

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

*На правах рукописи*

ФИЛАТОВА Елена Сергеевна

**ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ  
С УЧАСТИЕМ СН-АКТИВНЫХ ПОДАНДОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
академик РАН,  
доктор химических наук,  
профессор,  
Чарушин Валерий Николаевич

Екатеринбург – 2018

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....  | 4  |
| 1. МОДИФИКАЦИЯ ОТКРЫТОЦЕПНЫХ ЛИГАНДОВ (ПОДАНДОВ)<br>ГЕТАРИЛСОДЕРЖАЩИМИ ФРАГМЕНТАМИ. МЕТОДЫ АЦЕТОАЦЕТИЛИРОВАНИЯ<br>АМИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....                     | 9  |
| 1.1. Модификация открытоцепных лигандов (подандов) гетарилсодержащими<br>фрагментами.....   | 9  |
| 1.1.1. Нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп в поданде .....  | 10 |
| 1.1.2. Нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп в (гетеро)ароматическом<br>ядре.....   | 23 |
| 1.1.3. Нуклеофильное присоединение (образование С-С связи).....   | 28 |
| 1.1.4. Реакции конденсации .....  | 29 |
| 1.1.5. Реакция раскрытия макроцикла.....  | 34 |
| 1.1.6. Примеры реакций, приводящих к формированию гетероцикла на<br>полиэфирной матрице .....   | 35 |
| 1.1.7. Синтез подандов, используемых в роли мономеров в синтезе библиотек<br>полимеров .....  | 42 |
| 1.2. Методы ацетоацетилирования ароматических и алифатических аминов.....   | 43 |
| 1.2.1. Синтез ацетоацетанилидов с помощью ацетоуксусного эфира .....  | 43 |
| 1.2.2. Ацетоацетилирование аминов дикетеном .....   | 44 |
| 1.2.3. Производные диоксинона как ацетоацетилирующие агенты .....   | 45 |
| 2. СИНТЕЗ АЦЕТОАЦЕТАНИЛИД-, АЦЕТОАЦЕТАМИД- И<br>3-ОКСОБУТАНОИЛСОДЕРЖАЩИХ ПОДАНДОВ, МУЛЬТИКОМПОНЕНТНАЯ<br>РЕАКЦИЯ С ИХ УЧАСТИЕМ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ) .....         | 49 |
| 2.1. Разработка методов получения подандов с СН-активными фрагментами .....   | 49 |
| 2.1.1. Синтез и исследование аминоподандов и ацетоацетанилидных подандов на<br>их основе.....   | 49 |
| 2.1.2. Синтез ацетоацетамидсодержащих подандов.....   | 55 |
| 2.1.3. Синтез подандов с фрагментом 3-оксобутаноила .....   | 57 |
| 2.2. Синтез подандов, содержащих фрагменты 3,4-дигидропиримидин-2-(1 <i>H</i> )-она, его<br>тиоаналога и 4,7-дигидро-1,2,4-тетразоло-[1,5- <i>a</i> ]пиримидина ..... | 57 |
| 2.2.1. Ацетоацетанилидсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента<br>реакции Биджинелли .....   | 57 |
| 2.2.2. Ацетоацетамидсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента<br>реакции Биджинелли .....   | 60 |

|  |    |
|--|----|
| 2.2.3. 3-Оксобутаноилсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента<br>реакции Биджинелли ..... | 61 |
| 2.3. Стереоселективный синтез дигидропиримидинтионового поданда 21а .....                              | 70 |
| 2.4. Исследование туберкулостатической активности подандов.....  | 71 |
| 3. ЭКПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....  | 74 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....  | 91 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....  | 92 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 93 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Несмотря на постоянное обновление арсенала лекарственных антибактериальных средств, проблема распространения лекарственно устойчивых бактерий, и особенно микобактерий не решена до сих пор. Поэтому чрезвычайно востребованными остаются исследования, позволяющие создавать туберкулостатики с новым механизмом действия, в частности, ингибиторы определенных ферментов микобактерий. Возрастает ценность соединений, способных к адресной доставке фармакофора к определенному рецептору или непосредственно в очаг патологического процесса. Замещенные 1,4-дигидропиримидины известны как ингибиторы дигидрофолатредуктазы бактерий; в этом ряду обнаружены вещества с выраженным противотуберкулезным действием [1]. С другой стороны, известно, что за счет наличия гибкого полиэфирного спейсера поданды обладают повышенной проникающей способностью через липофильные мембраны и могут обеспечить доставку фармакофора через многослойные мембраны микобактерии туберкулеза [2]. Так, известны поданды с фрагментами нитрендипина или монастрола, которые рассматриваются в качестве *twin drugs* и демонстрируют значительное повышение эффективности и избирательности действия в сравнении с мономерными молекулами [3,4].

Таким образом, при объединении в одной молекуле дигидропиримидинового фармакофора и транспортного спейсера могут быть получены туберкулостатики, обладающие мишень-специфичной активностью и транспортными свойствами. Это открывает перспективу создания малотоксичных туберкулостатиков, отличающихся от известных противотуберкулезных препаратов механизмом действия [5]. Поданды с терминальными гетероциклическими фрагментами получают в основном многостадийными способами путем последовательного конструирования гетероцикла и его дальнейшим сочетанием с полиэфирной матрицей. В то же время, мультикомпонентная конденсация Биджинелли позволяет получать подобные структуры из простых и доступных исходных реагентов в одну стадию [6]. Реакция Биджинелли с участием формил- и уреидо-подандов подробно исследована, однако поданды, имеющие терминальные СН-активные группы, до сих пор не были вовлечены в реакцию Биджинелли, а их арсенал ограничен. Поэтому разработка методов получения СН-активных подандов и исследование их поведения в реакции Биджинелли, ведущей к образованию подандов с остатками дигидропиримидинов представляется весьма **актуальной**.

**Цель работы:** исследовать поведение СН-активных подандов в реакции Биджинелли и разработать методы синтеза дигидропиримидинсодержащих подандов.

В соответствии с настоящей целью поставлены следующие **задачи**:

- разработать или оптимизировать методы получения СН-активных подандов;
- исследовать особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов, а также модельного *o*-метоксиацетоацетанилида;
  - синтезировать поданды с фрагментами дигидропиримидинона, дигидропиримидинтиона, тетраоло[1,5-*a*]дигидропиримидина;
  - исследовать туберкулостатическую активность полученных подандов и выявить корреляции между длиной полиэфирного спейсера, структурой гетероциклического фармакофора и величиной проявляемого эффекта.

**Научная новизна и теоретическая значимость.** Разработаны общие методы синтеза подандов с СН-активными группами, основанные на взаимодействии бифункциональных ароматических или алифатических полиэфирсодержащих аминов и олигоэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном.

Впервые осуществлена реакция Биджинелли с участием СН-активных подандов и синтезированы симметричные дигидропиримидинсодержащие поданды, которые могут рассматриваться в качестве «*twin drugs*», поскольку они демонстрируют повышенную эффективность в сравнении с мономерными аналогами. Впервые получены поданды, содержащие различные терминальные группы – дигидропиримидиновую и гидроксильную (разнозамещенные поданды). Последние представляют интерес для создания *twin drugs* с различными фармакофорными группами.

Показано, что применение полифосфорной кислоты в иммобилизованной на TiO<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub> форме повышает хемоселективность реакции Биджинелли с участием полиэфирсодержащих ацетоацетамидов, что приводит к увеличению выходов продуктов реакции примерно в 2 раза, а их выделение становится более удобным.

Впервые получены поданды с аминокротонатными фрагментами, причем выход последних в присутствии наноразмерного оксида TiO<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub> повышается на 20% в сравнении с обычными условиями реакции.

Впервые исследована асимметрическая реакция Биджинелли с участием подандов в присутствии коммерчески доступных *L*-пролина, 4-гидроксипролина, *D*-винной кислоты, а также 4-гидроксипролинсодержащего поданда. Лучшие значения энантиомерного избытка (*ee*) достигнуты при использовании в качестве хирального индуктора 4-гидроксипролина - 20%.

Показано, что помимо строения дигидропиримидинового цикла на туберкулостатическую активность влияет присутствие и длина полиэфирного фрагмента, найдены соединения, обладающие значительной туберкулостатической активностью.

**Практическая значимость работы.** Разработан эффективный способ синтеза СН-активных подандов с терминальными ацетоацетанилидными, ацетоацетамидными и 3-оксобутаноильными группами путем взаимодействия 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она с соответствующими ароматическими, алифатическими аминоподандами либо олигоэтиленгликолями при нагревании в толуоле.

Найдено, что при действии ацетоуксусного эфира на алифатические аминоподанды образуются соединения с терминальными аминокротонатными группами, представляющие интерес как промежуточные вещества в реакциях гетероциклизации.

Разработан мультикомпонентный метод синтеза дигидропиримидин- и дигидротетразолопиримидинсодержащих подандов с различной длиной полиэфирного спейсера, заключающийся в циклоконденсации соответствующих СН-активных подандов, ароматических и гетероциклических альдегидов, мочевины, тиомочевины или 5-аминотетразола.

Найдены соединения, обладающие высокой туберкулоостатической активностью в опытах *in vitro*, в том числе в отношении лабораторных штаммов микобактерий H<sub>37</sub>Rv, *M. Avium*, *M. Terraе* и клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Наиболее активный поданд с терминальными дигидропиримидинтионовыми группами и 3 атомами кислорода в полиэфирном фрагменте, имеющий острую токсичность более 1200 мг/кг, рекомендован для исследования терапевтического эффекта на зараженных животных.

**Методология и методы диссертационного исследования основаны** на анализе литературных данных, направленном органическом синтезе, приемах гетерогенного катализа и УЗ-воздействии. Для установления строения органических соединений использован комплекс физико-химических методов: ИК, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, хроматомасс-спектрометрия, РСА, ВЭЖХ, выполненные в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП СОАС) при ИОС им. И. Я. Постовского УрО РАН.

**Степень достоверности результатов** обеспечена применением современных стандартных методов исследования, а также воспроизводимостью результатов экспериментов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП СОАС.

**Положения, выносимые на защиту:**

- метод получения СН-активных подандов с концевыми ацетоацетанилидными или ацетоацетамидными группами;

- метод синтеза аминокротонатсодержащих подандов реакцией алифатических аминокротонатов с ацетоуксусным эфиром;
- методы получения дигидропиримидиновых подандов с помощью мультикомпонентной реакции Биджинелли;
- получение разноразмещенных подандов в кислотно-катализируемой циклоконденсации 3-оксобутаноилсодержащих подандов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами, мочевиной, тиомочевиной и 5-аминотетразолом;
- результаты изучения строения синтезированных соединений;
- исследование туберкулостатической активности синтезированных гетероциклсодержащих подандов.

**Личный вклад автора.** Сбор и систематизация литературных данных по реакциям ацетоацетилирования, а также по методам получения гетероциклсодержащих подандов, проведение экспериментов, интерпретация и обобщение полученных данных. Постановка задач, обсуждение результатов и подготовка публикаций проводились совместно с научным руководителем и соавторами работ.

**Апробация диссертационной работы:** основные результаты работы доложены на XVI Молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев 2014» (Санкт-Петербург, 2014), XXIV и XXV Российских молодежных научных конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2014, 2015), Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), II научно-технической конференции магистрантов, аспирантов и молодых ученых (Екатеринбург, 2014), II и III междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (Новый Свет, 2015; Севастополь, 2017), I международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ 8922.2016.3), Российского научного фонда (проект 15-13-00077), РФФИ (проект 16-29-10757-офи\_м).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 9 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертационная работа изложена на 105 страницах, содержит 15 таблиц, 18 рисунков, 86 схем, список использованной литературы состоит из 127 библиографических ссылок. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), а также списка сокращений и условных обозначений, заключения и списка литературы.

# **1. МОДИФИКАЦИЯ ОТКРЫТОЦЕПНЫХ ЛИГАНДОВ (ПОДАНДОВ) ГЕТАРИЛСОДЕРЖАЩИМИ ФРАГМЕНТАМИ. МЕТОДЫ АЦЕТОАЦЕТИЛИРОВАНИЯ АМИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В соответствии с темой диссертационной работы основными задачами литературного обзора стали:

1. Описание методов синтеза открытоцепных лигандов (подандов) с ароматическими и гетероароматическими группами, а также обсуждение практически полезных свойств синтезированных полиэфиров.

2. Поиск и систематизация данных по способам ацетоацетилирования алифатических и ароматических аминов.

## **1.1. Модификация открытоцепных лигандов (подандов) гетарилсодержащими фрагментами**

Нециклические аналоги краун-эфиров (поданды), на одном или обоих концах полиэфирной цепи которых, присутствуют арил- и гетарилсодержащие группы, давно зарекомендовали себя как соединения с широким спектром практически полезных свойств. Представители данного класса способны к селективному извлечению тяжелых металлов из промышленных отходов [7], выступают в роли эффективных флуоресцентных хемосенсоров [8-10], триплетных сенсбилизаторов [11] и ионных жидкостей [12]. Кроме того, была продемонстрирована практическая значимость использования подандов в асимметрическом распознавании, в частности, их применение в роли хиральных индукторов и катализаторов [13,14]. Однако основной интерес к нециклическим полиэфирам объясняется их структурной близостью к природным антибиотикам типа нигерицина и моненсина [15]. Способность подандов легко проникать через биологические мембраны и взаимодействовать с определенными ферментами делает их перспективными объектами медицинской химии, в особенности в качестве эффективных туберкулоstaticов.

В современной литературе представлены различные способы синтеза подандов, причем само понятие «поданд» стало сильно размытым. На рисунке 1.1. представлены структуры, которые на сегодняшний день в литературе называют подандами [16]. В данном обзоре будут рассмотрены синтез и свойства наиболее классических подандов – открытоцепных аналогов краун-эфиров [17], в частности содержащих в своем составе арил или гетарилсодержащие фрагменты.

Почти все известные методы синтеза таких соединений являются многостадийными процессами и включают либо последовательное построение ароматического или гетероароматического фрагмента и дальнейшее его связывание с полиэфирной матрицей, либо модификацию уже функционализированных подандов. Наиболее часто для сочетания

гетероциклического фрагмента с полиэфирным спэйсером используется реакция Вильямсона, заключающаяся в нуклеофильном замещении хорошо уходящих групп, находящихся как в исходном полиэфире, так и в гетероцикле. Также известны такие подходы, как ароматическое нуклеофильное замещение (присоединение), реакции конденсации и переэтерификации.

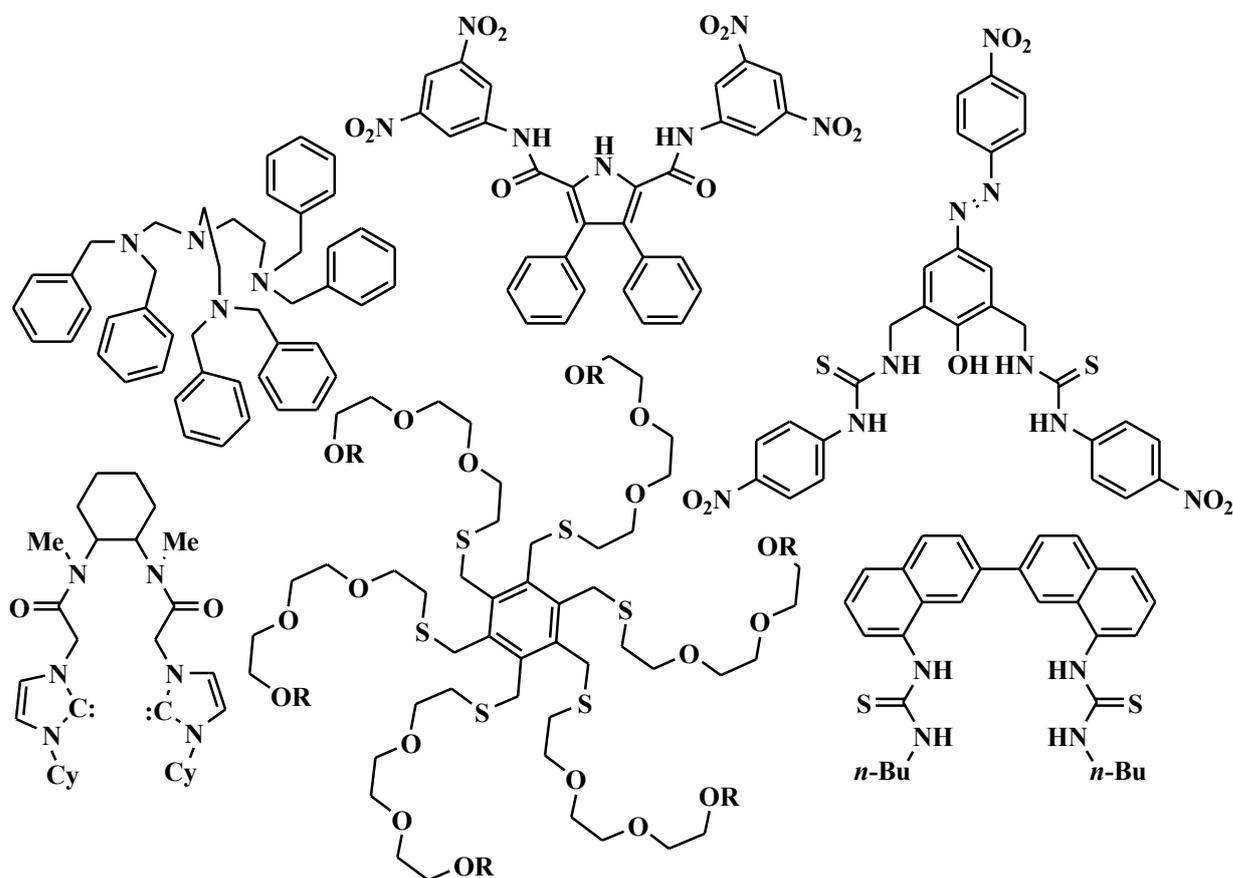
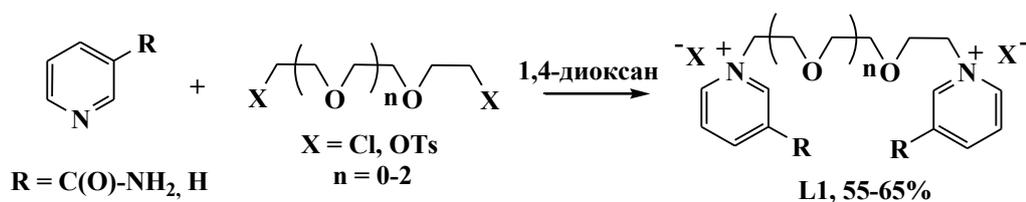


Рис.1.1

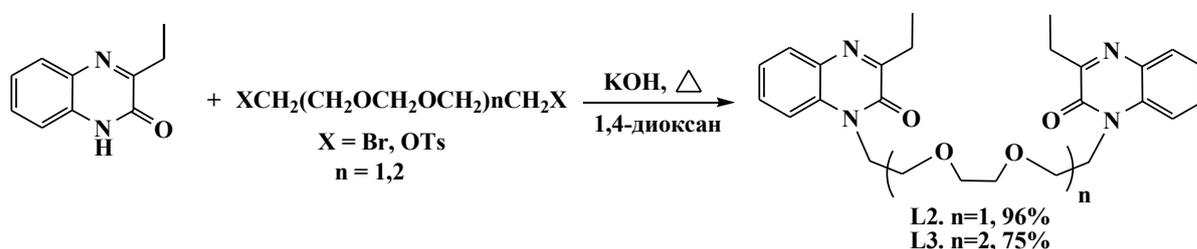
### 1.1.1. Нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп в поданде

Одним из примеров данного подхода является синтез подандов, где в роли атакующей частицы выступает атом азота гетероцикла. Взаимодействием никотинамида или пиридина с дитозил- или дихлор-производными соответствующего гликоля получены поданды **L1** с фрагментами N-замещенного пиридиния, отличающиеся специфичностью к микобактериям туберкулеза (Схема 1.1). Использование эквимольных количеств реагентов приводит к монозамещенным продуктам, а для получения целевых соединений **L1** требуется 2-х или 4-х кратный избыток никотинамида. Продемонстрировано положительное влияние ультразвука на реакцию N-алкилирования никотинамида дитозилатом триэтиленгликоля, а также высокого давления на реакцию никотинамида с хлорексом в 1,4-диоксане [18].



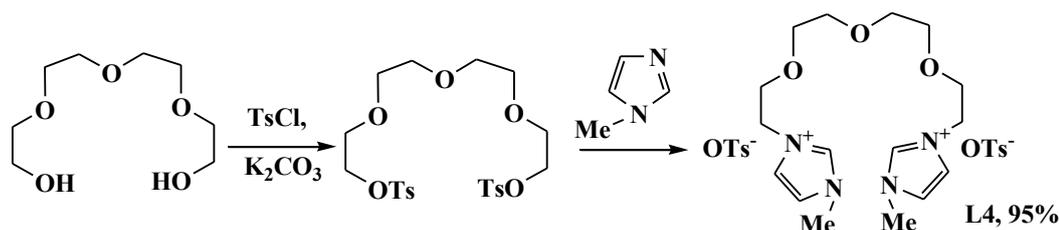
**Схема 1.1**

Для дизайна каталитических композиций, моделирующих действие ферментов в работе [19] взаимодействием 3-этил-хиноксалин-2(1*H*)-она с дитозил- или дибром-производными соответствующего гликоля в условиях реакции Вильямсона получены соответствующие поданды **L2** и **L3** (Схема 1.2). Обнаружено ингибирующее действие поданда с более коротким полиэфирным спейсером **L2** на щелочной гидролиз эфиров фосфоновой кислоты.



**Схема 1.2**

Javaherian M. и соавт. [12] был осуществлен синтез поданда с терминальными 1-метилимидазоловыми группами **L4**, нашедшего применение в качестве ионной жидкости в клик-реакции азид-алкинового циклоприсоединения (схема 1.3). Как подчеркивают авторы [12] предложенная ими стратегия использования поданда **L4** в реакции получения 1,2,3-триазолов полностью соответствует популярным на сегодняшний день принципам зеленой химии.



**Схема 1.3**

В работах [20, 21] представлен синтез хиноксалинсодержащих подандов, ключевой стадией которого является N-алкилирование хиноксалиновой системы галогензамещенными полиэтиленгликолями. Так, авторами работы [20] путем ступенчатой трансформации 3-ацетилхиноксалин-2-онов были синтезированы индолизинилхиноксалины, которые были вовлечены в реакцию алкилирования с дибром-производными соответствующих гликолей с получением моно- и дизамещенных

хиноксалинсодержащих подандов с  $\pi$ -избыточными индолизиновыми заместителями **L5** и **L6** (схема 1.4). В работах [22, 23] В. А. Мамедовым и соавт. поданды **L5** и **L6** электрохимически или под действием молекулярного иода были подвергнуты окислительной дегидроциклизации с образованием соответствующих макроциклических систем. Так, окислительной димеризацией были получены макроциклы **L7**, являющиеся перспективными системами с электропереключаемыми (редокс-переключаемыми) свойствами.

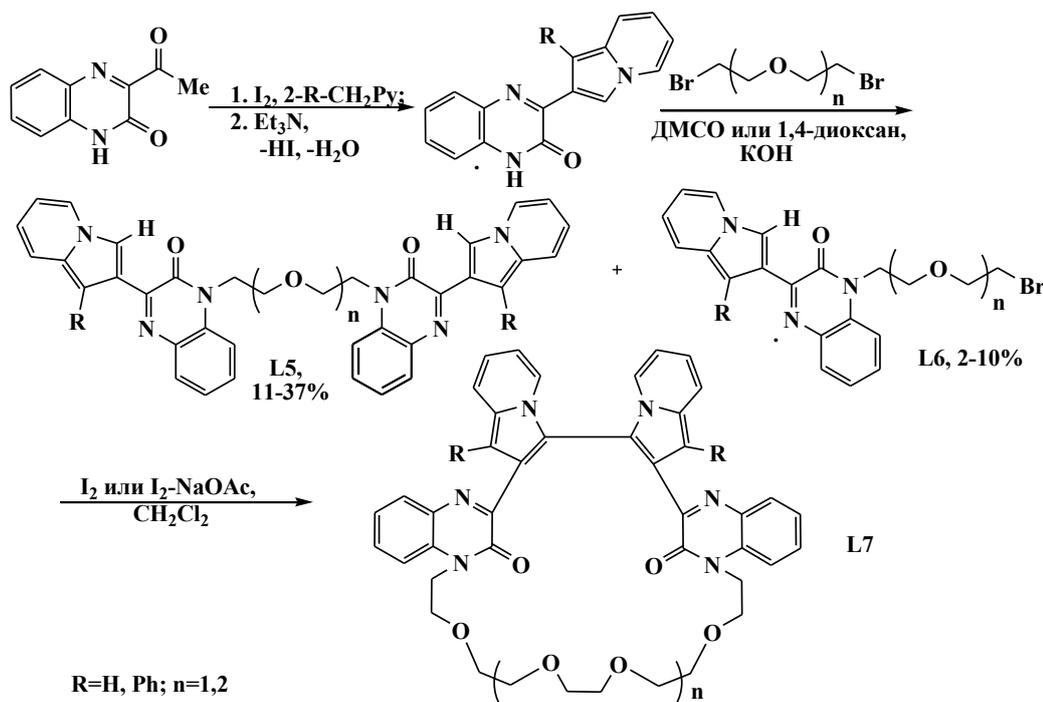


Схема 1.4

N-алкилированием 2-метилиндола дитозилатом триэтиленгликоля синтезированы поданды **L8**, конденсацией которых с бензальдегидом получают краун-эфиры **L9** (схема 1.5) [24].

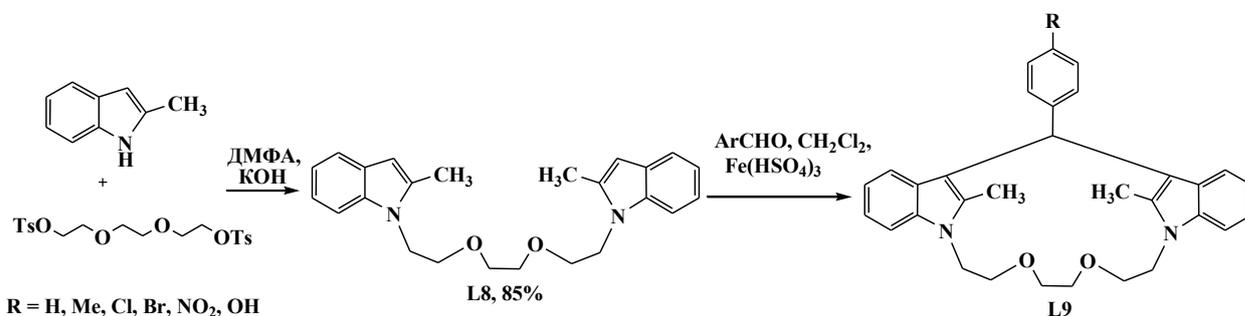


Схема 1.5

В работе [25] предложена стратегия формирования подандов, выполняющих функцию мономерных ионных жидкостей **L10-L12**. Стратегия основана на ацилировании хлоридных солей в полярном растворителе и дальнейшем ионном обмене с бис-

(трифторметансульфонил)имидом лития (для **L10**, **L12**) или бис-(фторсульфонил)имидом лития (для **L11**) (схема 1.6)

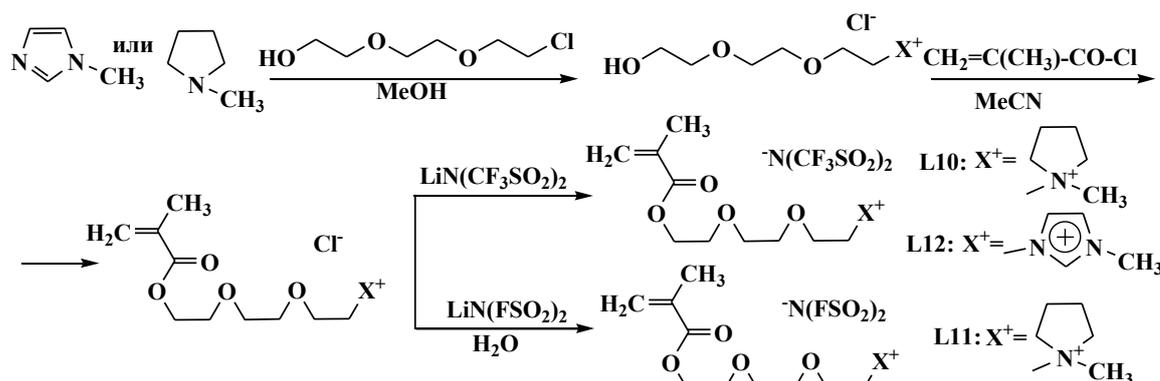


Схема 1.6

В литературе описаны случаи, когда в качестве атакующей частицы при взаимодействии с полиэфирами может выступать нуклеофильный заместитель, введенный в гетероцикл или в бензольное кольцо.

В работах [26-29] представлен двухстадийный метод синтеза и исследование структуры симметричных и несимметричных подандов **L19a-d** и **L20**, соответственно, содержащих хромофорные концевые группы (схема 1.7).

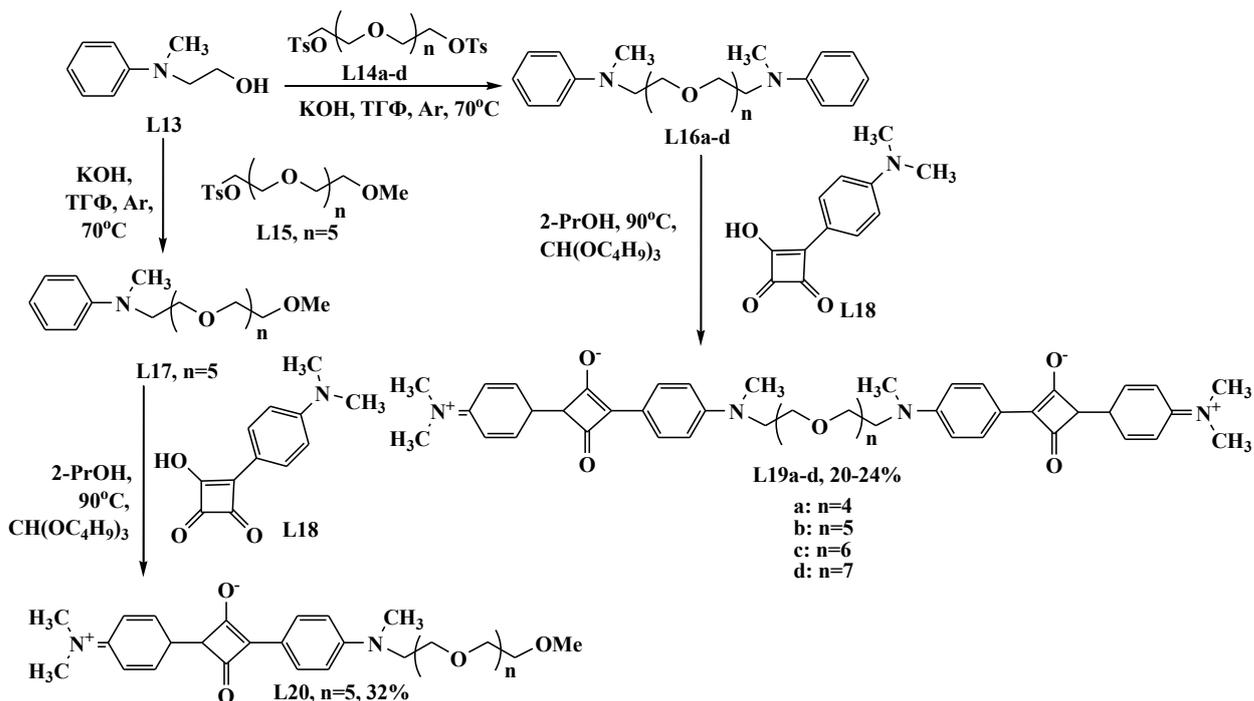


Схема 1.7

Так, соединения **L19a-d** были получены реакцией производного анилина **L13** с дитозилатами **L14a-d**, а затем взаимодействием полученных продуктов **L16a-d** с 3-(4-(*N,N*-диметиламино)-фенил)-4-гидроксициклобут-3-ен-1,2-дионом **L18**. Среди полученных соединений поданд **L19b**, содержащий пять атомов кислорода в гибком полиэфирном

спейсере, обладает высокой чувствительностью и избирательностью к катионам  $\text{Ca}^{2+}$  в присутствии катионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , что представляет определенный интерес в связи с особой ролью катионов  $\text{Ca}^{2+}$  во многих физиологических процессах. Образующийся поданом **L19b** комплекс с  $\text{Ca}^{2+}$  со стехиометрией 1:1 обратим. Так, при титровании такого комплекса с ЭДТА катион металла из комплекса высвобождается. В ходе дальнейших исследований было показано, что соединение **L19b** может быть использовано в качестве хромогенного сенсора для  $\text{Ca}^{2+}$ , работающего по принципу экситонного взаимодействия и проявляющего оптические свойства, аналогичные *H*-агрегатам сквареновых красителей.

Взаимодействием основания Шиффа **L21** с гексаэтиленгликолем **L22** получен поданд **L23** (схема 1.8), который действием хлорида хрома (II) переведен в соответствующий комплекс **L24**.

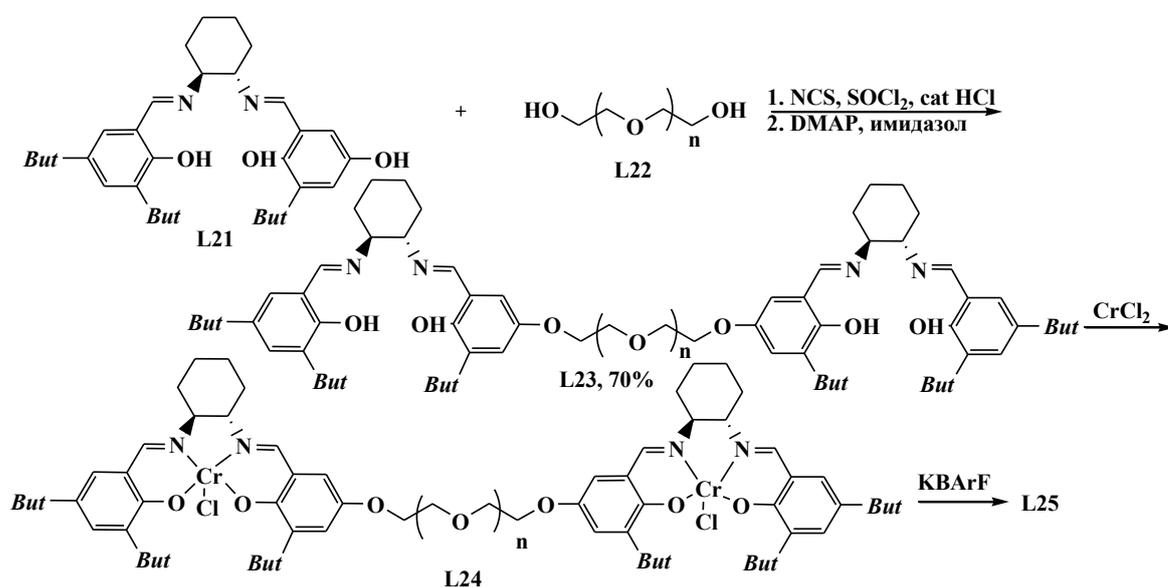


Схема 1.8

Авторами показано, что в полученном комплексе **L24** концевые фрагменты, содержащие основания Шиффа, оказываются предорганизованными к дальнейшему комплексообразованию с катионами калия. В результате полученный комплекс **L25** (рис. 1.2) был использован в качестве нового эффективного хирального катализатора в асимметрической реакции Генри.

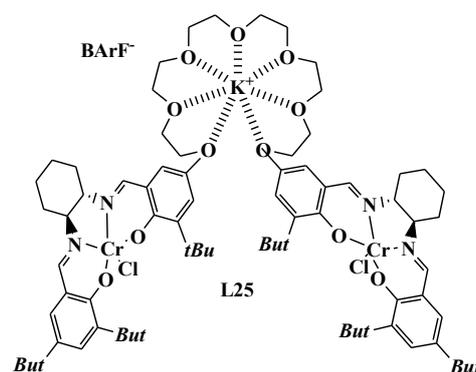
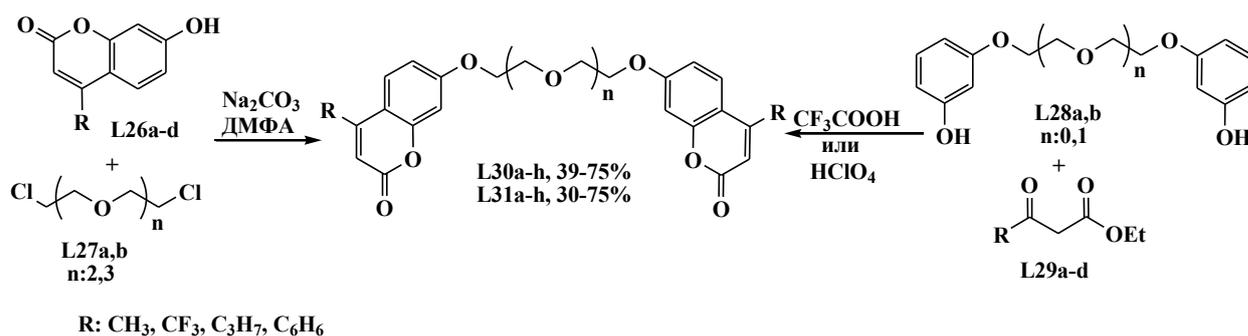


Рис 1.2

Действительно, в присутствии комплекса **L25** нитрометан образует с различно замещенными ароматическими альдегидами соответствующие гидроксинитросоединения с 95%-ой конверсией и высокой энантиоселективностью (до 93 % ee) [14].

Авторами работы [30] поданды с кумариновыми концевыми группами синтезированы с использованием двух методов по схеме 1.9. Первый из них использует реакцию кумаринов **L26a-d** с дихлоридами три- или тетраэтиленгликолей **L27a,b** в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в ДМФА при 80-85 °С, второй включает конденсацию резорцинсодержащих полиэфиров **L28a,b** с соответствующими  $\beta$ -кетоефирами **L29a-d** в трифторуксусной кислоте или в  $\text{HClO}_4$  по реакции Пехмана и относится к группе методов, приводящих к формированию гетероцикла на полиэфирной матрице. Проведено изучение катионной селективности полученных подандов **L30a-h** и **L31a-h** с катионами  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Rb}^+$  в ацетонитриле с использованием метода флуоресцентной спектроскопии. Установлено, что увеличения длины оксиэтенового фрагмента приводит к снижению селективности кумаринсодержащих подандов по отношению к щелочным металлам. Обсуждается также влияние природы R-заместителей на флуоресцентные свойства соединений **L30a-h** и **L31a-h**. Так, поданды с  $\text{CF}_3$ -группами обладают интенсивной флуоресценцией, и таким образом могут найти применение в создании сенсорных устройств.



**Схема 1.9**

Нециклические аналоги краун-эфиров с виниловым тетраафульваленовым фрагментом **L36a,b** описаны в работе [31]. Поданды **L36a,b** получены из 4-формилфенил бензоата **L32** последовательностью взаимодействий реагента **L32** с 4,5-диметил-1,3-дитиолилфосфонатным анионом (для **L33a**) или с 4,5-бис(тиометил)-1,3-дитиол-2-тионом (для **L33b**) и дальнейшим удалением защитной группы с образованием соединений **L34a,b**. Предварительной обработкой гидридом натрия и последующим взаимодействием с монозилатом монометилового эфира триэтиленгликоля были получены поданды **L35a,b**, а окислением йодом и обработкой  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  – продукты **L36a,b** (схема 1.10). Показано, что поданды **L36a,b** способны образовывать комплексы с катионами  $\text{Pb}^{2+}$  и  $\text{Ba}^{2+}$ , при этом их способность «узнавать» катионы металлов осуществляется посредством изменения их молекулярного движения (сжатие или растяжение), инициированного переносом электрона.

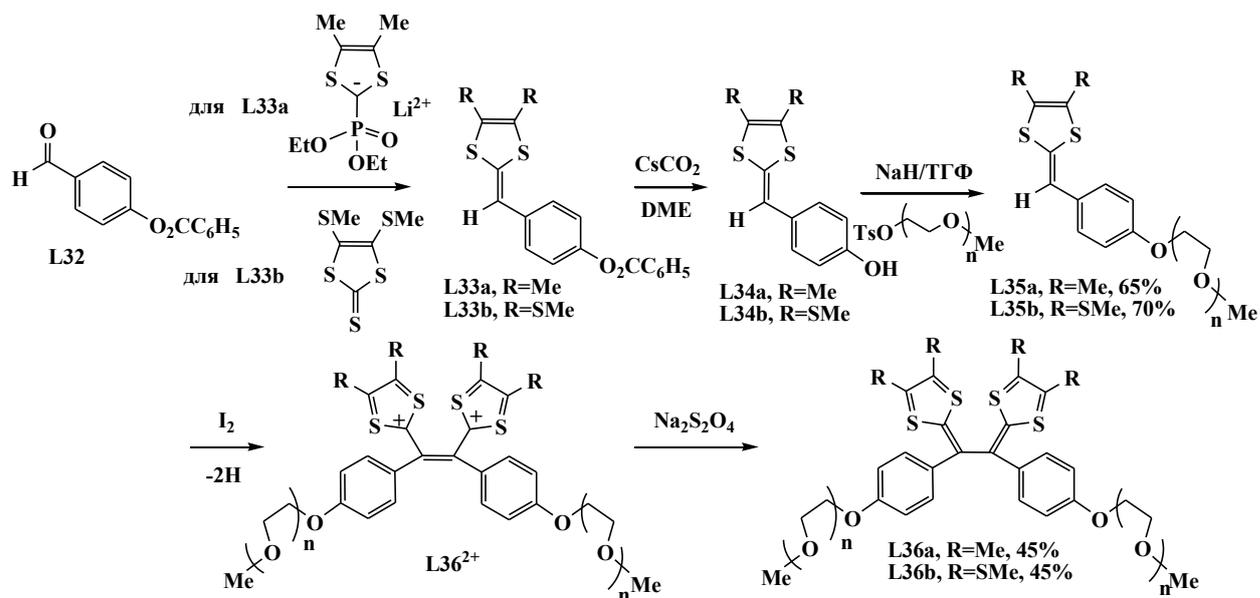


Схема 1.10

Поданды с бензофеноновым фрагментом **L38a,b** и **L39a,b** были описаны в работе [11]. Их получали реакцией между 3,4- или 2,2'-дигидроксибензофеноном и моноодпроизводными гликолей **L37a,b** в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ДМФА с 51-66% выходом (схема 1.11). Соединения **L38a,b** и **L39a,b** были использованы в качестве триплетных фотосенсибилизаторов при *E-Z* фотоизомеризации 1,2-дихлорэтилена. Обнаружено, что в присутствии солей щелочноземельных металлов изомерная смесь содержит *E-Z* изомеры в соотношении 10:90 при изомеризации в присутствии фотосенсибилизаторов **L38a,b**. Тогда как соотношение изомеров практически не меняется при использовании подандов **L39a,b**.

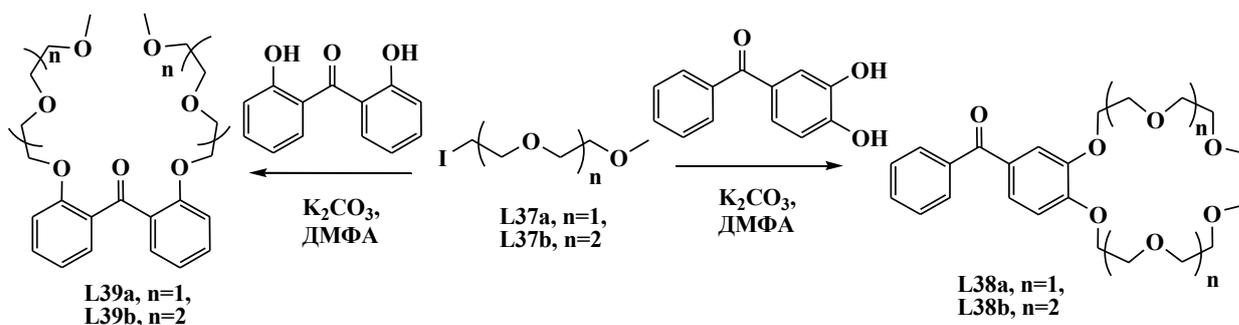


Схема 1.11

На схеме 1.12 представлен метод получения подандов с этинилкетонowymi фрагментами **L41** – прекурсоров в синтезе краунофанов **L42**, обладающих ионофорными свойствами в газовой фазе, но не проявляющих таковых в растворе [32]. Метод основан на реакции алкилирования гидроксibenзальдегида с дитозилатом триэтиленгликоля, дальнейшей обработкой образовавшихся диальдегидов **L40** этинилмагнийбромидом и последующим окислением полученных вторичных спиртов. Варьирование исходных

гидроксibenзальдегидов (пара-, орто- и мета-изомеров), а также длиной оксиэтиленового мостика позволяет получать разнообразные поданды **L41**.

