2C), 151.6, 151.5, 146.7, 138.7, 136.6, 135.0, 131.8, 130.1, 122.1, 119.8, 106.6 (2C), 61.0, 56.2 (2C), 44.2, 27.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 365.1611 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 365.1608).



5-(3-(3,4,5-Триметоксифенил)пиридазин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (116h): получен из 0.464 г соединения **115p**. Бесцветные кристаллы; выход 0.328 г (90%); Т. пл. 179–180 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.14 (1H, д, $J = 4.9$ Гц, CH-6'), 7.85 (1H, уш. с, CH-6), 7.44 (1H, д, $J = 4.9$ Гц, CH-5'), 6.91 (1H, с, CH-4), 6.76 (2H, с, CH-2'', 6''), 4.87 (1H, уш. с, NH), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.73 (6H, с, 3'', 5''-OMe), 3.65 (2H, т, $J = 8.4$ Гц, 2-CH₂), 2.97 (2H, т, $J = 8.4$ Гц, 3-CH₂). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 164.5, 153.0 (2C), 149.9, 146.2, 138.7, 136.8, 132.1 (2C), 131.6 (2C), 126.5 (2C), 107.4 (2C), 60.9, 56.1 (2C), 44.3, 27.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : 365.1605 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 365.1608).



2-Метокси-5-(4-(3,4,5-триметоксифенил)пиридазин-3-ил)анилин (118c): получен из 0.467 г соединения **117c**. Желтые кристаллы; выход 0.334 г (91%); Т. пл. 72–74 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.14 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.48 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.04 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-6), 6.72 (1H, дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 2.0$ Гц, CH-4), 6.68 (1H, д, $J = 8.3$ Гц, CH-3), 6.45 (2H, с, CH-2'', 6''), 3.87 (3H, с, 4''-OMe), 3.84 (3H, с, 2-OMe), 3.70 (6H, с, 3'', 5''-OMe), 3.48 (2H, уш. с, NH₂). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.8, 153.2 (2C), 149.3, 148.2, 138.9, 138.4, 135.5, 132.1, 129.4, 126.9, 121.0, 116.5, 109.8, 106.4 (2C), 61.0, 56.1 (2C), 55.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : 368.1597 (рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 368.1605).



2-Метокси-5-(4-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-пиридазин-3-ил)анилин (118d): получен из 0.451 г соединения **117f**. Желтые кристаллы; выход 0.340 г (97%); Т. пл. 196–198 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.12 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-6'), 7.42 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, CH-5'), 7.04 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, CH-6), 6.76 (1H, дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 2.0$ Гц, CH-4), 6.71 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, CH-3), 6.44 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-6''), 6.40 (1H, д, $J = 1.4$ Гц, CH-4''), 6.01 (2H, с, OCH₂O), 3.86 (3H, с, 2-OMe), 3.73 (3H, с, 7''-OMe), 3.53 (2H, уш. с, NH₂). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 159.8, 149.3, 149.1, 148.3, 143.6, 138.9, 135.8, 135.3, 131.0, 129.4, 127.1, 121.2, 116.7, 109.9, 109.1, 103.2, 101.9, 56.5, 55.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : 352.1292 (рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 352.1292).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые подходы к модификации растительных вторичных метаболитов – фенилпропаноидов, таких как апиол, элемицин, эстрагол, диллапиол, тетраметоксиаллилбензол и миристицин. Созданы селективные методы синтеза перспективных биологически активных соединений
2. На основе апиола осуществлен направленный синтез антиоксидантных и нейропротекторных соединений. Синтезирована серия амидов метоксихинонпропановой кислоты с биологически активными аминами. Показано, что наиболее перспективный амид **MQPD**, содержащий дофаминовый фрагмент, обладает высокой антиоксидантной активностью и меньшей нейрональной токсичностью по сравнению с дофамином и L-DOPA, повышает выживаемость дофаминэргических клеток в условиях ОС и способствует повышению уровня дофамина в клеточных моделях и тканях мозга животных.
3. Разработан оригинальный синтез перспективного противоопухолевого агента сабизабулина (VERU-111) из элемицина, как источника 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Процесс масштабирован до загрузки 0.35 моль исходного соединения, а общий выход сабизабулина составил 31% в расчёте на восемь стадий без использования защитных групп и колоночной хроматографии.
4. Разработан простой и масштабируемый метод синтеза трициклических индолов с аннелированным семичленным циклом из полиалкоксизамещённых анилинов. Полученные соединения представляют собой перспективные строительные блоки для создания новых биологически активных молекул. Синтезирована серия аналогов антимиотика **KGP156**, среди которых наиболее активное соединение обладает цитотоксичностью в отношении линии клеток аденокарциномы легкого человека A549 с $CC_{50} = 0.003 \mu\text{M}$.
5. Получены полиалкоксизамещённые 2-хлор-3-формилхинолины с использованием апиола, диллапиола и тетраметоксиаллилбензола в качестве исходных соединений. Синтезированные хинолины представляют собой ценные интермедиаты для получения аналогов природного цитостатика камптотецина.
6. Разработан общий подход к синтезу нового класса аналогов комбретастатина A4, содержащих пиридазиновое кольцо, с использованием фенилпропаноидов как источников полиалкоксизамещённых бензальдегидов. На серии вицинальных диарилпиридазинов изучена закономерность структура–активность. Найдено оптимальное расположение и структура арильных фрагментов, обеспечивающие высокую цитотоксичность, в ряде случаев превосходящую активность комбретастатина A4, в отношении линий опухолевых клеток MCF7A, HT29 и H1299 со значениями IC_{50} в диапазоне 0.017–0.048 μM , так и

коррелирующих с ними значениях антимитотической активности ЕС в диапазоне 0.001-0.010 μM , полученных на модели морского ежа.

ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

1. Kalugin V.E., **Adaeva O.I.**, Demchuk D.V., Semenov V.V. / Synthesis of new tetraalkoxyquinolines from parsley and dill secondary metabolites // Mendelev Comm. – **2023**. – Т. 33. – № 4. – С. 481–483.
2. Tsyganov D.V., Demchuk D.V., **Adaeva O.I.**, Konyushkin L.D., Minyaev M.E., Khrustalev V.N., Semenov V.V. / Synthesis and X-ray diffraction analysis of coenzyme Q derivatives obtained from natural polyalkoxyallylbenzenes // Mendelev Comm. – **2023**. – Т. 33. – № 4. – С. 539–542.
3. **Adaeva O.I.**, Demchuk D.V., Semenov V.V. / 6,7-Dihydroxy-5,8-dimethoxy-2H-chromen-2-one // Molbank. – **2023**. – Т. 2023. – № 3. – С. M1702.
4. **Adaeva O.I.**, Demchuk D.V., Dolotov R.A., Kuptsova T.S., Semenova M.N., Semenov V.V. / Synthesis of Polyoxygenated 4,5-Diarylpyridazines with Antiproliferative and Antitubulin Activity via Inverse Electron-Demand Diels-Alder Reaction of 1,2,4,5- Tetrazine // Curr. Org. Chem. – **2024**. – Т. 28. – № 20. – С. 1613–1620.
5. Demchuk D.V., **Adaeva O.I.**, Tsyganov D.V., Nasyrova D.I., Dolotov R.A., Muravsky E.A., Varakutin A.E., Samet A.V., Semenov V.V. / Synthesis of Methoxy Analogues of Coenzyme Q₁₀ Metabolites from Parsley Seed Extracts via Baeyer–Villiger Rearrangement of Carbonyl-Substituted Polyalkoxybenzenes // Synthesis. – **2024**. – Т. 56. – № 16. – С. 2549–2557.
6. Zarubaev V.V., Esaulkova Ya. L., Belyaevskaya S.V., **Adaeva O.I.**, Demchuk D.V., Kuptsova T.S., Semenova M.N., Semenov V.V. / The effect of microtubule destabilizing compounds on the infection of Vero cells with the SARS-CoV-2 coronavirus // Russ. Chem. Bull. – **2024**. – Т. 73. – № 12. – С. 3740–3755.
7. Kulikova O., **Adaeva O.**, Timoshina Y., Abaimov D., Muzychuk O., Nesterov M., Lopachev A., Kazanskaya R., Demchuk D., Semenov V., Latanov A., Fedorova T. / MQPD: An Antioxidant Quinone–Dopamine Hybrid Which Induces Sustained Brain Dopamine Elevation // Antioxidants – **2025**. – Т. 14. – №12. – С. 1416.

