

Синтез 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинов взаимодействием *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-амина с (гетеро)ароматическими *C*-нуклеофилами

Андрей В. Смолочкин^{1*}, Танзиля С. Ризбаева¹, Альмир С. Газизов¹,
Юлия К. Воронина², Елена А. Чугунова¹, Нургали И. Акылбеков³,
Нурбол О. Аппазов³, Александр Р. Бурилов¹, Михаил А. Пудовик¹

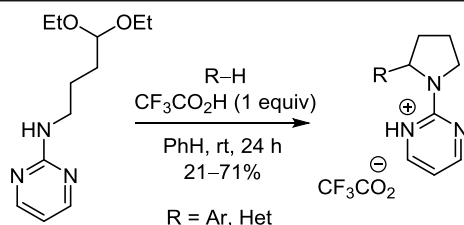
¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова,
Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН",
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: smolobochkin@iopc.ru

² Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН,
Ленинский пр., 31, Москва 119991, Россия; e-mail: juliavoronina@mail.ru

³ Кызылординский государственный университет им. Коркыт Ата,
ул. Айтеке Би, 29А, Кызылорда 120014, Казахстан; e-mail: nurgali_089@mail.ru

Поступило 26.04.2019

Принято 27.05.2019



Разработан метод синтеза 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинов и 2-[(4,4-диарилбутил)амино]пиримидинов, основанный на взаимодействии (гетеро)ароматических *C*-нуклеофилов с *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-амином в присутствии трифторуксусной кислоты. Структуры полученных продуктов подтверждены методами ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и РСА.

Ключевые слова: (гетеро)ароматический нуклеофил, *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-амин, 2-(пирролидин-1-ил)пиримидин, трифторуксусная кислота.

Пиримидиновый фрагмент входит в состав многих известных природных и синтетических биологически активных соединений.¹ Особый интерес вызывают производные пирролидина, содержащие пиримидиновый цикл, в связи с их высокой фармакологической активностью. Производные 2-(пирролидин-1-ил)пиримидина являются антагонистами ваниллоидного рецептора ¹² и модуляторами рецептора инсулиноподобного фактора роста ^{1,3} а также способны ингибировать целый ряд ферментов: фосфодиэстеразу ^{5,4} изоцитратдегидрогеназу ^{1,5} эндотелинпревращающий фермент ¹⁶ и белок сосудистой адгезии ^{1,7}. Имеются данные об антиоксидантных⁸ и антибактериальных⁹ свойствах этих соединений и их влиянии на клеточный цикл.¹⁰

Существующие методы синтеза производных 2-(пирролидин-1-ил)пиримидина могут быть разделены на две основные группы. Первая, наиболее распро-

странная, базируется на реакции пирролидина с 2-хлорпиримидином^{8,11} с дальнейшей модификацией полученного соединения. Недостатком этого подхода является использование дорогостоящих металло-содержащих катализаторов и труднодоступных исходных соединений.^{11b,12} Вторая группа объединяет методы, заключающиеся в формировании пирролидинового цикла из ациклических предшественников, что позволяет получать 2-(пирролидин-1-ил)пиримидины в одну стадию.¹³ Большинство методов второй группы основано на реакциях внутримолекулярной циклизации, что значительно затрудняет варьирование заместителей в пирролидиновом цикле.

Ранее нами была показана возможность получения 2-(2-арилпирролидин-1-ил)пиримидинов на основе реакции некоторых фенолов с *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-амином.¹⁴ Настоящая работа является продолжением этих исследований, направленным на

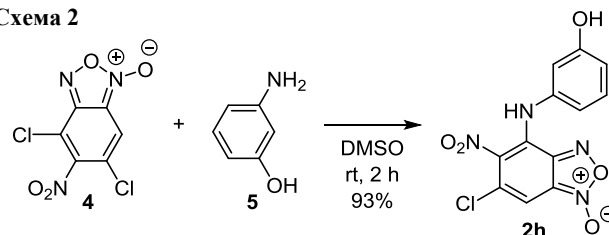
увеличение числа С-нуклеофилов, вступающих во взаимодействия с *N*-(4,4-диэтоксипиридин-2-амином), что значительно расширяет границы применимости этой реакции и открывает новые возможности для синтеза замещенных 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинов.