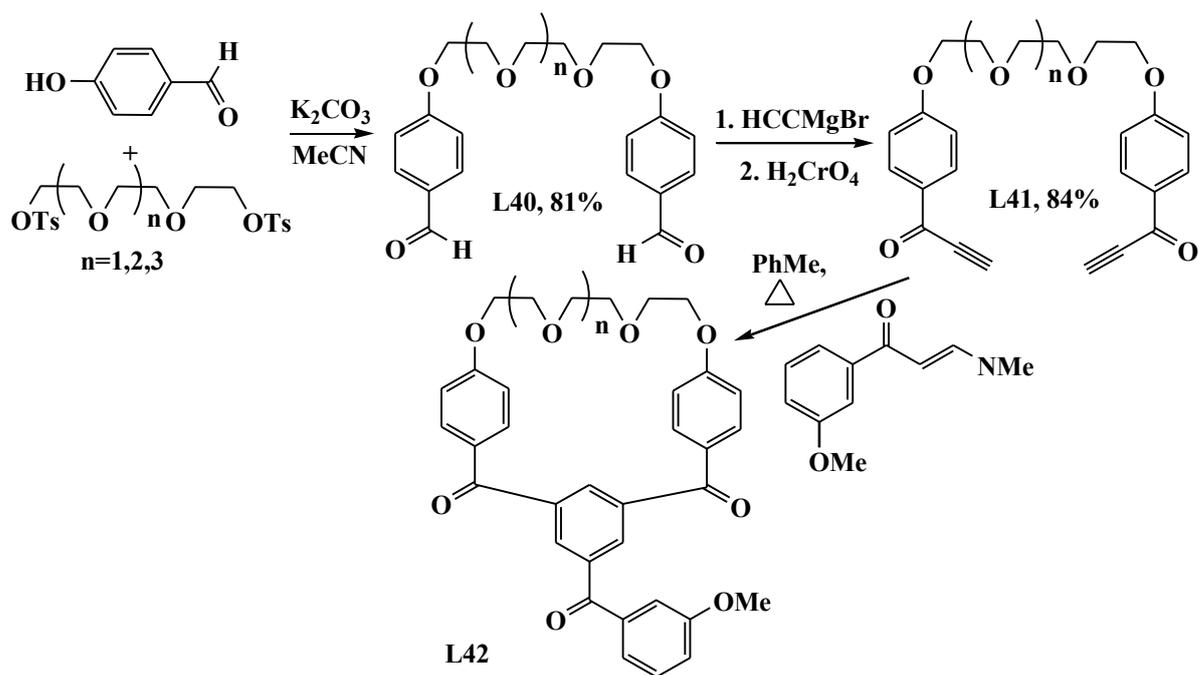


Схема 1.12

Серия подандов на основе энантимерно чистого гидробензоина и бинафтола **L45-47**, полученные по реакции Вильямсона в присутствии 15-краун-5 с выходами 55-85% [33], представлены на схеме 1.13.

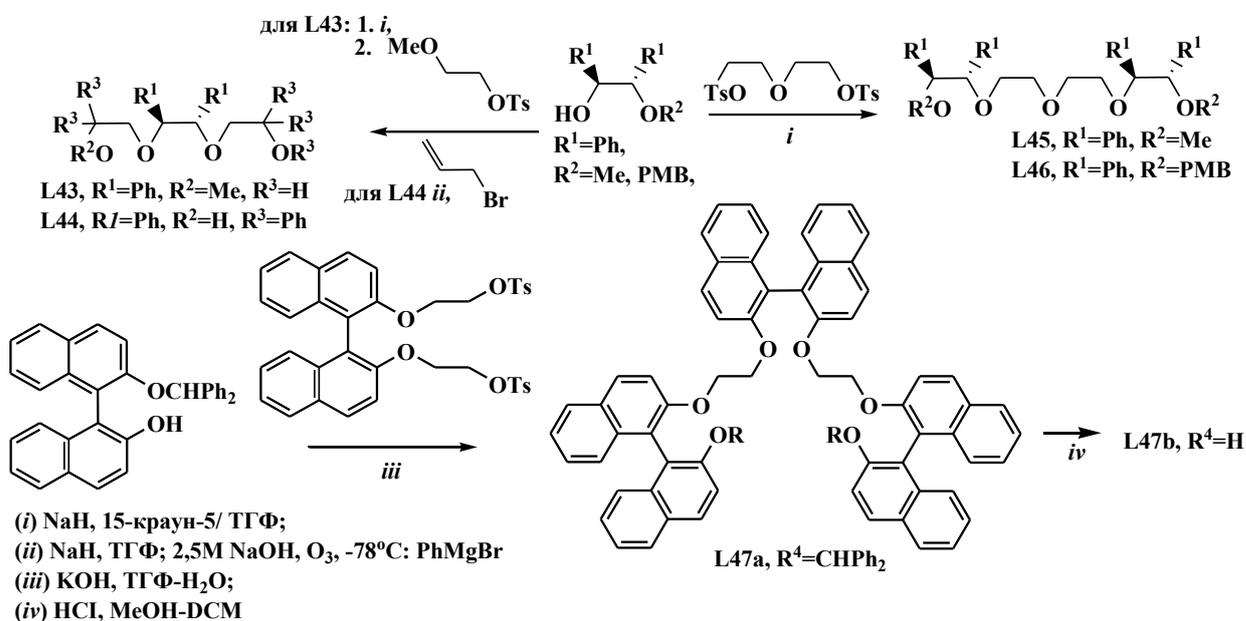


Схема 1.13

Хиральные комплексы подандов **L45-47** с лантанидами, хотя и обладают льисовской кислотностью, а также предорганизацией, из-за недостаточной гибкости молекулы поданда

не могут выступать в качестве хороших катализаторов реакций Дильса-Альдера и карбонильного аллилирования.

Взаимодействием галогензамещенных полиэтиленгликолей **L48a-d** с производными ванилина **L49a-c** или с 4-гидросикумарином **L50a** получены поданды **L51a-L53b** и **L54a-d** (с выходами 10-80%), соответственно, для которых методом флюоресцентной спектроскопии исследована способность связывания катионов  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Zn}^{2+}$  (схема 1.14). Так, поданд **L51b** эффективно взаимодействует с катионом  $\text{Li}^+$ , соединение **L52b** – с катионом  $\text{Na}^+$ , тогда как 4-оксикумаринсодержащие полиэфиры **L54** не образуют комплексы с указанными катионами [34].

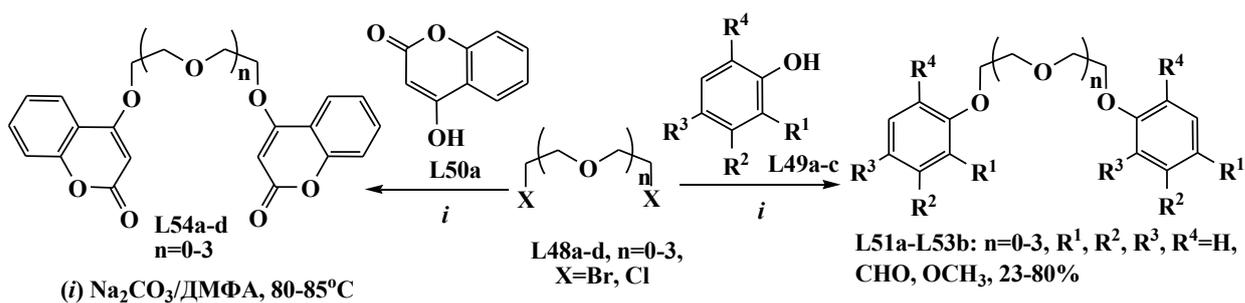


Схема 1.14

Пример S-нуклеофильного замещения атома хлора представлен на Схеме 1.15. Так, авторами работы [35] осуществлен синтез серии подандов **L56-58**, содержащих центральный тетраиафульваленовый фрагмент.

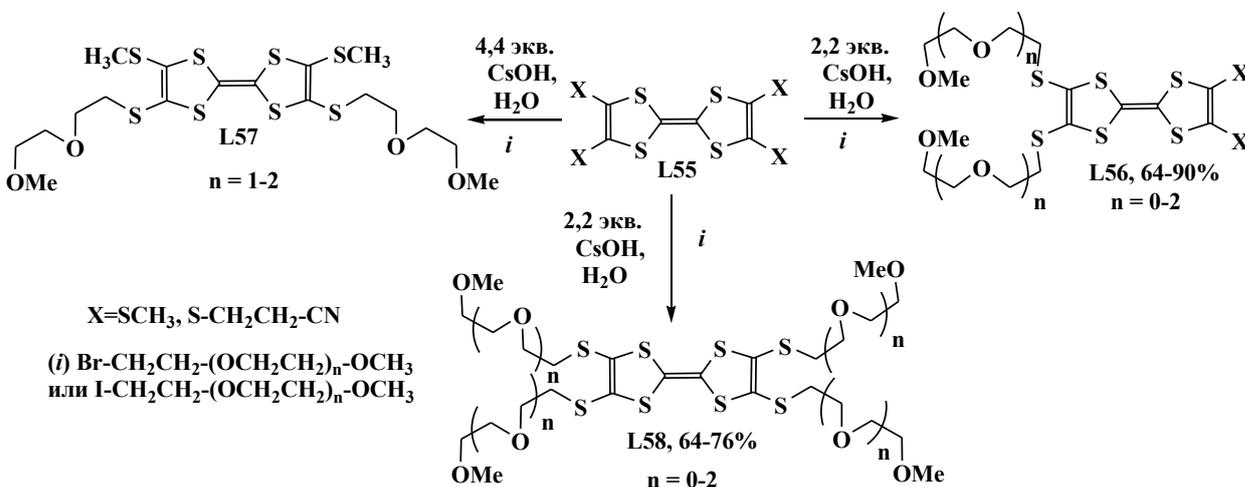


Схема 1.15

Целевые продукты **L56-58** были получены действием гидроксида цезия на производные тетраиафульвалена **L55**, с последующим 2,3- или 2,6-дизамещением первоначально образующихся ди- или тетраиолатов галогензамещенными полиэтиленгликолями. Методом циклической вольтамперометрии показано, что новые электроактивные рецепторы **L56-58**, а в особенности лиганд **L56** ( $n=1$ ,  $\text{X}=\text{SCH}_3$ ), способны осуществлять селективное распознавание катионов  $\text{Pb}^{2+}$ . Установлено, что на

распознавание подандами **L56-58** катионов металлов положительно влияет как увеличение длины полиэфирной цепи, так и их близость к фрагменту  $S_2C = CS_2$  тетрагидрофульвалена.

Поданд с концевыми гидразидными группами **L60** был синтезирован (без указания выхода) действием гидразин гидрата на диметилловый эфир **L59**, предварительно полученный взаимодействием дибром-производного тетраэтиленгликоля с метилсалицилатом (схема 1.16) [36]. За счет наличия высокой чувствительности к ионам кадмия лиганд **L60** рассматривается как потенциальный флуоресцентный зонд на данный металл.

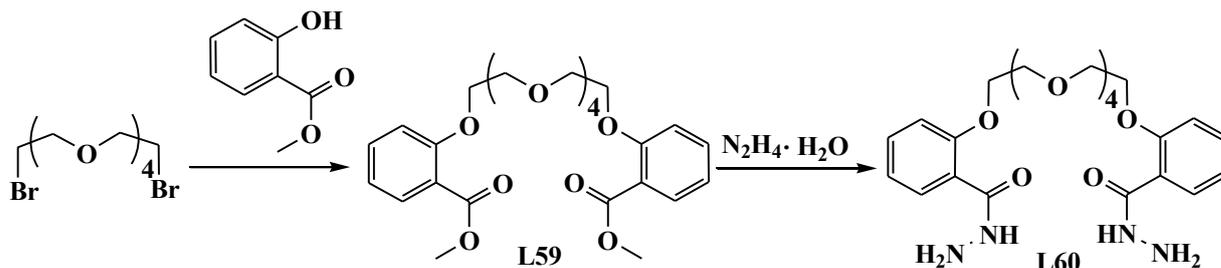


Схема 1.16

1,7-Бис(2'-метилбензоата)-1,4,7-триоксагептан **L61**, аналогичный выше рассмотренному полиэфиру **L59**, был вовлечен в реакцию с фенилендиаминном с получением бензимидазольного рецептора **L62** (схема 1.17) [8].

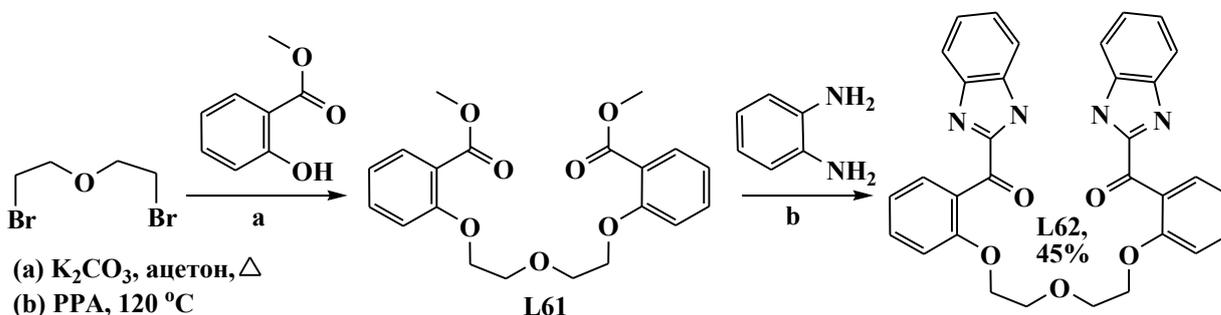


Схема 1.17

Для соединения **L62** было зафиксировано селективное распознавание ионов  $F^-$  в присутствии ионов  $HSO_4^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$  и  $I^-$  в метаноле посредством межмолекулярных водородных связей между хемосенсором **L62** («хозяином») и ионом фтора («гостем»).

В группе В. Е. Баулина [37-41] была разработана стратегия формирования фосфорилсодержащих подандов **L64** и **L65** (схема 1.18). Алкилированием диалкоксифосфорилфенолов **L63** с дитозилатами соответствующих полиэтиленгликолей в присутствии гидрида натрия и последующим гидролизом получены поданды **L65** [37-39]. В работах [40, 41] эта стратегия была распространена на дифенилфосфорилфенолы, при этом реакционноспособные дитозилаты были заменены на соответствующие хлориды, а в качестве основания использован  $Cs_2CO_3$ . Среди фосфорилподандов **L65** найдены

эффективные экстрагенты для избирательного извлечения Th (IV) в присутствии U (VI) и La (III).

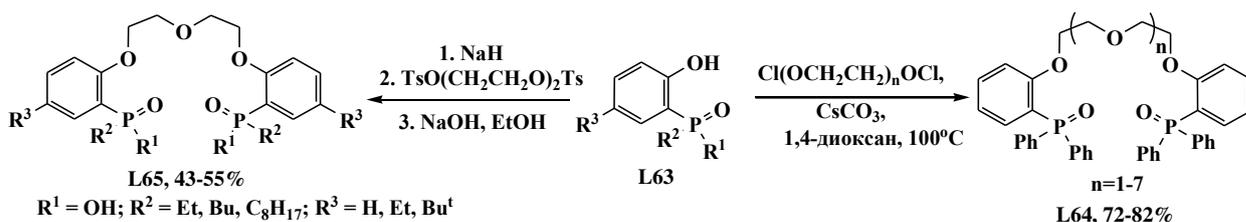


Схема 1.18

Известная способность N-оксидов связывать кислоты Льюиса была использована авторами [42] для создания эффективных двуканальных флуоресцентных сенсоров на ионы  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Поданды **L69**, содержащие концевые изохинолин N-оксидные фрагменты были синтезированы по Схеме 1.19.

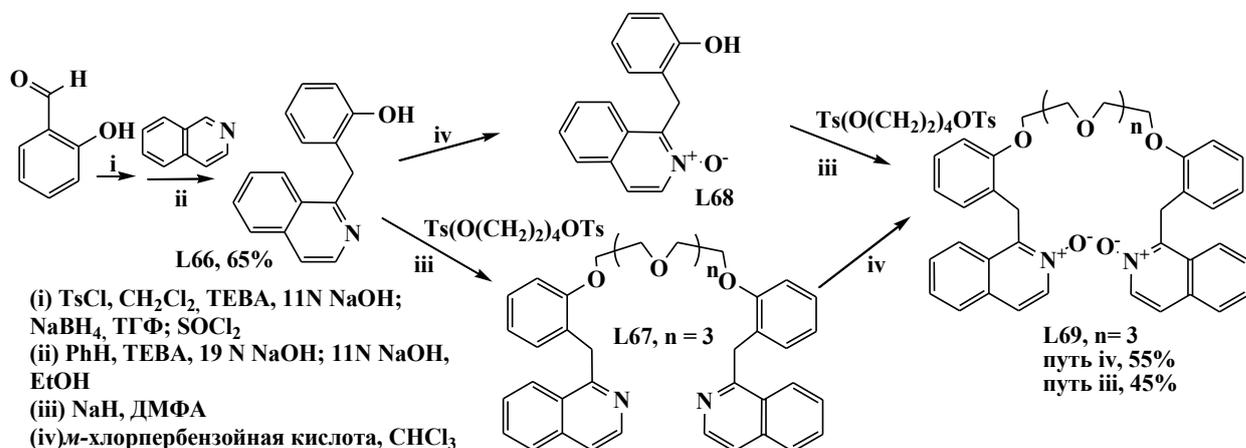


Схема 1.19

Салициловый альдегид последовательно тозилировали, присоединяли к изохинолину с образованием 1-(2-гидрокси-бензил)-изохинолин-2-ола **L66**. Взаимодействием с дитозилатом гликоля получали поданд **L67**, а N-окислением *m*-хлорпербензойной кислотой - продукт **L69**. Авторами найдено, что альтернативой этому процессу может быть непосредственное N-окисление соединения **L66** до **L68** и последующее взаимодействие с дитозилатом триэтиленгликоля, которое также приводит к целевому поданду **L69**.

Взаимодействием дихлорида диэтил-сульфида с 8-гидроксихинолином получен поданд **L70**, исследованный в качестве ионофора при создании электродов для определения ионов  $\text{Pb}^{2+}$  (схема 1.20) [43].

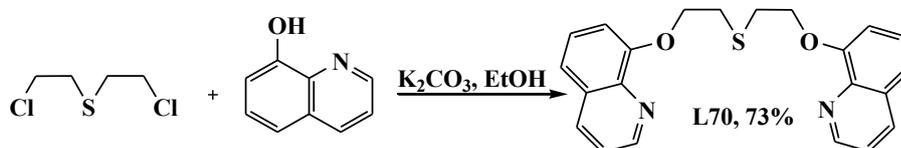


Схема 1.20

Путем трансформации 2-гидроксibenзойной кислоты в соответствующие амиды и их дальнейшего нагревания с 1,4-дихлорметильным производным нафталина получены подантоподобные структуры **L71a,b** (схема 1.21) [44]. Показано, что лиганд **L71** образует комплексы с нитратами Eu (III) и Tb (III).

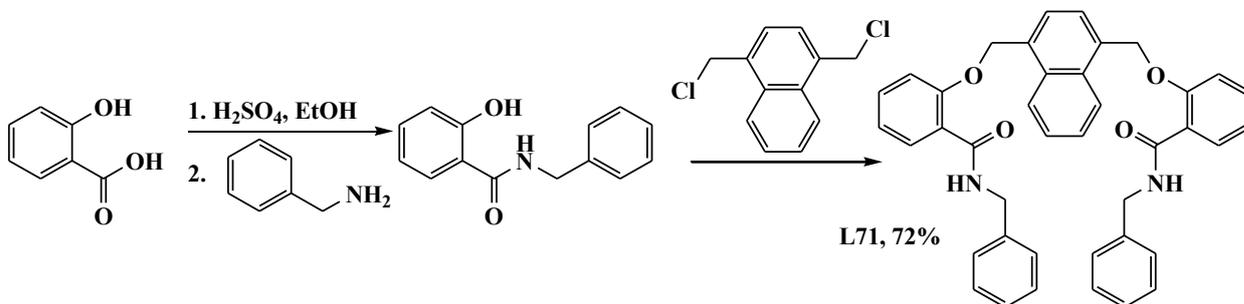


Схема 1.21

Путем ступенчатых трансформаций 1,10-фенантролина и последующей конденсацией образованного 2-(4'-гидроксифенил)имидазо[4,5-f]1,10-фенантролина с дитозилатом триэтиленгликоля получают гетероциклсодержащий поданд **L72** (схема 1.22) [45].

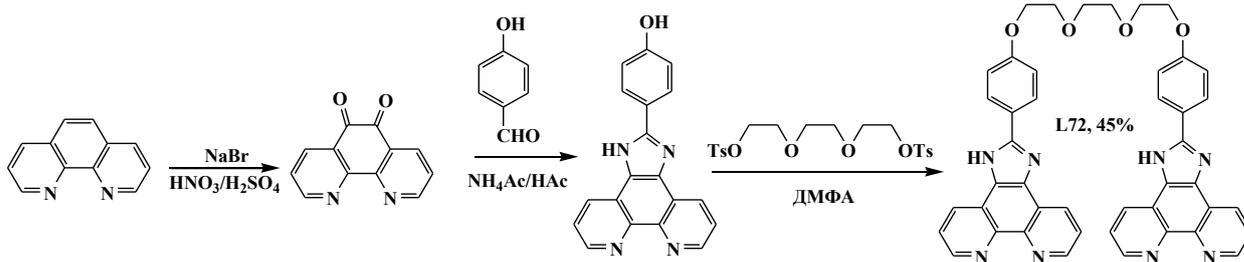


Схема 1.22

Синтез поданда **L74**, представляющего интерес при получении хромофорных дитопных рецепторов, представлен на схеме 1.23.

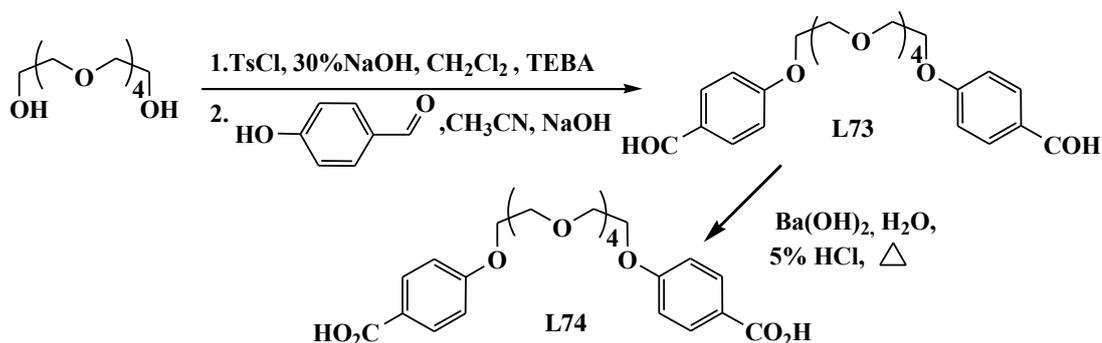


Схема 1.23

Тозилированием тетраэтиленгликоля в присутствии катализатора межфазового переноса бензилтриэтиламмонийхлорида (ТЕВА) и последующим взаимодействием полученного дитозил-производного с натриевой солью 4-гидроксибензальдегида синтезирован формил-поданд **L73** с 90%-ым выходом. В результате нагревания данного

полиэфира в присутствии гидроксида бария в условиях реакции диспропорционирования Канниццаро и обработки 5%-ой соляной кислотой с почти количественным выходом был получен поданд **L74**, содержащий фрагменты бензойной кислоты [46].

Конденсацией кислоты **L75** с 1-аминопиреном, выступающим в качестве флуорофора, получен поданд **L76**, проявляющий селективное тушение флуоресценции  $\text{Hg}^{2+}$  в присутствии катионов щелочных ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), щелочноземельных ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) и переходных ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ) металлов в водном растворе метанола (схема 1.24) [47]. Таким образом, данный полиэфир может рассматриваться как селективный хемосенсор на катионы ртути, действующий по принципу "on-off".

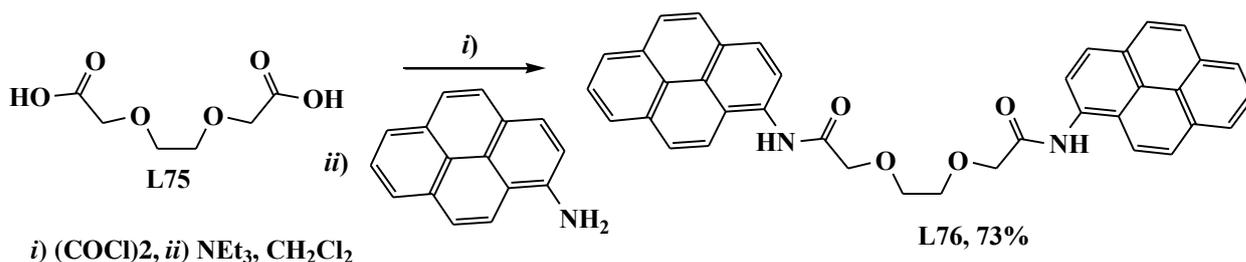


Схема 1.24

Серия подандов, содержащих хромофорные концевые 1,8-акридиндионовые группы была получена в работе [48] (схема 1.25).

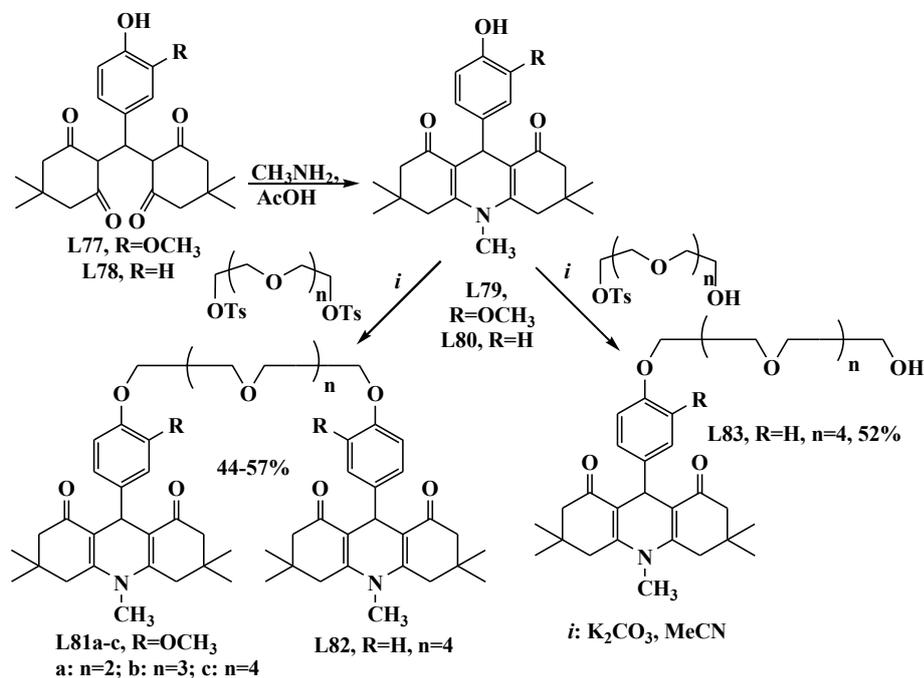


Схема 1.25

На первой стадии тетракетоны **L77-78** под действием уксусной кислоты трансформируют в акридиндионы **L79-80**, из которых далее взаимодействием с моно- и дитозилат гликолями получают целевые поданды **L81a-c**, **L82** и **L83**. Среди полученных

лигандов бихромофор **L81a** показывает специфическое связывание с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  в присутствии других биологически важных ионов металлов, таких как  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ .

### 1.1.2. Нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп в (гетеро)ароматическом ядре

Взаимодействием кислоты **L84a** или ее этилового эфира **L84b** с полиоксиэтилендиаминами или полиэтиленполиаминами осуществлен синтез подандов **L86-88** (схема 1.26). Нагреванием формилподандов с 7-гидразино-4-оксо-6-фтор-1-этил-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислотой **L85** в ДМФА получены поданды-гидразоны **L89(a-c)**. Исследование туберкулоостатической активности подандов **L86-89** и сравнение полученных результатов с минимальной ингибирующей концентрацией для фторхинолонового антибиотика пefлоксацина установило, что поданды-гидразоны **L89**, а также полиэфиры **L86d** с наиболее длинным полиэфирным фрагментом показывают большую туберкулоостатическую активность, чем известный антибактериальный препарат. Кроме того, результаты исследования антибактериальной активности показали, что в отличие от пefлоксацина, синтезированные соединения не оказывают угнетающего действия на нормальную микрофлору организма [49].

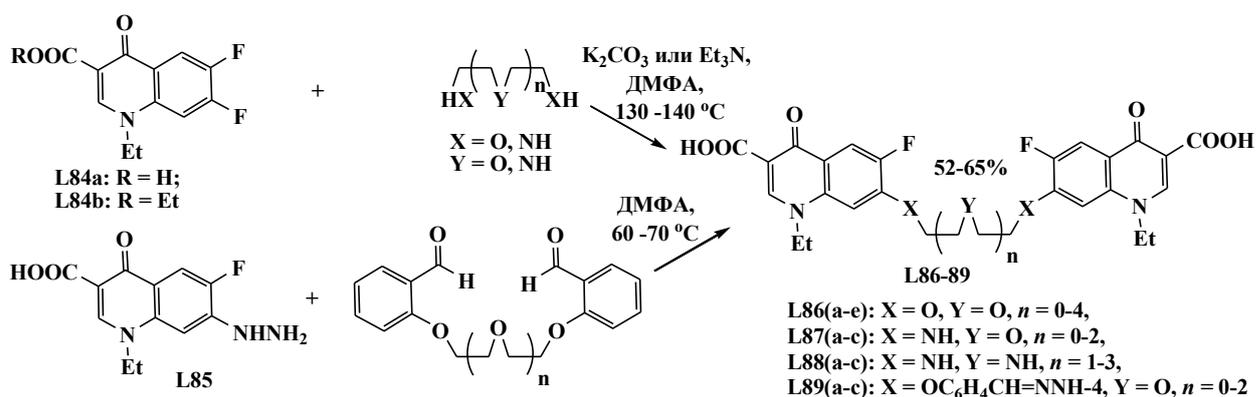


Схема 1.26

Для получения подандов на основе 1,2,4-триазина **L91** использовали реакцию *ipso*-замещения нитрильной группы в 5-циано-1,2,4-триазинах этилен-, диэтилен- и триэтиленгликолями в присутствии основания (триэтиламин) (Схема 1.27) [50].

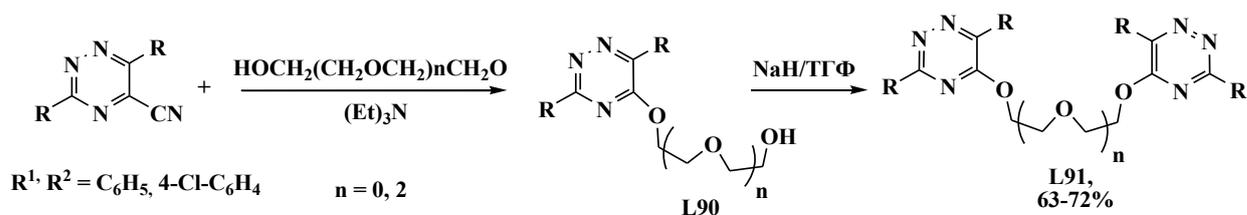


Схема 1.27

В результате замещения цианогруппы получали промежуточный эфир **L90**, содержащий одну концевую гидроксильную группу, что позволило после обработки

гидридом натрия и реакцией со второй молекулой цианотриазина получить целевой поданд с двумя 1,2,4-триазиновыми фрагментами.

Взаимодействием тетрафторбората 2,3-дихлор-1-этилпиразиния с эфиром диэтиленгликоля, содержащим концевые остатки анилина, синтезирован поданд, с фрагментами 3-хлор-1-этил-1,2-дигидропиразин-арилимина-2 **L92**. Дальнейшая его модификация морфолином приводит к продукту **L93** (Схема 1.28).

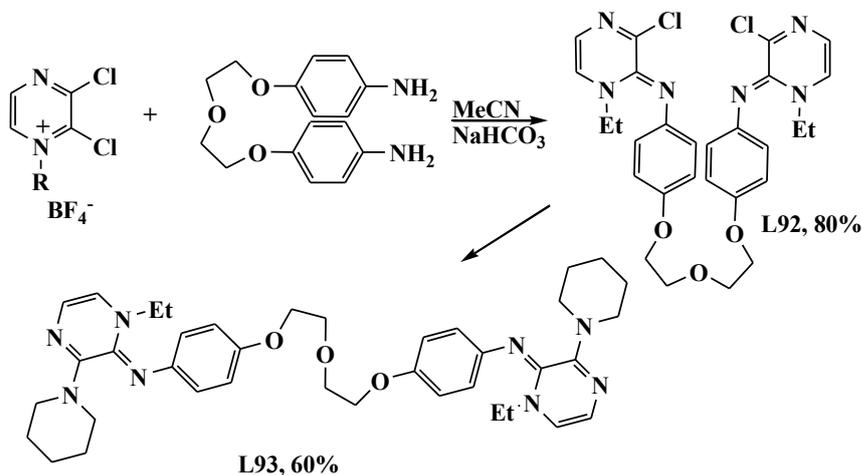


Схема 1.28

Исследованы координационные свойства **L92** и **L93** в отношении катионов  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  методом экстракции пикратов металлов из воды в хлороформ, обнаружена заметная селективность соединений **L92** к катионам серебра [51].

На схеме 1.29 приведен синтез 1,4-нафтохинонсодержащих подандов **L95a-c**, полученных взаимодействием 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона **L94** с соответствующими моно-, три-, тетраэтиленгликолями в присутствии карбоната калия в ацетонитриле [52].

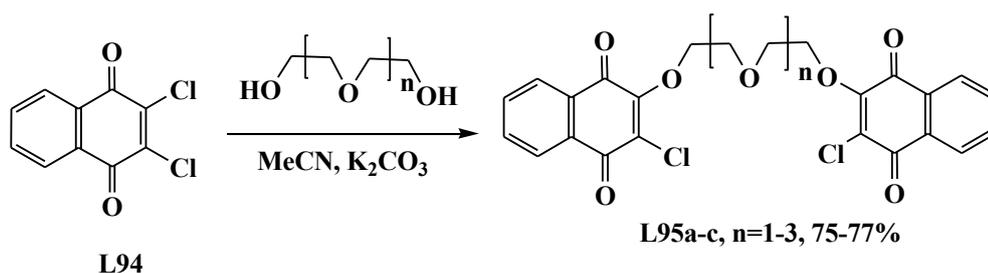


Схема 1.29

В опытах *in vitro* показано, что при увеличении длины оксиэтиленового спейсера цитотоксичность и противоопухолевая активность подандов **L95a-c** по отношению к нормальным фибробластам человека и некоторым видам рака снижается.

Другим примером применения данного подхода является синтез подандов, имеющих два  $\beta$ -дикетонных фрагмента по обоим концам полиэтиленгликоля **L98** и **L99**. Их получают этерификацией ди- или триэтиленгликолей с 5-(бромметил)-3-метилизоксазолом,

гидрированием первоначально образующихся бисизоксазолиловых эфиров **L96** до  $\beta$ -енаминокетонных производных **L97** и обработкой последних водным раствором HCl (без указания выходов) [53] (схема 1.30). На основе  $\beta$ -дикетонсодержащих подандов **L98** и **L99** были образованы комплексы с Zn и Cu. При этом полученные комплексы с Cu в зависимости от размера полости оказались подходящими экстрагентами пикратов Na и K из водной фазы (рис.1.3).

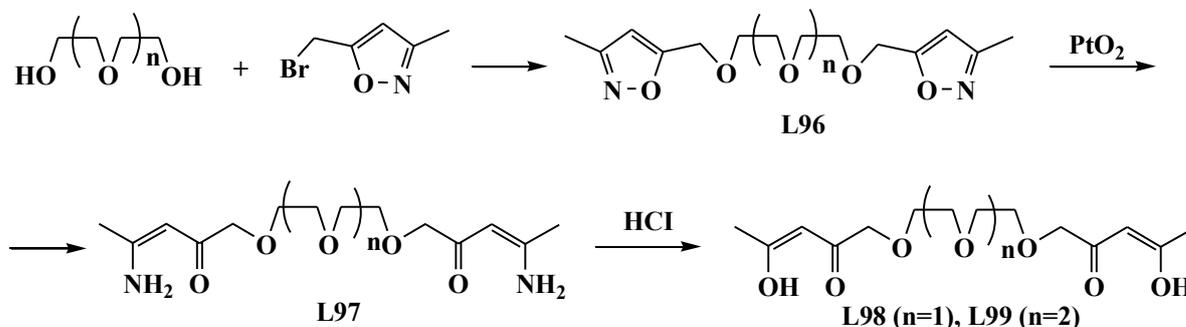


Схема 1.30

Реакцией монобромидов **L100a-c** с три-, тетра- и пентаэтиленгликолями **L101a-c** или замещенными монометиловыми эфирами пентаэтиленгликоля **L101d-e** были получены симметричные и несимметричные поданды **L102a-d** и **L103a,b**, соответственно (схема 1.31) [54].

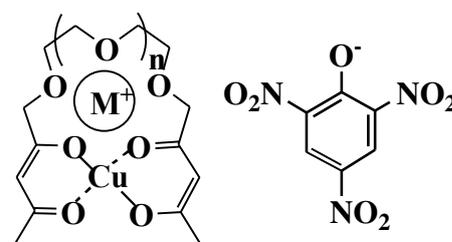


Рис. 1.3

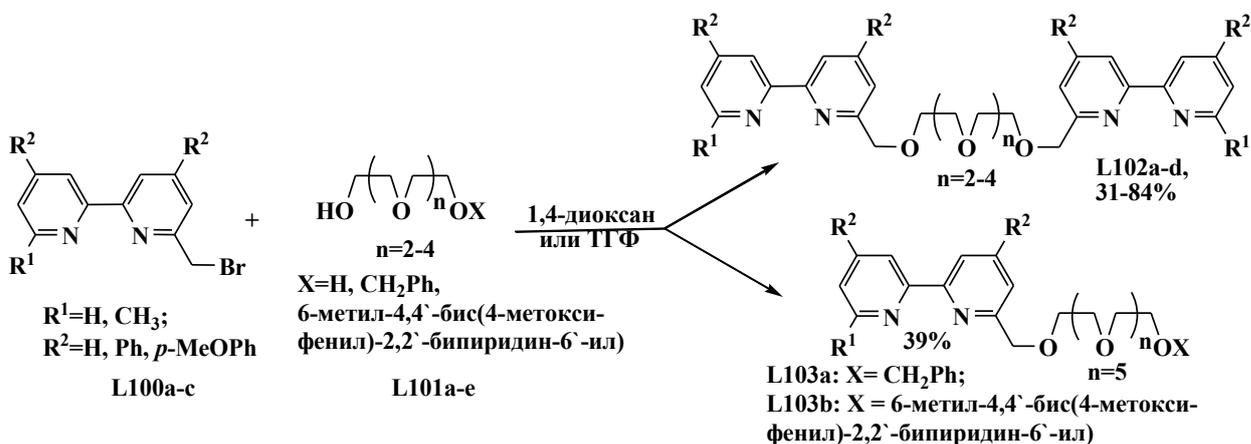


Схема 1.31

Методом жидкостной экстракции установлено, что большинство симметричных полиэфиров **L102a-d** селективно связывают катион  $Cu^+$  в дихлорэтане, формируя особый тип краун-эфиров – псевдокрауны. Способность соединений **L102a-d** к комплексообразованию с катионами тяжелых металлов обеспечивают два хелатирующих бипиридиновых фрагмента, эффект которых увеличивается за счет наличия полиэфирной цепи, связывающей и одновременно сближающей эти фрагменты. Исследование

мембранной активности комплексов подандов **L102a-d** с медью (I) показало, что медный комплекс с полиэфиром **L102c** ( $n=4$ ,  $R^1=Me$ ,  $R^2=p-OMe-Ph$ ) селективно переносит катионы  $K^+$  через жидкую мембрану. Транспорт ионов  $K^+$  осуществляется за счет подходящего размера полости псевдокрауна **L102c-Cu<sup>+</sup>**, содержащего способный координировать ион щелочного металла полиэфирный фрагмент, а также вследствие электростатического отталкивания катионов  $K^+$  и  $Cu^+$ . Благодаря спиральной структуре некоторые комплексы подандов **L102a-d** с  $Cu^+$  (псевдокрауны) обладают молекулярной хиральностью даже при комнатной температуре, что открывает возможность использования их в асимметрическом распознавании.

Группой Liu предложен метод синтеза амидсодержащих подандов (схема 1.32) [55, 56]. Реакцией метилового эфира салициловой кислоты с диамином был получен поданд **L104**, дальнейшее взаимодействие которого с предварительно полученными амидами **L105** приводит к целевым продуктам **L106**. Показано, что комплексы полиэфиров **L106** с нитратами редкоземельных металлов (в особенности, тербия и европия) обладают выраженной люминесценцией.

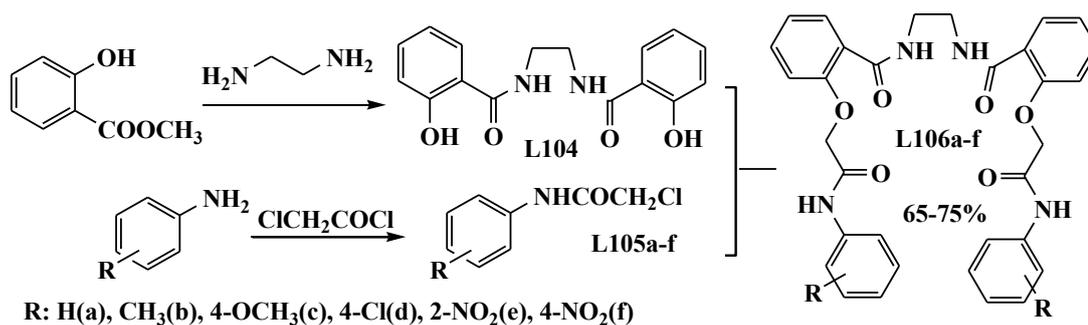


Схема 1.32

Синтез монозамещенного поданда, функционализированного фрагментом 9,10-антрахинона **L107** представлен на схеме 1.33 [57].

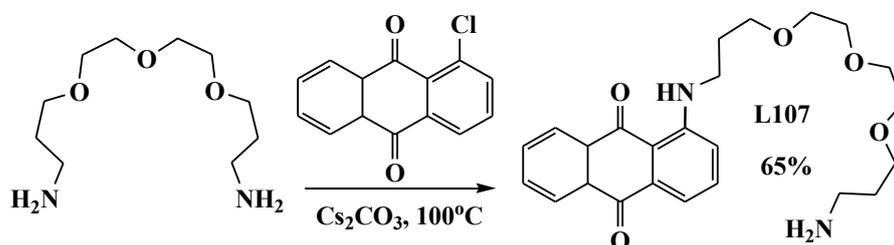


Схема 1.33

На схеме 1.34 представлен трехстадийный синтез поданда **L110** с концевыми транс-2-аминоциклогексанольными фрагментами, выступающих в роли конформационных триггеров [58].

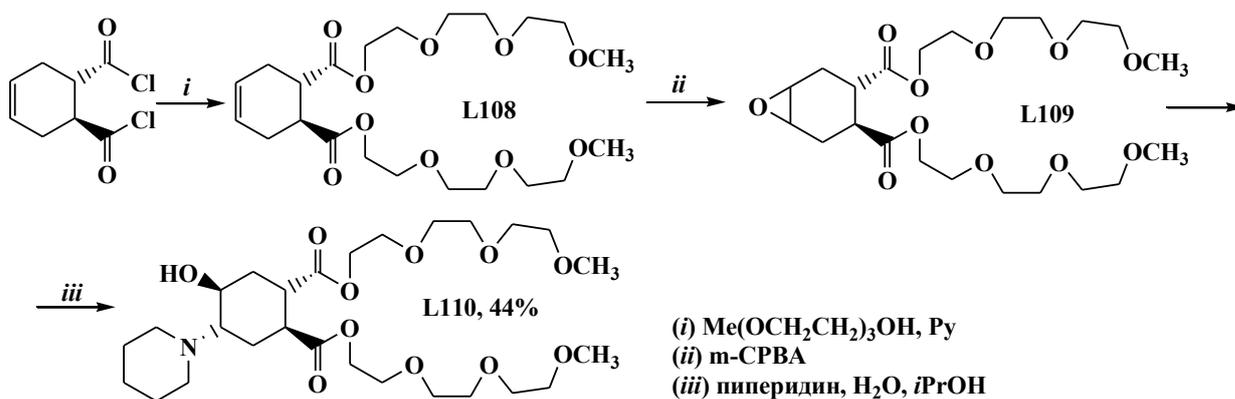


Схема 1.34

На первой стадии 1,2-дихлорпроизводное циклогексена вступает в реакцию с монометиловым эфиром триэтиленгликоля с получением поданда **L108**, который под действием мета-хлорнадбензойной кислоты (*m*CPBA) переходит в эпоксид **L109**. Дальнейшим взаимодействием последнего с пиперидом синтезируют целевые продукты **L110**.

Еще одним примером получения подандов, ключевой стадией которого является нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп в ароматическом цикле является синтез тиоподандов с липофильными амидными **L112a**, **L113a**, **L113c** и сложноэфирными **L112b**, **L113b**, **L113d** концевыми группами (схема 1.35) [59, 7].

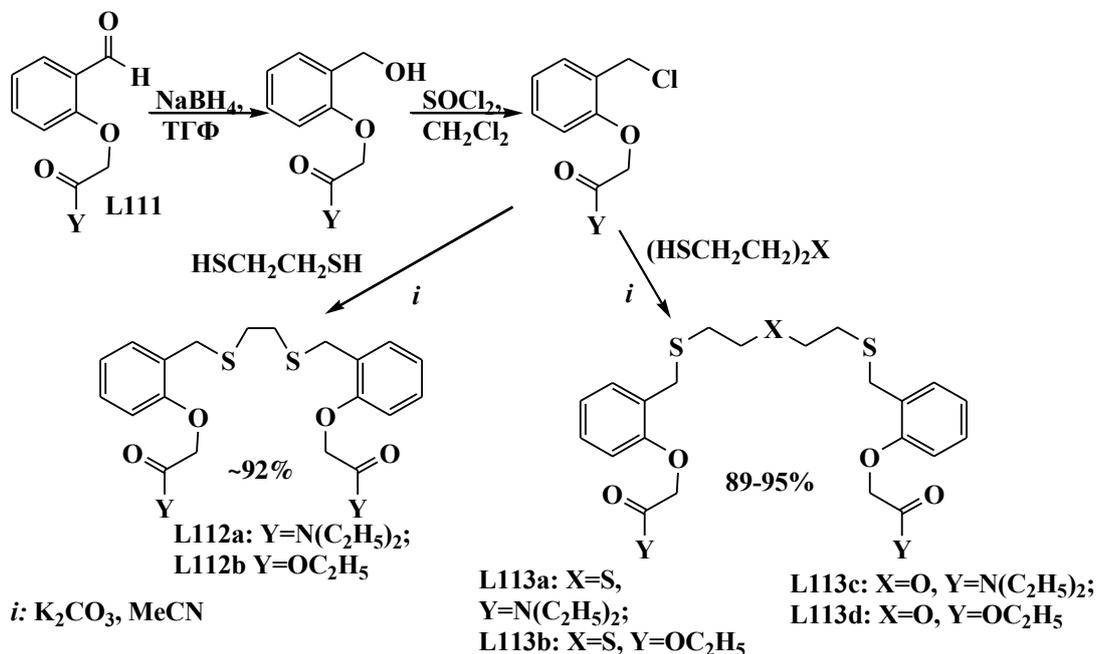


Схема 1.35

Синтез подандов **L112a-b** и **L113a-d** включал обработку бензальдегида **L111**  $\text{NaBH}_4$ , последующее взаимодействие образованного спирта с тионилхлоридом и дальнейшее замещение атома хлора в галогенпроизводном на соответствующие дитиолы. Кондуктометрическим методом анализа показано, что полиэфиры **L113b** и **L113d** могут

быть использованы для селективного извлечения ионов  $\text{Ag}^+$  и  $\text{Hg}^+$  из промышленных отходов. Кроме того, в опытах *in vitro* для соединения **L113b** была обнаружена значительная антибактериальная активность в отношении бактерий *M. luteus* и *B. Subtilis* [7].