8. Shevchenko V. P., Nagaev I. Yu., Shevchenko K. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F., **Adaeva O. I.**, Demchuk D. V., Semenov V. V. / Introduction of deuterium into 2,3-dimethoxy-5-methyl-p-benzoquinone analogues containing serotonin and dopamine // Russ. Chem. Bull. – **2026**. – T. 75. – № 2. – C. 653 – 660.
9. **Adaeva O. I.**, Demchuk D. V., Kulikova O.I., Semenov V. V. / Ring opening in dihydrocoumarin derivatives as a convenient approach to the N-acylation of L-carnosine with arylpropanoic acids // Russ. Chem. Bull. – **2026**. – T. 75. – № 4. – C. 1246 – 1253.
10. **Adaeva O. I.**, Demchuk D. V., Shevchenko O. G., Semenov V. V. / Apiol from Parsley Seeds as a Source for the Synthesis of Coenzyme Q₀ Propanoic Acid Conjugates with Amines Featuring Antioxidant Activity // ACS Omega – **2026**. – T. 11. – № 18. – C. 26195 – 26205.
11. **Adaeva O. I.**, Demchuk D. V., Semenova M.N., Semenov V.V. / Scalable Synthesis of Seven-Membered 3,4-Fused Tricyclic Indole Scaffolds Enabling Conformationally Fixed Aminobenzosuberene Analogues // J. Org. Chem. – **2026**. – T. 91. – № 22. – C. 7464 – 7470.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AAPH — 2,2'-азобис(2-метилпроп-амидин) дигидрохлорид	ESI — ионизация электрораспылением
Boc — <i>tert</i> -бутоксикарбонильная группа	ESI-TOF — ионизация электро- распылением с времяпролётным масс- анализатором
CA4 / CA-4 — комбретастатин A-4	EtOAc — этилацетат
CAN — церий(IV)аммоний нитрат	FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration)
CC₅₀ — концентрация, вызывающая 50%- ный цитотоксический эффект	GI₅₀ — концентрация, ингибирующая рост клеток на 50%
CDI — 1,1'-карбонилдиимидазол	HRMS — масс-спектрометрия высокого разрешения
CoQ₀ — CoQ ₀ (2,3,5-триметил-1,4- бензохинон)	HVA — гомованилиновая кислота
CoQ₁₀ — коэнзим Q ₁₀ (убихинон)	IBX — 2-иодоксибензойная кислота
COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 года (COronaVIrus Disease 2019)	IC₅₀ — концентрация, вызывающая 50%- ное ингибирование
DA — дофамин	IDO1 — индоламин-2,3-диоксигеназа 1
DCE — 1,2-дихлорэтан	IEDDA — реакция Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями (Inverse-Electron-Demand Diels–Alder)
DCFH-DA — 2',7'-дихлородигидро- флуоресцеин диацетат	KGP156 — условное обозначение соединения KGP156
DCF — 2',7'-дихлорфлуоресцеин	L-DOPA — L-3,4-дигидрокси- фенилаланин
DIPEA — N,N-диизопропилэтиламин	MCPBA — 3-хлорпероксибензойная кислота
DMA — N,N-диметилацетамид	MeCN — ацетонитрил
DMAP — 4-(диметиламино)пиридин	MeOH — метанол
DMF — N,N-диметилформамид	MitoQ — митохинон 12
DMF–DMA — N,N-диметилформамида диметилацеталь	
DMSO — диметилсульфоксид	
DMSO-d₆ — дейтерированный диметилсульфоксид	
DOPAC — 3,4-дигидрокси-фенилуксусная кислота	
DPPA — дифенилфосфорилазид	
EC — эффективная концентрация	
EDC — 1-этил-3-(3-диметиламино- пропил)карбодиимид	

MQPD — условное обозначение амида метоксихинонпропановой кислоты с дофаминовым фрагментом	TMSI — триметилсилилиодид
3-MT — 3-метокситирамин	TNF-α — фактор некроза опухоли α
NBS — N-бромсукцинимид	VERU-111 — условное обозначение сабизабулина
NA — норадреналин	АФК — активные формы кислорода
PIDA — диацетат иодозобензола	БП — болезнь Паркинсона
R_f — коэффициент удерживания	ГАМК — γ -аминомасляная кислота
SD — стандартное отклонение (Standard Deviation)	ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
SEM — 2-(триметилсилил)-этоксиметильная группа	ДФПГ — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
TBAF — тетра-н-бутиламмоний фторид	ЛДГ — лактатдегидрогеназа
TBS — трет-бутилдиметилсилильная группа	МТ — микротрубочки
TFA — трифторуксусная кислота	МТТ — 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид
THF — тетрагидрофуран	ОС — окислительный стресс
TMS — триметилсилильная группа	ЦНС — центральная нервная система
	IL-1 — интерлейкин-1
	IL-6 — интерлейкин-6

Клеточные линии и биологические модели

A549 — линия клеток человека, полученная из карциномы легкого (аденокарциномы)
MCF7A — клеточная линия рака молочной железы человека (конкретный субклон/вариант MCF-7, культивируемый в лаборатории)
HT29 — клеточная линия колоректальной аденокарциномы человека
H1299 — клеточная линия немелкоклеточного рака лёгкого человека
Vero — клеточная линия почки африканской зелёной мартышки
SH-SY5Y — клеточная линия нейробластомы человека, модель нейрональных клеток
C57BL/6 — линия лабораторных мышей, использованная как животная модель
зародыши морского ежа — модель для оценки антимиотической/антипролиферативной активности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reshi Z. A., Ahmad W., Lukatkin A. S., Javed S. B. From Nature to Lab: A Review of Secondary Metabolite Biosynthetic Pathways, Environmental Influences, and In Vitro Approaches // *Metabolites*. – 2023. – Т. 13, № 8. – С. 895.
2. Bentinger M., Brismar K., Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q // *Mitochondrion*. – 2007. – Т. 7. – С. 41-50.
3. Spindler M., Beal M. F., Henchcliffe C. Coenzyme Q₁₀ effects in neurodegenerative disease // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2009. – Т. 5. – С. 597-610.
4. Uttara B., Singh A. V., Zamboni P., Mahajan R. T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options // *Curr. Neuropharmacol.* – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 65-74.
5. Olufunmilayo E. O., Gerke-Duncan M. B., Holsinger R. M. D. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders // *Antioxidants*. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 517.
6. Dugger B. N., Dickson D. W. Pathology of Neurodegenerative Diseases // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2017. – Т. 9, № 7. – С. a028035.
7. Fereshtehnejad S. M., Lökk J. Healthcare Complexities in Neurodegenerative Proteinopathies: A Narrative Review // *Healthcare*. – 2025. – Т. 13, № 15. – С. 1873.
8. Irwin D. J., Lee V. M., Trojanowski J. Q. Parkinson's disease dementia: convergence of alpha-synuclein, tau and amyloid-beta pathologies // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2013. – Т. 14, № 9. – С. 626-636.
9. Strijks E., Kremer H. P., Horstink M. W. Q₁₀ therapy in patients with idiopathic Parkinson's disease // *Mol. Aspects Med.* – 1997. – Т. 18 Suppl. – С. 237-240.
10. Rizvi S. Z. H., Palimar V., Gupta C., Andrade L. S. Spectrum of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease — a Review // *Ann. Clin. Exp. Neurol.* – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 72-80.
11. Hussein A., Guevara C. A., Del Valle P. [и др.]. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: The Neurobiology of Early Psychiatric and Cognitive Dysfunction // *Neuroscientist*. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 97-116.
12. Beal M. F., Matthews R. T., Tieleman A., Shults C. W. Coenzyme Q₁₀ attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice // *Brain Res.* – 1998. – Т. 783, № 1. – С. 109-114.
13. Horvath T. L., Diano S., Leranth C. [и др.]. Coenzyme Q induces nigral mitochondrial uncoupling and prevents dopamine cell loss in a primate model of Parkinson's disease // *Endocrinology*. – 2003. – Т. 144, № 7. – С. 2757-2760.

14. Cleren C., Yang L., Lorenzo B. [и др.]. Therapeutic effects of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) and reduced CoQ₁₀ in the MPTP model of Parkinsonism // *J. Neurochem.* – 2008. – Т. 104, № 6. – С. 1613-1621.
15. Shults C. W., Oakes D., Kieburtz K. [и др.]. Effects of coenzyme Q₁₀ in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline // *Arch. Neurol.* – 2002. – Т. 59, № 10. – С. 1541-1550.
16. Mantle D., Dybring A. Bioavailability of Coenzyme Q₁₀: An Overview of the Absorption Process and Subsequent Metabolism // *Antioxidants.* – 2020. – Т. 9, № 5. – С. 386.
17. Yi B., Zeng J., Li J. [и др.]. Idebenone: Clinical Potential Beyond Neurological Diseases // *Drug Des., Dev. Ther.* – 2025. – Т. 19. – С. 7929-7946.
18. Mordente A., Martorana G. E., Minotti G., Giardina B. Antioxidant properties of 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone (idebenone) // *Chem. Res. Toxicol.* – 1998. – Т. 11, № 1. – С. 54-63.
19. Catarino C. B., von Livonius B., Priglinger C. [и др.]. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy // *J. Neuroophthalmol.* – 2020. – Т. 40, № 4. – С. 558-565.
20. Yu-Wai-Man P., Carelli V., Newman N. J. [и др.]. Therapeutic benefit of idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy: The LEROS nonrandomized controlled trial // *Cell Rep. Med.* – 2024. – Т. 5, № 3. – С. 101437.
21. Bergamasco B., Villardita C., Coppi R. Effects of idebenone in elderly subjects with cognitive decline. Results of a multicentre clinical trial // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 1992. – Т. 15, № 3. – С. 279-286.
22. Wang H., Wang X., Wang W., Feng D. Effects of idebenone on cognitive function and serum biomarkers in patients with amnesic mild cognitive impairment // *Eur. J. Med. Res.* – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 600.
23. Tsoukala A., Bjørsvik H.-R. Synthetic Route Discovery and Introductory Optimization of a Novel Process to Idebenone // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 673-680.
24. Abdella M., Lahiri C., Abdullah I., Anwar A. Antibacterial Evaluation of Gallic Acid and its Derivatives against a Panel of Multi-drug Resistant Bacteria // *Med. Chem.* – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 130-139.
25. Chida A. S., Vani P. V. S. N., Chandrasekharam M. [и др.]. Synthesis of 2,3-Dimethoxy-5-Methyl-1,4-Benzoquinone: A Key Fragment in Coenzyme-Q Series // *Synth. Commun.* – 2001. – Т. 31, № 5. – С. 657-660.
26. Sulaimon L. A., Afolabi L. O., Adisa R. A. [и др.]. Pharmacological significance of MitoQ in ameliorating mitochondria-related diseases // *Adv. Redox Res.* – 2022. – Т. 5. – С. 100037.

