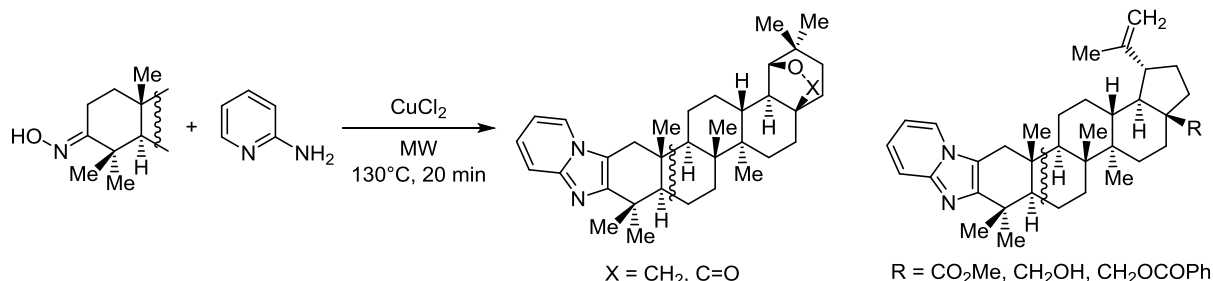


Микроволновый синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов, аннелированных с тритерпеноидами

Михаил С. Денисов^{1*}, Юлия А. Белоглазова¹, Владимир А. Глушков¹

¹ Институт технической химии УрО РАН – филиал
Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН,
ул. Академика Королёва, 3, Пермь 614013, Россия; e-mail: denisov.m@itcras.ru

Поступило 11.04.2022
Принято 26.04.2022



Реакцией тритерпеновых оксимов с 2-аминопиридином в условиях микроволнового синтеза получен ряд замещенных имидазо[1,2-*a*]пиридинов. Структуры новых соединений подтверждены одномерными и двумерными спектрами ЯМР, а также рентгеноструктурным анализом.

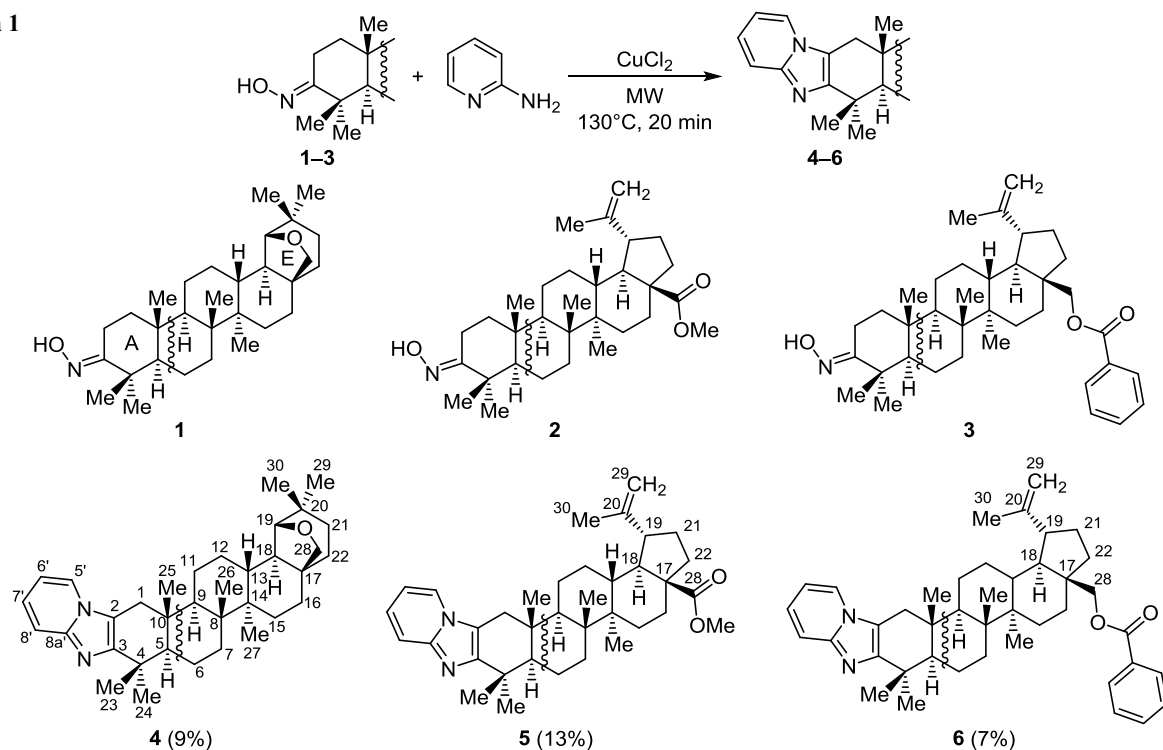
Ключевые слова: имидазо[1,2-*a*]пиридин, лупан, олеонан, тритерпеноиды, микроволновый синтез.