### 1.1.3. Нуклеофильное присоединение (образование C-C связи)

Путем прямого C-C сочетания диметилфеноксисодержащего поданда **L114** с 3-замещенными 1,2,4-триазинами **L115**, **L116** или хиназолином **L117** получены стабильные  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукты **L118**, **L119** и **L120**, соответственно (схема 1.36) [60, 61]. Для повышения электрофильности азиновой системы 1,2,4-триазины **L115**, **L116** и хиназолин **L117** были предварительно *in situ* превращены в их NH-азиниевые соли.

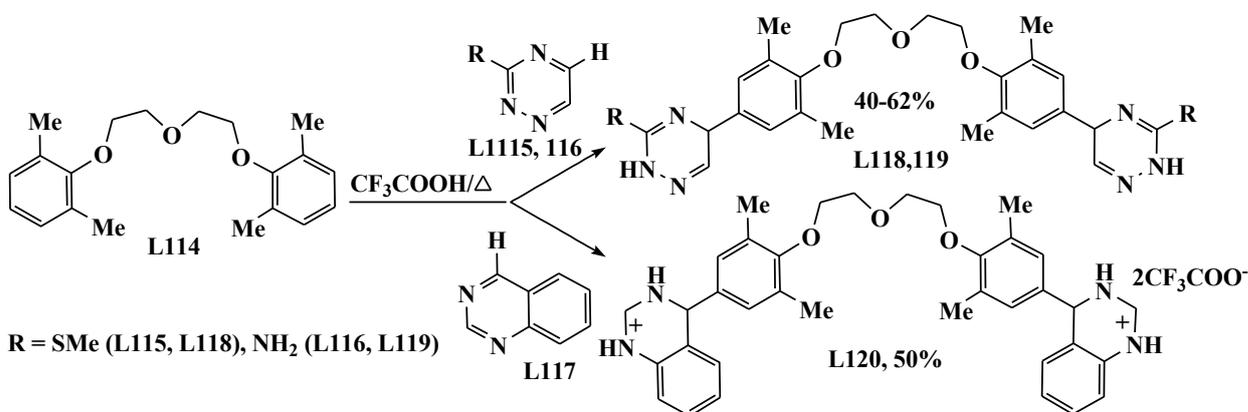


Схема 1.36

Также стабильные аддукты **L124-128a,b** получены по реакции подандов **L114a,b** с 1,2,4-триазин-5(2H)-онами **L121-123**, для увеличения активности которых потребовалось их ацилирование в смеси трифторуксусной кислоты и ангидридов органических кислот (Схема 1.37).

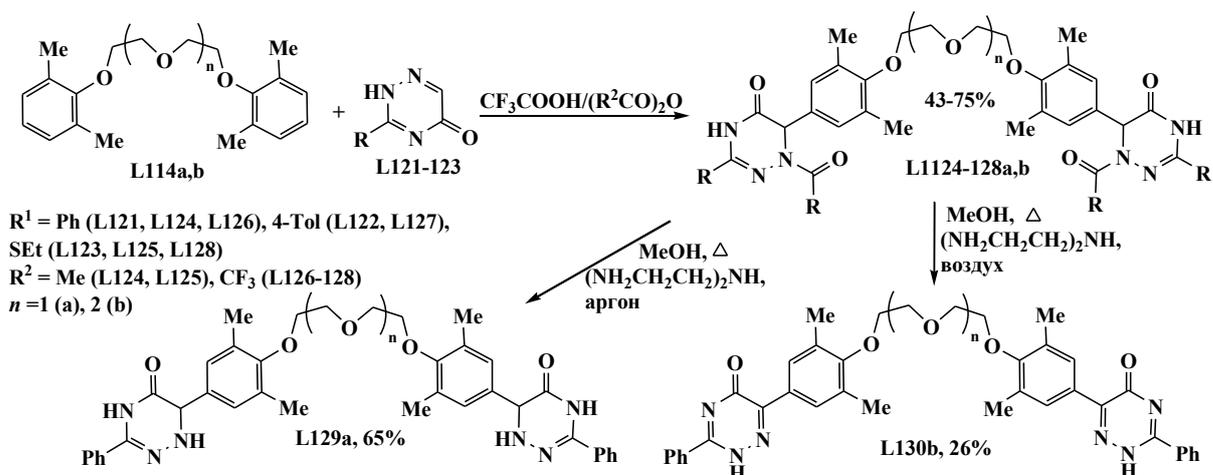


Схема 1.37

На примере подандов **L126a,b** показана способность триазинового кольца к ароматизации. Обработка аддукта **L126b** аминами в метаноле приводит не только

деацилированию триазинового кольца, но и окислению полученного тетрагидропроизводного до  $S_N^H$ -продукта **L130b**. Лишь при проведении реакции в атмосфере аргона из поданда **L126a** было получено тетрагидропроизводное **L129a** [60]. Соединения **L114a,b**, **L118**, **L119** и **L124-128a,b** обладают высокой липофильностью и способны транспортировать ионы  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  через жидкую хлороформную мембрану. Показано, что введение триазиновых заместителей снижает скорость переноса, однако увеличивает  $Mg/Ca$  селективность.

#### 1.1.4. Реакции конденсации

Способность протон-ионизируемых групп в полиэфирах повышать селективность жидкостной экстракции по отношению к ионам металлов была использована авторами [62] для создания эффективных экстрагентов для ионов  $Ba^{2+}$  (схема 1.38). Липофильные поданды **L132-L135**, содержащие концевые ионизируемые сульфонилкарбамоильные фрагменты были синтезированы в две стадии: на первом этапе дикарбоновая кислота **L131** реагирует с оксалилхлоридом в бензоле, после чего промежуточный хлорангидрид обрабатывают смесью гидроксида натрия и соответствующего сульфонида в ТГФ.

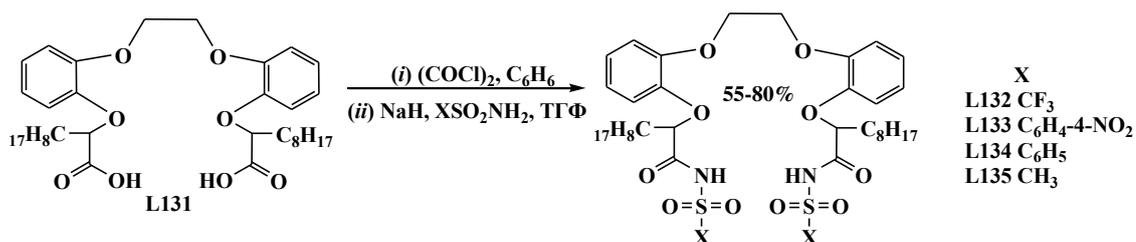


Схема 1.38

Конденсацией 1,5-бис(2-аминофенокси)-3-оксопентана с 8-гидроксихинолин-2-карбальдегидом получен поданд **L136**, дальнейшее восстановление которого с натрийборгидридом приводит к полиэфиру **L137** (Схема 1.39).

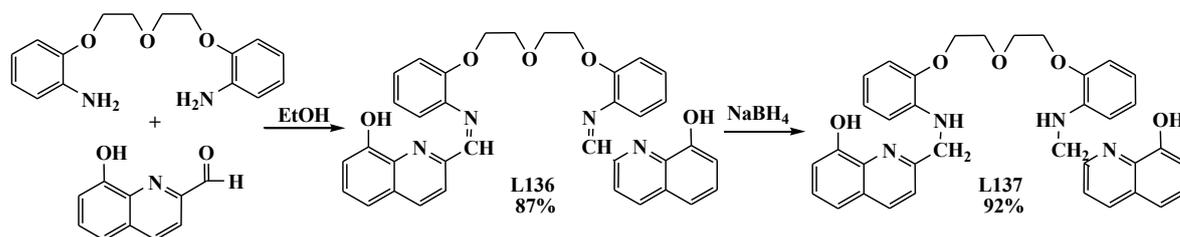


Схема 1.39

Показано, что 8-гидроксихинолинсодержащие поданды **L136** и **L137** могут быть использованы в качестве флуоресцентных зондов [63].

Авторами работы [64] взаимодействием 1,5-бис(2-формилфенокси)-3-оксапентана или 1,8-бис(2-формилфенокси)-3,6-диоксаоктана с N-арилтиосемикарбазидом **L138a-c**

получены гетероциклсодержащие поданды **L139-L141**, проявляющие активность в отношении грибов *Aspergillus niger* (схема 1.40).

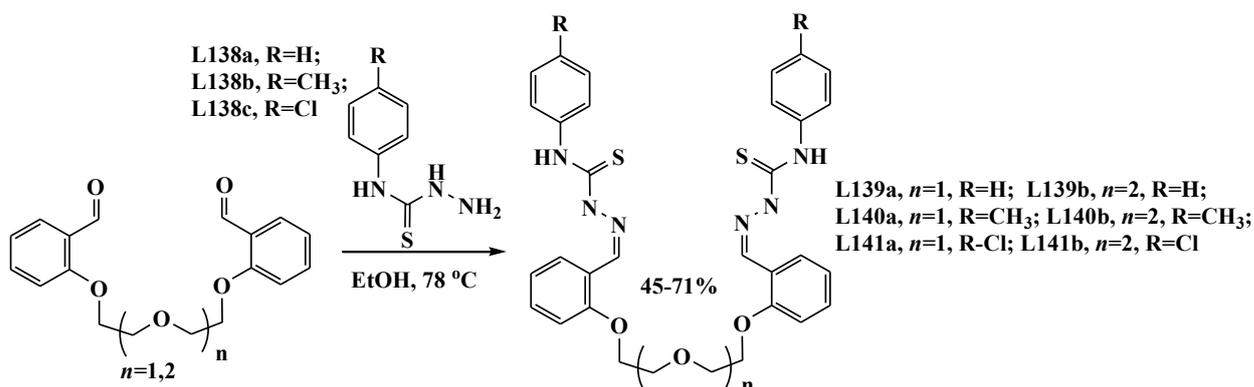


Схема 1.40

В 2010 г. был описан синтез подандов **L143-144**, **L146** и **L147**, функционализированных фрагментами 1,2,4-триазола (схема 1.41) [65]. К получению подандов **L143-144** приводит взаимодействие калиевой соли салицилового альдегида с дибром- и дитозилат-производными этиленгликолей и дальнейшая конденсация полученных прекурсоров с 5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-(триазол)-3-тионом **L142**. С другой стороны, нагреванием триазола **L142** с дигалогенпроизводным в этаноле был синтезирован полиэфир **L145**, конденсация которого с салициловым альдегидом приводит к поданду **L146**, а последующее превращение последнего в калиевую соль и реакция с аллилбромидом – к тиоподанду **L147**.

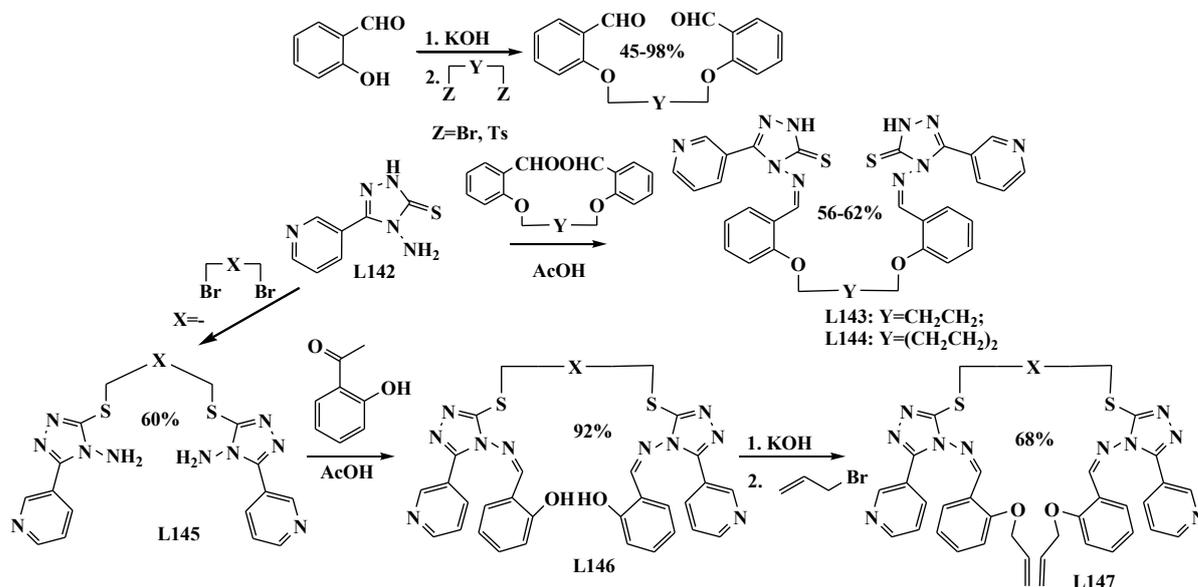


Схема 1.41

Конденсацией аминоподанда с салицилальдегидом, его 5-замещенными производными и 2-гидрокси-1-нафтальдегидом синтезированы соответствующие Шиффовы основания **L148-152** и **L158** (схема 1.42) [66].

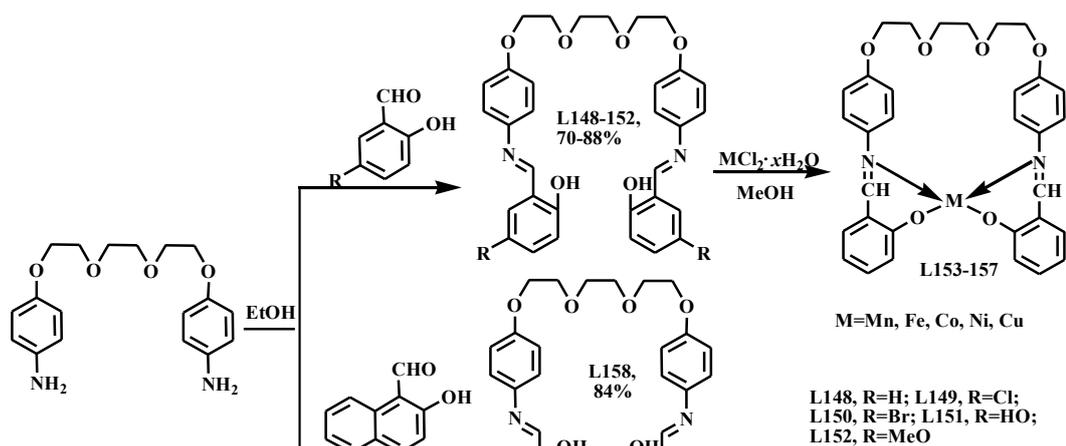


Схема 1.42

Реакцией поданда **L148** с солями переходных металлов  $MCl_2 \cdot xH_2O$  в метаноле были получены соответствующие комплексы металлов **L153-157**. Показано, что лиганды **L148** и **L150** и комплекс марганца (II) **L153** могут интеркалировать в циркулирующую опухолевую ДНК, что демонстрирует их потенциальное использование в качестве реагентов для восстановления ДНК.

Взаимодействием формил-подандов с замещенным гидразино-тетразином при кипячении в этаноле образуются тетразиновые поданды **L159**, которые были использованы для транспорта катионов меди, и особенно катионов  $Fe^{3+}$ , а также аспарагиновой кислоты и аргинина через жидкую липофильную мембрану (Схема 1.43) [67].

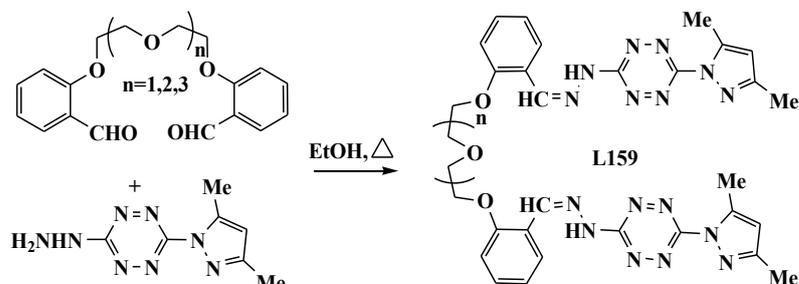


Схема 1.43

Например, поданды с 4-антипирилиминометильными группами в бензоядрах **L160**, были получены по Схеме 1.44.

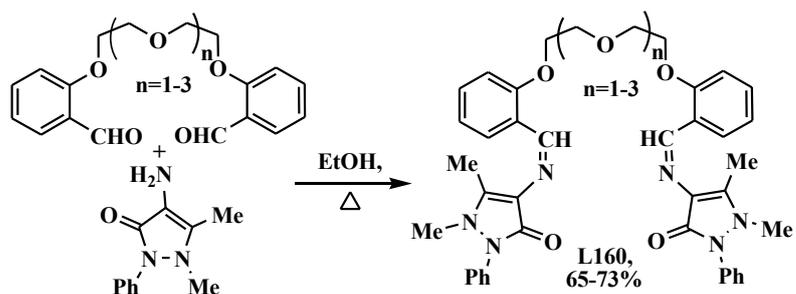


Схема 1.44

Конденсацией формил-подандов, отличающихся длиной подандного спейсера с 4-аминоантипирином получены поданды **L160**, для которых селективность экстракции пикратов щелочно-земельных металлов зависит от количества атомов кислорода в полиэфирном мостике [68].

Для получения фторсодержащих полиэфиров **L162a,b** была использована синтетическая схема 1.45, включающая *o*-алкилирование 2-гидроксиацетофенона  $\alpha,\omega$ -дихлоридами олигоэтиленгликолей при действии KOH в ДМФА в присутствии  $Al_2O_3$  с дальнейшей конденсацией бис(ацетиларил)подандов **L161a,b** с этилтрифторацетатом в присутствии гидрида лития [69]. Введение фторированных заместителей, способных улучшать проницаемость через клеточные мембраны, привело к усилению биологической активности синтезированных подандов.

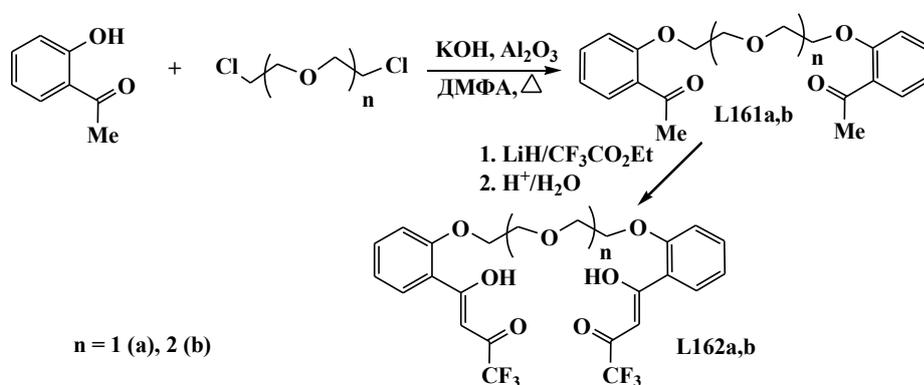


Схема 1.45

Осуществлен синтез поданда **L163** с концевыми пиреновыми группами, который может действовать как флуоресцентный хемосенсор для определения катионов  $Ag^+$  (схема 1.46) [9].

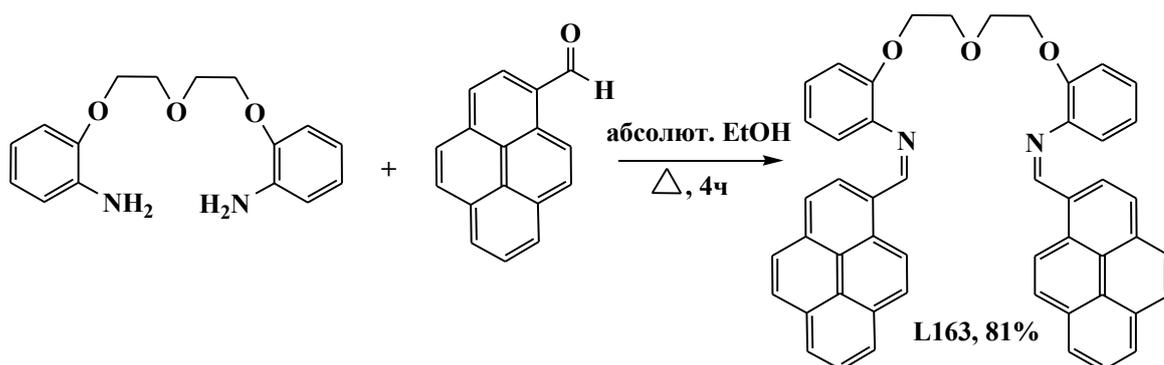


Схема 1.46

4-Гидроксипролинсодержащие поданды **L164**, используемые в роли эффективных хиральных катализаторов асимметрической реакции Биджинелли, были получены конденсацией аминоподандов с Вос-производным 4-гидроксипролина (схема 1.47) [13].

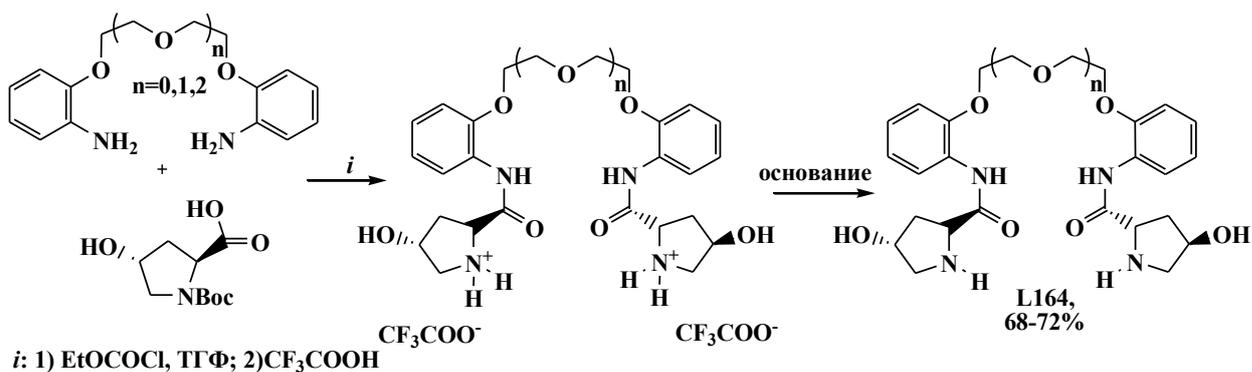


Схема 1.47

В работах [70, 71] сообщается о многостадийном синтезе подандов **L165**, используемых в роли Pb<sup>2+</sup>-чувствительных флуоресцентных зондов с протон-ионизируемыми N-дансилилацетамидными группами в качестве фрагментов трансдукции фотосигнала (схема 1.48).

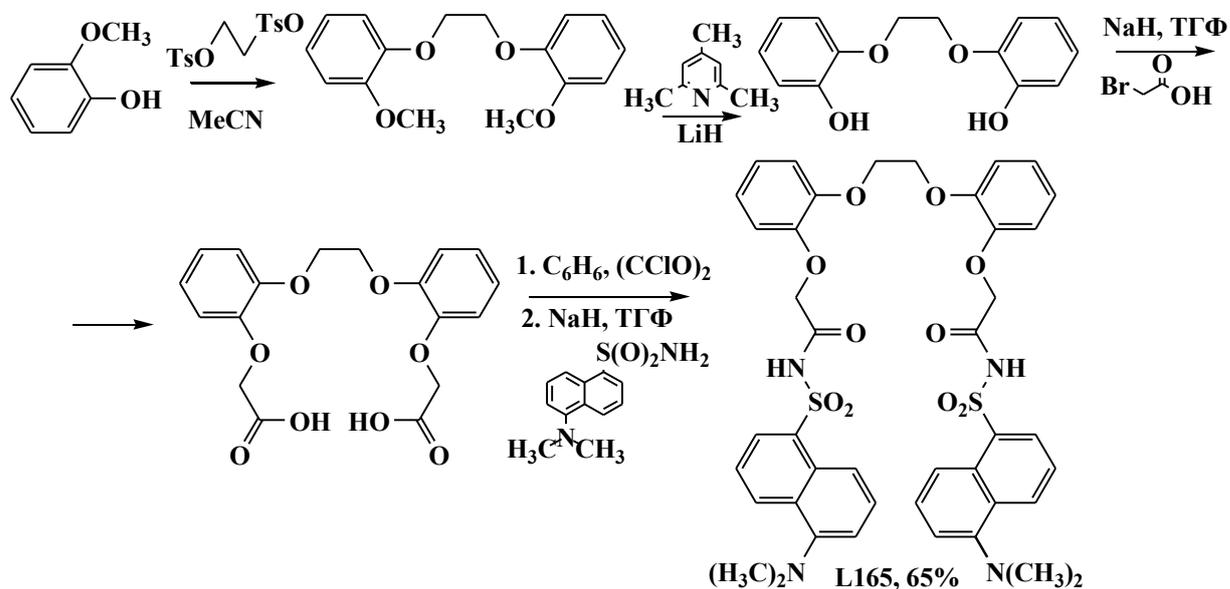


Схема 1.48

Авторами работы [72] получен 1,2-гидроксипиридинонсодержащий несимметричный поданд **L170**, образующий комплекс с катионом Gd(III) и таким образом представляющий интерес в качестве контрастного агента для применения в МРТ. Полиэфир **L170** образуется из 1,2-гидроксипиридинонсодержащего прекурсора **L168** и полиэтиленгликолевого производного **L169**, который в свою очередь конструируется, согласно приведенной ниже схеме 1.49, в условиях высокого разбавления в дихлорэтаноле из соединений **L166** и **L167**, соответственно.

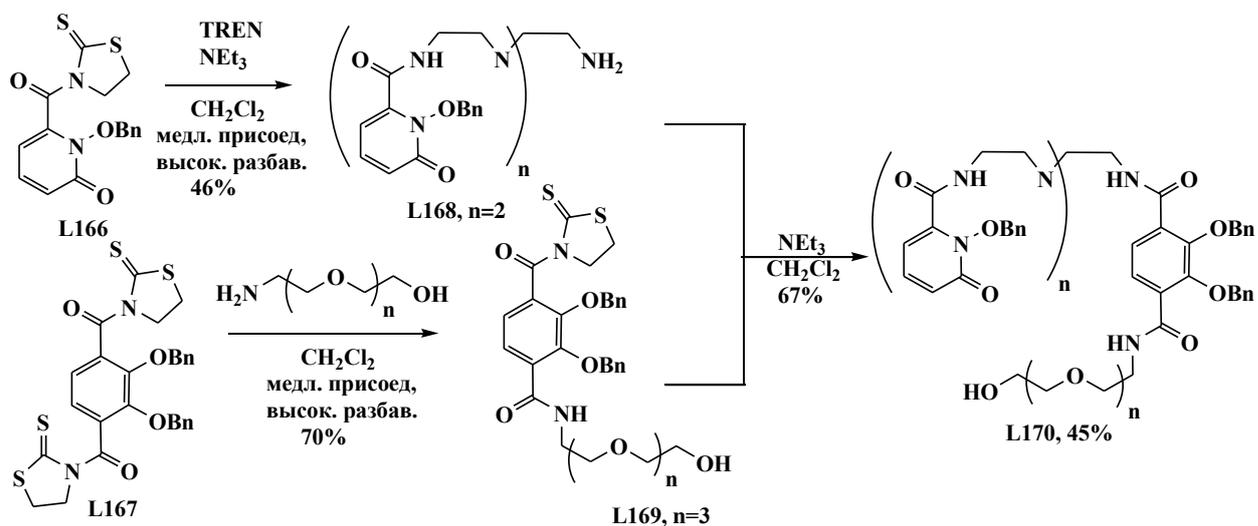


Схема 1.49

Кроме того, путем взаимодействия производного терефталамида **L167** с 3-оксапентан-1,5-диамином получен поданд **L171**, последующая обработка которого метиламином и соляной кислотой позволила получить метилтерефталамидсодержащий поданд **L173**, образующий ураниловый комплекс  $[\text{Et}_3\text{NH}]_2[\text{LUO}_2]$  (схема 1.50) [73]. Методом РСА было установлено, что комплекс представляет собой тетрамер, содержащий одну молекулу лиганда и два иона уранила.

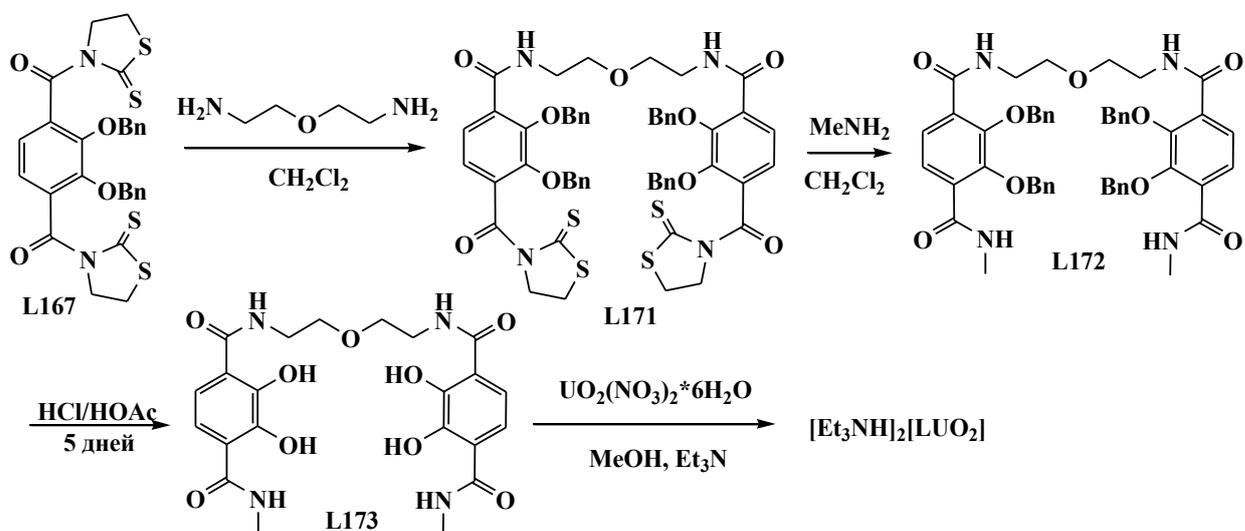


Схема 1.50

### 1.1.5. Реакция раскрытия макроцикла

В ряде работ использован метод синтеза азаподандов, включающий нуклеофильное раскрытие макроцикла формильных и нитропроизводных бензо-краун эфиров. Например, под действием алкиламина или смеси алкиламина и хлорида алкиламмония при нагревании с выходами до 96% происходит раскрытие макроциклов бензокраун-эфиров **L174** с образованием формил- и нитросодержащих подандов **L175** (схема 1.51) [74, 75].

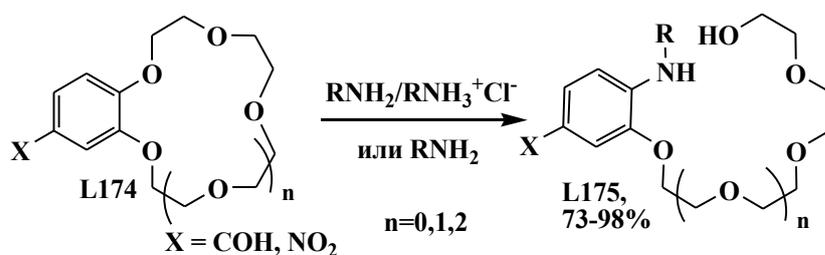


Схема 1.51

### 1.1.6. Примеры реакций, приводящих к формированию гетероцикла на полиэфирной матрице

Использование мультикомпонентных реакций позволяет формировать гетероциклы непосредственно на полиэфирной матрице в одну стадию.

В работе [76] осуществлен одностадийный синтез пирролилсодержащих соединений **L178a,b** и **L179a,b** взаимодействием халконоподандов **L176a,b** или **L177a,b** с нитроэтаном и 3-аминопропанолом в присутствии наноразмерного оксида алюминия (схема 1.52).

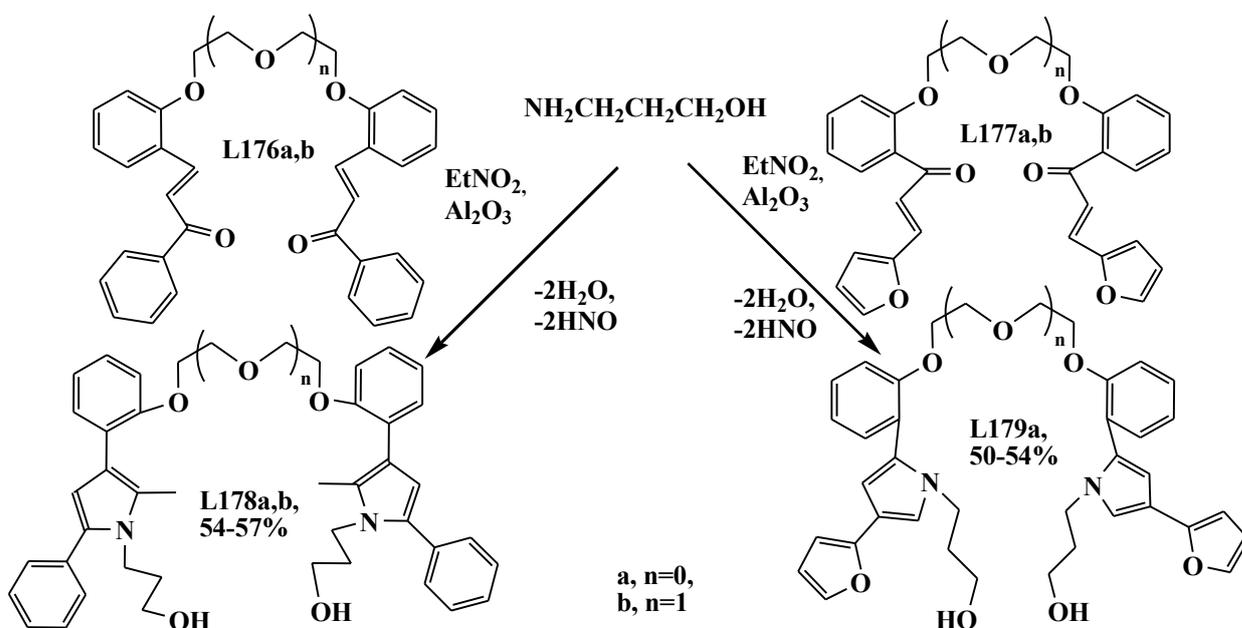


Схема 1.52

Установлено, что на поверхности оксида алюминия происходит адсорбция и активация молекул реагентов, в результате этого замыкание пиррольного цикла происходит не через иминиевый интермедиат, а как 1,4-присоединение нитроэтана к халконоподанду с образованием аддукта Михаэля. Интересно отметить, что данная реакция не катализируется кислотами Льюиса. В опытах *in vitro* исследуемые вещества проявляют туберкулостатическую активность в отношении лабораторного штамма микобактерий туберкулеза (МБТ) H<sub>37</sub>Rv от незначительных (МИК = 12.5-50 мкг/мл) для исходных халконоподандов **L176a,b** или **L177a,b** до заметных (МИК = 0.8-3.1 мкг/мл) величин для (гет)арилподандов **L178a,b** и **L179a,b**. Своей наиболее высокой активностью выделяется

соединение **L178a** (МИК = 0.8 мкг/мл). В качестве препарата сравнения был использован изониазид, МИК которого составляет 0.15 мкг/мл.

В этой же работе [76] описано получение подандов с фрагментом 1-ацил-2-пиразолина **L180-183a,b** конденсацией халконоподандов **L176a,b** с гидразин гидратом и алифатическими карбоновыми кислотами или с гидразидом изоникатиновой кислоты в присутствии HCl. Поданды **L180-183a,b** были синтезированы с выходами 65–75% (метод А) только при продолжительном нагревании (47–50 ч) с двукратным избытком исходных реагентов по отношению к халконоподандам **L176a,b** (т. е., 4 моль на 1 моль поданда, содержащего две халконовые группы). В присутствии же эквимольного количества реагентов на примере **L183a** (метод Б) по данным ЯМР  $^1\text{H}$  реакционных смесей показано образование смеси монозамещенного поданда **L184** (40%) и необычного производного циклобутана **L185** (12%) (Схема 1.53). Установлено, что данная серия подандов **L180-183a,b** проявляет слабую туберкулостатическую активность (12,5-50 мкг/мл).

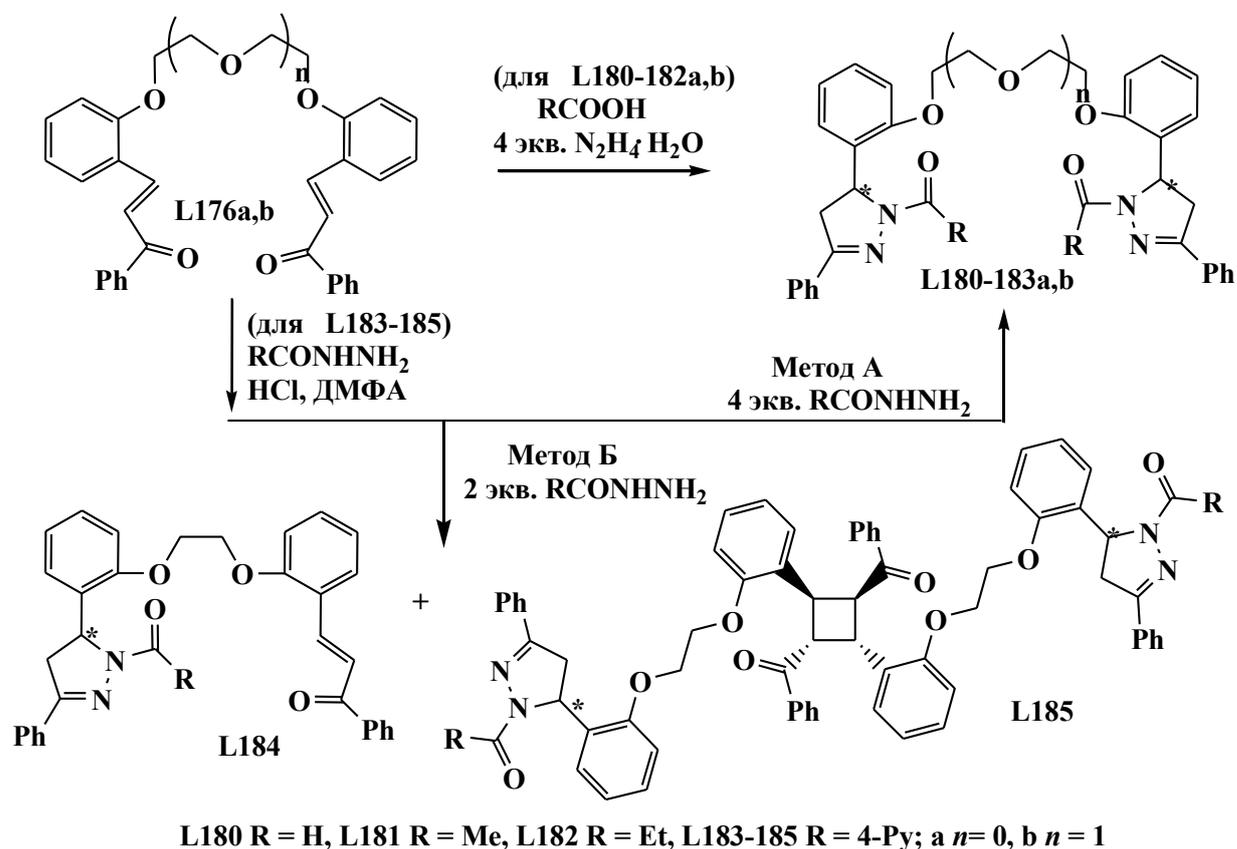


Схема 1.53

В работе [77] показано, что при взаимодействии аминотриазола с халконо-подандом **L176** образуются четыре основных продукта циклоконденсации **L187-190** (схема 1.54).

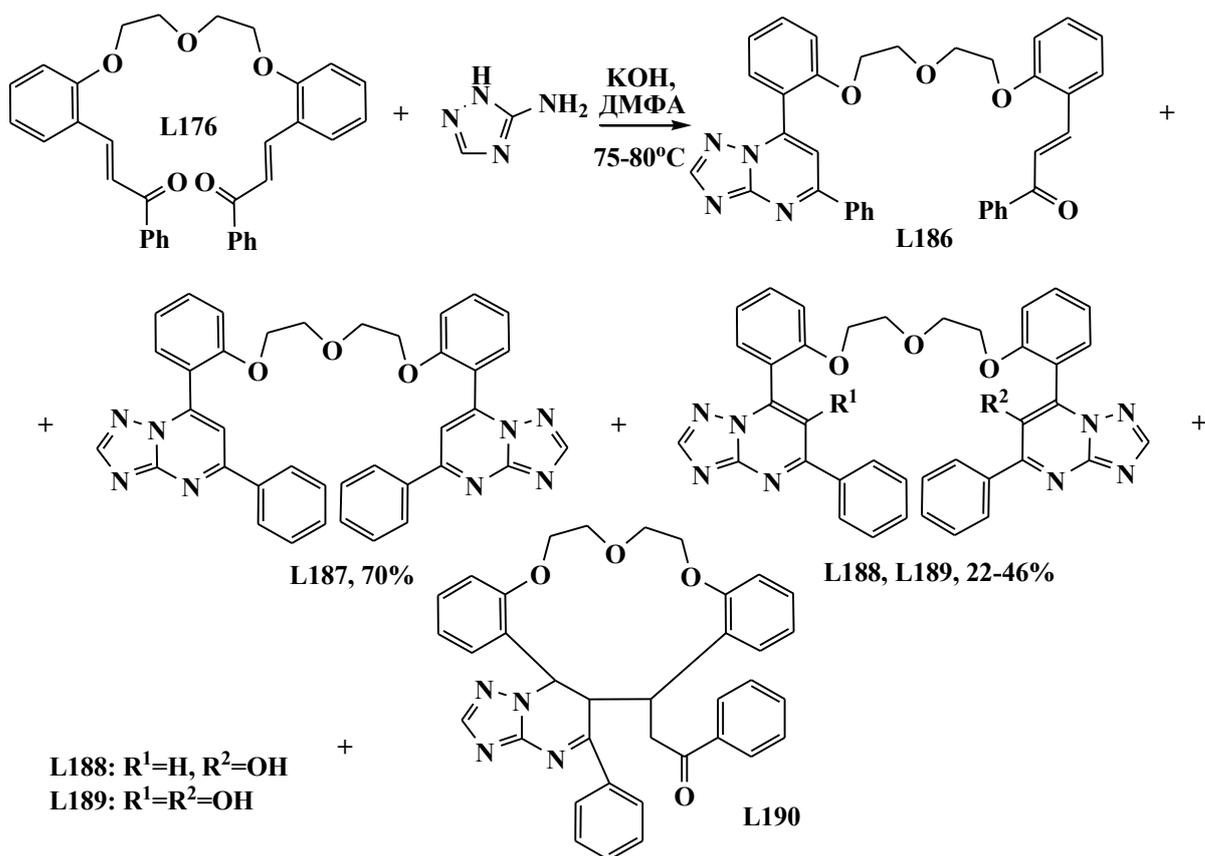


Схема 1.54

Специфической особенностью дигидроазолопиримидиновых подандов является их склонность к ароматизации под действием кислорода воздуха с образованием 6-оксизамещенных продуктов **L187-189** вне зависимости от pH среды. Исследовано влияние на структуру синтезированных соединений как комплексообразующей способности полиэфирной цепочки халконо-поданда, так и температурного эффекта ионов калия, в результате чего установлено, что в процессе циклоконденсации поданда **L176** с 3-амино-1,2,4-триазолом образуются несимметричные продукты **L188** и **L190** (краунофан, продукт, стабилизированный в 6,7-дигидроформе).

Циклоконденсацией по Робинсону с участием подандов **L176** осуществлен синтез полиэфиров, модифицированных фрагментами циклогексенона **L191** (схема 1.55) [78].

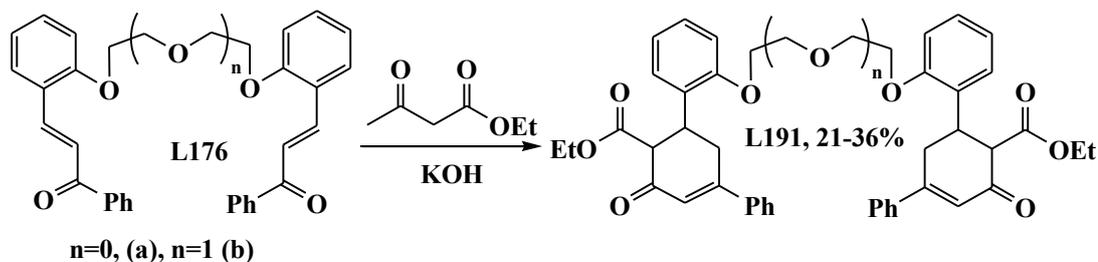


Схема 1.55

В качестве гетерогенных катализаторов реакции исследованы наноразмерные оксиды Al, Mg, Ti-Si, а также гидроксид бария, при этом в ходе реакции было обнаружено

образование несимметричных подандов, содержащих фрагменты промежуточных соединений со всевозможными вариациями, за счет несинхронного вступления терминальных групп халконо-подандов **L176** в реакцию.

На основе 2,2'-(этилендиокси)бисэтиламина синтезирован поданд **L195**, модифицированный фрагментом фторалкилсодержащего гидроксипиразолина (схема 1.56).