27. Peng X., Zhang M., Zhao J. Method for preparing mitoquinone by oxidation. *Патент* CN118994239 A, 2024.
28. Duveau D. Y., Arce P. M., Schoenfeld R. A. [и др.]. Synthesis and characterization of mitoQ and idebenone analogues as mediators of oxygen consumption in mitochondria // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Т. 18, № 17. – С. 6429-6441.
29. Bernini R., Mincione E., Barontini M. [и др.]. Convenient oxidation of alkylated phenols and methoxytoluenes to antifungal 1,4-benzoquinones with hydrogen peroxide (H₂O₂)/methyltrioxorhenium (CH₃ReO₃) catalytic system in neutral ionic liquid // *Tetrahedron.* – 2006. – Т. 62, № 33. – С. 7733-7737.
30. Wang J., Li S., Yang T., Yang J. Synthesis and antioxidant activities of Coenzyme Q analogues // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Т. 86. – С. 710-713.
31. Titov I. Y., Sagamanova I. K., Gritsenko R. T. [и др.]. Application of plant allylpolyalkoxybenzenes in synthesis of antimitotic phenstatin analogues // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 1578-1581.
32. Yildirim H., Yildiz M., Bayrak N. [и др.]. Natural-product-inspired design and synthesis of thiolated coenzyme Q analogs as promising agents against Gram-positive bacterial strains: insights into structure-activity relationship, activity profile, mode of action, and molecular docking // *RSC Adv.* – 2022. – Т. 12, № 32. – С. 20507-20518.
33. Ding Y., Tang F., Xue X. [и др.]. Rational design, synthesis and biological evaluation of ubiquinone derivatives as IDO1 inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2019. – Т. 89. – С. 102870.
34. Mbongue J. C., Nicholas D. A., Torrez T. W. [и др.]. The Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Immune Suppression and Autoimmunity // *Vaccines.* – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 703-729.
35. Liu M., Wang X., Wang L. [и др.]. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside // *J. Hematol. Oncol.* – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 100.
36. Chen J., Ahn S., Wang J. [и др.]. Discovery of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazole (ABI-III) analogues targeting tubulin polymerization as antiproliferative agents // *J. Med. Chem.* – 2012. – Т. 55, № 16. – С. 7285-7289.
37. Markowski M. C., Tutrone R., Pieczonka C. [и др.]. A Phase Ib/II Study of Sabizabulin, a Novel Oral Cytoskeleton Disruptor, in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Progression on an Androgen Receptor-targeting Agent // *Clin. Cancer Res.* – 2022. – Т. 28, № 13. – С. 2789-2795.
38. Barnette K. G., Gordon M. S., Rodriguez D. [и др.]. Oral Sabizabulin for High-Risk, Hospitalized Adults with Covid-19: Interim Analysis // *NEJM Evid.* – 2022. – Т. 1, № 9. – С. 00145.

39. Kashyap V. K., Wang Q., Setua S. [и др.]. Therapeutic efficacy of a novel betaIII/betaIV-tubulin inhibitor (VERU-111) in pancreatic cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2019. – Т. 38, № 1. – С. 29.
40. Deng S., Krutilina R. I., Wang Q. [и др.]. An Orally Available Tubulin Inhibitor, VERU-111, Suppresses Triple-Negative Breast Cancer Tumor Growth and Metastasis and Bypasses Taxane Resistance // *Mol. Cancer Ther.* – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 348-363.
41. Kashyap V. K., Dan N., Chauhan N. [и др.]. VERU-111 suppresses tumor growth and metastatic phenotypes of cervical cancer cells through the activation of p53 signaling pathway // *Cancer Lett.* – 2020. – Т. 470. – С. 64-74.
42. Mahmud F., Deng S., Chen H. [и др.]. Orally available tubulin inhibitor VERU-111 enhances antitumor efficacy in paclitaxel-resistant lung cancer // *Cancer Lett.* – 2020. – Т. 495. – С. 76-88.
43. Waddell S., Zhao G., Liu Z. [и др.]. VERU-111, an orally available tubulin inhibitor, suppresses ovarian tumor growth and metastasis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2025. – Т. 392, № 1. – С. 100006.
44. Cui H., Wang Q., Miller D. D., Li W. The Tubulin Inhibitor VERU-111 in Combination With Vemurafenib Provides an Effective Treatment of Vemurafenib-Resistant A375 Melanoma // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Т. 12. – С. 637098.
45. Krutilina R. I., Hartman K. L., Oluwalana D. [и др.]. Sabizabulin, a Potent Orally Bioavailable Colchicine Binding Site Agent, Suppresses HER2+ Breast Cancer and Metastasis // *Cancers.* – 2022. – Т. 14, № 21. – С. 5336.
46. Zarubaev V. V., Esaulkova Y. L., Belyaevskaya S. V. [и др.]. The effect of microtubule destabilizing compounds on the infection of Vero cells with the SARS-CoV-2 coronavirus // *Russ. Chem. Bull.* – 2025. – Т. 73, № 12. – С. 3740-3755.
47. Zagaliotis P., Petrou A., Mystridis G. A. [и др.]. Developing New Treatments for COVID-19 through Dual-Action Antiviral/Anti-Inflammatory Small Molecules and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Т. 23, № 14. – С. 8006.
48. Sixt T., Moretto F., Esteve C. [и др.]. Healing Treatments in COVID-19 Patients: A Narrative Review // *J. Clin. Med.* – 2023. – Т. 12, № 14. – С. 4672.
49. Du W., Li X., Song C. Deuterated heterocyclic ketone compound and application thereof. *Патент* CN115504964A, 2022.
50. Wang Q., Arnst K. E., Wang Y. [и др.]. Structure-Guided Design, Synthesis, and Biological Evaluation of (2-(1*H*-Indol-3-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl) Methanone (ABI-231) Analogues Targeting the Colchicine Binding Site in Tubulin // *J. Med. Chem.* – 2019. – Т. 62, № 14. – С. 6734-6750.

51. Peng X., Chen W., Chen J. A kind of preparation method of Sabizabulin. *Патент* CN117143081, 2022.
52. Ashrafi S., Alam S., Sultana A. [и др.]. Papaverine: A Miraculous Alkaloid from Opium and Its Multimedical Application // *Molecules*. – 2023. – Т. 28, № 7. – С. 3149.
53. Kaneda T., Shimizu K., Nakajyo S., Urakawa N. The difference in the inhibitory mechanisms of papaverine on vascular and intestinal smooth muscles // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Т. 355, № 2-3. – С. 149-157.
54. Galat A. Synthesis of Papaverine and Some Related Compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – Т. 73, № 8. – С. 3654-3656.
55. Galat A. The Reaction of Phenylpyruvic Acid and Related Compounds with Ammonia // *J. Am. Chem. Soc.* – 1950. – Т. 72, № 10. – С. 4436-4439.
56. Kropp W., Decker H. Über Benzyl-phenacetursäure-Derivate // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1909. – Т. 42, № 1. – С. 1184-1192.
57. Sharma A., Verma S. C., Saxena N. [и др.]. Microwave- and ultrasound-assisted extraction of vanillin and its quantification by high-performance liquid chromatography in *Vanilla planifolia* // *J. Sep. Sci.* – 2006. – Т. 29, № 5. – С. 613-619.
58. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2019. – Т. 65, № 3. – С. 229-238.
59. Khokhlov A. L., Rybachkova Y. V. Trimebutine: a review of clinical data in terms of efficacy and safety // *Patient-Oriented Med. Pharm.* – 2025. – Т. 3, № 2. – С. 6-15.
60. Kim J. Y., An G.-I., Chun K.-S., Rhee H. A short Synthesis of Trimebutine, 2-Dimethylamino-2-phenylbutyl3,4,5-trimethylbenzoate // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2005. – Т. 26, № 2. – С. 340-342.
61. Overman L. E., Flippin L. A. Facile aminolysis of epoxides with diethylaluminum amides // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – Т. 22, № 3. – С. 195-198.
62. Goulas V., Stylos E., Chatziathanasiadou M. V. [и др.]. Functional Components of Carob Fruit: Linking the Chemical and Biological Space // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Т. 17, № 11.
63. Hurley J. D., Eshelman F. N. Trimethobenzamide HCl in the treatment of nausea and vomiting associated with antineoplastic chemotherapy // *J. Clin. Pharmacol.* – 1980. – Т. 20, № 5-6. – С. 352-356.
64. Dundee J. W., Halliday F., Nicholl R. M., Moore J. Studies of drugs given before anaesthesia. X. Two non-phenothiazine anti-emetics-cyclizine and trimethobenzamide // *Br. J. Anaesth.* – 1966. – Т. 38, № 1. – С. 50-57.
65. Neelakandan K., Manikandan H., Santosha N., Prabhakaran B. An Improved Process for Trimethobenzamide Hydrochloride // *Org. Process Res. Dev.* – 2013. – Т. 17, № 7. – С. 981-984.