В последние годы актуально получение тритерпеноидов, модифицированных по циклу А гетероциклами: индолом¹, тиазолом², триазином³, индолоном⁴, так как установлено, что эти соединения проявляют высокую цитотоксическую активность. В настоящей работе мы предлагаем метод получения тритерпеноидов, модифицированных имидазопиридином по циклу А. Существуют методы синтеза имидазопиридинов реакцией 2-аминопиридина и α -галогенкарбонильных соединений: альдегидов,⁵ ацеталей,⁶ кислот,⁷ кетонов.^{8–11} В присутствии окислителей можно использовать карбонильные соединения (альдегиды¹² и кетоны¹³) без α -галогензаместителя. Недавно перечень исходных веществ для синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов был расширен благодаря использованию каталитических методов. Так, предложен метод синтеза имидазопиридинов из 2-аминопиридина, альдегидов и изонитрилов катализом соединениями гипервалентного иода¹⁴ или трифторуксусной кислотой¹⁵ и метод, заключающийся в реакции *O*-ацетилоксимов с 2-аминопиридином в присутствии CuCl.¹⁶ Предложен также гибридный метод, заключающийся в реакции 2-аминопиридина с углеводородами в присутствии CuCl₂, иода и окислителя.¹⁷ Есть пример и гетерогенного катализа наночастицами CuI для получения имидазопиридинов из 2-аминопиридина и нитростирола.¹⁸

Нами разработан метод синтеза имидазопиридинов, сочлененных с тритерпенами 4–6, реакцией тритерпеновых оксимов аллобетулона, метилового эфира бетулоновой кислоты и бензоилбетулона (структуры 1–3 соответственно) с 2-аминопиридином в присутствии CuCl₂ и при микроволновом облучении (схема 1). Следует отметить, что в данной методике 2-аминопиридин является как реагентом, так и растворителем.

Низкие выходы продуктов реакции 4–6 объясняются протеканием конкурирующей реакции разложения оксимов 1–3 до соответствующих кетонов, выделенных с выходами 32, 20 и 43% соответственно. Температура и время реакции оптимизированы – их увеличение не приводит к увеличению выходов продуктов реакции. Микроволновое облучение обязательно, так как без него реакция не идет. При замене CuCl₂ на ZnCl₂ или Ag₂O реакция не идет, а замена CuCl₂ на NiCl₂ приводит к сильному осмолению реакционной смеси. При замене 2-аминопиридина на 2,6-диаминопиридин превращений соединений 1–3 не происходит, а замена 2-аминопиридина на анилин приводит к соответствующим индолам, описанным в литературе^{19,20} и полученным ранее реакцией Фишера. Замена оксимов 1–3 на соответствующие кетоны, гидразоны или *O*-ацетилоксимы не приводит к образованию целевых тритерпенов 4–6. Мы предполагаем, что роль микроволнового

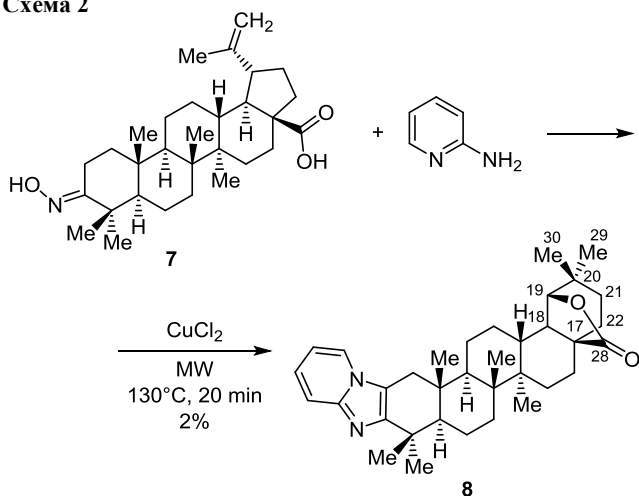
Схема 1



облучения заключается в активации разрыва связи C(2)–H, а CuCl_2 выступает в роли акцептора NH_3 и H_2O .

В условиях синтеза соединений 4–6 оксим бегулоновой кислоты 7 в дополнение к формированию гетероцикла имидazo[1,2-*a*]пиридина претерпевает перегруппировку Вагнера–Мейервейна с образованием олеонановой структуры 8 (схема 2). Низкий выход продукта 8 можно объяснить протеканием побочных реакций, приводящих к образованию 28-оксоаллобетулона и бегулоновой кислоты, выделенных с выходами 6 и 24% соответственно.

