

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук (УФИЦ РАН)
Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук (УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Гибадуллина Наталья Николаевна

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНА И 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Киреева Дилара Роландовна

Уфа – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
Методы синтеза фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина и их биологическая активность.....	10
1.1 Методы синтеза фторсодержащих гексагидропиримидинов.....	10
1.1.1 Синтез по реакции Манниха.....	10
1.1.2 Синтез по реакции Биджинелли.....	14
1.1.3 Другие методы.....	27
1.2 Методы синтеза производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина.....	31
1.3 Биологическая активность производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина.....	54
1.4 Заключение по литературному обзору.....	60
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	61
2.1 Синтез фторсодержащих производных гексагидропиримидина.....	61
2.1.1 Реакция трифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот.....	61
2.1.2 Реакция дифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот.....	70
2.2 Синтез новых производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина.....	74
2.2.1 Синтез 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов).....	74
2.2.2 Синтез фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина.....	80
2.3 Исследование биологической активности синтезированных производных гексагидрапиримидина	88
2.3.1 Исследование цитотоксических свойств <i>in vitro</i> фторированных производных гексагидрапиримидина.....	88
2.3.2 Изучение ноотропной и антигипоксической активности новых производных гексагидропиримидина	92
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	95

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	150
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Селективное введение атома фтора или фторалкильной группы в гетероциклическую систему часто приводит к значительному изменению ее химических и биологических свойств. Такие специфические свойства фтора, как высокая электроотрицательность, маленький радиус и низкая поляризуемость связи C-F, влияют на метаболическую стабильность, биодоступность и липофильность молекулы в целом и широко используются в синтезе новых соединений для фармацевтической и агрохимической промышленности, а также в технологии материалов. Одним из наиболее важных направлений использования фторсодержащих соединений является применение их в качестве лекарственных препаратов. В настоящее время около 25% лекарственных средств на фармацевтическом рынке приходится на фторсодержащие органические соединения, и это высокий процент, если учитывать, что фторированные органические соединения, за редким исключением, отсутствуют в природных источниках. Фторированные противоопухолевые препараты занимают особое место в развитии терапии рака. С момента появления 5-фторурацила замещение на фтор обычно используют в современной медицинской химии для улучшения метаболической стабильности, повышения биодоступности и взаимодействия лиганд–рецептор. Важность фторсодержащих соединений в медицинской химии стимулирует интерес к поиску новых биологически активных фторсодержащих соединений, а также новых методов введения фтора в структуры органических молекул.

Шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения ряда гексагидропиримидина и тетрагидропиридина привлекают интерес исследователей благодаря широкому спектру биологической активности: противоопухолевой, цитотоксической, анальгетической, антибактериальной, противомаларийной, антимикробной, антиаритмической, противовирусной и инсектицидной. Производные тетрагидропиридина перспективны в качестве потенциальных средств для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона. В

настоящее время значительный интерес представляют одnoreакторные мультикомпонентные методы получения 1,2,3,4-тетрагидропиридинов и гексагидропиримидинов, в том числе фторзамещенных, синтез которых оставался практически не исследованным, что связано с экспериментальными трудностями. В связи с этим исследование в области целенаправленного синтеза азотистых гетероциклов ряда 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропиримидина, преимущественно фторсодержащих, с целью получения новых биологически активных соединений с заданной активностью (в частности, противоопухолевой и ноотропной) является актуальной и важной задачей.

Настоящая работа выполнена в рамках Государственного задания по темам научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук № ААААА20-120012090031-3. Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. Представленные в литературе методы синтеза тетрагидропиридинов основаны на многокомпонентной циклоконденсации кетоэфиров с аминами и карбонильными соединениями, взаимодействии диалкилацетилендикарбоксилатов с иминами и бензилиденмалонитрилами, гидрировании производных пиридина, а также на реакциях Дильса–Альдера и Уги. Известные методы получения фторированных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов ограничиваются несколькими работами, а сведения о синтезе 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) в литературе отсутствуют.

Синтез новых соединений класса гексагидропиримидинов, как правило, осуществляется путем взаимодействия 1,3-диаминов с альдегидами (кетонами) или конденсацией СН-кислот с формальдегидом и первичными аминами. Фторсодержащие гексагидропиримидин-2-оны(тионы) получают реакцией Биджинелли из различных фторированных 1,3-дикарбонильных соединений, альдегида и мочевины или тиомочевины. Однако синтез

полифункционализированных фторсодержащих гексагидропиримидинов на основе природных аминокислот по реакции Манниха в литературе не описан.

Цель работы: Разработка методов синтеза новых полифункционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина с потенциальной противоопухолевой и ноотропной активностями.

Задачи исследования:

1. разработка однореакторного метода получения оптически активных CHF_2 - и CF_3 -содержащих производных гексагидропиримидина в результате конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот по типу реакции Манниха;
2. синтез полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω -диаминными;
3. разработка метода синтеза фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфиров аминокислот;
4. оценка цитотоксических свойств *in vitro* в отношении клеточных линий опухолевого происхождения (Jurkat, HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293) среди полученных фторированных производных гексагидропиримидина (совместно с Институтом биохимии и генетики УФИЦ РАН);
5. оценка антигипоксической, антиоксидантной и ноотропной активностей *in vivo* синтезированных гексагидропиримидинов (совместно с лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН).

Научная новизна. Впервые предложен однореакторный метод синтеза новых энантиомерно чистых ди- и трифторсодержащих производных гексагидропиримидина путем взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных

аминокислот в условиях реакции Манниха. Впервые реализован одnoreакторный способ получения солей ди- и трифторацетата тетрагидропиридиния. Впервые предложен одnoreакторный способ синтеза новых полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Впервые разработан метод синтеза новых фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфирами аминокислот. Проведена оценка цитотоксических свойств *in vitro* синтезированных фторсодержащих гексагидропиримидинов на клеточных линиях человека (НЕК 293, Jurkat и HepG2). Среди синтезированных гексагидропиримидинов выявлены два соединения-лидера, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов и проявляющие антигипоксическую активность.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны одnoreакторные стереоселективные методы синтеза фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропиримидина. Синтезированы полифункционализированные 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридины), которые являются перспективными объектами для биоскрининга. Выявлены (совместно с Институтом биохимии и генетики УФИЦ РАН) фторсодержащие производные гексагидропиримидина, проявляющие цитотоксическую активность на клеточных линиях опухолевого происхождения (Jurkat и HepG2). По результатам исследования биологической активности найдены (совместно с лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН) производные гексагидропиримидина, обладающие выраженной антигипоксической и ноотропной активностями.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

- синтез новых CHF₂- и CF₃-содержащих производных гексагидропиримидина и их цитотоксические свойства *in vitro*;
- синтез новых производных гексагидропиримидина, содержащих аминокислотный фрагмент и их ноотропные свойства *in vivo*;
- синтез солей ди- и трифторацетата тетрагидропиридиния, основанный на реакции этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина (гидрохлоридом 4-аминофенола);
- новый однореакторный метод синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов);
- синтез новых фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфиров аминокислот.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами спектроскопии ¹H и ¹³C ЯМР, включая двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты (¹H–¹H COSY, ¹H–¹H NOESY, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹³C HSQC), масс-спектрометрии, элементного анализа.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на VIII Всероссийской молодежной научной конференции «Мавлютовские чтения» (Уфа, 2015), II Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки» (Уфа, 2016), XI Всероссийской конференции с международным участием «Химия фтора» (Москва, 2016), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017), X Международной конференции

молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (Санкт-Петербург, 2017), IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки» (Уфа, 2018).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении синтетических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, подготовке научных статей, тезисов к публикации, апробации работы и написании диссертации.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных Web of Science и Scopus, тезисы 11 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 153 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (163 наименования) и 5 приложений. Диссертация содержит 5 рисунков, 89 схем и 10 таблиц.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю к.х.н. Киреевой Диларе Роландовне и зав. лабораторией, д.х.н., профессору Докичеву Владимиру Анатольевичу за неоценимую помощь при выборе темы исследования, постановке целей и задач, интерпретации полученных результатов, к.х.н. Лобову А.Н. за помощь в расшифровке спектров ЯМР синтезированных соединений, член-корр. РАН, д.б.н. Вахитовой Ю.В. за оценку цитотоксических свойств синтезированных соединений, к.б.н. Сапожниковой Т. А. за оценку ноотропной и антигипоксической активности синтезированных соединений, д.х.н. Томилову Ю.В. за консультацию и содействие в работе.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Методы синтеза фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина и их биологическая активность

1.1 Методы синтеза фторсодержащих гексагидропиримидинов

Гексагидропиримидины относятся к важному классу гетероциклов, обладающих широким спектром физиологической активности: противоопухолевой [1-3], цитотоксической [4, 5], антимикробной [6, 7], антиаритмической [8], противовирусной (против гепатита С) [9] и противогрибковой [10]. 5,5-Дизамещенные гексагидропиримидины эффективны против карциномы Эрлиха и золотистого стафилококка [11]. Производные 2-имино-6-метилгексагидропиримидин-4-она являются мощными ингибиторами роста и размножения паразита *Plasmodium falciparum* и могут быть использованы при лечении малярии [12]. Фторсодержащие 2-замещенные (2-тиа или 2-окса) 1,3-гексагидропиримидины проявляют цитотоксические [4], антибактериальные [13] свойства и перспективны в качестве селективных противоопухолевых препаратов [14]. Гексагидропиримидины, содержащие фтор- или дифторбензильный заместитель проявляют ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы и b-секретазы-1 человека [15].

В литературе описаны различные способы получения новых производных гексагидропиримидинов: конденсация 1,3-диаминов с альдегидами или кетонами [2, 6, 9, 16-19], взаимодействие СН-кислот с альдегидами и аминами по типу реакции Манниха [11, 20-29] и реакция Биджинелли [4, 13, 30-56].

1.1.1 Синтез по реакции Манниха

В классическом варианте реакция Манниха – трехкомпонентная конденсация, в которой участвуют соединение с подвижным атомом водорода (СН-кислота), альдегид (чаще формальдегид) и первичный амин.

Реакцию Манниха широко используют для синтеза гексагидропиримидинов. Например, в работе [20] 5-моно- и 5,5-дизамещенные гексагидропиримидины **1a,b,d-f** и **2a-d,f** получают взаимодействием ацетоуксусного эфира, формальдегида и первичных аминов в метаноле с выходами до 92% (Схема 1.1). Авторы предполагают, что отщепление ацетильной группы и образование 5-монозамещенного продукта происходит по механизму ретроальдольного распада на стадии формирования структуры гексагидропиримидина.

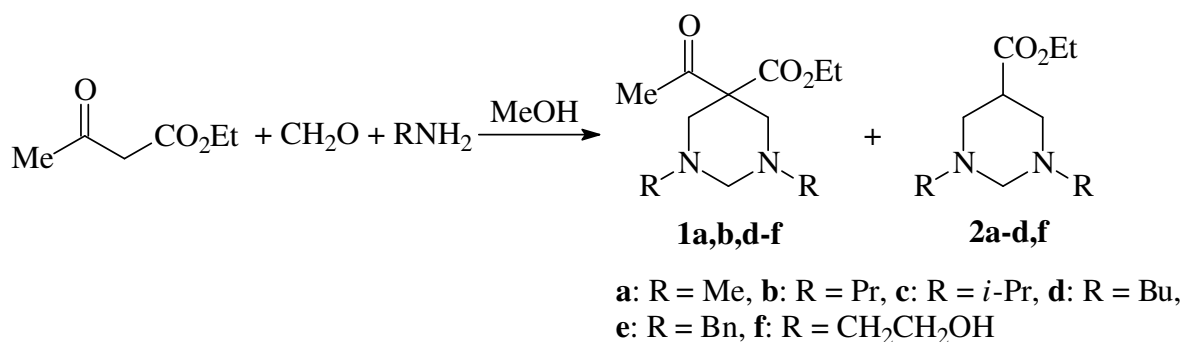
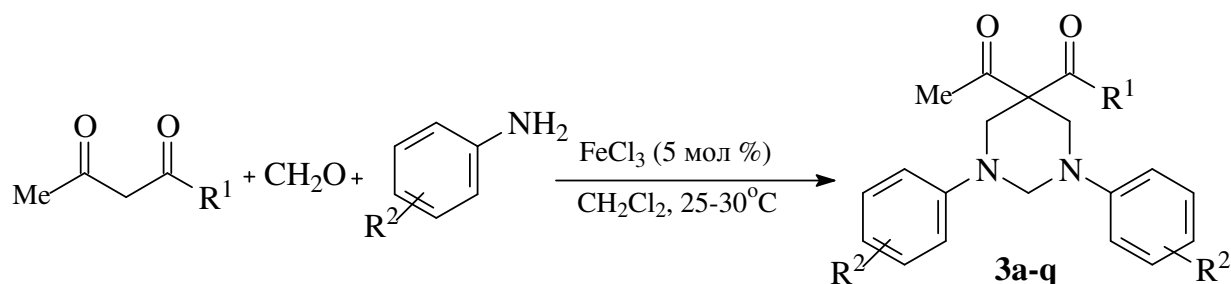


Схема 1.1

Конденсация 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и первичными ароматическими аминами в присутствии каталитических количеств FeCl₃ приводит к образованию гексагидропиримидинов **3a-q** с отличными выходами 73-92% (Схема 1.2) [21, 22].



a: R¹ = Me, R² = 4-Cl; **b:** R¹ = Me, R² = 4-Br; **c:** R¹ = Me, R² = H; **d:** R¹ = Me, R² = 4-OMe;
e: R¹ = OEt, R² = 4-Cl; **f:** R¹ = OEt, R² = 4-Br; **g:** R¹ = OEt, R² = H; **h:** R¹ = OEt, R² = 4-Me;
i: R¹ = OMe, R² = H; **j:** R¹ = OMe, R² = 4-OMe; **k:** R¹ = OMe, R² = 4-Me; **l:** R¹ = OMe, R² = 3-Me;
m: R¹ = OMe, R² = 2-Me; **n:** R¹ = Ph, R² = H; **o:** R¹ = Ph, R² = 4-Me; **p:** R¹ = O-аллил, R² = H;
q: R¹ = O-аллил, R² = 4-Me

Схема 1.2

На основе предложенного метода из индан-1,3-диона получены спироциклические производные гексагидропиримидина **4a-f** с выходами 61-77% (Схема 1.3) [22].

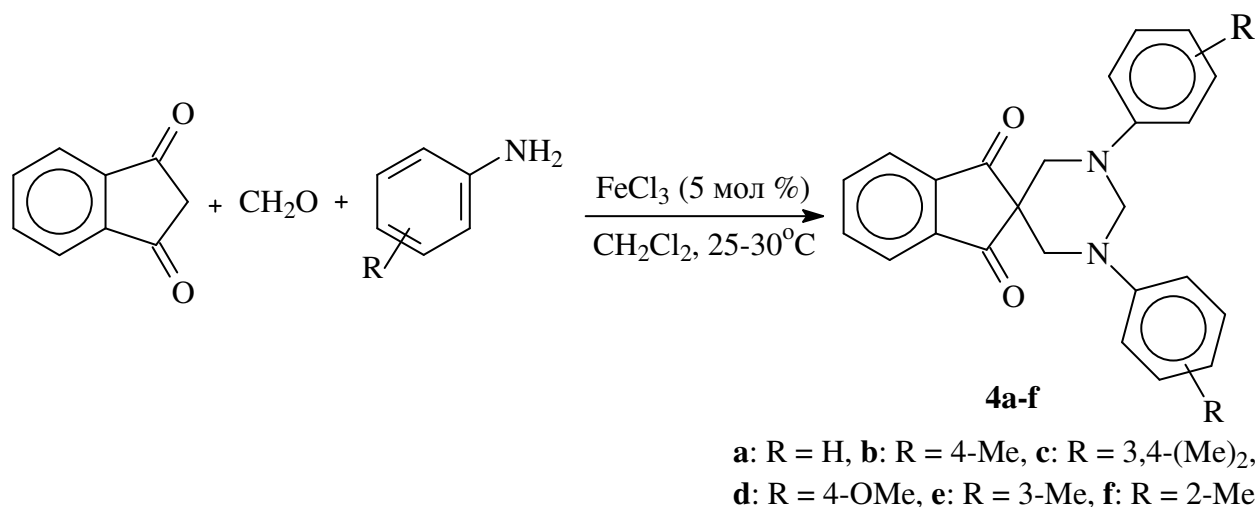
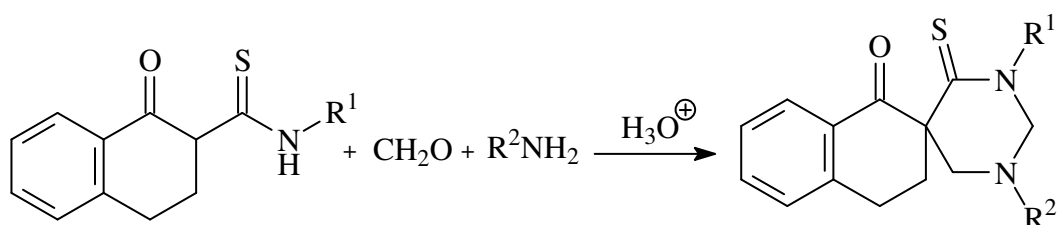


Схема 1.3

Супермагнитный Fe_3O_4 также является эффективным катализатором для одnoreакторного синтеза 5,5-дизамещенных гексагидропиримидинов и их спироаналогов [11]. Катализатор легко отделяется с использованием внешнего магнита и может быть использован до 10 раз без потери каталитической активности.

Серия работ посвящена синтезу спироциклических гексагидропиримидинов на основе реакции циклических кетонов с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии различных катализаторов: диазабициклоундецена (DBU) [23], *l*-пролина [24], наноструктурированного $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$, нанесенного на SiO_2 [25], гибридного катализатора на основе (S)-пролина и алюмосиликатного геля [26], $\text{In}(\text{OTf})_3$ [27].

В работе [28] спироциклические гексагидропиримидины **5a-h** получены одnoreакторной трехкомпонентной конденсацией производных тиамида, аминов и формальдегида в присутствии спиртового раствора соляной кислоты в качестве катализатора (Схема 1.4).

**5a-h**

a: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$; **b:** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = n\text{-Pr}$;
c: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = i\text{-Bu}$; **d:** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Bn}$;
e: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-PyCH}_2$; **f:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$;
g: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = n\text{-Pr}$; **h:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = i\text{-Bu}$

Схема 1.4

Авторы одной из последних работ по синтезу гексагидропиримидинов предлагают простой и эффективный метод, основанный на реакции этил/метилацетоацетата, анилина и формальдегида (соотношение 1: 2: 3) в присутствии дигидрата хлорида кальция в качестве катализатора (10 мол %) (Схема 1.5) [29]. Реакция протекает без растворителя при комнатной температуре за очень короткое время (4-5 минут). В результате образуются гексагидропиримидины **6a,b** с выходом до 95%.

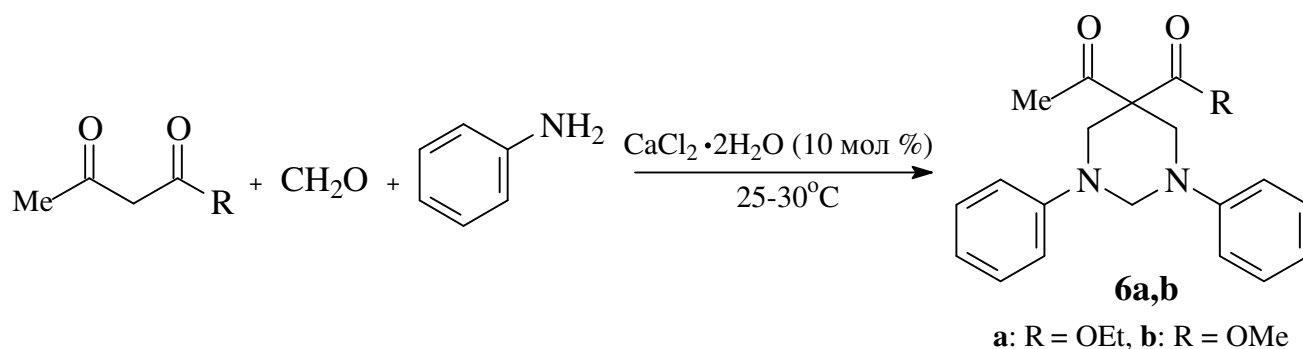


Схема 1.5

Синтез гексагидропиримидинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и первичными аминами по типу реакции Манниха в литературе не описан.

Фторсодержащие гексагидропиримидины обычно получают реакцией Биджинелли из различных фторированных 1,3-дикарбонильных соединений, альдегида и мочевины или тиомочевины [4, 13, 35-56].

1.1.2 Синтез по реакции Биджинелли

Одним из известных методов синтеза пиримидинового цикла является однореакторная трехкомпонентная реакция между мочевиной, 1,3-дикарбонильным соединением и альдегидом, которая предложена итальянским химиком Биджинелли в 1891 году. В классическом варианте реакция Биджинелли (катализатор – HCl, растворитель – EtOH) обычно протекает с образованием дигидропиримидин-2-онов структуры **A** (Схема 1.6) с невысокими выходами (20-50%) и требует продолжительного времени (15-20 ч).

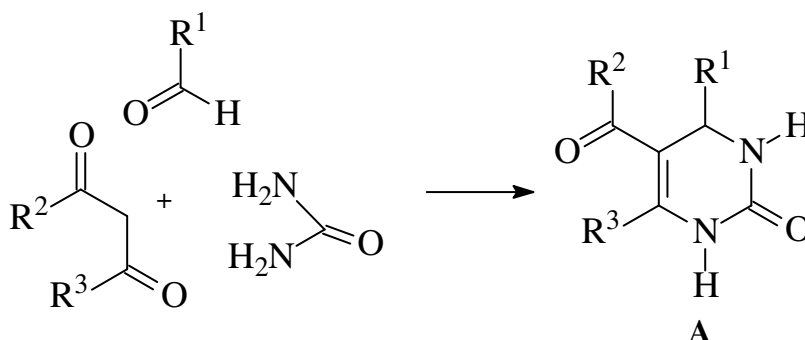


Схема 1.6

В 1998 году Каппе впервые обнаружил, что при использовании в реакции Биджинелли трифторацетоуксусного эфира реакция принимает иной ход и в результате образуется гексагидропиримидин-2-он **7a**, выделенный в диастеремерно чистой форме с выходом 79% (Схема 1.7) [38, 39]. Применение и классического метода (EtOH, HCl) и метода, предложенного Каппе (полифосфатэфир (PPE), ТГФ), приводит к единственному продукту **7a**, который является интермедиатом в реакции Биджинелли.

Только в присутствии сильных кислот и в безводных условиях происходит отщепление воды с получением дигидропиримидина **8a** (Схема 1.7). Несомненно, что уникальные электронные свойства CF₃-группы в этом случае мешают элиминированию соединения **7a**.

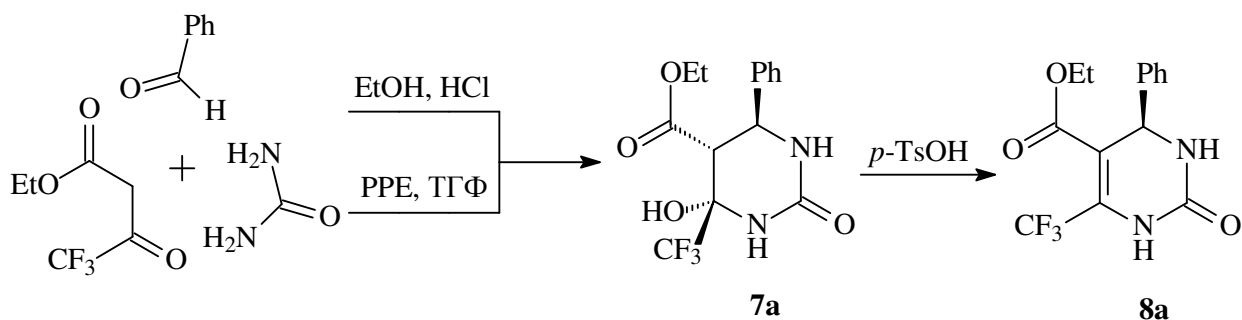
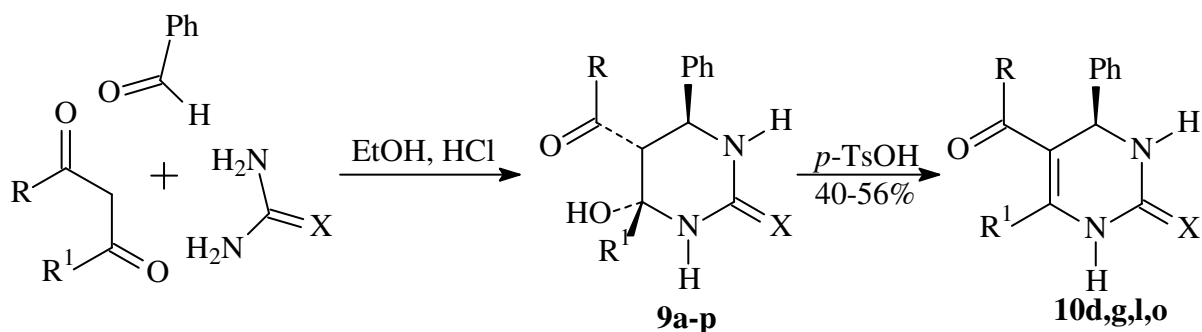


Схема 1.7

Российскими учеными [35, 40] проведена реакция Биджинелли для мочевины(тиомочевины) с бензальдегидом и фторпроизводными ацетоуксусного эфира или 1,3-дикетона в этаноле в присутствии HCl (Схема 1.8). В результате получен широкий круг новых полизамещенных производных гексагидропиримидина **9a-p** с выходами 22-80%, дегидратация которых в присутствии *p*-толуолсульфокислоты приводит к соответствующим дигидропиримидинам **10**.



a: R=OEt, R¹=HCF₂, X=O; **b:** R=OMe, R¹=H(CF₂)₂, X=O; **c:** R=OMe, R¹=C₃F₇, X=O;
d: R=OEt, R¹=C₄F₇, X=O; **e:** R=OMe, R¹=H(CF₂)₂, X=S; **f:** R=OMe, R¹=C₃F₇, X=S;
g: R=OEt, R¹=C₄F₉, X=S; **h:** R=OEt, R¹=CF₃, X=S; **i:** R=Me, R¹=CF₃, X=O; **j:** R=Ph, R¹=CF₃, X=O;
k: R=Me, R¹=H(CF₂)₂, X=O; **l:** R=Ph, R¹=H(CF₂)₂, X=O; **m:** R=Me, R¹=CF₃, X=S;
n: R=Ph, R¹=CF₃, X=S; **o:** R=Ph, R¹=H(CF₂)₂, X=S; **p:** R=R¹=CF₃, X=S

Схема 1.8

1,1,1,5,5,5-Гексафторацетилацетон в отличие от других 1,3-дикетонов в реакции с мочевиной и бензальдегидом дает ди(трифторметил)гексагидропиримидин-2-он **11a** с выходом 82%, кипячение

которого в толуоле в присутствии *p*-толуолсульфокислоты приводит к замещенному пиримидину **12a** (Схема 1.9).

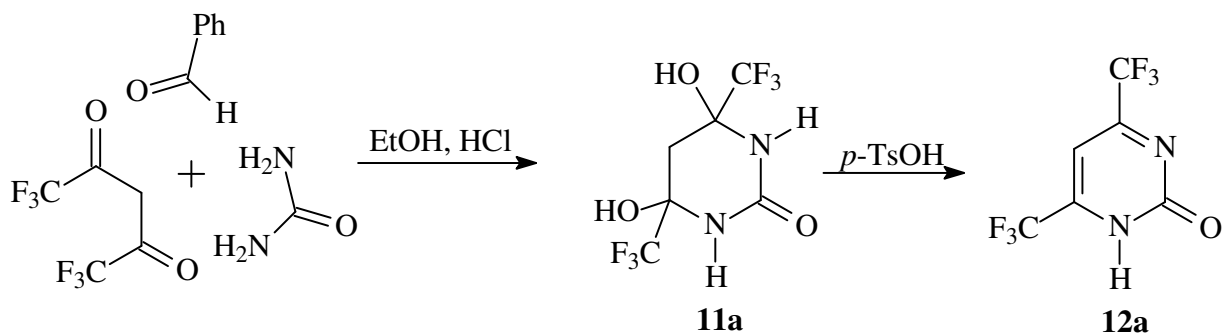


Схема 1.9

Этот факт объясняется образованием в среде этанол/вода бис-полукетала или тетраола, которые не имеют активированной метиленовой группы и поэтому не могут взаимодействовать с промежуточным ионом *N*-ацилиминия, образованным из компонентов бензальдегида и мочевины. Образование ожидаемого гексагидропиримидина **9q** возможно только с использованием безводных условий и апротонного растворителя, такого как ТГФ, в присутствии каталитического количества *p*-толуолсульфокислоты (Схема 1.10).