66. Darrell J. H., Garrod L. P., Waterworth P. M. Trimethoprim: laboratory and clinical studies // J. Clin. Pathol. – 1968. – T. 21, № 2. – С. 202-209.
67. Manna M. S., Tamer Y. T., Gaszek I. [и др.]. A trimethoprim derivative impedes antibiotic resistance evolution // Nat. Commun. – 2021. – T. 12, № 1. – С. 2949.
68. Falagas M. E., Kontogiannis D. S., Sargianou M., Kakoullis S. A. In vitro antimicrobial activity and clinical use of trimethoprim-sulfamethoxazole for infections due to KPC-producing Gram-negative pathogens: a review // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2025. – T. 44, № 11. – С. 2559-2568.
69. Amyes S. G., Doherty C. J., Wonnacott S. Trimethoprim and co-trimoxazole: a comparison of their use in respiratory tract infections // Scand. J. Infect. Dis. – 1986. – T. 18, № 6. – С. 561-566.
70. Liebenow W., Prikryl J. Process for the production of 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidine. Патент US4125721A, 1978.
71. Vassao D. G., Gang D. R., Koeduka T. [и др.]. Chavicol formation in sweet basil (*Ocimum basilicum*): cleavage of an esterified C9 hydroxyl group with NAD(P)H-dependent reduction // Org. Biomol. Chem. – 2006. – T. 4, № 14. – С. 2733-2744.
72. Koeduka T., Fridman E., Gang D. R. [и др.]. Eugenol and isoeugenol, characteristic aromatic constituents of spices, are biosynthesized via reduction of a coniferyl alcohol ester // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2006. – T. 103, № 26. – С. 10128-10133.
73. Ikezawa N., Tanaka M., Nagayoshi M. [и др.]. Molecular cloning and characterization of CYP719, a methylenedioxy bridge-forming enzyme that belongs to a novel P450 family, from cultured *Coptis japonica* cells // J. Biol. Chem. – 2003. – T. 278, № 40. – С. 38557-38565.
74. Marques J. V., Kim K. W., Lee C. [и др.]. Next generation sequencing in predicting gene function in podophyllotoxin biosynthesis // J. Biol. Chem. – 2013. – T. 288, № 1. – С. 466-479.
75. Yahyaa M., Berim A., Nawade B. [и др.]. Biosynthesis of methyleugenol and methylisoeugenol in *Daucus carota* leaves: Characterization of eugenol/isoeugenol synthase and O-Methyltransferase // Phytochemistry. – 2019. – T. 159. – С. 179-189.
76. Pino J. A., Rosado A., Correa M. T., Fuentes V. Chemical Composition of the Essential Oil of *Artemisia dracunculus* L. from Cuba // J. Essent. Oil Res. – 1996. – T. 8, № 5. – С. 563-564.
77. Zawislak G., Dzida K. Composition of essential oils and content of macronutrients in herbage of tarragon (*Artemisia dracunculus* L.) grown in south-eastern Poland // J. Elem. – 2012. – T. 17, № 4. – С. 721-729.
78. Mansour el S. S., Maatooq G. T., Khalil A. T. [и др.]. Essential oil of *Daucus glaber* Forssk // Z. Naturforsch. C. – 2004. – T. 59, № 5-6. – С. 373-378.

79. Marzouki H., Khaldi A., Falconieri D. [и др.]. Essential Oils of *Daucus carota* subsp. *carota* of Tunisia Obtained by Supercritical Carbon Dioxide Extraction // Nat. Prod. Commun. – 2010. – Т. 5, № 12. – С. 1955-1958.
80. Semenov V. V., Rusak V. V., Chartov E. M. [и др.]. Polyalkoxybenzenes from plant raw materials 1. Isolation of polyalkoxybenzenes from CO₂ extracts of *Umbelliferae* plant seeds // Russ. Chem. Bull. – 2008. – Т. 56, № 12. – С. 2448-2455.
81. Rusanov D. A., Samet A. V., Rusak V. V., Semenov V. V. Synthesis of functionalized 1-methylchromeno[3,4-b]pyrrol-4(3H)-ones via the Barton–Zard reaction starting from pseudonitrosites // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – Т. 57, № 9. – С. 944-948.
82. Semenov V. V., Kiselyov A. S., Titov I. Y. [и др.]. Synthesis of antimitotic polyalkoxyphenyl derivatives of combretastatin using plant allylpolyalkoxybenzenes // J. Nat. Prod. – 2010. – Т. 73, № 11. – С. 1796-1802.
83. Semenova M. N., Demchuk D. V., Tsyganov D. V. [и др.]. Sea Urchin Embryo Model As a Reliable in Vivo Phenotypic Screen to Characterize Selective Antimitotic Molecules. Comparative evaluation of Combretapyrazoles, -isoxazoles, -1,2,3-triazoles, and -pyrroles as Tubulin-Binding Agents // ACS Comb. Sci. – 2018. – Т. 20, № 12. – С. 700-721.
84. Demchuk D. V., Samet A. V., Chernysheva N. B. [и др.]. Synthesis and antiproliferative activity of conformationally restricted 1,2,3-triazole analogues of combretastatins in the sea urchin embryo model and against human cancer cell lines // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 738-755.
85. Semenova M. N., Kiselyov A. S., Tsyganov D. V. [и др.]. Polyalkoxybenzenes from plants. 5. Parsley seed extract in synthesis of azapodophyllotoxins featuring strong tubulin destabilizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays // J. Med. Chem. – 2011. – Т. 54, № 20. – С. 7138-7149.
86. Chernysheva N. B., Tsyganov D. V., Philchenkov A. A. [и др.]. Synthesis and comparative evaluation of 4-oxa- and 4-aza-podophyllotoxins as antiproliferative microtubule destabilizing agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Т. 22, № 7. – С. 2590-2593.
87. Titov I. Y., Sagamanova I. K., Gritsenko R. T. [и др.]. Application of plant allylpolyalkoxybenzenes in synthesis of antimitotic phenstatin analogues // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 1578-1581.
88. Semenov V. V., Tsyganov D. V., Semenova M. N. [и др.]. Efficient Synthesis of Glaziovianin A Isoflavone Series from Dill and Parsley Extracts and Their in Vitro/in Vivo Antimitotic Activity // J. Nat. Prod. – 2016. – Т. 79, № 5. – С. 1429-1438.

89. Tsyganov D. V., Chernysheva N. B., Salamandra L. K. [и др.]. Synthesis of Polyalkoxy-3-(4-Methoxyphenyl)Coumarins with Antimitotic Activity from Plant Allylpolyalkoxybenzenes // *Mendeleev Commun.* – 2013. – Т. 23, № 3. – С. 147-149.
90. Tsyganov D. V., Krayushkin M. M., Konyushkin L. D. [и др.]. Facile Synthesis of Natural Alkoxynaphthalene Analogues from Plant Alkoxybenzenes // *J. Nat. Prod.* – 2016. – Т. 79, № 4. – С. 923-928.
91. Hofmann A. Historical view on ergot alkaloids // *Pharmacology.* – 1978. – Т. 16 Suppl 1. – С. 1-11.
92. Tfelt-Hansen P. C., Koehler P. J. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward // *Cephalalgia.* – 2008. – Т. 28, № 8. – С. 877-886.
93. Eadie M. J. Ergot of rye-the first specific for migraine // *J. Clin. Neurosci.* – 2004. – Т. 11, № 1. – С. 4-7.
94. Whealy M., Becker W. J. The 5-HT(1B) and 5-HT(1D) agonists in acute migraine therapy: Ergotamine, dihydroergotamine, and the triptans // *Handb. Clin. Neurol.* – 2024. – Т. 199. – С. 17-42.
95. Fluckiger E., Wagner H. R. 2-Br- α -Ergokryptin: Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte. // *Experientia.* – 1968. – Т. 24, № 11. – С. 1130-1131.
96. Chang A., Shin S. H., Pang S. C. Dopamine D2 receptor mediates both inhibitory and stimulatory actions on prolactin release // *Endocrine.* – 1997. – Т. 7, № 2. – С. 177-182.
97. Michael Besser G., Pfeiffer R. F., Thorner M. O. Anniversary review: 50 years since the discovery of bromocriptine // *Eur. J. Endocrinol.* – 2018. – Т. 179, № 2. – С. R69-R75.
98. Seeman P., Van Tol H. H. M. Dopamine receptor pharmacology // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1994. – Т. 15, № 7. – С. 264-270.
99. Campbell A. P., Smrcka A. V. Targeting G protein-coupled receptor signalling by blocking G proteins // *Nat. Rev. Drug Discovery.* – 2018. – Т. 17, № 11. – С. 789-803.
100. Albert P. R., Neve K. A., Bunzow J. R., Civelli O. Coupling of a cloned rat dopamine-D2 receptor to inhibition of adenylyl cyclase and prolactin secretion // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Т. 265, № 4. – С. 2098-2104.
101. De Keyser J., De Backer J. P., Wilczak N., Herroelen L. Dopamine agonists used in the treatment of Parkinson's disease and their selectivity for the D1, D2, and D3 dopamine receptors in human striatum // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1995. – Т. 19, № 7. – С. 1147-1154.
102. Perachon S., Schwartz J. C., Sokoloff P. Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D1, D2 and D3 receptors // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Т. 366, № 2-3. – С. 293-300.

103. Hofmann A., Fluckiger E., Troxler F. 2-Bromo- α -ergocryptine. *Патент* US3752814A, 1973.
104. Megyeri G., Keve T., Galambos J. [и др.] Process for the preparation of 2-bromo- α -ergocryptine. *Патент* HungaryUS4697017A, 1987.
105. Rolland R., de Goeij W., Nappi C. [и др.]. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition // *Br. Med. J.* – 1991. – Т. 302, № 6789. – С. 1367-1371.
106. Rains C. P., Bryson H. M., Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation // *Drugs.* – 1995. – Т. 49, № 2. – С. 255-279.
107. Ferrari C., Barbieri C., Caldara R. [и др.]. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – Т. 63, № 4. – С. 941-945.
108. dos Santos Nunes V., El Dib R., Boguszewski C. L., Nogueira C. R. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis // *Pituitary.* – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 259-265.
109. Salvati P., Caravaggi A. M., Temperilli A. [и др.] Dimethylaminoalkyl-3-(ergoline-8' β carbonyl)-ureas. *Патент* US4526892A, 1985.
110. Brambilla E. Synthèse et activité inhibitrice sur la nidation d'une nouvelle classe de dérivés de l'ergoline // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – Т. 24, № 4. – С. 421-426.
111. Candiani I., Cabri W., Zarini F. [и др.]. The Ligand Effect in Copper(I)-Catalyzed Chemoselective Amide Carbamoylation in Cabergoline Synthesis // *Synlett.* – 1995. – Т. 1995, № 6. – С. 605-606.
112. Ashford S. W., Henegar K. E., Anderson A. M., Wuts P. G. A practical synthesis of cabergoline // *J. Org. Chem.* – 2002. – Т. 67, № 20. – С. 7147-7150.
113. Jacobs W. A., Craig L. C. The Ergot Alkaloids // *J. Biol. Chem.* – 1936. – Т. 115, № 1. – С. 227-238.
114. Sauer G. Process for the preparation of dihydrolysergic acid esters. *Патент* EP0095091A2, 1983.
115. Marzoni G., Garbrecht W. L., Fludzinski P., Cohen M. L. 6-Methylergoline-8-carboxylic acid esters as serotonin antagonists: N1-substituent effects on 5HT₂ receptor affinity // *J. Med. Chem.* – 1987. – Т. 30, № 10. – С. 1823-1826.
116. Crider A. M., Grubb R., Bachmann K. A., Rawat A. K. Convenient synthesis of 6-nor-9,10-dihydrolysergic acid methyl ester // *J. Pharm. Sci.* – 1981. – Т. 70, № 12. – С. 1319-1321.