Синтез *N*-(4,4-диэтоксипиридин-2-амином) (1) осуществлялся по литературной методике, заключающейся во взаимодействии 4,4-диэтоксипиридин-2-амина с 2-хлорпиримидином в присутствии K_2CO_3 в MeCN.¹⁴ В качестве С-нуклеофилов нами были выбраны ароматические и гетероциклические соединения, проявляющие фармакологическую активность и входящие в состав различных лекарственных средств. Так, взаимодействие ацетала 1 с сесамолом (2a), который обладает антиоксидантной активностью¹⁵ и входит в состав лекарственного средства пароксетина, используемого для лечения депрессивных расстройств,¹⁶ привело к образованию производного пиримидина 3a (схема 1). Аналогичным образом были получены соединения 3b,c. Гетероциклические аналоги фенолов – 4-гидроксикумарин (2d), входящий в состав многих биологически активных соединений,¹⁷ и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (2e),¹⁸ структурный фрагмент которого является составной частью антибиотика миксопиронина,^{18c} также реагировали с ацеталом 1 с образованием ранее неизвестных производных – 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинов 3d,e. Использование в качестве нуклеофила 2-гидрокси-1,4-нафто-

хинона (лаусона) (2f), который входит в состав противомаларийного препарата Маларона,¹⁹ позволило получить соединение 3f. Феназон (2g) (торговая марка Антипирин) – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов – также вступает во взаимодействие с соединением 1 с образованием продукта 3g.

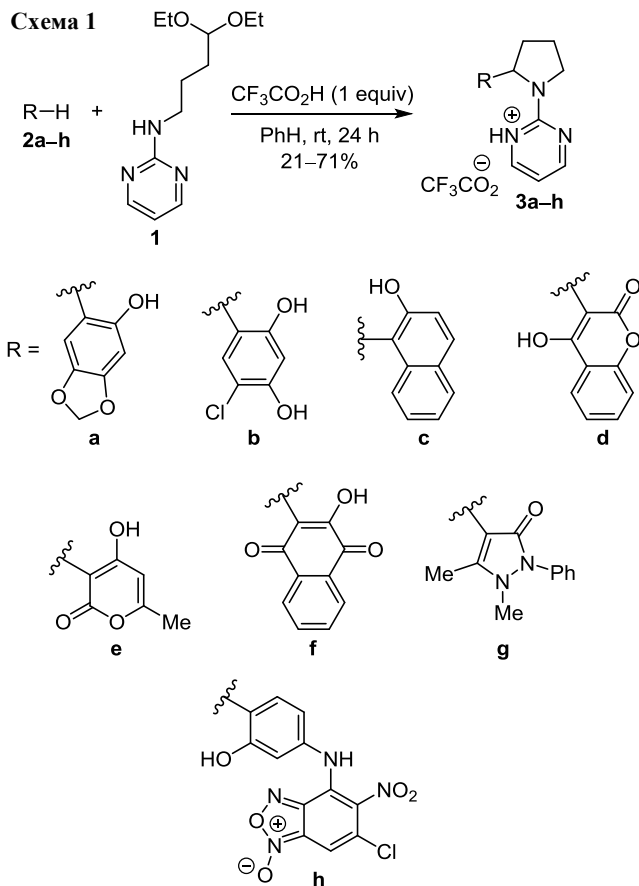
Ввести в целевую молекулу бензофуроксановый заместитель, являющийся донором NO и также представляющий значительный интерес с точки зрения биологических свойств,²⁰ удалось с использованием С-нуклеофила 2h. Исходный функционализированный фенол 2h был синтезирован взаимодействием 4,6-дихлоро-5-нитробензофураксана (4) с 3-аминофенолом (5) (схема 2).

Схема 2



Структуры полученных соединений подтверждены ИК спектроскопией и спектроскопией ЯМР 1H , ^{13}C , а также элементным анализом. Рентгеноструктурное исследование позволило определить пространственную геометрию соединений 3a,e,g и показало, что длины связей, валентные и торсионные углы находятся в пределах значений, стандартных для каждого типа связи (рис. 1). 2-(Пирролидин-1-ил)пиримидиновые фрагменты во всех трех молекулах имеют практически плоское строение за исключением атомов С-9 (соединения 3a,e) и С-10 (соединения 3g) пирролидинового цикла, которые, выходя из плоскости на достаточно значительное расстояние в 0.242(1), 0.223(2) и 0.229(2) Å соответственно, определяют конформацию пятичленного цикла. Во всех трех случаях это – "конверт" с экзорасположением выходящего из цикла атома углерода и объемного заместителя. Заместители расположены в плоскостях, практически аксиальных (88.64(5), 80.26(8) и 89.68(15)° в соединениях 3a,e,g соответственно) плоскости центрального 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинового фрагмента.