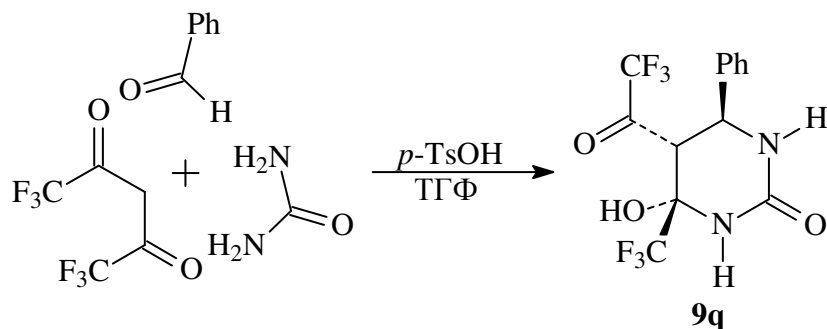


Схема 1.10

Продолжив изучение реакции ди(фторалкил)замещенных 1,3-дикетонов и тетраолов с мочевиной или тиомочевиной при кипячении в этаноле, этой же группой исследователей [41] впервые синтезированы ди(фторалкил)гексагидропиримидин-2-оны(тионы) **11a-d** с выходами 57-72%, дегидратация которых приводит к дифторалкилпиримидинам **12a-c** (Схема 1.11).

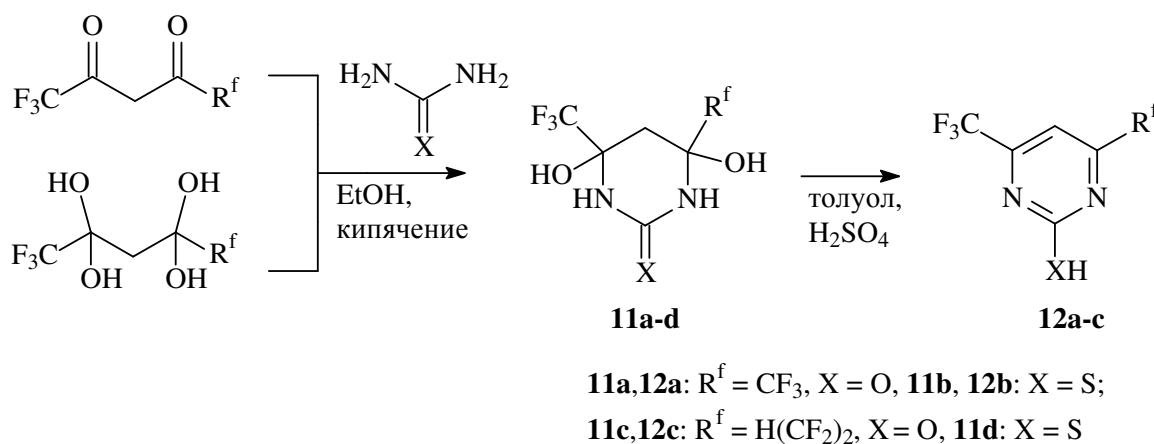
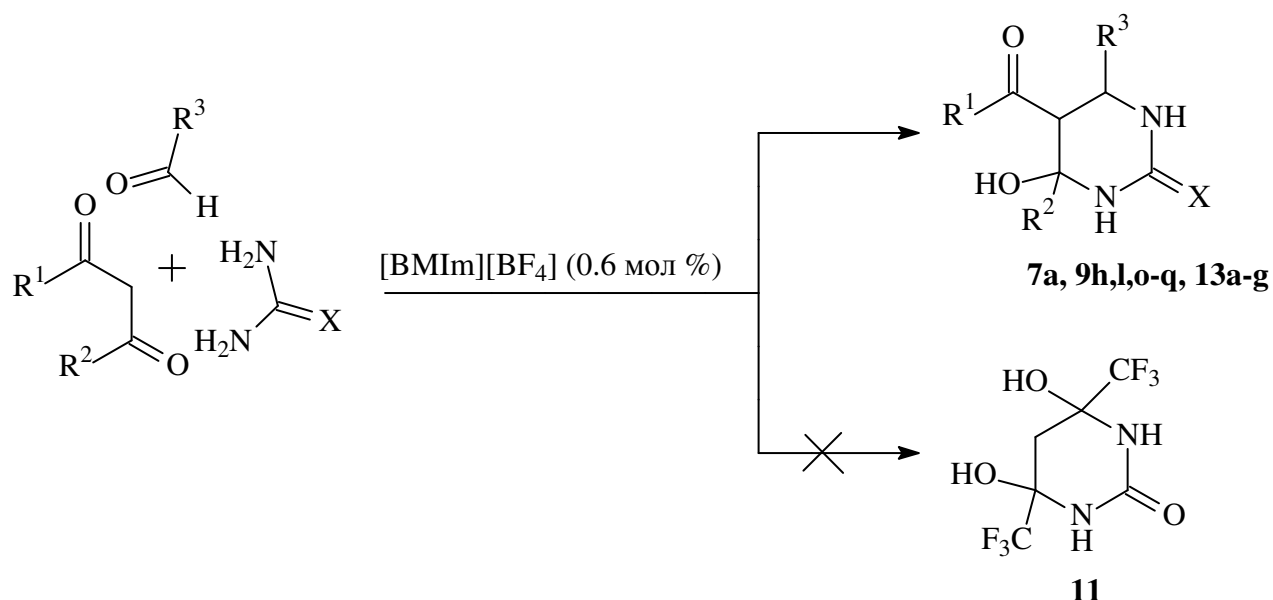


Схема 1.11

Позднее разработан удобный метод синтеза фторалкилзамещенных производных гексагидропиридина, основанный на трехкомпонентной конденсации фторированных карбонильных соединений с ароматическими альдегидами и мочевиной или тиомочевиной без растворителя с использованием в качестве катализатора 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторбората ([BMIm][BF₄]) [42] (Схема 1.12).



13a: $R^1 = OEt$, $R^2 = CF_3$, $R^3 = 4-FC_6H_4$, $X = S$; **13b:** $R^1 = Ph$, $R^2 = CHF_2CF_2$, $R^3 = 4-FC_6H_4$, $X = O$,
13c: $X = S$, **7d:** $R^3 = 2$ -тиенил, $X = O$; **13e:** $R^1 = R^2 = CF_3$, $R^3 = 2$ -тиенил, $X = O$;
13f: $R^3 = 4-FC_6H_4$, $X = O$; **13g:** $X = S$

Схема 1.12

Выходы синтезированных гексагидропиримидинов **7a**, **9h,l,o-q**, **13a-g** составили 62-92%, что значительно превышает выходы гексагидропиримидинов **9h,l,o-q**, полученных описанным ранее способом. Кроме того, при взаимодействии с гексафторацетилацетоном не происходит формирование побочных продуктов типа **11** (Схема 1.12).

Кипячение в этаноле этил трифторацетоацетата с мочевиной и ароматическими альдегидами в присутствии тетрахлорида циркония в качестве катализатора является эффективным методом получения гексагидропиримидинов **14a,b** с высокими выходами (80 и 85% соответственно) [36] (Схема 1.13). Изучение впервые полученного соединения **14b** оказалось значимым с точки зрения подтверждения механизма реакции. Авторы предполагают, что ОН-группа при С-6 находится в *цис*-положении к Н-5, поэтому для дегидратации требуются жесткие условия (*p*-TsOH, кипячение в толуоле).

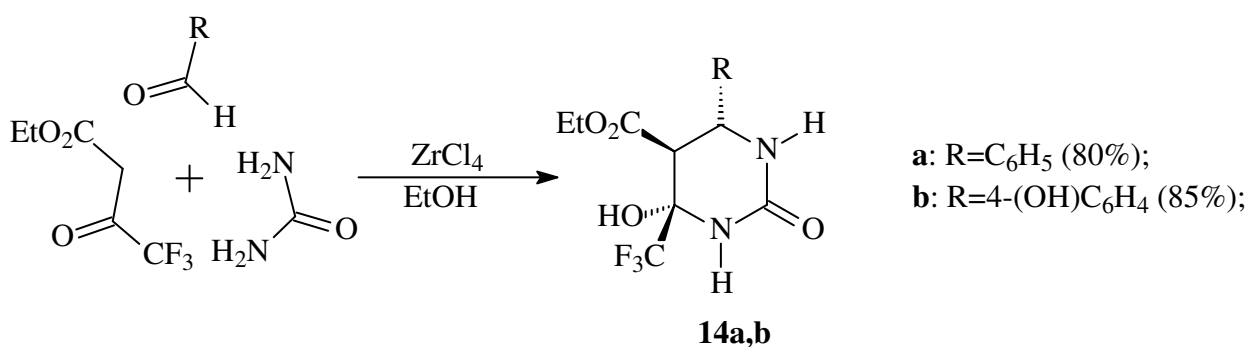


Схема 1.13

Группой индийских ученых исследован ряд катализаторов (бензилтриэтиламмоний хлорид [43], K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O [44], гексагидратперхлорат цинка (Zn(ClO₄)₂·6H₂O) [45]) для однореакторной трехкомпонентной реакции 1,3-дикарбонильного соединения, альдегида и мочевины. Использование в качестве 1,3-дикарбонильного соединения в этой реакции этил трифторацетоацетата приводит к образованию гексагидропиримидинов **14a,c** с хорошими выходами (65-70%) (Схема 1.14).

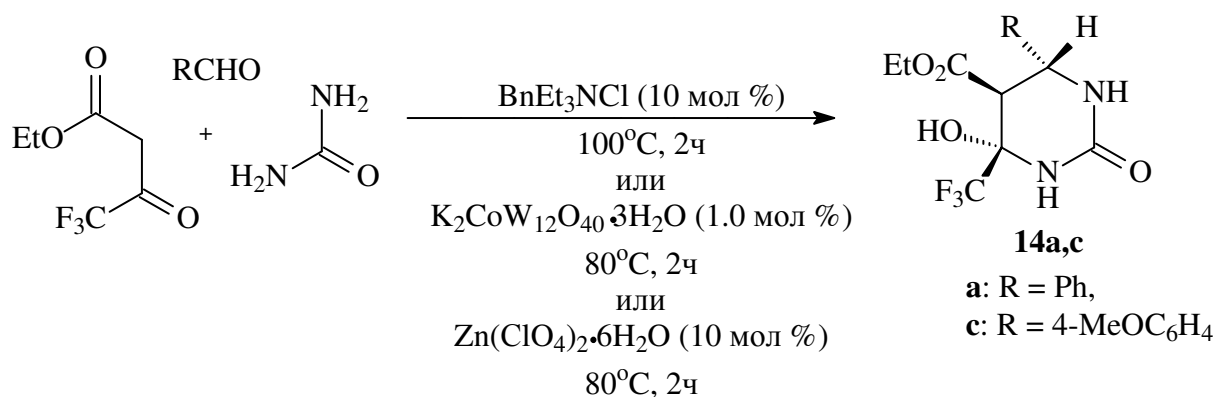


Схема 1.14

При использовании в этой реакции триметилиодсилана (Me_3SiI) [46] в качестве катализатора гексагидропиримидины **14a,c** получают с выходами 88 и 85% соответственно, которые превышают представленные ранее в работах [36, 43-45]. Реакция проходит в ацетонитриле при комнатной температуре за 30-45 мин, что делает ее простой и удобной (Схема 1.15). Данный метод разработан авторами для синтеза дигидропиримидин-2-(1H)-онов, которые также образуются с превосходными выходами.

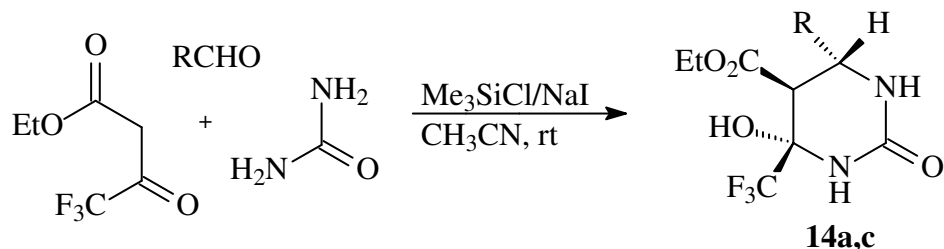
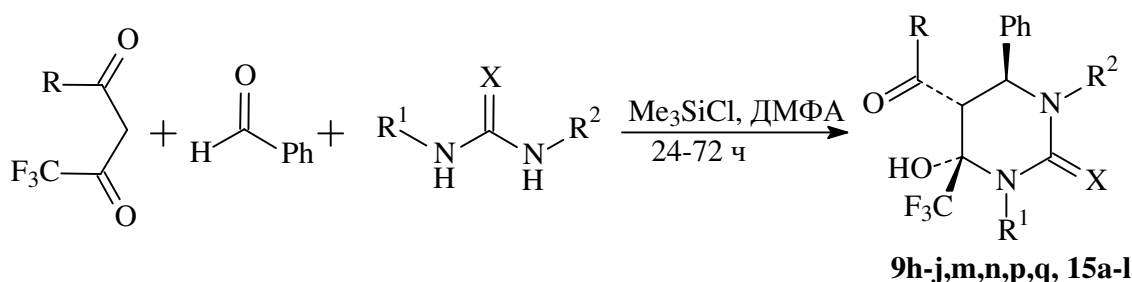


Схема 1.15

Украинскими исследователями [37] предложен метод синтеза гексагидропиримидинов на основе CF_3 -замещенных 1,3-дикарбонильных соединений, где в качестве катализатора использован триметилхлорсилан (Схема 1.16). Так, при взаимодействии производных мочевины, бензальдегида, 1,3-дикарбонильного соединения в присутствии Me_3SiCl , в мольном соотношении 1 : 1 : 4, в ДМФА при комнатной температуре получены гетероциклы **9h-j,m,n,p,q,15a-l** с выходами 41-85%.



15a: R= OEt, R¹=R²= H, X=O; **15b:** R= OEt, R¹=R²= Me, X=O; **15c:** R= OEt, R¹=R²= Me, X=S; **15d:** R= Ph, R¹=R²= Me, X=O; **15e:** R= Ph, R¹=R²= Me, X=S; **15f:** R= CF₃, R¹=R²= Me, X=O; **15g:** R= OEt, R¹=Me, R²=H, X=O; **15h:** R= OEt, R¹=Me, R²=H, X=S; **15i:** R= OEt, R¹=Ph, R²=H, X=S; **15j:** R= Ph, R¹=Me, R²=H, X=O; **15k:** R= Ph, R¹=Me, R²=H, X=S; **15l:** R= CF₃, R¹=Me, R²=H, X=O

Схема 1.16

В попытке улучшить противоопухолевую активность гомокамптотецинов (hCPT) разработан ряд новых производных hCPT, содержащих в своей структуре фторированные производные гексагидропиримидина [47] (Схема 1.17).

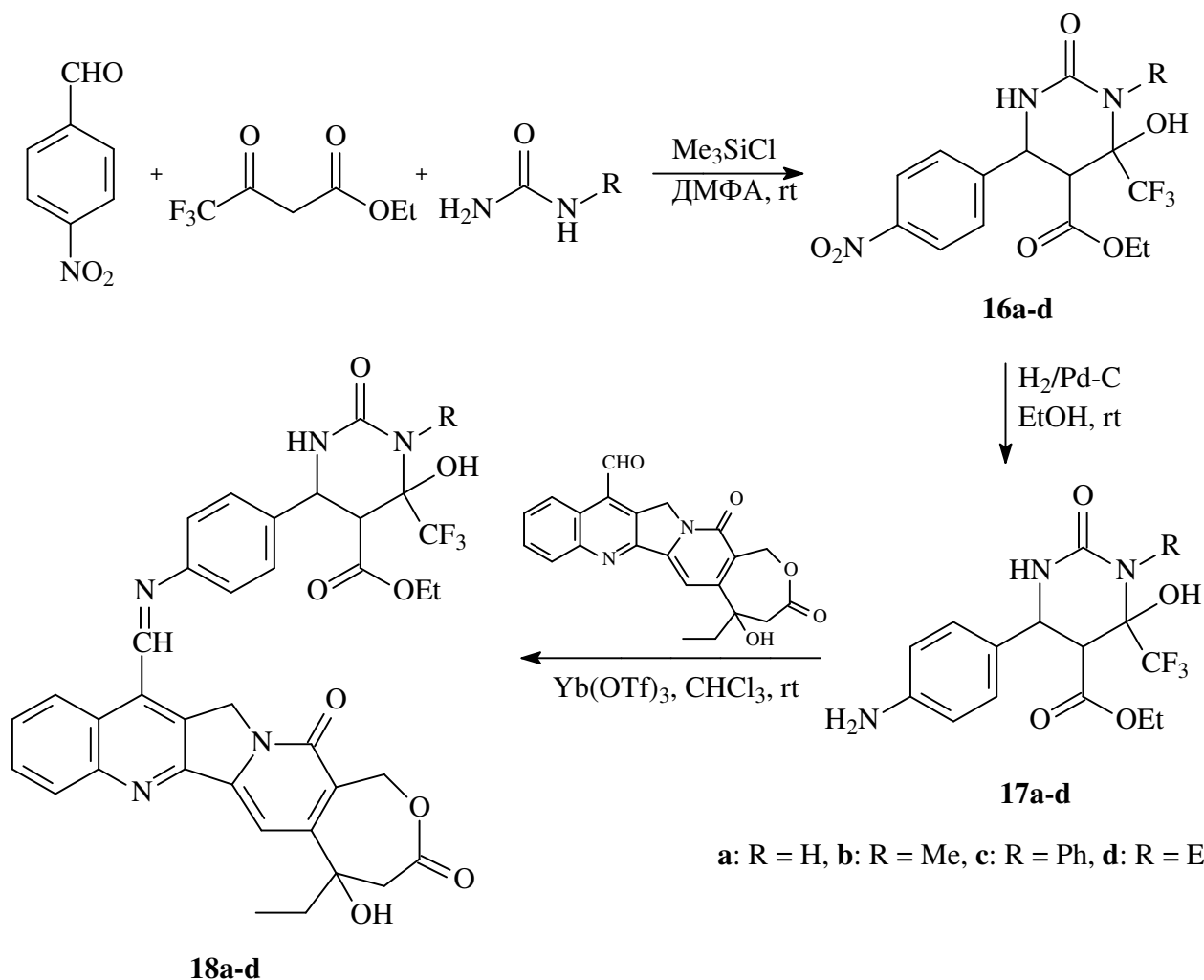
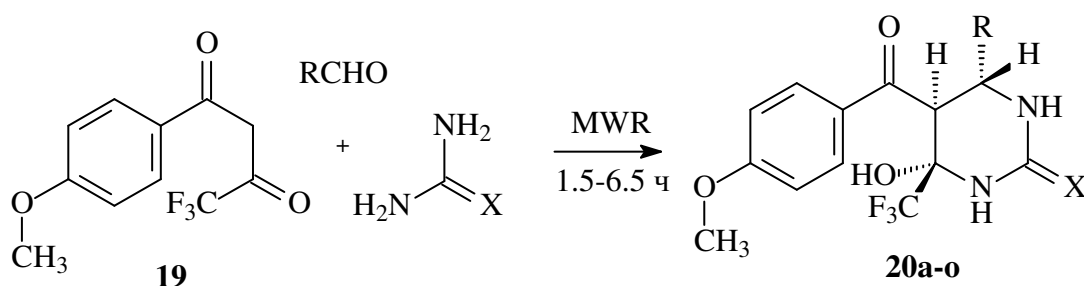


Схема 1.17

Используя классическую реакцию Биджинелли (HCl, EtOH), получены нитропроизводные гексагидропиримидина **16a-d**, которые затем восстанавливают до аминозамещенных продуктов **17a-d**. Синтез соединений **18a-d** осуществлен реакцией 7-формилгомокамптотецина с гексагидропиримидинами **17a-d** в присутствии Yb(OTf)₃ в качестве катализатора (Схема 1.17). Выходы продуктов реакции составили 69-90%.

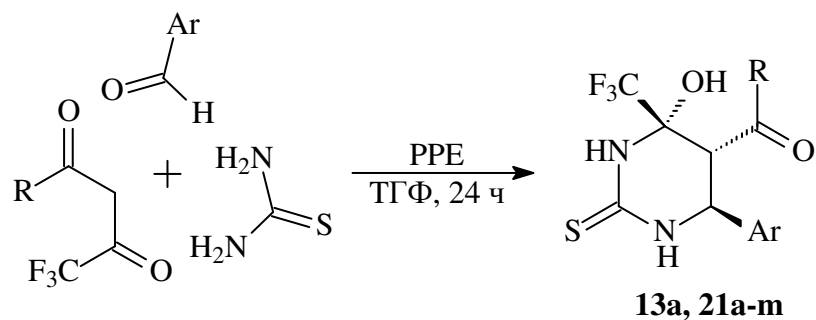
Используя микроволновое излучение в реакции конденсации фторсодержащего 1,3-дикарбонильного соединения **19**, ароматических альдегидов и мочевины/тиомочевины, синтезированы производные гексагидропиримидина **20a-o** с высокими выходами 78-85% [48]. Данный синтез протекает без использования растворителя и катализатора. Микроволновое облучение позволяет уменьшить время реакции и увеличить выходы по сравнению с традиционными методиками (Схема 1.18).



a: X = O, R = Ph, **b:** R = 4-MeOC₆H₄, **c:** R = 2-MeOC₆H₄, **d:** R = 3,4-(MeO)₂C₆H₄,
e: R = 2,5-(MeO)₂C₆H₄, **f:** R = 3-NO₂C₆H₄, **g:** R = 4-NO₂C₆H₄, **h:** R = 4-ClC₆H₄,
i: R = 3-HOC₆H₄; **j:** X = S, R = Ph, **k:** R = 4-MeOC₆H₄, **l:** R = 3-MeOC₆H₄,
m: R = 2-MeOC₆H₄, **n:** R = 4-ClC₆H₄, **o:** R = 4-NO₂C₆H₄,

Схема 1.18

В работе [4] осуществлен селективный синтез гексагидропиримидинов **13a**, **21a-m** на основе CF₃-замещенных 1,3-дикарбонильных соединений, тиомочевины и ароматических альдегидов в мольном соотношении 1 : 1 : 1.5, в ТГФ в течение 24 ч, в присутствии полифосфатэфира (PPE) (Схема 1.19). Выходы продуктов реакции составили 67-95%. Авторами показано, что в ходе реакции образуется только один из возможных диастереомеров.



- a:** R = 2-фуранил; Ar = C₆H₅; **b:** R = 2-фуранил; Ar = 4-MeOC₆H₄;
c: R = 2-нафтил; Ar = 4-FC₅H₄; **d:** R = 2-нафтил; Ar = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃;
e: R = 2-фуранил; Ar = 3-HOC₆H₄; **f:** R = OEt; Ar = 2-BrC₆H₄;
g: R = 2-фуранил; Ar = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃; **i:** R = OEt; Ar = 4-FC₆H₄;
j: R = OMe; Ar = 3-HOC₆H₄; **k:** R = OEt; Ar = 3-HOC₆H₄;
l: R = OEt; Ar = 3-CNC₆H₄; **m:** R = OEt; Ar = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃

Схема 1.19

Целый ряд трифторметилзамещенных производных гексагидропиримидина **9h**, **13a**, **14a-c**, **16a**, **23a-f**, **24a-b,e,g** синтезирован в ходе трехкомпонентной реакции ароматических альдегидов **22a-h**, этил трифторацетоацетата и тиомочевины (мочевины) в присутствии *p*-толуолсульфокислоты без растворителя при комнатной температуре с выходами 58-93% [13] (Схема 1.20). Данный синтез является более простым, эффективным, безопасным для окружающей среды и рентабельным по сравнению с классическими синтетическими методами.

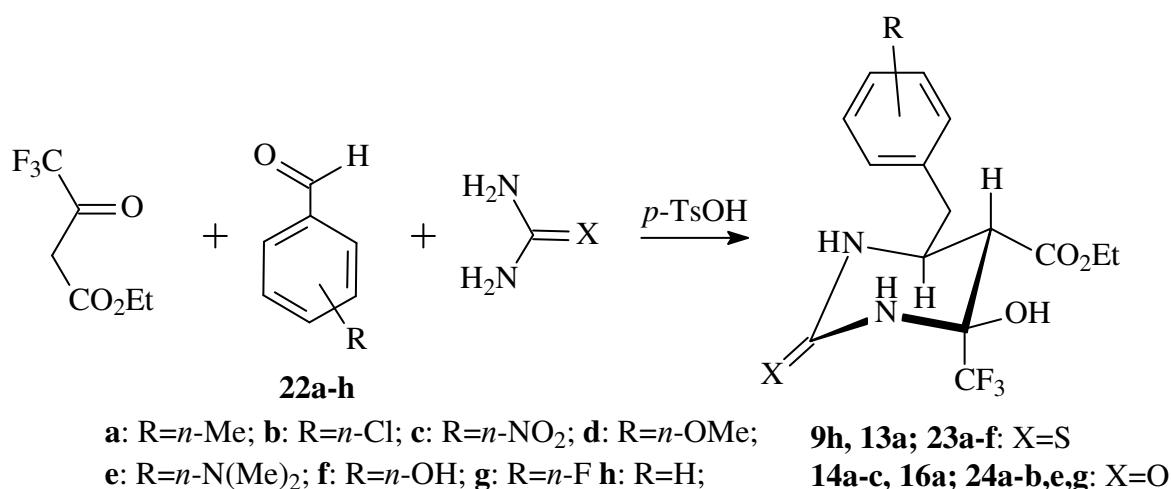


Схема 1.20

Однореакторной трехкомпонентной конденсацией терефталевого альдегида с мочевиной и фторированными производными 1,3-дикарбонильных соединений с использованием каталитических количеств хлортриметилсилана при комнатной температуре получены новые производные трифторметилзамещенных бис(гексагидропиримидин)бензолов **25a-j** [49] (Схема 1.21). Реакция протекает одинаково эффективно при замене мочевины на тиомочевину или гуанидин. Эта работа одна из немногих, где показана возможность использования гуанидина в реакции Биджинелли.

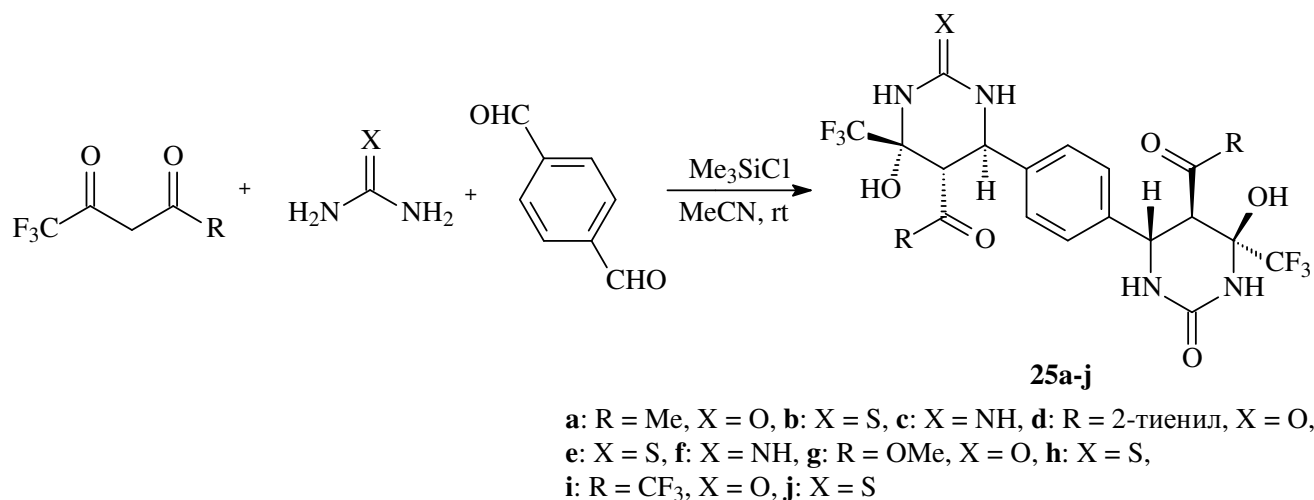


Схема 1.21

Учеными [50] разработана реакция Биджинелли, основанная на трехкомпонентной конденсации amino-1,2,4-триазолов с ароматическими альдегидами и β-кетозфирами. При введении в данную реакцию в качестве β-кетозфира этил трифторацетоацетата выделен только один из возможных продуктов (Схема 1.22). В зависимости от использованного альдегида образуются продукты **26a-e** с выходами 40-55% или производные гексагидропиримидина **27f-h** с выходами 54-80%. Во всех остальных случаях получена смесь продуктов **26** и **27**. Авторы полагают, что электронные свойства и положение группы CF₃ оказывают наиболее сильное влияние на региоселективность реакции Биджинелли на основе аминотриазола в водном растворе. Кроме того, сложным является влияние группы R¹, тогда как группа R², по-видимому, не оказывает явного действия на региоселективность.