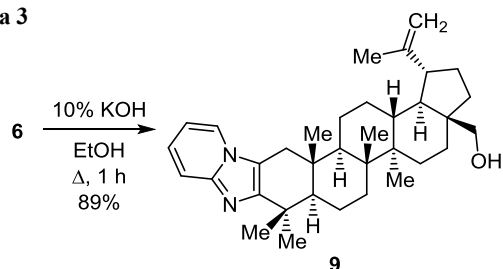
Схема 2



Для повышения растворимости в ДМСО соединения 6 его защитную бензоильную группу снимали гидролизом, что привело к соединению 9 (схема 3).

Об образовании соединений 4–6, 8, 9 можно судить по появлению в их спектрах ЯМР ^{13}C в интервале 116.3–

Схема 3



116.6 м. д. сигнала атома C-2, не характерного для 2-аминопиридина и исходных оксимов 1–3, 7, не фиксирующегося в спектре ДЕПТ и характеризующегося наличием в спектрах ^1H – ^{13}C НМВС кросс-пиков с протонами группы 1- CH_2 (при 2.21–2.32 и 2.73–2.84 м. д.) и отсутствием кросс-пиков с протонами групп 23- CH_3 и 24- CH_3 . Последнее обстоятельство позволяет отличить сигнал атома C-2 от сигнала атома C-3 оксима, сохраняющегося при превращении в имидазопиридин, фиксирующегося в спектре ЯМР ^{13}C при 147.3–149.1 м. д. и обладающего кросс-пиками с протонами групп 23- CH_3 (при 1.38–1.42 м. д.) и 24- CH_3 (при 1.28–1.32 м. д.) в спектрах ^1H – ^{13}C НМВС. При записи и визуализации спектров ЯМР ^{13}C с низким разрешением сигнал атома C-2 перекрывается сигналом атома C-8' при 116.6–117.1 м. д. ИК спектры соединений 4–6, 8, 9 характеризуются сильными полосами симметричных (в интервале 2869–2879 cm^{-1}) и антисимметричных (в интервале 2941–2947 cm^{-1}) валентных колебаний групп CH_2 и CH_3 терпеновой структуры.

На примере соединения 4 образование сочлененной имидазопиридиновой гетероциклической структуры дополнительно подтверждено методом РСА (рис. 1). Соединение 4 кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии.

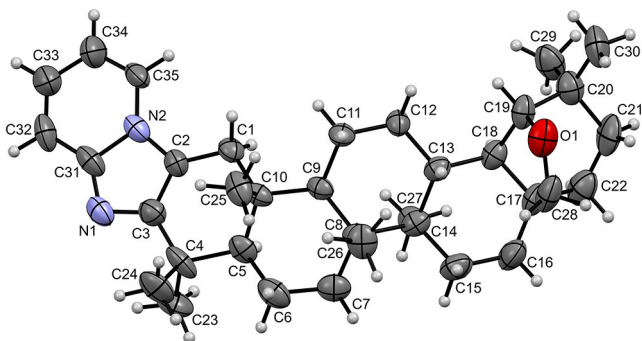


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Циклогексеновый цикл А олеонанового фрагмента находится в конформации "полукресло", при которой атомы C(5) и C(10) отклоняются в разные стороны от плоскости C(1)–C(2)–C(3)–C(4) на 0.19 и 0.49 Å соответственно; в остальном этот фрагмент соответствует ранее опубликованной структуре.²¹ Имидазопиридинный фрагмент плоский (среднеквадратичное отклонение атомов от плоскости – 0.013 Å), угол между ним и плоскостью C(1)–C(2)–C(3)–C(4) составляет 3.3°.

При использовании программы PASS online²² был осуществлен предварительный скрининг биологической активности для пяти индивидуальных соединений **4–6**, **8**, **9**, который предсказал высокую вероятность (73–78%) активности соединений против рака легкого. В результате исследований цитотоксической активности с помощью МТТ-теста прогноз не подтвердился, так как соединения **4**, **8** и **9** не были токсичными (концентрация IC₅₀ >100 мкМ) для клеток линии A549 (немелкоклеточная карцинома легкого). Соединения **5** и **6** не были испытаны из-за недостаточной растворимости в ДМСО.