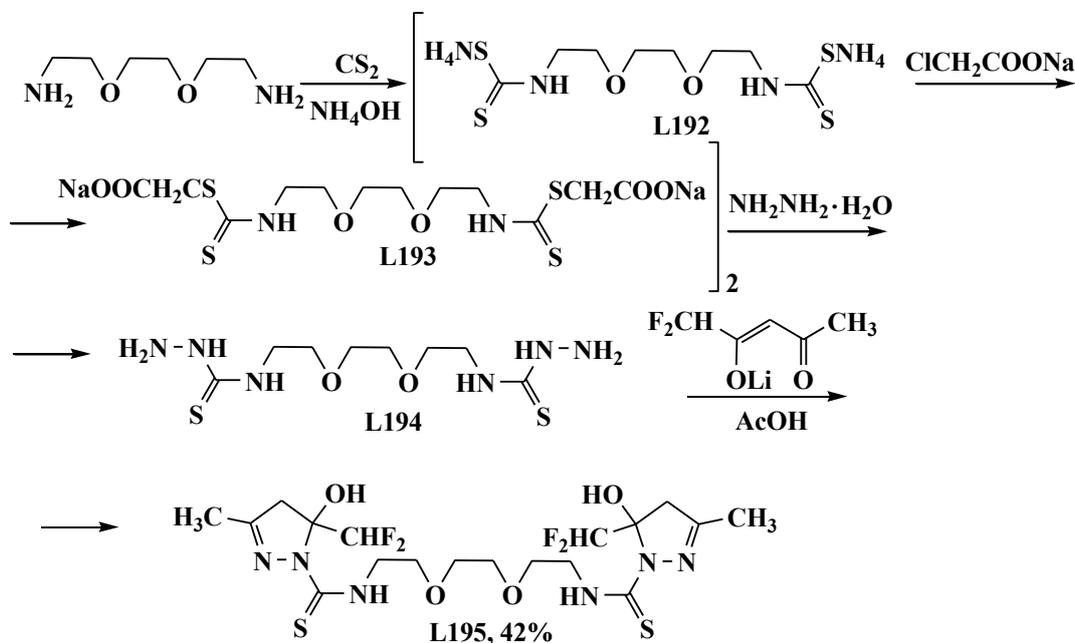


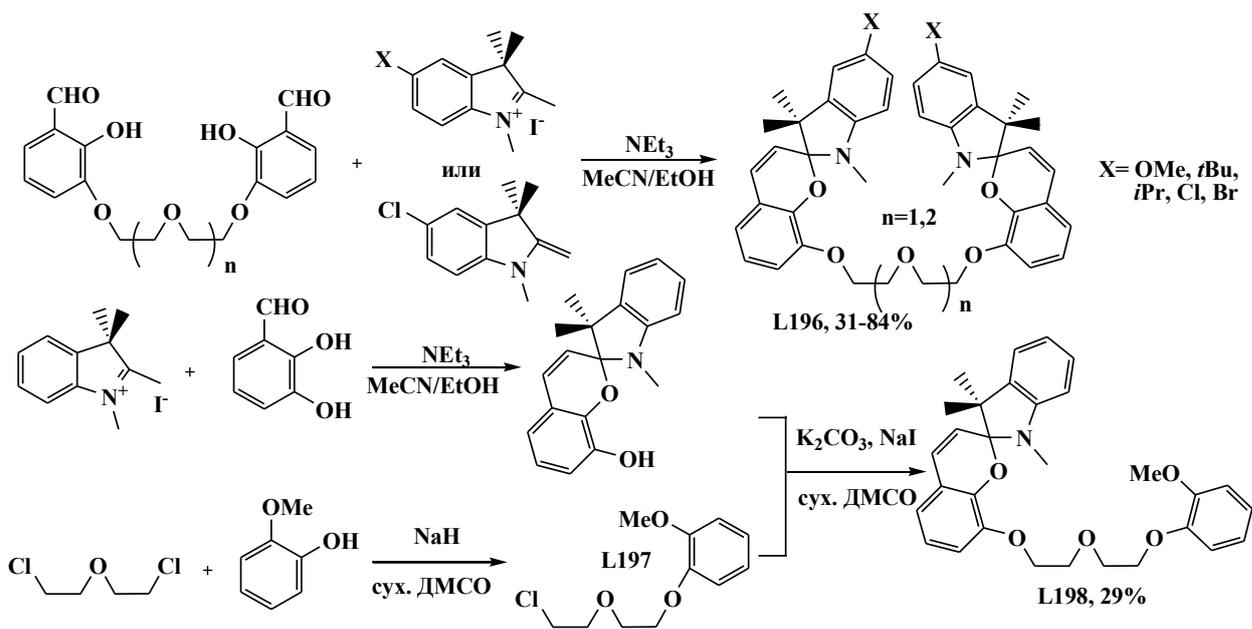
Схема 1.56

Синтез полиэфира **L195** включал обработку диамина сероуглеродом, хлорацетатом натрия и гидразингидратом, а также взаимодействие образующегося тиосемикарбазидсодержащего поданда **L194** с 1,1-дифтор-2,4-пентадионатом лития в ледяной уксусной кислоте [79].

В работе [10] представлен синтез моно- и дизамещенных подандов, выступающих в роли хемосенсоров для ионов щелочно-земельных металлов, у которых на концах полиэфирного спейсера расположены спиропирановые ядра (схема 1.57). Синтез бис(спиропиран)-подандов **L196** заключался во взаимодействии 2-гидроксиацетофенонсодержащих прекурсоров с 1,2,3,3-тетраметилиндолил йодидом или 5-хлор-2-метилен-1,3,3-триметилиндолином в присутствии  $\text{NEt}_3$  в качестве основания. Монозамещенный полиэфир **L198** синтезировали из спиробензопирана, полученного по реакции йодида 1,2,3,3-тетраметилиндолия и 2,3-дигидроксibenзальдегида, и прекурсора **L197**.

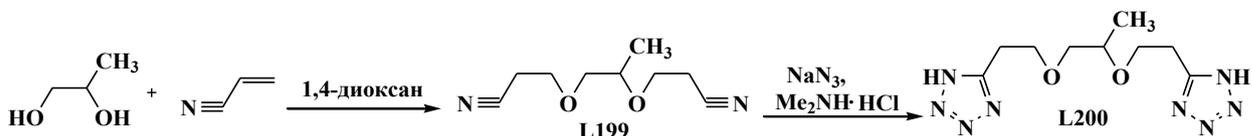
Комплексообразование подандов **L196** и **L198** в растворе ацетонитрила сопровождалось окрашиванием, за счет изомеризации спиропирановых фрагментов в структуры мероцианина. Результаты исследований показали, что **L196** ( $n=1$ ,  $X=\text{MeO}$ )

является наиболее оптимизированным колориметрическим сенсором для определения ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .



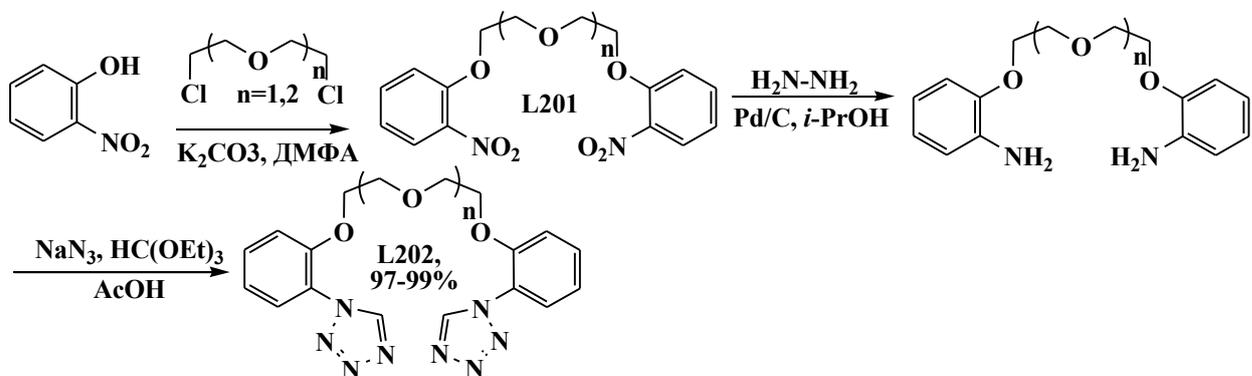
**Схема 1.57**

В. Ю. Зубарев и соавт. предложили синтетический подход к 2- (5-тетразолил)этилподандам (Схема 1.58) [80]. К примеру, поданд **L200** был синтезирован по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азида диметиламмония к нитрилу **L199**, предварительно полученному присоединением по Михаэлю 1,2-пропандиола к акрилонитрилу.



**Схема 1.58**

По трехстадийной методике (схема 1.59) были получены поданды, содержащие фенилтетразольные фрагменты **L202** [81].



**Схема 1.59**

Алкилированием 2-нитрофенола дихлорпроизводными ди- и триэтиленгликолей синтезировали нитропроизводные **L201**, которые далее восстанавливали до соответствующих аминоподандов. Формирование тетразольных ядер на матрице аминоподандов осуществляли действием азида нитрия в ледяной уксусной кислоте.

На схеме 1.60 представлен синтез подандов **L205** и **L206**, функционализированных фрагментами 3,4-дигидроизохинолина [82].

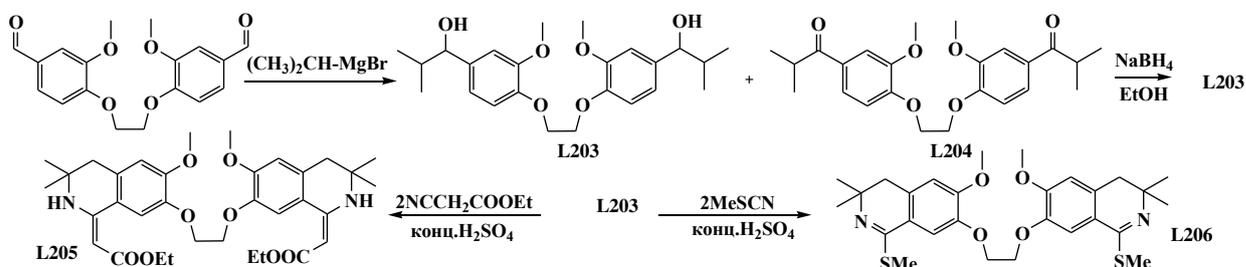


Схема 1.60

Для построения N-гетероцикла ацетофенонсодержащий поданд обрабатывали изопропилмагний бромидом с получением карбинола **L203** и побочного поданда **L204**. Восстановлением трудноразделяемой смеси продуктов **L203** и **L204**  $\text{NaBH}_4$  получали чистый спирт **L203**, который в реакции с цианоуксусным эфиром или метилтиоцианатом давал соответствующие производные 3,4-дигидроизохинолина **L205** и **L206**.

Реакцией Биджинелли, взаимодействием формил-поданда с ацетоуксусным эфиром и (тио)мочевинной или аминоазолами с помощью сонохимического подхода в этаноле (катализатор  $\text{HCl}$ ) получены поданды **L207-210** (схема 1.61).

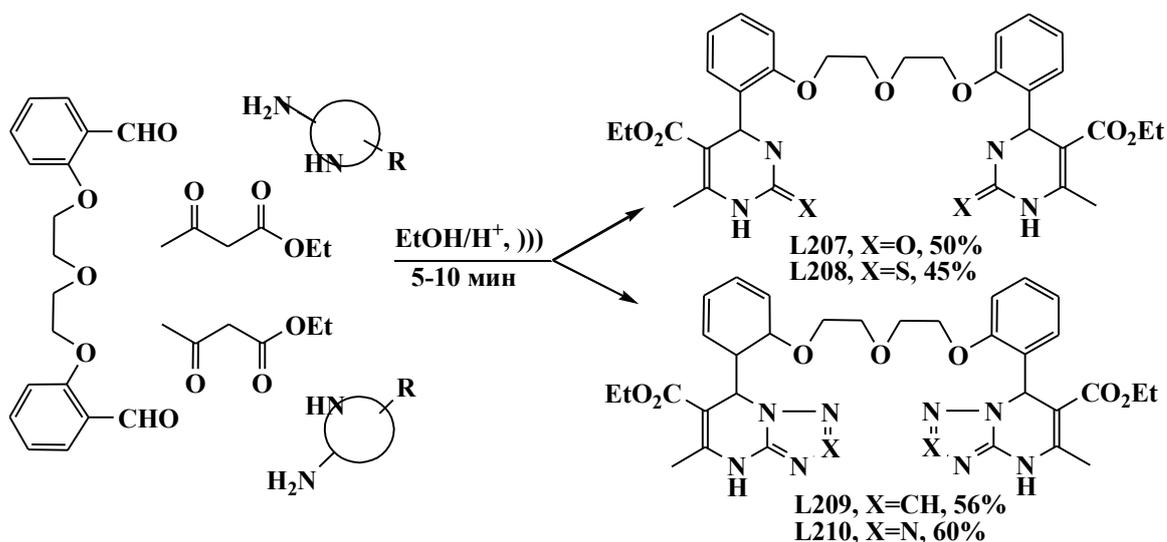


Схема 1.61

Применение ультразвука значительно сокращает продолжительность реакции (5-10 мин), а также увеличивает выходы продуктов реакции по сравнению с классическим методом Биджинелли: длительное (26-30 ч) кипячение в этаноле в присутствии  $\text{HCl}$ . Среди

синтезированных дигидропиримидиновых подандов найдены эффективные кальциевые ионофоры и переносчики некоторых аминокислот через модельную мембрану [83].

Кроме того, в аналогичных условиях в работе [83] по реакции Биджинелли при использовании уреидо-подандов **L211** в качестве NH-активного компонента получены дигидропиримидиновые поданды **L212** и **L213**, представляющие особый интерес как отдаленные аналоги N-нуклеозидов (Схема 1.62).

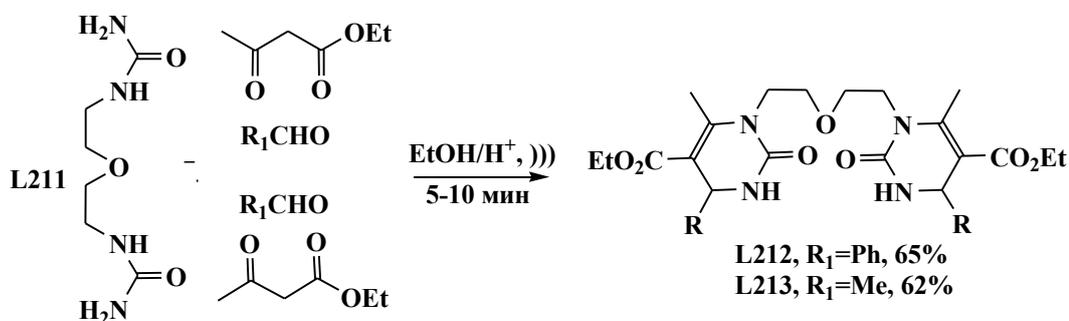
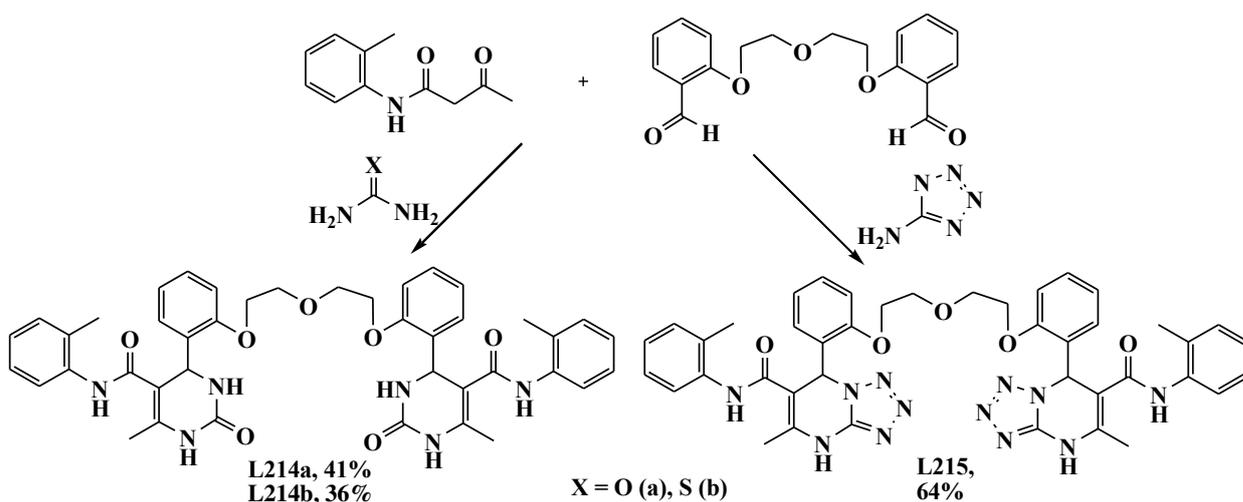


Схема 1.62

В рамках 3D QSAR алгоритма Bis/MC [2] среди подандов **L207**, **L208** и **L213** были определены их конформеры, ответственные за проявление туберкулостатической активности и проведено моделирование их взаимодействия с псевдоатомным рецептором. Найдено, что для активных молекул наблюдается электростатическое взаимодействие атомов кислорода подандной цепи с положительно заряженными атомами рецептора.

Этими же авторами дигидропиримидинсодержащие поданды **L207**, **L208** и **L213**, а также поданды **L86-L89** были рассмотрены в качестве мембранотропных туберкулостатических соединений класса ингибиторов дигидрофолатредуктазы [84, 85]. В результате исследований в рамках 3D- и 4D-QSAR алгоритма CiS сделано предположение, что подандная цепь выполняет лишь транспортную мембранотропную функцию и способствует транспорту катионов металлов через многослойную мембрану *M. tuberculosis*. При этом из-за большого размера молекула поданда испытывает стерические затруднения при ее встраивании в полость рецептора, вследствие этого после проникновения через мембрану в молекуле полиэфира происходит разрыв связей с образованием небольших фрагментов, в частности свободного дигидропиримидинового цикла, проявляющего высокую биологическую активность.

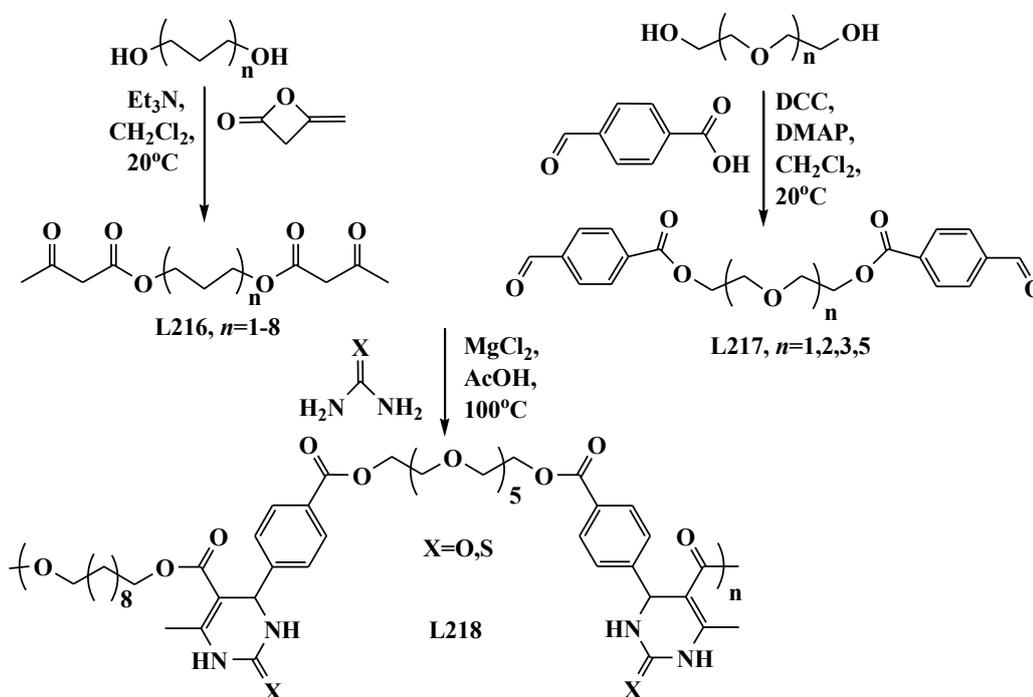
В недавней работе [86] в трехкомпонентной циклоконденсации Биджинелли на основе формил-подандов была изучена возможность использования 2-метилацетоацетанилида, что позволило получить поданды **L214a,b** и **L215** с выходами 36-64 % (Схема 1.63).



**Схема 1.63**

### 1.1.7. Синтез подандов, используемых в роли мономеров в синтезе библиотек полимеров

Отдельным пунктом литературного обзора стоит выделить способы получения подандов, используемых в качестве строительных блоков в новом прогрессивном подходе к синтезу полимеров. К примеру, в работе [87] получены поданды **L216** и **L217** с  $\beta$ -кетоефирными и альдегидными фрагментами, соответственно, выполняющие роль мономеров в синтезе библиотек полимеров **L218** с помощью мультикомпонентного метода комбинаторной поликонденсации (схема 1.64).



**Схема 1.64**

Другим примером получения подандов, применяющихся в роли мономеров для дальнейшей полимеризации на основе реакции Биджинелли является метод синтеза

бифункционального поданда **L219** [88]. При этом авторами работы [89] показано, что при использовании в качестве мономеров поданда **L219** и тиомочевины, генерируемый полимер **L220** может быть вовлечен в качестве реакционноспособного сайта в последующую полимеризацию с получением нового полимера **L222** (схема 1.65).

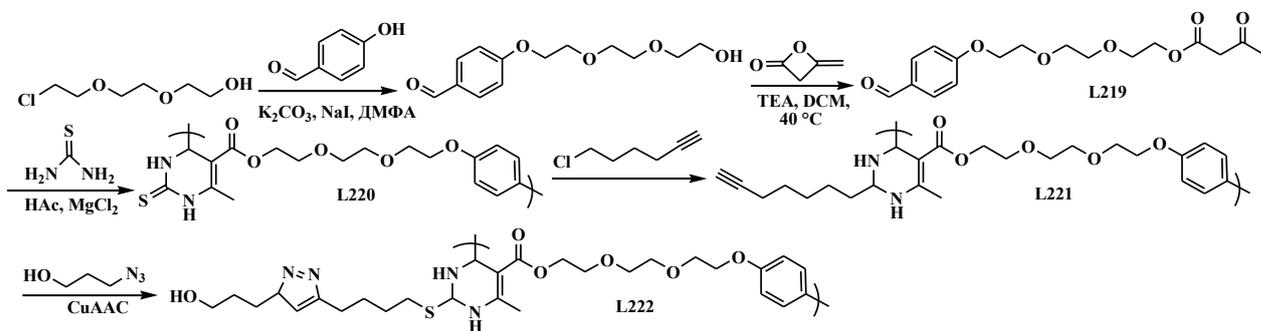


Схема 1.65

## 1.2. Методы ацетоацетилирования ароматических и алифатических аминов

Анализ литературных данных показывает, что основными подходами к синтезу ацетоацетанилидов и ацетоацетамидов служат реакции взаимодействия ароматических и алифатических аминов, соответственно, с ацетоуксусным эфиром **L223**, дикетеном **L224** или диоксиноном **L225** (рис. 1.4):

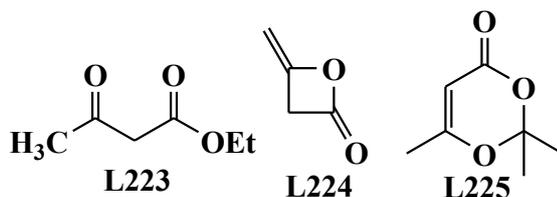


Рис. 1.4

### 1.2.1. Синтез ацетоацетанилидов с помощью ацетоуксусного эфира

Изначально основным методом синтеза незамещенного ацетоацетанилида **L226**, описанным в литературе [90] являлось, или нагревание ацетоуксусного эфира с анилином при температуре 130-140°C в течении 3-4 ч., или кипячение реагентов в течении 3-4 минут, при этом в обоих случаях выходы продуктов составляли 52-55%. На основе экспериментальных данных авторы работы [90] утверждают, что требуется сильное нагревание, поскольку реакция, протекающая при комнатной температуре, преимущественно дает аминокротонат **L227** (Схема 1.66).

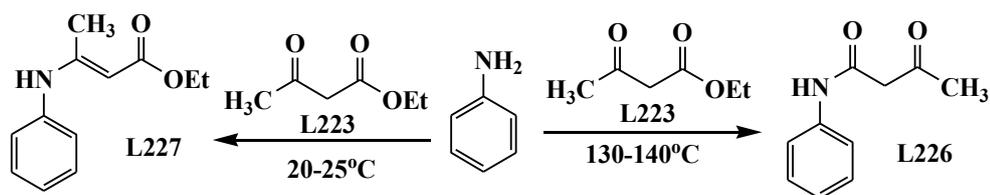


Схема 1.66

В обзоре [91], представляющем обобщение опубликованных данных в области изучения реакции ацетоуксусного эфира с ароматическими аминами, делается вывод, что получение ацетоацетанилидов **L226** по данной реакции подчиняется термодинамическому контролю, тогда как формирование аминокротонатов **L227** подчинено кинетическому контролю.

В более поздних работах [92, 93] синтез ацетоацетанилидов **L228** из ацетоуксусного эфира и ароматических аминов осуществляют при кипячении реагентов в отсутствие растворителя с выходом 30-42% либо процесс проводят в среде толуола или *o*-ксилола в течение 2-4 часов (*i,ii*) в круглодонной колбе, снабженной насадкой Дина-Старка без указания выходов [94] (схема 1.67). К. Chakraborty, С. Devakumar [94] показали, что время протекания реакции, а также выделение и очистка продуктов ацетоацетилирования зависит от природы заместителей в бензольном кольце. Так, при наличии электроноакцепторных заместителей таких как 4-Br и 3-NO<sub>2</sub> в бензольном кольце исходных ариламинов время реакции сокращается до 2 и 3 часов, соответственно, и позволяет получать чистые продукты (схема 1.67). Тогда как при получении 4-Cl и 3-Cl производных требуется их дополнительная очистка методом колоночной хроматографии.

Q. Feng и др. [95] для получения ацетоацетанилидов **L228** и **L229a,b** вместо классического кипячения моно- и дизамещенных ароматических аминов с ацетоуксусным эфиром **L223**, использовали микроволновое облучение реагентов в течение 1 часа в присутствии каталитического количества трет-бутоксид калия, что привело к заметному увеличению выходов до 79-83% (*iii*) (схема 1.67).

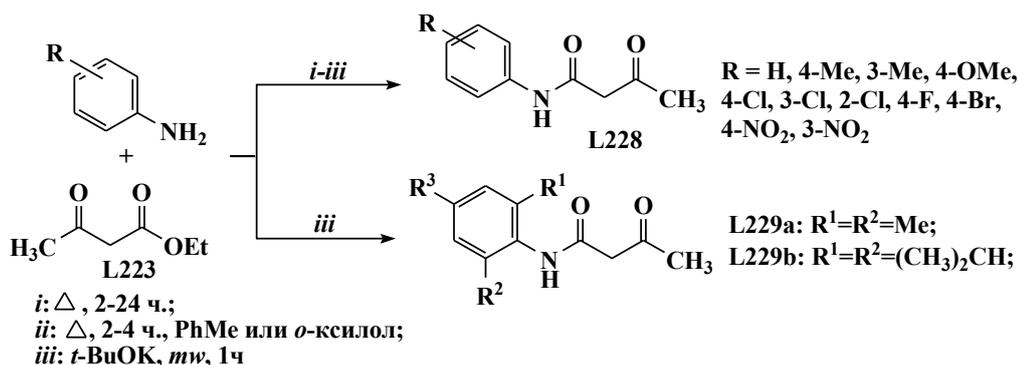
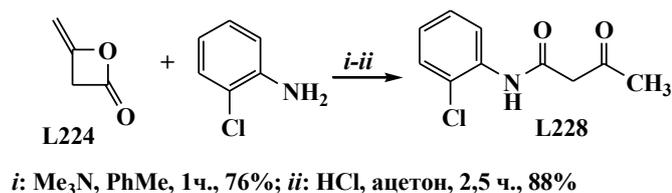


Схема 1.67

### 1.2.2. Ацетоацетилирование аминов дикетеном

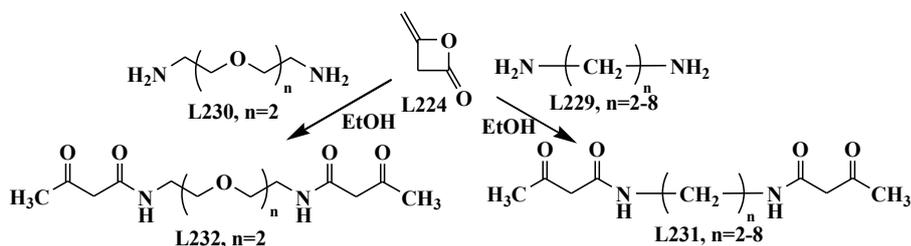
Вместо ацетоуксусного эфира, необходимого для ацетоацетилирования аминов, в реакцию с производными анилина вводят дикетен **L224**. Так, ацетоацетанилид **L228** с *ortho*-Cl заместителем получают действием дикетена **L224** на *o*-хлоранилин в присутствии третичного амина (Me<sub>3</sub>N) в толуоле (*i*) с выходом 76% [96]. Об аналогичном

ацетоацетиловании *o*-хлоранилина сообщено в работе Luczac и др. [97], при этом в качестве катализатора использована 2% HCl (*ii*) (схема 1.68).



**Схема 1.68**

Ф.А. Chowdhury и Н. Nishino [98] получили N,N'-олигометиленбис(3-оксобутанамиды) **L231**, а также алифатический ацетоацетамидсодержащий поданд **L232** взаимодействием диаминов **L229** и **L230**, соответственно, с дикетеном **L224** в этаноле без катализаторов (схема 1.69).



**Схема 1.69**

Недостатком метода синтеза ацетоацетанилидов и ацетоацетамидов, основанном на использовании дикетена **L224**, является его токсичность и принадлежность к веществам слезоточивого действия. Поскольку реакции с участием реагента **L224** чрезвычайно экзотермичны и в связи с тем, что дикетен **L224** может быстро самоконденсироваться в присутствии кислотных или основных катализаторов, необходимо обеспечивать достаточное охлаждение реакционной массы, а также следить за отсутствием загрязнений при его хранении.

### 1.2.3. Производные диоксинона как ацетоацетилирующие агенты

Другим более оптимальным способом получения ацетоацетамидов и ацетоацетанилидов является использование синтетических аналогов дикетена - 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она **L225** и его 5- и 6- замещенных производных [99-106].

Ацетилирующий агент 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-он **L225** был впервые получен Carroll M.F. и Vader A.R. из дикетена и ацетона в присутствии п-толуолсульфокислоты [99]. Авторы статьи [100] отмечают, что реакции с участием диоксинона **L225** проходят быстро и стехиометрически, не требуют катализаторов, дают только легколетучие побочные продукты и ацетилирующий агент **L225** является в настоящее время коммерчески доступным.

R. J. Clemens, J. A. Hyatt [100] показали, что диоксинон **L225** при пиролизе распадается на ацетилкетен **L233** и ацетон и тогда возникают три возможных пути дальнейшего протекания реакции (схема 1.70). В присутствии нуклеофила реакция протекает с образованием желаемого продукта реакции (производного ацетоацетата) по механизму захвата ацетилкетеном **L233** нуклеофила (путь а). В то время как в отсутствие нуклеофила в ходе реакции образуется дегидроуксусная кислота **L235** с помощью внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения ацетилкетена (путь b). К тому же при неполном удалении из реакции ацетона, происходит образование 2,6-диметил-4-пурана **L234** за счет циклоприсоединения ацетилкетена к енольной форме ацетона (путь с).

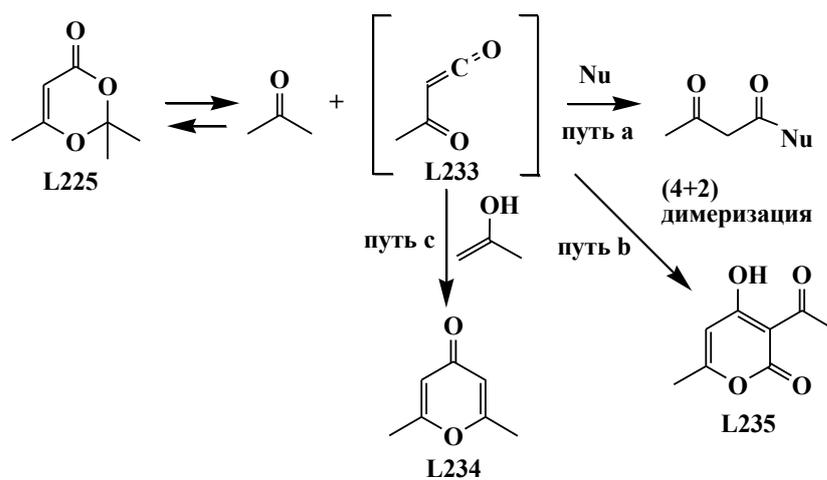
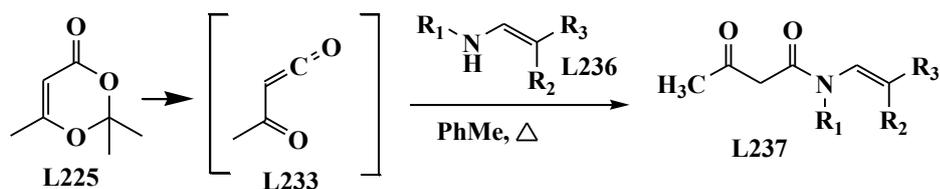


Схема 1.70

A. D'Annibale и др. [101] разработали метод синтеза N-алкенилацетоацетамидов **L237**, который включает обработку иминов **L236** ацетилкетеном **L233**, генерируемым из диоксинона **L225** при кипячении в толуоле без катализаторов в течение 30 минут с выходами до 45-70% (схема 1.71).



$R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}, n\text{-Pr}, i\text{-Pr}, \text{Cy}, t\text{-Bu}, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}, \text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CO}_2\text{Me}; R_2 = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{SPh}; R_3 = \text{H}, \text{Me}$

Схема 1.71

M. Sato и др. [102-104] вместо диоксинона **L225** в качестве ацетилирующего агента предложили его 5,6-моно или дизамещенные аналоги **L239a,b**. Реакция ацетоацетилирования аминов с помощью соединений **L239a,b**, полученных обработкой  $\beta$ -кето-кислот **L238a,b** смесью ацетона, уксусного ангидрида и конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или смесью изопропенилацетата и конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  [102], приводит к образованию ацетоацетанилидов **L241** и **L242** (схема 1.72). Синтез соединений **L241** и **L242** осуществляли в течение 1-1,5 ч. в

мезителене или ксилоле при температуре 120-140 °С для 5,6-монозамещенных диоксинонов, и при 160-167 °С – для 5,6-дизамещенных аналогов. Предположительно, процесс также идет через образование промежуточного сильного электрофила ацетилкетена **L240**, с участием которого происходит ацетоацетилирование даже слабоосновных производных анилинов (нитроанилина и дифениламина).

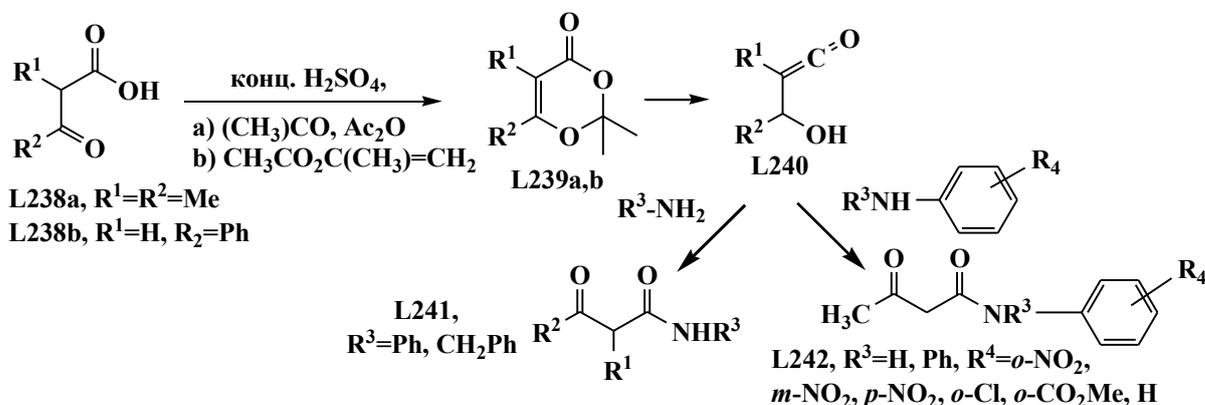


Схема 1.72

Авторы работы [105] осуществили ацетоацетилирование анилина в амид **L244a,b** с использованием 1,3-диоксин-4-онов **L243a,b**, имеющих трех- или четырехметиленовый мостик между положениями 5 и 6 (схема 1.73). Показано, что реакция раскрытия кольца диоксинонов **L243a,b** зависит от алкильных заместителей. Так, раскрытие цикла тетраметиленового производного происходит лишь при кипении диоксинона **L243b** при 160 °С в мезителене. Тогда как деформация в пятичленном цикле диоксинона **L243a** ( $n=3$ ) ускоряет реакцию раскрытия кольца, обуславливая более низкую температуру реакции (80 °С).

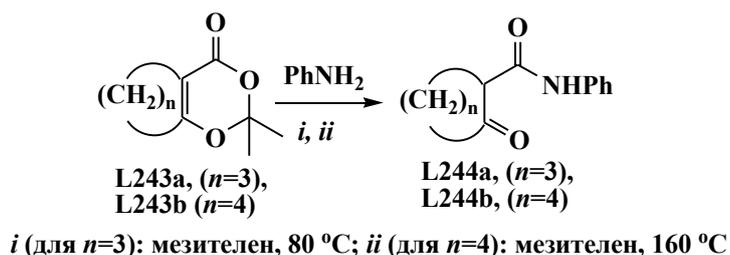
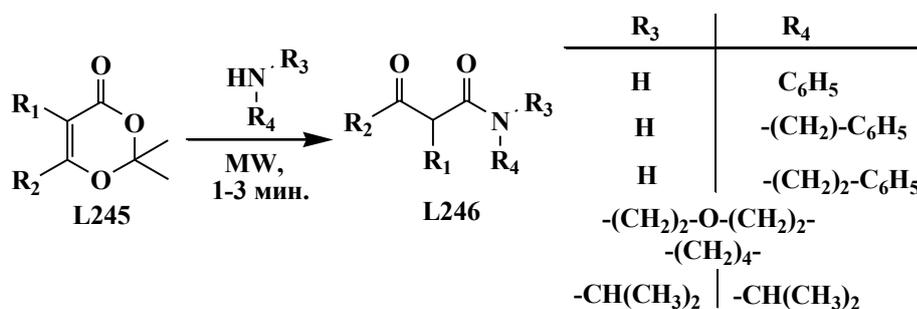


Схема 1.73

В работе [106] сообщают, что реакция ацетоацетилирования с 5,6-моно или дизамещенными аналогами диоксинона **L245**, проводится в условиях микроволнового облучения примерно за 1-3 мин с выходом 78-96% (схема 1.74). β-Карбоксамидные производные **L246** получают, используя в качестве растворителя 2-3 эквивалента амина, лишь в случае низкокипящих аминов (к примеру, диизопропиламина) растворителем выступает смесь 1,2-дихлорбензола и амина в соотношении 1:1.



**Схема 1.74**

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что арил и гетарилсодержащие поданды представляют собой весьма перспективный класс соединений с широким спектром практически полезных свойств. Однако большинство из предлагаемых в литературе методов синтеза таких подандов отличаются многостадийностью, обусловленную необходимостью предварительного синтеза арильного и гетарильного фрагмента и его дальнейшего связывания с полиэфирным спэйсером. Это значительно усложняет процесс и снижает выходы целевых продуктов, которые зачастую не превышают 40-50%.

В связи с этим, весьма привлекательным является метод мультикомпонентной реакции Биджинелли, приводящий к формированию азагетероциклсодержащих фрагментов непосредственно на полиэфирной матрице в одну стадию.

Данная диссертационная работа посвящена развитию перспективного направления в построении замещенных дигидропиримидинов путем вовлечения СН-активных подандов в реакцию Биджинелли.

## 2. СИНТЕЗ АЦЕТОАЦЕТАНИЛИД-, АЦЕТОАЦЕТАМИД- И 3-ОКСОБУТАНОИЛСОДЕРЖАЩИХ ПОДАНДОВ, МУЛЬТИКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ С ИХ УЧАСТИЕМ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

### 2.1. Разработка методов получения подандов с СН-активными фрагментами

#### 2.1.1. Синтез и исследование аминоподандов и ацетоацетанилидных подандов на их основе

Известен метод получения аминоподандов **4а-в** путем гидрирования соответствующих динитроподандов **L201** [81]. Нами разработан метод синтеза соединений **4а-в** взаимодействием 2-гидроксиацетанилида **1** с хлорзамещенными гликолями **2** и последующим гидролизом ацетильной группы (схема 2.1).

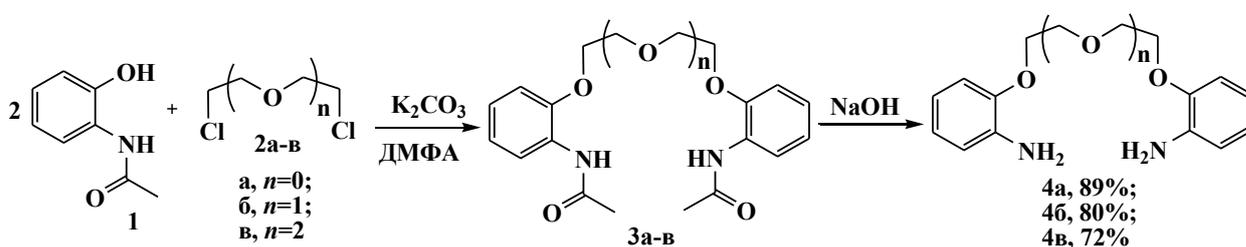


Схема 2.1

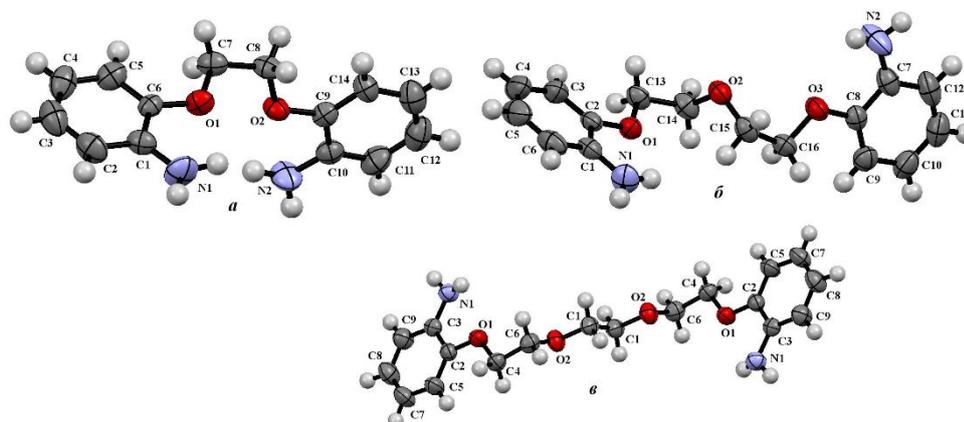


Рис. 2.1. Структуры соединений **4а** (а), **4б** (б) и **4в** (в) по данным РСА

Поскольку конформационное поведение подандов обуславливает некоторые особенности их реакционной способности [78,107] было проведено рентгеноструктурное исследование кристаллов соединений **4а-в** (см.рис. 2.1 и таблица 2.1, 2.2), а также сравнение их ИК-спектров в твердом виде и в растворах.

По данным РСА для поданда **4а** в кристаллическом виде характерна псевдоциклическая конформация за счет внутримолекулярных водородных связей (ВМВС) NH...N и NH...O (рис. 2.1). Поданды **4б** и **4в** существуют в S-образной конформации и для них более характерно участие в межмолекулярных водородных связях (ММВС), причем склонность молекул к агрегации повышается в ряду соединений: **4а**<**4б**<**4в**. Из таблицы 2.2 видно, что возникающие контакты между молекулами соединений **4б** и **4в** значительно

прочнее, что обусловлено как меньшим расстоянием между атомами (для поданда **4а** их длина достигает 3.47 Å, а для соединений **4б** и **4в** порядка 3.0-3.2 Å), так и величиной углов между связями (у полиэфира **4а** они более острые, что не типично для прочных водородных связей). Конформационная подвижность для поданда **4а** ограничена из-за имеющихся ВММС, тогда как конформационная подвижность соединений **4б** и **4в** позволяет оптимизировать геометрию их молекул (их молекулярные упаковки), так, что образуются полноценные ММВС.