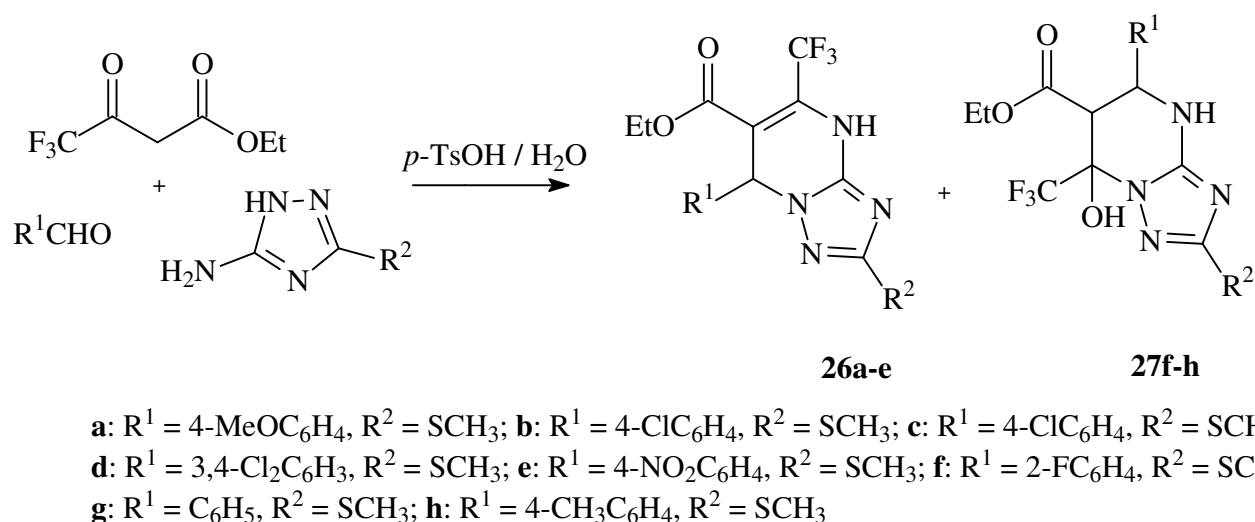


Схема 1.22

Очень простой и удобный каталитический метод разработан для получения фторированных производных гексагидропиримидина **28a-b** с применением катализатора $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ без растворителя на основе многокомпонентной реакции фурфурола, этил трифторацетата и мочевины (тиомочевины) [51]. В обоих случаях соответствующий трифторметилгексагидропиримидин был единственным продуктом реакции с выходами 90 и 81% соответственно (Схема 1.23).

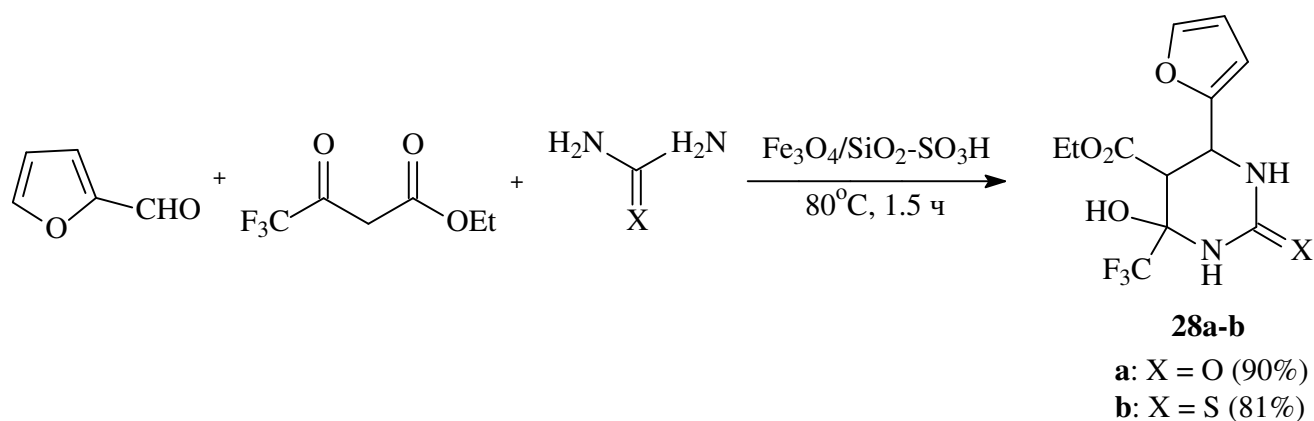


Схема 1.23

Использование мочевины вместо тиомочевины дает более высокие выходы. Это может быть объяснено на основании предложенного Каппе механизма, основанного на том, что первый этап реакции Биджинелли, включающий

образование интермедиата ацилимина, полученного в результате реакции альдегида с мочевиной или тиомочевиной, является лимитирующей стадией [52]. Мочевина является более нуклеофильной, чем тиомочевина, а также более реакционноспособной, что способствует повышению выходов реакции.

Серия трифторметилированных гексагидропиримидинов **9h**, **14a,c**, **16a**, **24b**, **28a-b**, **29a-h** синтезирована с использованием в качестве катализатора гетерополиоксидной кислоты Прейслера $\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}$, инкапсулированной в кремнезем [53]. Этот синтез проводится за короткое время (1.5 ч) и без растворителя и позволяет получить производные гексагидропиримидина с хорошими выходами (80-98%) (Схема 1.24). Катализатор Прейслера, внедренный в матрицу диоксида кремния, в отличие от основной массы, нерастворим в полярных средах, таких как ацетон, этанол или метанол, что позволяет легко отделять продукты реакции от катализатора.

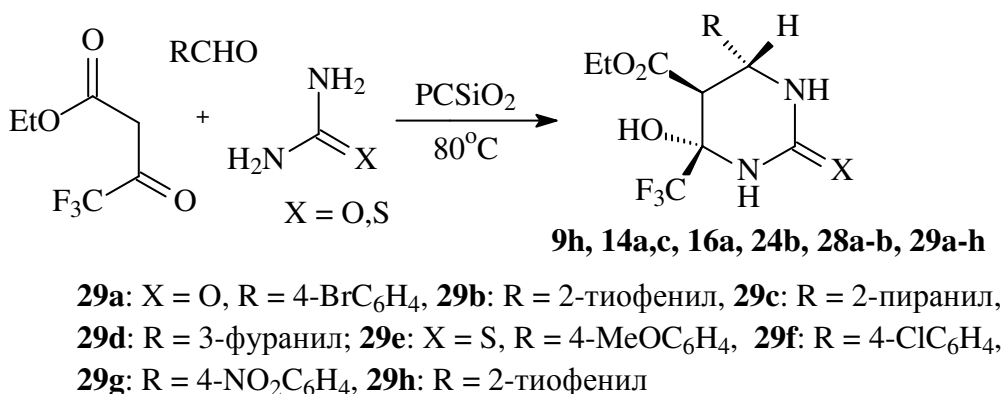


Схема 1.24

Позже этой группой ученых показан аналогичный пример использования твердого кислотного катализатора-гетерополиоксидной кислоты ванадия Кеггина (PMo_{11}V), включенного в структуру кремнезема, для получения полизамещенных трифторметилгексагидропиримидинов **9h**, **14a,c**, **23a-b,d**, **24a-b**, **28a-b**, **29a** [54]. Реакция идет без использования растворителя с высокими выходами продуктов реакции 75-90% (Схема 1.25). Катализатор Кеггина, внедренный в матрицу

диоксида кремния, также нерастворим в полярных средах, что позволяет легко выделять продукты реакции.

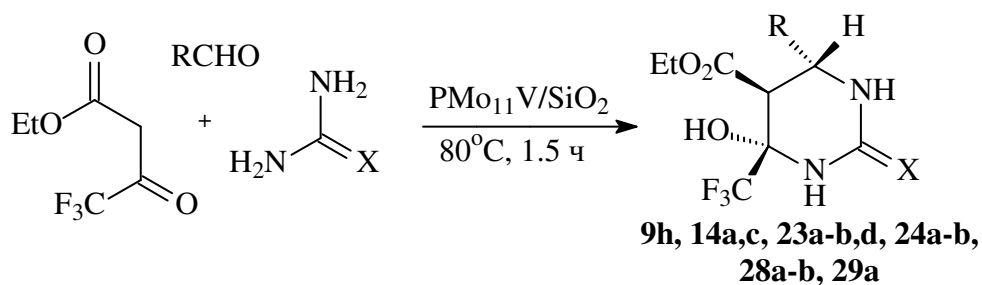
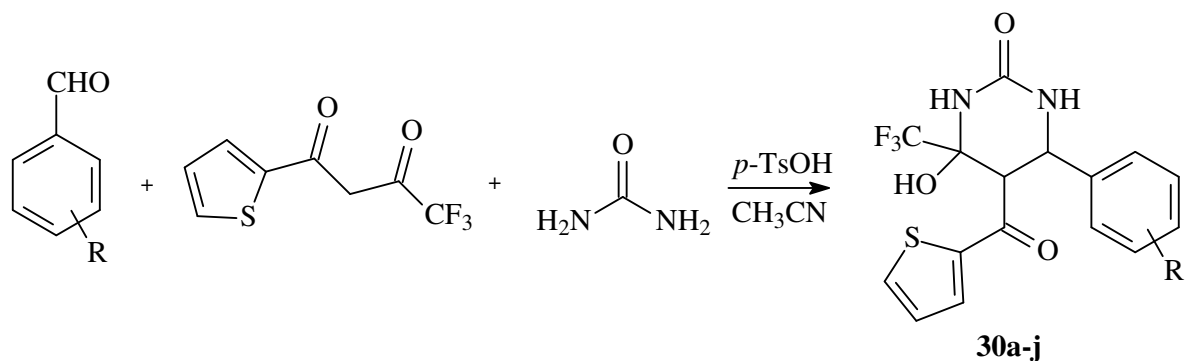


Схема 1.25

Серия 5-(тиофен-2-карбонил)-6-(трифторметил)гексагидропиримидин-2-онов **30a-j** синтезирована реакцией ароматических альдегидов, 4,4,4-трифтор-1-(тиен-2-ил)бутан-1,3-диона и мочевины с очень хорошими выходами (79-93%) [55] (Схема 1.26). Было установлено, что использование *p*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора для получения гексагидропиримидинов приводит к уменьшению времени реакции и увеличению выхода продуктов реакции.



a: R = Ph, **b:** R = 4-FC₆H₄, **c:** R = 4-BrC₆H₄, **d:** R = 3,4-(Me)₂C₆H₃,
e: R = 4-MeC₆H₄, **f:** R = 3-MeOC₆H₄, **g:** R = 4-MeOC₆H₄,
h: R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, **i:** R = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; **j:** R = 3,4-OCH₂OC₆H₄

Схема 1.26

Фторсодержащие гексагидропиримидины можно также получить при использовании фторированных ароматических альдегидов. Так, проведение реакции Биджинелли в метаноле в присутствии NaHSO₄ (1.2 экв) в качестве катализатора приводит к образованию гексагидропиримидинов **31a-b** с метилированной третичной гидроксильной группой с хорошими выходами (74-

78%) (Схема 1.27) [56]. Замена MeOH на EtOH в этой реакции приводила к этилированию третичной гидроксильной группы и частичной переэтерификации метоксикарбонильной группы. Использование *i*-PrOH в качестве растворителя не привело к алкилированию гидроксигруппы в положении 4 пиримидинового кольца, вероятно, из-за стерических препятствий.

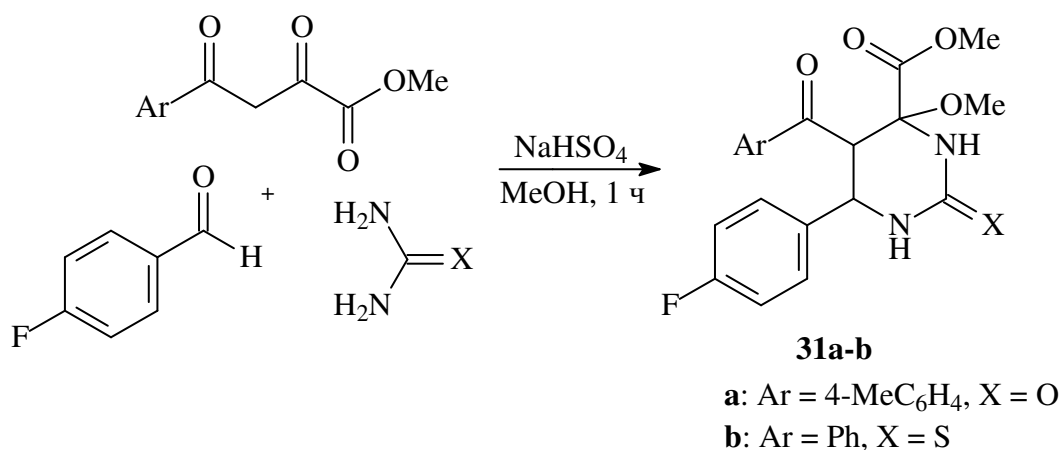


Схема 1.27

1.1.3 Другие методы

Для синтеза трифторметилсодержащих соединений японскими учеными впервые была использована трифторацетилованная кислота Мелдрума **32** [57]. Реакция соединения **32** с 1,3-диметилтиомочевинной дает производное гексагидропиримидина **34a** с выходом 90% через трифторацетоацетильное производное **33a**. Последующая дегидратация **34a** в толуоле с обратным холодильником с каталитическим количеством *p*-толуолсульфокислоты приводит к 6-трифторметилурацилу **35a** (80%). Аналогичным образом получали 2-оксо-аналог **34b** (45%) и **35b** (91%) (Схема 1.28).

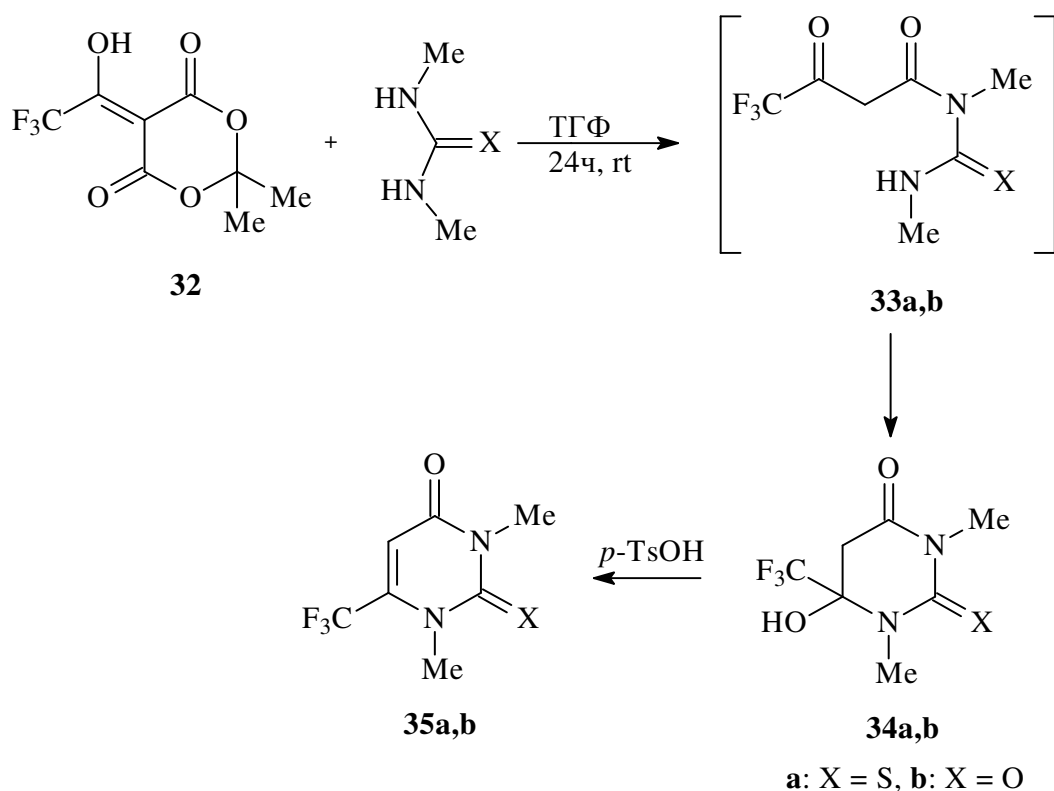


Схема 1.28

В работе [58] описан эффективный одnoreакторный трехкомпонентный синтез высокозамещенных бициклических пиридинов, основанный на циклоконденсации гетероциклических ен-диаминов, триэтоксиметана и этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата без использования растворителей и катализаторов. В результате была получена библиотека замещенных бициклических пиридинов, в том числе производных гексагидропиримидина **36a-e**, содержащих трифторметильную группу, с превосходными выходами 82-92% (Схема 1.29).

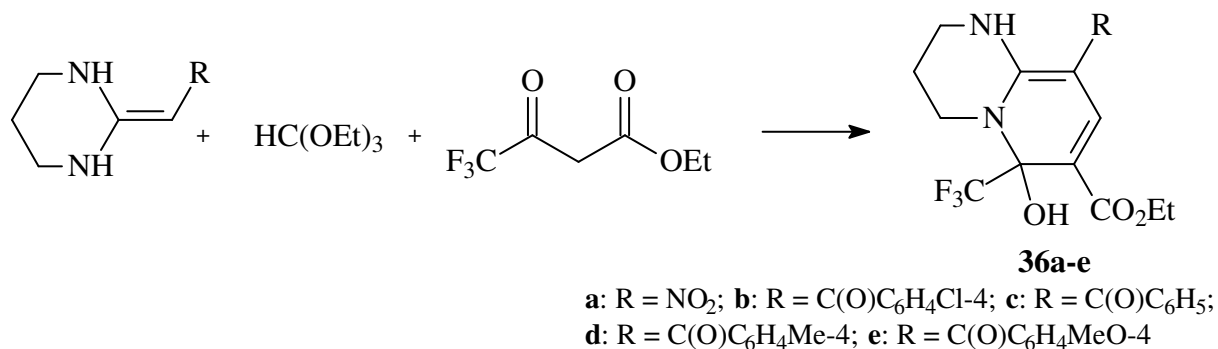
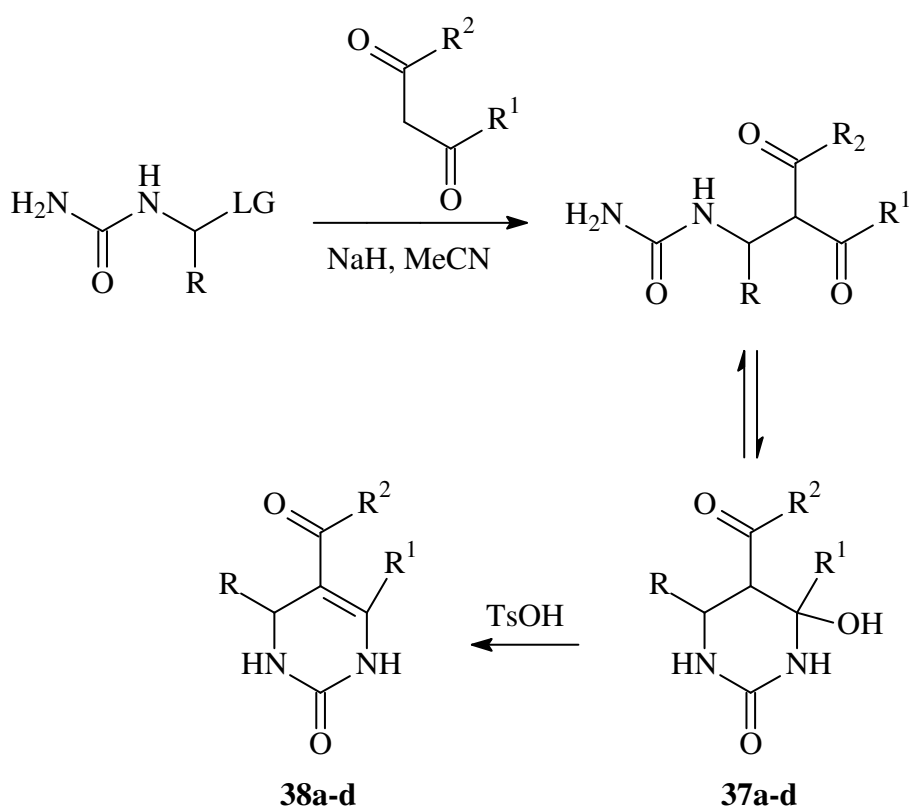


Схема 1.29

Исследователями из МГУ [59] разработан новый простой метод синтеза 4-или/и 6-трифторметил-замещенных 5-ацилгексагидропиримидин-2-онов **37a-d**, основанный на реакции амидоалкилирования с использованием CF_3 -содержащих Na-енолятов 1,3-дикарбонильных соединений и N-(1-тозилалкил)- или N-(1-ацетоксиалкил)мочевины (Схема 1.30). Полученные с выходом 76-85% 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны или их ациклические изомеры дегидратируют под действием TsOH , получая соответствующие тетрагидропиримидин-2-оны **38a-d**.



a: $\text{R} = \text{CF}_3$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{LG} = \text{OAc}$, **b:** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$,
c: $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$, **d:** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$, $\text{LG} = \text{Ts}$

Схема 1.30

В работе [15] показан синтез гексагидропиримидинов **41a-d**. На первой стадии пропан-1,3-диамин реагирует с 1-(хлорметил)-2-фторбензолом или 1-(бромметил)-3,5-дифторбензолом. Последующая реакция с формальдегидом приводит к образованию гексагидропиримидинового кольца. Соединения **40a,b**

используются в качестве алкилирующих агентов в реакции нуклеофильного замещения с **39a,b** и дают фторсодержащие производные гексагидропиримидина **41a-d** с выходами 20-46% (Схема 1.31).

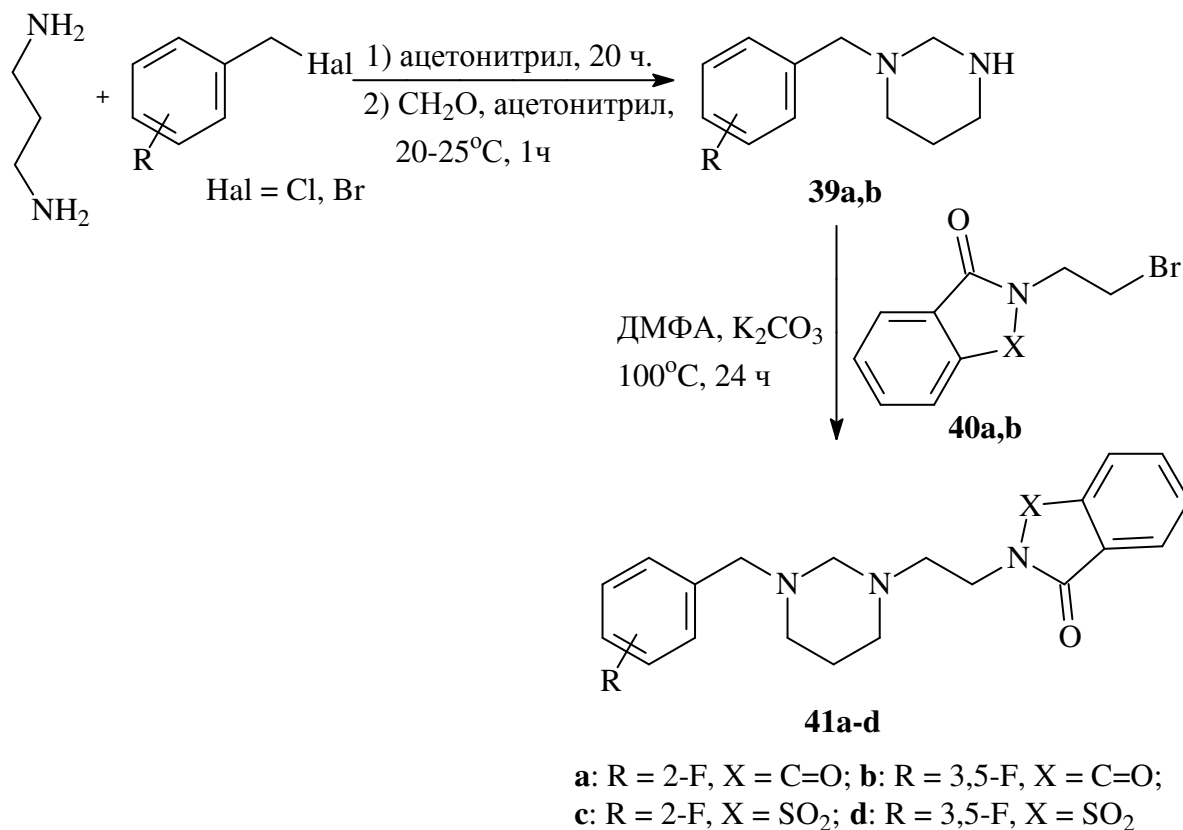


Схема 1.31

Группой исследователей [60] изучены тандемные амидометилирующие реакции различных α -арилстиролов, в том числе фторсодержащих, с бис(тозиламидо)метаном, катализируемые $Fe(OTf)_3$. В результате получены производные гексагидропиримидина **42a-h** с выходами 53–99% (Схема 1.32). Сравнение реакций α -фенилстиролов с электронодонорным заместителем (4-MeO, **42a**), галогенами (4-Br, 4-I, **42b-c**) и электроноакцепторными заместителями (4-NO₂, 3-CF₃, 4-CF₃, **42d-f**) показало, что увеличение дефицита электронов в алкенах замедляет многоступенчатые процессы, но увеличивает выходы до 99% (**42d** и **42e**). Авторы объясняют эту особенность гораздо меньшим количеством побочных продуктов, наблюдаемых с электронодефицитными субстратами, по сравнению с электронодонорными алкенами. Однако наличие трифторметильного

заместителя в обоих ароматических кольцах в значительной степени замедляет тандемную реакцию и дает **42g** с выходом 53%.

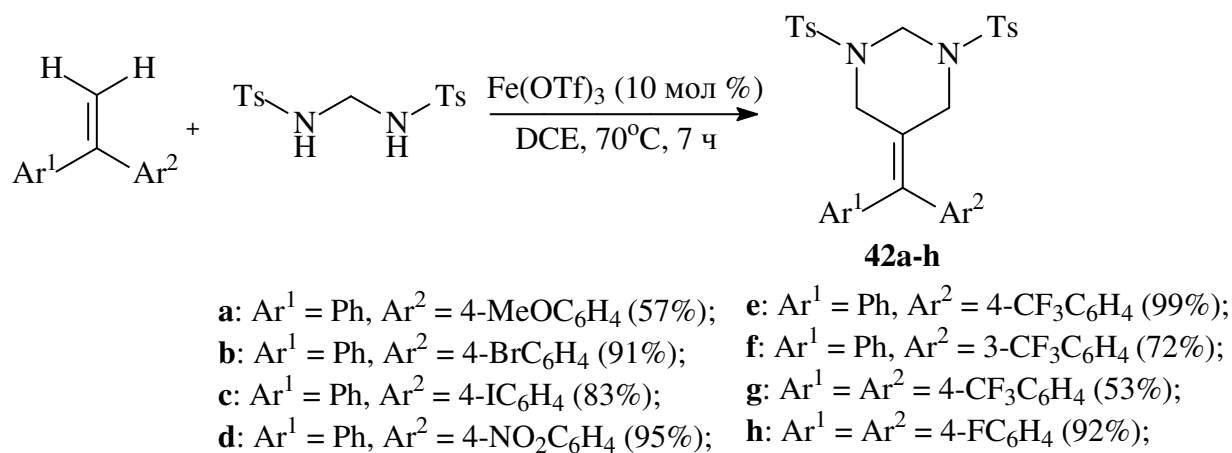
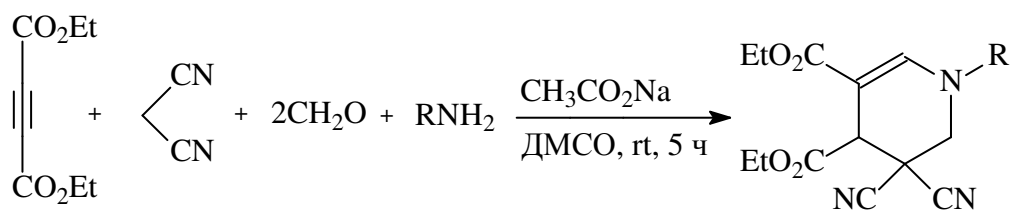


Схема 1.32

1.2 Методы синтеза производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина

Производные тетрагидропиридина являются биологически активными структурными фрагментами, которые представлены в различных природных соединениях [61] и привлекают интерес исследователей благодаря широкому спектру проявляемой биологической активности (противомаларийная[62], антибактериальная [63], инсектицидная [64], анальгезирующая[65]). Одним из легких и эффективных способов синтеза тетрагидропиридинов являются однореакторные мультикомпонентные реакции, которые позволяют получать гетероциклы различной структурной сложности из простых исходных соединений.

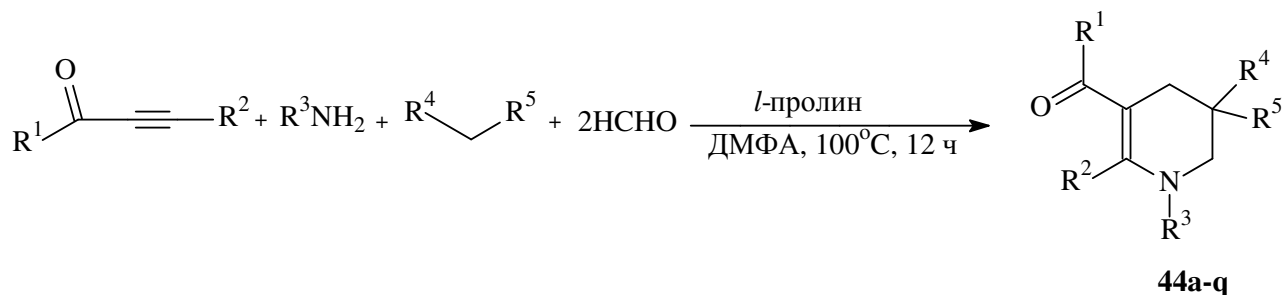
Пятикомпонентный синтез полизамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **43a-k** осуществлен гидроалкилированием электронодефицитных алкинов с последующей реакцией присоединения по Манниху [66]. Этот метод позволяет напрямую ввести эфирные и нитрильные функциональные группы в тетрагидропиридиновое кольцо и получить целевые продукты с хорошими выходами (40-92%) (Схема 1.33).