117. Waggener J., Požes A., Požgan F. Synthesis of European pharmacopoeial impurities A, B, C, and D of cabergoline // RSC Adv. – 2013. – T. 3, № 45. – C. 23146-23156.
118. Cragg G. M., Boyd M. R., Cardellina J. H., 2nd [и др.]. Ethnobotany and drug discovery: the experience of the US National Cancer Institute // Ciba Found. Symp. – 1994. – T. 185. – C. 178-190.
119. Wall M. E., Wani M. C., Cook C. E. [и др.]. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata* // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – T. 88, № 16. – C. 3888-3890.
120. Rajalakshmi S., Sarma D. S. Rapid repair of hepatic DNA damage induced by camptothecin in the intact rat // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1973. – T. 53, № 4. – C. 1268-1272.
121. Pommier Y., Pourquier P., Fan Y., Strumberg D. Mechanism of action of eukaryotic DNA topoisomerase I and drugs targeted to the enzyme // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – T. 1400, № 1-3. – C. 83-105.
122. Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges // ACS Chem. Biol. – 2013. – T. 8, № 1. – C. 82-95.
123. Staker B. L., Hjerrild K., Feese M. D. [и др.]. The mechanism of topoisomerase I poisoning by a camptothecin analog // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2002. – T. 99, № 24. – C. 15387-15392.
124. Pommier Y. DNA topoisomerase I inhibitors: chemistry, biology, and interfacial inhibition // Chem. Rev. – 2009. – T. 109, № 7. – C. 2894-2902.
125. Hertzberg R. P., Caranfa M. J., Hecht S. M. On the mechanism of topoisomerase I inhibition by camptothecin: evidence for binding to an enzyme-DNA complex // Biochemistry. – 1989. – T. 28, № 11. – C. 4629-4638.
126. Mi Z., Burke T. G. Marked interspecies variations concerning the interactions of camptothecin with serum albumins: a frequency-domain fluorescence spectroscopic study // Biochemistry. – 1994. – T. 33, № 42. – C. 12540-12545.
127. Eckardt J. R., von Pawel J., Pujol J. L. [и др.]. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – T. 25, № 15. – C. 2086-2092.
128. Nagourney R. A., Sommers B. L., Harper S. M. [и др.]. Ex vivo analysis of topotecan: advancing the application of laboratory-based clinical therapeutics // Br. J. Cancer. – 2003. – T. 89, № 9. – C. 1789-1795.
129. Bracher F., Tremmel T. From Lead to Drug Utilizing a Mannich Reaction: The Topotecan Story // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2017. – T. 350, № 7. – C. e1600236.

130. Kciuk M., Marciniak B., Kontek R. Irinotecan-Still an Important Player in Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Overview // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Т. 21, № 14. – С. 4919.
131. Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment // *Pharmacol. Res.* – 2019. – Т. 148. – С. 104398.
132. Mi Z., Malak H., Burke T. G. Reduced albumin binding promotes the stability and activity of topotecan in human blood // *Biochemistry.* – 1995. – Т. 34, № 42. – С. 13722-13728.
133. Kingsbury W. D., Boehm J. C., Jakas D. R. [и др.]. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl)camptothecin analogues: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity // *J. Med. Chem.* – 1991. – Т. 34, № 1. – С. 98-107.
134. Wood J. L., Fortunak J. M., Mastrocola A. R. [и др.]. An Efficient Conversion of Camptothecin to 10-Hydroxycamptothecin // *J. Org. Chem.* – 1995. – Т. 60, № 17. – С. 5739-5740.
135. Назаренко А. Б., Ивченко А. Н., Федоров В. Е. Способ получения топотекана. *Патент RU2447076C1*, 2010.
136. Hu T.-C., Harn P.-J. Process for making topotecan *Патент US7977483B2*, 2009.
137. Armstrong D. K., Spriggs D., Levin J. [и др.]. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis // *Oncologist.* – 2005. – Т. 10, № 9. – С. 686-694.
138. Macdonald J. S., Benedetti J. K., Modiano M., Alberts D. S. Phase II evaluation of topotecan in patients with advanced colorectal cancer. A Southwest Oncology Group trial (SWOG 9241) // *Invest. New Drugs.* – 1997. – Т. 15, № 4. – С. 357-359.
139. Creemers G. J., Wanders J., Gamucci T. [и др.]. Topotecan in colorectal cancer: a phase II study of the EORTC early clinical trials group // *Ann. Oncol.* – 1995. – Т. 6, № 8. – С. 844-846.
140. Ramesh M., Ahlawat P., Srinivas N. R. Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives // *Biomed. Chromatogr.* – 2010. – Т. 24, № 1. – С. 104-123.
141. Douillard J. Y., Cunningham D., Roth A. D. [и др.]. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial // *Lancet.* – 2000. – Т. 355, № 9209. – С. 1041-1047.
142. Rothenberg M. L. Irinotecan (CPT-11): recent developments and future directions--colorectal cancer and beyond // *Oncologist.* – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 66-80.
143. Sawada S., Okajima S., Aiyama R. [и др.]. Synthesis and antitumor activity of 20(S)-camptothecin derivatives: carbamate-linked, water-soluble derivatives of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – Т. 39, № 6. – С. 1446-1450.

144. Wu C.-S., Li R., Wang Q.-Q., Yang L. Fe-Catalyzed decarbonylative alkylation–peroxidation of alkenes with aliphatic aldehydes and hydroperoxide under mild conditions // *Green Chem.* – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 269-274.
145. Proctor R. S. J., Phipps R. J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Т. 58, № 39. – С. 13666-13699.
146. Yu X., Yang S., Yan N. [и др.]. Light-induced isomerization of quinoline-N-oxide derivatives through Zn-catalysis: a photochemical approach for synthesizing 2-quinolinone derivatives // *Green Chem.* – 2024. – Т. 26, № 21. – С. 10818-10823.
147. Albini A., Bettinetti G. F., Minoli G. 1,3-Oxazepines Via Photoisomerization of Heteroaromatic N-Oxides: 3,1-Benzoxazepine // *Org. Synth.* – 1983. – Т. 61. – С. 98.
148. Kaneko C., Hasegawa H., Tanaka S. [и др.]. Photochemical Reaction of 2-Cyanoquinoline 1-Oxides in an Acidic Alcohol. Synthesis of 6-Alkoxy-2-Cyanoquinolines // *Chem. Lett.* – 1974. – Т. 3, № 2. – С. 133-136.
149. Забудкин В., Матвиенко В. Способ получения иринотекана. *Патент* RU2648989C2, 2014.
150. Palle V. R. A., Nariyam S. M., Matti L., Vinjamuri R. R. S. Process for preparing irinotecan. *Патент* US20070208050A1, 2007.
151. Li L., Li L., Yang C. Belotecan preparation method. *Патент* CN104045647A, 2014.
152. Comins D. L., Nolan J. M. A practical six-step synthesis of (S)-camptothecin // *Org. Lett.* – 2001. – Т. 3, № 26. – С. 4255-4257.
153. Li K., Ou J., Gao S. Total Synthesis of Camptothecin and Related Natural Products by a Flexible Strategy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2016. – Т. 55, № 47. – С. 14778-14783.
154. Dalpiaz A., Cacciari B., Vicentini C. B. [и др.]. A novel conjugated agent between dopamine and an A_{2A} adenosine receptor antagonist as a potential anti-Parkinson multitarget approach // *Mol. Pharm.* – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 591-604.
155. Cassano T., Lopalco A., de Candia M. [и др.]. Oxazepam-Dopamine Conjugates Increase Dopamine Delivery into Striatum of Intact Rats // *Mol. Pharm.* – 2017. – Т. 14, № 9. – С. 3178-3187.
156. Okamoto K., Watanabe M., Kawada M. [и др.]. Synthesis of quinones having carboxy- and hydroxy-alkyl side chains, and their effects on rat-liver lysosomal membrane // *Chem. Pharm. Bull.* – 1982. – Т. 30, № 8. – С. 2797-2819.
157. Feng Z., Nadikudi M., Woolley K. L. [и др.]. Bioactivity Profiles of Cytoprotective Short-Chain Quinones // *Molecules.* – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 1382.