Таким образом, нами разработан подход к синтезу тритерпеноидов с фрагментам имидазо[1,2-*a*]пиридина, аннелированного с циклом А, основанный на микроволновой реакции циклоприсоединения 2-аминопиридина к продуктам оксимирования аллобетулона, метилового эфира бетулоновой кислоты, бензоилбетулона и бетулоновой кислоты.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker VERTEX 80v в тонком слое, полученном испарением растворов соединений в CHCl₃, в диапазоне 4000–400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), DEPT, COSY, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC и NOESY (время смешения 0.3 с) записаны в CDCl₃ при 50°C (соединение **4**) или 30°C (соединения **5**, **6**, **8**, **9**) на спектрометре Bruker Avance Neo 400; в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ¹H использован ГМДС (δ 0.055 м. д.), а в спектрах ЯМР ¹³C – сигналы протонов CHCl₃ (δ 77.0 м. д.), присутствующего как примесь в CDCl₃. При отнесении сигналов терпенового фрагмента в спектрах ЯМР ¹³C использованы литературные данные.^{23–25} Масс-спектры с ионизацией электрораспылением записаны в режиме регистрации положительных ионов на квадрупольно-

времяпролетном масс-спектрометре высокого разрешения maXis impact HD (Bruker Daltonik GmbH) в диапазоне масс 50–1300 Да после хроматографической колонки без оптимизации разделения (колонка Agilent Zorbax SB-Aq, элюент MeCN–H₂O, 95:5, 0.3 мл/мин), калибровка шкалы масс – улучшенная квадратичная по сигналам HCO₂Na, использован раствор образцов в CHCl₃. Температуры плавления определены на приборе ПТП-2. Углы вращения плоскополяризованного света определены на поляриметре PerkinElmer 341 для D-линии Na (λ 589.3 нм) и приведены в 10⁻¹·град·см²·г⁻¹. Синтез осуществлен в микроволновом реакторе Discover[®] SP (CEM Corporation) в штатных виалах по 35 мл с непрерывным воздушным охлаждением 20 пси в ходе реакции и автоматической регуляцией мощности микроволнового облучения.

В работе использованы силикагель 0.063–0.2 мм производства Macherey-Nagel (Германия) и 2-аминопиридин производства Chemapol (Венгрия). Исходные оксиды **1–3**, **7** получены известным методом.^{26–31} Безводный CuCl₂ получен по стандартной методике.³²

Синтеза соединений 4–6, 8 (общая методика). В ступке растирают и перемешивают 6 ммоль соответствующего оксима **1**,^{28,29} **2**,²⁷ **3**³⁰ или **7**^{26,27,31} и 808 мг (6 ммоль) CuCl₂ с 5.0 г (0.053 моль) 2-аминопиридина. Смесь загружают в две виалы по 35 мл и нагревают микроволновым облучением 130°C в течение 20 мин. Расплавы растворяют в 200 мл CH₂Cl₂, промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 500 мл) для удаления большей части 2-аминопиридина и сушат над MgSO₄. Осушитель отфильтровывают, фильтрат упаривают на роторном испарителе. Смесь разделяют колоночной хроматографией на силикагеле элюированием смесями петролейный эфир (40–70°C) – EtOAc с повышением полярности в соотношении от 5:1 до 0:1. Продукт начинает выходить непосредственно перед 2-аминопиридином и завершает выход вместе с ним. Фракцию, содержащую продукт, концентрируют на роторном испарителе и удаляют остатки растворителей и 2-аминопиридина при 100°C и 10 мм рт. ст. в течение 30 мин. Соединения **4–6** кристаллизуют из MeCN, а соединение **8** – из смеси MeCN–CH₂Cl₂.

Имидазо[1,2-*a*]пиридо[3',2':2,3]-19β,28-эпокси-18α-олеанан (4). Выход 272 мг (9%), бесцветные иглы, т. пл. 318–319°C (MeCN), [α]_D²⁰ +46.3° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 725, 748, 924, 2849, 2879, 2925, 2932, 2941, 2967. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.85 (3H, с, 29-CH₃); 0.95 (3H, с, 30-CH₃); 0.99 (3H, с, 27-CH₃); 1.00 (3H, с, 25-CH₃); 1.11 (3H, с, 26-CH₃); 1.39 (3H, с, 24-CH₃); 1.49 (3H, с, 23-CH₃); 1.01–1.76 (20H, м, 4CH, 8CH₂); 2.32 (1H, д, *J* = 15.2, 1-CH₂); 2.84 (1H, д, *J* = 15.2, 1-CH₂); 3.50 (1H, д, *J* = 8.0, 28-CH₂); 3.59 (1H, с, 19-CH); 3.83 (1H, д, *J* = 8.0, 28-CH₂); 6.93 (1H, д, *J* = 9.2, *J* = 6.0, H-6'); 7.30 (1H, д, *J* = 9.2, *J* = 6.0, H-7'); 7.86 (1H, д, *J* = 9.2, H-8'); 7.88 (1H, д, *J* = 7.2, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (C-27); 15.5 (C-26); 17.3 (C-25); 19.4 (C-6); 21.7 (C-11); 22.8 (C-24); 24.6 (C-29); 26.3 (C-12); 26.5 (C-15); 26.9 (C-16); 28.8 (C-30); 30.8 (C-23); 32.8 (C-21); 33.2 (C-7); 34.4 (C-13); 35.4 (C-4); 36.3 (C-20); 36.8 (C-22); 36.9 (C-1); 39.1 (C-10); 40.9 (C-8,14); 41.6 (C-17); 46.6 (C-18); 50.1 (C-9); 54.1