43a-k
a: R = Bn; **b:** R = Ph; **c:** R = 4-FC₆H₄; **d:** R = 4-MeC₆H₄;
e: R = 2-MeC₆H₄; **f:** R = нафтил; **g:** R = *i*-Bu; **h:** R = *n*-Bu;
i: R = *n*-Pr; **j:** R = *n*-C₆H₁₃; **k:** R = гексил

Схема 1.33

Авторами в работе [67] предложена новая однореакторная пятикомпонентная домино-реакция, катализируемая *l*-пролином, для синтеза мультифункционализированных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **44a-qc** хорошими выходами (64-89%) (Схема 1.34).



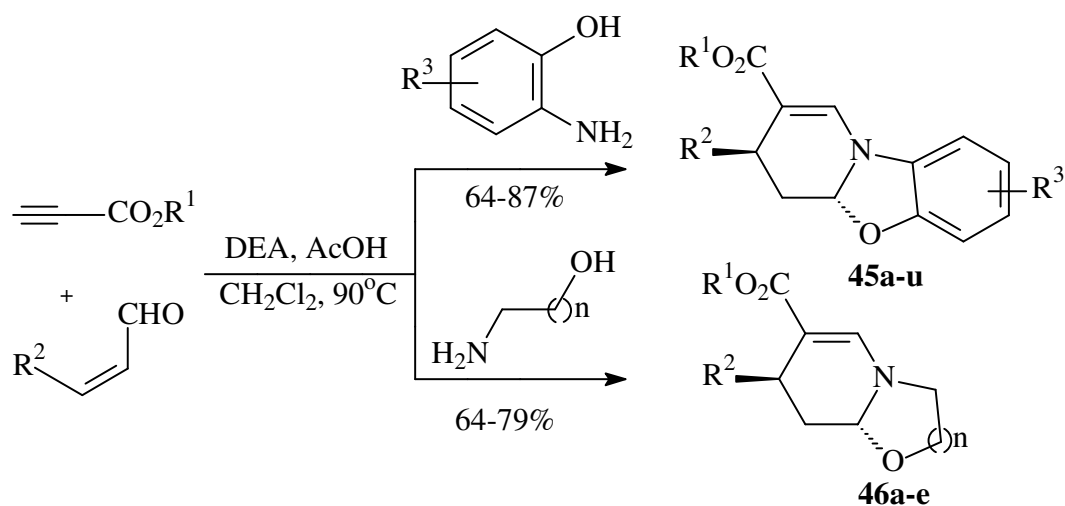
44a-q
a: R¹ = R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = R⁵ = CH₃CO, **b:** R² = 4-CH₃C₆H₄, **c:** R¹ = 4-CH₃C₆H₄,
d: R³ = Et; **e:** R¹ = R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = R⁵ = CN, **f:** R¹ = 4-CH₃C₆H₄, **g:** R³ = Et;
i: R¹ = R² = 4-CH₃C₆H₄, R³ = Me, R⁴ = R⁵ = CN, **j:** R¹ = 4-FC₆H₄, R² = Ph,
k: R¹ = 2-фуранил, **l:** R¹ = C₆H₁₁; **m:** R¹ = R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = R⁵ = CO₂Et,
n: R¹ = 2-фуранил; **o:** R¹ = R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = CH₃CO, R⁵ = CO₂Et,
p: R¹ = 4-CH₃C₆H₄; **q:** R¹ = R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = PhCO, R⁵ = CO₂Et

Схема 1.34

Реакция на схеме 1.33 включает в себя двухкомпонентное гидроаминирование, двухкомпонентную реакцию Принса, трехкомпонентную реакцию Маниха и внутримолекулярный процесс дегидратации-циклизации.

Трехкомпонентной реакцией енолов, электронодефицитных алкинов и первичных гидроксиаминов получены тетрагидропиридины **45a-u**, **46a-e** с высокой диастереоселективностью (>99 : 1 dr) и хорошими выходами (64-79%)

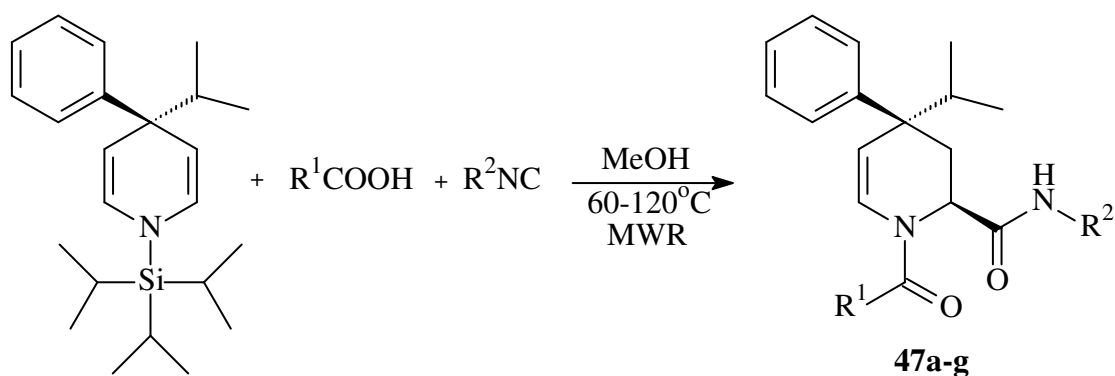
[68] (Схема 1.35). Этот метод бис-аннелирования позволяет синтезировать конденсированные гетероциклических продукты разнообразной структуры с изменением не только функциональных фрагментов, но и размера кольца основной цепи.



- 45a:** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; **45b:** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
45c: $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **45d:** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
45e: $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; **45f:** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$;
45g: $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}$, $\text{R}^3 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **45h:** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}$, $\text{R}^3 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
45i: $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 5\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; **45j:** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 5\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
45k: $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 5\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **45l:** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$;
45m: $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 5\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$; **45n:** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$;
45o: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **45p:** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$;
45q: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}$, $\text{R}^3 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **45r:** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}$, $\text{R}^3 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
45s: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 5\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **45t:** $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$;
45u: $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = 5\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$
46a: $n=1$, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **46b:** $n=1$, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **46c:** $n=2$, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
46d: $n=2$, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; **46e:** $n=2$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Схема 1.35

Прямой реакцией по типу Уги из N-силил-4,4-дизамещенного 1,4-дигидропиридина с различными изоцианидами и карбоновыми кислотами синтезированы 2-карбамоилированные производные 1,2,3,4-тетрагидропиридина **47a-g** с хорошими выходами (32-80%) и высокой диастереоселективностью [69] (Схема 1.36).



a: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = t\text{-Bu}$; **b:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = t\text{-Bu}$; **c:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = t\text{-Bu}$;
d: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = t\text{-Bu}$; **e:** $R^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = t\text{-Bu}$;
f: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$; **g:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$

Схема 1.36

Четырехкомпонентная реакция между первичными алифатическими аминами, β -кетозэфирами или β -кетотиозэфирами, α,β -ненасыщенными альдегидами и спиртами, катализируемая церий (IV) аммонийнитратом (CAN), является очень эффективным и атом-экономичным методом синтеза замещенных 6-алкокси-2-метил-1,4,5,6-тетрагидропиридинов **48a-o** с выходами 80-95% (Схема 1.37) [70].

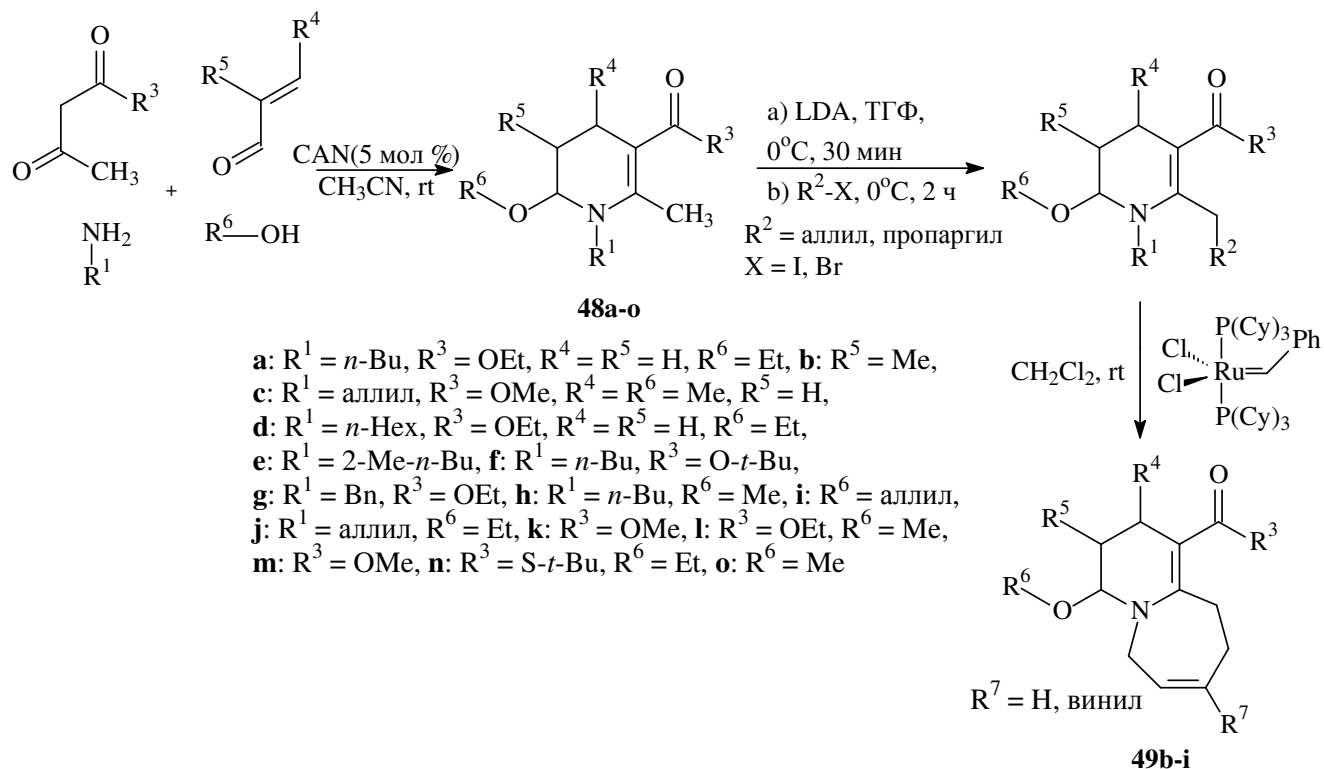


Схема 1.37

Было показано, что полученные соединения могут быть использованы для получения производных гомохинолизина **49b-i** с превосходными выходами (90-95%). Двухступенчатый синтез состоит из ранее неизвестной региоселективной реакции γ -депротонирования-аллилирования тетрагидропиридинов **48a-o** и реакции метатезиса.

Авторы в работе [71] предложили первый многокомпонентный синтез энантиобогащенных полициклических 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **51a-n**, имеющих три смежных стереогенных центра (Схема 1.38). Несмотря на то, что выходы оказались невысокими (29-60%), полученные соединения обладали хорошей энантиоселективностью (82-96%), которая кинетически контролируется катализатором Хайаши-Йоргенсена **50**. Высокие регио- и диастереоселективности являются результатом термодинамического контроля.

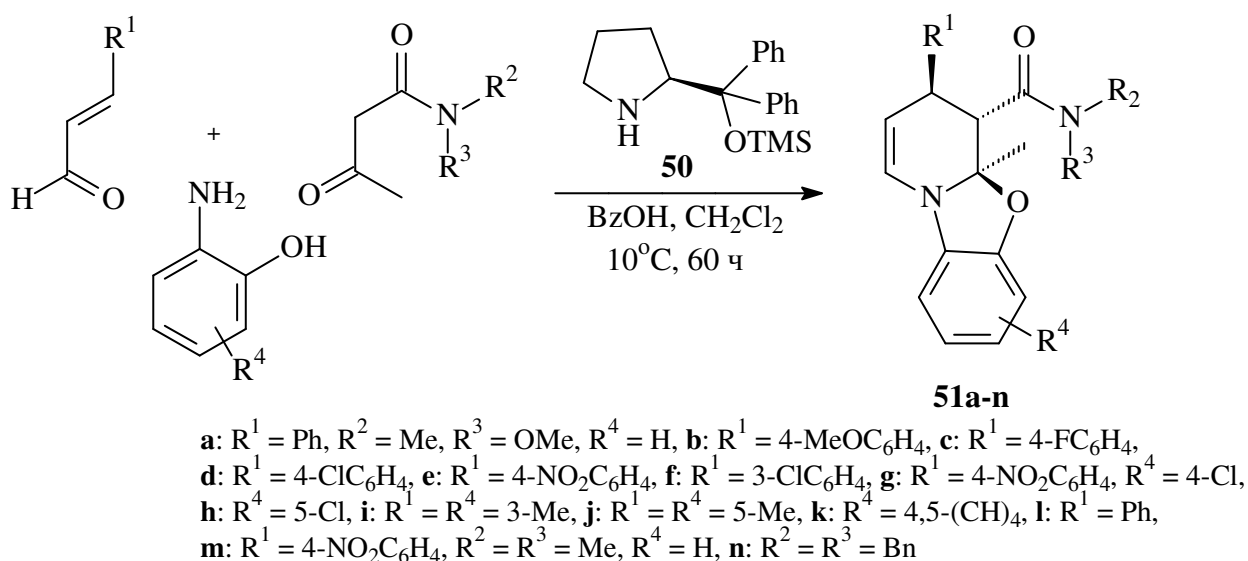


Схема 1.38

Новая органокаталитическая асимметрическая мультикомпонентная каскадная реакция разработана для синтеза тетрагидропиридинов разнообразной структуры [72]. Особенность этого каскадного процесса заключается в эффективном образовании пяти новых связей и стереоцентра в одну стадию, что при использовании традиционных методов представляет большие трудности. Так, тетрагидропиримидины **52a-l** синтезированы реакцией β -кетозэфиров с

формальдегидом и ароматическими аминами с выходами 24-65% и энантиомерным избытком 51-74% (Схема 1.39).

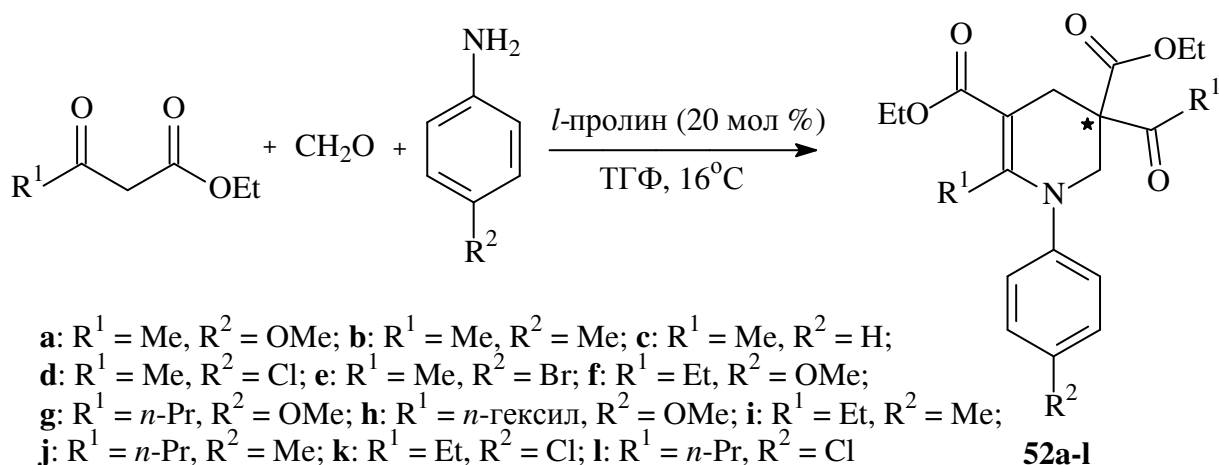


Схема 1.39

Трехкомпонентной реакцией нитенпирама **54**, ароматических альдегидов и кислоты Мелдрума, протекающей под воздействием микроволн в этаноле, синтезированы тетрагидропиридин-2-оны **55a-q** с хорошими выходами (59-89%) [74] (Схема 1.41). Полученные соединения являются аналогами инсектицида нитенпирама **54**.

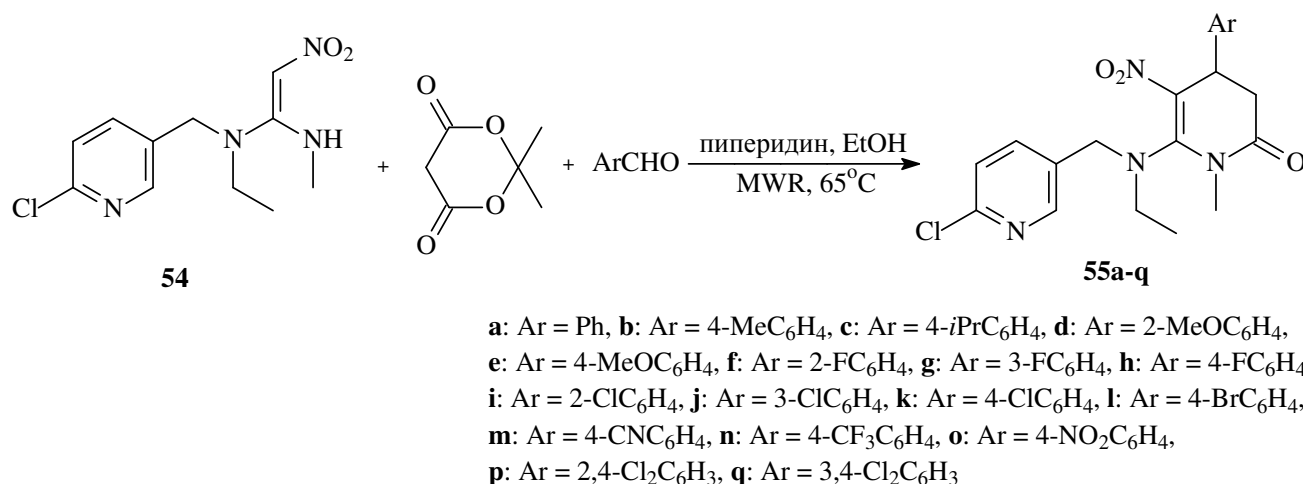


Схема 1.41

1,2,3,4-Тетрагидропиридин-6-тиоляты **53a-f** получены с помощью реакции Михаэля хлорида N-ацетонилпиридиния с 3-арил-2-цианотиакриламидами или

однореакторной трехуглеродной конденсацией хлорида N-ацетонилпиридиния, ароматического альдегида и 2-цианотиоацетамида с превосходными выходами (80-91%) [73] (Схема 1.40). По данным ЯМР-спектров обнаружено, что 4-арил- и 3-пиридиниевая группы имеют *транс*-превдодиекваториальную ориентацию. Также изучены кардиотонические свойства синтезированных соединений.

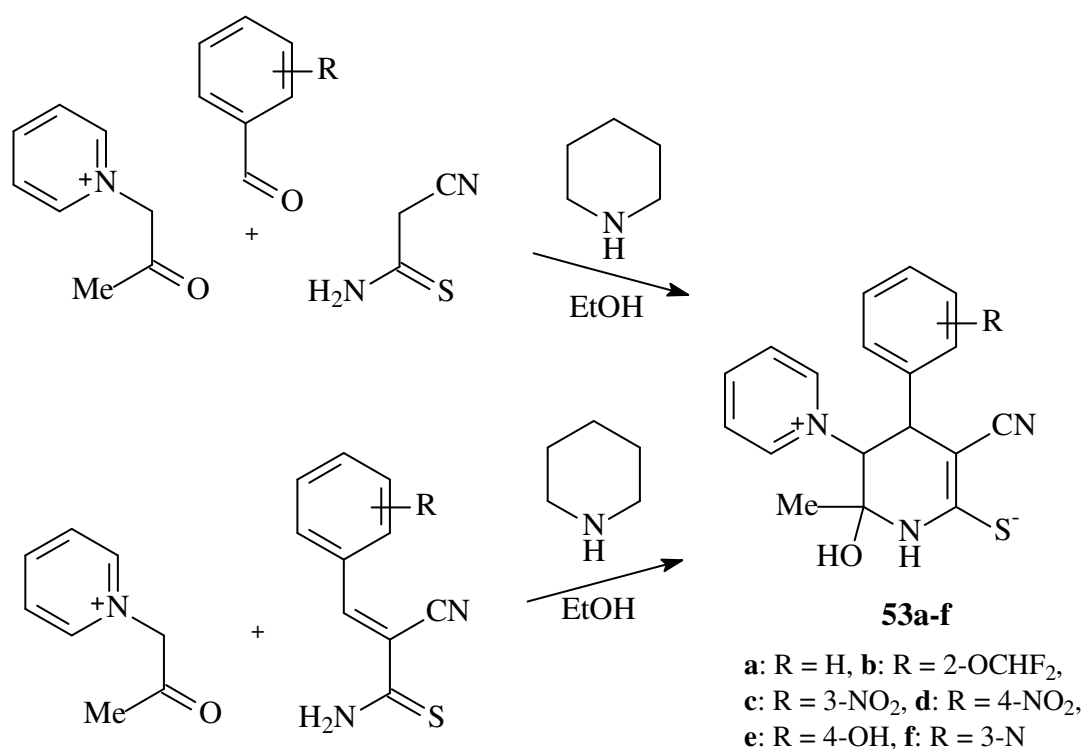


Схема 1.40

Реакция о-иодбензальдегида с цианотиоацетамидом и N-ацетоацетил-о-толуидином в присутствии пиперидина протекает с образованием пиперидиния тетрагидропиридин-2-тиолата **56**, который при взаимодействии с галогенидами **57a,b** дает замещенные 4,5-*транс*-2-алкилтиотетрагидропиридины **58a,b** с выходами 75 и 77% соответственно [75]. Алкилирование соединения **56** бромидом **59a-d** приводит к раскрытию тетрагидропиридинового кольца, и через интермедиаты **60** и **61** образуются 2-(2-тиазолил)акрилонитрилы **62a-d** с выходами 67-89% (Схема 1.42).

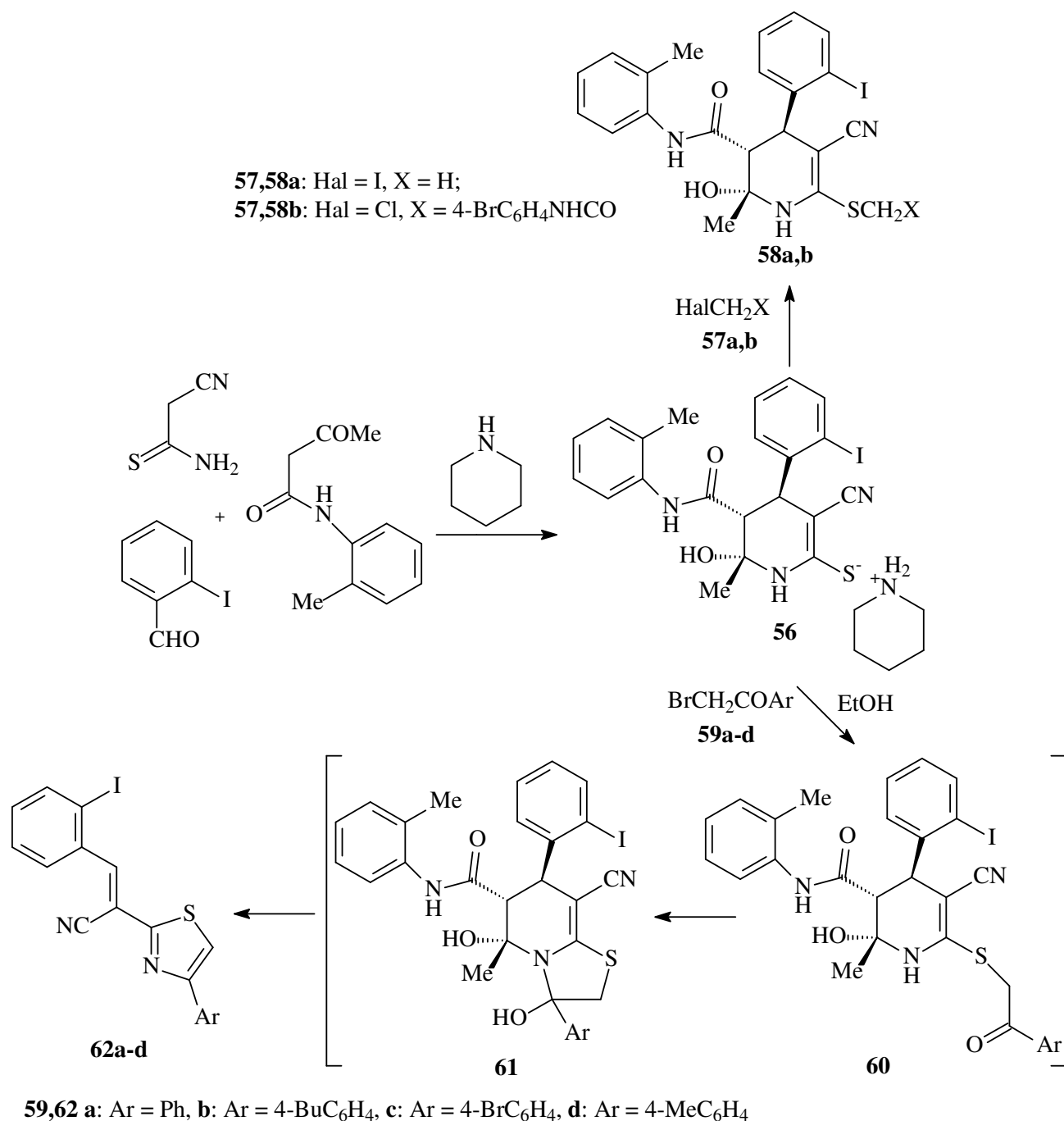
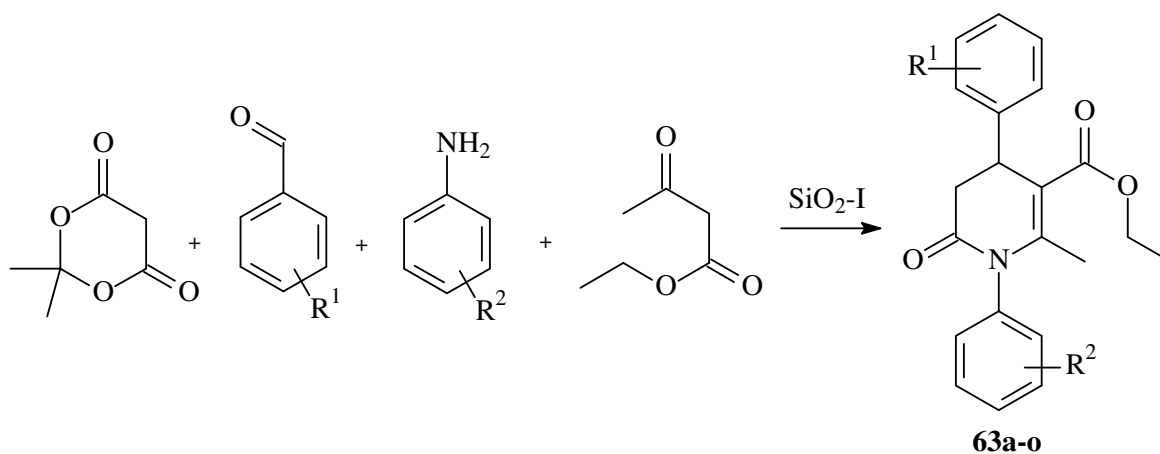


Схема 1.42

Удобный синтез пятнадцати новых замещенных производных 1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилата **63a-o** осуществлен с помощью четырех компонентной циклоконденсации кислоты Мелдрума, ариальдегидов, ароматических аминов и этил ацетоацетата [76] (Схема 1.43). Данная реакция протекает в присутствии катализатора иодида диоксида кремния при действии ультразвука. По сравнению с обычными методами этот синтез протекает в мягких

условиях и дает высокие выходы (85-92%) за более короткое время реакции, а также позволяет легко отделить продукт от реакционной массы.



a: $R^1 = R^2 = H$; **b:** $R^1 = H, R^2 = 4-Cl$; **c:** $R^1 = 4-Cl, R^2 = H$; **d:** $R^1 = R^2 = 4-Cl$;
e: $R^1 = 4-Br, R^2 = 4-Cl$; **f:** $R^1 = 4-Cl, R^2 = 4-NO_2$; **g:** $R^1 = 3,4,5-(OCH_3)_3, R^2 = 4-Cl$;
h: $R^1 = 3,4,5-(OCH_3)_3, R^2 = 4-NO_2$; **i:** $R^1 = 4-OH, R^2 = 4-Cl$; **j:** $R^1 = 4-OH, R^2 = 4-NO_2$;
k: $R^1 = 4-OH, R^2 = 4-CH_3$; **l:** $R^1 = 4-OH, R^2 = 4-OCH_3$; **m:** $R^1 = 4-NO_2, R^2 = 4-OCH_3$;
n: $R^1 = 4-NO_2, R^2 = 4-Cl$; **o:** $R^1 = 4-NO_2, R^2 = 4-NO_2$

Схема 1.43

Иранскими учеными [77] разработан простой и эффективный синтез высоко замещенных тетрагидропиридинов с использованием одnoreакторной реакции в две стадии. На первой стадии осуществлен синтез серии N-бензилиденметанаминов **66** из бензиламинов **64** и бензальдегидов **65** в присутствии уксусной кислоты. Последующая циклизация соединения **66** с диалкилацетилендикарбоксилатами **67** и бензилиденмалононитрилами **68** дает соответствующие тетрагидропиридины **69a-j** с выходами 72-85% (Схема 1.44). Данная реакция идет с образованием двух диастереомеров *cis*-**69** и *trans*-**69**. Авторам не удалось разделить изомеры, но с помощью ЯМР-спектроскопии определено соотношение мажорного и минорного компонентов, которое практически во всех случаях составило 2 : 1.