**Таблица 2.1.** Основные длины связей соединений **4а-4в**

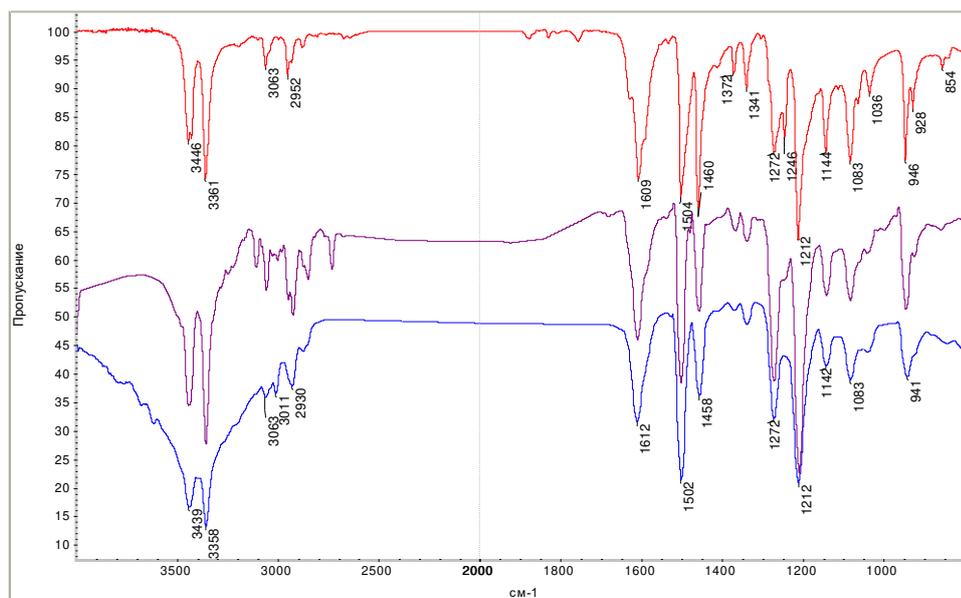
| Связь                            | Длина связи, Å |           |           |
|----------------------------------|----------------|-----------|-----------|
|                                  | <b>4а</b>      | <b>4б</b> | <b>4в</b> |
| C <sub>ar</sub> -NH <sub>2</sub> | 1.395          | 1.375     | 1.392     |
| C <sub>ar</sub> -O               | 1.385          | 1.368     | 1.374     |
| O-C <sub>sp3</sub>               | 1.417          | 1.417     | 1.415     |

**Таблица 2.2.** Геометрические параметры водородных связей в соединениях **4а-4в**

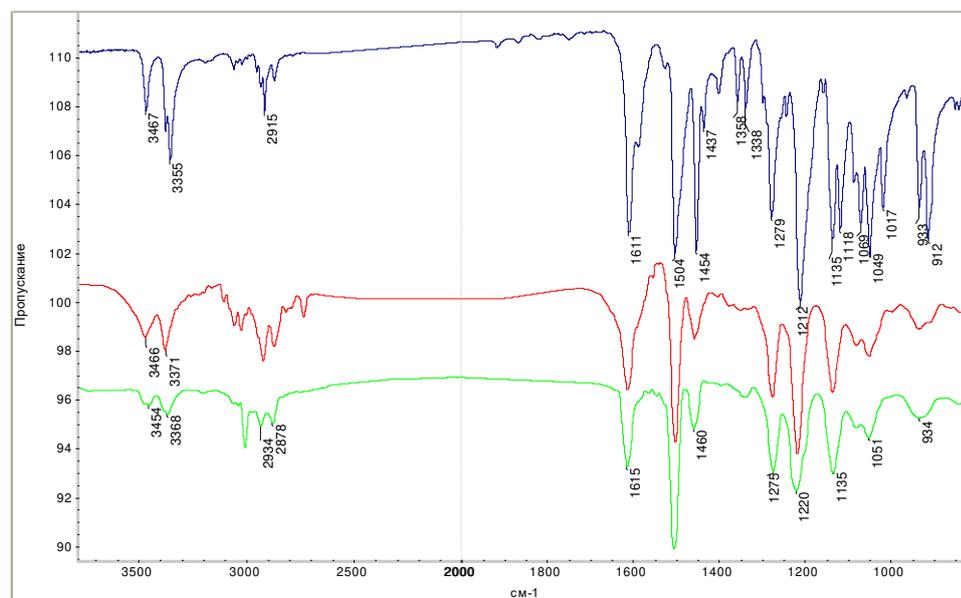
| D—H...A           | Расстояния, Å |       |        | Угол DHA,<br>град | Координаты атома А  |
|-------------------|---------------|-------|--------|-------------------|---------------------|
|                   | D—H           | H...A | D ...A |                   |                     |
| <b>4а</b>         |               |       |        |                   |                     |
| N(1)—H(1B)...N(2) | 0.994         | 2.706 | 3.474  | 134.32            | 1+x, y, z           |
| N(1)—H(1C)...O(1) | 0.885         | 2.431 | 3.278  | 160.46            | x+1/2, -y+1/2, z    |
| N(2)—H(2B)...N(1) | 0.972         | 2.580 | 3.475  | 153.05            | x-1/2, -y+1/2, z    |
| N(2)—H(2C)...O(2) | 0.941         | 2.304 | 3.196  | 157.80            | x-1/2, -y+1/2, z    |
| <b>4б</b>         |               |       |        |                   |                     |
| N(1)—H(1B)...O(2) | 0.819         | 2.309 | 3.072  | 155.23            | x-1, y, z           |
| N(2)—H(2A)...O(2) | 0.865         | 2.534 | 3.265  | 142.70            | -x, -y+1, 2-z       |
| <b>4в</b>         |               |       |        |                   |                     |
| N(1)—H(1A)...N(1) | 0.827         | 2.352 | 3.151  | 162.62            | 1/2-x, y-1/2, 1/2-z |
| N(1)—H(1B)...O(2) | 0.916         | 2.375 | 3.227  | 154.77            | x, y-1, z           |

При рассмотрении ИК-спектров ариламиноподандов **4а-в** (рис. 2.2-2.4) в твердом виде видны заметные различия между полосами поглощения, относящимися к колебаниям групп N-H. В ИК-спектрах ариламиноподандов **4а** (n=0) и **4б** (n=1) (рис. 2.2,2.3) полосы симметричных и ассиметричных валентных колебаний групп N-H проявляются при достаточно высоких частотах (3446, 3429, 3361 см<sup>-1</sup> и 3467, 3377, 3355 см<sup>-1</sup>, соответственно), что свидетельствует об участии во внутримолекулярной или межмолекулярной водородной

связях (N-H...O или N-H...N) в этих соединениях. В спектре поданда **4в** ( $n=2$ ) (рис. 2.4) имеется три четко разрешенные полосы, максимумы которых лежат значительно ниже, нежели в спектрах подандов **4а** и **4б** ( $3395, 3303, 3199 \text{ см}^{-1}$ ), что свидетельствует о более сильной водородной связи. При этом, возможно, один атом водорода группы  $\text{NH}_2$  располагается ближе к соответствующему кислороду, чем второй. О более сильной водородной связи в поданде **4в** свидетельствует и частота деформационных колебаний  $\text{NH}_2$  групп -  $1629 \text{ см}^{-1}$ , которая значительно выше нежели в подандах **4а** -  $1607 \text{ см}^{-1}$  и **4б** -  $1611 \text{ см}^{-1}$ .



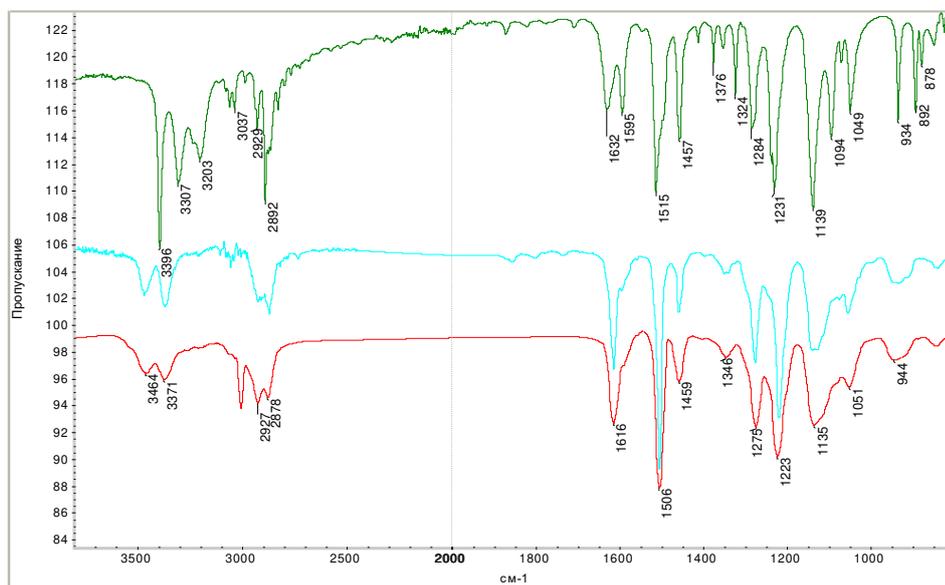
**Рис. 2.2.** ИК-спектры поданда **4а**, его 1% растворов в толуоле и хлороформе (сверху вниз)



**Рис. 2.3.** ИК спектры поданда **4б**, его 1% растворов в толуоле и хлороформе (сверху вниз)

Обращает на себя внимание то, что для полос поглощения валентных колебаний C-N связей при удлинении полиэфирного фрагмента наблюдается изменение частот и

количества полос, а также перераспределение их интенсивностей (рис. 2.2-2.4). Это указывает на конформационные различия (в строении молекул, плотности упаковки и, следовательно, длине этих связей) при увеличении числа полиэфирных фрагментов подандов. То же можно сказать и о колебаниях ароматических С-Н связей.



**Рис. 2.4.** ИК спектры поданда **4в**, его 1% растворов в толуоле и хлороформе (сверху вниз)

Колебания связи  $C_{ar}-O$  почти не меняются по форме для всех трех соединений, хотя различаются по частоте, которая увеличивается при удлинении полиэфирного фрагмента ( $1212$ ,  $1212$  и  $1231$   $cm^{-1}$ , соответственно для подандов **4а**, **4б** и **4в**), что свидетельствует о меньшей длине связей в последнем. Этот вывод соответствует данным РСА (табл. 1).

При растворении в толуоле или хлороформе (концентрация от 1 до 0.1%) в ИК-спектрах подандов **4а** и **4б** (рис. 2.2, 2.3) наблюдается незначительное смещение максимумов полос поглощения колебаний N-H связей и перераспределение интенсивностей полос. Более заметные изменения отмечены для поданда **4в** - смещение полосы валентных колебаний группы N-H от  $3395$  до  $3471$   $cm^{-1}$  и полосы деформационных колебаний группы N-H от  $1629$  к  $1615$   $cm^{-1}$  в растворе толуола по сравнению со спектром твердого образца. Это может свидетельствовать о разрыве межмолекулярных водородных связей. ИК-спектр разбавленных растворов поданда **4в** в области колебаний N-H связей по форме приближается к спектрам подандов **4а** и **4б**, что говорит о разрушении водородных связей при растворении и подтверждает предположение о межмолекулярном характере этих связей.

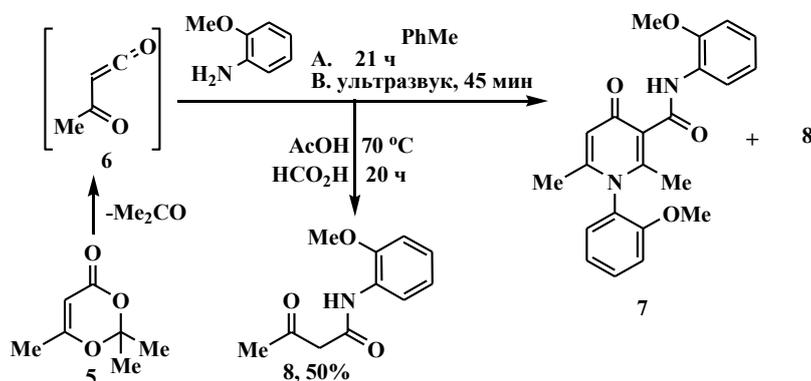
Таким образом, из данных ИК-спектроскопии и РСА следует, что для поданда **4а** характерно образование псевдоциклической структуры за счет внутримолекулярных водородных связей ВМВС, причем она сохраняется и в растворах, а поданды **4б** и **4в** в твердом виде и в растворах существуют в S-образной конформации и участвуют

преимущественно в формировании межмолекулярных водородных связях.

### **Исследование реакции ацетоацетилирования модельного *o*-анизидина**

Известно, что для ацетоацетилирования ароматических и алифатических аминов наиболее целесообразно использовать 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-он (диоксинон) **5**, поскольку реакции с его участием, как правило, проходят быстро и стехиометрически, не требуют катализаторов и дают только легколетучие побочные продукты [100].

Поэтому в качестве ацетоацетилирующего агента в синтезе подандов **9a-v** было выбрано соединение **5**. Для подбора оптимальных условий ацетоацетилирования аминоподандов **4a-v** с помощью 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она **5** в качестве модельного соединения был использован ароматический амин – *o*-анизидин (схема 2.2).



**Схема 2.2**

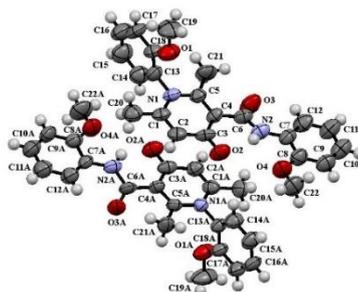
**Таблица 2.3.** Зависимость выхода соединений **7** и **8** от условий реакции

| Условия реакции | Растворитель                       | Время  | Выход, % |          |
|-----------------|------------------------------------|--------|----------|----------|
|                 |                                    |        | <b>7</b> | <b>8</b> |
| 90 °C           | Толуол                             | 21 ч   | 13       | 13       |
| УЗ              | Толуол                             | 45 мин | 19       | 10       |
| 90 °C           | AcOH : HCO <sub>2</sub> H (1000:3) | 20 ч   | -        | 50       |

В ходе исследований было установлено, что целевой амид **8** образуется при нагревании соединения **5** и *o*-анизидина в толуоле (схема 2). При этом по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси, наблюдается образование побочного пиридона **7**, который может формироваться в результате конденсации одной молекулы соединения **8**, *o*-анизидина и ацетилкетена **6**, генерируемого из 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она **5**.

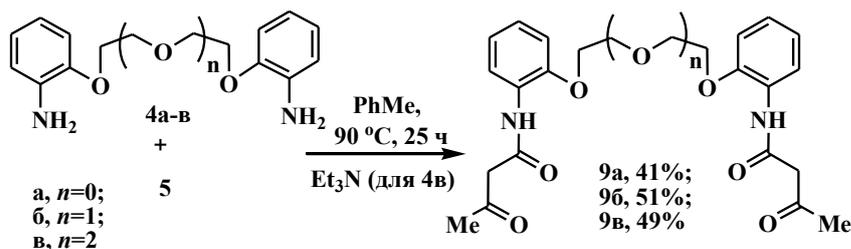
Соотношение продуктов **7** и **8** составило 1:1 при температуре реакции 110 °C, при ультразвуковой обработке также образуется смесь продуктов **7** и **8**, но в соотношении 2:1 (таблица 2.3). Структура соединения **7**, которое было получено с выходом 13% при кипячении в толуоле, подтверждена данными РСА (рис. 2.5). При проведении реакции в

смеси уксусной и муравьиной кислот удалось получить ацетоацетанилид **8** с выходом 50%, при этом образования соединения **7** не наблюдалось.



**Рис. 2.5.** Молекулярная структура соединения **7** по данным РСА

Показано, что в условиях, оптимальных для синтеза модельного соединения **8** (AcOH, HCOOH, 70 °C), поданды **4а–в** вступают в реакцию с диоксином **5**, однако по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H выходы целевых соединений **9а–в** не превышают 5–7 %. Поданды **9а** и **9б** были синтезированы с выходом 41 и 51 %, соответственно, при нагревании аминосоединений **4а**, **4б** с реагентом **5** в толуоле при 90 °C в отсутствие катализатора (схема 2.3).



**Схема 2.3**

Аминоподанд **4в** в этих условиях не реагирует с диоксином **5**, однако при добавлении каталитических количеств уксусной кислоты целевой поданд **9в** легко образуется; аналогичные результаты получены для триэтиламина. При этом, образования продуктов конденсации, аналогичных соединению **7**, не было зафиксировано.

Снижение выхода поданда **9а** в сравнении с подандами **9б** и **9в** можно объяснить различиями конформационного поведения исходных полиэфиров **4б,в** и **4а**, для которого характерна псевдоциклическая структура, удерживаемая ВМВС, что может затруднять подход ацетоацетилирующего агента к аминогруппам.

Подтверждением образования подандов **9а–в** является появление характерного сигнала метиленовых протонов и амидной группы NH в области  $\delta$  3.59–3.63 и 9.40–9.44 м.д., соответственно (таблица 2.4). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех ацетоацетанилидсодержащих подандов **9а–в** наблюдается смещение сигналов ароматических протонов и протонов полиэфирного фрагмента в более слабое поле по сравнению с исходными аминариламещёнными подандами **4а–в**.

Структура соединения **9a** однозначно подтверждена данными РСА (рис. 2.6). Установлено, что после ацетоацетилирования молекула поданда **9a** приобретает S-образную конформацию.

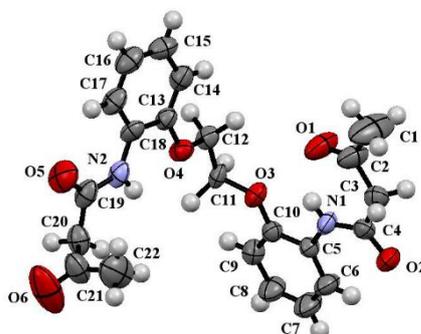


Рис. 2.6. Молекулярная структура соединения **9a** по данным РСА

Таблица 2.4. Спектральные характеристики аминоподандов **4a-в** и ацетоацетанилидсодержащих полиэфиров **9a-в**

| Соединение      | Хим. сдвиги (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), м.д. |         |                     |  |  |                 |         |
|-----------------|--|---------|---------------------|--|--|-----------------|---------|
|                 | n  | Me, с   | CH <sub>2</sub> , с | OCH <sub>2</sub> , с                               | Ar   | NH <sub>2</sub> | NH      |
| <b>4a, Амин</b> | 0  |         |                     | 4.27, с  | 6.49-6.53, м;<br>6.64-6.71, м;<br>6.84-6.86, д, <i>J</i> =7.9 Гц | 4.68, уш.с      |         |
| <b>9a</b>       | 0  | 2.14, с | 3.59, с             | 4.42, с  | 6.94-6.95, м;<br>7.07-7.15, м;<br>7.96, д, <i>J</i> =8.0 Гц      |                 | 9.40, с |
| <b>4б, амин</b> | 1  |         |                     | 3.81-3.83, м;<br>4.06-4.08, м                      | 6.47-6.51, м;<br>6.62-6.70, м;<br>6.79-6.81, д, <i>J</i> =7.9 Гц | 4.68, уш.с      |         |
| <b>9б</b>       | 1  | 2.17, с | 3.63, с             | 3.88-3.90, м;<br>4.18-4.20, м                      | 6.89-6.93, м;<br>7.05-7.08, м;<br>7.97, д, <i>J</i> =7.8 Гц      |                 | 9.44, с |
| <b>4в, амин</b> | 2  |         |                     | 3.63, с;<br>3.73-3.76, м;<br>4.02-4.04, м          | 6.46-6.50, м;<br>6.61-6.69, м;<br>6.78-6.80, д, <i>J</i> =7.9 Гц | 4.65, уш.с      |         |
| <b>9в</b>       | 2  | 2.19, с | 3.62, с             | 3.63-3.64, уш. с;<br>3.78-3.80, м;<br>4.13-4.15, м | 6.89-6.92, м;<br>7.02-7.06, м;<br>7.97, д, <i>J</i> =7.8 Гц      |                 | 9.41, с |

### 2.1.2. Синтез ацетоацетанидсодержащих подандов

При взаимодействии алифатических аминоподандов **10a,б** с ацетоуксусным эфиром при температуре 90°C в толуоле были получены поданды с аминокротонатными фрагментами **13a,б** с выходом 54% (схема 2.4). При ультразвуковом облучении (60 °C)

полиэфир **13a** образуется за 10 мин (вместо 21 ч при нагревании) с выходом 55%. В присутствии катализатора наноразмерного оксида  $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ <sup>1</sup> выход продукта **13a** повышается до 74% (таблица 2.5). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **13a** присутствуют все характерные сигналы концевых аминокроновых фрагментов: протонов сложноэфирной этоксигруппы – при 1.13 (CH<sub>3</sub>) и 3.95 м.д. (CH<sub>2</sub>), протонов группы CH – при 4.34 м.д., а также сигналы протонов группы NH – при 8.59 м.д.

Для получения соединений **11a,б** разработан метод синтеза с использованием диоксинона **5**. Реакция аминоподандов **10a,б** с ацетоацетилирующим агентом **5** успешно проходит в отсутствие кислотных или основных катализаторов с образованием подандов **11a,б**. При этом установлено, что ацетоацетамидсодержащие полиэферы **11a,б** способны к дальнейшим превращениям, типичным для данного класса соединений. Так, при получении поданда **11a** одна из концевых ацетоацетамидных групп способна вступать в дальнейшее взаимодействие с ацетилкетеном **6**, генерируемым из диоксинона **5**, образуя 2-пиридиновый фрагмент. Таким образом, при нагревании аминоподанда **10a** с 2,2,6-триметил-4H-1,3-диоксин-4-оном **5** в толуоле кроме поданда **11a** образуется соединение **12**, которое может быть легко отделено перекристаллизацией.

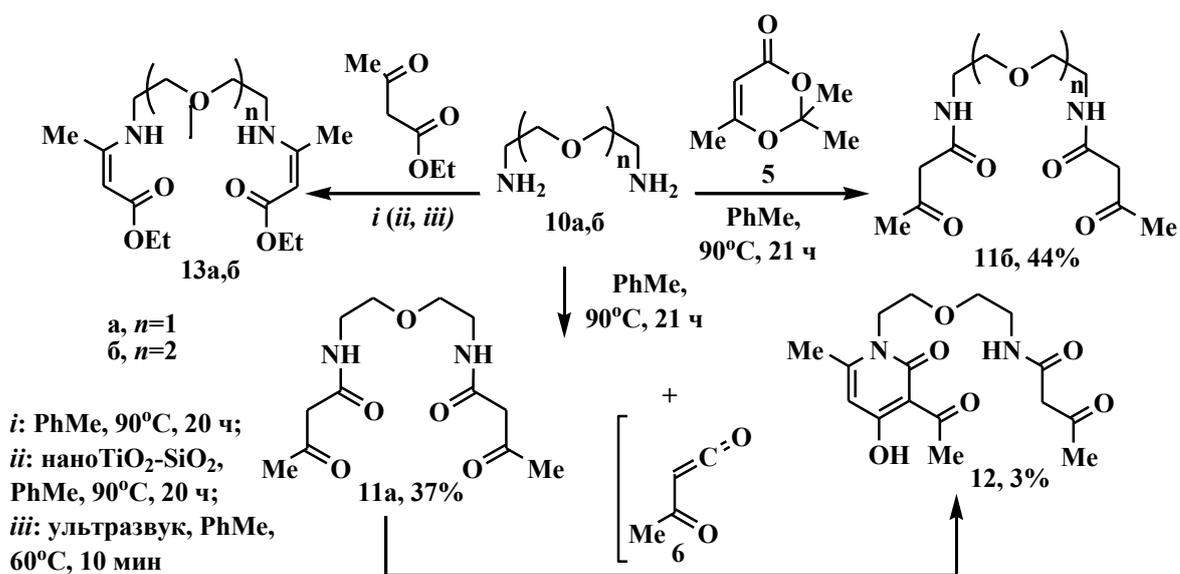


Схема 2.4

Таблица 2.5. Зависимость выхода соединений **13a,б** от условий реакции

| Условия реакции | Cat                                    | Время  | Выход, % |
|-----------------|--|--------|----------|
| 90 °С           | -                                      | 20ч    | 54       |
| 90 °С           | наноTiO <sub>2</sub> -SiO <sub>2</sub> | 20ч    | 74       |
| УЗ, 60 °С       | -                                      | 10 мин | 55       |

<sup>1</sup> Образцы наноксидов любезно предоставлены к.т.н. Мурашкевич А.Н. (БГТУ, г. Минск). Автор выражает благодарность за сотрудничество.

### 2.1.3. Синтез подандов с фрагментом 3-оксобутаноила

В литературе описан метод получения соединений **15а-в** путем конденсации ди-, три- или тетраэтиленгликолей **14а-в** с дикетеном под действием ацетата натрия в тетрагидрофуране [108]. Для снижения опасности, связанной с работой с высокотоксичным дикетеном, и большими объемами растворителей, используемых для выделения и очистки продуктов реакции, в работе предложен альтернативный вариант синтеза подандов с фрагментом 3-оксобутаноила **15а-в** с помощью ранее успешно использованного 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она **5**. Взаимодействием соединений **14а-в** с диоксином **5** в толуоле были получены полиэфиры **15а-в** с хорошими выходами (схема 2.5).

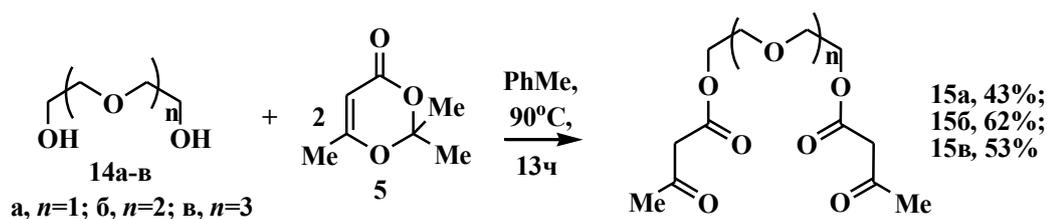


Схема 2.5

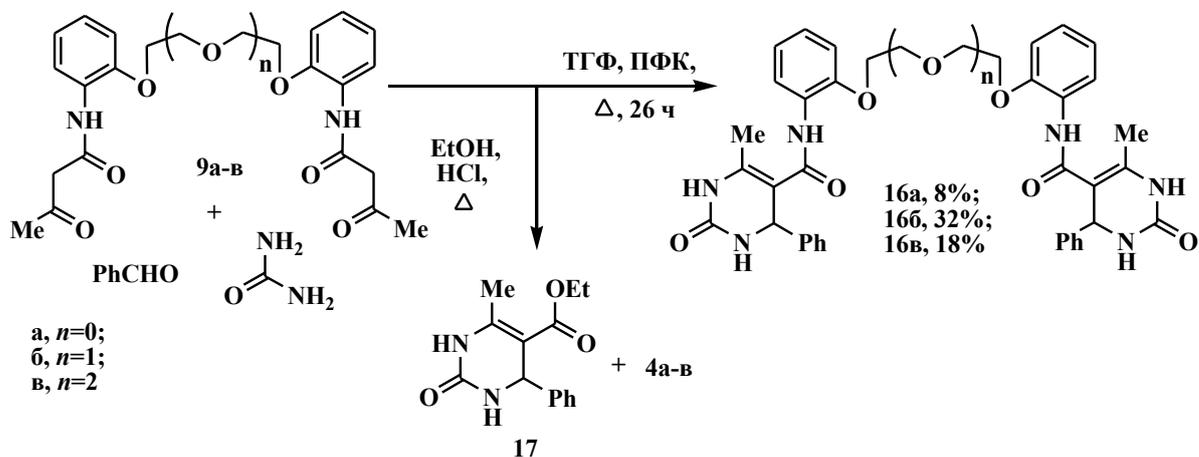
## 2.2. Синтез подандов, содержащих фрагменты 3,4-дигидропиримидин-2-(1*H*)-она, его тиоаналога и 4,7-дигидро-1,2,4-тетразоло-[1,5-а]пиримидина

Среди методов получения дигидропиримидинов мультикомпонентная реакция Биджинелли представляет значительный интерес, поскольку возможность варьирования трех исходных компонентов циклоконденсации открывает путь к разнообразным производным дигидропиримидинового ряда. В данной работе в мультикомпонентную реакцию Биджинелли в качестве СН-активного компонента были вовлечены ацетоацетанилид-, ацетоацетамид- и 3-оксобутаноилсодержащие поданды. В роли NH-активного компонента исследованы мочевины (тиомочевина) и 5-аминотетразол. Бензальдегид и 2-тиофенальдегид были использованы как карбонильные составляющие.

### 2.2.1. Ацетоацетанилидсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента реакции Биджинелли

Первоначальные попытки синтеза подандов **16а-в** в условиях классической реакции Биджинелли (EtOH, HCl, кипячение) не привели к образованию целевых продуктов. Было установлено, что при кипячении исходных подандов **9а-в** с мочевиной и бензальдегидом идет их гидролиз до аминосоединений **4а-в** соответственно (схема 2.6). Это подтверждается наличием в спектре ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси при получении поданда **16б** сигналов протонов свободной группы NH<sub>2</sub> при 4.66 м. д., а также сигналов ароматических (6.48–6.81 м.д.) и полиэфирных протонов (4.07, 3.82 м. д) аминоподанда **4б** – продукта разложения соединения **9б**. В реакционной смеси обнаружены также сигналы, соответствующие

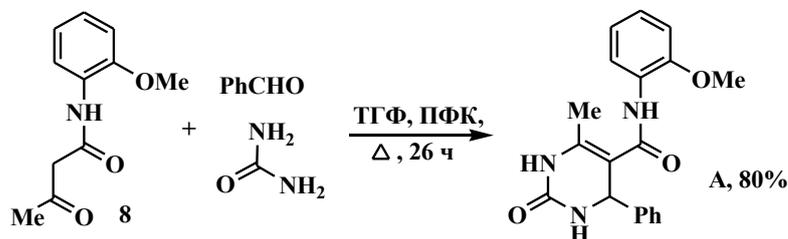
дигидропиримидинону **17** [109]: дублет протона 4-СН при 5.14 м. д., сигналы протонов этоксигруппы при 1.09 (т) и 3.98 м.д. (к), а также сигналы двух групп NH при 7.74 (д) и 9.19 м.д. (уш. с). Это свидетельствует о превращении отщепившегося ацетоацетильного фрагмента в ацетоуксусный эфир в среде этилового спирта, а также о дальнейшей его конденсации с альдегидом и мочевиной.



**Схема 2.6**

Вследствие этого мы предприняли поиск оптимальных условий (катализатор, растворитель) для проведения данной реакции. Согласно литературным данным мультикомпонентная реакция Биджинелли лучше проходит в тетрагидрофуране, а эффективными катализаторами синтеза являются полифосфорная кислота (ПФК) или ее эфиры (ПФЭ) [110]. Однако использование (ПФЭ) как катализатора в синтезе дигидропиримидинов с участием ацетоацетамидов ограничивается, вследствие конкурентного взаимодействия ПФЭ с амидным фрагментом в ацетоацетамидах.

Поэтому нами первоначально была изучена реакция получения - *N*-метоксибензил-(4-фенил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропириминил)-5-карбоксамида **A** в условиях катализа полифосфорной кислотой (ПФК) (схема 2.7).



**Схема 2.7**

Так, взаимодействием *o*-метоксиацетоацетанилида **8** с бензальдегидом и мочевиной в присутствии ПФК в ТГФ при 65 °С был получен целевой дигидропиримидинон **A** с выходом 80% (технический продукт). В дальнейшем использование данных условий для

проведения исследуемой реакции с участием полиэфиров **16a-в**, **18a-в** и **19-22** также оказалось оправданным.

Циклоконденсация ацетоацетанилидсодержащих подандов **9a-б** с  $n=0,1$  с бензальдегидом и мочевиной в ТГФ при катализе ПФК завершается в течение 26 ч с образованием целевых дигидропиримидинсодержащих полиэфиров **16a-б**, соответственно (схема 2.6). Низкие выходы **16a-б** обусловлены, по-видимому, присутствием объемного полиэфирного фрагмента, осложняющего процесс протекания реакции по обеим концевым ацетоацетанилидным группам. По этой причине, вероятно, гетероциклсодержащий полиэфир **16в** с  $n=2$  удалось получить, лишь увеличив время реакции до 66 ч.

Подробное изучение свойств серии подандов **16a-в**, на примере полиэфира **16б** показало, что, высокоплавкие, труднорастворимые продукты **16a-в**, тем не менее обладают ограниченной растворимостью в ТГФ – растворителе, используемом для проведения циклоконденсации. Вследствие этого, было установлено, что первоначально выходы полученных продуктов **16a-в** были рассчитаны нами на основании практически чистых осадков, выпадающих в процессе проведения синтеза. При дальнейшем исследовании маточного раствора, оставшегося после проведения синтеза соединения **16б**, как выяснилось содержащего дополнительное количество целевых продуктов, выход поданда **16б** удалось повысить до 32%. Разработанный метод позволяет легко выделять соединения **16a-в**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  дигидропиримидинсодержащих подандов **16a-в** присутствуют мультиплеты оксиэтиленового фрагмента ( $\delta = 4.04-4.19$ ,  $3.66-3.69$  и  $\sim 3.56$  м.д.), сигнал C(4)H протона ( $\delta = 5.24-5.28$  м.д.), а также синглет метильного заместителя в области  $2.07-2.21$  м.д (рис. 2.7).

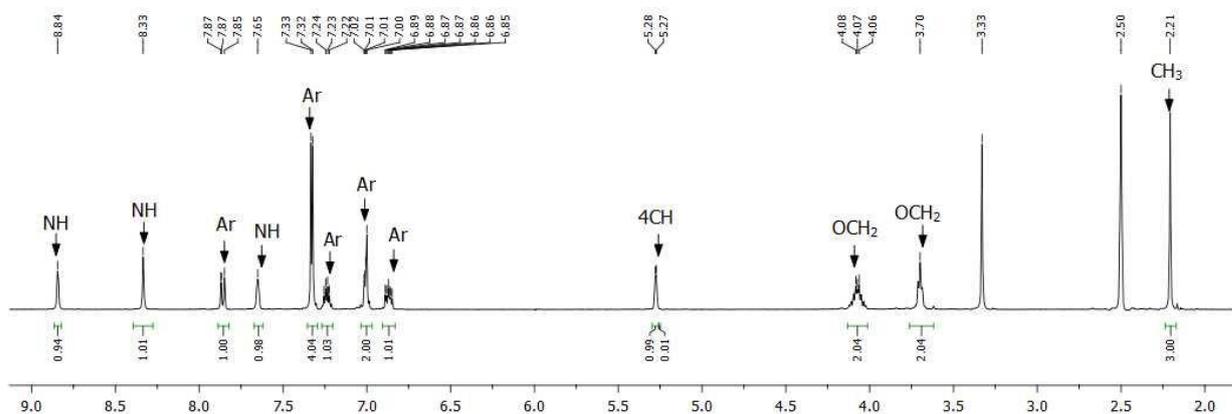


Рис.2.7. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР поданда **16б**

Аналогично спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  ацетоацетанилидсодержащих подандов **9a-в** в протонных спектрах полиэфиров **16a-в** можно наблюдать смещение резонанса сигналов

амидной группы NH в более сильное поле ( $\delta = 8.75-8.86$  м.д.), в сравнении с сигналами N(1)H и N(3)H протонов дигидропиримидинового цикла ( $\delta = 7.52-7.65$  и  $8.29-8.33$  м.д.).

### 2.2.2. Ацетоацетамидсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента реакции Биджинелли

В продолжение исследований реакции Биджинелли с участием подандов, выступающих в роли СН-активного компонента, в реакцию были вовлечены ацетоацетамидсодержащие поданды **11a,б** (схема 2.8).

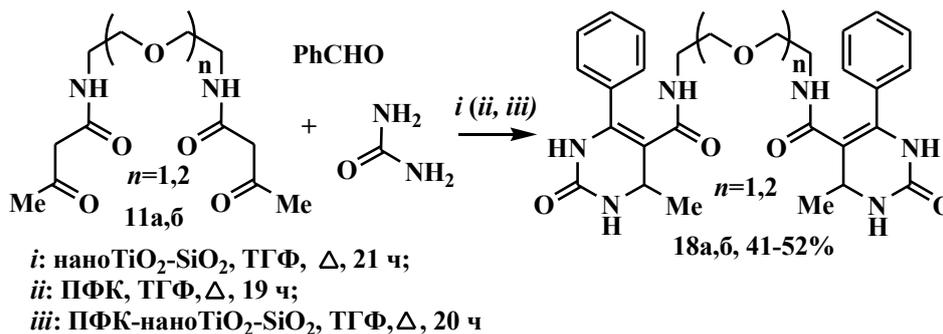


Схема 2.8

Таблица 2.6. Зависимость выхода продуктов **18a,б** от природы катализатора

| Катализатор                                 | Выход, %   |            |
|---|------------|------------|
|   | <b>18a</b> | <b>18б</b> |
| наноTiO <sub>2</sub> -SiO <sub>2</sub>      | 11         | -          |
| ПФК   | 18         | 27         |
| ПФК -наноTiO <sub>2</sub> -SiO <sub>2</sub> | 41         | 52         |

Несмотря на то, что данный синтез в присутствии полифосфорной кислоты дает более высокие выходы подандов **18a** и **18б** (18 и 27%, соответственно), чем в случае полиэфигов **16a-в**, процесс отличается сложностью выделения и очистки целевых продуктов **18a,б** (таблица 2.6). Замена кислотного катализатора (ПФК) на гетерогенный (наноразмерный оксид TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub>) не привела к желаемому увеличению выходов продуктов **18a,б**, однако значительно упростила процесс выделения целевого продукта

Известно, что использование полифосфорной кислоты, закрепленной на поверхности оксидов (в особенности оксида кремния) приводит к повышению выходов продуктов кислотно-катализируемых реакций, а также способствует упрощению выделения продуктов реакции. Аналогично методам, описанным в литературе [111, 112], в работе осуществлено закрепление ПФК на наноразмерном оксиде TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> (220 м<sup>2</sup>/г), отличающимся развитой удельной поверхностью. Показано, что применение ПФК в

иммобилизованной форме приводит к увеличению выхода целевых продуктов **18a** и **18b** до 41 и 52%, соответственно, а выделение продуктов реакции становится более удобным.

Строение и индивидуальность синтезированных полиэфиров **18a,б** были подтверждены с помощью данных  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР и ИК-спектроскопии, элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **18a,б** присутствуют сигналы протонов двух групп NH дигидропиримидинового цикла в области 7.46–7.47 и 7.56–7.58 м.д. соответственно, сигналы амидных протонов в области ~8.53 м.д. Протоны при С-4 дигидропиримидинового цикла в соединениях **18a,б** дают характерный сигнал в области ~5.23 м.д.

### 2.2.3. 3-Оксобутаноилсодержащие поданды в качестве СН-активного компонента реакции Биджинелли

Далее в мультикомпонентную реакцию Биджинелли в качестве строительных блоков были введены 3-оксобутаноилсодержащие полиэферы **15a-в** (схема 2.9).

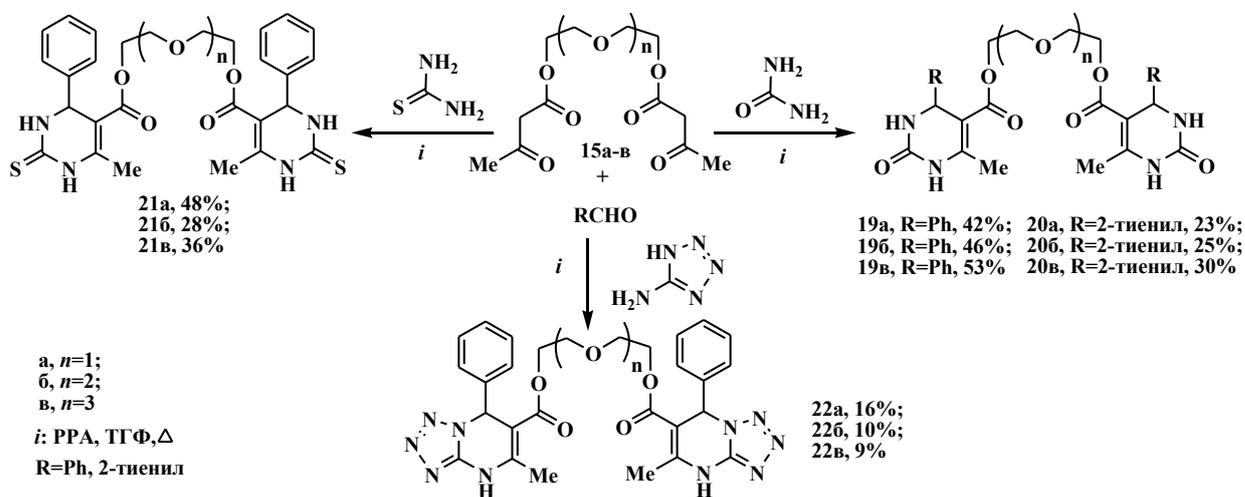


Схема 2.9

Для синтеза соединений **20a-в** бензальдегид был заменен на гетероциклический 2-тиофенальдегид, а для циклоконденсации полиэфиров **21a-в** и **22a-в** в роли изостеров мочевины использовали тиомочевину и 5-аминотетразол, соответственно. Применение тиомочевины и ароматического альдегида, несущего в своей структуре серу как гетероатом, обусловлено проявлением различной биологической активности, в том числе туберкулостатической среди гетероциклических систем, полученных на их основе [113-115].

Полиэфиры **20-22(a-в)** получены нагреванием ( $65^\circ\text{C}$ ) исходных компонентов в ТГФ в присутствии ПФК с удовлетворительными выходами.

Химические сдвиги протонов СН- и NH-групп в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тетразоло[1,5- $a$ ]пиримидиновых подандов **22a-в** отличаются от химических сдвигов протонов СН- и N(1)H в спектрах полиэфиров **19a-в** на 1.4 и 2.1 м. д., соответственно (таблица 2.7).

Примечательно также слабопольное смещение сигналов протонов N(3)H и N(1)H дигидропиримидинтионового цикла в подандах **21а-в** ( $\delta \sim 9.66$  и  $10.36$  м.д.), в сравнении с сигналами тех же протонов в соединениях **19а-в**, которые регистрируются в области  $\delta$  7.72-7.75 и 9.21-9.22 м.д. соответственно.

**Таблица 2.7.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии характеристичных сигналов дигидропиримидиновых и тетразолодигидропиримидиновых подандов **19-22**

| Соединение | n | R        | X или  | Хим. сдвиги (ДМСО- $d_6$ ), м.д. |                                       |      |                             |           |       |
|------------|---|----------|---|----------------------------------|---------------------------------------|------|-----------------------------|-----------|-------|
|            |   |          |   | Me                               | OCH <sub>2</sub>                      | CH   | Ar                          | NH        | NH    |
| <b>19а</b> | 1 | Ph       | X=O   | 2.23                             | 3.42-3.51;<br>3.98-4.04               | 5.14 | 7.19-7.30                   | 7.72-7.73 | 9.22  |
| <b>19б</b> | 2 | Ph       | X=O   | 2.24                             | 3.42;<br>3.47-3.53;<br>4.01-4.09      | 5.15 | 7.20-7.31                   | 7.74      | 9.21  |
| <b>19в</b> | 3 | Ph       | X=O   | 2.24                             | 3.45;<br>3.50-3.55;<br>4.02-4.09      | 5.15 | 7.21-7.26;<br>7.29-7.32     | 7.75      | 9.22  |
| <b>20а</b> | 1 | 2-тиенил | X=O   | 2.21                             | 3.56-3.58;<br>4.09-4.11               | 5.42 | 6.89-6.92;<br>7.32-7.33     | 7.90      | 9.34  |
| <b>20б</b> | 2 | 2-тиенил | X=O   | 2.21                             | 3.46;<br>3.56-3.58;<br>4.10-4.12      | 5.41 | 6.91-6.92;<br>7.33-7.34     | 7.91      | 9.34  |
| <b>20в</b> | 3 | 2-тиенил | X=O   | 2.21                             | 3.47;<br>3.54-3.62;<br>4.11-4.13      | 5.42 | 6.91-6.93;<br>7.3<br>3-7.34 | 7.91      | 9.33  |
| <b>21а</b> | 1 | Ph       | X=S   | 2.27                             | 3.44-3.49;<br>3.98-4.08               | 5.17 | 7.21-7.26;<br>7.29-7.33     | 9.65      | 10.36 |
| <b>21б</b> | 2 | Ph       | X=S   | 2.28                             | 3.41;3.47;<br>3.49-3.56;<br>4.05-4.10 | 5.18 | 7.22-7.34                   | 9.66      | 10.36 |
| <b>21в</b> | 3 | Ph       | X=S   | 2.28                             | 3.46;3.49;<br>3.51-3.56;<br>4.07-4.11 | 5.18 | 7.22-7.27;<br>7.32-7.34     | 9,67      | 10.36 |
| <b>22а</b> | 1 | Ph       |      | 2.44                             | 3.37-3.46;<br>4.01-4.03               | 6.64 | 7.26-7.32                   |           | 11.32 |
| <b>22б</b> | 2 | Ph       |      | 2.45                             | 3.43-3.51;<br>4.04-4.06               | 6.61 | 7.25-7.36                   |           | 11.31 |
| <b>22в</b> | 3 | Ph       |      | 2.45                             | 3.44-3.51;<br>4.03                    | 6.63 | 7.28-7.33                   |           | 11.31 |

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  подандов **19-21** в сильном поле присутствуют сигналы углеродных атомов метильного заместителя (~17.5 м. д.), полиэфирного фрагмента (62.5-69.7 м. д.), а также атома С-5 (~99.8 м. д.). В целом, полученные для подандов **19-21**  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры демонстрируют практически идентичный по химическим сдвигам набор характеристичных сигналов, различие состоит лишь в смещении сигнала С4 атома углерода в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР продукта **20a** на 4.6 м.д. в сильное поле, в сравнении с аналогичным сигналом в полиэфире **19a** с такой же длиной полиэфирного фрагмента и отличающийся только заместителем при данном углеродном атоме (таблица 2.8). Характеристичным сигналом в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  подандов **21a-в** является синглет в области 174.3 м.д., соответствующий атому углерода тиаамидной группы (C=S).

**Таблица 2.8.** Данные ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии характеристичных сигналов дигидропиримидиновых подандов **19-21**

| Соединение | n | R        | X   | Хим. сдвиги (ДМСО- $d_6$ ), м.д. |  |      |       |             |       |
|------------|---|----------|-----|----------------------------------|--|------|-------|-------------|-------|
|            |   |          |     | Me                               | OCH <sub>2</sub>                         | C4   | C5    | C=O или C=S | C=O   |
| <b>19a</b> | 1 | Ph       | X=O | 17.8                             | 62.6; 68.3                               | 53.9 | 99.0  | 152.2       | 165.2 |
| <b>19б</b> | 2 | Ph       | X=O | 17.7                             | 62.5; 68.4;<br>69.6                      | 53.8 | 99.1  | 152.2       | 165.3 |
| <b>20a</b> | 1 | 2-тиенил | X=O | 17.7                             | 62.7; 68.3                               | 49.3 | 99.5  | 152.1       | 164.9 |
| <b>20б</b> | 2 | 2-тиенил | X=O | 17.7                             | 62.7; 68.4;<br>69.7                      | 49.3 | 99.6  | 152.1       | 164.9 |
| <b>20в</b> | 3 | 2-тиенил | X=O | 17.7                             | 62.7; 68.3;<br>69.6-69.7,<br>$J=10.2$ Гц | 49.3 | 99.6  | 152.1       | 164.9 |
| <b>21a</b> | 1 | Ph       | X=S | 17.2                             | 62.9; 68.1                               | 53.9 | 100.5 | 174.3       | 165.0 |
| <b>21б</b> | 2 | Ph       | X=S | 17.2                             | 62.9; 68.1                               | 53.9 | 100.6 | 174.3       | 165.0 |
| <b>21в</b> | 3 | Ph       | X=S | 17.2                             | 62.9; 68.3;<br>69.6-69.7,<br>$J=12.4$ Гц | 53.9 | 100.6 | 174.3       | 165.0 |

В настоящее время большинство исследователей, опираясь на работу Каппе [116] полагают, что реакция Биджинелли с участием мочевины (тиомочевины) реализуется через *N*-ацилиминиевый ионный интермедиат **B** и исключают ранее предложенный «карбокатионный механизм» с образованием халкона **D** [117] (схема 2.10). Вследствие этого, в синтезе подандов **19-21** нами был использован следующий порядок загрузки реагентов: первоначально смешивали альдегид с мочевиной (тиомочевиной) и ПФК, а затем через 1ч прибавляли СН-активный поданд **15a-в**.