(C-5); 71.3 (C-28); 88.0 (C-19); 111.1 (C-6'); 116.3 (C-2); 117.1 (C-8'); 122.3 (C-5'); 122.6 (C-7'); 144.9 (C-8a'); 149.1 (C-3). Найдено, m/z : 515.3999 [M+H]⁺. C₃₅H₅₁N₂O. Вычислено, m/z : 515.3996.

Метил(имидазо[1,2-а]пиридо[3',2':2,3]луп-20(29)-ен-28-оат) (5). Выход 439 мг (13%), крупные светло-бежевые шарообразные кристаллы, т. пл. 243–244°C (MeCN), $[\alpha]_D^{20} +30.5^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 733, 1161, 1185, 1269, 1350, 1726, 2869, 2947. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, с, 25-CH₃); 1.01 (3H, с, 27-CH₃); 1.02 (3H, с, 26-CH₃); 1.29 (3H, с, 24-CH₃); 1.39 (3H, с, 23-CH₃); 1.71 (3H, с, 30-CH₃); 1.10–1.95 (18H, м, 4CH, 7CH₂); 2.21–2.26 (2H, м, 1-CH₂, 16-CH₂); 2.32 (1H, т. д, $J = 12.4, J = 2.8, 13$ -CH); 2.74 (1H, д, $J = 14.8, 1$ -CH₂); 3.03 (1H, д, д, $J = 11.2, J = 4.8, 19$ -CH); 3.68 (3H, с, OCH₃); 4.62 (1H, д, д, $J = 2.0, J = 1.6$) и 4.62 (1H, д, $J = 2.0, 29$ -CH₂); 6.77 (1H, д, д, $J = 6.8, J = 6.6, H-6'$); 7.12 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 6.6, H-7'$); 7.63 (1H, д, $J = 9.2, H-8'$); 7.74 (1H, д, $J = 6.8, H-5'$). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.7 (C-27); 15.6 (C-26); 17.0 (C-25); 19.4 (C-6,30); 21.6 (C-11); 22.8 (C-24); 25.6 (C-12); 29.7 (C-15); 30.6 (C-21); 30.7 (C-23); 32.1 (C-16); 33.5 (C-7); 35.2 (C-4); 36.4 (C-1); 36.9 (C-22); 38.4 (C-13); 38.9 (C-10); 40.9 (C-8); 42.5 (C-14); 47.0 (C-19); 49.5 (C-9,18); 51.2 (OCH₃); 53.7 (C-5); 56.6 (C-17); 109.6 (C-29); 111.6 (C-6'); 116.6 (C-2); 116.7 (C-8'); 122.3 (C-5'); 123.4 (C-7'); 144.4 (C-8a'); 148.1 (C-3); 150.6 (C-20); 176.6 (C-28). Найдено, m/z : 543.3948 [M+H]⁺. C₃₆H₅₁N₂O₂. Вычислено, m/z : 543.3945.