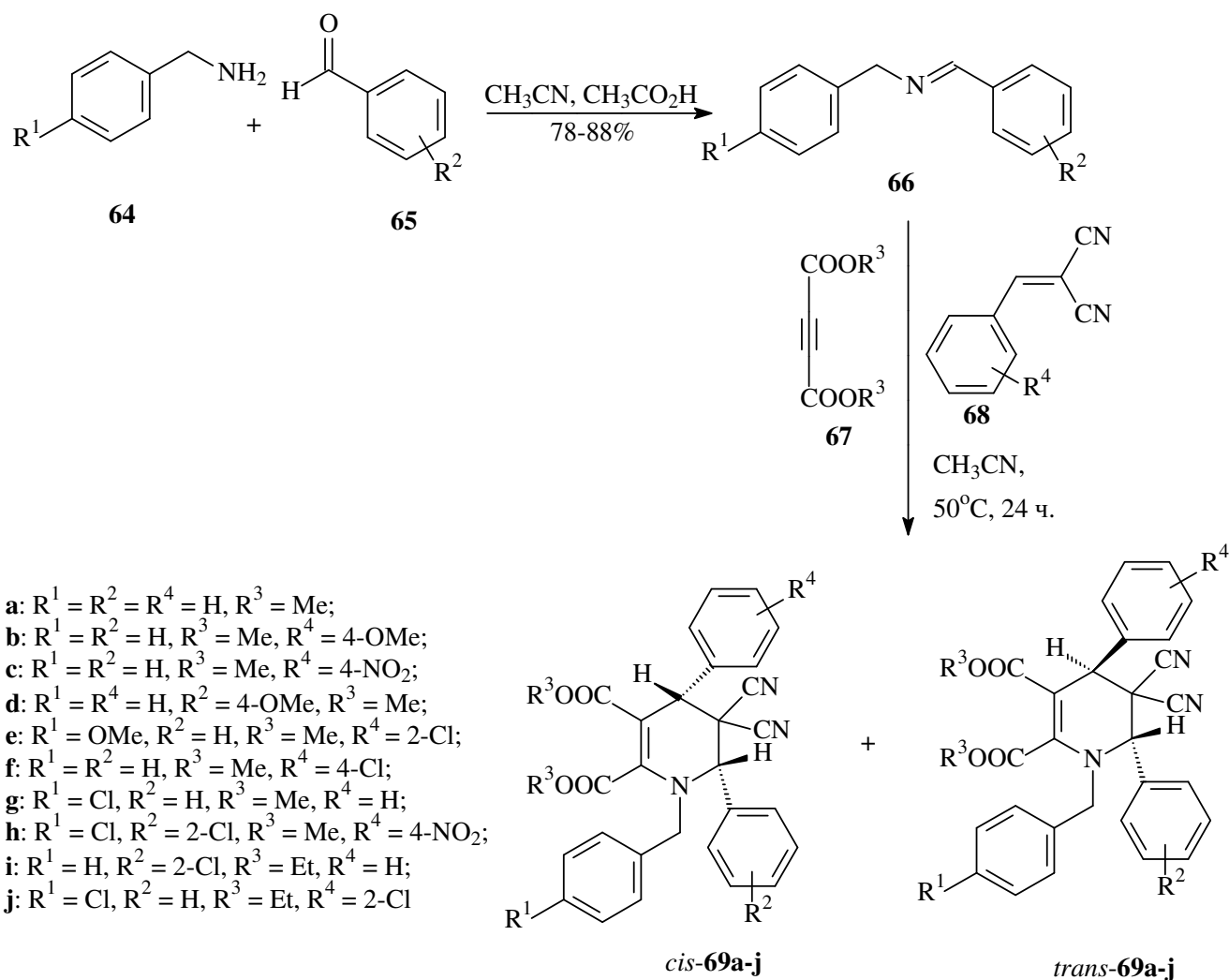
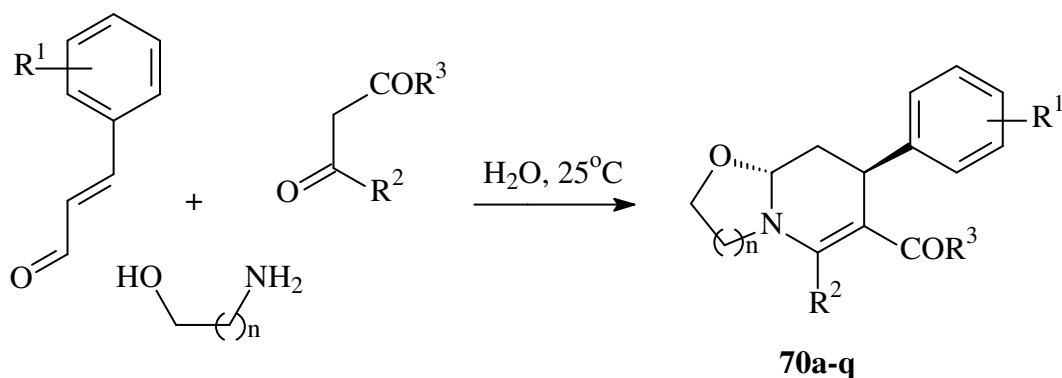


Схема 1.44

Трехкомпонентная реакция между аминспиртами, 1,3-дикарбонильными соединениями и α,β-ненасыщенными альдегидами приводит к синтезу водорастворимых тетрагидропиридинов **70a-q** [78].

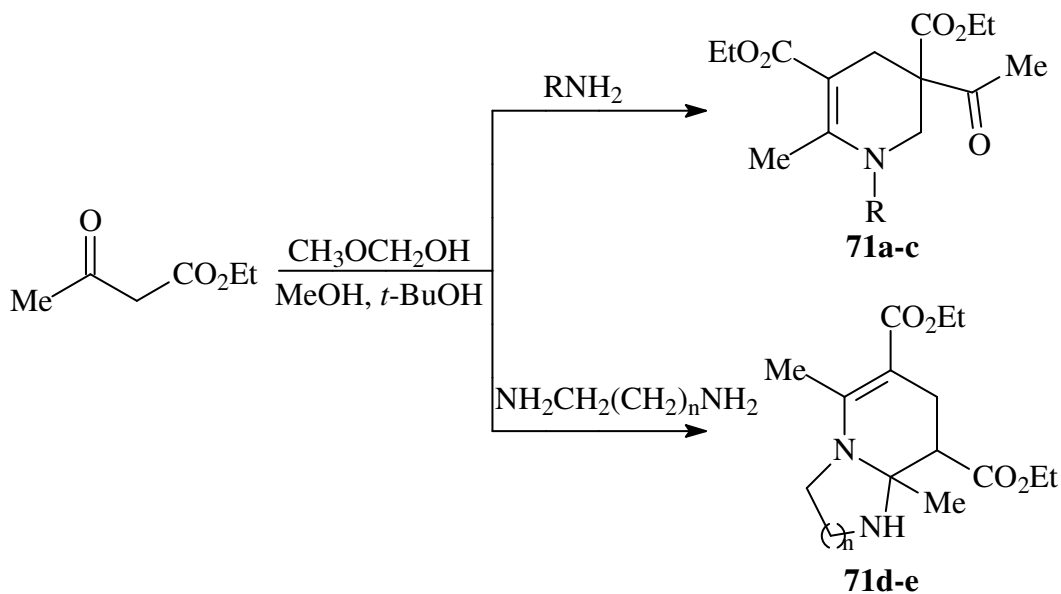
Процесс эффективно протекает в воде при комнатной температуре без катализатора и дает продукты с хорошими выходами (61-83%) и высокой диастереоселективностью (Схема 1.45). Реакция также эффективно идет в различных «зеленых» растворителях таких как глицерин, PEG-200 и молочная кислота.



$n=1$ **a**: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$; **b**: $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$;
c: $R^1 = OMe$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$; **d**: $R^1 = F$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$;
e: $R^1 = H$, $R^2 = Pr$, $R^3 = OEt$; **f**: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = O^tBu$;
g: $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = OEt$; **h**: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = Ph$;
 $n=2$ **i**: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$; **j**: $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$;
k: $R^1 = OMe$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$; **l**: $R^1 = F$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OEt$;
m: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = O^tBu$; **n**: $R^1 = H$, $R^2 = Pr$, $R^3 = OEt$;
o: $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$; **p**: $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$; **q**: $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = OEt$

Схема 1.45

Моно- и бициклические 1,2,3,4-тетрагидропиридины **71a-e** синтезированы одnoreакторной трехкомпонентной конденсацией ацетоуксусного эфира, метоксиметанола и первичных аминов (диаминов) в метаноле в присутствии *трет*-бутанола с выходами до 98% [79] (Схема 1.46).



a: $R = i\text{-}Pr$, **b**: $R = Bu$, **c**: $R = CH_2CH_2OH$, **d**: $n = 1$, **e**: $n = 2$

Схема 1.46

Авторы отмечают важную роль *трет*-бутанола, не образующего с формальдегидом *трет*-бутоксиметанол, но в отсутствие которого реакция протекает не селективно и выход тетрагидропиридинов **71a-e** падает.

Для синтеза производных 1,6-диамино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрила **72a-e** опробованы три каталитических метода на основе ионных жидкостей [80] (Схема 1.47). Реакции проходят без использования дополнительного растворителя и за короткое время (от нескольких минут до получаса), давая продукты с выходами 88-93%. В качестве катализаторов используют ионные жидкости на основе двуокиси кремния: 5-*n*-пропилоктагидропиримидо[1,2-а]азепинийхлорид (SB-DBU⁺Cl⁻), *n*-пропил-4-аза-1-азониабицикло[2,2,2]октан хлорид (SB-DABCO⁺Cl⁻), связанные диоксидом кремния, и 5-*n*-пропилоктагидропиримидо[1,2-а]азепиний хлорид (NSB-DBU⁺Cl⁻), связанный наноразмерным диоксидом кремния. Эти «зеленые» гетерогенные катализаторы отделяют от реакций простой фильтрацией и могут быть использованы повторно, по меньшей мере, четыре раза без значительного ингибирующего действия. Кроме того, авторы показали, что данные методы могут быть применены для получения пиразолопиранопиримидинов и 3-метил-4-арил-4,5-дигидро-1H-пирано [2,3-с] пиразол-6-онов.

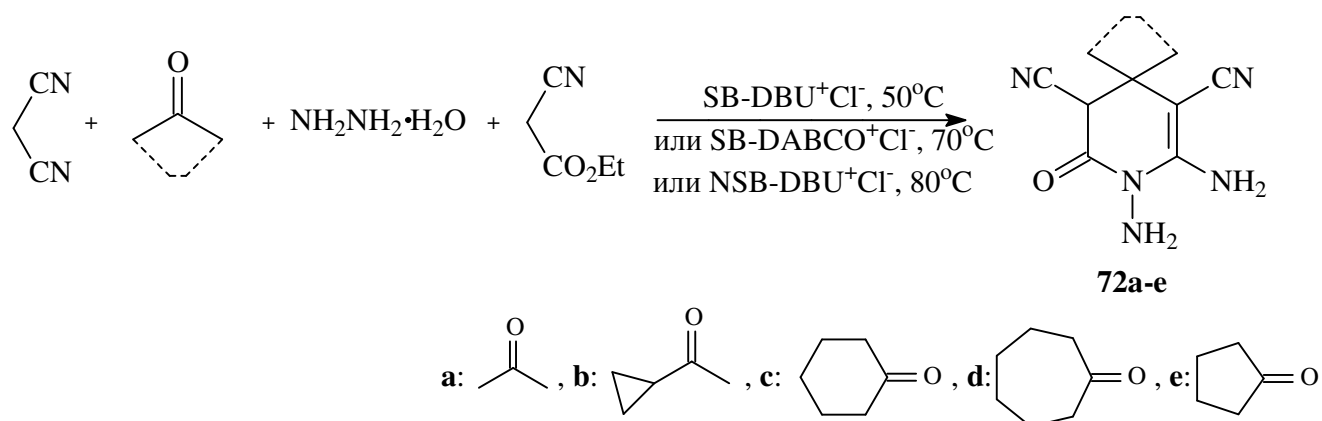


Схема 1.47

Позже в работе [81] предложен 4-(диметиламино)пиридин в качестве катализатора для данной реакции. Соединения **72a-e** получали при комнатной температуре в этаноле за короткое время с высокими выходами 88-97%.

Высоко диастерео- и энантиоселективный синтез 2,3-дизамещенных тетрагидропиридинов **73a-p** осуществлен пролин-катализируемой реакцией по типу Манниха и внутримолекулярной реакцией циклизации (*p*-метоксифенил)альдиминов и водного тетрагидро-2H-пиран-2,6-диола [82]. Реакция эффективно протекает с выходами 21-94% и энантиоселективностью до 99% в присутствии воды (Схема 1.48).

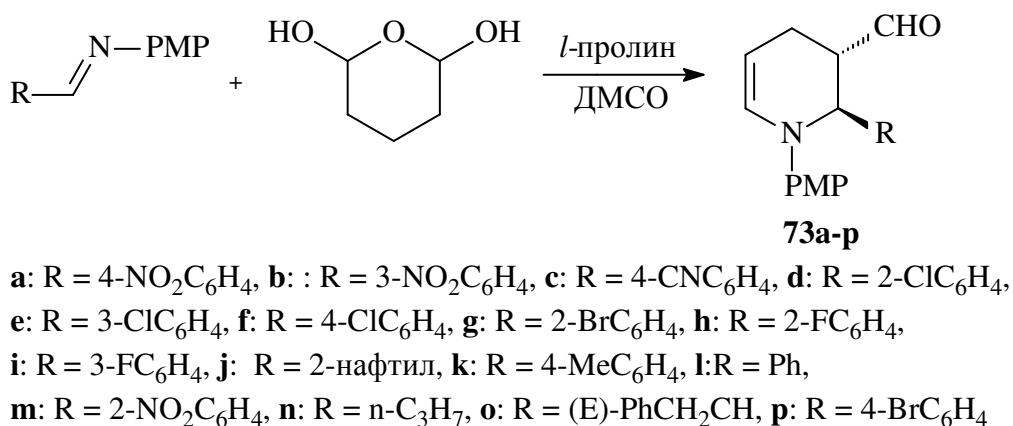


Схема 1.48

Учеными в работе [83] показана способность амфифильных катализаторов, основанных на пролине и 4-гидроксипролине, катализировать реакцию Манниха в водных средах. Так, 4-*трет*-бутилдиметилсилоксизамещенное производное N-пролилсульфонамида **74** успешно применено в реакции иминогликоксилата с водным тетрагидро-2H-пиран-2,6-диолом. В результате получены соответствующие 2,3-дизамещенные тетрагидропиридины **73a, 75** с невысокими выходами (20-56%), но с высокой диастереомерной чистотой (>95:5) и с высокой энантиоселективностью (98% ee) (Схема 1.49).

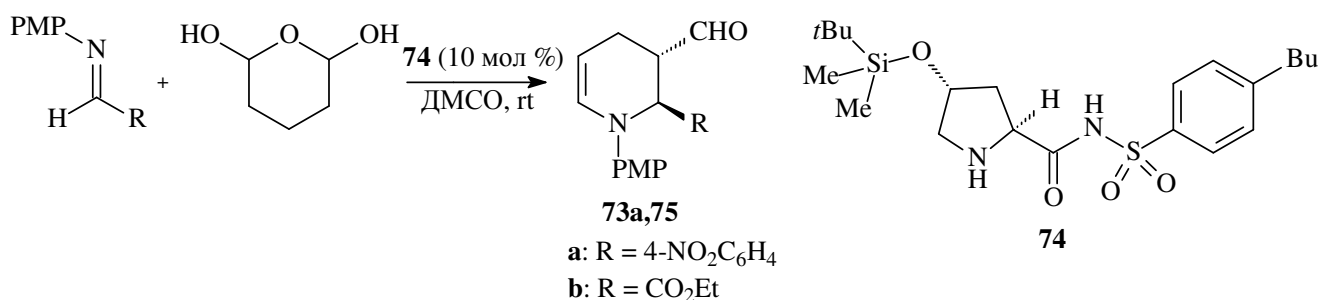


Схема 1.49

В работе [84] предложен способ получения 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе взаимодействия ацетоуксусного эфира с циклическими аминами, которые можно рассматривать в качестве предшественников иминиевых ионов – активных интермедиатов реакции Манниха. Реакция проходит при кипячении в метаноле в течение 5 часов при мольном соотношении ацетоуксусный эфир–амин 3:1, давая 1,2,3,4-тетрагидропиридины **76a-f** с хорошими выходами 68–90% (Схема 1.50).

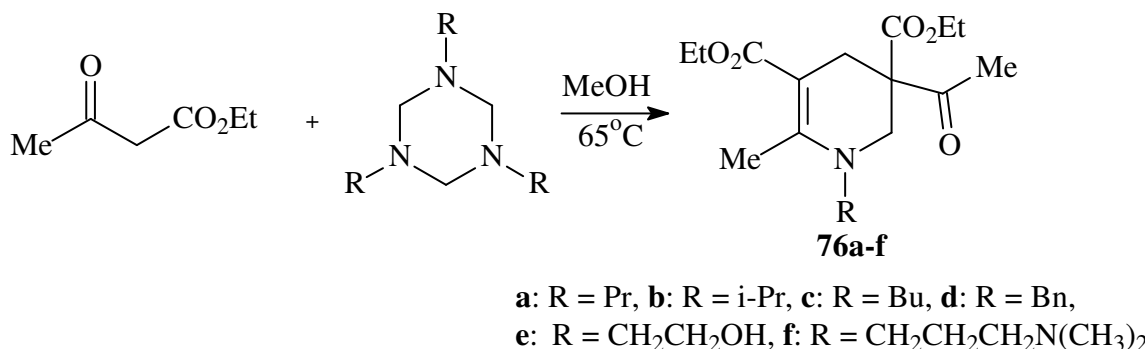
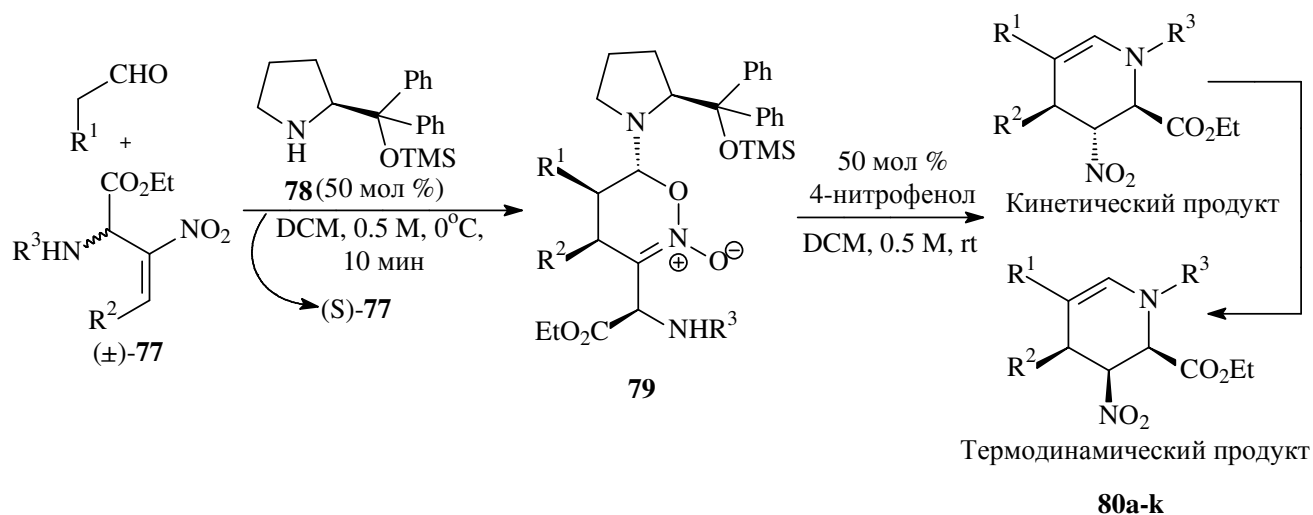


Схема 1.50

С помощью хирального силилового эфира α,α -L-дифенилпролинола **78** учеными [85] проведено кинетическое расщепление нитроаллиламинов **77** путем выделения интермедиатов *N*-оксидадигидроксазина **79** (Схема 1.51).



a: R¹ = Me, R² = Ph, R³ = Ph; b: R¹ = Me, R² = 4-BrC₆H₄, R³ = Ph; c: R¹ = Me, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = Ph;
d: R¹ = Me, R² = 4-FC₆H₄, R³ = Ph; e: R¹ = Me, R² = 4-MeC₆H₄, R³ = Ph; f: R¹ = Me, R² = 4-OBnC₆H₄, R³ = Ph;
g: R¹ = Me, R² = 4-NO₂C₆H₄, R³ = Ph; h: R¹ = Me, R² = 2-FC₆H₄, R³ = Ph; i: R¹ = Me, R² = 3-ClC₆H₄, R³ = Ph;
j: R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 4-ClC₆H₄; k: R¹ = Et, R² = Ph, R³ = Ph.

Схема 1.51

Дальнейший гидролиз приводит к тетрагидропиридинам **80a-k** с высокими выходами (72-90%) и высокой стереоселективностью (до > 20: 1 dr и 98% ee) (Схема 1.51).

Индийскими учеными успешно выполнен простой синтез производных 4-иминотетрагидропиридина из енаминонов и сульфонилазидов, которые включаются в последовательное формирование кетенимина, катализируемое медью [86] (Схема 1.52). Неописанная ранее внутримолекулярная гидровинилизация последнего приводит к тетрагидропиридинам **81a-f** и **82a-q** с выходами 65-90%.

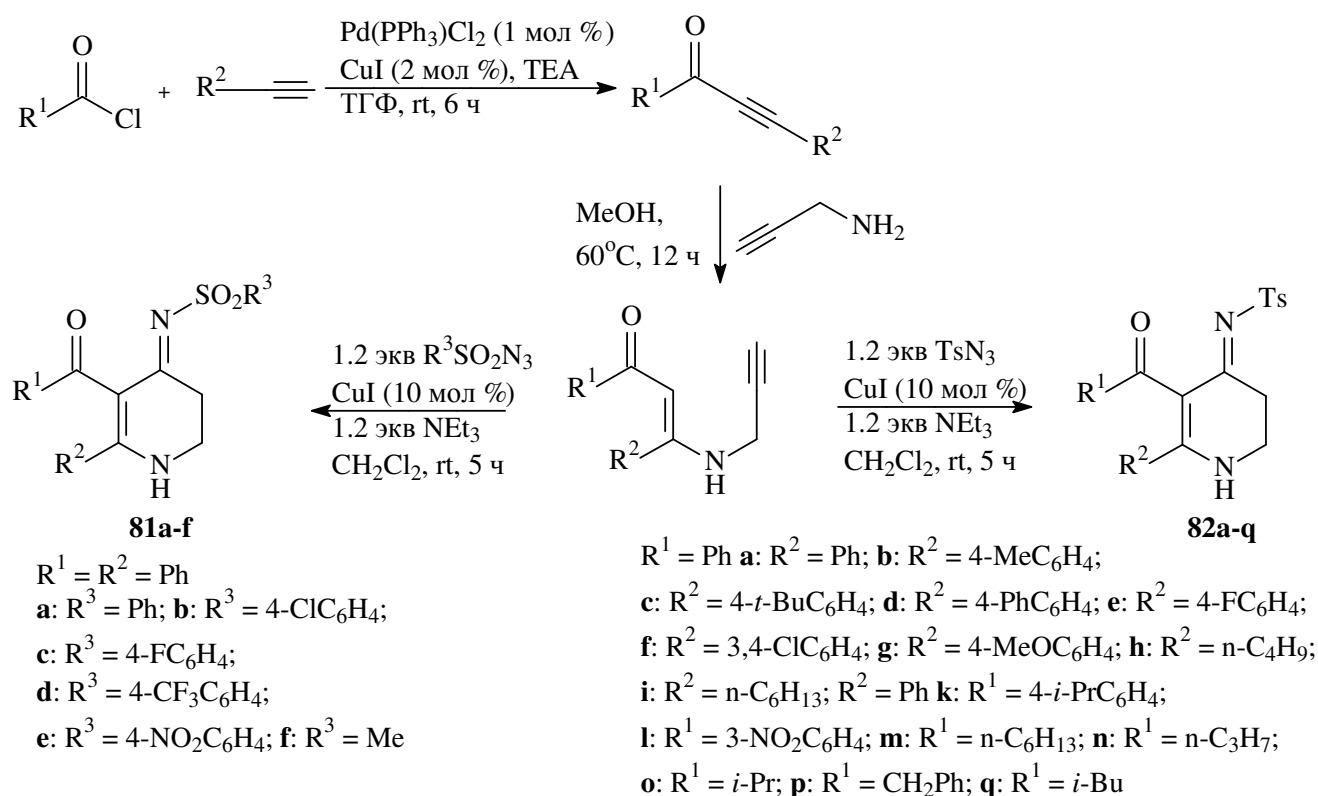
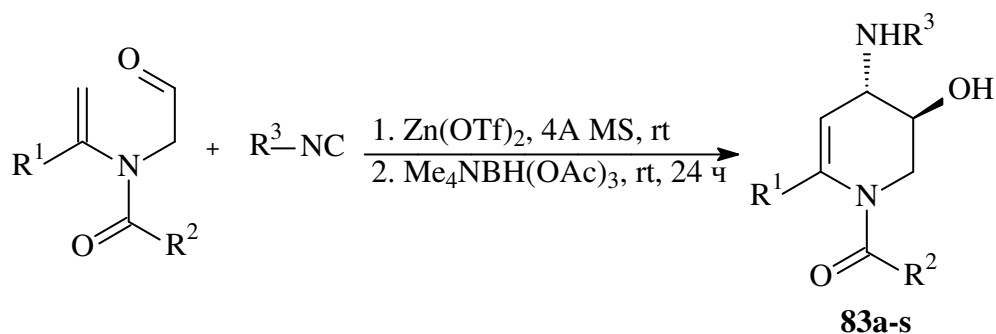


Схема 1.52

Для эффективного синтеза multifunctionalized тетрагидропиридинов разработана тандемная реакция, которая на начальном этапе включает в себя [5+1]-циклоприсоединение N-формилметил замещенных енамидов к изоцианидам (Схема 1.53) [87]. Завершение реакции диастереоселективным восстановлением $\text{Me}_4\text{NBH(OAc)}_3$ имино-группы приводит

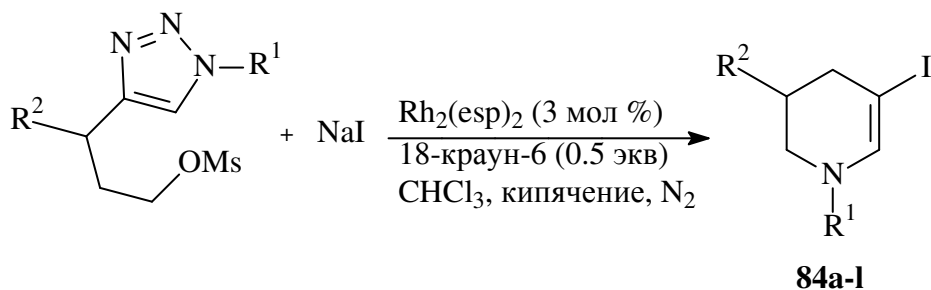
к 1,6-дизамещенным *транс*-3-гидрокси-4-ариламино- или алкиламино-1,2,3,4-тетрагидропиримидинам **83a-s** с выходами 56-85%.



a: $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **b:** $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; **c:** $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;
d: $R^1 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **e:** $R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **f:** $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **g:** $R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$;
j: $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **i:** $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **k:** $R^1 = \text{циклогексен-1-ил}$;
l: $R^1 = \text{циклогексил}$; **m:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-толил}$; **n:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$;
o: $R^1 = 3,4\text{-OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_3$, $R^2 = \text{Ph}$; **p:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Ph}$; **q:** $R^3 = \text{Bn}$;
r: $R^3 = \text{Ph}_2\text{CH}$; **s:** $R^3 = \text{циклогексил}$

Схема 1.53

Серия 5-иод-1,2,3,4-тетрагидропиридинов **84a-l** получена с высокими выходами (55-94%) в результате тандемного процесса, катализируемого родием [88] (Схема 1.54). Особенностью реакции является использование иодида натрия NaI в качестве нуклеофила для атаки α -иминокарбенов. Кроме того, реакция протекает в мягких условиях и позволяет ввести широкий круг функциональных групп.



a: $R^1 = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $R^2 = \text{H}$; **b:** $R^1 = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$; **c:** $R^1 = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO-4}$;
d: $R^1 = \text{Ts}$, $R^2 = \text{Ph}$; **e:** $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **f:** $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **g:** $R^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;
h: $R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **i:** $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **j:** $R^2 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **k:** $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **l:** $R^2 = \text{CH}_2\text{I}$

Схема 1.54

Авторами в работе [89] предложен синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-онов **85a-k** из соответствующих 4Н-пиранов с использованием мягких условий и инфракрасного излучения (Схема 1.55). Выход продуктов реакции составил 72-93%. Последующее окисление полученных соединений 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) приводит к производным 2-пиридона **86a-k**.