158. Zhang H. M., Huang L., Li Z. H. [и др.]. Newly Isolated Aromatic Compounds from *Ailanthus altissima* and Their Anti-inflammatory Activity // *ACS Omega*. – 2025. – Т. 10, № 22. – C. 22984-22993.
159. Reyes R. E., González A. G. Structure of pinnarin and furopinnarin, two new coumarins from the roots of *Ruta pinnata* // *Phytochemistry*. – 1970. – Т. 9, № 4. – C. 833-840.
160. Maes D., Vervisch S., Debenedetti S. [и др.]. Synthesis and structural revision of naturally occurring ayapin derivatives // *Tetrahedron*. – 2005. – Т. 61, № 9. – C. 2505-2511.
161. Adaeva O. I., Demchuk D. V., Semenov V. V. 6,7-Dihydroxy-5,8-dimethoxy-2H-chromen-2-one // *Molbank*. – 2023. – Т. 2023, № 3. – C. M1702.
162. Ikeya Y., Taguchi H., Yoshioka I. The constituents of *Schizandra chinensis* Baill. IX. The cleavage of the methylenedioxy moiety with lead tetraacetate in benzene, and the structure of angeloylgomisin Q // *Chem. Pharm. Bull.* – 1981. – Т. 29, № 10. – C. 2893-2898.
163. Nicolaou K. C., Tang Y., Wang J. Total synthesis of sporolide B // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2009. – Т. 48, № 19. – C. 3449-3453.
164. Gross P. J., Brase S. The total synthesis of (±)-fumimycin // *Chemistry*. – 2010. – Т. 16, № 42. – C. 12660-12667.
165. Nicolaou K. C., Wang J., Tang Y., Botta L. Total synthesis of sporolide B and 9-epi-sporolide B // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Т. 132, № 32. – C. 11350-11363.
166. Ye Y. Q., Koshino H., Onose J. [и др.]. First total synthesis of vialinin A, a novel and extremely potent inhibitor of TNF- α production // *Org. Lett.* – 2007. – Т. 9, № 21. – C. 4131-4134.
167. Demchuk D. V., Adaeva O. I., Tsyganov D. V. [и др.]. Synthesis of Methoxy Analogues of Coenzyme Q₁₀ Metabolites from Parsley Seed Extracts via Baeyer–Villiger Rearrangement of Carbonyl-Substituted Polyalkoxybenzenes // *Synthesis*. – 2024. – Т. 56, № 16. – C. 2549-2557.
168. Mathew A. E., Zee-Cheng R. K., Cheng C. C. Amino-substituted p-benzoquinones // *J. Med. Chem.* – 1986. – Т. 29, № 9. – C. 1792-1795.
169. Mayo J. C., Sainz R. M., Tan D. X. [и др.]. Melatonin and Parkinson's disease // *Endocrine*. – 2005. – Т. 27, № 2. – C. 169-178.
170. Bertholet R., Hirsbrunner P. Preparation of serotonin and derivatives. *Патент* US4506080A, 1983.
171. Vereshchagin S. M., Sytinsky I. A., Tyshchenko V. P. The effect of γ -aminobutyric acid and β -alanine on bioelectrical activity of nerve ganglia of the pine moth caterpillar (*Dendrolimus pini*) // *J. Insect Physiol.* – 1961. – Т. 6, № 1. – C. 21-25.
172. Li K., Xu E. The role and the mechanism of γ -aminobutyric acid during central nervous system development // *Neurosci. Bull.* – 2008. – Т. 24, № 3. – C. 195-200.

173. Tiedje K. E., Stevens K., Barnes S., Weaver D. F. β -Alanine as a small molecule neurotransmitter // *Neurochem. Int.* – 2010. – Т. 57, № 3. – С. 177-188.
174. Buttner F., Norgren A. S., Zhang S. [и др.]. Cyclic beta-tetra- and pentapeptides: synthesis through on-resin cyclization and conformational studies by X-ray, NMR and CD spectroscopy and theoretical calculations // *Chemistry*. – 2005. – Т. 11, № 21. – С. 6145-6158.
175. Kulikova O., Adaeva O., Timoshina Y. [и др.]. MQPD: An Antioxidant Quinone-Dopamine Hybrid Which Induces Sustained Brain Dopamine Elevation // *Antioxidants*. – 2025. – Т. 14, № 12. – С. 1416.
176. Shi S., Xu K., Jiang C., Ding Z. ZnCl_2 -Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Benzimidates and 2H-Azirines for the Synthesis of Imidazoles // *J. Org. Chem.* – 2018. – Т. 83, № 23. – С. 14791-14796.
177. Chatani N., Fukuyama T., Tatamidani H. [и др.]. Acylation of five-membered N-heteroaromatic compounds by ruthenium carbonyl-catalyzed direct carbonylation at a C-H bond // *J. Org. Chem.* – 2000. – Т. 65, № 13. – С. 4039-4047.
178. Chen J., Wang Z., Li C. M. [и др.]. Discovery of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazoles targeting the colchicines binding site in tubulin as potential anticancer agents // *J. Med. Chem.* – 2010. – Т. 53, № 20. – С. 7414-7427.
179. Fan S., Wu W., Su Y. [и др.]. Co(III)-Catalyzed Coupling of Enaminones with Oxadiazolones for Imidazole Synthesis // *Org. Lett.* – 2024. – Т. 26, № 36. – С. 7620-7625.
180. Reiter L. A. Synthesis of 4(5)-acyl-, 1-substituted 5-acyl- and 1-substituted 4-acyl-1H-imidazoles from 4-aminoisoxazoles // *J. Org. Chem.* – 1987. – Т. 52, № 13. – С. 2714-2726.
181. Itoh K.-I., Hayakawa M., Abe R. [и др.]. A Facile Approach to the Synthesis of 3-Acylisoxazole Derivatives with Reusable Solid Acid Catalysts // *Synthesis*. – 2021. – Т. 53, № 24. – С. 4636-4643.
182. Sarma M. J., Borah A. J., Rajbongshi K. K., Phukan P. Formation of new C–O and C–N bonds via base promoted $\text{Csp}^2\text{--Csp}^3$ bond cleavage of α -nitro ketone // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Т. 56, № 50. – С. 7008-7011.
183. Subaramanian M., Ramar P. M., Rana J. [и др.]. Catalytic conversion of ketones to esters via C(O)–C bond cleavage under transition-metal free conditions // *Chem. Commun.* – 2020. – Т. 56, № 58. – С. 8143-8146.
184. Dere R., Monasterolo C., Moccia M., Adamo M. F. A. Preparation and reactivity of [2-(3-methyl-4-nitro-isoxazol-5-yl)-vinyl]-amines // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Т. 56, № 52. – С. 7168-7171.
185. Yan L., Deng H., Jin Y., Liu Y. The preparation method for treating ovarian cancer Rucaparib. *Патент* CN109824677A, 2019.

186. Wallace A. A., Dauletyarov Y., Sanov A. Deprotonation of Isoxazole: A Photoelectron Imaging Study // *J. Phys. Chem. A.* – 2020. – Т. 124, № 38. – С. 7768-7775.
187. Kalgutkar A. S., Nguyen H. T., Vaz A. D. [и др.]. In vitro metabolism studies on the isoxazole ring scission in the anti-inflammatory agent leflunomide to its active alpha-cyanoenol metabolite A771726: mechanistic similarities with the cytochrome P450-catalyzed dehydration of aldoximes // *Drug Metab. Dispos.* – 2003. – Т. 31, № 10. – С. 1240-1250.
188. De Munno A., Bertini V., Lucchesini F. On the base catalysed ring opening of 3-unsubstituted isoxazoles. Derivatives of 4- and 5-phenylisoxazole // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1977. – Т. 6, № 9. – С. 1121-1124.
189. Gao F., Tian X.-C., Qu X.-X. [и др.]. Highly Efficient, Environment-Friendly, One-Pot Synthesis of 2-Substituted 4-Formylimidazoles from 4-Acylaminoisoxazoles // *Synthesis.* – 2014. – Т. 47, № 01. – С. 65-70.
190. Thompson S. K., Murthy K. H. M., Zhao B. [и др.]. Rational design, synthesis, and crystallographic analysis of a hydroxyethylene-based HIV-1 protease inhibitor containing a heterocyclic P1'-P2' amide bond isostere // *J. Med. Chem.* – 1994. – Т. 37, № 19. – С. 3100-3107.
191. Zen S., Harada K., Nakamura H., Iitaka Y. Formation of 4-Benzamidoisoxazole Derivatives // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1988. – Т. 61, № 8. – С. 2881-2884.
192. VanNatta J. M., Carlson G. J., Niu H. [и др.]. Benzosuberene and Tetracyclic Analogues as Colchicine Site Inhibitors of Tubulin Polymerization // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2025. – Т. 16, № 6. – С. 1098-1107.
193. Niu H., Strecker T. E., Gerberich J. L. [и др.]. Structure Guided Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Benzosuberene Analogues as Inhibitors of Tubulin Polymerization // *J. Med. Chem.* – 2019. – Т. 62, № 11. – С. 5594-5615.
194. Xie Y., Huang B., Yu K., Xu W. Further discovery of caffeic acid derivatives as novel influenza neuraminidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Т. 21, № 24. – С. 7715-7723.
195. Herdman C. A., Devkota L., Lin C. M. [и др.]. Structural interrogation of benzosuberene-based inhibitors of tubulin polymerization // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Т. 23, № 24. – С. 7497-7520.
196. Sriram M., Hall J. J., Grohmann N. C. [и др.]. Design, synthesis and biological evaluation of dihydronaphthalene and benzosuberene analogs of the combretastatins as inhibitors of tubulin polymerization in cancer chemotherapy // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Т. 16, № 17. – С. 8161-8171.
197. Tanpure R. P., George C. S., Sriram M. [и др.]. An Amino-Benzosuberene Analogue That Inhibits Tubulin Assembly and Demonstrates Remarkable Cytotoxicity // *MedChemComm.* – 2012. – Т. 3, № 6. – С. 720-724.