Кристаллы соединения 3a представляют собой кристаллосольваты с ДМСО в соотношении 1:1, но при этом молекулы ДМСО удерживаются в кристаллах исключительно за счет слабых взаимодействий $CH\cdots\pi$, $CH\cdots O$ и $CH\cdots N$. В целом же кристаллическая структура соединения 3a представляет собой столбцы centrosymmetric димеров, образованных за счет водородных связей $OH\cdots N$. Столбцы связаны в слои, между которыми расположены слои ДМСО. Кристаллическая структура 2-(пирролидин-1-ил)пиримидина 3e аналогична реализуемой в соединении 3a за исключением слоев ДМСО. Слои в обоих случаях связаны за счет взаимодействий $CH\cdots\pi$ и $CH\cdots O$. Соединение 3g



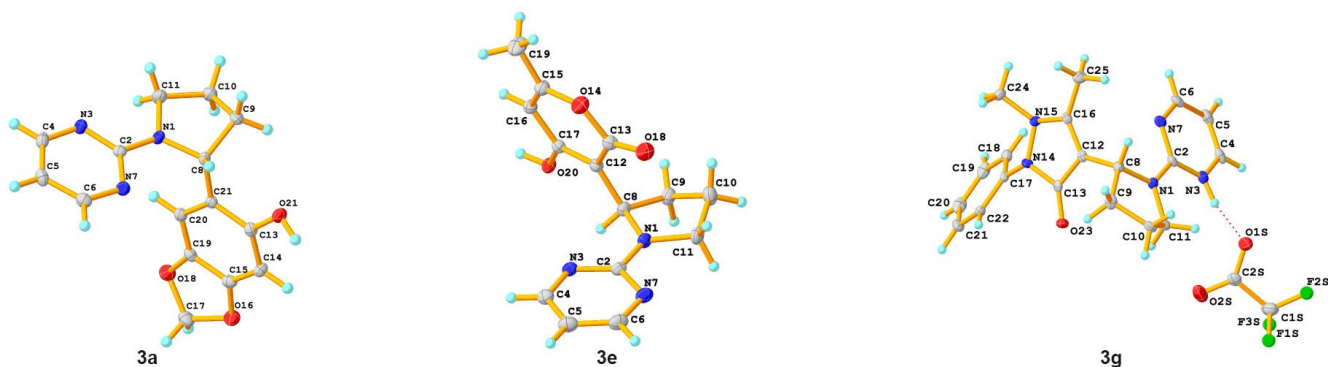


Рисунок 1. Молекулярные структуры свободных оснований **3a**, **3e** и трифторацетата **3g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

кристаллизуется в виде соли с трифторацетатным анионом. При этом протонированным оказывается атом N-3. Анион связан с катионом за счет прочной водородной связи как раз между атомами Н-3 и О-1S соединения **3g** и трифторацетата соответственно (расстояние N(3)–H(3) 0.93 Å, H(3)···O(1S) 1.69 Å, N(3)···O(1S) 2.580(3) Å, угол N(3)–H(3)···O(1S) 159°). При этом необходимо отметить, что усреднения связей С–О в карбоксильной группе трифторацетата не происходит (длины связей O(1S)–C(2S) и O(2S)–C(2S) 1.250(4) и 1.222(4) Å соответственно). Упаковка молекул в кристалле **3g** представляет собой бесконечные слои, параллельные плоскости $b0c$, на периферии которых расположены трифторацетатные анионы. Слои связаны за счет слабых взаимодействий $\text{CH}\cdots\text{F}$ (расстояние H(25)···F(1S) 2.80 Å) и $\text{F}\cdots\text{F}$ (расстояние F(3S)···F(3S) 3.324(4) Å) (рис. 2).

Ранее нами было установлено, что в случае реакций *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамидов или *N*-(4,4-диэтоксипентил)мочевин с фенолами использование избытка кислоты приводит к образованию *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамидов и *N*-(4,4-диэтоксипентил)мочевин соответственно, вероятнее всего, в результате катализируемого кислотой раскрытия пирролидинового цикла.²¹ Оказалось, что аналогичное превращение происходит и в случае ацетала **1**. На примере взаимодействия соединения **1** с сесамолом (**2a**) нами было показано, что проведение реакции в присутствии двукратного избытка $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ приводит к образованию производного 2-[(4,4-диарилбутил)амино]пиримидина **6**, содержащего в своем составе пиримидиновый фрагмент (схема 3).