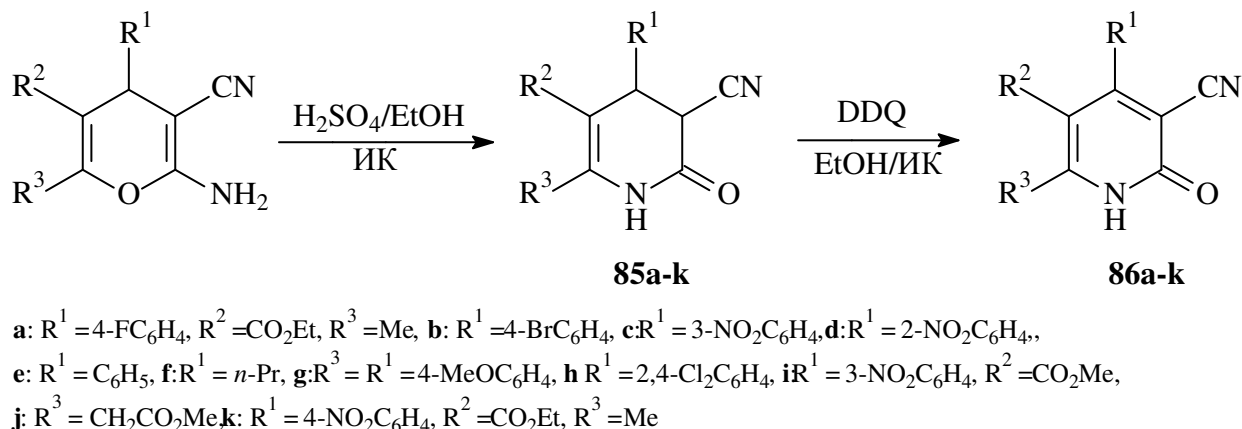


Схема 1.55

В работе [90] описан синтез новых функционализированных 2-оксо-(1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)уксусных кислот **87a-h**, **88a-f** с помощью азаанулирования ациклических и циклических ацеталей α -оксо-и α -нитро-N, S и N, N-кетена с итаконовым ангидридом (Схема 1.56).

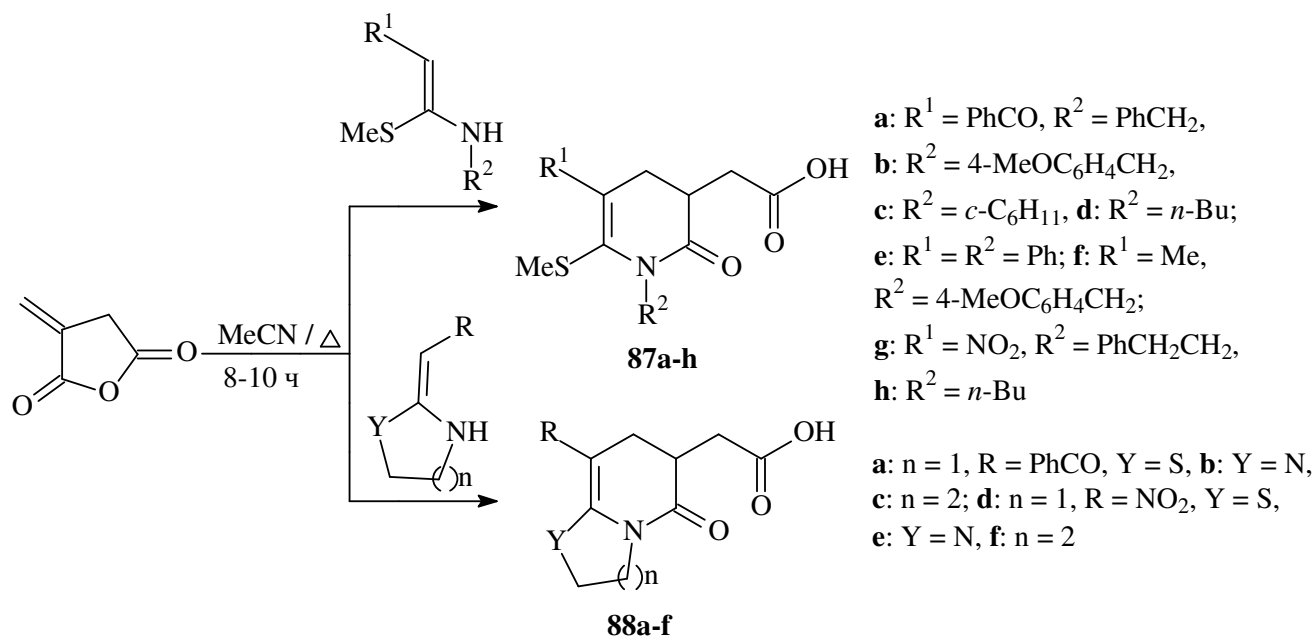


Схема 1.56

Данный метод позволяет получать замещенные и конденсированные 1,2,3,4-тетрагидропиридины **87a-h**, **88a-f** с хорошими выходами (46-89%) и высокой региоселективностью.

2-Алкокси-3,4-дигидропиран реагирует с анилином и нитрометаном с образованием 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **90a-n** с выходами 42-99% [91]. В этом методе гетероатом дигидропиранового кольца заменяется атомом азота анилина, в то время как CH_3NO_2 крепится в соседнее положение.

Использование NH_2 -содержащих 1,5- или 1,4-биснуклеофилов позволяет получать различные полициклические тетрагидропиридины **89a-g** с выходами 62-99% (Схема 1.57).

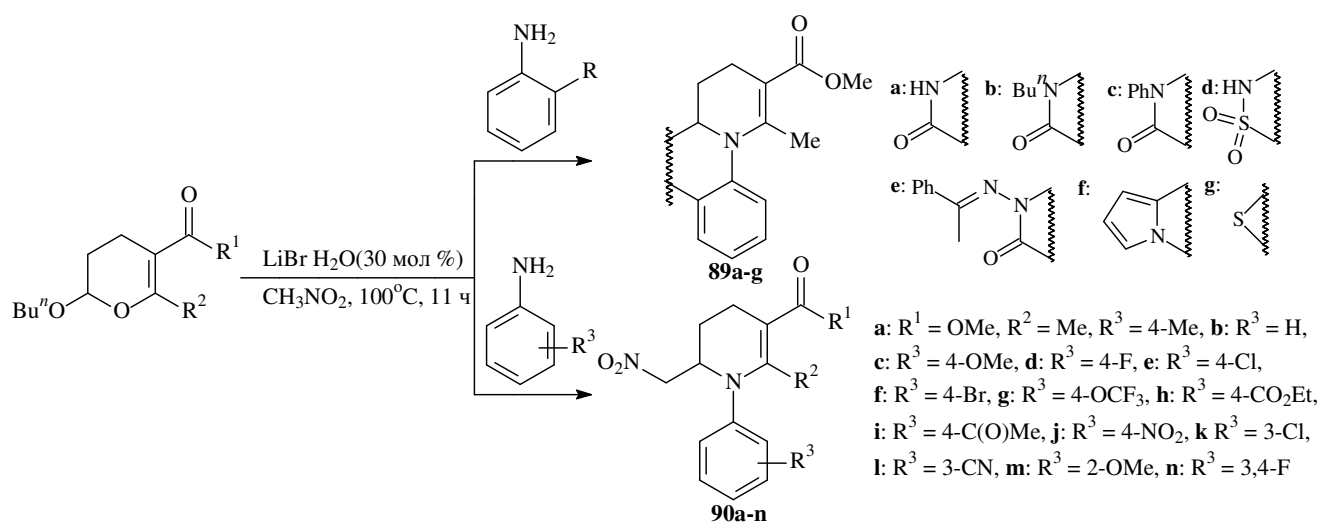
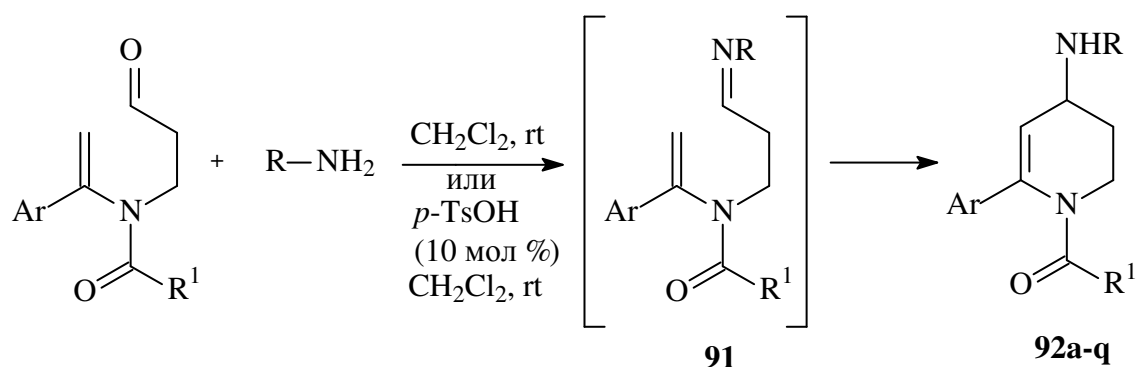


Схема 1.57

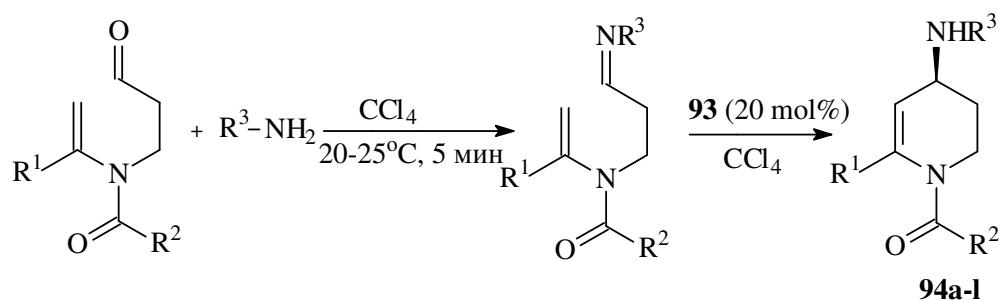
Третичные енамиды реагируют с ароматическими и алифатическими аминами в очень мягких условиях с образованием иминных промежуточных продуктов **91** (Схема 1.58) [92]. Дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное присоединение енамида к имину дает разнообразные производные 4-амино-1,2,3,4-тетрагидропиридина **92a-q** с хорошими выходами (80-99%) в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора или без нее.



a: Ar = 4-BrC₆H₄, R¹ = Ph, R = Ph, **b:** R = 4-MeOC₆H₄, **c:** R = 4-NO₂C₆H₄, **d:** R = 2-NO₂C₆H₄,
e: R = 4-MeC₆H₄, **f:** R = 4-FC₆H₄, **g:** R = 4-ClC₆H₄, **h:** R = 4-BrC₆H₄, **i:** R = 2-BrC₆H₄,
j: R = 3-BrC₆H₄, **k:** R = 1-нафтил, **l:** Ar = Ph, R = Ph, **m:** Ar = 4-MeC₆H₄, **n:** Ar = 4-ClC₆H₄,
o: Ar = Ph, R¹ = Me, **p:** Ar = 4-BrC₆H₄, R¹ = Ph, R = аллил, **q:** R = *n*-Bu

Схема 1.58

В 2018 году этой же группой ученых разработан эффективный метод синтеза энантиочистых производных 4-амино-1,2,3,4-тетрагидропиридина **94a-l** с выходами 87-99% и энантиомерным избытком 56-96%, катализируемого хиральной фосфорной кислотой **93** (Схема 1.59) [93]. Авторы показали возможность конструирования исходного вещества, позволяющую значительно улучшить энантиоселективность асимметричного катализа.



a: R¹ = 4-Br-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DPM; **b:** R¹ = 4-Br-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DHDBA;
c: R¹ = Ph, R² = Ph, R³ = DPM; **d:** R¹ = Ph, R² = Ph, R³ = DHDBA;
e: R¹ = 4-F-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DPM; **f:** R¹ = 4-F-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DHDBA;
g: R¹ = 4-Cl-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DPM; **h:** R¹ = 4-Cl-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DHDBA;
i: R¹ = 4-Me-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DPM; **j:** R¹ = 2-Cl-C₆H₄, R² = Ph, R³ = DPM;
k: R¹ = 2,4-Cl-C₆H₃, R² = Ph, R³ = DPM; **l:** R¹ = Ph, R² = Me, R³ = DPM

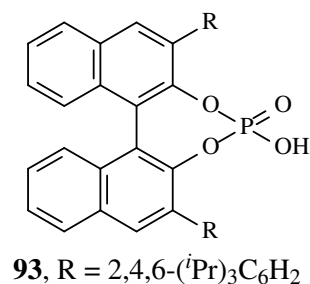
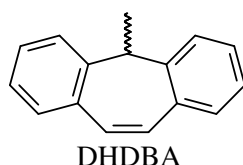
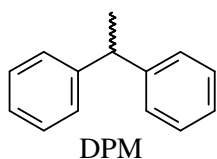
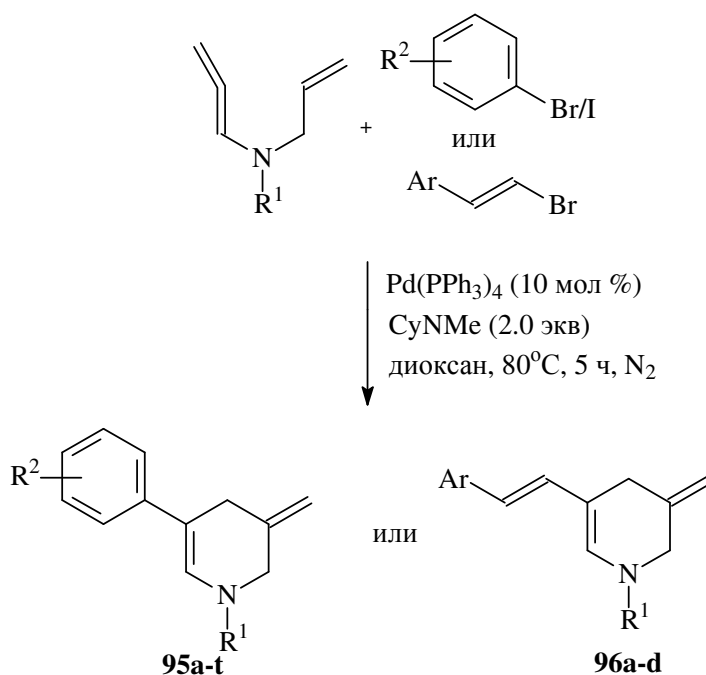


Схема 1.59

Так, имины, содержащие заместители *N*-дифенилметил(*N*-DPM) или 10,11-дигидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-5-ил (*N*-DHDBA), демонстрировали высокий уровень энантиоконтроля при внутримолекулярном нуклеофильном присоединении третичных енамидов к имиnam.

В работе [94] описан эффективный одnoreакторный метод синтеза функционализированных производных 3-метилен-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридина **95a-t** и **96a-d** посредством реакции циклизации-Хека алленаминов, катализируемой палладием. Реакция с арил- и винилгалогенидами протекает очень хорошо в данных условиях, давая соответствующие продукты с выходами 47-88% (Схема 1.60).



a: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = \text{H}$; **b:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2$;
c: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-Me(O)C}$; **d:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-CO}_2\text{Et}$;
e: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 2\text{-CO}_2\text{Et}$; **f:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 3,5\text{-CO}_2\text{Me}$;
g: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-CHO}$; **h:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-MeO}$;
i: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 2\text{-Me}$; **j:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 3\text{-Me}$;
k: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-Me}$; **l:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 2,3\text{-Me}$;
m: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$; **n:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 3\text{-F}$;
o: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 4\text{-F}$; **p:** $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 2\text{-F}$;
q: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{R}^2 = 3,4\text{-F}$; **r:** $\text{R}^1 = \text{Boc}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2$;
s: $\text{R}^1 = \text{Boc}, \text{R}^2 = 4\text{-Me(O)C}$; **t:** $\text{R}^1 = \text{Ms}, \text{R}^2 = 4\text{-F}$

a: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;
b: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{Ar} = \text{Ph}$;
c: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
d: $\text{R}^1 = \text{Ts}, \text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Схема 1.60

6-Ацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин **97** получен эффективным трехступенчатым методом из 2-пиперидона с общим выходом 56% (Схема 1.61) [95]. Соединение **97** является ключевым соединением, отвечающее за аромат хлеба.

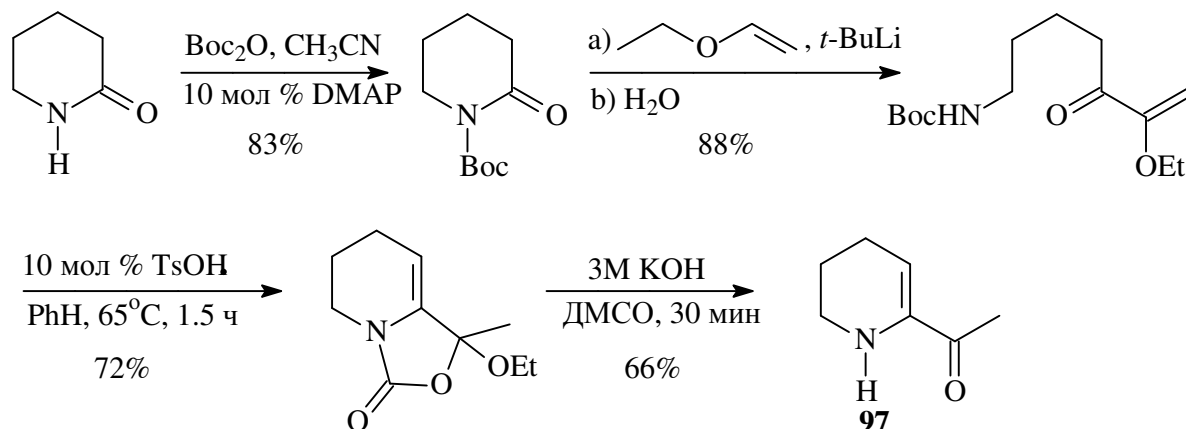


Схема 1.61

В работе [96] разработан новый многоступенчатый синтез 3,6-диамино-1,2,3,4-тетрагидропиридина-4-она **98**, который также подходит для построения других аминотетрагидропиридин-4-онов (Схема 1.62).

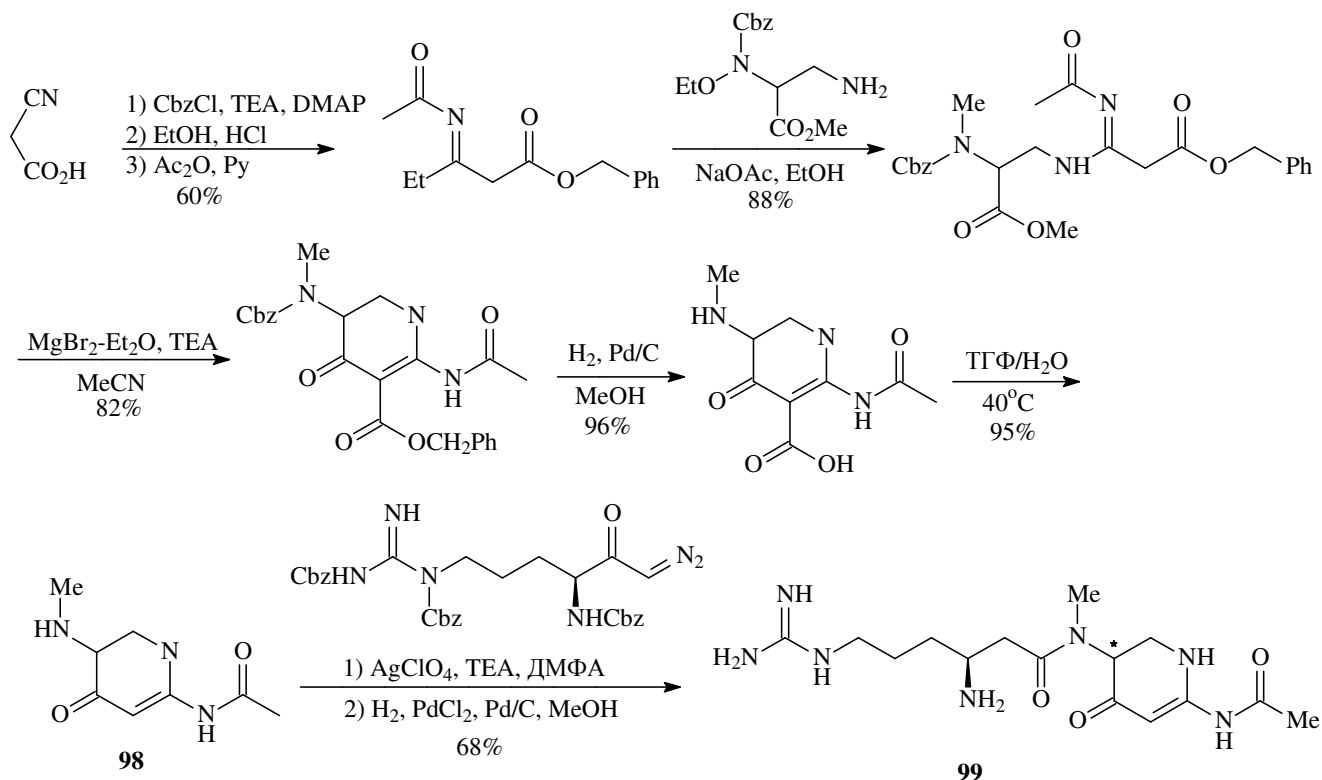
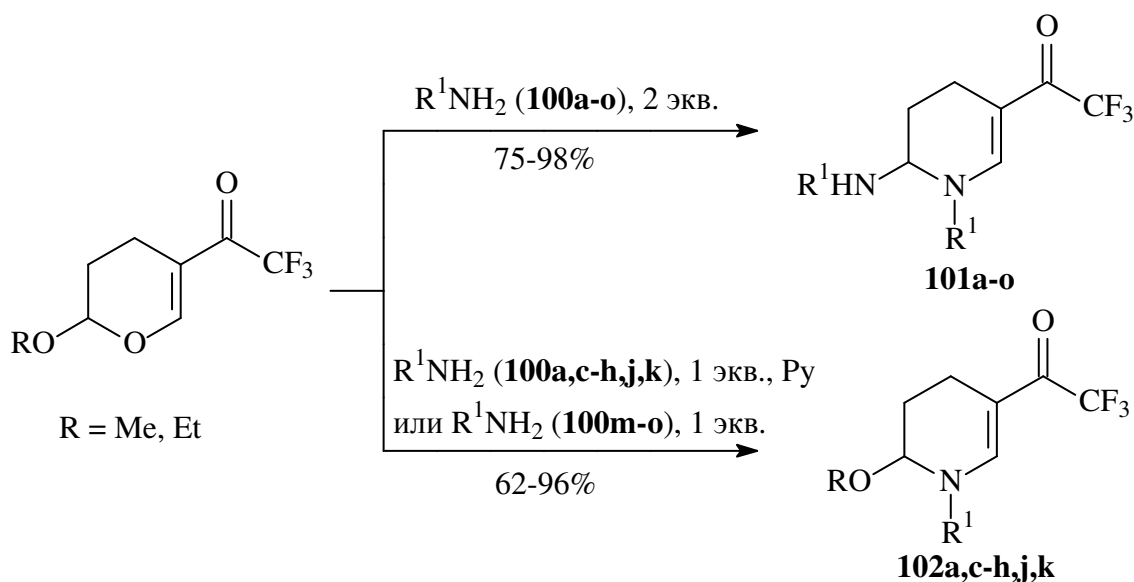


Схема 1.62

Используя этот легкий подход, получен тетрагидропиридин **99**, новый углеродный аналог антибиотика TAN-1057A/B, с хорошим выходом 68% (Схема 1.62). Исследования показали, что гетероциклическое ядро соединения **99** устойчиво к гидролизу в кислых и щелочных средах, в которых TAN-1057A/B разлагается.

В литературе синтез фторсодержащих тетрагидропиридинов ограничивается несколькими примерами.

В работе [97] предложен простой и хемоселективный метод синтеза большой серии новых 3-трифторацетил-1,4,5,6-тетрагидропиридинов **101a-o** и **102a,c-h,j,k** по реакции 6-алкокси-3-трифторацетил-4,5-дигидро-6Н-пиранов с первичными алкил- и ариламинами **100a-o** с хорошими выходами (Схема 1.63).



a: $R^1 = \text{Me}$; **b:** $R^1 = \text{Et}$; **c:** $R^1 = \text{Pr}$; **d:** $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; **e:** $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; **f:** $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2$;
g: $R^1 = 2\text{-Me-C}_6\text{H}_5$; **h:** $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_5$; **i:** $R^1 = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_5$; **j:** $R^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_5$;
k: $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$; **l:** $R^1 = \text{пиридин-2-ил}$; **m:** $R^1 = (\text{пиридин-2-ил})\text{-CH}_2$;
n: $R^1 = (\text{пиридин-3-ил})\text{-CH}_2$; **o:** $R^1 = (\text{пиридин-4-ил})\text{-CH}_2$

Схема 1.63

Этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат легко реагирует с арилиденнитрилами малоновой кислоты **103** в этаноле при комнатной температуре в присутствии каталитического количества NEt_3 , давая два продукта **104** и **105**, соотношение которых зависит от субстрата **103** и растворителя [98] (Схема 1.64). Кипячение

этанольного раствора соединения **104** с каталитическим количеством NEt_3 приводит к производным 2-трифторметил-1,4,5,6-тетрагидропиридина **106a,b,d-g** с хорошими выходами (50-80%) (Схема 1.64).

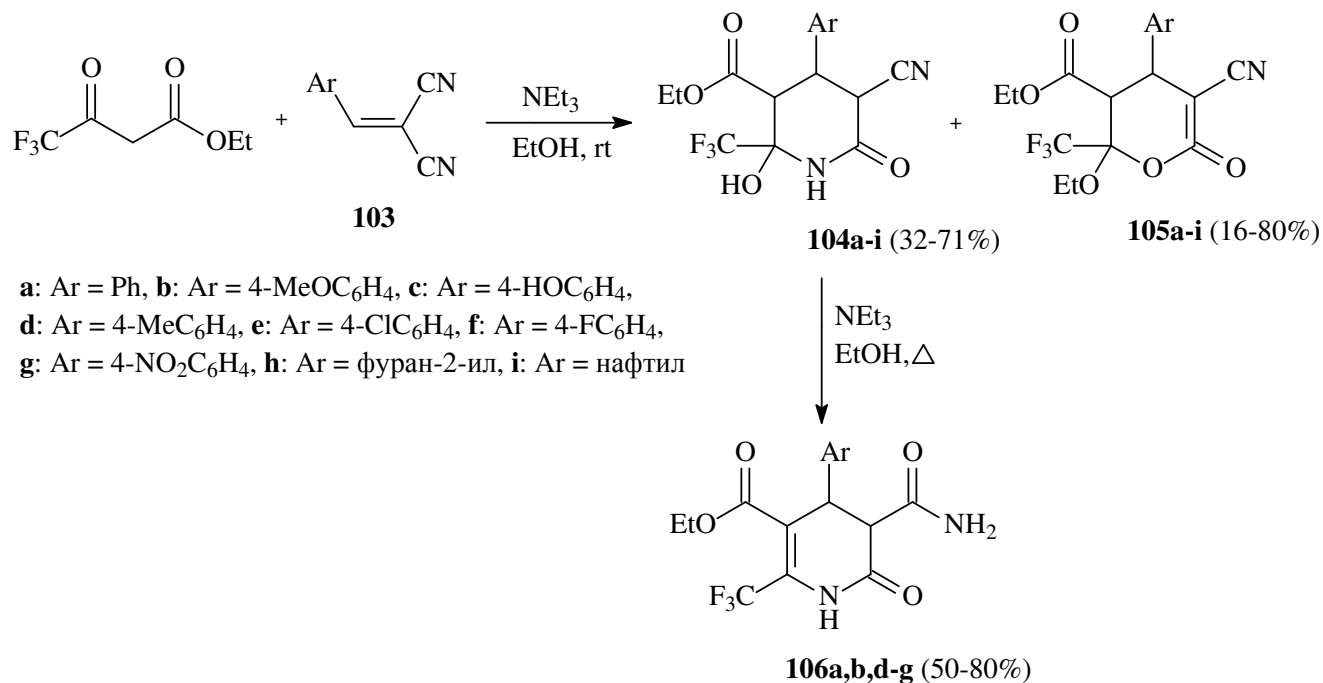


Схема 1.64

Широкий спектр трифторметилованных тетрагидропиридинов **110a-r** был получен путем энантиоселективного аза-[4+2]циклоприсоединения электронодефицитных N-сульфонил-1-аза-1,3-диенов **107** к винилкетонам в присутствии фосфинового катализатора (Схема 1.65) [99]. Так, реакция различных 1-аза-1,3-диенов **107** с кетоном **108**, катализируемая фосфином **109**, дает продукты **110a-r** с хорошими выходами (82-97%) и высокой диастерео- и энантиоселективностью (85-97% ee).