198. Murakami Y. Peculiarity of methoxy group-substituted phenylhydrazones in Fischer indole synthesis // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* – 2012. – T. 88, № 1. – C. 1-17.
199. Adaeva O. I., Demchuk D. V., Semenova M. N., Semenov V. V. Scalable Synthesis of Seven-Membered 3,4-Fused Tricyclic Indole Scaffolds Enabling Conformationally Fixed Aminobenzosuberene Analogues // *J. Org. Chem.* – 2026. – T. 91, № 22. – C. 7464-7470.
200. Ling X., Cao S., Cheng Q. [и др.]. A novel small molecule FL118 that selectively inhibits survivin, Mcl-1, XIAP and cIAP2 in a p53-independent manner, shows superior antitumor activity // *PLoS One.* – 2012. – T. 7, № 9. – C. e45571.
201. Westover D., Ling X., Lam H. [и др.]. FL118, a novel camptothecin derivative, is insensitive to ABCG2 expression and shows improved efficacy in comparison with irinotecan in colon and lung cancer models with ABCG2-induced resistance // *Mol. Cancer.* – 2015. – T. 14. – C. 92.
202. Tietze L. F., Bischoff M., Khan T. A., Liu D. Synthesis of indolizinoquinolinones through three- and four-component domino Knoevenagel / hetero-Diels–Alder reactions: novel access to (+)-camptothecin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – T. 53, № 4. – C. 434-445.
203. Chevalier A., Dubois M., Le Joncour V. [и др.]. Synthesis, biological evaluation, and in vivo imaging of the first camptothecin-fluorescein conjugate // *Bioconjug. Chem.* – 2013. – T. 24, № 7. – C. 1119-1133.
204. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1981. № 10. – C. 1520-1530.
205. Sebastian J., Rathinasamy K. Microtubules and Cell Division: Potential Pharmacological Targets in Cancer Therapy // *Curr. Drug Targets.* – 2023. – T. 24, № 11. – C. 889-918.
206. Colorado-Pablo L. F., Mar-Antonio E., Goode-Romero G. [и др.]. Tubulin Zone Occupancy by PDB-Deposited Colchicine Binding Site Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2026. – T. 69, № 8. – C. 8650-8687.
207. Lafanechere L. The microtubule cytoskeleton: An old validated target for novel therapeutic drugs // *Front. Pharmacol.* – 2022. – T. 13. – C. 969183.
208. Wang X., Gigant B., Zheng X., Chen Q. Microtubule-targeting agents for cancer treatment: Seven binding sites and three strategies // *MedComm Oncol.* – 2023. – T. 2, № 3. – C. e46.
209. Gaspari R., Prota A. E., Bargsten K. [и др.]. Structural Basis of *cis*- and *trans*-Combretastatin Binding to Tubulin // *Chem.* – 2017. – T. 2, № 1. – C. 102-113.
210. Sargsyan A., Sahakyan H., Nazaryan K. Effect of Colchicine Binding Site Inhibitors on the Tubulin Intersubunit Interaction // *ACS Omega.* – 2023. – T. 8, № 32. – C. 29448-29454.

211. Laisne M. C., Michallet S., Lafanechere L. Characterization of Microtubule Destabilizing Drugs: A Quantitative Cell-Based Assay That Bridges the Gap between Tubulin Based- and Cytotoxicity Assays // *Cancers*. – 2021. – T. 13, № 20. – C. 5226.
212. Griggs J., Brindle K. M., Metcalfe J. C. [и др.]. Potent anti-metastatic activity of combretastatin-A4 // *Int. J. Oncol.* – 2001. – T. 19, № 4. – C. 821-825.
213. Kostin R. K., Marshavin A. S. Pyrazoles, isoxazoles, and 1,2,3-triazoles as analogs of the natural cytostatic combretastatin A-4: efficient routes of synthesis, tubulin inhibition, and cytotoxicity // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – T. 57, № 11. – C. 1061-1072.
214. Omar M. H., Emam S. H., Mikhail D. S., Elmeligie S. Combretastatin A-4 based compounds as potential anticancer agents: A review // *Bioorg. Chem.* – 2024. – T. 153. – C. 107930.
215. Zheng S., Zhong Q., Mottamal M. [и др.]. Design, synthesis, and biological evaluation of novel pyridine-bridged analogues of combretastatin-A4 as anticancer agents // *J. Med. Chem.* – 2014. – T. 57, № 8. – C. 3369-3381.
216. Rajak H., Dewangan P. K., Patel V. [и др.]. Design of combretastatin A-4 analogs as tubulin targeted vascular disrupting agent with special emphasis on their cis-restricted isomers // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – T. 19, № 10. – C. 1923-1955.
217. Vicinal Diaryl-Substituted Heterocycles: A Gold Mine for the Discovery of Novel Therapeutic Agents. Под ред. Yadav M. R. и др.: Elsevier, 2018.
218. Mikstacka R., Stefanski T., Rozanski J. Tubulin-interactive stilbene derivatives as anticancer agents // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2013. – T. 18, № 3. – C. 368-397.
219. Romagnoli R., Oliva P., Salvador M. K. [и др.]. A facile synthesis of diaryl pyrroles led to the discovery of potent colchicine site antimitotic agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – T. 214. – C. 113229.
220. Simoni D., Grisolia G., Giannini G. [и др.]. Heterocyclic and phenyl double-bond-locked combretastatin analogues possessing potent apoptosis-inducing activity in HL60 and in MDR cell lines // *J. Med. Chem.* – 2005. – T. 48, № 3. – C. 723-736.
221. Punganuru S. R., Samala R., Srivenugopal K. S. One-pot Synthesis and Antitumor Activity of Unsymmetrical Terphenyls // *Drug Res. (Stuttg.)*. – 2017. – T. 67, № 1. – C. 25-31.
222. Huo Z., Liu K., Zhang X. [и др.]. Discovery of pyrimidine-bridged CA-4 CBSIs for the treatment of cervical cancer in combination with cisplatin with significantly reduced nephrotoxicity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2022. – T. 235. – C. 114271.
223. Sergeev P. G., Nenajdenko V. G. Recent advances in the chemistry of pyridazine — an important representative of six-membered nitrogen heterocycles // *Russ. Chem. Rev.* – 2020. – T. 89, № 4. – C. 393-429.

224. Wermuth C. G. Are pyridazines privileged structures? // *MedChemComm.* – 2011. – Т. 2, № 10. – С. 935-941.
225. Asif M., Alghamdi S. A Mini-Review on Pyridazine Analogs: Chemical and Pharmacological Potentials // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 100-123.
226. Malik A., Mishra R., Mazumder R. [и др.]. A comprehensive study on synthesis and biological activities of Pyridazine Derivatives // *Res. J. Pharm. Technol.* – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 3423-3429.
227. He Z. X., Gong Y. P., Zhang X. [и др.]. Pyridazine as a privileged structure: An updated review on anticancer activity of pyridazine containing bioactive molecules // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – Т. 209. – С. 112946.
228. Sonker P., Singh M., Nidhar M. [и др.]. Novel pyrimido-pyridazine derivatives: design, synthesis, anticancer evaluation and in silico studies // *Future Med. Chem.* – 2022. – Т. 14, № 23. – С. 1693-1704.
229. Elmeligie S., Ahmed E. M., Abuel-Maaty S. M. [и др.]. Design and Synthesis of Pyridazine Containing Compounds with Promising Anticancer Activity // *Chem. Pharm. Bull.* – 2017. – Т. 65, № 3. – С. 236-247.
230. Sabt A., Eldehna W. M., Al-Warhi T. [и др.]. Discovery of 3,6-disubstituted pyridazines as a novel class of anticancer agents targeting cyclin-dependent kinase 2: synthesis, biological evaluation and in silico insights // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 1616-1630.
231. Asif M. The anticancer potential of various substituted pyridazines and related compounds // *Int. J. Adv. Chem.* – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 148-161.
232. Jaballah M. Y., Serya R. T., Abouzid K. Pyridazine Based Scaffolds as Privileged Structures in anti-Cancer Therapy // *Drug Res. (Stuttg.)*. – 2017. – Т. 67, № 3. – С. 138-148.
233. Al-Mehizia A. A., Bakheit A. H., Zargar S. [и др.]. Evaluation of Biophysical Interaction between Newly Synthesized Pyrazoline Pyridazine Derivative and Bovine Serum Albumin by Spectroscopic and Molecular Docking Studies // *J. Spectrosc.* – 2019. – Т. 2019. – С. 1-12.
234. Sauer J., Lang D. Diels-Alder-Reaktionen der 1,2,4,5-Tetrazine // *Angew. Chem.* – 1964. – Т. 76, № 13. – С. 603-603.
235. Birkofer L., Hänsel E., Steigel A. Synthese von 3-Phenyl-5-silylpyridazinen durch regioselektive [4+2]-Cycloadditionen // *Chem. Ber.* – 1982. – Т. 115, № 7. – С. 2574-2585.
236. Oliveira B. L., Guo Z., Bernardes G. J. L. Inverse electron demand Diels-Alder reactions in chemical biology // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – Т. 46, № 16. – С. 4895-4950.
237. Li X., Liu Z., Dong S. Bicyclo[6.1.0]nonyne and tetrazine amino acids for Diels–Alder reactions // *RSC Adv.* – 2017. – Т. 7, № 70. – С. 44470-44473.

238. Foster R. A., Willis M. C. Tandem inverse-electron-demand hetero-/retro-Diels-Alder reactions for aromatic nitrogen heterocycle synthesis // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – T. 42, № 1. – C. 63-76.
239. Lerrick R. I. Synthesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde from Indonesian calamus oil and its in silico pharmacokinetic study // *Can. J. Chem.* – 2022. – T. 100, № 10. – C. 789-796.
240. Sauer J., Heldmann D. K., Hetzenegger J. [и др.]. 1,2,4,5-Tetrazine: Synthesis and Reactivity in [4+2] Cycloadditions // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998. – T. 1998, № 12. – C. 2885-2896.
241. Ohira S. Methanolysis of Dimethyl (1-Diazo-2-oxopropyl) Phosphonate: Generation of Dimethyl (Diazomethyl) Phosphonate and Reaction with Carbonyl Compounds // *Synth. Commun.* – 1989. – T. 19, № 3-4. – C. 561-564.
242. Dhameja M., Pandey J. Bestmann–Ohira Reagent: A Convenient and Promising Reagent in the Chemical World // *Asian J. Org. Chem.* – 2018. – T. 7, № 8. – C. 1502-1523.
243. Jamali M. F., Vaishanv N. K., Mohanan K. The Bestmann-Ohira Reagent and Related Diazo Compounds for the Synthesis of Azaheterocycles // *Chem. Rec.* – 2020. – T. 20, № 11. – C. 1394-1408.
244. Chowdhury M. A., Chen H., Abdellatif K. R. A. [и др.]. Synthesis of new 1-(2-, 3-, or 4-methanesulfonylphenyl)-2-[5-(N-hydroxypyridin-2(1H)-one)]acetylene regioisomers: A search for novel cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009. – T. 46, № 1. – C. 58-61.
245. Benson S. C., Palabrica C. A., Snyder J. K. Indole as a dienophile in inverse electron demand Diels-Alder reactions. 5H-Pyridazino[4,5-b]indoles as cycloadducts with 3,6-dicarbomethoxy-1,2,4,5-tetrazine // *J. Org. Chem.* – 1987. – T. 52, № 20. – C. 4610-4614.
246. Qu Y., Sauvage F. X., Clavier G. [и др.]. Metal-Free Synthetic Approach to 3-Monosubstituted Unsymmetrical 1,2,4,5-Tetrazines Useful for Bioorthogonal Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2018. – T. 57, № 37. – C. 12057-12061.
247. Snyder H. R., Brooks L. A., Shapiro S. H. Pimelic Acid // *Org. Synth.* – 1931. – T. 11. – C. 42.
248. Ren H., Krasovskiy A., Knochel P. Stereoselective preparation of functionalized acyclic alkenylmagnesium reagents using *i*-PrMgCl·LiCl // *Org. Lett.* – 2004. – T. 6, № 23. – C. 4215-4217.
249. Peng X., Chen J., Li L. [и др.]. Efficient Synthesis and Bioevaluation of Novel Dual Tubulin/Histone Deacetylase 3 Inhibitors as Potential Anticancer Agents // *J. Med. Chem.* – 2021. – T. 64, № 12. – C. 8447-8473.