Схема 3

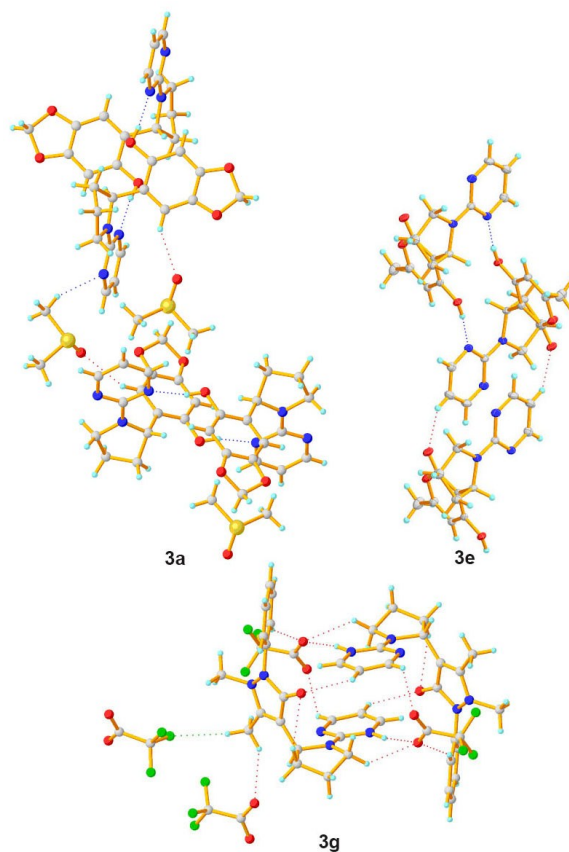
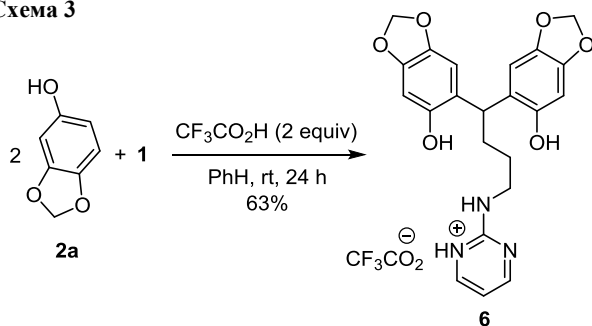


Рисунок 2. Упаковки молекул в кристаллах свободных оснований **3a**, **3e** и трифторацетата **3g**.

Таким образом, продемонстрировано, что в качестве С-нуклеофилов в реакции с *N*-(4,4-диэтоксипентил)пиримидин-2-амином с успехом могут быть использованы не только ароматические, но и гетероциклические соединения, в частности производные пирозол-3-она и пиран-2-она, что позволило синтезировать ранее неизвестные 2-[2-(пирозол-4-ил)пирролидин-1-ил]-, 2-[2-(пиран-3-ил)пирролидин-1-ил]- и 2-[2-(хромен-3-ил)пирролидин-1-ил]пиримидины. В отличие от большинства имеющихся к настоящему времени подходов к синтезу подобных соединений, описываемая реакция протекает в мягких условиях, не требует использования металлокомплексных катали-

заторов и позволяет получать целевые соединения в одну стадию без необходимости выделения промежуточных продуктов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker MSL 400 (400 МГц) и Bruker Avance 600 (150 МГц) соответственно в ДМСО- d_6 (соединения **3a–h** и **6**) или CDCl_3 (соединения **2h**). В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы ДМСО- d_6 (2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C) или CDCl_3 (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Carlo Erba EA 1108. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP10.

1-Оксид 4-[(3-гидроксифенил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазола (2h). К раствору 0.40 г (1.6 ммоль) бензофураксана **4** в 3 мл ДМСО добавляют раствор 0.35 г (3.2 ммоль) 3-аминофенола (**5**) в 3 мл ДМСО. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре (контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ, элюент PhMe–EtOAc, 2:1). Реакционную смесь переосаждают в 100 мл H_2O , осадок отфильтровывают, промывают 100 мл H_2O и сушат при пониженном давлении. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент PhMe–EtOAc, 2:1), а затем перекристаллизовывают из смеси гексан– CHCl_3 , 1:3. Выход 0.48 г (93%), желтый порошок, т. пл. 128–130 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3447, 3320, 3094, 1628, 1563. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.91 (1H, уш. с, NH); 6.73–6.75 (1H, м, H-4'); 6.80–6.84 (2H, м, H-5', 6'); 6.92 (1H, с, H-2'); 7.27 (1H, с, H-7); 8.49 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 101.9; 111.5; 112.9; 114.4; 115.6; 128.2; 129.8; 131.8; 132.2; 138.6; 146.5; 157.5. Найдено, %: C 44.49; H 2.32; Cl 10.83; N 17.44. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 44.67; H 2.19; Cl 10.99; N 17.36.

Синтез трифторацетатов 2-(пирролидин-1-ил)-пиримидинов 3a–h (общая методика). К раствору 0.43 г (1.8 ммоль) *N*-(4,4-диэтоксипентил)пиримидин-2-амина (**1**) в 30 мл PhH добавляют 1.8 ммоль фенола **2a–h** и 0.14 мл (1.8 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток промывают 10 мл Et_2O , осадок отфильтровывают, затем перекристаллизовывают из EtOH . Полученный белый порошок сушат при пониженном давлении.