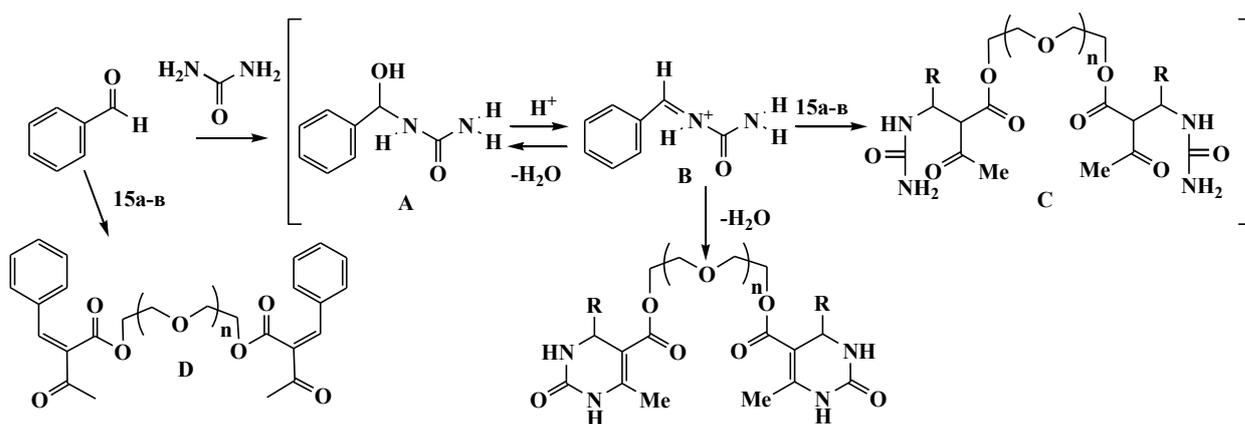


Схема 2.10

При синтезе гетероциклических соединений **22a-b** последовательность смешивания реагентов значения не имеет, так как реакция Биджинелли с участием азолов протекает через енон **D** [118] (схема 2.11).

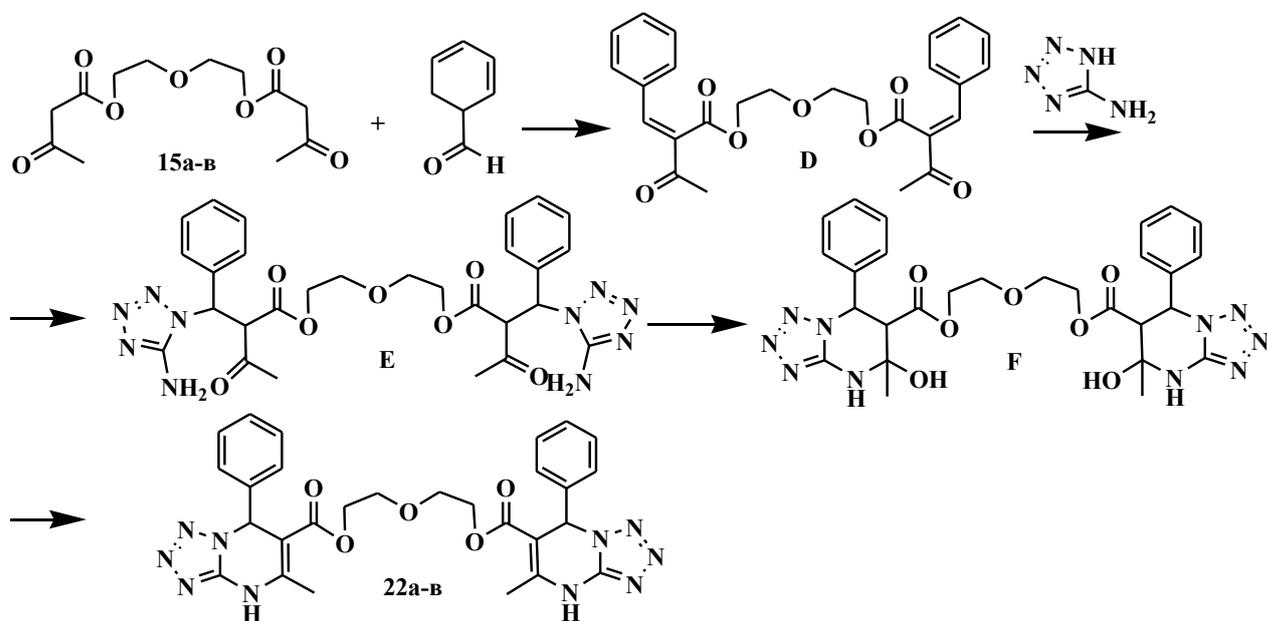


Схема 2.11

Согласно предложенному механизму енон **D**, образуемый вследствие конденсации Кнёвенагеля между подандами **15a-b** и бензальдегидом, взаимодействует с 5-аминотетразолом по двойной углерод-углеродной связи, превращаясь в нециклический аддукт Михаэля **E**. Далее в результате последовательного превращения через гидроксизамещенный тетрагидрогетероциклический аддукт **F** реакция приводит к целевым подандам **22a-b**.

#### Образование монозамещенных подандов

Обращают на себя внимание сравнительно низкие выходы подандов **16**, **18**, **19**, **20-22**, что можно объяснить наличием объемного полиэфирного фрагмента в исходных полиэфирах **9**, **11**, **15** и склонностью подандов к формированию монозамещенных

продуктов [76]. Для подандов **21a** и **22b** предпринято детальное исследование состава реакционных масс. Оказалось, что наряду с соединением **21a** и **22b** в реакционных массах присутствует заметное количество несимметричных подандов **24** и **25**, соответственно, которые были выделены методом колоночной хроматографии с выходами 3 и 4 %, соответственно (схема 2.12). По-видимому, поданды **24** и **25** являются продуктами гидролиза монозамещенных подандов **23**, в которых только одна из СН-активных групп вступила в реакцию Биджинелли.

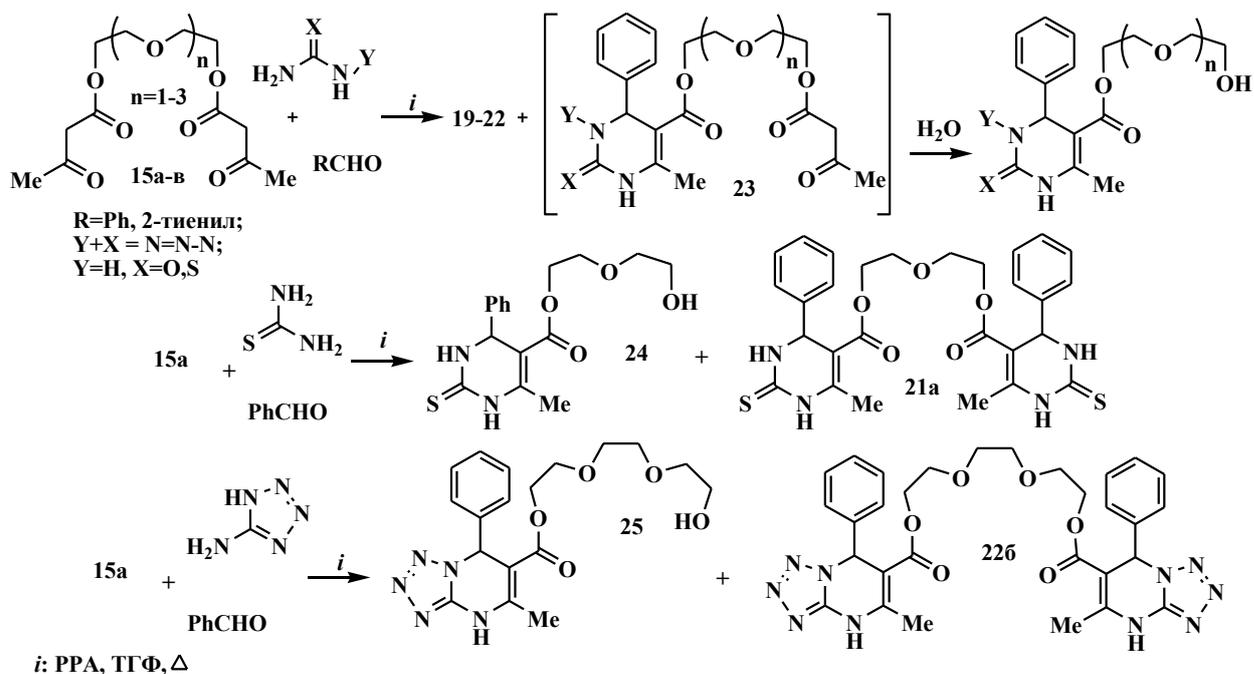


Схема 2.12

Строение соединений **24** и **25** подтверждено данными ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  спектроскопии. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  несимметричного поданда **24** присутствует характерный сигнал гидроксильного протона в виде триплета при 4.58 м. д., а также дублет протона C(4)H при 5.18 м.д. Кроме того в протонном спектре разноразмещенного продукта **25**, в отличие от спектра ЯМР  $^1\text{H}$  симметричного поданда **21a**, где два фрагмента  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$  симметричны и наблюдаются в виде двух мультиплетов в сильном поле ( $\delta$  3.44-3.49, 3.98-4.08 м. д.) с соотношением интенсивностей 4 : 4, регистрируются четыре мультиплета протонов четырех  $\text{CH}_2$ -групп оксиэтиленового спейсера в области  $\delta$ , 3.37-3.39, 3.45-3.48 3.51-3.59 и 4.05-4.14 с соотношением интенсивностей 2:2:2:2.

Разноразмещенность структур подандов **24** и **25** подтверждается также данными спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Так, наличие шести сигналов углеродных атомов в области 60.1–72.2 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  несимметричного поданда **25** указывает на неэквивалентность групп  $\text{CH}_2$  полиэфирного фрагмента, в отличие от спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  соответствующего дизамещенного продукта **22b**, где присутствуют лишь три аналогичных сигнала (62.9, 68.1,

69.6 м.д.). Однако в целом в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **25** регистрируется аналогичный поданду **22б** набор сигналов. Сигнал сложноэфирной группы наблюдается при 164.5 м.д., сигналы атомов углерода С-3а,5 и ароматических групп СН - в интервале 127.0-148.4 м.д., сигналы четвертичного (С-6) и третичного атома (С-7) атомов – при 97.6 и 58.6 м.д., а также сигнал метильного заместителя - 18.4 м.д. Строение соединений **24** и **25** подтверждено также масс-спектрометрически, к примеру, в случае разноразмещенного поданда **24** - характеризуется пиком молекулярного иона  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $m/z$  337.1218).

Судя по данным спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР разноразмещенные поданды, аналогичные соединению **24** и **25** присутствуют в реакционных массах подандов **20-22**, к примеру, в таблице 2.9 представлены соотношения разноразмещенных подандов в реакционных массах при синтезе подандов **21** и **22**.

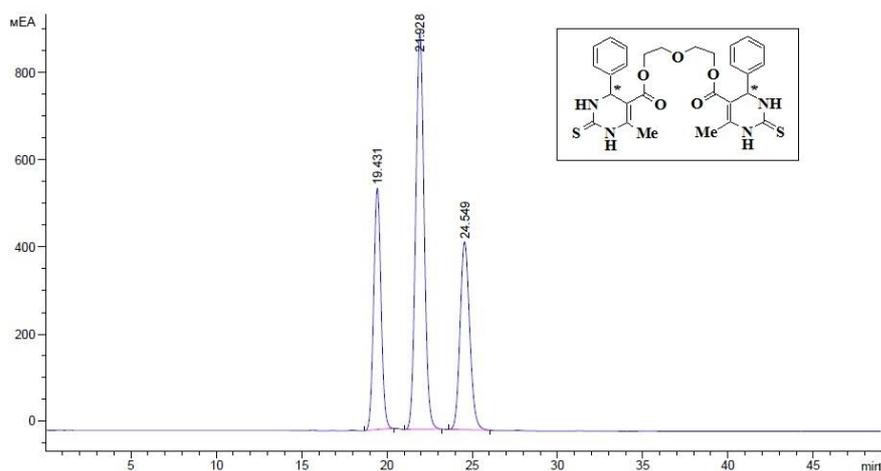
**Таблица 2.9.** Соотношение разноразмещенных подандов в реакционных массах при синтезе подандов **21** и **22**

| Соединение | Разноразмещенный продукт | Дизамещенный продукт |
|------------|--------------------------|----------------------|
| <b>21а</b> | 1                        | 9                    |
| <b>21б</b> | 1                        | 6                    |
| <b>21в</b> | 1                        | 11                   |
| <b>22а</b> | 1                        | 6                    |
| <b>22б</b> | 1                        | 6                    |
| <b>22в</b> | 1                        | 7                    |

#### ***Оптическая изомерия в ряду дигидропиримидиновых и тетраолодигидропиримидиновых подандов 19-22***

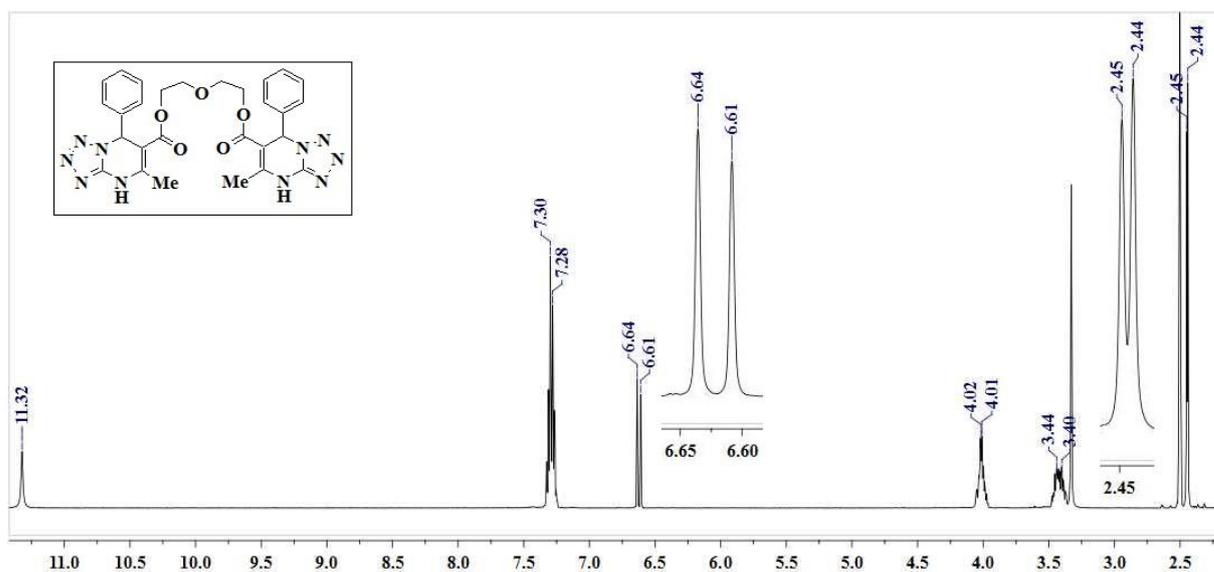
Наличие двух асимметрических атомов углерода с идентичными заместителями в подандах **16**, **18** и **19-22** предполагает образование двух диастереомеров - энантиомерной смеси ( $R,R$  и  $S,S$ ) и мезо-формы ( $R,S = S,R$ ) [76].

По данным хиральной ВЭЖХ поданды **19-22** представляют собой смесь трех стереоизомеров: энантиомерной смеси ( $R,R$  и  $S,S$ ) и мезо-формы ( $R,S = S,R$ ). Например, на рисунке 2.8 приведена ВЭЖХ хроматограмма поданда **21а**, на которой зафиксировано образование рацемической смеси  $S,S$ - и  $R,R$ - энантиомеров (крайние пики слева и справа) и мезо-формы (средний пик) с соотношением 1/2/1 (или двух диастереомеров с соотношением 1/1).



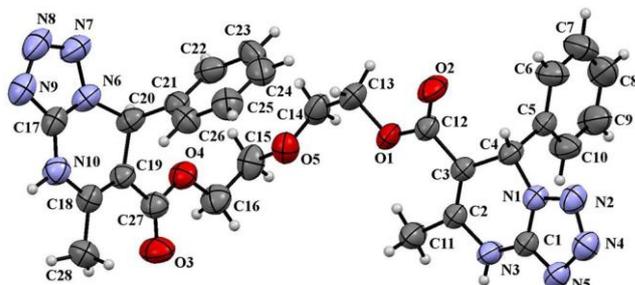
**Рис.2.8.** ВЭЖХ хроматограмма поданда **21a**

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  подандов **16(a-в)**, **18a,б**, **19-20**, **21б,в**, и **22в** не обнаружено удвоения сигналов основных групп, наблюдаемого ранее для подобных соединений [119]. В протонных спектрах указанных соединений отмечено только незначительное уширение некоторых сигналов. Об образовании двух диастереомеров синтезированных полиэфиров можно судить по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  подандов **22a** и **22б**, для которых обнаружено удвоение сигналов  $\text{CH}_3$ -протонов и  $\text{C}(7)\text{-H}$ -протонов (рис. 2.9).

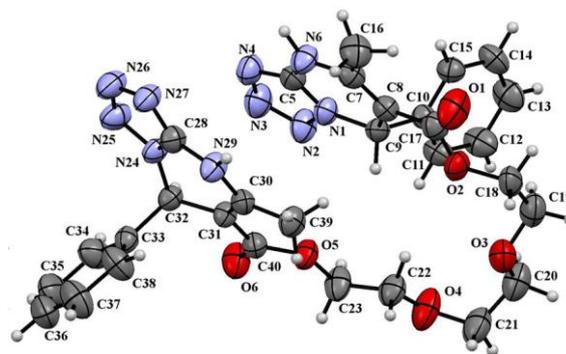


**Рис.2.9.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР диастереомеров соединения **22a**

Отношение сигналов двух диастереомеров подандов **22a** и **22б** было сделано при сравнении спектров их диастеремерных смесей и чистого (R,R и S,S)-диастереомера (для соединения **22a**) и мезо-формы (для поданда **22б**), структуры которых были подтверждены РСА и представлены на рисунках **2.10** и **2.11**, соответственно.



**Рис. 2.10.** Молекулярная структура диастереомера *R,R/S,S* поданда **22a**



**Рис. 2.11.** Молекулярная структура *мезо*-формы поданда **22b** по данным PCA

Кристаллы *R,R/S,S*-диастереомера соединения **22a** и *мезо*-формы поданда **22b**, пригодные для проведения рентгеноструктурного исследования были получены при дополнительной кристаллизации соединений **22a** и **22b** из смеси ДМФА—MeCN и MeOH-*i*-PrOH, соответственно. Согласно PCA диастереомер *R,R/S,S*-полиэфира **22a** кристаллизуется в виде сольвата с ДМФА (1:2). Общий вид молекул и нумерация атомов, принятая в структурном эксперименте, показаны на рисунках 2.10 и 2.11. Азиновые фрагменты обеих молекул неплоские (рис. 2.10 и 2.11). Так, в молекуле поданда **22a** асимметрические атомы углерода выходят из среднеквадратичной плоскости остальных пяти атомов гетероцикла на 0.278 Å (атом C(20)) и 0.281 Å (атом C(4)). Сопоставляя данные величины с конфигурацией соединения **22b** можно заключить, что для дигидроазолоазиновых систем в целом характерно отклонение асимметрического центра от среднеквадратичной плоскости остальных пяти атомов азинового цикла на величину 0.25-0.35 Å. В целом уплощение структур подандов **22a,б** нехарактерно, лишь дигидроазолоазиновый фрагмент с *S*-конфигурацией асимметрического центра в молекуле соединения **22b** оказывается более уплощенным, по-видимому, из-за особенностей внутримолекулярных взаимодействий атомов асимметрического центра с гибкоцепным подандным спейсером. По данным PCA, в кристаллах молекулы (*RS,RS*)-диастереомера поданда **22a** и *мезо*-формы соединения **22b** характеризуются различной конформацией оксиэтиленового фрагмента. Гибкоцепной фрагмент молекулы полиэфира **22b** обеспечивает спиралеобразную конфигурацию молекулы, при этом атомы кислорода в оксиэтиленовом спейсере находятся в *гош*-, *гош*-, *анти*-конформации. Тогда как для (*RR,SS*)-диастереомера поданда **22a** характерна *V*-образная конфигурация молекулы, а атомы кислорода в полиэфирном фрагменте принимают *гош*-, *гош*-конформации. В кристаллах молекулы подандов **22a** и **22b** объединены межмолекулярными водородными связями (ММВС) в centrosymmetric димеры, при этом в кристалле полиэфира **22a**

остающаяся свободной вторая  $\text{NH}_2$ -группа формирует ММВС с карбонильной группой одной из молекул ДМФА, демонстрирующей разупорядоченность в плоскости.

В результате перекристаллизации соединения **19a** из смеси ДМФА—EtOH получены centrosymmetric кристаллы, рентгеноструктурное исследование которых показало их принадлежность к рацемическому продукту — диастереомеру  $R,R/S,S$ . На рисунке 2.12 представлен общий вид молекулы. Длины связей и валентные углы в соединении **19a** близки к стандартным. По данным РСА углеродные  $\text{sp}^3$ -атомы обоих дигидропиримидиновых колец выведены из плоскости азагетероциклов на 0.286 и 0.298 Å.

Из рисунка 2.13 видно, что диастереомер  $R,R/S,S$  полиэфира **19a** кристаллизуется в виде сольвата с ДМФА (1 : 1). Конформация молекулы обусловлена формированием системы межмолекулярных водородных связей (ММВС)  $\text{NH}\dots\text{O}$ , объединяющих молекулы ( $R,R$ )- и ( $S,S$ )-энантиомеров в димер. В результате формирования шести ММВС с участием дигидропиримидиновых фрагментов оба гетероцикла молекулы оказываются сориентированы практически в одной плоскости с отклонением их  $\text{sp}^2$ -атомов не более 0.1 Å. Образующийся межмолекулярный димер, дополнительно формирующий ММВС с двумя молекулами ДМФА, является основной структурообразующей единицей кристалла. Иные значимо укороченные межмолекулярные контакты в кристалле отсутствуют.

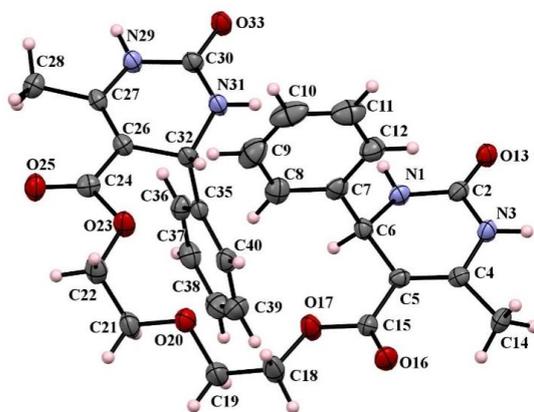


Рис. 2.12. Молекулярная структура диастереомера  $R,R/S,S$  поданда **19a**

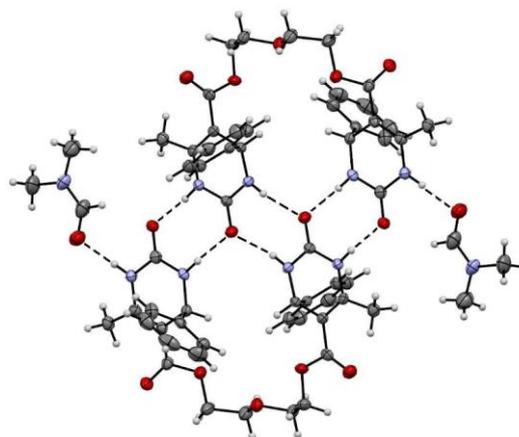


Рис. 2.13. Водородные связи в кристаллической упаковке поданда **19a**

Таким образом, поданды **16**, **18-22** существуют в виде смеси двух диастереомеров (трех стереомеров), которые, судя по данным ВЭЖХ, можно разделить хроматографически. Энантиомерночистые поданды, особенно имеющие мочевиные или тиомочевиные фрагменты, представляют особый интерес как возможные  $\text{C}_2$ -симметричные хиральные индукторы.

### 2.3. Стереоселективный синтез дигидропиримидинтионового поданда **21a**

С целью выявления более активного стереоизомера **21a** начаты исследования стереоселективной реакции Биджинелли с участием СН-активного поданда **15a** с целью получения энантиомерночистого поданда **21a** и выявления его наиболее активного энантиомера (таблицы 2.10-2.12). В качестве хирального индуктора использовали *L*-пролин, 4-гидроксипролин, *D*-винную кислоту, 4-гидроксипролинсодержащий поданд **26**, а также производных *L*-пролина и 4-гидроксипролина Ind1-4 (R = H, OH) (рис. 2.14), соединения **27**. Интересно отметить, что добавление оксида меди в реакцию Биджинелли с участием 4-гидроксипролина позволило достичь значений дистереомерного избытка (*de*) реакции 66% (таблица 2.10). Лучшие значения *ee* достигнуты для 4-гидроксипролина – 20% и его производного **Ind2** (R=OH) – 26.9%.

**Таблица 2.10.** Результаты стереоселективного синтеза поданда **21a** (хиральный индуктор 4-гидроксипролин, 20 мол %)

| №  | Оксид, 20 мол %                    | t, °C | Растворитель | Время, ч | Выход, % | <i>De</i> , % | <i>Ee</i> , % |
|----|------------------------------------|-------|--------------|----------|----------|---------------|---------------|
| 1  | -                                  | 23    | ТГФ          | 48       | 30       | 7.1           | 18.6          |
| 2  | -                                  | 23    | ТГФ          | 72       | 40       | 8.4           | 20            |
| 3  | SiO <sub>2</sub> -TiO <sub>2</sub> | 23    | ТГФ          | 72       | 23       | 6.7           | 16.3          |
| 4  | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>     | 23    | ТГФ          | 72       | 8        | 10.8          | 14.3          |
| 5  | CuO                                | 23    | ТГФ          | 48       | 3        | 66.3          | 5.2           |
| 6  | -                                  | 23    | EtOH         | 48       | 0.4      | 8.7           | 13.7          |
| 7  | -                                  | 23    | MeCN         | 48       | 0.4      | 2.1           | 0.5           |
| 8  | -                                  | 23    | ТГФ          | 80       | 9        | 2.6           | 7.0           |
| 9  | -                                  | 23    | 1,4-диоксан  | 48       | 4        | 1.5           | 5.0           |
| 10 | -                                  | 5     | ТГФ          | 72       | 0.2      | 0.2           | 0.6           |
| 11 | -                                  | -20   | ТГФ          | 72       | 0.3      | 6.9           | 6.9           |

**Таблица 2.11.** Результаты стереоселективного синтеза поданда **21a**

| № | Оксид, 20 мол %                    | Хиральный индуктор, 20 мол % | t, °C | Время, ч | Выход, % | <i>De</i> , % | <i>Ee</i> , % |
|---|------------------------------------|------------------------------|-------|----------|----------|---------------|---------------|
| 1 | -                                  | <i>L</i> -пролин             | 40    | 40       | 47       | 2.6           | 12.3          |
| 2 | -                                  | <i>L</i> -пролин             | 23    | 48       | —*       | 6.8           | 9.6           |
| 3 | SiO <sub>2</sub> -TiO <sub>2</sub> | <i>L</i> -пролин             | 23    | 48       | 37       | 4.1           | 12.6          |
| 4 | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>     | <i>L</i> -пролин             | 23    | 48       | 42       | 3.8           | 10.5          |
| 5 | CuO                                | <i>L</i> -пролин             | 23    | 48       | 37       | 3.8           | 9.6           |
| 6 | SiO <sub>2</sub>                   | <i>L</i> -пролин             | 23    | 48       | —*       | 12.8          | 4.1           |

\*Не определено

Продолжение Таблицы 2.11

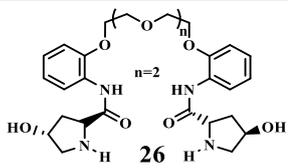
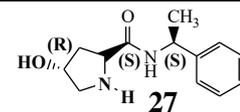
| №  | Оксид, 20 мол % | Хиральный индуктор, 20 мол %  | t, °C | Время, ч | Выход, % | De, % | Ee, % |
|----|-----------------|---|-------|----------|----------|-------|-------|
| 7  | NiO             | L-пролин  | 23    | 48       | 32       | 2.3   | 5.9   |
| 8  | -               |  | 23    | 48       | 33       | 3.6   | 8.9   |
| 9  | -               | D-винная кислота  | 23    | 48       | 12       | 5.2   | 1.7   |
| 10 | -               |  | 23    | 48       | 29       | 4.1   | 3.6   |

Таблица 2.12. Результаты стереоселективного синтеза поданда **21a** (ТГФ, 23 °C, 72 ч)

| № | Хиральный индуктор, 20 мол % | Выход, % | De, % | Ee, % |
|---|------------------------------|----------|-------|-------|
| 1 | Ind2, R=OH                   | 1.98     | 1.0   | 4.3   |
| 2 | Ind3, R=OH                   | 0.6      | 20.6  | 13.6  |
| 3 | Ind1, R=H                    | 0.9      | 25.8  | 3.3   |
| 4 | Ind2, R=H                    | 1.0      | 20    | 26.9  |
| 5 | Ind3, R=H                    | 1.7      | 11.8  | 23.1  |
| 6 | Ind1, R=OH                   | 3.0      | 5.6   | 10.5  |
| 7 | Ind4                         | 1.1      | 2.9   | 3.8   |

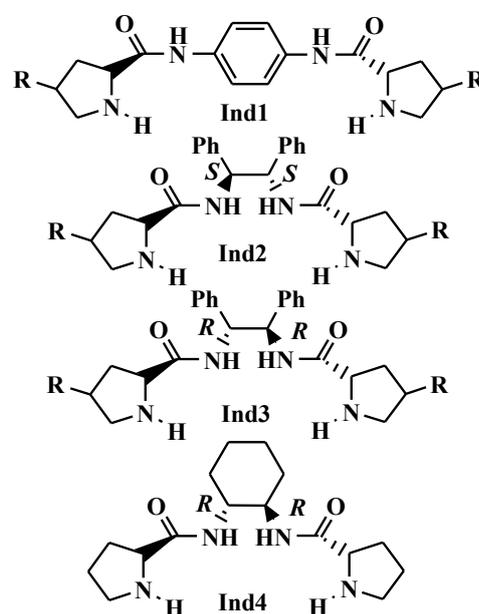


Рис. 2.14. Хиральные индукторы

#### 2.4. Исследование туберкулостатической активности подандов

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для подандов **16**, **19-21** в опытах *in vitro* в отношении типичного лабораторного штамма микобактерий H<sub>37</sub>Rv были определены в Уральском НИИ фтизиопульмонологии (к.б.н. Кравченко М.А.). Активность подандов **21a-в** была исследована в отношении атипичных лабораторных штаммов микобактерий *M. Avium*, *M. Terraе* и клинического штамма микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В таблицах 2.13 и 2.14 приведены МИК в отношении типичных, атипичных и клинического штаммов микобактерий.

Оказалось, что туберкулостатическая активность зависит от наличия и длины полиэфирного фрагмента. В ряду дигидропиримидиновых подандов **19a-в** (X=O, R=Ph)

активность в отношении лабораторного штамма H<sub>37</sub>Rv возрастает при удлинении полиэфирного фрагмента.

**Таблица 2.13.** Туберкулостатическая активность подандов **16, 19-20** в сравнении с модельными соединениями **A** и **17**

| №          | n | Формула | МИК, мкг/мл (H <sub>37</sub> Rv) |  |  |  |
|------------|---|---------|----------------------------------|--|--|--|
|            |   |         |                                  |  |  |  |
| <b>16a</b> | 0 |         | 12                               |  |  |  |
| <b>16б</b> | 1 |         | 12                               |  |  |  |
| <b>16в</b> | 2 |         | 12                               |  |  |  |
| <b>A</b>   |   |         | 6                                |  |  |  |
| <b>19a</b> | 1 |         | 12                               |  |  |  |
| <b>19б</b> | 2 |         | 12                               |  |  |  |
| <b>19в</b> | 3 |         | 3.1                              |  |  |  |
| <b>17</b>  |   |         | >100                             |  |  |  |
| <b>20a</b> | 1 |         | 12.5                             |  |  |  |
| <b>20б</b> | 2 |         | 12.5                             |  |  |  |
| <b>20в</b> | 3 |         | 12.5                             |  |  |  |

**Таблица 2.14.** Туберкулостатическая активность подандов **21a-в** в сравнении с соединением **28**

| №          | n | Формула | МИК, мкг/мл        |                 |                  |            |
|------------|---|---------|--------------------|-----------------|------------------|------------|
|            |   |         | H <sub>37</sub> Rv | <i>M. Avium</i> | <i>M. Terrae</i> | МЛУ        |
| <b>21a</b> | 1 |         | <b>1.5</b>         | <b>1.5</b>      | <b>0.7</b>       | <b>1.5</b> |
| <b>21б</b> | 2 |         | 3.1                | 3.1             | 1.5              | 3.1        |
| <b>21в</b> | 3 |         | 6.2                | 6.2             | 6.2              | 6.2        |
| <b>28</b>  |   |         | 50                 | Не определено   |                  |            |

Тогда как для дигидропиримидинтионовых подандов **21a-в** наблюдается обратная зависимость - туберкулостатическая активность возрастает при уменьшении длины полиэфирного фрагмента. Увеличение туберкулостатической активности при уменьшении длины полиэфирного фрагмента в ряду подандов **21a-в** подтверждается и для атипичных штаммов *M. Avium*, *M. Terrae* и клинического штамма микобактерий туберкулеза с МЛУ.

Замена фенильного заместителя в положении 4 на 2-тиенильный приводит к потере туберкулостатической активности подандов **20a-в**. С другой стороны, модельное соединение **A**, содержащее в пятом положении дигидропиримидинового фрагмента N-ариламидный заместитель оказалось в два раза активнее соответствующих подандов **16a-в**.

Изучение острой токсичности поданда **21a** (Уральский НИИ фтизиопульмонологии, к.б.н. Кравченко М.А.) показало, что его ЛД<sub>50</sub> (доза, вызывающая гибель 50% животных) для мышей составила >1200 мг/кг, что в 6 раз ниже токсичности изониазида (200 мг/кг) (таблица 2.15).

**Таблица 2.15.** Острая токсичность подандов **21a** в сравнении с изониазидом и пиразинамидом

| Соединение  | МИК/мкг·мл <sup>-1</sup> | LD <sub>50</sub> , мг/кг |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>21a</b>  | 1.5                      | >1200                    |
| Изониазид   | 0.1                      | 200                      |
| Пиразинамид | 12.5                     | 1680                     |

В результате проведенных исследований соединение **21a** рекомендовано в качестве соединения-кандидата для исследования терапевтического эффекта при лечении зараженных животных специалистами Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil», проявитель – пары иода.

Колоночная хроматография была выполнена на силикагеле Silica gel 60 (0.032–0.063 мм).

Соотношение энантиомеров и диасереомеров продукта **21a** определяли методом ВЭЖХ на хиральной колонке YMC-Chiral-NEA(R)-NP (250 × 4.6 мм, 5 мкм,  $\lambda=284$  нм, скорость потока подвижной фазы 0.8 мл/мин, элюент ацетонитрил–вода в соотношении 50:50).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  или  $\text{CDCl}_3$  внутренний стандарт ТМС.

Температуры плавления определены на комбинированных столиках Voetius и не корректировались.

Элементный анализ выполнен на анализаторе PerkinElmer 2400 II.

Масс-спектры с ионизацией электрораспылителем записаны на времяпролетном квадрупольном масс-спектрометре maXis impact HD (Bruker Daltonics) в режиме регистрации положительных ионов в интервале 50–2500 Да с использованием ацетата лития в качестве калибранта шкалы масс со шприцевым вводом раствора образца.

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Spectrum One фирмы Perkin Elmer в интервале 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  с помощью приставки диффузного отражения.

ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) и КР спектры зарегистрированы на спектрометре Nicolet 6700 с Raman модулем фирмы Intertech Corporation (США).

Исследование влияния ультразвукового облучения осуществляли с использованием ультразвукового диспергатора УЗДН-А, частота 20 КГц, мощность 80Вт.

Рентгеноструктурный анализ соединений проведен на автоматическом дифрактометре «Xcalibur, Eos» (для поданда **19a**) по стандартной процедуре (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, T = 150(1) К,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°) и рентгеновском монокристалльном дифрактометре «Xcalibur 3» (для соединений **4a-в**, **7**, **9a**, **22a** и **22б**) по стандартной процедуре (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, T = 295(2) К,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°).

Структуры подандов **4a-в**, **7**, **9a** и **22a,б** расшифрованы прямым методом по программе SHELXS и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов вначале в изотропном, а затем в анизотропном приближении по  $F^2$  для всех неводородных атомов по программе SHELXL-97 [120]. Для поданда **19a** проведено решение и уточнение

структуры с использованием программного пакета Olex2 [121]. Структура поданда **19a** решена в программе Superflip [122] и уточнена МНК по  $F^2$  в программе ShelXL [120]. Атомы водорода, за исключением групп NH, помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник" с зависимыми изотропными тепловыми параметрами. Протоны групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. Для соединений **22a,б** введена эмпирическая поправка на поглощение. Результаты рентгеноструктурных исследований зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных в виде *cif*-файлов под номерами CCDC 1450428 (соединение **4a**), CCDC 1450429 (соединение **4б**), CCDC 1450430 (соединение **4в**), CCDC 1007517 (соединение **7**) и CCDC 1007518 (соединение **9a**), CCDC 1487576 (соединение **19a**), CCDC 1867673 (соединение **22a**) и CCDC 1867672 (соединение **22б**). Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

В работе использован наноразмерный оксид  $TiO_2-SiO_2$ , полученный по описанной ранее методике [123].

Иммобилизация ПФК на поверхности наноразмерного оксида  $TiO_2-SiO_2$  осуществлена по известной методике [111].

Изучение туберкулостатической активности соединений проводились методом вертикальной диффузии с использованием лабораторных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv, *M. avium*, *M. terrae* и клинического штамма микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *in vitro* на плотной питательной среде «Новая». Питательную среду разливали в пробирки по 5 мл, располагая в наклонном положении таким образом, чтобы половина дна пробирки оставалась свободной. Свернутую среду засекали по 0.1 мл взвеси штамма МБТ, разведенного по стандарту мутности 10 ед. ГКИ (использовали стеклянный оптический стандарт мутности, разработанный и выпускаемый Государственным контрольным институтом им. Л. А. Тарасевича (ГКИ)), и в наклонном положении помещали в термостат на 24 ч для выращивания МБТ. Через 1 сутки пробирки ставили в вертикальное положение и по свободному краю добавляли по каплям по 0.3 мл субстанции соединений в исследуемых концентрациях: 12.5, 6.25, 3.1, 1.5, 0.75 мкг·мл<sup>-1</sup>. Затем пробирки помещали в термостат при температуре 37 °С и инкубировали в течение 10 суток. Оценку роста МБТ проводили по стандартной методике [124], где появление зон задержки роста МБТ (более 10 мм) свидетельствовало о наличии туберкулостатических свойств в исследуемой концентрации соединений. Величина зоны задержки роста МБТ (мм) пропорциональна степени туберкулостатической активности соединений. Задержка роста 100 мм и более

расценивается как полная задержка роста МБТ. Данные о минимальной ингибирующей концентрации (МИК) испытанных соединений представлены в таблицах 2.13 и 2.14.

**Методика получения 2-ацетиламиноподанда 3а.** К 5.47 г (36 ммоль) 2-ацетиламинофенола, 6 г (43 ммоль)  $K_2CO_3$ , 5.1 г (50 ммоль)  $Al_2O_3$  добавляют 200 мл ДМФА и нагревают до 80-90 °С. Прибавляют 1.78 г (18 ммоль) дихлорэтана в 30 мл ДМФА в течение получаса при перемешивании. Затем повышают температуру до 120 °С и продолжают перемешивание еще 12ч. После чего, реакционную массу отфильтровывают, и выливают в 500 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из ДМФА.

**Общая методика получения 2-ацетиламиноподандов 3б-в.** Методика синтеза аналогична **3а**, но с участием  $\beta,\beta'$ -дихлордиэтилового эфира или дитозилата триэтиленгликоля, соответственно.

**1,2-Бис(2-ацетиламинофенокси)этан (3а).** Выход 5г (84%). Светло-розовые кристаллы, т. пл. 244–246 °С (лит. [125] т.пл. 222–224 °С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 750, 1490, 1590, 3055 (Ar); 1040, 1060, 1120, 1240, ( $C_{Ar}-O-C_{Alk}$ ); 1290 (C–N); 1680 (C=O); 1540, 3300 (N–H). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.34 (с, 6 H,  $2CH_3$ ); 3.8-4.7 (м, 4 H,  $OCH_2CH_2O$ ); 6.9–7.3 (м, 8 H, HAr); 8.9 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 65.64; H 6.14; N 8.51.  $C_{18}H_{20}N_2O_4$ . Вычислено, %: C 65.85; H 6.10; N 8.54.

**1,5-Бис(2-ацетиламинофенокси)-3-оксапентан (3б).** Выход 5.3 г (79%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 134–135 °С (лит. [125] т.пл. 132–133 °С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 750, 1490, 1590, 3055 (Ar); 1040, 1060, 1120, 1240, ( $C_{Ar}-O-C_{Alk}$ ); 1290 (C–N); 1680 (C=O); 1540, 3300 (N–H). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.34 (с, 6 H,  $2CH_3$ ); 3.8-4.7 (м, 8 H,  $2OCH_2CH_2O$ ); 6.9–7.3 (м, 8 H, HAr); 8.9 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 64.85; H 6.23; N 7.42.  $C_{20}H_{24}N_2O_5$ . Вычислено, %: C 64,52; H 6.42; N 7.53.

**1,8-Бис(2-ацетиламинофенокси)-3,6-диоксооктан (3в).** Выход 6.1 (82%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 88–89 °С (лит. [125] т.пл. 85–86 °С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 750, 1490, 1590, 3055 (Ar); 1040, 1060, 1120, 1240, ( $C_{Ar}-O-C_{Alk}$ ); 1290 (C–N); 1680 (C=O); 1540, 3300 (N–H). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.34 (с, 6 H,  $2CH_3$ ); 3.8-4.7 (м, 8 H,  $2OCH_2CH_2O$ ); 6.9–7.3 (м, 8 H, HAr); 8.9 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 63.37; H 7.06; N 6.70.  $C_{22}H_{28}N_2O_6$ . Вычислено, %: C 63,46; H 6.73; N 6.73.

**Методика получения аминоподанда 4а.** К 4 г (12 ммоль) диамида **3а** в 20 мл кипящего этанола добавляют порциями 1.3 г (36 ммоль) концентрированной соляной кислоты и продолжают кипятить еще 0.5 часа. Реакционную массу упаривают на 1/2, осадок дихлоргидрата аминоподанда **4а** охлаждают, отфильтровывают и промывают EtOH. Далее водный раствор дихлоргидрата **4а** обрабатывают 1.5 г (38 ммоль) NaOH, образовавшийся

осадок свободного аминоподанда **4а** отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

**Общая методика получения 2-аминоподандов 4б-в.** Методика синтеза аналогична **4а**, но с участием 2-ацетиламиноподандов **3б-в**.

**1,2-Бис(2-аминофенокси)этан (4а).** Выход 2.2 г (89%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 63–64 °С (лит. [125] т. пл. 64–65 °С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 737, 1504, 1609 (Ar); 1083, 1144 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1213 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1272 (C–N); 2952 (C<sub>Alk</sub>-H); 3063 (C<sub>Ar</sub>-H); 3361 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.82 (м, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.36 (с, 2 H, 2NH<sub>2</sub>); 6.69–6.73 (м, 4 H, H<sub>Ar</sub>); 6.81–6.86 (м, 4 H, H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: C 68.87; H 6.66; N 11.23. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 68.85; H 6.60; N 11.47.

**1,5-Бис(2-аминофенокси)-3-оксапентан (4б).** Выход 3.0 г (80%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 63–64 °С (лит. [125] т. пл. 64–65 °С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 760, 1505, 1600 (Ar); 1080, 1145 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1050, 1220 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1280 (C–N); 3060 (C<sub>Ar</sub>-H); 1620, 3330 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.82 (м, 4 H); 4.07 (м, 4 H, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.66 (с, 2 H, 2NH<sub>2</sub>); 6.48–6.81 (м, 8 H, H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: C 66.45; H 6.93; N 10.18. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 66.65; H 6.99; N 9.72.

**1,8-Бис(2-аминофенокси)-3,6-диоксооктан (4в).** Выход 3.0 г (72%). Светло-розовые кристаллы, т. пл. 63–64 °С (лит. [125] т.пл. 55–56 °С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 722, 1513, 1594 (Ar); 1093, 1139 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1048, 1229 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1283 (C–N); 2891, 2928 (C<sub>Alk</sub>-H); 3062 (C<sub>Ar</sub>-H); 1629, 3307 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 3.63 (м, 4 H); 3.74–3.76 (м, 4 H); 4.03–4.04 (м, 4 H, 3OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.65 (уш. с, 2 H, 2NH<sub>2</sub>); 6.47–6.51 (м, 1 H, H<sub>Ar</sub>); 6.62–6.64 (м, 1 H, H<sub>Ar</sub>); 6.66–6.69 (м, 1 H, H<sub>Ar</sub>); 6.78–6.79 (м, 1 H, H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: C 65.41; H 7.33; N 8.65. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 65.04; H 7.28; N 8.43.

#### **Метод синтеза соединений 7 и 8.**

**Метод А.** Раствор 0.57 г (4 ммоль) 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (**5**) и 0.50 г (4 ммоль) 2-метоксианилина в 10 мл толуола кипятят при перемешивании в течение 21 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub> (5:1:1)) получают смесь N,1-бис(2-метоксифенил)-2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксамида (**7**) и N-(2-метоксифенил)-3-оксобутанамида (**8**) в соотношении 1:1. Полученный после отгонки толуола маслообразный остаток промывают Et<sub>2</sub>O до образования порошка, отфильтровав который и перекристаллизовав из 1,4-диоксана, получают соединение **7**. Выход 0.19 г (13%). Эфирный фильтрат, полученный после кристаллизации соединения **7**, упаривают, осадок перекристаллизовывают из смеси EtOH–H<sub>2</sub>O (3:2), и получают соединение **8**. Выход 0.11 г (13%).