(Имидазо[1,2-а]пиридо[3',2':2,3]луп-20(29)-ен-28-ил)-бензоат (6). Выход 270 мг (7%), хрупкие светло-бежевые иглы, т. пл. 263–264°C (CH₃CN), $[\alpha]_D^{20} +42.6^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 711, 885, 1176, 1270, 1350, 1717, 2870, 2945. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, с, 25-CH₃); 1.06 (3H, с, 27-CH₃); 1.16 (3H, с, 26-CH₃); 1.31 (3H, с, 24-CH₃); 1.41 (3H, с, 23-CH₃); 1.73 (3H, с, 30-CH₃); 1.13–2.09 (20H, м, 4CH, 8CH₂); 2.25 (1H, д, $J = 14.8, 1$ -CH₂); 2.56 (1H, т. д, $J = 11.0, J = 5.6, 19$ -CH); 2.75 (1H, д, $J = 14.8, 1$ -CH₂); 4.13 (1H, д, $J = 11.0$) и 4.55 (1H, д, $J = 7.6, 28$ -CH₂); 4.63 (1H, с) и 4.75 (1H, с, 29-CH₂); 6.82 (1H, д, д, $J = 6.8, J = 6.4, H-6'$); 7.18 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 6.4, H-7'$); 7.44 (2H, д, д, $J = 7.6, J = 7.4, H-3,5$ Ph); 7.55 (1H, т, $J = 7.4, H-4$ Ph); 7.71 (1H, д, $J = 9.2, H-8'$); 7.76 (1H, д, $J = 6.8, H-5'$); 8.05 (2H, д, $J = 7.6, H-2,6$ Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.8 (C-27); 15.8 (C-26); 16.9 (C-25); 19.2 (C-30); 19.3 (C-6); 21.5 (C-11); 25.4 (C-12); 27.2 (C-22); 22.7 (C-24); 29.7 (C-15); 30.0 (C-21); 30.6 (C-23); 33.7 (C-7); 34.3 (C-16); 35.1 (C-4); 36.3 (C-1); 37.8 (C-13); 38.9 (C-10); 41.1 (C-8); 42.9 (C-14); 46.8 (C-17); 47.8 (C-19); 48.9 (C-18); 49.3 (C-9); 53.6 (C-5); 63.2 (C-28); 109.9 (C-29); 112.1 (C-6'); 116.5 (C-8'); 116.6 (C-2); 122.4 (C-5'); 124.1 (C-7'); 128.4 (C-3,5 Ph); 129.5 (C-2,6 Ph); 130.5 (C-1 Ph); 132.9 (C-4 Ph); 144.0 (C-8a'); 147.3 (C-3); 150.1 (C-20); 166.9 (CO₂). Найдено, m/z : 619.4261 [M+H]⁺. C₄₂H₅₅N₂O₂. Вычислено, m/z : 619.4258.

Имидазо[1,2-а]пиридо[3',2':2,3]-18 α -олеанано-28,19 β -лактон (8). Выход 70 мг (2%), светло-бежевый порошок, т. пл. 318–319°C (MeCN–CH₂Cl₂), $[\alpha]_D^{20} +52.2^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 921, 1184, 1266, 1350, 1770, 2869, 2944. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, с, 25-CH₃); 0.92 (3H, с, 27-CH₃); 0.98 (3H, с, 30-CH₃); 1.00 (3H, с, 26-CH₃); 1.04 (3H, с, 29-CH₃); 1.32

(3H, с, 24-CH₃); 1.42 (3H, с, 23-CH₃); 1.26–1.86 (19H, м, 5CH, 7CH₂); 1.87–1.91 (1H, м, 16-CH₂); 2.28 (1H, д, $J = 14.8, 1$ -CH₂); 2.80 (1H, д, $J = 14.8, 1$ -CH₂); 3.96 (1H, с, 19-CH); 6.84 (1H, д, д, $J = 6.8, J = 6.4, H-6'$); 7.20 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 6.4, H-7'$); 7.72 (1H, д, $J = 9.2, H-8'$); 7.83 (1H, д, $J = 6.8, H-5'$). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.6 (C-27); 15.2 (C-26); 17.3 (C-25); 19.2 (C-6); 21.6 (C-11); 22.7 (C-24); 23.8 (C-30); 25.5 (C-16); 26.5 (C-12); 27.9 (C-15); 28.7 (C-29); 30.6 (C-23); 31.4 (C-22); 32.3 (C-21); 33.6 (C-20); 33.8 (C-7); 35.1 (C-4); 36.1 (C-13); 36.5 (C-1); 39.1 (C-14); 40.0 (C-10); 40.7 (C-8); 46.1 (C-17); 46.7 (C-18); 50.1 (C-9); 53.8 (C-5); 85.9 (C-19); 112.2 (C-6'); 116.5 (C-2,8'); 122.5 (C-5'); 124.3 (C-7'); 147.3 (C-3,8a'); 179.6 (C-28). Найдено, m/z : 529.3792 [M+H]⁺. C₃₅H₄₉N₂O₂. Вычислено, m/z : 529.3789.