2,2,2-Трифторацетат 2-[2-(6-гидроксибензо[*d*][1,3]-диоксол-5-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (3a). Выход 0.31 г (44%), т. пл. 191–192 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3016, 2985, 2950, 1623, 1589. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.78–1.88 (2H, м, 4- CH_2); 1.88–1.98 (1H, м) и 2.14–2.28 (1H, м, 3- CH_2); 3.51–3.62 (1H, м) и 3.77–3.85 (1H, м, 5- CH_2); 5.27–5.34 (1H, м, 2-CH); 5.82 (2H, с, OCH_2O); 6.27 (1H, с, H-7); 6.45 (1H, с, H-4); 6.57 (1H, т, *J* = 4.8, H-5 пиримидин); 8.29 (2H, д, *J* = 4.3, H-4,6 пиримидин); 9.26 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.:

22.9; 33.4; 47.9; 56.6; 98.3; 100.8; 105.9; 110.0; 122.7; 139.8; 146.1; 148.9; 158.2; 160.2. Найдено, %: C 51.19; H 4.20; N 10.63. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 51.13; H 4.04; N 10.52.

2,2,2-Трифторацетат 2-[2-(2,4-дигидрокси-5-хлорфенил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (3b). Выход 0.52 г (71%), т. пл. 226–227 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3090, 2991, 2948, 1678, 1596. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.72–1.87 (2H, м, 4- CH_2); 1.87–1.99 (1H, м) и 2.10–2.27 (1H, м, 3- CH_2); 3.50–3.61 (1H, м) и 3.74–3.88 (1H, м, 5- CH_2); 5.23–5.29 (1H, м, 2-CH); 6.53 (1H, с, H-3); 6.55 (1H, с, H-6); 6.59 (1H, т, *J* = 4.7, H-5 пиримидин); 8.29 (2H, д, *J* = 2.5, H-4,6 пиримидин); 9.62 (1H, с, OH); 9.71 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.8; 33.2; 47.9; 56.2; 104.5; 109.3; 110.1; 122.8; 126.3; 152.3; 154.0; 158.2; 160.1. Найдено, %: C 47.52; H 3.79; Cl 8.85; N 10.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 47.36; H 3.73; Cl 8.74; N 10.36.

2,2,2-Трифторацетат 2-[2-(2-гидроксинафтален-2-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (3c). Выход 0.15 г (21%), т. пл. 154–155 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3971, 3050, 2997, 1627, 1595. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.96–2.07 (2H, м, 4- CH_2); 2.09–2.16 (1H, м) и 2.42–2.50 (1H, м, 3- CH_2); 3.86–3.94 (2H, м, 5- CH_2); 5.86–5.93 (1H, м, 2-CH); 6.46 (1H, т, *J* = 4.8, H-5 пиримидин); 7.05 (1H, д, *J* = 8.8, H-3); 7.25 (1H, т, *J* = 7.3, H-6); 7.40 (1H, т, *J* = 7.3, H-7); 7.60 (1H, д, *J* = 8.8, H-4); 7.75 (1H, д, *J* = 8.1, H-5); 8.04 (1H, д, *J* = 8.8, H-8); 8.16 (2H, д, *J* = 4.9, H-4,6 пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.9; 34.0; 48.7; 56.2; 109.4; 119.3; 120.1; 122.5; 122.8; 126.3; 128.2; 128.9; 129.0; 132.8; 152.4; 157.7; 159.2. Найдено, %: C 59.47; H 4.68; N 10.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.26; H 4.48; N 10.37.

2,2,2-Трифторацетат 2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (3d). Выход 0.20 г (27%), т. пл. 117–118 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2963, 1619, 1597. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.80–1.99 (1H, м, 4- CH_A); 2.23–2.37 (3H, м, 4- CH_B , 3- CH_2); 3.64–3.75 (1H, м) и 3.83–3.93 (1H, м, 5- CH_2); 5.26–5.36 (1H, м, 2-CH); 6.64 (1H, т, *J* = 4.9, H-5 пиримидин); 7.29–7.38 (2H, м, H-6,7); 7.59 (1H, д, *J* = 7.0, H-8); 7.95 (1H, д, *J* = 8.0, H-5); 8.38 (2H, д, *J* = 4.9, H-4,6 пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.0; 30.6; 48.5; 53.9; 105.7; 109.7; 116.5; 117.4; 124.0; 124.2; 132.4; 152.8; 158.0; 158.2; 161.4; 163.5. Найдено, %: C 54.11; H 3.99; N 10.11. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 53.91; H 3.81; N 9.93.