250. Hanson S. K., Wu R., Silks L. A. C-C or C-O bond cleavage in a phenolic lignin model compound: selectivity depends on vanadium catalyst // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2012. – Т. 51, № 14. – С. 3410-3413.
251. Cai W., Kwok S. W., Taulane J. P., Goodman M. Metal-assisted assembly and stabilization of collagen-like triple helices // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Т. 126, № 46. – С. 15030-15031.
252. Forbes E. J. The synthesis of some N-substituted 2-(3 : 4-dihydroxyphenyl)ethylamines // *J. Chem. Soc.* – 1955. – Т. 158. – С. 3926-3932.
253. Bertholet R., Hirsbrunner P. Preparation of serotonin and derivatives. *Патент* US4506080A, 1985.
254. Chatterjie N., Alexander G., Wang H. Synthesis of valproic acid amides of a melatonin derivative, a piracetam and amantadine for biological tests // *Neurochem. Res.* – 2001. – Т. 26, № 10. – С. 1171-1176.
255. Kuhn R., Wieland T. Krystallisiertes Chininsalz der Pantothensäure; Synthese und Spaltung des Racemates in die Antipoden // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1940. – Т. 73, № 9. – С. 971-975.
256. Evans R., Irreverre F. Synthesis of γ -Aminobutyryl- γ -aminobutyric Acid // *J. Org. Chem.* – 1959. – Т. 24, № 6. – С. 863-864.
257. Brel A. K., Lisina S. V., Popov S. S., Budaeva Y. N. Amidation of hydroxybenzoic acids with imidazole // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2016. – Т. 86, № 3. – С. 742-744.
258. Agarwal P. K., Dathi M. D., Saifuddin M., Kundu B. Engineering of indole-based tethered biheterocyclic alkaloid meridianin into beta-carboline-derived tetracyclic polyheterocycles via amino functionalization/6-endo cationic π -cyclization // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2012. – Т. 8. – С. 1901-1908.
259. Thangaraj S., Tsao W.-S., Luo Y.-W. [и др.]. Total synthesis of moniliformediquinone and calanquinone A as potent inhibitors for breast cancer // *Tetrahedron.* – 2011. – Т. 67, № 34. – С. 6166-6172.
260. Xia Y., Jin Y., Kaur N. [и др.]. HIF-1 α inhibitors: Synthesis and biological evaluation of novel moracin O and P analogues // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Т. 46, № 6. – С. 2386-2396.
261. Li Y., Waser J. Platinum-catalyzed domino reaction with benziodoxole reagents for accessing benzene-alkynylated indoles // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2015. – Т. 54, № 18. – С. 5438-5442.
262. Rosiak A., Frey W., Christoffers J. Synthesis of Tetrahydropyran-4-ones and Thiopyran-4-ones from Donor-Substituted α -Bromostyrene Derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – Т. 2006, № 17. – С. 4044-4054.

263. Thummala Y., Karunakar G. V., Doddi V. R. DBU-Mediated Synthesis of Aryl Acetylenes or 1-Bromoethynylarenes from Aldehydes // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – T. 361, № 3. – C. 611-616.
264. Odlo K., Hentzen J., dit Chabert J. F. [и др.]. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – T. 16, № 9. – C. 4829-4838.
265. Zuo Y., He X., Tang Q. [и др.]. Palladium-Catalyzed 5-exo-dig Cyclization Cascade, Sequential Amination/Etherification for Stereoselective Construction of 3-Methyleneindolinones // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – T. 363, № 8. – C. 2117-2123.
266. Hoshino Y., Shimbo Y., Ohtsuka N., Honda K. Self-propagated Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents under mild conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – T. 56, № 5. – C. 710-712.
267. Ohtsuka N., Okuno M., Hoshino Y., Honda K. A base-mediated self-propagative Lossen rearrangement of hydroxamic acids for the efficient and facile synthesis of aromatic and aliphatic primary amines // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – T. 14, № 38. – C. 9046-9054.
268. Sommers A. H., Aaland S. E. The Reaction of 1,5-Dibromopentane with *o*-Substituted Anilines. The Synthesis of 1-Arylpiperidines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – T. 75, № 21. – C. 5280-5283.
269. Schultzke S., Walther M., Staubitz A. Active Ester Functionalized Azobenzenes as Versatile Building Blocks // *Molecules.* – 2021. – T. 26, № 13. – C. 3916.
270. Taylor E. C., Macor J. E., Pont J. L. Intramolecular Diels-Alder reactions of 1,2,4-triazines // *Tetrahedron.* – 1987. – T. 43, № 21. – C. 5145-5158.
271. Liang H., Wei W.-T., Zhu W.-M. [и др.]. Room-Temperature, Water-Promoted, Radical-Coupling Reactions of Phenols with *tert*-Butyl Nitrite // *Synlett.* – 2017. – T. 28, № 16. – C. 2153-2156.
272. Zhang W., Zhang J., Ren S., Liu Y. Palladium-catalyzed aromatic C-H bond nitration using removable directing groups: regiospecific synthesis of substituted *o*-nitrophenols from related phenols // *J. Org. Chem.* – 2014. – T. 79, № 23. – C. 11508-11516.
273. Yusubov M. S., Tveryakova E. N., Krasnokutskaya E. A. [и др.]. Solvent-Free Iodination of Arenes using Iodine–Silver Nitrate Combination // *Synth. Commun.* – 2007. – T. 37, № 8. – C. 1259-1265.
274. Kinsinger T., Kazmaier U. C-H Functionalization of N-Methylated Amino Acids and Peptides as Tool in Natural Product Synthesis: Synthesis of Abyssenine A and Mucronine E // *Org. Lett.* – 2018. – T. 20, № 23. – C. 7726-7730.

275. Matheson D., McCombie H. CXLI.—The chlorination of iodophenols. Part IV. The action of chlorine on derivatives of *p*-iodo-phenol // J. Chem. Soc. – 1931. – T. 134. – C. 1103-1110.
276. Jiang X., Wang J.-M., Zhang Y. [и др.]. Synthesis of aryl nitriles by palladium-assisted cyanation of aryl iodides using *tert*-butyl isocyanide as cyano source // Tetrahedron. – 2015. – T. 71, № 29. – C. 4883-4887.
277. Kim J., Choi J., Shin K., Chang S. Copper-mediated sequential cyanation of aryl C-B and arene C-H bonds using ammonium iodide and DMF // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – T. 134, № 5. – C. 2528-2531.
278. Thunga S., Poshala S., Kokatla H. P. Methyl 2-Nitrosobenzoate: A Simple Dehydrating Agent for the Synthesis of Nitriles from Aldoximes // ChemistrySelect. – 2018. – T. 3, № 16. – C. 4425-4429.
279. Wang C., Gao H., Dong J. [и др.]. Biphenyl derivatives incorporating urea unit as novel VEGFR-2 inhibitors: design, synthesis and biological evaluation // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – T. 22, № 1. – C. 277-284.
280. Chatterjee T., Dey R., Ranu B. C. ZnO-supported Pd nanoparticle-catalyzed ligand- and additive-free cyanation of unactivated aryl halides using $K_4[Fe(CN)_6]$ // J. Org. Chem. – 2014. – T. 79, № 12. – C. 5875-5879.
281. Synthesis from Nitriles with Retention of the Cyano Group // Science of Synthesis / Murahashi S.-I. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2004. – C. 345-403.
282. Yang L., Liu Y.-T., Park Y. [и др.]. Ni-Mediated Generation of “CN” Unit from Formamide and Its Catalysis in the Cyanation Reactions // ACS Catal. – 2019. – T. 9, № 4. – C. 3360-3365.
283. Aridoss G., Laali K. K. Ethylammonium nitrate (EAN)/Tf₂O and EAN/TFAA: ionic liquid based systems for aromatic nitration // J. Org. Chem. – 2011. – T. 76, № 19. – C. 8088-8094.
284. Rossler S. L., Jelier B. J., Tripet P. F. [и др.]. Pyridyl Radical Cation for C-H Amination of Arenes // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2019. – T. 58, № 2. – C. 526-531.
285. Lang S. A., Johnson B. D., Cohen E. Novel synthesis of unsymmetrically substituted s-tetrazines // J. Heterocycl. Chem. – 1975. – T. 12, № 6. – C. 1143-1153.
286. Hoff L. V., Schnell S. D., Tomio A. [и др.]. Cross-Coupling Reactions of Monosubstituted Tetrazines // Org. Lett. – 2021. – T. 23, № 15. – C. 5689-5692.