Имидазо[1,2-а]пиридо[3',2':2,3]луп-20(29)-ен-28-ол (9). В 100 мл 10% раствора KOH в EtOH кипятят 532 мг (0.86 ммоль) соединения **6** в течение 1 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток растворяют в 200 мл CH₂Cl₂, промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 500 мл) для удаления бензоата калия и сушат над MgSO₄. Осушитель отфильтровывают, фильтрат упаривают на ротаторном испарителе. Продукт очищают кристаллизацией из MeCN. Выход 395 мг (89%), хрупкие светло-бежевые пластины, т. пл. 179–180°C (MeCN). Угол вращения не удалось определить из-за недостаточной прозрачности раствора на длине волны прибора. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1183, 1274, 1638, 2869, 2943. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, с, 25-CH₃); 1.04 (3H, с, 27-CH₃); 1.11 (3H, с, 26-CH₃); 1.28 (3H, с, 24-CH₃); 1.38 (3H, с, 23-CH₃); 1.71 (3H, с, 30-CH₃); 1.00–2.04 (21H, м); 2.23 (1H, д, $J = 14.8, 1$ -CH₂); 2.43 (1H, т. д, $J = 10.9, J = 5.6, 19$ -CH); 2.73 (1H, д, $J = 14.8, 1$ -CH₂); 3.37 (1H, д, $J = 11.0$) и 3.83 (1H, д, $J = 7.6, 28$ -CH₂); 4.60 (1H, д, $J = 1.6$) и 4.75 (1H, $J = 1.6, 29$ -CH₂); 6.72 (1H, д, д, $J = 6.8, J = 6.6, H-6'$); 7.08 (1H, д, д, $J = 9.0, J = 6.8, H-7'$); 7.58 (1H, д, $J = 9.0, H-8'$); 7.70 (1H, д, $J = 6.6, H-5'$). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.8 (C-27); 15.7 (C-26); 16.8 (C-25); 19.1 (C-30); 19.4 (C-6); 21.6 (C-11); 22.8 (C-24); 25.4 (C-12); 27.2 (C-22); 29.2 (C-15); 29.8 (C-21); 30.7 (C-23); 33.4 (C-7); 34.0 (C-16); 35.3 (C-4); 36.5 (C-1); 37.5 (C-13); 38.9 (C-10); 41.1 (C-8); 42.8 (C-14); 47.8 (C-17,19); 48.8 (C-18); 49.4 (C-9); 53.7 (C-5); 60.4 (C-28); 109.6 (C-29); 111.2 (C-6'); 116.4 (C-2); 117.0 (C-8'); 122.2 (C-7'); 122.8 (C-5'); 144.9 (C-8a'); 148.8 (C-3); 150.5 (C-20). Найдено, m/z : 515.4000 [M+H]⁺. C₃₅H₅₁N₂O. Вычислено, m/z : 515.3996.

Рентгеноструктурный анализ соединения 4. Параметры элементарной ячейки и интенсивности дифракции рентгеновских лучей измерены на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK.³³ Структура расшифрована в графическом интерфейсе OLEX2³⁴ с помощью программы SUPERFLIP³⁵ и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXS.³⁶ При уточнении положения атомов водорода использована модель "наездник". Результаты PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2152792).

МТТ-тест. Исследование цитотоксической активности соединений **4**, **8** и **9** проведено на клетках линии A549 (немелкоклеточная карцинома легкого) с помощью МТТ-теста. Клетки инкубируют в среде RPMI 1640 (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Biosera, Франция) 2 mM L-глутамин и 1% пенициллина–стрептомицина (ПанЭко, Россия) при 37°C и 5% CO₂ во влажной атмосфере. Через 24 ч инкубации к клеткам добавляют исследуемые соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций от 3.125 до 100 мкМ. Выживаемость клеток оценивают через 72 ч инкубации с исследуемыми соединениями путем добавления 20 мкл раствора МТТ (бромид 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия, 5 мг/мл) в каждую лунку. После инкубирования клеток с раствором МТТ в течение 4 ч, среду из планшетов удаляют и в каждую лунку добавляют 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima (BMG Labtech, Германия) определяют оптическую плотность при 544 нм. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) определяют на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.³⁷

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектры синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ государственной регистрации темы 122012400109-8).

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Исследования материалов и веществ" Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН. Авторы выражают благодарность О. А. Майоровой (Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН) за регистрацию спектров ЯМР, И. А. Борисовой (Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН) за регистрацию ИК спектров, М. В. Дмитриеву (Пермский государственный национальный исследовательский университет) за РСА.