Исследование механизма реакции показало, что это циклоприсоединение происходит посредством тандемной межмолекулярной реакции аза-Раухут-Керриера с последующим внутримолекулярным присоединением по аза-Михаэлю.

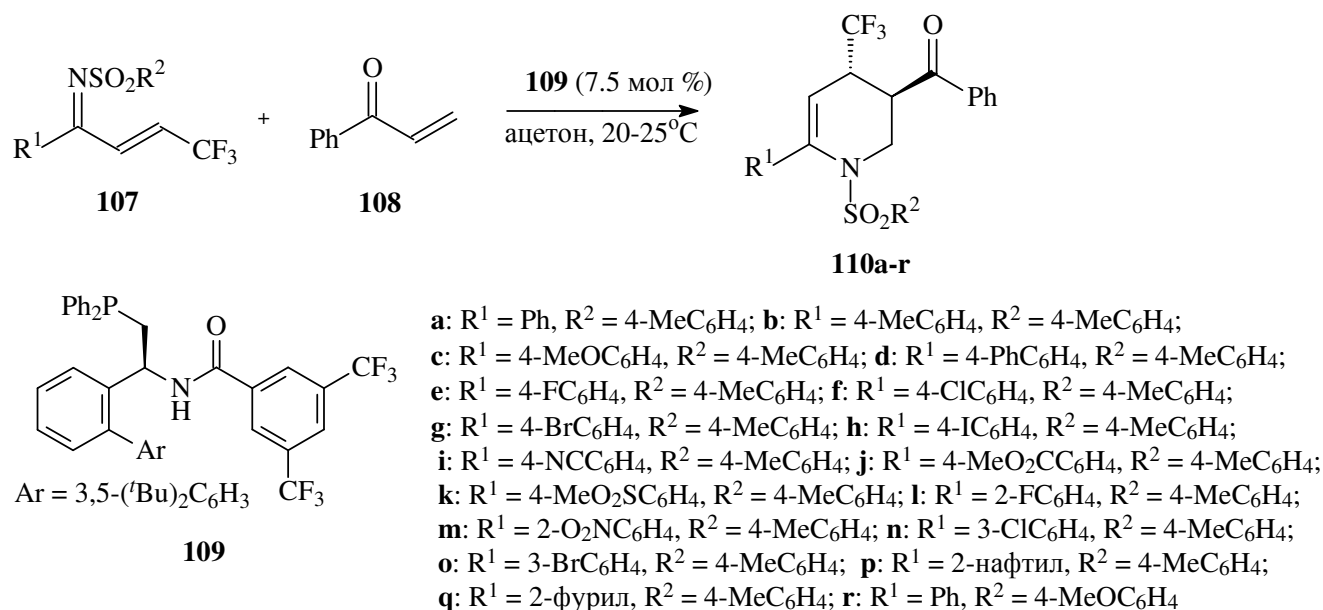
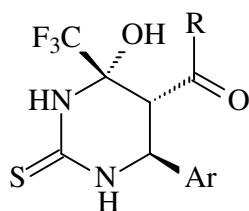


Схема 1.65

1.3 Биологическая активность производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина

Шестичленные азотистые гетероциклы являются одними из основных структурных компонентов разнообразных синтетических лекарственных средств, биологически активных молекул и природных соединений. Среди них производные тетрагидропиридина и гексагидропиримидина представляют особый интерес для синтетической и фармацевтической химии и обладают широким спектром фармакологической активности [1-9, 11-13, 62-65].

Гексагидропиримидины **13a**, **21a-d** (Схема 1.66) испытаны на цитотоксическую активность по отношению к клеточной линии рака толстой кишки (COLO 320 HSR) [4]. Среди синтезированных фторпроизводных гексагидропиримидина, два производных **21c** и **21d**, содержащих нафтильные заместители, проявили высокую цитотоксическую активность со значениями IC_{50} 9.3 и 9.9 μM соответственно, соединение **21b** показало хорошую активность с IC_{50} 11.5 μM .



13a, 21a-d

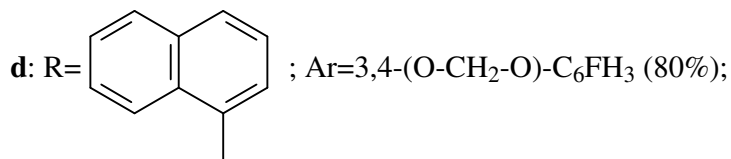
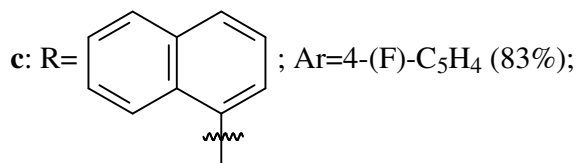
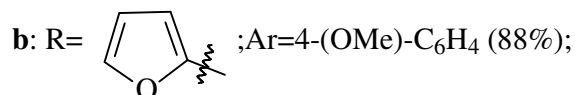
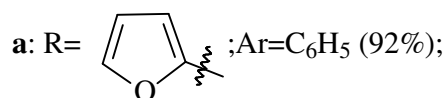
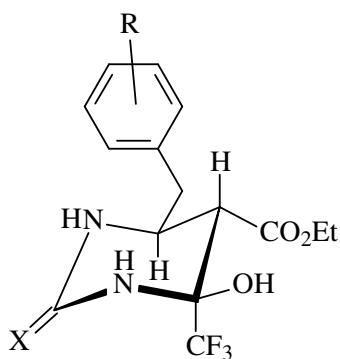


Схема 1.66

Для трифторметилзамещенных производных гексагидропиримидина **9h**, **13a**, **14a-c**, **16a**, **23a-f**, **24a-b,e,g** (Схема 1.67) проведен первичный скрининг антимикробной активности по отношению к грамположительным бактериям кишечной палочки и грамотрицательных бактерий *Bacillus Thuringiensis* [13]. Соединения **9h, 14a, 23a, d-f** показали значительно более высокую антибактериальную активность в сравнении с контролем – тетрациклином.



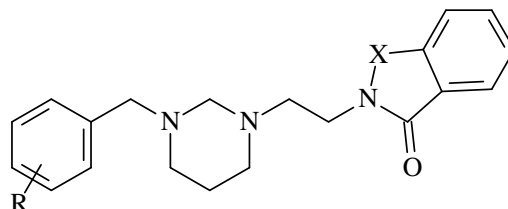
9h, 13a; 23a-f: X=S

14a-c, 16a; 24a-b,e,g: X=O

Схема 1.67

В работе [15] синтезирован ряд производных фталимида и сахараина, связанных различными алициклическими фрагментами (пиперазин, гексагидропиримидин, 3-аминопирролидин или 3-аминопиперидин) с фенилалкильными фрагментами. Исследования *in vitro* показали, что производные

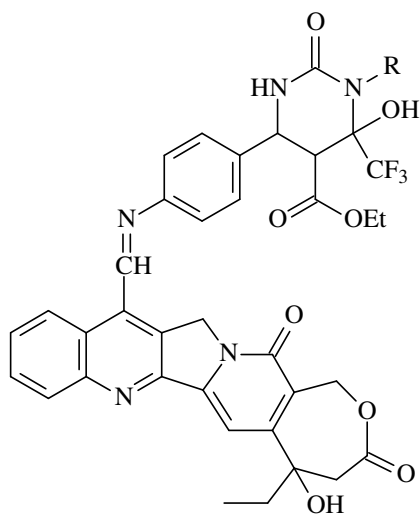
гексагидропиримидина **41a-d** (Схема 1.68) проявляют более низкую ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы (AChE) по сравнению с производными пиперазина и 3-аминопиперидина, но все они обладают ингибирующей активностью b-секретазы-1 человека (hBACE1).

**41a-d**

a: R = 2-F, X = C=O; b: R = 3,5-F, X = C=O;
c: R = 2-F, X = SO₂; d: R = 3,5-F, X = SO₂

Схема 1.68

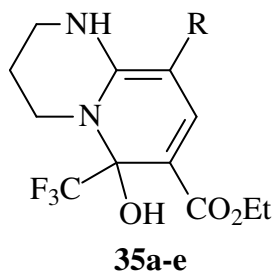
Новые производные гомокамптотецинов (hCPT) **18a-d**, содержащие в своей структуре фторированные производные гексагидропиримидина (Схема 1.69), показали хорошую антипролиферативную активность на опухолевых клеточных линиях A549 (немелкоклеточный рак легкого), MDA-MB-435 (рак молочной железы) и HCT116 (рак толстой кишки) [47]. В частности, соединение **18b** показало ингибирующую активность *in vitro* против HCT116 выше, чем камптотецин (CPT) с IC 78 μ M. Кроме того, этот класс соединений показал превосходную активность ингибирования топоизомеразы I, сравнимую или выше, чем у CPT.

**18a-d**

a: R = H,
b: R = Me,
c: R = Ph,
d: R = Et

Схема 1.69

Предварительные результаты исследований биологической активности замещенных производных гексагидропиримидина **35a-e** (Схема 1.70), содержащих трифторметильную группу, на линиях опухолевых клеток человека показали, что целевые соединения **35** обладают хорошими противоопухолевыми активностями против миелоидного лейкоза K562, HL60 [57].



a: R = NO₂; **b:** R = C(O)C₆H₄Cl-4; **c:** R = C(O)C₆H₅;
d: R = C(O)C₆H₄Me-4; **e:** R = C(O)C₆H₄MeO-4

Схема 1.70

Изучение кардиотонических свойств синтезированных 1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолятов **53a-f** выявило лидера в этой серии – тетрагидропиридин **53c** (Схема 1.71) [73]. Он показал кардиотоническое активностью *in vitro*, аналогичную милринону. Кроме того, соединение **53c** индуцировало активность при более низких концентрациях и не влияло на хронотропную работу сердца. Также, в отличие от милринона, тиолят **53c** не влияет на артериальное давление и частоту сердечных сокращений при проведении экспериментов *in vivo*. Острая токсичность тетрагидропиридина **53c** была более чем в 10 раз ниже, чем у милринона.

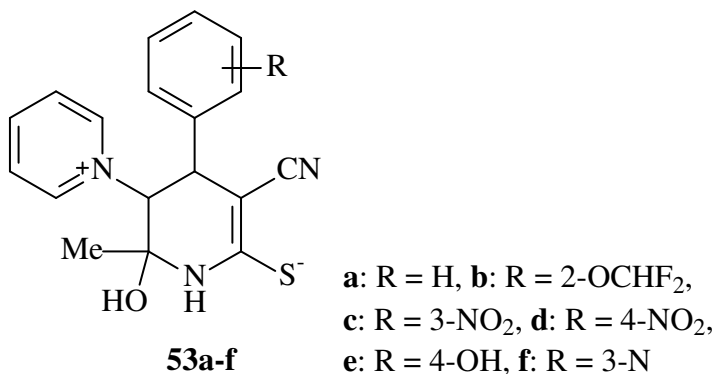
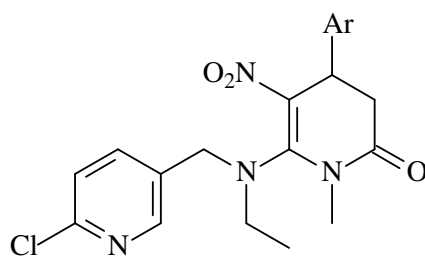


Схема 1.71

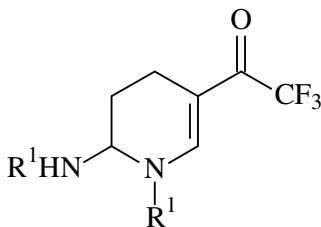
Полученные тетрагидропиридин-2-оны **55a-q** (Схема 1.72) являются аналогами инсектицида нитенпирама с фиксированной *цис*-конфигурацией нитрогруппы [74]. Предварительные исследования на инсектицидную активность показали, что большинство разработанных аналогов нитенпирама обладают хорошей инсектицидной активностью против *Nilaparvatalugens* и *Myzuspersicae*, аналог **55n** продемонстрировал лучшую активность *in vitro*.

**55a-q**

a: Ar = Ph, **b:** Ar = 4-MeC₆H₄, **c:** Ar = 4-*i*PrC₆H₄, **d:** Ar = 2-MeOC₆H₄,
e: Ar = 4-MeOC₆H₄, **f:** Ar = 2-FC₆H₄, **g:** Ar = 3-FC₆H₄, **h:** Ar = 4-FC₆H₄,
i: Ar = 2-ClC₆H₄, **j:** Ar = 3-ClC₆H₄, **k:** Ar = 4-ClC₆H₄, **l:** Ar = 4-BrC₆H₄,
m: Ar = 4-CNC₆H₄, **n:** Ar = 4-CF₃C₆H₄, **o:** Ar = 4-NO₂C₆H₄,
p: Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃, **q:** Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃

Схема 1.72

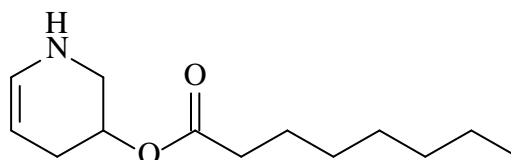
Синтезированные новые 3-трифторацетил-1,4,5,6-тетрагидропиридины **101a-o** были исследованы *in vitro* на антибактериальную активность (Схема 1.73) [97]. Соединение **101i** показало значительную антибактериальную активность по отношению к дрожжеподобным грибам и бактериям, тогда как тетрагидропиридины **101f**, **101h**, **101j-l** проявили умеренную активность, но более селективную, чем **101i**, для некоторых видов грибов и бактерий.

**101a-o**

a: R¹ = Me; **b:** R¹ = Et; **c:** R¹ = Pr; **d:** R¹ = C₆H₅; **e:** R¹ = C₆H₅CH₂; **f:** R¹ = C₆H₅(CH₂)₂;
g: R¹ = 2-Me-C₆H₅; **h:** R¹ = 4-Me-C₆H₅; **i:** R¹ = 2-OH-C₆H₅; **j:** R¹ = 4-MeO-C₆H₅;
k: R¹ = 4-Cl-C₆H₅; **l:** R¹ = пиридин-2-ил; **m:** R¹ = (пиридин-2-ил)-CH₂;
n: R¹ = (пиридин-3-ил)-CH₂; **o:** R¹ = (пиридин-4-ил)-CH₂

Схема 1.73

Из семечек *Carica papaya* выделено соединение **111** и идентифицировано как 1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил-останоат на основании спектроскопических данных (Схема 1.74) [100]. Выделенный тетрагидропиридин **111** проявил значительный антифертильный эффект *in vitro*, уменьшая подвижность и жизнеспособность и увеличивая аномальность сперматозоидов белых крыс (*Rattus norvegicus*) на 32%, 18% и 294% соответственно.



111

Схема 1.74

В 1963 году выделено вещество с хлебоподобным ароматом. Позднее это соединения получено с помощью модифицированной реакции пролина с 1,3-дигидроксиацетоном в присутствии бисульфата натрия и идентифицировано как 6-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин **112** (находится в таутомерном равновесии с 6-ацетил-2,3,4,5-тетрагидропиридином **113**) (Схема 1.75) [101]. Тетрагидропиридин **112** обладает типичным жареным запахом, похожим на запах печенья и попкорна, и на сегодняшний день его считают очень важным ароматным продуктом реакции Майяра. Например, опрыскивание хлеба недельной давности водным раствором, содержащим всего 6 ppm комплекса бисульфата натрия с соединением **112**, возвращает аромат свежего хлеба продуктам.

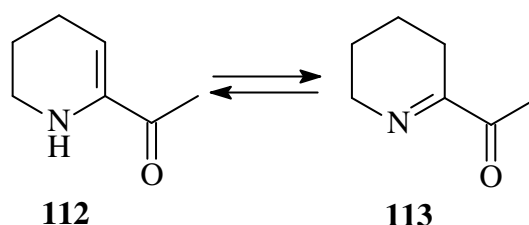


Схема 1.75

1.4 Заключение по литературному обзору

Таким образом, данные, представленные в литературном обзоре, о синтезе и биологической активности 1,2,3,4-тетрагидропиридинов и фторированных гексагидропиримидинов за последние 15-20 лет, показывают, что гетероциклы указанного строения привлекают большой интерес исследователей. Методы синтеза тетрагидропиридинов и гексагидропиримидинов, основанные на мультикомпонентной циклоконденсации кетозэфиров с аминами и карбонильными соединениями, позволяют получать широкий круг производных. Вместе с тем, в литературе не описан синтез фторсодержащих гексагидропиримидинов в условиях реакции Манниха, а сведения о синтезе фторированных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов ограничиваются несколькими примерами.

В связи с этим исследования в области синтеза новых биологически активных производных тетрагидропиридина и гексагидропиримидина, в том числе фторсодержащих, с целью получения на их основе соединений с заданными свойствами являются актуальными.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез фторсодержащих производных гексагидропиримидина

Уникальные свойства фторметильной группы, такие как сильные электроноакцепторные свойства, липофильность и метаболическая стабильность широко используются для получения новых препаратов для фармацевтической, агрохимической промышленности и в материаловедении [102-106]. Замена атома водорода на фтор мало влияет на геометрию молекулы из-за схожести их атомных радиусов, но высокая электроотрицательность фтора оказывает влияние на общие электронодонорные свойства молекулы [107, 108]. На молекулярном уровне это приводит к ингибированию некоторых метаболических путей, включая изменение проницаемости мембраны и электростатического взаимодействия с мишенью. Многие исследования направлены на введение атома фтора в биологически важные молекулы или в уже известные лекарственные препараты, что часто приводит к повышению активности лекарственных средств [109-115].

В литературе описан синтез фторированных гексагидропиримидин-2-онов(тионов), которые обычно получают реакцией Биджинелли из различных фторированных дикарбонильных соединений, альдегида и мочевины или тиомочевины [4, 13, 35-56]. Однако сведения о синтезе фторированных гексагидропиримидинов, не содержащих во 2 положении карбонильной группы или тиогруппы, на основе реакции Манниха отсутствуют.

2.1.1 Реакция трифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами аминокислот

В данной работе изучено взаимодействие трифторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений (этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноат (**1a**), 1,1,1-трифторпентан-2,4-дион (**1b**) и 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-дион (**1c**)) с формальдегидом и эфирами природных аминокислот по типу реакции Манниха. В качестве эфиров аминокислот использовали гидрохлориды метилового эфира (S)-

аланина (**3b**), (*S*)-валина (**3c**), (*S*)-лейцина (**3d**) и гидрохлориды этилового эфира глицина (**3a**), (*S*)-фенилаланина (**3e**) и (*S*)-тирозина (**3g**). Обнаружено, что при использовании условий реакции, эффективных ранее для нефторированных 1,3-дикарбонильных соединений [20], не наблюдается образование тетразамещенных гексагидропиримидинов из-за легкого элиминирования группы CF_3CO . Исследуя различные условия, нам удалось найти такие, при которых наблюдается сохранение трифторацетильной группы для некоторых эфиров аминокислот (Схема 2.1, Таблица 1).

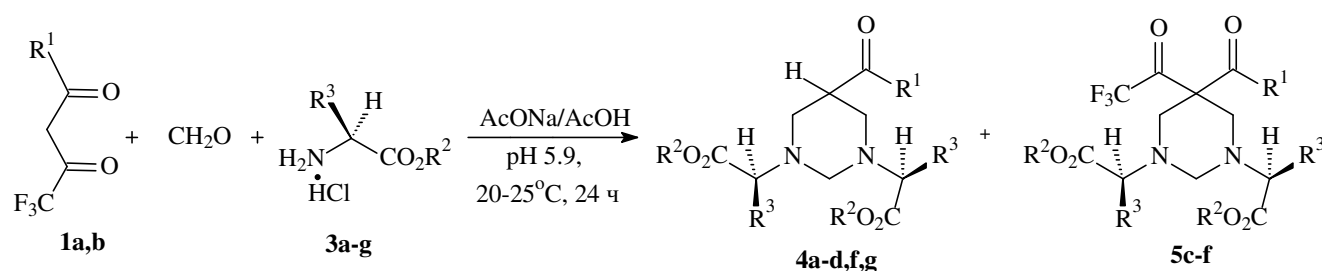


Схема 2.1

Таблица 1 – Синтез гексагидропиримидинов **4** и **5**

	СН-кислота	R^1	Эфир аминокислоты	R^2	R^3	Выход, %	
						4	5
1	1a	OEt	3a	Et	H	4a (62)	—
2	1a	OEt	(–)- 3b	Me	Me	(–)- 4b (56)	—
3	1a	OEt	(–)- 3c	Me	CHMe_2	(–)- 4c (10)	(–)- 5c (48)
4	1a	OEt	(–)- 3d	Me	CH_2CHMe_2	(–)- 4d (26)	(–)- 5d (40)
5	1a	OEt	(–)- 3e	Et	CH_2Ph	—	(–)- 5e (46)
6	1b	CH_3	3a	Et	H	4f (42)	—
7 ^a	1b	CH_3	3a	Et	H	—	5f (70)
8 ^a	1b	CH_3	(–)- 3g	Et	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-4}$	(–)- 4g (46)	—

^a Мольное соотношение **1a** : CH_2O : **3** = 1 : 4 : 2.

Образование 1,3,5,5-тетразамещенного гексагидропиримидинового фрагмента наиболее успешно происходит при комнатной температуре в условиях последовательной конденсации фторметилсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров аминокислот при мольном соотношении реагентов 1: 15: 2 (или 1: 4: 2 для кетонов **1b** и **1c**) в ацетатном буфере, AcONa-AcOH (pH 5.9). Оптимальным для этой реакции оказалось использование 1.0 мл ацетатного буфера (pH 5.9) из расчета на 1 ммоль СН-кислоты.

Изучение влияния природы исходных реагентов на направление реакции показало, что аминный компонент значительно влияет на сохранение трифторацетильной группы в 5 положении гетероцикла (Таблица 1). Реакция этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлорида этилового эфира глицина (**3a**) или гидрохлорида метилового эфира (*S*)-аланина (**3b**) приводит к образованию гексагидропиримидинов **4a** или (–)-**4b**, не содержащих трифторацетильную группу. Такое поведение производных трифторацетила не вызывает удивления. Например, известно, что реакция этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) с бензальдегидом в присутствии пиридина сопровождается элиминированием, приводящем к трифторацетату пиридиния [117].

В отличие от сложных эфиров глицина и аланина реакции **1a** с формальдегидом и стерически более затрудненными эфирами аминокислот, такими как (*S*)-валин (**3c**) и (*S*)-лейцин (**3d**), в тех же условиях проходят с сохранением группы CF₃CO. Содержание азотистых гетероциклов (–)-**4c** и (–)-**4d**, образующихся в результате элиминирования трифторацетильного фрагмента, в реакционной массе не превышает 10 и 26% соответственно. Эфир (*S*)-фенилаланина **3e** селективно превращается во фторированный гексагидропиримидин (–)-**5e** с выходом 46%.

Чтобы установить отсутствие эимеризации стереогенных центров аминокислот и доказать образование одного энантиомера, мы провели реакцию **1a** с рацемическим метиловым эфиром лейцина (**3d**). В этом случае, согласно

данным ЯМР-спектров и «хирального» ВЭЖХ-анализа, целевое соединение **5d** образуется в виде четырех стереоизомеров (Рисунок 1). Три из них являются диастереомерами, два из которых представляют мезоформы (Рисунок 1). В то же время соединение (–)-**5d**, полученное из (*S*)-лейцина **3d** в тех же условиях, представляет собой один чистый (*S,S*)-энантиомер.

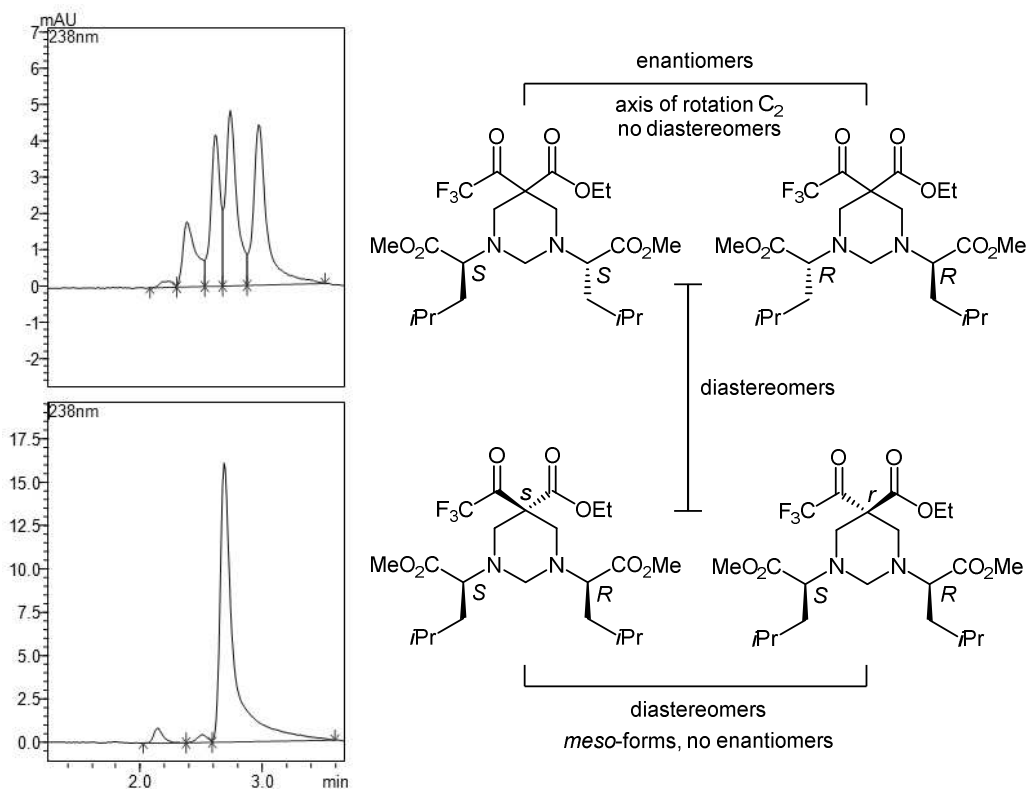


Рисунок 1 - Четыре стереоизомера соединения **5d**, образующиеся в реакции рацемического эфира лейцина, и данные «хирального» ВЭЖХ-анализа для смеси стереоизомеров и энантиоочистого соединения

Реакция 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (**1b**) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира глицина (**3a**), подобно кетозефиру **1a** в тех же условиях, дает 1,3,5-замещенный гексагидропиримидин **4f**, не содержащий трифторацетильной группы. Если мольное соотношение **1b** : CH₂O : **3a** изменить с 1: 15: 2 на 1: 4: 2, реакция протекает с сохранением трифторацетильной группы, что позволяет синтезировать гексагидропиримидин **5f** с выходом 70%. Однако проведение реакции дикетона **1b** с формальдегидом и гидрохлоридом этилового

эфира (*S*)-тирозина (**3g**) в тех же условиях приводит к получению только дезацилированного продукта (–)-**4g**.

Изучение влияния времени на полноту протекания реакции показало, что гексагидропиримидины в основном образуются в первые несколько часов. Выходы соединения **4f** за 1, 7 и 24 ч составляют ~ 30, 39 и 46% соответственно и дальнейшее увеличение времени протекания реакции не влияет на выход продукта. Увеличение количества ацетатного буфера (примерно в 5 раз) или добавление дихлорметана для повышения растворимости компонентов способствует гомогенизации реакционной смеси, но мало влияет на выходы гексагидропиримидинов. Проведение реакции в воде, диэтиловом эфире, уксусной кислоте или метаноле в условиях кипячения с обратным холодильником дает сложную трудноразделимую смесь продуктов. Следует отметить, что при проведении реакции с этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноатом (**1a**) в мольном соотношении 1 : 4 : 2 мы наблюдаем тот же состав продуктов **4** и **5** (Таблица 1), но с более низкими выходами.