2,2,2-Трифторацетат 2-[2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (3e). Выход 0.30 г (42%), т. пл. 126 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3035, 2996, 2926, 1615, 1575. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.85–1.89 (2H, м, 4- CH_2); 2.01–2.02 (1H, м, 3- CH_A); 2.11 (3H, с, CH_3); 2.16–2.26 (1H, м, 3- CH_B); 3.59–3.72 (2H, м, 5- CH_2); 5.11–5.17 (1H, м, 2-CH); 5.94 (1H, с, 5-CH пиран); 6.63 (1H, т, *J* = 4.9, H-5 пиримидин); 8.35 (2H, д, *J* = 4.9, H-4,6 пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.7; 24.8; 32.2; 48.3; 53.8; 100.7; 102.0; 109.3; 128.8; 157.1; 160.9; 163.5; 165.9. Найдено, %: C 49.78; H 4.30; N 10.91. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 49.62; H 4.16; N 10.85.

2,2,2-Трифторацетат 2-[2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтаген-2-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-1-ия (3f). Выход 0.27 г (35%), т. пл. 133–134 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428, 2965, 2879, 1673, 1593. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.88–1.97 (1H, м) и 1.97–2.03 (1H, м, 4- CH_2); 2.03–2.13 (1H, м) и 2.28–2.37 (1H, м, 3- CH_2); 3.62–3.71 (1H, м) и 3.71–3.81 (1H, м, 5- CH_2); 5.25–5.34 (1H, м, 2-CH); 6.48 (1H, т, $J = 4.5$, Н-5 пиримидин); 7.76–7.79 (1H, м, Н-6); 7.82–7.85 (1H, м, Н-7); 7.93–7.99 (2H, м, Н-5,8); 8.21 (2H, д, $J = 5.2$, Н-4,6 пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 24.9; 32.5; 48.1; 53.5; 109.5; 116.4 (к, $J_{\text{CF}} = 292.9$); 124.5; 126.1; 126.3; 130.2; 132.5; 133.6; 135.2; 154.7; 157.9; 158.4; 158.8 (к, $J_{\text{CF}} = 35.0$); 181.5; 184.2. Найдено, %: С 55.33; Н 3.86; N 9.49. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 55.18; Н 3.70; N 9.65.

2,2,2-Трифторацетат 2-[2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пирозол-4-ил)пирролидин-1-ил]-пиримидин-1-ия (3g). Выход 0.48 г (60%), т. пл. 110 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3053, 2982, 2955, 1649, 1584. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.86–1.97 (1H, м) и 2.06–2.13 (1H, м, 4- CH_2); 2.13–2.28 (2H, м, 3- CH_2); 2.21 (3H, с, CH_3); 2.97 (3H, с, NCH_3); 3.61–3.74 (2H, м, 5- CH_2); 4.92–5.00 (1H, м, 2-CH); 6.61 (1H, т, $J = 4.8$, Н-5 пиримидин); 7.26 (1H, т, $J = 7.4$, Н-4); 7.31 (2H, д, $J = 7.6$, Н-2,6); 7.45 (2H, т, $J = 7.6$, Н-3,5); 8.35 (2H, д, $J = 4.8$, Н-4,6 пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 11.1; 24.5; 32.1; 36.3; 48.2; 53.0; 109.4, 109.8; 116.0 (к, $J_{\text{CF}} = 291.0$); 123.5; 126.2; 129.4; 135.8; 154.9; 158.0; 158.7 (к, $J_{\text{CF}} = 37.9$); 158.8; 164.5. Найдено, %: С 56.28; Н 4.99; N 15.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.12; Н 4.93; N 15.58.

2,2,2-Трифторацетат 4-({3-гидрокси-4-[1-(пиримидин-1-нум-2-ил)пирролидин-2-ил]фенил}амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (3h). Выход 0.61 г (58%), т. пл. 163–164 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337, 3082, 2972, 1623, 1591, 1547, 1339. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.75–1.88 (2H, м, 4- CH_2); 1.89–1.98 (1H, м) и 2.15–2.30 (1H, м, 3- CH_2); 3.52–3.60 (1H, м) и 3.76–3.84 (1H, м, 5- CH_2); 5.33–5.42 (1H, м, 2-CH); 6.47 (1H, д, $J = 8.5$, Н Ar); 6.57 (1H, т, $J = 4.6$, Н-5 пиримидин); 6.62–6.70 (2H, м, Н Ar); 7.32 (1H, с, Н-7); 8.28 (2H, д, $J = 6.5$, Н-4,6 пиримидин); 9.78 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.9; 33.2; 47.9; 56.9; 102.2; 110.1; 110.4; 113.7; 114.3; 125.9; 127.1; 128.0; 130.5; 133.2; 138.3; 148.3; 154.6; 158.2; 160.1. Найдено, %: С 45.41; Н 3.08; Cl 6.22; N 16.85. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_7$. Вычислено, %: С 45.26; Н 2.93; Cl 6.07; N 16.79.