Список литературы

- Kumar, V.; Rani, N.; Aggarwal, P.; Sanna, V. K.; Singh, A. T.; Jaggi, M.; Joshi, N.; Sharma P. K.; Irchhaiya, R.; Burman, A. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5058.
- Borkova, L.; Adamek, R.; Kalina, P.; Drašar, P.; Dzubak, P.; Gurska, S.; Rehulka, J.; Hajduch, M.; Urban, M.; Sarek, J. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 390.
- Grishko, V. V.; Tolmacheva, I. A.; Nebogatikov, V. O.; Galaiko, N. V.; Nazarov, A. V.; Dmitriev, M. V.; Ivshina, I. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 629.
- Khusnutdinova, E. F.; Smirnova, I. E.; Kazakova, O. B. *Chem. Nat. Compd.* **2020**, *56*, 465.
- Juillet, Ch.; Ermolenko, L.; Boyarskaya, D.; Baratte, B.; Josselin, B.; Nedev, H.; Bach, S.; Iorga, B. I.; Bignon, J.; Ruchaud, S.; Al-Mourabit, A. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 1197.
- Zhao, Ch.; Huang, Ch.; Yang, Sh.; Chai, H.; Le, Y.; Liu, L. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 848.
- Delays, P.-O.; Pénichon, M.; Allouchi, H.; Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4199.
- Azerbaev, I. N.; Poplavskaya, I. A.; Kurmangaliev, R. G.; Khalilova S. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, *14*, 1241.
- Gol'dfarb, Y. L.; Stoyanovich, F. M.; Marakatkina, M. A.; Gorushkina, G. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1979**, *15*, 514.
- Kuz'menko, T. A.; Kuz'menko, V. V.; Simonov, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 653.
- Cupido, T.; Rack, P. G.; Firestone, A. J.; Hyman, J. M.; Han, K.; Sinha, S.; Ocasio, C. A.; Chen, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2321.
- Tan, J.; Ni, P.; Huang, H.; Deng, G.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4227.
- Feng, M.-L.; Li, Sh.-Q.; He, H.-Z.; Xi, L.-Y.; Chen, Sh.-Y.; Yu, X.-Q. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1619.
- Il'in, M. V.; Sysoeva, A. A.; Novikov, A. S.; Bolotin, D. S. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4569.
- de la Sovera, V.; López, G. V.; Porcal, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101369.
- Ma, H.; Lu, G.; Han, B.; Huang, G.; Zhang, Y.; Wang, J.-J. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *75*, 153199.
- Wang, Y.; Li, S.; Wang, X.; Yao, Y.; Feng, L.; Ma, C. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 5919.
- Das, D.; Jena, A. K.; Pal, Ch. K.; Bourda, L.; Hecke, K. V. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100776.
- Kazakova, O. B.; Khusnutdinova, É. F.; Suponitskii, K. Y. *J. Struct. Chem.* **2011**, *52*, 1030.
- Khusnutdinova, E. F.; Smirnova, I. E.; Kazakova, O. B.; Petrova, A. V.; Nguyen Thi, T. H.; Do Quoc Viet *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2737.
- Nazarov, M. A.; Tolmacheva, I. A.; Eroshenko, D. V.; Maiorova, O. A.; Grishko, V. V.; Dmitriev, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1321.
- <http://www.way2drug.com/passonline/>
- Korovin, A. V.; Tkachev, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 304.
- Qian, L.-W.; Zhang, J.; Liu, J.-H.; Yu, B.-Ya. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2193.
- Yamansarov, E. Yu.; Kazakova, O. B.; Lobov, A. N.; Kazakov, D. V.; Suponitskii, K. Yu. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 97.
- Baltina, L. A.; Flekhter, O. B.; Nigmatullina, L. R.; Boreko, E. I.; Pavlova, N. I.; Nikolaeva, S. N.; Savinova, O. V.; Tolstikov, G. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3549.
- Flekhter, O. B.; Boreko, E. I.; Nigmatullina, L. R.; Pavlova, N. I.; Medvedeva, N. I.; Nikolaeva, S. N.; Tret'akova, E. V.; Savinova, O. V.; Baltina, L. A.; Karachurina, L. T.; Galin, F. Z.; Zarudii, F. S.; Tolstikov, G. A. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 148.
- Heller, L.; Obernauer, A.; Csuk, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3002.
- Schulze, H.; Pieroh, K. *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 2332.
- Grishko, V. V.; Nazarov, A. V.; Tolmacheva, I. A.; Tarasova, E. V.; Ivshina, I. B. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *50*, 857.
- Kim, D. S. H. L.; Pezzuto, J. M.; Pisha, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1707.
- Каракин, Ю. В.; Ангелов, И. И. *Чистые химические вещества*; Химия: Москва, 1974, 4-е изд.
- CrysAlisPro, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014)*; Agilent Technologies: Yarnton, 2014.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Palatinus, L.; Chapuis, G. *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786.
- (a) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112. (b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Gonçalves, B. M. F.; Salvador, J. A. R.; Marín, S.; Cascante, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 101.