**Метод Б.** В раствор 0.57 г (4 ммоль) 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она (**5**) и 0.50 г (4 ммоль) *o*-анизида в 9 мл толуола опускают излучатель ультразвукового диспергатора, который включают три раза по 15 мин. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub> (5:1:1)) получают смесь соединений **7** и **8** в соотношении 2:1, соответственно. Толуол отгоняют, остаток растирают с Et<sub>2</sub>O, кристаллы соединения **7** отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси 1,4-диоксана и H<sub>2</sub>O, 1:1. Выход 0.29 г (19%). Эфирный фильтрат, полученный после кристаллизации соединения **7**, упаривают, осадок перекристаллизовывают из смеси EtOH–H<sub>2</sub>O (3:2), и получают соединение **8**. Выход 0.08 г (10%). Физико-химические характеристики соединений **7** и **8**, полученных с использованием ультразвука и при кипячении реакционной смеси, совпадают.

**Метод синтеза соединения 8 в смеси уксусной и муравьиной кислот.**

Смесь 1.73 г (12 ммоль) 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она (**5**), 1.00 г (8 ммоль) *o*-анизида, 0.03 г (0.65 ммоль) HCOOH и 10 мл AcOH перемешивают при 70 °С в течение 20 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub>, 5:1:1) растворитель отгоняют. Полученное маслообразное вещество промывают Et<sub>2</sub>O до образования порошка и перекристаллизовывают из смеси EtOH–H<sub>2</sub>O (3:2). Выход 0.84 г (50%).

***N*,1-Бис(2-метоксифенил)-2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (7).** Светло-серые кристаллы, т. пл. 241–242 °С (лит. [126] т.пл. 237–240 °С). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 758, 1460, 1597 (Ar); 1019, 1249 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1120, 1164 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1344, 1460 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1278 (C–N); 1527, 1666 (–CO–N); 2937, 2835 (C<sub>Alk</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.85 (с, 3H, 6-CH<sub>3</sub>); 2.32 (с, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3.84 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.48 (с, 1H, H-5); 6.88–6.92 (м, 1H, HAr); 7.03–7.04 (м, 2H, HAr); 7.15–7.19 (м, 1H, HAr); 7.31–7.33 (м, 1H, HAr); 7.42–7.44 (м, 1H, HAr); 7.56–7.60 (м, 1H, HAr); 8.35 (д, 1H, HAr, <sup>2</sup>J = 7.7); 12.52 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 69.99; H 5.62; N 7.24. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 69.83; H 5.86; N 7.40.

***N*-(2-метоксифенил)-3-оксобутанамид (8).** Светло-коричневые кристаллы, т. пл. 77–78 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 759, 1486, 1596 (Ar); 1021, 1251 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1119, 1161 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1358, 1458 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1289 (C–N); 3280 (N–H); 1708 (C=O); 1529, 1675 (–CO–N); 2933, 2842 (C<sub>Alk</sub>–H); 3064 (C<sub>Ar</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.18 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.66 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.87–6.92 (м, 1H, HAr); 7.03–7.09 (м, 2H, HAr); 8.01 (д, 1H, <sup>2</sup>J = 7.8, HAr); 9.46 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 63.73; H 6.69; N 6.55. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 63.76; H 6.32; N 6.76.

**Синтез ацетоацетанилидсодержащих подандов 9а, 9б (общая методика).** Смесь 1.0 г (7.5 ммоль) 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (5), 2.5 ммоль аминоарилзамещённого поданда 4а (или 4б) в 10 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 25 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub>, 5:1:1) толуол отгоняют. Полученное масло промывают Et<sub>2</sub>O и MeOH до образования порошка. Очищают перекристаллизацией из EtOH.

**1,2-Бис[2-(N-ацетоацетамид)фенокси]этан (9а).** Выход 0.42 г (41%). Жёлтые кристаллы, т. пл. 138–140 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 750, 1486, 1604 (Ar); 1067, 1251 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1118, 1158 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1364, 1446 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1286 (C–N); 3335 (N–H); 1715 (C=O); 1538, 1658 (–CO–N); 2938, 2891 (C<sub>Alk</sub>–H); 3065 (C<sub>Ar</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.14 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.59 (с, 4 H, 2COCH<sub>2</sub>CO); 4.42 (с, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 6.94–6.95 (м, 2 H, HAr); 7.07–7.15 (м, 4 H, HAr); 7.96 (д, 2 H, <sup>2</sup>J = 8.0, HAr); 9.40 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 64.52; H 5.82; N 6.77. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 64.07; H 5.87; N 6.79.

**1,5-Бис[2-(N-ацетоацетамид)фенокси]-3-оксапентан (9б).** Выход 0.58 г (51%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 149–150 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 748, 1494, 1598 (Ar); 1058, 1243 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1116, 1163 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1361, 1449 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1281 (C–N); 3269 (N–H); 1715 (C=O); 1547, 1646 (–CO–N); 2931, 2891, (C<sub>Alk</sub>–H); 3066 (C<sub>Ar</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.17 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.63 (с, 4 H, 2COCH<sub>2</sub>CO); 3.88–3.90 (м, 4 H) и 4.18–4.20 (м, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.89–6.93 (м, 2 H, HAr); 7.05–7.08 (м, 4 H, HAr); 7.97 (д, 2 H, <sup>2</sup>J = 7.8, HAr); 9.44 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 63.24; H 6.38; N 6.08. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 63.15; H 6.18; N 6.14.

**Метод синтеза соединения 9в.** Смесь 0.83 г (2.5 ммоль) аминоарилзамещённого поданда 4в, 1.0 г (7.5 ммоль) 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (5), 0.05 г (0.5 ммоль) триэтиламина в 10 мл толуола нагревают при 90 °С при перемешивании в течение 25 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub>, 5:4:1) толуол отгоняют. Полученное масло очищают последовательным промыванием диэтиловым эфиром и метанолом, сушат на воздухе.

**1,8-Бис[2-(N-ацетоацетамид)фенокси]-3,6-диоксооктан (9в).** Выход 0.61 (49%). Коричневое масло. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 750, 1487, 1600 (Ar); 1051, 1255 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1117, 1160 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1359, 1451 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1289 (C–N); 3283 (N–H); 1713 (C=O); 1533, 1680 (–CO–N); 2873 (C<sub>Alk</sub>–H); 3065 (C<sub>Ar</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.19 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.63–3.64 (м, 8 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> и 2COCH<sub>2</sub>CO); 3.78–3.80 (м, 4 H) и 4.13–4.15 (м, 4 H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 6.89–6.92 (м, 2 H, HAr); 7.02–7.06 (м, 4 H, HAr); 7.97 (д, 2 H, <sup>2</sup>J = 7.8, HAr); 9.41 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 62.79; H 6.49; N 5.15. C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 62.39; H 6.44; N 5.60.

**Методы синтеза поданда 13а с концевыми аминокротонатными фрагментами.**

**Метод А.** Смесь 3.75 г (28.8 ммоль) ацетоуксусного эфира, 1.00 г (9.6 ммоль) 1,5-диамино-3-оксапентана (**10а**) в 6 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 20 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub> (5:4:1)) толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl<sub>3</sub>, сушат на воздухе. Выход 1.70 г (54%).

**Метод Б.** К раствору, состоящему из 3.75 г (28.8 ммоль) ацетоуксусного эфира, 1.00 г (9.6 ммоль) 1,5-ди-амино-3-оксапентана (**10а**) и 6 мл толуола, добавляют 0.27 г (1.9 ммоль) двойного наноксида TiO<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивают при 90 °С в течение 20 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub> (5:4:1)) наноксид отделяют центрифугированием, толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl<sub>3</sub>, сушат на воздухе. Выход 2.33 г (74%).

**Метод В.** Раствор 3.75 г (28.8 ммоль) ацетоуксусного эфира и 1.00 г (9.6 ммоль) 1,5-диамино-3-оксапентана (**10а**) в 6 мл толуола подвергают ультразвуковому воздействию при 60 °С в течение 10 мин. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub> (5:4:1)) толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl<sub>3</sub>, сушат на воздухе. Выход 1.71 г (55%).

**(2E,2'E)-Диэтил-3,3'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-дил)бис-(азандиил))дибут-2-еноат (13а).** Желтое масло. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1141 ( $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 3291 (N–H); 1652, 1505 (–CO–NH); 2930, 2978 (C<sub>Alk</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.12–1.14 (м, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 1.90 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.35–3.39 (м, 4 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.51–3.55 (м, 4 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.92–3.97 (м, 4H, 2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 4.34–4.35 (м, 2 H, 2CH); 8.59 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: С 58.46; Н 8.43; N 8.69. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 58.51; Н 8.59; N 8.53.

**(2E,14E)-Диэтил-3,14-диметил-7,10-диоксо-4,13-ди-азагексадека-2,14-диен-1,16-диоат (13б)** получают аналогично методу Б для соединения **13а**. Выход 1.00 г (40%). Светло-желтый порошок, т. пл. 65–66 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1140 ( $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 3291 (N–H); 1652, 1505 (–CO–NH); 2929, 2977 (C<sub>Alk</sub>–H), 1605 ( $\nu_s$ , –C=C–). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.11–1.14 (м, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 1.89 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.34–3.37 (м, 4 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.51–3.56 (м, 8 H, (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.92–3.97 (м, 4 H, 2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 4.34 (с, 2 H, 2CH); 8.58 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: С 58.05; Н 8.45; N 7.62. C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 58.04; Н 8.66; N 7.52.

**Ацетоацетилирование 1,5-диамино-3-оксапентана (10а) 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-оном (5).** Раствор 4.10 г (28.8 ммоль) 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она

(5) и 1.00 г (9.6 ммоль) аминзамещенного поданда **10a** в 10 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 21 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub> (5:1:1)) получают смесь *N,N'*-(оксиэтан-2,1-диил)бис(3-оксобутанамида) (**11a**) и *N*-{2-[2-(3-ацетил-4-гидрокси-6-метил-2-оксопиридин-1(2*H*))ил]этокси}этил}-3-оксобутанамида (**12**) в соотношении 9:1 по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Полученный после отгонки толуола маслообразный остаток промывают Et<sub>2</sub>O до образования порошка, который очищают перекристаллизацией из EtOAc. Выход соединения **11a** 0.96 г (37%). Фильтрат, полученный после его перекристаллизации, упаривают, осадок перекристаллизовывают из EtOH и получают соединение **12**. Выход 0.1 г (3%).

***N,N'*-(Оксиэтан-2,1-диил)бис(3-оксобутанамид) (11a)**. Бежевый порошок, т. пл. 99–100 °С (EtOAc). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1129 ( $\nu_{\text{as}}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1363, 1417 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 3270 (N–H); 1712 (C=O); 1640, 1556, 1314 (–CO–NH); 3089, 2883 (C<sub>Alk</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., *J*/Гц): 2.13 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.21–3.24 (м, 4 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.41 (т, 4 H, <sup>3</sup>*J* = 5.7, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.30 (с, 4 H, 2COCH<sub>2</sub>CO); 8.07 (с, 2 H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 29.9 (CH<sub>3</sub>); 38.5 (CH<sub>2</sub>); 51.2 (CH<sub>2</sub>); 68.6 (CH<sub>2</sub>); 166.0 (C=O); 203.0 (C=O). Найдено, %: C 53.15; H 7.49; N 10.17. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 52.94; H 7.35; N 10.29.

***N*-{2-[2-(3-Ацетил-4-гидрокси-6-метил-2-оксопиридин-1(2*H*))-ил]этокси}этил}-3-оксобутанамид (12)**. Белый порошок, т. пл. 156–157 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1118 ( $\nu_{\text{as}}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1230 ( $\nu_{\text{as}}$ , =C–O–); 1345, 1412 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 3281 (N–H); 3100 (O–H); 1717, 1606 (C=O); 1640, 1567, 1230 (–CO–NH); 2875 (C<sub>Alk</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., *J*/Гц): 2.12 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.43 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.59 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.17–3.21 (м, 2 H), 3.38–3.40 (м, 2 H), 3.59–3.62 (м, 2 H) и 4.06–4.08 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.27 (2 H, с, COCH<sub>2</sub>CO); 5.98 (с, 1 H, CH); 8.07 (с, 1 H, NH); 15.43 (с, 1 H, OH). Найдено, %: C 56.56; H 6.35; N 8.12. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 56.80; H 6.55; N 8.28.

**Метод синтеза соединения 11б.** Смесь 1.00 г (7 ммоль) 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-она (**5**), 0.30 г (2.3 ммоль) 1,8-диамино-3,6-диоксаоктана (**10б**) в 3.5 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 21 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–гексан–CHCl<sub>3</sub>, 5:4:1) толуол отгоняют, сухой остаток растирают с Et<sub>2</sub>O, отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOAc.

***N,N'*-[Этан-1,2-диилбис(оксиэтан-1,2-диил)]бис(3-оксобутанамид) (11б)**. Выход 0.32 г (44%). Бежевый порошок, т. пл. 80–81 °С (EtOAc) (лит. [98] т.пл. 84 °С(EtOH)). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1140 ( $\nu_{\text{as}}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1363, 1456 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 3243 (N–H); 1716 (C=O); 1666, 1574, 1320 (–CO–NH); 3088, 2869 (C<sub>Alk</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., *J*/Гц): 2.13 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.20–3.23 (м, 4 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.30 (с, 4 H, 2COCH<sub>2</sub>CO); 3.42 (т, 4 H, <sup>3</sup>*J* =

5.7, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.51 (с, 4 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 8.12 (с, 2 Н, 2NH). Найдено, %: С 53.16; Н 7.72; N 8.77. С<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 53.16; Н 7.65; N 8.86.

**Синтез 3-оксобутаноилсодержащих подандов 15а-в (общий метод).** Смесь 2.56 г (18 ммоль) 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (5), 9 ммоль ди-, три- или тетраэтиленгликоля (14а-в) в 5 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 13 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент АсОEt-гексан (7:1)) толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента СНCl<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O (1:1), сушат на воздухе.

**2,2'-Оксибис(этан-2,1-диил)бис(3-оксобутаноил) (15а).** Выход 1.1 г (43%). Желтое масло [108]. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.18 (с, 6 Н, 2СН<sub>3</sub>); 3.61–3.63 (м, 8 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O и 2СОСН<sub>2</sub>СО); 4.16–4.18 (м, 4 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

**2,2'-[Этан-1,2-диилбис(окси)]бис(этан-2,1-диил)бис-3-оксобутаноил (15б).** Выход 1.8 г (62%). Желтое масло [108]. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.18 (с, 6 Н, 2СН<sub>3</sub>); 3.52 (с, 4 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.59–3.61 (м, 8 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O и 2СОСН<sub>2</sub>СО); 4.15–4.17 (м, 4 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

**2,2'-[2,2'-Оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси)]бис(этан-2,1-диил)бис(3-оксобутаноил) (15в).** Выход 1.7 г (53%). Желтое масло [108]. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.18 (с, 6 Н, 2СН<sub>3</sub>); 3.51 (с, 8 Н, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.59–3.61 (м, 8 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O и 2СОСН<sub>2</sub>СО); 4.15–4.17 (м, 4 Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

**Методика получения дигидропиримидина А.** Смесь 0.3 г (1.4 ммоль) ацетоацетанилида 8, 0.15 г (1.5 ммоль) бензальдегида, 0.13 г (2.1 ммоль) мочевины, 1.2 ммоль ПФК с 84% содержанием Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub> в 10 мл ТГФ кипятят в течение 49 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, многократно отмывают ледяной водой от мочевины и перекристаллизовывают из смеси MeOH: СНCl<sub>3</sub>: Н<sub>2</sub>O (1:1:1).

**Н-метоксибензил-(4-фенил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропириминил)-5-карбоксамид (А).** Выход 0.39 г (80%). Бежевый порошок, т. пл. 180–182 °С (MeOH) (лит. [127] т.пл. 175–177 °С(EtOH)). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 2.18 (с, 3 Н, 3СН<sub>3</sub>); 3.68 (с, 3 Н, OCH<sub>3</sub>); 5.28 (с, 1 Н, 4-СН); 6.63–6.86 (м, 1 Н, Н Ar); 6.94–6.96 (м, 1 Н, Н Ar); 6.99–7.04 (м, 1 Н, НАr); 7.28–7.31 (м, 1 Н, НАr); 7.34–7.41 (м, 4 Н, НАr); 7.62 (уш. С., 1 Н, NH); 7.82 (д, 1 Н, <sup>2</sup>J = 7.9 Гц, НАr); 8.25 (с, 1 Н, NH); 8.85 (с, 1 Н, NH). Найдено, %: С 67.01; Н 5.66; N 12.18. С<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.64; Н 5.68; N 12.46.

**Общая методика получения дигидропиримидинсодержащих подандов 16а-в.** Смесь 0.7 ммоль соответствующего ацетоацетанилидсодержащего поданда 9а-в, 0.15 г (1.4 ммоль) бензальдегида, 0.13 г (2.1 ммоль) мочевины, 1.4 ммоль ПФК с 84% содержанием Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub> и 10 мл ТГФ кипятят в течение 26 ч. (для подандов 9а,б) или 66 ч (для поданда 9в)

Выпавший осадок отфильтровывают и многократно отмывают горячей водой от мочевины. Очищают последовательным промыванием горячим MeOH, ацетоном и Et<sub>2</sub>O.

**1,2-Бис[2-(4-метил-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид)фенокси]этан (16a).** Выход 0.04 г (8%). Бежевый порошок, т. пл. 287–289 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 747, 1599 (Ar); 1049, 1241 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1120 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1445 (–C=C–C<sub>Alk</sub>); 1657 (–C=C–); 1333 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1287 (C–N); 3244 (N–H); 1696 (C=O); 1517, 1657 (–CO–N); 2943 (C<sub>Alk</sub>–H); 3093 (C<sub>Ar</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.07 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 4.19 (с, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5.24 (д, 2 H, <sup>2</sup>J = 3.0 Гц, 4,4'-CH); 6.88–6.92 (м, 2 H, H Ar); 7.01–7.07 (м, 4 H, HAr); 7.15–7.18 (м, 4 H, HAr); 7.25–7.27 (м, 8 H, HAr); 7.52–7.54 (м, 2 H, 2NH); 7.83–7.84 (м, 2 H, HAr); 8.29 (с, 2 H, 2NH); 8.75 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 67.84; H 5.77; N 11.97. C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 67.84; H 5.39; N 12.49.

**1,5-Бис[2-(4-метил-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид)фенокси]-3-оксапентан (16б).** Выход 0.16 г (32%). Белый порошок, т. пл. 268–270 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 747, 1598 (Ar); 1049, 1243 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1138 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1449 (–C=C–C<sub>Alk</sub>); 1668 (–C=C–); 1320 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1262 (C–N); 3280 (N–H); 1708 (C=O); 1521, 1633 (–CO–N); 2937 (C<sub>Alk</sub>–H); 3118 (C<sub>Ar</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.20 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.69–3.71 (т, 4 H, J = 4.9 Гц) и 4.05–4.09 (м, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5.27–5.28 (д, 2 H, <sup>2</sup>J = 2.9 Гц, 4,4'-CH); 6.84–6.89 (м, 2 H, HAr); 6.98–7.01 (м, 4 H, HAr); 7.22–7.26 (м, 2 H, HAr); 7.32–7.33 (д, 8 H, J = 4.3 Гц, HAr); 7.65 (уш. с., 2 H, 2NH); 7.84–7.87 (д, 2 H, J = 7.5 Гц, HAr); 8.33 (с, 2 H, 2NH); 8.84 (уш. с., 2 H, 2NH). Найдено, %: C 67.17; H 5.72; N 11.79. C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 67.02; H 5.62; N 11.72.

**1,8-Бис[2-(4-метил-2-оксо-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид)фенокси]-3,6-диоксооктан (16в)** Выход 0.1 г (18%). Белый порошок, т. пл. 147–148 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 748, 1598 (Ar); 1043, 1231 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Ar</sub>); 1119 ( $\nu_s$ ,  $\nu_{as}$ , –O–C<sub>Alk</sub>); 1445 (–C=C–C<sub>Alk</sub>); 1666 (–C=C–); 1333 (–CO–C<sub>Alk</sub>); 1287 (C–N); 3250 (N–H); 1696 (C=O); 1517 (–CO–N); 2924 (C<sub>Alk</sub>–H); 3112 (C<sub>Ar</sub>–H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.21 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.56 (с, 4 H), 3.66–3.67 (м, 4 H) и 4.04–4.07 (м, 4 H, 3OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5.27 (с, 2 H, 4,4'-CH); 6.85–6.88 (м, 2 H, HAr); 6.98–6.99 (м, 4 H, J = 4.0 Гц, HAr); 7.24–7.26 (м, 2 H, HAr); 7.33–7.34 (д, 8 H, J = 4.6 Гц, HAr); 7.65 (уш. с., 2 H, 2NH); 7.87–7.89 (д, 2 H, J = 7.9 Гц, HAr); 8.31 (с, 2 H, 2NH); 8.86 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 64.53; H 5.72; N 10.67. C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>·H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 64.76; H 5.95; N 10.79.

**Метод синтеза дигидропиримидинсодержащего поданда 18a.**

**Метод А.** Смесь 0.23 г (2.2 ммоль) бензальдегида, 0.39 г (6.6 ммоль) мочевины, 0.30 г двойного наноксидов TiO<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub> и 7 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 0.30 г (1.1 ммоль) поданда **11a**. Реакционную смесь продолжают кипятить при перемешивании

в течение 20 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок растворяют в горячем изобутаноле. Раствор отфильтровывают на центрифуге от катализатора. Осадок, полученный после упаривания фильтрата, обрабатывают водой от мочевины, сушат, перекристаллизовывают из изобутанола. Выход 0.07 г (11%).

**Метод Б.** Смесь 0.23 г (2.2 ммоль) бензальдегида, 0.39 г (6.6 ммоль) мочевины, 0.32 г ПФК с 84% содержанием  $P_2O_5$  в 7 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 0.30 г (1.1 ммоль) поданда **11a**. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 18 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают водой от мочевины и перекристаллизовывают из изобутанола. Выход 0.11 г (18%).

**Метод В.** Смесь 0.23 г (2.2 ммоль) бензальдегида, 0.39 г (6.6 ммоль) мочевины, 0.3 г ПФК с 84% содержанием  $P_2O_5$ , закрепленной на поверхности двойного наноразмерного оксида  $TiO_2-SiO_2$ , и 7 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 0.30 г (1.1 ммоль) поданда **11a**. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 20 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок растворяют в горячем изобутаноле. Раствор отфильтровывают на центрифуге от катализатора. Осадок, полученный после упаривания фильтрата, обрабатывают водой от мочевины, сушат, перекристаллизовывают из изобутанола. Выход 0.24 г (41%).

***N,N'*-(Оксиэтан-2,1-диил)бис(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид) (18a)**. Светло-желтый порошок, т. пл. 166–170 °С (*i*-BuOH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 757, 1459 (Ar); 1109 ( $\nu_{as}$ ,  $-O-C_{Alk}$ ); 3249 (N–H); 1670, 1518, 1315 ( $-CO-NH$ ); 2930 ( $C_{Alk}-H$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.98 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.03–3.09 (м, 2 H) и 3.16–3.21 (м, 2 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.23–3.26 (м, 4 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5.23 (с, 2 H, 4,4'-CH); 7.21–7.23 (м, 6 H, HAr); 7.28–7.31 (м, 4 H, HAr); 7.47 (с, 2 H, 2NH); 7.56 (с, 2 H, 2NH); 8.53 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 61.88; H 6.27; N 15.14.  $C_{28}H_{32}N_6O_5 \cdot 2/3H_2O$ . Вычислено, %: C 61.74; H 6.16; N 15.43.

***N,N'*-[Этан-1,2-диилбис(оксиэтан-2,1-диил)]бис(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид) (18b)** получают аналогично методу **Б** для соединения **18a** (выход 27%) и методу **В** для соединения **18a** (выход 52%). Светло-бежевый порошок, т. пл. 178–180 °С (*i*-BuOH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 758, 1455 (Ar); 1103 ( $\nu_{as}$ ,  $-O-C_{Alk}$ ); 3274 (N–H); 1660, 1519, 1309 ( $-CO-NH$ ); 2929 ( $C_{Alk}-H$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.98 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.05–3.10 (м, 2 H) и 3.20–3.25 (м, 2 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.28–3.31 (м, 4 H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.37 (с, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5.23 (с, 2 H, 4,4'-CH); 7.22–7.23 (м, 6 H, HAr); 7.28–7.32 (м, 4 H, HAr); 7.46 (с, 2 H, 2NH); 7.58 (с, 2 H, 2NH); 8.53 (с, 2 H, 2NH); сигналы *i*-BuOH: 0.82 (д, 1.2 H,  $^3J = 6.7$ , 2CH<sub>3</sub>); 1.55–1.63 (м, 0.2 H, CH); 3.15 (т, 0.4 H,  $^3J = 5.9$ , CH<sub>2</sub>); 4.39 (т, 0.2 H,  $^3J = 5.3$ , OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 16.8 (CH<sub>3</sub>); 38.5 (NCH<sub>2</sub>);

54.7 (C-4); 68.8 (OCH<sub>2</sub>); 69.4 (OCH<sub>2</sub>); 104.9 (C-5); 126.2; 127.1; 128.3; 137.4; 144.3; 152.7 (C=O); 166.3 (C=O); сигналы *i*-BuOH: 19.08 (CH<sub>3</sub>); 30.43 (CH); 67.70 (CH<sub>2</sub>). Найдено, %: C 61.45; H 6.36; N 13.87. C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>·1/5*i*-BuOH·2/3H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 61.29; H 6.56; N 13.92.

**Общая методика получения дигидропиримидинсодержащих подандов 19а-в.** Смесь 0.6 г (6 ммоль) бензальдегида, 1.1 г (18 ммоль) мочевины, 9 ммоль ПФК с 84% содержанием P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 10 мл ТГФ перемешивают в течение 1 ч при температуре 65 °С. К реакционной смеси добавляют 3 ммоль соответствующего 3-оксобутаноилсодержащего поданда **15а-в** и продолжают кипятить в течение 20 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок многократно промывают водой для удаления мочевины, перекристаллизовывают из этанола, сушат и получают смесь двух диастереомеров (энантиомерной смеси *R,R/S,S* и *мезо*-формы).

**2,2'-Оксибис(этан-2,1-диил)бис(4-фенил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат) (19а).** Выход 0.67 г (42%), т. пл. 133-137 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 759 (Ar); 1080, 1312 (C-O-C); 1224 (C-N); 1454 (-C=C-C<sub>Alk</sub>); 1644 (-CO-NH); 1701, 1727 (C=O); 2952 (C<sub>Alk</sub>-H); 3109 (C<sub>Ar</sub>-H); 3244 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., *J*/Гц): 2.23 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.42-3.51 (м, 4 H) и 3.98-4.04 (м, 4 H, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5.14 (д, 2 H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Гц, 4,4'-CH); 7.19-7.30 (м, 10 H, HAr); 7.72-7.73 (м, 2 H, 2NH); 9.22 (с, 2 H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 17.8 (CH<sub>3</sub>); 53.9 (C(4)); 62.6 (OCH<sub>2</sub>); 68.3 (OCH<sub>2</sub>); 99.0 (C(5)); 126.2; 127.2; 128.4; 144.8; 148.8 (C(6), CPh); 152.2 (C=O); 165.2 (C=O). Найдено, %: C 62.17; H 5.97; N 10.08. C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·1/2H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 61.87; H 5.75; N 10.30.

**2,2'-[Этан-1,2-диилбис(окси)]бис(этан-2,1-диил)бис-(4-фенил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат) (19б).** Выход 0.8 г (46%), т. пл. 148-150 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 759 (Ar); 1093, 1320 (C-O-C); 1227 (C-N); 1456 (-C=C-C<sub>Alk</sub>); 1646 (-CO-NH); 1700 (C=O); 2948 (C<sub>Alk</sub>-H); 3109 (C<sub>Ar</sub>-H); 3240 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., *J*/Гц): 2.24 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.42 (с, 4 H); 3.47-3.53 (м, 4 H) и 4.01-4.09 (м, 4 H, 3OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5.15 (д, 2 H, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Гц, 4,4'-CH); 7.20-7.31 (м, 10 H, HAr); 7.74 (уш. с, 2 H, 2NH); 9.21 (с, 2 H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 17.7 (CH<sub>3</sub>); 53.8 (C(4)); 62.5 (OCH<sub>2</sub>); 68.4 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 99.1 (C(5)); 126.2; 127.2; 128.3; 144.8; 148.7 (C(6), CPh); 152.2 (C=O); 165.3 (C=O). Найдено, %: C 61.79; H 5.94; N 9.24. C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>·1/3H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 61.64; H 5.96; N 9.58.

**2,2'-[2,2'-Оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси)]бис(этан-2,1-диил)бис(4-фенил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат) (19в).** Выход 1 г (53%), т.пл. 104-105 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 759 (Ar); 1086, 1314 (C-O-C); 1226 (C-N); 1456 (-C=C-

$C_{Alk}$ ); 1644 (-CO-NH); 1669, 1728 (C=O); 2949 ( $C_{Alk}$ -H); 3114 ( $C_{Ar}$ -H); 3244 (N-H). Спектр  $^1H$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 2.24 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.45 (с, 8 H); 3.50-3.55 (м, 4 H) и 4.02-4.09 (м, 4 H, 4OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5.15 (д, 2 H,  $^3J = 3.3$  Гц, 4,4'-CH); 7.21-7.26 (м, 6 H, HAr); 7.29-7.32 (м, 4 H, HAr); 7.75 (уш. с, 2 H, 2NH); 9.22 (с, 2 H, 2NH). Найдено, %: C 60.98; H 6.20; N 8.61.  $C_{32}H_{38}N_4O_9 \cdot 1/2H_2O$ . Вычислено, %: C 60.85; H 6.22; N 8.86.

**Методика получения дигидропиримидинсодержащего поданда 20a.** Смесь 0.7 г (6 ммоль) 2-тиофенальдегида, 1.1 г (18 ммоль) мочевины, 9 ммоль ПФК с 84% содержанием  $P_2O_5$  в 5 мл ТГФ перемешивают в течение 1 ч при температуре 65 °С. К реакционной смеси добавляют 3 ммоль 3-оксобутаноилсодержащего поданда **15a** в 5 мл ТГФ и продолжают перемешивать в течение 20 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок последовательно промывают кипящей водой и этанолом, перекристаллизовывают из смеси этанол-DMФА и получают смесь двух диастереомеров (энантиомерной смеси *R,R/S,S* и мезо-формы).

**1,5-Диил-бис-(4-(2-тиенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат)-3-оксапентан (20a).** Выход 0.38 г (23%), т. пл. 218—220 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 692 (C-S); 1081 ( $\nu_{as}$ , -O- $C_{Alk}$ ); 1226 (C-N); 1650 (-CO-NH); 1702 (C=O); 2949 ( $C_{Alk}$ -H); 3109 (C-H, Het); 3234 (N-H). Спектр  $^1H$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 2.21 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.56-3.58 (м, 4 H) и 4.09-4.11 (м, 4 H, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5.42 (д, 2 H,  $^3J = 3.6$  Гц, 4,4'-CH); 6.89-6.92 (м, 4 H, тиофен); 7.32-7.33 (м, 2 H, тиофен); 7.90 (с, 2 H, 2NH); 9.34 (с, 2 H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 17.7 (CH<sub>3</sub>); 49.3 (C(4)); 62.7 (OCH<sub>2</sub>); 68.3 (OCH<sub>2</sub>); 99.5 (C(5)); 123.5; 124.5; 126.6, 148.8, 148.9 (C(6),  $C_{Het}$ ); 152.1 (C=O); 164.9 (C=O). Найдено (%): C, 52.54; H, 4.77; N, 10.02, S, 11.44.  $C_{24}H_{26}N_4O_7S_2$ . Найдено, %: C 52.54; H 4.77; N 10.02, S, 11.44.  $C_{24}H_{26}N_4O_7S_2$ . Вычислено, %: C 52.73; H 4.79; N 10.24; S 11.73.

**Общая методика получения дигидропиримидинсодержащих подандов 20б и 20в.** Смесь 0.7 г (6 ммоль) 2-тиофенальдегида, 1.1 г (18 ммоль) мочевины, 9 ммоль ПФК с 84% содержанием  $P_2O_5$  в 5 мл ТГФ перемешивают в течение 1 ч при температуре 65 °С. К реакционной смеси добавляют 3 ммоль 3-оксобутаноилсодержащего поданда **15б** или **15в** в 5 мл ТГФ и продолжают перемешивать в течение 20 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок последовательно промывают водой и диэтиловым эфиром, перекристаллизовывают из этанола и получают смесь двух диастереомеров (энантиомерной смеси *R,R/S,S* и мезо-формы).

**1,8-Диил-бис-(4-(2-тиенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат)-3,6-диоксаоктан (20б).** Выход 0.44 г (25%), т. пл. 96-97 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 693 (C-S); 1088 ( $\nu_{as}$ , -O- $C_{Alk}$ ); 1228 (C-N); 1645 (-CO-NH); 1704 (C=O); 2948 (C-H, Het); 3108 (C-H, Het); 3244 (N-H). Спектр  $^1H$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 2.21 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>);

3.46 (м, 4 Н), 3.56-3.58 (м, 4 Н) и 4.10-4.12 (т, 4 Н,  $J = 4.8$  Гц,  $3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 5.41 (д, 2 Н,  $^3J = 3.5$  Гц, 4,4'-СН); 6.91-6.92 (м, 4 Н, тиофен); 7.33-7.34 (м, 2 Н, тиофен); 7.91 (с, 2 Н, 2NH); 9.34 (с, 2 Н, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 17.7 (СН<sub>3</sub>); 49.3 (С(4)); 62.7 (ОСН<sub>2</sub>); 68.4 (ОСН<sub>2</sub>); 69.7 (ОСН<sub>2</sub>); 99.6 (С(5)); 123.6; 124.5; 126.7, 148.8, 148.9 (С(6), С<sub>Het</sub>); 152.1 (С=О); 164.9 (С=О). Найдено, %: С 52.81; Н 5.13; N 9.31, S 10.77. C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.87; Н 5.12; N 9.49; S, 10.86.

**1,11-Диил-бис-(4-(2-тиенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат)-3,6,9-триоксаундекан (20в).** Выход 0.57 г (30%), т. пл. 96-97 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 701 (С-S); 1085 ( $\nu_{\text{as}}$ , -O-C<sub>Alk</sub>); 1222 (С-N); 1635 (-CO-NH); 1698 (С=О); 2948 (С-H, Het); 3109 (С-H, Het); 3230 (N-H). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.21 (с, 6 Н, 2СН<sub>3</sub>); 3.47 (м, 8 Н), 3.54-3.62 (м, 4 Н) и 4.11-4.13 (т, 4 Н,  $J = 4.7$  Гц,  $4\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 5.42 (д, 2 Н,  $^3J = 3.6$  Гц, 4,4'-СН); 6.91-6.93 (м, 4 Н, тиофен); 7.33-7.34 (м, 2 Н, тиофен); 7.91 (с, 2 Н, 2NH); 9.33 (с, 2 Н, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 17.7 (СН<sub>3</sub>); 49.3 (С(4)); 62.7 (ОСН<sub>2</sub>); 68.3 (ОСН<sub>2</sub>); 69.6-69.7 (д,  $J = 10.2$  Гц, ОСН<sub>2</sub>); 99.6 (С(5)); 123.5; 124.5; 126.6 148.8, 148.9 (С(6), С<sub>Het</sub>); 152.1 (С=О); 164.9 (С=О). Найдено, %: С 52.36; Н 5.44; N 8.67, S 9.98. C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>·1/2H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 52.24; Н 5.48; N 8.70; S 9.96.

**Методика получения дигидропиримидинтионсодержащих подандов 21а и 24.** Смесь 0.6 г (6 ммоль) бензальдегида, 1.37 г (18 ммоль) тиомочевины, 9 ммоль ПФК с 84% содержанием P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 5 мл ТГФ перемешивают в течение 1 ч при температуре 65 °С. К реакционной смеси добавляют 3 ммоль 3-оксобутаноилсодержащего поданда **15а** в 5 мл ТГФ и продолжают перемешивать в течение 22 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок промывают горячей водой (70 °С) для удаления тиомочевины. Маслянистый осадок обрабатывают кипящим ацетонитрилом, образовавшийся твердый осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и получают смесь двух диастереомеров (энантиомерной смеси *R,R/S,S* и *мезо*-формы). Оставшийся после обработки маслянистого осадка ацетонитрил, маточный раствор (EtOH) после перекристаллизации полиэфира **21а**, совместно упаривают, методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент MeCN) отделяют продукт **24**.

**1,5-Диил-бис-(4-фенил-6-метил-2-тион-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат)-3-оксапентан (21а).** Выход 0.82 г (48%), т. пл. 133-136 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 760, 1455, 1557 (Ar); 1091 (С=S); 1170 ( $\nu_{\text{as}}$ , -O-C<sub>Alk</sub>); 1275 (С-N); 1645 (-CO-NH); 1691 (С=О); 2992 (С<sub>Alk</sub>-H); 3184 (N-H). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.27 (с, 3 Н, СН<sub>3</sub>); 2.28 (с, 3 Н, СН<sub>3</sub>); 3.44-3.49 (м, 4 Н) и 3.98-4.08 (м, 4 Н,  $2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 5.17 (д, 2 Н,  $^3J = 3.7$  Гц, 4,4'-СН); 7.21-7.26 (м, 6 Н, HAr); 7.29-7.33 (м, 4 Н, HAr); 9.65 (уш. с., 2 Н, 2NH); 10.36 (с, 2 Н, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 17.2 (СН<sub>3</sub>); 53.8 (С(4)); 62.5

(OCH<sub>2</sub>); 68.4 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 99.1 (C(5)); 126.2; 127.2; 128.3; 144.8; 148.7 (C(6), CPh); 152.2 (C=O); 165.3 (C=O). Найдено, %: С 59.10; Н 5.69; N 9.61; S 11.24. C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.35; Н 5.34; N 9.89; S 11.32.

**[2-(2-Гидроксиэтокси)этил]-6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (24).** Выход 0.04 г (4%), т. пл. 70 °С (MeCN). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 760 (Ar); 1102 (C=S); 1177 ( $\nu_{as}$ , C-O-C); 1278 (C-N); 1455 (Ar); 1572 (Ar); 1690 (C=O); 2996 (C<sub>Alk</sub>-H); 3158 (N-H); 3445 (OH). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.29 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.37-3.39 (м, 2 H), 3.45-3.48 (м, 2 H), 3.51-3.59 (м, 2 H) и 4.05-4.14 (м, 2 H, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.59 (т, 1 H, J = 5.4 Гц, OH); 5.18 (д, 1 H, J = 3.7 Гц, 4-CH); 7.23-7.28 (м, 3 H, HPh); 7.33—7.36 (м, 2 H, HPh); 9.66 (уш. с, 1 H, NH); 10.36 (с, H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 17.1 (CH<sub>3</sub>); 53.8 (C-4); 60.1 (OCH<sub>2</sub>); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.1 (OCH<sub>2</sub>); 72.2 (OCH<sub>2</sub>); 100.6 (C-5); 126.6; 127.5; 128.5; 143.4; 145.2 (C-6, CPh), 165.0 (C=O); 174.4 (C=S). Найдено,  $m/z$ : 337.1218 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 337.1217.

**Общая методика получения дигидропиримидинтионсодержащих подандов 21б и 21в.** Смесь 0.6 г (6 ммоль) бензальдегида, 1.37 г (18 ммоль) тиомочевины, 9 ммоль ПФК с 84% содержанием P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 5 мл ТГФ перемешивают в течение 1 ч при температуре 65 °С. К реакционной смеси добавляют 3 ммоль 3-оксобутаноилсодержащего поданда **15б** или **15в** в 5 мл ТГФ и продолжают перемешивать в течение 22 ч. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок промывают горячей водой (70 °С) для удаления тиомочевины, очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента EtOAc, затирают гексаном, сушат на воздухе и получают смесь двух диастереомеров (энантиомерной смеси *R,R/S,S* и *мезо*-формы).

**1,8-Диил-бис-(4-фенил-6-метил-2-тион-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат)-3,6-диоксооктан (21б).** Выход 0.51 г (28%), т. пл. 80-82 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 761, 1457, 1567 (Ar); 1186 ( $\nu_{as}$ , -O-C<sub>Alk</sub>); 1277 (C-N); 1647 (-CO-NH); 1078 (C=S); 1697 (C=O); 2989 (C<sub>Alk</sub>-H); 3194 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.28 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.38 (м, 4 H), 3.45-3.54 (м, 4 H) и 4.01-4.10 (м, 4 H, 3OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5.18 (д, 2 H, <sup>3</sup>J = 3.6 Гц, 4,4'-CH); 7.22-7.34 (м, 10 H, HAr); 9.66 (уш. с, 2 H, 2NH); 10.36 (с, 2 H, 2NH), сигналы EtOAc: 1.17 (т, 2 H, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, CH<sub>3</sub>); 1.99 (с, 2 H, CH<sub>3</sub>); 4.03 (кв, 1.33 H, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 17.2 (CH<sub>3</sub>); 53.9 (C(4)); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.3 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 100.6 (C(5)); 126.3; 127.6; 128.5; 143.4 (C<sub>Ph</sub>); 145.3 (C(6)); 165.0 (C=O); 174.3 (C=S). Найдено, %: С 58.33; Н 5.95; N 8.26; S 9.31. C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>·2/3EtOAc. Вычислено, %: С 58.60; Н 5.92; N 8.36; S 9.57.

**1,11-Диил-бис-(4-фенил-6-метил-2-тион-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат)-3,6,9-триоксаундекан (21в).** Выход 0.71 г (36%), т. пл. 78-79 °С. ИК-спектр,

$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 760, 1456, 1561 (Ar); 1094 (C=S); 1175 ( $\nu_{\text{as}}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{\text{Alk}}$ ); 1276 (C-N); 1645 ( $-\text{CO}-\text{NH}$ ); 1692 (C=O); 2877 ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{H}$ ); 3184 (N-H). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.28 (с, 6 H,  $2\text{CH}_3$ ); 3.45 (м, 8 H), 3.49-3.58 (м, 4 H) и 4.04-4.13 (м, 4 H,  $4\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 5.18 (д, 2 H,  $^3J = 3.4$  Гц, 4,4'-CH); 7.22-7.27 (м, 6 H, HAr); 7.32-7.34 (м, 4 H, HAr); 9,67 (уш. с, 2 H, 2NH); 10.36 (с, 2 H, 2NH), сигналы EtOAc: 1.17 (т, 2.1 H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.99 (с, 2.1 H,  $\text{CH}_3$ ); 4.03 (кв, 1.4 H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 17.2 ( $\text{CH}_3$ ); 53.9 (C(4)); 62.9 ( $\text{OCH}_2$ ); 68.3 ( $\text{OCH}_2$ ); 69.6-69.7 (д,  $J = 12.4$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ); 100.6 (C(5)); 126.3; 127.6; 128.5; 143.4 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ); 145.3 (C(6)); 165.0 (C=O); 174.3 (C=S). Найдено, %: C 58.42; H 6.01; N 7.74; S 8.86.  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 0,7\text{EtOAc}$ . Вычислено, %: C 58.33; H 6.13; N 7.81; S 8.95.

**Получение дигидротетразоло[1,5-а]пиримидинсодержащих подандов 22б и 25.**

Смесь 1.0 г (3.1 ммоль) 3-оксобутаноилсодержащего поданда **15б**, 0.67 г (6.3 ммоль) бензальдегида, 0.97 г (9.5 ммоль) моногидрата 5-аминотетразола, 0.92 г (5.5 ммоль) ПФК с 84% содержанием  $\text{P}_2\text{O}_5$  в 10 мл ТГФ перемешивают в течение 22 ч при температуре 65 °С. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок промывают горячей водой. Маслянистый осадок растворяют при нагревании в ацетонитриле, образовавшийся после охлаждения твердый осадок мезо-формы **22б** отфильтровывают, промывают ацетонитрилом, сушат на воздухе. Маточный раствор упаривают, затем методом колоночной хроматографии (элюент MeCN– $\text{CHCl}_3$ –гексан (5:1:0.25)) отделяют продукт **25**.

**(RS,SR)-{[Этан-1,2-диилбис(окси)]бис(этан-2,1-диил)}-бис(5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоксилат) (22б).** Выход 0.19 г (10%), т. пл. 193-194 °С (MeCN). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 740 (Ar); 1098 ( $\nu_{\text{as}}$ , C-O-C); 1240 (C-N); 1223 (C-N); 1455 (Ar); 1575 (Ar); 1650 (C=C); 1693 (C=N); 1709 (C=O); 2960 ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{H}$ ); 3179 (N-H). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.45 (с, 6 H,  $2\text{CH}_3$ ); 3.41-3.47 (м, 6 H), 3.50-3.54 (м, 2 H) и 4.01-4.09 (м, 4 H,  $3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 6.61 (с, 2 H, 7,7'-CH); 7.27-7.35 (м, 10 H, 2NPh); 11.31 (уш. с, 2 H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 58.6 (C-7); 62.9 ( $\text{OCH}_2$ ); 68.1 ( $\text{OCH}_2$ ); 69.6 ( $\text{OCH}_2$ ); 97.5 (C-6); 126.9; 128.4; 128.6; 140.8; 146.9; 148.4 (C-3a,5, CPh), 164.5 (C=O). Найдено, %: C 57.32; H 5.07; N 22.37.  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 57.32; H 5.13; N 22.28.

**{2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этил}-5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат (25).** Выход 0.04 г (3%), желтое масло. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 755 (Ar); 1096 ( $\nu_{\text{as}}$ , C-O-C); 1280 (C-N); 1225 (C-N); 1456 (Ar); 1568 (Ar); 1646 (C=C); 1689 (C=N); 1709 (C=O); 2945 ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{H}$ ); 3176 (N-H); 3483 (OH). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.46 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 3.40-3.42 (м, 2 H), 3.44-3.54 (м, 8 H) и 4.04-4.06 (м, 2 H,  $3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.57 (т, 1 H,  $J = 5.4$  Гц, OH); 6.65 (с, 1 H, 7-CH); 7.28-7.36 (м, 5 H, NPh); 11.31 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 58.6

(C-7); 60.1 (OCH<sub>2</sub>); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.0 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 69.7 (OCH<sub>2</sub>); 72.2 (OCH<sub>2</sub>); 97.6 (C-6); 127.0; 128.4; 128.6; 140.7; 146.8; 148.4 (C-3a,5, CPh), 164.5 (C=O). Найдено, *m/z*: 396.1846 [M+Li]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>LiO<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 396.1854.