2,2,2-Трифторацетат 2-{{4,4-бис(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)бутил}амино}пиримидин-1-ия (6). К раствору 0.43 г (1.8 ммоль) *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амина (1) в 30 мл PhH добавляют 0.49 г (3.6 ммоль) сесамола (2a) и 0.28 мл (3.6 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток промывают 10 мл Et_2O , осадок отфильтровывают, затем перекристаллизовывают из EtOH и сушат при пониженном давлении. Выход 0.63 г (63%), белый порошок, т. пл. 207–208 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3109, 3088, 2912, 1600, 1570, 1545, 1344. Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м. д. (J , Гц): 1.38–1.52 (2H, м, 2- CH_2); 1.81–1.91 (2H, м, 3- CH_2); 3.19–3.30 (2H, м, 1- CH_2); 4.43 (1H, т, $J = 7.9$, 4-CH); 5.81 (1H, с, OCH_2O); 5.83 (1H, с, OCH_2O); 6.35 (2H, с, Н-7); 6.49 (1H, т, $J = 4.7$, Н-5 пиримидин); 6.67 (2H, с, Н-4); 8.21 (2H, д, $J = 4.5$, Н-4,6 пиримидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.2; 31.7; 36.2; 41.2; 98.1; 100.7; 107.9; 110.1; 123.6; 139.9; 149.9; 158.3; 162.8. Найдено, %: С 53.77; Н 3.93; N 7.82. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$. Вычислено, %: С 53.64; Н 4.13; N 7.82.

Рентгеноструктурное исследование соединений 3a, e, g проведено для кристаллов, полученных из растворов в ДМСО медленным испарением растворителя при комнатной температуре, с использованием автоматического дифрактометра Bruker APEX II CCD (МоК α -излучение (λ 0.71072 Å), ω -сканирование, $2\theta < 58^\circ$). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Все расчеты проведены с помощью комплекса программ SHELXTL.²² Все рисунки сделаны с использованием программы OLEX2.²³ Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1910416 (соединение 3a), CCDC 1910417 (соединение 3e) и CCDC 1910418 (соединение 3g)).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 18-33-20023.

Авторы благодарят Коллективный спектро-аналитический центр физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН" за техническую поддержку проведенных исследований. Рентгеноструктурные исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования физическими методами исследования веществ и материалов Института общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН, функционирующего при поддержке государственного задания Институту общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН в области фундаментальных научных исследований.

Список литературы

- Patil, S. B. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2018**, *9*, 44.
- Kuethе, J. T.; Journet, M.; Peng, Z.; Zhao, D.; McKeown, A.; Humphrey, G. R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 227.
- Kumar, C. V.; Kavitate, S.; Kumar, S. S.; Cornwall, P.; Ashok, M.; Bhagat, S.; Manjunatha, S. G.; Nambiar, S. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1416.
- (a) Sakamoto, T.; Koga, Y.; Hikota, M.; Matsuki, K.; Murakami, M.; Kikkawa, K.; Fujishige, K.; Kotera, J.; Omori, K.; Morimoto, H.; Yamada, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5460. (b) Sakamoto, T.; Koga, Y.; Hikota, M.; Matsuki, K.; Mochida, H.; Kikkawa, K.; Fujishige, K.; Kotera, J.; Omori, K.; Morimoto, H.; Yamada, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1431.
- (a) Zheng, Q.; Tang, S.; Fu, X.; Chen, Z.; Ye, Y.; Lan, X.; Jiang, L.; Huang, Y.; Ding, J.; Geng, M.; Huang, M.; Wan, H.

- Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 5262. (b) Popovici-Muller, J.; Lemieux, R. M.; Artin, E.; Saunders, J. O.; Salituro, F. G.; Travins, J.; Cianchetta, G.; Cai, Z.; Zhou, D.; Cui, D.; Chen, P.; Straley, K.; Tobin, E.; Wang, F.; David, M. D.; Penard-Lacronique, V.; Quivoron, C.; Saada, V.; de Botton, S.; Gross, S.; Dang, L.; Yang, H.; Utley, L.; Chen, Y.; Kim, H.; Jin, S.; Gu, Z.; Yao, G.; Luo, Z.; Lv, X.; Fang, C.; Yan, L.; Olaharski, A.; Silverman, L.; Biller, S.; Su, S.-S. M.; Yen, K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 300.
6. Berger, Y.; Dehmlow, H.; Blum-Kaelin, D.; Kitas, E. A.; Löffler, B.-M.; Aebi, J. D.; Juillerat-Jeanerret, L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 483.
7. Yamaki, S.; Koga, Y.; Nagashima, A.; Kondo, M.; Shimada, Y.; Kadono, K.; Moritomo, A.; Yoshihara, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 4110.
8. Kawada, H.; Kador, P. F. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8796.
9. Becker, I. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 343.
10. Vasilevich, N. I.; Afanasyev, I. I.; Kovalskiy, D. A.; Genis, D. V.; Kochubey, V. S. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, 84, 585.
11. (a) Walsh, K.; Sneddon, H. F.; Moody, C. J. *ChemSusChem* **2013**, 6, 1455. (b) Narayan, S.; Seelhammer, T.; Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 757. (c) Ho, L. A.; Raston, C. L.; Stubbs, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5957. (d) Yang, L.; Bian, H.; Mai, W.; Mao, P.; Xiao, Y.; Wei, D.; Qu, L. *Turk. J. Chem.* **2015**, 39, 121.
12. (a) Chatani, N.; Asaumi, T.; Yorimitsu, S.; Ikeda, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10935. (b) Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14220. (c) McManus, J. B.; Onuska, N. P. R.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9056.
13. (a) Jin, J.-K.; Zhang, F.-L.; Zhao, Q.; Lu, J.-A.; Wang, Y.-F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7558. (b) Ghelfi, F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Parsons, A. F.; Felluga, F.; Pagnoni, U. M.; Valentin, E.; Mucci, A.; Bellesia, F. *Synthesis* **2008**, 3131. (c) Danagulyan, G. G.; Balasanyan, N. G.; Zalinyan, M. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 1328 [Химия гетероцикл. соединений **1993**, 1540.]
14. Gazizov, A. S.; Kharitonova, N. I.; Smolobochkin, A. V.; Syakaev, V. V.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 1845.
15. (a) Kim, J. Y.; Choi, D. S.; Jung, M. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 3460. (b) Fukuda, Y.; Nagata, M.; Osawa, T.; Namiki, M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1986**, 63, 1027.
16. (a) Wagstaff, A. J.; Cheer, S. M.; Matheson, A. J.; Ormrod, D.; Goa, K. L. *Drugs* **2002**, 62, 655. (b) Lotke, P.; Garcia, F. *Evid. Based. Med.* **2004**, 9, 23. (c) Fava, M.; Amsterdam, J. D.; Deltito, J. A.; Salzman, C.; Schwaller, M.; Dunner, D. L. *Ann. Clin. Psychiatry.* **1998**, 10, 145.
17. (a) Zhang, M.-Z.; Zhang, R.-R.; Wang, J.-Q.; Yu, X.; Zhang, Y.-L.; Wang, Q.-Q.; Zhang, W.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 10. (b) Wang, Z.-C.; Qin, Y.-J.; Wang, P.-F.; Yang, Y.-A.; Wen, Q.; Zhang, X.; Qiu, H.-Y.; Duan, Y.-T.; Wang, Y.-T.; Sang, Y.-L.; Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 66, 1. (c) Kumar, J. A.; Saidachary, G.; Mallesham, G.; Sridhar, B.; Jain, N.; Kalivendi, S. V.; Rao, V. J.; Raju, B. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 65, 389.
18. (a) Molodtsov, V.; Fleming, P. R.; Eyermann, C. J.; Ferguson, A. D.; Foulk, M. A.; McKinney, D. C.; Masse, C. E.; Buurman, E. T.; Murakami, K. S. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3156. (b) Cook, L.; Ternai, B.; Ghosh, P. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1017. (c) Spencer, R. W.; Copp, L. J.; Pfister, J. R. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1828. (d) Fang, Z.; Liao, P.-C.; Yang, Y.-L.; Yang, F.-L.; Chen, Y.-L.; Lam, Y.; Hua, K.-F.; Wu, S.-H. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7967. (e) Doundoulakis, T.; Xiang, A. X.; Lira, R.; Agrios, K. A.; Webber, S. E.; Sisson, W.; Aust, R. M.; Shah, A. M.; Showalter, R. E.; Appleman, J. R.; Simonsen, K. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5667.
19. Nakato, H.; Vivancos, R.; Hunter, P. R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, 60, 929.
20. (a) Schiefer, I. T.; VandeVrede, L.; Fa', M.; Arancio, O.; Thatcher, G. R. J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3076. (b) Gasco, A.; Fruttero, R.; Sorba, G.; Di Stilo, A.; Calvino, R. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 973.
21. (a) Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Anikina, E. A.; Strelnik, A. G.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. *Synlett* **2018**, 467. (b) Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Voronina, J. K.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 535.
22. Sheldrick, G. M. *SHELXTL, v.6.12, Structure Determination Software Suite*; Bruker AXS: Madison, 2000.
23. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.