**Общая методика получения дигидротетразоло[1,5-а]пиримидинсодержащих подандов 22а,в.** Смесь 3 ммоль соответствующего 3-оксобутаноилсодержащего поданда **15а,б**, 0.64 г (6.0 ммоль) бензальдегида, 0.93 г (9.1 ммоль) моногидрата 5-аминотетразола, 0.89 г (5.3 ммоль) ПФК с 84% содержанием P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в 10 мл ТГФ перемешивают в течение 22 ч при температуре 65 °С. Далее растворитель отгоняют, полученный осадок промывают горячей водой. Маслянистый осадок растворяют при нагревании в ацетонитриле, образовавшийся твердый после охлаждения твердый осадок рацемата **22а** или диастереомерной смеси **22в** отфильтровывают, промывают ацетонитрилом, перекристаллизовывают из EtOH (для поданда **22а**), сушат на воздухе.

**(RR,SS)-[Оксибис(этан-2,1-диил)]бис(5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат) (22а).** Выход 0.28 г (16%), белый порошок, т. пл. 224-225 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 759 (Ar); 1095 ( $\nu_{\text{as}}$ , C-O-C); 1222 (C-N); 1279 (C-N); 1455 (Ar); 1563 (Ar); 1649 (C=C); 1705 (C=O); 2952 (C<sub>Alk</sub>-H); 3176 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.44 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.37-3.41 (м, 2 H), 3.43-3.48 (м, 2 H) и 3.97—4.05 (м, 4 H, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.64 (с, 2 H, 7,7'-CH); 7.25—7.33 (м, 10 H, 2HPh); 11.31 (уш. с, 2 H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 18.4 (CH<sub>3</sub>); 58.6 (C-7); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 67.9 (OCH<sub>2</sub>); 97.4 (C-6); 126.9; 128.4; 128.6; 140.7; 146.9; 148.4 (C-3a,5, CPh); 164.5 (C=O). Найдено, %: C 57.44; H 4.82; N 23.63. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 57.53; H 4.83; N 23.96.

**(RS,SR)- и (RR,SS)-(3,6,9-Триоксаундекан-1,11-диил)бис(5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоксилат) (22в).** Выход 0.19 г (9%), белый порошок, т. пл. 179-180 °С (MeCN). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 755 (Ar); 1094 ( $\nu_{\text{as}}$ , C-O-C); 1224 (C-N); 1279 (C-N); 1456 (Ar); 1566 (Ar); 1647 (C=C); 1706 (C=O); 2950 (C<sub>Alk</sub>-H); 3178 (N-H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 2.45 (с, 6 H, 2CH<sub>3</sub>); 3.43-3.46 (м, 6 H), 3.49-3.53 (м, 6 H) и 4.00-4.07 (м, 4 H, 4OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.63 (с, 2 H, 7,7'-CH); 7.27-7.35 (м, 10 H, 2HPh); 11.32 (уш. с, 2 H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.): 18.4 (CH<sub>3</sub>); 58.6 (C-7); 62.9 (OCH<sub>2</sub>); 68.1 (OCH<sub>2</sub>); 69.6 (OCH<sub>2</sub>); 69.7 (OCH<sub>2</sub>); 97.6 (C-6); 126.9; 128.4; 128.6; 140.8; 146.9; 148.5 (C-3a,5, CPh), 164.5 (C=O). Найдено, %: C 56.89; H 5.38; N 20.81. C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 57.14; H 5.39; N 20.82.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан общий метод синтеза СН-активных подандов путем взаимодействия бифункциональных ароматических или алифатических полиэфирсодержащих аминов, а также олигоэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном.
2. Установлены особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов - наличие полиэфирного фрагмента влияет на реакционную способность СН-активных групп, давая наряду с дизамещенными дигидропиримидиновыми подандами вещества с различными терминальными группами - дигидропиримидиновой и гидроксильной;
  - введение полиэфирного фрагмента в дигидропиримидинон **17** или дигидропиримидинтион **28** приводит к появлению заметной туберкулостатической активности, которая зависит от длины полиэфирного фрагмента;
  - иммобилизация ПФК на поверхности наноразмерных оксидов TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> приводит к повышению хемоселективности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов с концевыми ацетоацетамидными группами, причем выходы целевых дигидропиримидиновых подандов увеличиваются более чем в 2 раза;
3. Асимметрический синтез поданда **21a** в присутствии 4-гидрокси-*L*-пролина приводит к значениям *ee* - 20%, в то время как при использовании в качестве хирального индуктора поданда с остатками 4-гидрокси-*L*-пролина значения *ee* уменьшаются в два раза.
4. Дигидропиримидинтионсодержащий поданд с коротким спейсером **21a** рекомендован в качестве соединения-кандидата для исследования терапевтического эффекта при лечении зараженных животных специалистами Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** автор видит в развитии методов синтеза дигидропиримидинсодержащих подандов, в том числе энантиомерночистых, которые могут представить интерес в качестве биологически активных соединений, а также хиральных индукторов органических реакций. Отдельный интерес представляет разработка новых методов синтеза разноразмещенных подандов, которые могут быть использованы для создания гетеродимерных структур, содержащих две различные фармакофорные группы (*twin drugs*) и имеющих транспортный полиэфирный фрагмент в молекуле.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|               |   |
|---------------|---|
| <i>Ee</i>     | Энантиомерный избыток   |
| <i>De</i>     | Диастереомерный избыток   |
| МЛУ           | Множественная лекарственная устойчивость                                |
| ДМСО          | Диметилсульфоксид   |
| ДМФА          | Диметилформаид  |
| NCS           | N-Хлорсуксинимид  |
| DMAP          | 4-Диметиламинопиридин   |
| DME           | Диметоксиэтан   |
| РМВ           | 4-Метоксибензил   |
| Нр            | Нафтил  |
| ТЕВА          | Бензилтриэтиламмонийхлорид  |
| <i>m</i> CPBA | Мета-хлорнадбензойная кислота   |
| Py            | Пиридин   |
| TREN          | Трис(2-аминоэтил)амин   |
| DCC           | 1,3-Дициклогексилкарбодимид   |
| CuAAC         | Азид алкиновое циклоприсоединение с использованием медного катализатора |
| ВМВС          | Внутримолекулярные водородные связи                                     |
| ММВС          | Межмолекулярные водородные связи  |
| ИК            | Инфракрасная спектроскопия  |
| ЯМР           | Ядерно-магнитный резонанс   |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афонькина, Е.С. Влияние структурных характеристик ингибиторов дигидрофолатредуктазы на их метаболические свойства / Е. С. Афонькина, Н. Н. Палько, Г. А. Матвеев, Н. А. Тореева, В. А. Потемкин, М. А. Гришина // Журнал структурной химии. - 2012. - № 2. - С 382-389.
2. Переяславская, Е.С. Теоретическое исследование туберкулоостатической активности соединений дигидропиримидинового ряда / Е. С. Переяславская, В. А. Потемкин, Е. В. Барташевич, М. А. Гришина, Г. Л. Русинов, О. В. Федорова, М. С. Жидовинова, И. Г. Овчинникова // Хим.-фарм. журнал. - 2008. - № 11. - С 18-21.
3. Зефирова, О. Н. Медицинская химия (medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов / О. Н. Зефирова, Н. С. Зефиров // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. - 2000. - № 2. - С 103-108.
4. Klein, E. New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5 / E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D. A. Skoufias, F. Kozielskib, L. Lebeau // Bioorg. Med. Chem. - 2007. - Vol. 15. - P. 6474-6488. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.06.016.
5. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, – 2007. – 462 с.
6. Вдовина, С. В. Новые возможности классической реакции Биджинелли / С. В. Вдовина, В. А. Мамедов // Успехи химии. - 2008. - № 12. – С. 1091-1128.
7. Ashram, M. Synthesis, metal ion complexation and antibacterial activities of some thiapodands with lipophilic amide and ester end groups / M. Ashram, S. Mizyed, W. Zereini, A. M. Rawashdeh // Journal of Sulfur Chemistry. – 2012. – V. 33. – P. 561–571.
8. Eshghi, H. Design and synthesis of a novel bis-benzimidazolyl podand as a responsive chemosensors for anions / H. Eshghi, M. Rahimizadeh, N. Noroozi-Shad, H. Sabet-Sarvestani // Org. Chem. Res. – 2015. – V. 1. – I. 1. – P. 6–11.
9. Fernández-Lodeiro, J. Steady-state and time-resolved investigations on pyrene-based chemosensors / J. Fernández-Lodeiro, C. Nunez, C. S. Castro, E. Bertolo, J. S. S. Melo, J. L. Capelo, C. Lodeiro. // Inorg. Chem. - 2013. - Vol. 52.- P. 121-129.
10. Yagi, S. Colorimetric sensing of metal ions by bis(spiropyran) podands: Towards naked-eye detection of alkaline earth metal ions / S. Yagi, S. Nakamura, D. Watanabe, H. Nakazumi // Dyes and Pigments. – 2009. – V. 80. – P. 98–105.

11. Kokubo, K. Supramolecular triplet photosensitizer. Effects of the cation binding mode on *E-Z* isomerization of 1,2-dichloroethylene / K. Kokubo, K. Kitasaka, T. Oshima // *Org. Lett.* - 2006. - Vol. 8. - P. 1597–1600. DOI: 10.1021/ol060198d.
12. Javaherian, M. A dicationic, podand-like, ionic liquid water system accelerated copper-catalyzed azide-alkyne click reaction / M. Javaherian, F. Kazemi, M. Ghaemi // *Chinese Chemical Letters.* – 2014. – V. 25. – P. 1643–1647. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.09.005.
13. Fedorova, O. V. 4-Hydroxyproline containing podands: new chiral catalysts of the asymmetric biginelli reaction / O. V. Fedorova, Yu. A. Titova, I. G. Ovchinnikova, G. L. Rusinov, V. N. Charushin // *Mendeleev Communications.* – 2018. – V. 28. – P. 357-358. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.07.004.
14. Ouyang, G-H. Podand-based dimeric chromium(III)–salen complex for asymmetric reny reaction: cooperative catalysis promoted by complexation of alkali metal ions / G-H. Ouyang, Y-M. He, Q-H. Fan // *Chem. Eur. J.* - 2014. - Vol. 20. - P. 16454-16457. DOI: 10.1002/chem.201404605.
15. Doler, B. M. Molecular recognition: receptors for cationic guests; in comprehensive supramolecular chemistry / B. M. Doler. – New York: Pergamon Press, 1996. – V. 1. – P. 267-313.
16. Swinburne, A. N. Podands / A. N. Swinburne, J. W. Steed // *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials.* John Wiley & Sons – 2015. – P. 1–44.
17. Vögtle, F. Host-guest complex chemistry: Macrocycles. Synthesis, Structure, Applications / F. Vögtle, E. Weber. – Heidelberg: Springer Verl., 1985. – 511 p.
18. Овчинникова, И. Г. Синтез и антибактериальная активность N-алкилпиридиниевых подандов / И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, М. Н. Зуева, Г. Г. Мордовской // *Хим.-фарм. журнал.* - 2003. - № 11. – С. 17-19.
19. Валеева, Ф. Г. Каталитический эффект супрамолекулярной системы на основе катионного ПАВ и моноподандов в реакции нуклеофильного замещения эфиров кислот фосфора / Ф. Г. Валеева, А. В. Захаров, М. А. Воронин, Л. Я. Захарова, Л. А. Кудрявцева, О. Г. Исайкина, А. А. Калинин, В. А. Мамедов // *Изв. АН, сер. Хим.* - 2004. - № 7. - С. 1504-1511.
20. Мамедов, В. А. 3-Индолизин-2-илхиноксалины и моноподанды на их основе / В. А. Мамедов, А. А. Калинин, В. В. Янилкин, А. Т. Губайдуллин, Ш. К. Латыпов, А. А. Баландина, О. Г. Исайкина, А. В. Торопчина, Н. В. Настапова, Н. А. Игламова, И. А. Литвинов // *Изв. АН сер. хим.* - 2005. - № 11. - С. 2534-2542.

21. Калинин, А. А. Реакция 3-алканоилхиноксалин-2-онов с  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в ДМСО – новый метод синтеза пирролов / А. А. Калинин, В. А. Мамедов // *XTC* - 2014. - № 2. - С. 219-227.
22. Mamedov, V. A. Iodine–sodium acetate ( $\text{I}_2\text{--NaOAc}$ ) mediated oxidative dimerization of indolizines: an efficient method for the synthesis of biindolizines / V. A. Mamedov, A. A. Kalinin, A. I. Samigullina, E. V. Mironova, D. B. Krivolapov, A. T. Gubaidullin, I. K. Rizvanov // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54. – P. 3348–3352. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.04.052
23. Мамедов, В. А. Синтез, строение и электрохимические свойства 2<sup>1</sup>,3<sup>1</sup>-дифенил-1<sup>2</sup>,4<sup>2</sup>-диоксо-7,10,13-триокса-1,4(3,1)-дихиноксалина-2(2,3),3(3,2)-дииндолизнациклопентадекана / В. А. Мамедов, А. А. Калинин, В. В. Янилкин, Н. В. Настапова, В. И. Морозов, А. А. Баландина, А. Т. Губайдуллин, О. Г. Исайкина, А. В. Чернова, Ш. К. Латыпов, И. А. Литвинов // *Изв. АН сер. хим.*- 2007. - № 10. - С. 1991-2003.
24. Eshghi, H. Synthesis of new indolyl crown ethers catalyzed with ferric hydrogensulfate / H. Eshghi, M. Rahimizadeh, Z. Bakhtiarpoor, M. Pordel // *Chinese Chemical Letters*. – 2012. – V. 23. – I. 1. – P. 673–676. DOI: 10.1016/j.cclet.2012.04.006.
25. Понкратов, Д. О. Полимерные ионные жидкости: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.06 / Понкратов Денис Олегович. – Москва, 2014. – 196 с.
26. Arunkumar, E. Selective calcium ion sensing with a bichromophoric squaraine foldamer / E. Arunkumar, A. Ajayaghosh, J. Daub // *J. Am. Chem. Soc.* - 2005. - Vol. 127. - P. 3156-3164. DOI: 10.1021/ja045760e.
27. Ajayaghosh, A. <sup>1</sup>H NMR spectral evidence for a specific host-guest complexation induced charge localization in squaraine dyes / A. Ajayaghosh, E. Arunkumar // *Org. Lett.* - 2005. - Vol. 7. - P. 3135–3138. DOI: 10.1021/ol050612u.
28. Arunkumar, E. A Controlled supramolecular approach toward cation-specific chemosensors: alkaline earth metal ion-driven exciton signaling in squaraine tethered podands / E. Arunkumar, P. Chithra, A. Ajayaghosh // *J. Am. Chem. Soc.* - 2004. - Vol. 126. - P. 6590-6598. DOI: 10.1021/ja0393776.
29. Arunkumar, E. Proton controlled intramolecular photoinduced electron transfer (PET) in podand linked squaraine–aniline dyads / E. Arunkumar, A. Ajayaghosh // *Chem. Commun.* - 2005. - P. 599-601. DOI: 10.1039/B412913J.
30. Tuncer, H. The Synthesis of chromophore ended glycoles, Part IV. Bis-coumarin derivatives ended polyglycols / H. Tuncer, C. Erk // *J. Heterocyclic Chem.* - 2006. - Vol. 43. - P. 1135-1139. DOI: 10.1002/jhet.5570430501.

31. Lorcy, D. Vinylogous tetrathiafulvalene based podands: complexation interferences on the molecular movements triggered by electron transfer / D. Lorcy, M. Guerro, J-F. Bergamini, P. Hapiot // *J. Phys. Chem. B.* - 2013. - Vol. 117. - P. 5188–5194. DOI: 10.1021/jp401537a.
32. Pigge, F. C. Modular synthesis of triaroylbenzene-derived crownphanes / F. C. Pigge, F. Ghasedi, A. V. Schmitt, M. K. Dighe, N. P. Rath // *Tetrahedron.* - 2005. - Vol. 61. - P. 5363–5371. DOI: 10.1016/j.tet.2005.03.072.
33. Aspinall, H.C. Modular chiral polyether podands and their lanthanide complexes / H. C. Aspinall, N. Greeves, E. G. McIve // *Tetrahedron.* - 2003.- Vol. 59. - P. 10453-10463. DOI: 10.1016/j.tet.2003.06.008.
34. Tuncer, H. The synthesis and the cationic fluorescence role of glycols with aromatic end groups, part III / H. Tuncer, C. Erk // *J. Incl. Phenom. Macro.* - 2003. - Vol. 45. - P. 271-274. DOI: 10.1023/A:1024507615241.
35. Lyskawa, J. Tetrathiafulvalene-based podands for Pb<sup>2+</sup> recognition / J. Lyskawa, F. Le Derf, E. Levillain, M. Mazari, M. Sallé // *Eur. J. Org. Chem.* - 2006. - Vol. 2006. -P. 2322–2328. DOI: 10.1002/ejoc.200500788.
36. Tsvirko, M. Fluorescent properties of some transition metals complexes with the new podand containing hydrazide groups / M. Tsvirko, S. Meshkova, I. Chebotarska, G. Kiriak, V. Gorodnyuk // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2007. – V. 79. – 012027.
37. Сафиулина, А. М. Фосфорилсодержащие кислотные поданды как экстрагенты для извлечения f-элементов Сообщение 2. Синтез и сопоставление подандов, различающихся строением концевых групп / А. М. Сафиулина, А. Г. Матвеева, Д. В. Иванец, Е. М. Кудрявцев, В. Е. Баулин, А. Ю. Цивадзе // *Изв. АН сер. хим.*- 2015. - № 1. - С. 169-175.
38. Тимофеева, Г. И. Фосфорилсодержащие кислотные поданды как экстрагенты для извлечения f-элементов. Сообщение 3. Зависимость степени ассоциации подандов от природы заместителей и концентрации в водно-метанольных растворах / Г. И. Тимофеева, А. Г. Матвеева, А. М. Сафиулина, Д. В. Иванец, Е. М. Кудрявцев, В. Е. Баулин, А. Ю. Цивадзе // *Изв. АН сер. хим.*- 2015. - № 1. - С. 224-227.
39. Баулин, В. Е. Кислотные фосфорилподанды как компоненты экстракционно-хроматографического материала для селективного выделения прометея-147 / В. Е. Баулин, И. П. Калашникова, О. В. Коваленко, Д. В. Баулин, А. Н. Усолкин, А. Ю. Цивадзе // *Физикохимия поверхности и защита материалов* - 2016. – Т. 52. - № 6. - С. 604-612.
40. Иванова, И. С. Синтез 2-(дифенилфосфорил)фениловых эфиров этиленгликолей и строение комплексов Na и K на их основе / И. С. Иванова, И. Н. Полякова, В. Е.

- Баулин, Е. Н. Пятова, Е. С. Криворотько, А. Ю. Цивадзе // Журнал общей химии - 2016. – Т. 86. – № 4. - С. 679-689.
41. Баулин, В. Е. Модифицированные методы синтеза 1,8-бис[2-(дифенил-фосфорил)фенокси]-3,6-диоксаоктана (L). Кристаллическая структура и колебательные спектры  $[\text{LiL}]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_4$  / В. Е. Баулин, И. С. Иванова, И. Н. Полякова, Е. Н. Пятова, Е. С. Криворотько, А. Ю. Цивадзе // Журнал общей химии - 2015. – Т. 85. – № 4. - С. 659-665.
  42. Collado, D. Bis(isoquinoline N-oxide) pincers as a new type of metal cation dual channel fluorosensor / D. Collado, E. Perez-Inestrosa, R. Suau, J.-P. Desvergne, H. Bouas-Laurent // *Org. Lett.* - 2002. - Vol.4. - № 5. - P. 855-858. DOI: 10.1021/ol025568m.
  43. Singh, S. Comparative study of lead(II) selective poly(vinyl chloride) membrane electrodes based on podand derivatives as ionophores / S. Singh, G. Rani, G. Singh, H. Agarwal // *Electroanalysis* – 2013. – V. 25. – I. 2. – P. 475–485. DOI: 10.1002/elan.201200404
  44. Zhao, Y. Synthesis and infrared and fluorescent properties of rare earth complexes with a new aryl amide podand / Y. Zhao, Y. Tang, W.-S. Liu, N. Tang, M.-Y. Tan // *Spectrochimica Acta Part A* – 2006. – V. 65. – P. 372–377. DOI: 10.1016/j.saa.2005.11.013.
  45. Liu, Y. Selective binding and inverse fluorescent behavior of magnesium ion by podand possessing Plural Imidazo[4,5-f]-1,10-phenanthroline Groups and Its Ru(II) Complex / Y. Liu, Z.-Y. Duan, H.-Y. Zhang, X.-L. Jiang, J.-R. Han // *J. Org. Chem.* - 2005. – Vol. 70. - P. 1450-1455.
  46. Vida, Y. Intramolecular Cannizzaro desymmetrization of tetraethylene glycol assisted by a cation binding template / Y. Vida, E. Perez-Inestrosa, R. Suau // *Tetrahedron Lett.* - 2005. - Vol. 46. - P. 1575–1577. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.11.093.
  47. Kim, J. S. Ratiometric determination of  $\text{Hg}^{2+}$  ions based on simple molecular motifs of pyrene and dioxaoctanediamide / J. S. Kim, M. G. Choi, K. C. Song, K. T. No, S. Ahn, S.-K. Chang // *Org. Lett.* - 2007. - Vol. 9. - P. 1129–1132. DOI: 10.1021/ol070143r.
  48. Ashokkumar, P. Specific  $\text{Ca}^{2+}$  fluorescent sensor: Signaling by conformationally induced PET suppression in a bichromophoric acridinedione / P. Ashokkumar, V. T. Ramakrishnan, P. Ramamurthy // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 5941–5947. DOI: 10.1002/ejoc.200900570.
  49. Федорова, О. В. Синтез и туберкулоостатическая активность подандов с фторхинолоновым фрагментом / О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, Г. Г. Мордовской, М. Н. Зуева, М. А. Кравченко, И. Г. Овчинникова, О. Н. Чупахин // *Хим.-фарм. журнал.* - 1997. - № 7. – С. 21-23.

50. Никитина, Т. В. Поданды на основе 1,2,4-триазина / Т. В. Никитина, Д. Н. Кожевников, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин // Вестник УГТУ-УПИ, серия химическая. - 2003. – С. 79-81.
51. Русинов, Г. Л. Синтез и координационные свойства замещенных 1,2-дигидропиразин-арилиминов / Г. Л. Русинов, П. А. Слепухин, О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, В. Н. Чарушин // Тезисы докладов XXI Международной Чугаевской конференции по координационной химии. 2003. Киев, с. 351-352.
52. Valderrama, J.A. Studies on quinones. Part 43: Synthesis and cytotoxic evaluation of polyoxyethylene-containing 1,4-naphthoquinones / J. A. Valderrama, V. Leiva, J. A. Rodri'guez, C. Theoduloz, G. Schmeda-Hirshmann // Bioorg. Med. Chem. - 2008. - Vol. 16. - P. 3687-3693. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.02.018.
53. Kobuke, Y. Positive cooperativity in cation binding by novel polyether bis(6-diketone) hosts / Y. Kobuke, Y. Satoh // J. Am. Chem. Soc. - 1992. - Vol. 114.- P. 789-790. DOI: 10.1021/ja00028a072.
54. Nabeshima, T. Artificial allosteric ionophores: regulation of ion recognition of polyethers bearing bipyridine moieties by copper (I) / T. Nabeshima, T. Inada, N. Furukawa, T. Hosoya, Y. Yano // Inorg. Chem. - 1993. - Vol. 32. - P. 1407-1416. DOI: 10.1021/ic00060a015.
55. Liu, Y. Synthesis, characterization and properties of novel amide derivatives based open-chain crown ether and their Tb (III) complexes / Y. Liu, W. He, Z. Yang, Y. Chen, X. Wang, D. Guo // Journal of Luminescence. – 2015. – V. 160. – P. 35–42. DOI: 10.1016/j.jlumin.2014.10.071.
56. Liu, Y. Synthesis and fluorescent properties of europium complexes with amide-type podand ligands of methyl salicylate / Y. Liu, W. He, Z. Yang, Y. Chen, X. Wang, L. Shi, D. Guo // Res Chem Intermed. – 2016. – V. 42. – P. 425–438. DOI: 10.1007/s11164-015-2028-z.
57. Wcisło, A. Polyether precursors of molecular recognition systems based on the 9,10-anthraquinone moiety / A. Wcisło, A. Cirocka, D. Zarzeczanska, P. Niedziałkowski, S. Nakonieczna, T. Ossowski // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy – 2015. – V. 137. – P. 979–986. DOI: 10.1016/j.saa.2014.09.011.
58. Samoshin, V. V. *Trans*-2-Aminocyclohexanols as pH-triggered molecular switches / V. V. Samoshin, B. Brazdova, V. A. Chertkov, D. E. Gremyachinskiy, A. K. Shestakova, E. K. Dobretsova, L. P. Vatlina, J. Yuan, H.-J. Schneider // ARKIVOC. - 2005. – V. iv. - P. 129-141. DOI: 10.3998/ark.5550190.0006.410.
59. Mized, S. Synthesis and metal ion complexation of acyclic Schiff base podands with lipophilic amide and ester end groups / S. Mized, M. Ashram // J Incl Phenom Macrocycl Chem. – 2011. – V. 70. – P. 135–142. DOI: 10.1007/s10847-010-9878-1

60. Чупахин, О. Н. Новые 1,2,4-триазинсодержащие поданды: синтез и свойства / О. Н. Чупахин, Г. Л. Русинов, Н. А. Ицксон, Д. Г. Береснев, О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова // Изв. АН, сер. Хим.- 2004. - №10.- С. 2210-2215.
61. Itsikson, N. A. Acid-promoted direct C-C coupling of 1,3-diazines and 1,2,4-triazines with aryl-containing macrocyclic compounds and their open-chain analogues / N. A. Itsikson, D. G. Beresnev, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin // ARKIVOC. - 2004. - Vol. 12. - P. 6-13. DOI: 10.3998/ark.5550190.0005.c02.
62. Elshani, S. Highly selective Ba<sup>2+</sup> separations with acyclic, lipophilic di-[N-(X)sulfonyl carbamoyl] polyethers / S. Elshani, S. Chun, B. Amiri-Eliasi, R. A. Bartsch // Chem. Commun. – 2005. - P. 279-281. DOI: 10.1039/B411417E.
63. Fernández-Lodeiro, J. Novel emissive podands based on 8-OH-quinoline: Synthesis, fluorescence materials, DFT and complexation studies / J. Fernández-Lodeiro, C. Núñez, O. N. Faza, J. L. Capelo, C. Lodeiro, J. S. Seixas de Melo, C. S. López // Inorg. Chim. Acta. - 2012. - Vol. 381. - P. 218–228. DOI: 10.1016/j.ica.2011.09.018.
64. Anh, L. T. Novel podands containing *N*-aryltiosemicarbazide moiety / L. T. Anh, D. T. Nhung, L. A. Tuyet, T. T. T. Van, T. H. Hieu, N. V. Tuyen, N. T. T. Phuong, A. T. Soldatenkov, V. E. Kotsuba, D. T. T. Anh // Macroheterocycles. – 2017. – V. 10. – I. 2. – P. 243–246. DOI: 10.6060/mhc1702891.
65. Khalil, N. S. A. M. Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21-28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxaazathia crown compounds with potential antimicrobial activity / N. S. A. M. Khalil // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 5265–5277. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.046.
66. Yıldız, M. Synthesis and spectral, antimicrobial, anion sensing, and DNA binding properties of Schiff base podands and their metal complexes / M. Yıldız, E. Tan, N. Demir, N. Yıldırım, H. Ünver, A. Kiraz, B. Mestav // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – V. 85. – P. 2149–2162. DOI: 10.1134/S1070363215090200.
67. Fedorova, O.V. Tetrazine podands as new amino acids receptors / O.V. Fedorova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova // Book of Abstracts of the First World Congress on Synthetic Receptors «Synthetic Receptors – 2003». 2003, Lisbon, Portugal, P. 2.56.
68. Попова, В.А. Синтез и свойства подандов с 4-антипирил-иминометиновыми группами / В. А. Попова, А. Ю. Цивадзе, И. В. Подгорная, Е. Н. Пятова, А. В. Копытин, Л. В. Еганова // Изв. АН, сер. Хим.- 1990. - №9. - С. 2099-2102.
69. Чижов, Д. Л. Бис(ацетиларил)поданды в синтезе фторсодержащих бис(β-дикетонов), связанных полиэфирным / Д. Л. Чижов, П. А. Слепухин, И. Г. Овчинникова, О. В.

- Федорова, Г. Л. Русинов, В. И. Филякова, В. Н. Чарушин // Изв. АН, сер. Хим.- 2010. - № 11. - С. 2068-2071.
70. Hayashita, T. Lead ion selective signal amplification by a supramolecular podand fluoroionophore/surfactant complex sensor in water / T. Hayashita, D. Qing, R. A. Bartsh, S. Elshani, R. E. Hanes, N. Teramae // *Supramolecular Chemistry* - 2005. – V. 17. - P. 141-146. DOI: 10.1080/10610270412331328899.
71. Minagawa, M. Design of a podand fluoroionophore and its recognition function for lead ion / M. Minagawa, T. Hayashita, D. Qing, R. Bartsh, N. Teramae // *Bunzeki Kagaku* - 2002. – V. 51. - P. 681-687. DOI: 10.2116/bunsekikagaku.51.681.
72. Werner, E. 1,2-Hydroхуридонате/terephthalamide complexes of gadolinium(III): Synthesis, stability, relaxivity, and water exchange properties / E. Werner, J. Kozhukh, M. Botta, E. G. Moore, S. Avedano, S. Alme, K. Raymond // *Inorg. Chem.* - 2009. - Vol. 48.- P. 277-286. DOI: 10.1021/ic801730u.
73. Ni, Ch. Uranyl sequestration: synthesis and structural characterization of uranyl complexes with a tetradentate methylterephthalamide ligand / Ch. Ni, D. Shuh, K. N. Raymond, T. Hosoya, Y. Yano // *Chem. Commun* - 2011. - Vol. 47. - P. 6392-6394. DOI: 10.1039/C1CC11329A.
74. Громов, С. П. Новая методология синтеза бензоазакраун-соединений трансформацией макроцикла бензокраун-эфиров / С. П. Громов, С. Н. Дмитриева, А. И. Ведерников, М. В. Чуракова // Изв. АН, сер. Хим.- 2004. - № 7. - С. 1362-1372.
75. Дмитриева, С. Н. Нитропроизводные N-алкилбензоаза-15-краун-5-эфиров: синтез, строение и комплексообразование с катионами металлов и аммония / С. Н. Дмитриева, М. В. Чуракова, Н. А. Курчавов, А. И. Ведерников, Л. Г. Кузьмина, А. Я. Фрейдзон, А. А. Багатурьянц, Ю. А. Стреленко, Дж. А. К. Ховард, С. П. Громов // Изв. АН сер. хим.- 2010. - № 6. - С. 1167-1181.
76. Федорова, О. В. Синтез и туберкулостатическая активность пирролил- и пиразолинилсодержащих подандов / О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, М. А. Кравченко, С. Н. Скорняков, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // *Химия гетероциклических соединений.* - 2014. - № 7. – С. 1027-1039.
77. Овчинникова, И. Г. Особенности гетероциклизации халконо-подандов с 3-амино-1,2,4-триазолом / И. Г. Овчинникова, М. С. Валова, Е. Г. Маточкина, М. И. Кодесс, А. А. Тумашов, П. А. Слепухин, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин // Изв. АН, сер. Хим.- 2011. - № 5. - С. 941-950.

78. Валова, М. С. Синтез производных оксоциклогексенкарбоновых кислот и их подандов в условиях гетерогенного катализа / М. С. Валова, О. В. Корякова, И. Н. Ганебных, А. Н. Мурашкевич, О. В. Федорова // Журн. орган. химии. - 2014. - № 10. - С. 1448-1455.
79. Филякова, В. И. Синтез подандов, модифицированных фрагментами тиосемикарбазида и фторалкилсодержащего гидроксипиразина / В. И. Филякова, П. А. Слепухин, Н. С. Болтачева, Е. Б. Летова, В. Н. Чарушин // Журнал общей химии - 2017. - № 5. - С. 766-771.
80. Зубарев, В. Ю. Полиядерные разветвленные тетразольные системы. 2. Новые 2-(тетразол-5-ил)этильные поданды и их NH-кислотность / В. Ю. Зубарев, Е. В. Безклубная, А. К. Пяртман, Р. Е. Трифонов, В. А. Островский // ХГС - 2003. - № 10. - С. 1496-1505.
81. Pazik, A. Synthesis and spectroscopic properties of new bis-tetrazoles / A. Pazik, A. Skwierawska // Incl Phenom Macrocycl Chem – 2013. – V. 77. – P. 83–94. DOI: 10.1007/s10847-012-0219-4.
82. Шкляев, Ю. В. Синтез подандов ряда 3,4-дигидроизохинолина / Ю. В. Шкляев, Т. С. Вшивкова, М. В. Дмитриев, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова // Журн. орган. химии. – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 387-391.
83. Zhidovinova, M. S. Multicomponent sonochemical synthesis of podands / M. S. Zhidovinova, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova // Mol. Divers. - 2003. - Vol. 6. - P. 323-326. DOI: 10.1023/B:MODI.0000006915.32225.3a
84. Потемкин, В. А. Теоретическое исследование противотуберкулезной активности мембранотропных подандов / В. А. Потемкин, М. А. Гришина, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, И. Г. Овчинникова, Р. И. Ишметова // Хим.-фарм. журнал. - 2003. - Т. 37. - № 9. – С. 17-21.
85. Афонькина, Е. С. Теоретическое исследование электронных и структурных особенностей фрагментов ингибиторов дигидрофолатредуктазы / Е. С. Афонькина, Е. С. Переяславская, В. А. Потемкин, М. А. Гришина, Г. Л. Русинов, О. В. Федорова // Журнал структурной химии. - 2009. - № 5. - С 1021-1026.
86. Гейн, В. Л. Синтез подандов, функционализированных фрагментами 2-оксо(тиоксо)1,2,3,4-тетрагидропиримидина и 4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидина / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, М. В. Дмитриев, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова // Журн. орган. химии. – 2017. – Т. 53. – № 7. – С. 1077-1079.
87. Xue, S. H. Multicomponent combinatorial polymerization via the Biginelli reaction / S H. Xue, Y. Zhao, H. Wu, Z. Wang, B. Yang, Y. Weia, Z. Wang, L. Tao // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – V. 138. – P. 8690–8693. DOI: 10.1021/jacs.6b04425.

88. Zhao, Y. From drug to adhesive: a new application of poly(dihydropyrimidin-2(1*H*)-one)s *via* the Biginelli polycondensation / Y. Zhao, Y. Yu, Y. Zhang, X. Wang, B. Yang, Y. Zhang, Q. Zhang, C. Fu, Y. Wei, L. Tao // *Polym. Chem.* – 2015. – Vol. 6. – P. 4940–4945. DOI: 10.1039/C5PY00684H.
89. Zhao, Y. Postpolymerization modification of poly(dihydropyrimidin- 2(1*H*)-thione)s *via* the thiourea–haloalkane reaction to prepare functional polymers / Y. Zhao, H. Wu, Y. Zhang, X. Wang, B. Yang, Q. Zhang, X. Ren, C. Fu, Y. Wei, Z. Wang, Y. Wang, L. Tao // *ACS Macro Lett.* – 2015. – Vol. 4. – P. 843–847. DOI: 10.1021/acsmacrolett.5b00428.
90. Hauser, C. R. Reactions of  $\beta$ -keto esters with aromatic amines: Syntheses of 2- and 4-hydroxyquinoline derivatives / C. R. Hauser, G. A. Reynolds // *J. Am. Chem. Soc.* - 1948. - Vol. 70(7). - P. 2402-2404. DOI: 10.1021/ja01187a025.
91. Ямашкин, С. А. Реакции ацетоуксусного эфира с арил- и гетериламинами / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // *ХТС.* - 1997. - № 5. - С. 579-597.
92. Prashantha Kumar, B. R. Synthesis of novel Hantzsch dihydropyridines and Biginelli dihydropyrimidines of biological interest: a 3D-QSAR study on their cytotoxicity / B. R. Prashantha Kumar, P. Masih, E. Karthikeyan, A. Bansal, S. Pottekad Vijayan // *Med Chem Res.* - 2010.- Vol. 19. - P. 344-363. DOI: 10.1007/s00044-009-9195-7.
93. Krishna Yadlapalli, R. Synthesis and *in vitro* anticancer and antitubercular activity of diarylpyrazole ligated dihydropyrimidines possessing lipophilic carbamoyl group / R. Krishna Yadlapalli, O. P. Chourasia, K. Vemuri, M. Sritharan, R. Sridhar Perali // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012. - Vol. 22. - P. 2708–2711. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.02.101.
94. Chakraborty, K. Synthesis and characterization of *N*-acylaniline derivatives as potential chemical hybridizing agents (CHAs) for wheat (*Triticum aestivum* L.) / K. Chakraborty, C. Devakumar // *J. Agric. Food Chem.* - 2006. - Vol. 54. - P. 6800-6808. DOI: 10.1021/jf061390x.
95. Feng, Q. Vinyl polymerizations of norbornene catalyzed by nickel complexes with acetoacetamide ligands / Q. Feng, D. Chen, D. Feng, L. Jiao, Z. Peng, L. Pei. // *Appl. Organometal. Chem.* - 2014. - Vol. 28. - P. 32-37. DOI: 10.1002/aoc.3067.
96. Branch, S. J. (Distillers Co., Ltd.) US. Patent 3 121 743, 1964; *Chem. Abstr.* 1964, 61, 4279.
97. Luczak, J.; Budzisz, T.; Krach H.; Raczynska, E. Pol. Patent 90 804, 94 218, 1977; *Chem. Abstr.* 1979, 90, 103675m.
98. Chowdhury, F. A. A facile synthesis of *N,N'*-oligomethylenebis(4,5-dihydrofuran-3-carboxamide)s using manganese(III)-based radical cyclization of *N,N'*-oligomethylenebis(3-oxobutanamide)s with 1,1-diarylethenes / F.A. Chowdhury, H. Nishino // *J. Heterocyclic Chem.* - 2005. - Vol. 42. - P. 1337-1344. DOI: 10.1002/jhet.5570420713.

99. Carroll, M. F. The reactions of diketene with ketones / M. F. Carroll, A. R. Bader. // J. Am. Chem. Soc. - 1952. - Vol. 74. - P. 6305-6305. DOI: 10.1021/ja01144a530.
100. Clemens, R. J. Acetoacetylation with 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one: a convenient alternative to diketene / R. J. Clemens, J. A. Hyatt. // J. Org. Chem. - 1985. - Vol. 50. - P. 2431-2435. DOI: 10.1021/jo00214a006.
101. D'Annibale, A. Reaction of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one with imines: an easy route to enamides / A. D'Annibale, A. Pesce, S. Resta, C. Trogolo // *Tetrahedron Letters*. - 1996. - Vol. 37. - P. 7429-7432. DOI: 10.1016/0040-4039(96)01603-6.
102. Sato, M. Synthesis of 1,3-dioxin-4-one derivatives / M. Sato, H. Ogasawara, K. Oi, T. Kato // *Chem. Pharm. Bull.* - 1983.- Vol. 31.- P. 1896-1901. DOI: 10.1248/cpb.31.1896.
103. Sato, M. Reaction of 2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-one derivatives with pyridinium (isoquinolinium) methylides and cyano compounds / M. Sato, N. Kanuma, K. Oi, T. Kato // *Chem. Pharm. Bull.* - 1984.- Vol. 32.- P. 106-116. DOI: 10.1248/cpb.32.106.
104. Sato, M. Synthesis of  $\beta$ -ketocarboxamide derivatives using 2,2-dimethyl-2*H*,4*H*-1,3-dioxin-4-ones / M. Sato, H. Ogasawara, S. Komatsu, T. Kato // *Chem. Pharm. Bull.* - 1984.- Vol. 32.- P. 3848-3856. DOI: 10.1248/cpb.32.3848.
105. Sakaki, J. Synthesis of 1,3-dioxin-4-ones and their use in synthesis. XVIII. Synthesis of azetid-2-ones from 1,3-dioxin-4-ones via 3-hydroxycarboxamides / J. Sakaki, S. Kobayashi, M. Sato, Ch. Kaneko // *Chem. Pharm. Bull.* - 1989.- Vol. 37.- P. 2952-2960. DOI: 10.1248/cpb.37.2952.
106. Miriyala, B. An efficient and rapid synthesis of  $\beta$ -carboxamide derivatives using 2,2-dimethyl-2*H*,4*H*-1,3-dioxin-4-ones by microwave irradiation / B. Miriyala, J. S. Williamson // *Tetrahedron Lett.* - 2003.- Vol. 44.- P. 7957-7959. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.08.118.
107. Овчинникова, И. Г. Особенности гетероциклизации (Е)-3-(2-этоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она с аминазолами / И. Г. Овчинникова, М. С. Валова, Е. Г. Маточкина, М. И. Кодесс, А. А. Тумашов, П. А. Слепухин, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // *Изв. АН сер. хим.* - 2014. - № 7. - С. 1552-1577.
108. Li, G.-Y. Highly selective intra- and intermolecular coupling reactions of diazo compounds to form *cis*-alkenes using a ruthenium porphyrin catalyst / G.-Y. Li, Ch.-M. Che // *Organic Letters*, - 2004. - Vol. 6. - P. 1621-1623. DOI: 10.1021/ol049626a.
109. Федорова О. В. Сонохимический синтез соединений Биджинелли / О. В. Федорова, М. С. Жидовинова, Г. Л. Русинов, И. Г. Овчинникова // *Изв. АН сер.хим.* - 2003. - № 11. - С. 2389-2390.

110. Falsone, F. S. The Biginelli dihydropyrimidone synthesis using polyphosphate ester as a mild and efficient cyclocondensation/dehydration reagent / F. S. Falsone, C. O. Kappe // ARKIVOC - 2001. - Vol. ii. – P. 122-134. DOI: 10.3998/ark.5550190.0002.214.
111. Montazeri, N. Silica gel-supported poly phosphoric acid catalyzed one-pot multi-component synthesis of 2,4,6-triarylpyridines under solvent-free and microwave irradiation conditions / N. Montazeri, K. Pourshamsian, R. Kalantarian, M. M. Kio // Asian J. Chem, - 2012.- Vol. 24. – P. 3751-3753.
112. Zeinali-Dastmalbaf, M. Silica gel-supported polyphosphoric acid (PPA-SiO<sub>2</sub>) catalyzed one-pot multi-component synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and -thiones: an efficient method for the Biginelli reaction / M. Zeinali-Dastmalbaf, A. Davoodnia, M. M. Heravi, N. T. Hoseini, A. Khojastehnezhad, H. Zamani // Bull. Korean Chem. Soc. - 2011. - Vol. 32. – P. 656-659. DOI: 10.1002/chin.201127173.
113. Rajasekaran. S., Gopal Krishna Rao, Sanjay Pai P.N, Alook Kumar Ajay. Design, synthesis and biological activity of substituted dihydropyrimidine-2-(1*H*)-thiones reaction / S. Rajasekaran, Gopal Krishna Rao, P. N. Sanjay Pai, Alook Kumar Ajay // Int. J. PharmTech. Res. - 2011. - Vol. 3. – P. 626-631.
114. Yadlapalli, R. K. Synthesis and in vitro anticancer and antitubercular activity of diarylpyrazole ligated dihydropyrimidines possessing lipophilic carbamoyl group / R. K. Yadlapalli, O. P. Chourasia, K. Vemuri, M. Sritharan, R. S. Perali // Bioorg. Med. Chem. Lett., - 2012. - Vol. 22. – P. 2708-2711. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.02.101.
115. Crespo, A. Discovery of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones as a novel class of potent and selective A<sub>2B</sub> adenosine receptor antagonists / A. Crespo, A. E. Maatougui, P. Biagini, J. Azuaje, A. Coelho, J. Brea, M. I. Loza, M. I. Cadavid, X. García-Mera, H. Gutiérrez-de-Terán, E. Sotelo // ACS Med. Chem. Lett. - 2013. - Vol. 4. – P. 1031-1036. DOI: 10.1021/ml400185v.
116. Kappe, C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an *N*-acyliminium ion intermediate / C. O. Kappe // J. Org. Chem., - 1997. - Vol. 62. – P. 7201-7204. DOI: 10.1021/jo971010u.
117. Sweet, F. On the synthesis of 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction / F. Sweet, J. D. Fissekis // J. Am. Chem. Soc. - 1973.- Vol. 95. – P. 8741-8749. DOI: 10.1021/ja00807a040.
118. Tsuda Nobunao, Mishina Tadashi, Obata Minoru, Araki Kazuhiko, Inui Atsushi, Nakamura Tadao // Пат.Япония JP61227584, 1986-10-09, Yoshitomi pharmaceutical, Appl.JP19850052940 19850315 (C07D487/04).

119. Жидовинова, М. С. Трехкомпонентный синтез дигидропиримидинов и подандов на их основе: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Жидовинова Мария Сергеевна. – Екатеринбург, 2005. – 133 с.
120. Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Cryst.* – 2008. – V. A64, 112-122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
121. Dolomanov, O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gidea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Cryst.* – 2009. – V. 42. – P. 339-341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.
122. Palatinus, L. SUPERFLIP – a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions / L. Palatinus, G. Chapuis // *J. Appl. Cryst.* – 2007. – V. 40. – P. 786-790. DOI: 10.1107/S0021889807029238.
123. Валова, М. С. Активные центры поверхности наноразмерных композитов SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> / М. С. Валова, О. В. Корякова, А. И. Максимовских, О. В. Федорова, А. Н. Мурашкевич, О. А. Алисиенок // *Журн. прикл. спектроскопии.* – 2014. – № 3. – С. 402-407.
124. Василев, В. Н. Микобактериозы и микозы легких / Василев В. Н. - Медицина и физкультура, София, 1971, с. 382.
125. Федорова, О. В. Синтез и исследование O, N, S-содержащих макрогетероциклических полиэфиров и их нециклических аналогов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Федорова Ольга Васильевна. – Свердловск, 1990. – 168 с.
126. Pierce, J. B. Preparation and antiinflammatory activity of 2- and 4-pyridones / J. B. Pierce, Z. S. Ariyan, G. S. Ovenden // *J. Med. Chem.* – 1982. – V. 25. – P. 131-136. DOI: 10.1021/jm00344a008.
127. Гейн, В. Л. Трёхкомпонентный синтез N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. А. Курбатова, М. И. Вахрин // *ХГС.* – 2010. – № 7. – С. 1058 – 1061.