При взаимодействии 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-диона (**1c**) с CH_2O и гидрохлоридом этилового эфира глицина (**3a**) или тирозина (**3g**) наблюдается существенное снижение выходов гексагидропиримидинов (Таблица 2). Кроме того, в продуктах реакции остается только одна трифторацетильная группа или ее гидратная форма (Схема 2.2). При взаимодействии 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-диона (**1c**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом этилового эфира глицина при мольном соотношении $\text{CH-кислота} : \text{CH}_2\text{O} : \text{3a}$, равном 1 : 15 : 2, получены два трифторацетилсодержащих гексагидропиримидина **4h** и **6** с общим выходом 30% в соотношении 1 : 1 (Схема 2.2). Уменьшение количества формальдегида (мольное соотношение **1c** : CH_2O : **3a** = 1 : 4 : 2) приводит к селективному получению гексагидропиримидина **6** с незначительным увеличением выхода (до 18%) (Таблица 2). В аналогичных условиях гидрохлорид этилового эфира (*S*)-тирозина (**3g**) дает 5-трифторацетилгексагидропиримидин **4i** с выходом 45%. В отличие от глицина 15-кратный избыток формальдегида в

реакции тирозина с CH_2O и **1c** не приводит к целевым продуктам, наблюдается образование трудноразделимой смеси.

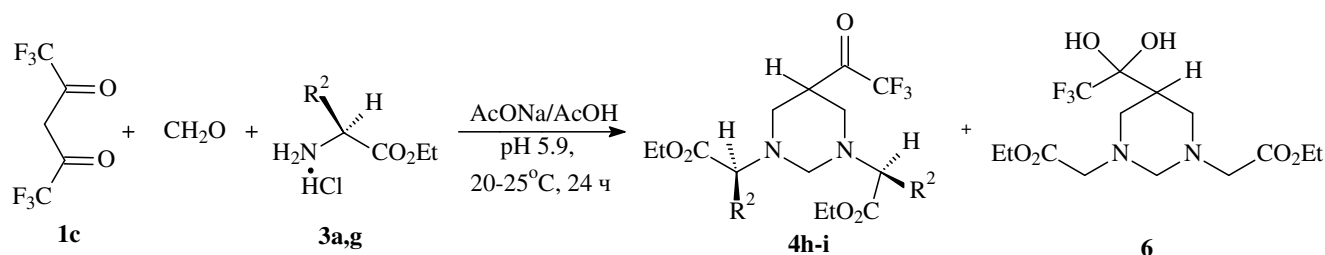


Схема 2.2

Таблица 2 – Синтез фторированных гексагидропиримидинов **4** и **6**

	Мольное соотношение 1c : CH_2O : 3	Амино эфир	R^2	Выход, %	
1	1 : 15 : 2	3a	H	4h (15)	6 (15)
2	1 : 4 : 2	3a	H	–	6 (18)
3	1 : 4 : 2	3g	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-4}$	4i (45)	–
4	1 : 15 : 2	3g	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-4}$	–	–

Необходимо отметить, что ранее, согласно литературным данным [40], возможность взаимодействия 1,3-дикетонов, содержащих две трифторметильные группы, в условиях реакции Манниха полностью отрицалась из-за образования стабильных тетраолов или бис-гемикеталей в спиртовой или водной средах.

Совершенно неожиданный результат мы получили при проведении реакции кетозфира **1a** с гидрохлоридом этилового эфира (S)-тирозина (**3g**) и водным раствором формальдегида. В результате впервые получена в условиях реакции Манниха хиральная соль тетрагидропиримидиния **8a**, содержащая анион трифторацетата (Схема 2.3). Это соединение выделено путем колоночной хроматографии на SiO_2 с выходом 63% в виде кристаллического вещества с т.пл. 77–78 °С. Ни один из ожидаемых гексагидропиримидинов не был обнаружен.

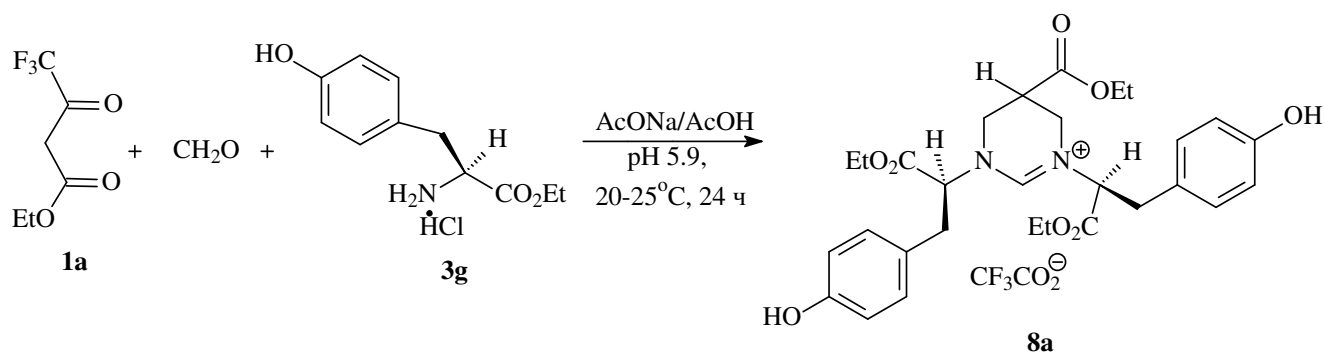


Схема 2.3

Специфической особенностью этой реакции является то, что образование тетрагидропиримидиновой части предполагает протекание окислительно-восстановительного процесса, когда одна из молекул формальдегида действует как окислитель и превращается в метанол. Соли тетрагидропиримидиния обычно получают в несколько стадий либо путем кватернизации тетрагидропиримидинов, либо путем дегидрирования гексагидропиримидинов. В литературе отсутствуют данные об одностадийных способах синтеза таких структур из простых линейных исходных соединений.

Хотя соль **8a** образует хорошие кристаллы, нам не удалось снять PCA. Тем не менее, его структура была полностью подтверждена методами ^1H -, ^{13}C -, ^{15}N - и ^{19}F -ЯМР-спектроскопии с использованием 2D-технологий и последовательностей градиентных импульсов COSY, TOCSY, NOESY, DOSY, HSQC, HMBC, ^{15}N -HMBC, ^{19}F -HMBC и ^{19}F -HOESY, данные которых полностью соответствуют описанной ионной форме. Это также подтверждается данными HRMS ESI (в положительном режиме), которые прямо показывают, что катион этой соли присутствует. Оказалось, что в растворе анион трифторацетата довольно сильно связан с катионом в ионную пару. Спектры 2D ^1H -, ^{19}F HOESY в растворе CDCl_3 демонстрируют гетероядерные NOE-связи ^1H - ^{19}F между группой CF_3 и протонами ароматических колец, показывая, что они довольно близки в пространстве (Рисунок 2).

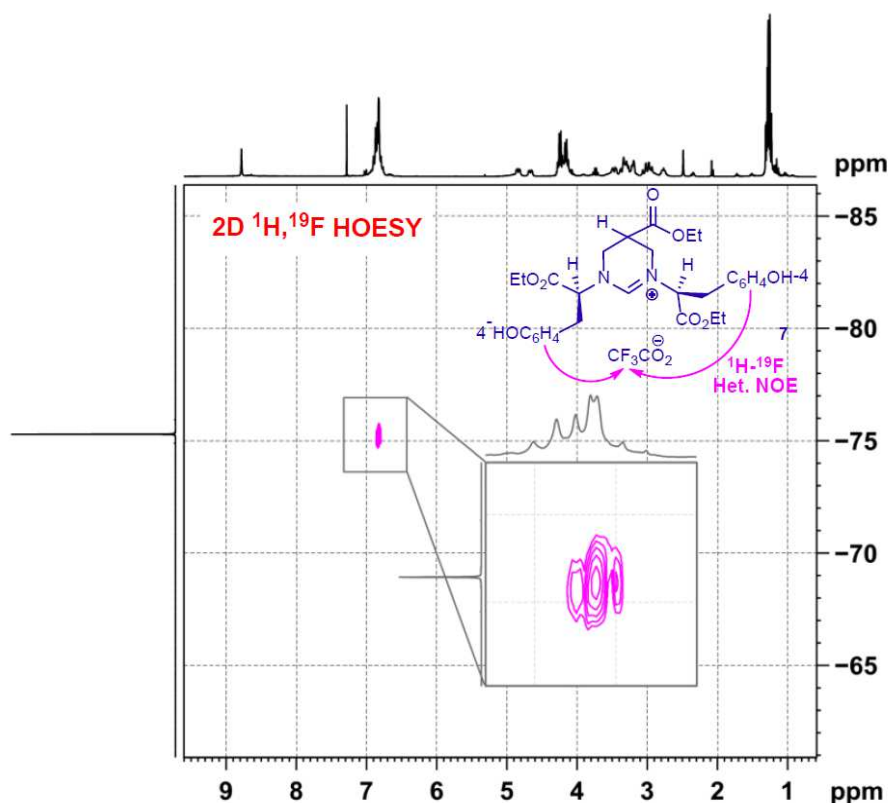


Рисунок 2 – ЯМР спектры $2\text{D}^1\text{H}$, ^{19}F HOESY соединения **8a** в CDCl_3

Помимо необычного образования самой ионной структуры соль **8a** ведет себя весьма интересным образом в растворах с различной полярностью. В низкополярных растворителях (CDCl_3) соединение **8a** образует стабильные ассоциаты, которые сильно влияют на спектры ЯМР (Рисунок 3а). Фактически, знак NOE изменяется от положительного к отрицательному, что происходит, если молекулярная масса структурной единицы раствора возрастает выше 1000 Da. Кроме того, из-за образования ассоциатов коэффициент диффузии в растворе значительно уменьшается (коэффициент диффузии измеряли, используя 2D ЯМР ^1H DOSY спектры, спектроскопия с упорядоченным спектром диффузии). О структуре этих ассоциатов очень сложно судить. Возможно, они образуются за счет межмолекулярного взаимодействия анионов трифторацетата с катионами, которые связывают их в длинную цепь.

В более полярных растворителях (CD_3CN) ассоциаты разлагаются, и соединение **8a** ведет себя как обычное низкомолекулярное соединение. В спектрах ЯМР знак NOE становится положительным, а коэффициент диффузии значительно возрастает. Кроме того, химические сдвиги сильно изменяются по

сравнению с раствором в CDCl_3 . Химический сдвиг δ_{H} сигнала N-CH=N^+ изменяется наиболее значительно (на 0.7 ppm, то есть от 8.8 до 8.1). В этом случае добавление только нескольких капель CD_3CN к раствору в CDCl_3 приводит к разложению ассоциатов. Это, по-видимому, связано со стабилизацией ионных пар молекулами полярного растворителя за счет образования сольватной оболочки.

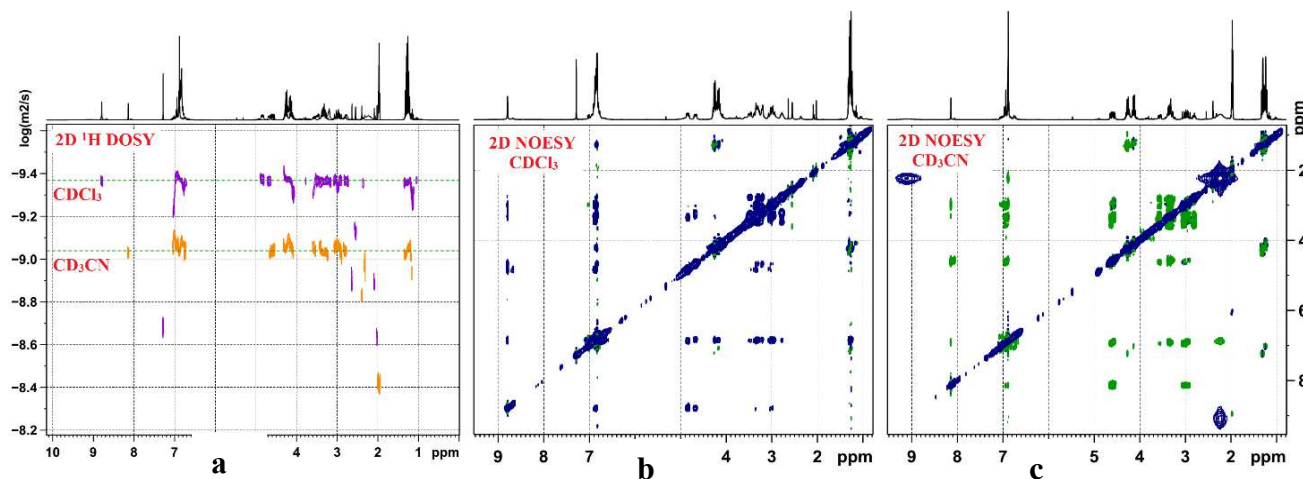


Рисунок 3 – **а**: два наложенных 2D ^1H LED-DOSY ЯМР спектра соли **8a** в CDCl_3 (фиолетовый) и CD_3CN (оранжевый); зеленой пунктирной линией показан приблизительный коэффициент диффузии; ассоциаты **8** в CDCl_3 имеют более высокую молекулярную массу и более низкий коэффициент диффузии. **б** и **с**: 2D ^1H , ^1H NOESY ЯМР спектры соли **8a** в CDCl_3 (**б**) и CD_3CN (**с**); цветные кресты показывают знак NOE эффекта (зеленый – положительный, синий – отрицательный); в CDCl_3 все кресты имеют отрицательный знак (ненормально для низкой молекулярной массы соединения), который свидетельствует о формировании ассоциатов

Образование ассоциатов представлено на рисунках со спектрами 2D NOESY и 2D DOSY ЯМР (Рисунок 3б,с). Фактически, два изображения 2D NOESY в CDCl_3 и CD_3CN демонстрируют изменение знака NOE (Рисунок 3б,с, знак показан поперечными пиками, зеленый - положителен, синий - отрицателен, относительно диагонали, который всегда является отрицательным, все сигналы меняют знак). Изменение коэффициентов диффузии демонстрируется на 2D ^1H DOSY спектрах

ЯМР, наложенных на один и тот же масштаб (Рисунок 3а, логарифм коэффициента диффузии изменяется от $-9,03$ в CD_3CN (оранжевый) до $-9,37$ в CDCl_3 (фиолетовый)).

Результаты, представленные в данной подглаве были опубликованы в работе [118].

Таким образом, изучено взаимодействие фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений (этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**), 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (**1b**) и 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-дион (**1c**)) с формальдегидом и сложными эфирами природных аминокислот в условиях реакции Манниха. Получены новые производные 1,3,5- и 1,3,5,5-замещенных гексагидропиримидинов, в том числе с трифторацетильной группой в положении 5 гетероцикла. Эти соединения перспективны в качестве лигандов для асимметричного металлокомплексного катализа и в качестве хиральных синтонов для получения биологически активных соединений с широким спектром активности. Предложен однореакторный метод синтеза новой хиральной тетрагидропиримидиниевой соли, основанный на реакции этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с этил (S)-тирозинатом и избытком формальдегида при мольном соотношении компонентов 1: 2: 15 в ацетатной буферной среде (pH 5.9) при комнатной температуре.

2.1.2 Реакция дифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами аминокислот

С целью расширения круга биологически активных фторсодержащих гексагидропиримидинов изучена реакция дифторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений (этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноат (**2a**), 1,1-дифторпентан-2,4-дион (**2b**) и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дион (**2c**)) с формальдегидом и эфирами природных аминокислот. В качестве эфиров аминокислот использовали гидрохлориды метилового эфира (S)-аланина (**3b**), (S)-валина (**3c**), (S)- и (R)-лейцина (**3d**), (R)-фенилаланина (**3f**) и гидрохлориды

этилового эфира глицина (**3a**), (*S*)-фенилаланина (**3e**) и (*S*)-тирозина (**3g**). Реакцию проводили при комнатной температуре при мольном соотношении реагентов 1: 15: 2 (или 1: 4: 2 для кетонов **2b** и **2c**) в ацетатном буфере (pH 5.9) (Схема 2.4).

Также как и в случае с трифторсодержащими 1,3-дикарбонильными соединениями наблюдается существенное влияние аминной компоненты на ход реакции (Таблица 3).

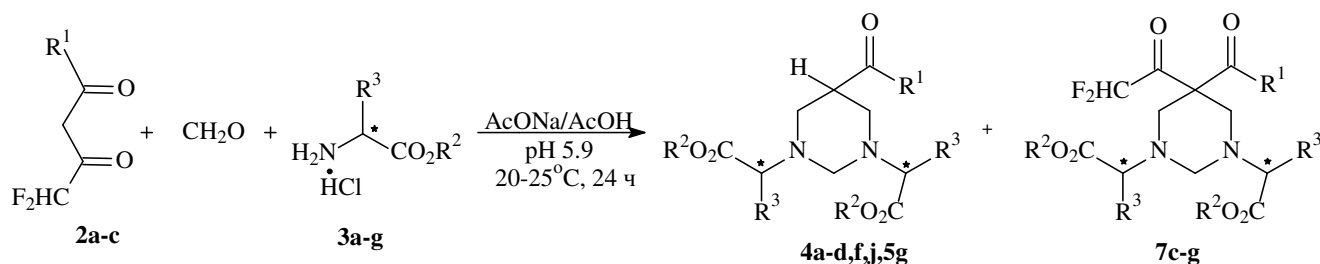


Схема 2.4

Таблица 3 – Синтез гексагидропиримидинов **4,5** и **7**

	СН-кислота	R ¹	Эфир аминокислоты	R ²	R ³	Выход, %	
						4	7
1	2a	OEt	3a	Et	H	4a (71)	—
2	2a	OEt	(–)- 3b	Me	Me	(–)- 4b (65)	—
3	2a	OEt	(–)- 3c	Me	CHMe ₂	(–)- 4c (5)	(–)- 7c (50)
4	2a	OEt	(–)- 3d	Me	CH ₂ CHMe ₂	(–)- 4d (16)	(–)- 7d (41)
5	2a	OEt	(+)- 3d	Me	CH ₂ CHMe ₂	(+)- 4d (11)	(+)- 7d (38)
6	2a	OEt	(–)- 3e	Et	CH ₂ Ph	—	(–)- 7e (45)
7	2a	OEt	(+)- 3f	Me	CH ₂ Ph	—	(+)- 7f (44)
8	2a	OEt	(–)- 3g	Et	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4	(–)- 5g (12)	(–)- 7g (57)
9	2b	Me	3a	Et	H	4f (28)	—
10	2c	CHF ₂	3a	Et	H	4j (20)	

Так, аналогично этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноату (**1a**) реакция этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с водным раствором формальдегида и

гидрохлорида этилового эфира глицина (**3a**) или гидрохлорида метилового эфира (*S*)-аланина (**3b**) приводит к получению гексагидропиримидинов **4a** или (–)-**4b**, не содержащих дифторацетильную группу. Напротив, при использовании стерически более затрудненных аминов, например эфиров (*S*)-валина (**3c**), (*S*)-лейцина (**3d**), в реакции с **2a** и формальдегидом в тех же условиях наблюдается образование гексагидропиримидинов (–)-**7c,d**, содержащих CHF₂CO группу в положении 5 гетероцикла. Еще более селективно протекало взаимодействие этилового эфира (*S*)-фенилаланина **3e** и метилового эфира (*R*)-фенилаланина **3f** с кетозфиром **2a** и формальдегидом, в результате которого выделены фторированные гексагидропиримидины (–)-**7e** и (+)-**7f** с выходами 45% и 44%. Используя метиловый эфир (*R*)-лейцина **3d** синтезирован гексагидропиримидин (+)-**7d**, который является энантиомером гетероцикла (–)-**7d**.

В отличие от этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**), который реагировал с этиловым эфиром (*S*)-тирозина (**3g**) и формальдегидом с образованием соли трифторацетата тетрагидропиримидиния **8a**, реакция этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с этиловым эфиром (*S*)-тирозина протекает по пути, характерному для других эфиров аминокислот, приводя к соответствующему гексагидропиримидину (–)-**7g** с сохранением дифторацетильной группы.

Вероятно, соединения **4** образуются в результате отщепления ди- или трифторацетильной группы по механизму ретроальдольного распада на стадии формирования структуры. Подобное поведение также характерно для ацетильной группы ацетоуксусного эфира [20]. Для соединений **4** наиболее вероятной является кресловидная конформация с экваториальным расположением группы CO₂R. Сигналы аксиальных протонов в группах H₂C⁴ и H₂C⁶ проявляются в виде дублета дублетов в области 2.75-2.88 м.д., ²*J* ~ 12.5 Гц, ³*J* ~ 10.8 Гц, что указывает на *транс*-диаксиальное расположение с протоном группы HC⁵, который проявляется в виде триплета триплетов в области 2.86-3.05 м.д., ³*J* ~ 10.8 Гц, ³*J* ~ 4.2 Гц (Рисунок 4а). Для соединений структуры **7**, экваториальные протоны H₂C⁴ и H₂C⁶ регистрируются в виде дублета триплетов в области 3.51-3.81 м.д., ²*J* ~ 12.0 Гц, ⁴*J* ~ 1.5 Гц и в спектре NOE имеют кросс-пики с протоном при HF₂C

группе на примере соединения **7f** (Рисунок 4b). В то же время сложноэфирная группа не имеет никаких взаимодействий с протонами пиримидинового кольца. Кроме этого HF_2C группа в спектре NOE имеет взаимодействие с протоном аминокислотного фрагмента. На основании этого для соединений **7** можно предположить, что HF_2C группа занимает аксиальное положение, сложноэфирная группа – экваториальное.

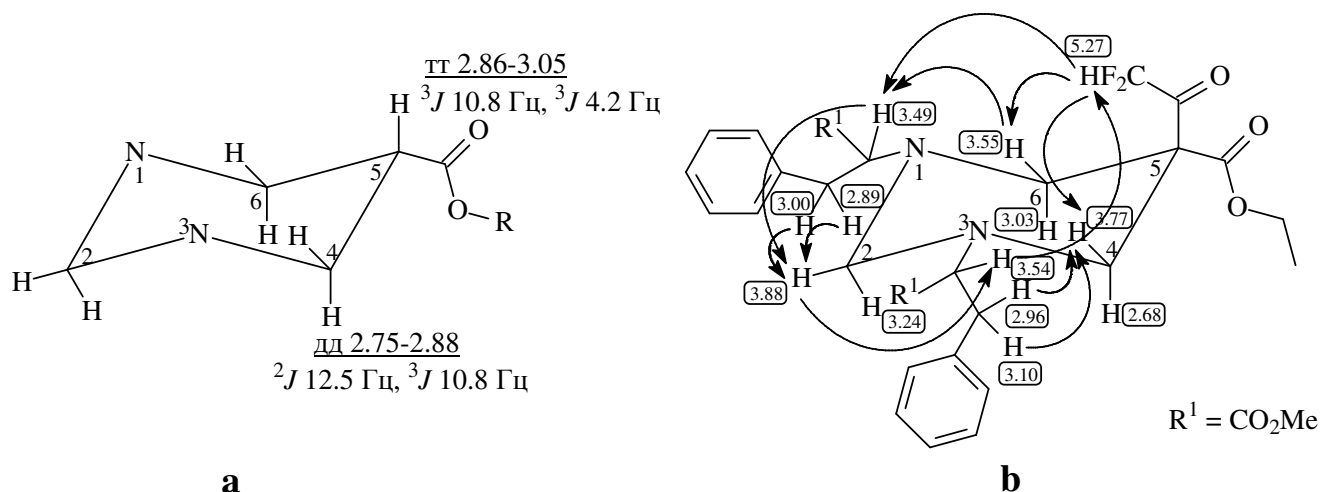


Рисунок 4 – **a**: *транс*-диаксиальное расположение протонов в группах H_2C^4 и H_2C^6 для соединений **4**; **b**: NOESY корреляция в соединении **7f**

При переходе к фторированным дикетонам – 1,1-дифтор- (**2b**) и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дионом (**2c**), также как и в случае аналогичных CF_3 -содержащих пентан-2,4-дионов (**1b,c**), наблюдается снижение выходов гексагидропиримидинов, что, по всей видимости, связано с низкой реакционной способностью кетонов. Так, взаимодействие 1,1-дифторпентан-2,4-диола (**2b**) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира глицина **3a** дает 1,3,5-замещенный гексагидропиримидин **4f**, не содержащий дифторацетильной группы (Таблица 3). Аналогично протекает взаимодействие 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диола (**2c**) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира глицина (**3a**), в результате которого был выделен гексагидропиримидин **4j**, содержащий в положении 5 только одну дифторацетильную группу.

Следует отметить, что в случае дифторированных дикарбонильных соединений изменение мольного соотношения реагентов **2b,c** : CH_2O : **3** с 1 : 15 : 2

на 1 : 4 : 2 мало влияет на состав и выход образующихся продуктов реакции по сравнению с аналогичными трифторсодержащими производными, где влияние выбранного соотношения было существенным.

Результаты, представленные в данной подглаве опубликованы в работе [119].

Таким образом, нами изучено взаимодействие дифторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений (этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноат (**2a**), 1,1-дифторпентан-2,4-дион (**2b**) и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дион (**2c**)) с формальдегидом и сложными эфирами аминокислот по типу реакции Манниха. Показано, что аминный компонент значительно влияет на направление реакции и на сохранение дифторацетильной группы в 5 положении гетероцикла.

2.2 Синтез новых производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина

2.2.1 Синтез 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов)

Производные тетрагидропиридина являются биологически активными структурными фрагментами, которые представлены в различных природных соединениях [61] и привлекают интерес исследователей благодаря широкому спектру проявляемой биологической активности (противомаларийная [62], антибактериальная [63], инсектицидная [64], анальгезирующая [65]).

В литературе широко представлены способы получения мооядерных производных 1,2,3,6-тетрагидропиридина [61, 63, 65, 120-124] и 1,2,3,4-тетрагидропиридина [66-99, 125], но сведения о синтезе 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) отсутствуют. Одним из подходов к решению данной задачи является применение первичных α,ω -диаминов в реакции многокомпонентной циклоконденсации с СН-кислотами и альдегидами.

Изучена циклоконденсация 1,3-дикарбонильных соединений **9a,b** с 33% водным раствором формальдегида и α,ω -диаминами **10a-c** с целью получения 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) (Схема 2.5, Таблица 4) [126].

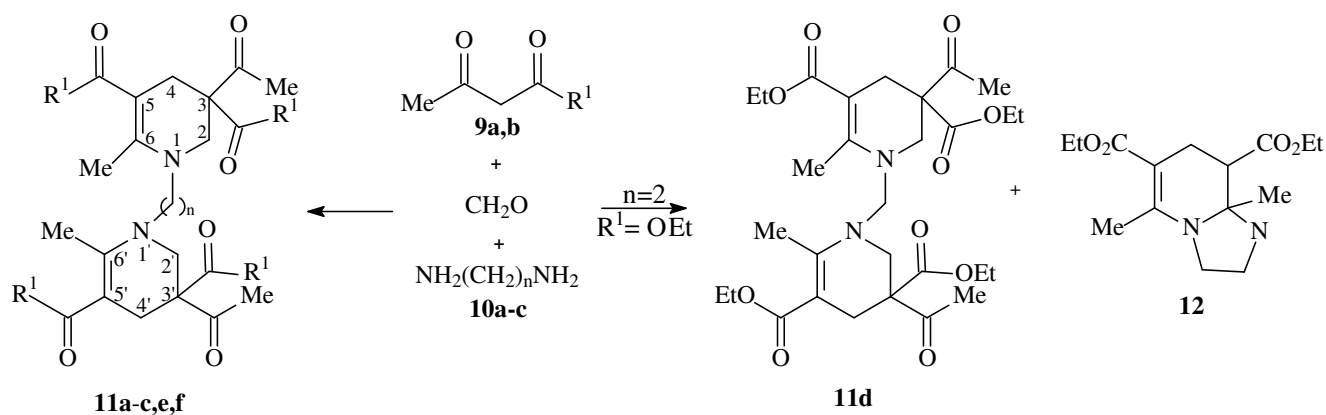


Схема 2.5

Таблица 4 – Синтез 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **11a-f**

	СН-кислота	R^1	Диамин	n	Выход, %
1	9a	Me	10a	2	11a (28)
2	9a	Me	10b	3	11b (62)
3	9a	Me	10c	5	11c (69)
4	9b	OEt	10a	2	11d (30)
5	9b	OEt	10b	3	11e (42)
6	9b	OEt	10c	5	11f (54)

Мы обнаружили, что ацетилацетон (**9a**) и ацетоуксусный эфир (**9b**) реагируют с 33% водным раствором формальдегида и α,ω -диаминами (1,2-диаминоэтан (**10a**), 1,3-диаминопропан (**10b**), 1,5-диаминопентан (**10c**)) при мольном соотношении **9** : CH_2O : **10** = 4 : 4 : 1 в среде ДМФА в течение 7 ч при 50°C с образованием 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **11a-f** с выходами 28-69%. Следует отметить, что использование 33%-ного водного раствора формальдегида в реакции СН-кислот и аминов приводит, как правило, к образованию производных гексагидропиримидина [20,116].

В случае взаимодействия ацетоуксусного эфира (**9b**) с формальдегидом и 1,2-диаминоэтаном (**10a**) наряду с соединением **11d** выделен диэтил 5,8a-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидроимидазо[1,2-a]пиридин-6,8-дикарбоксилат (**12**) с выходом 32% (Схема 2.5). Изменение мольного соотношения реагентов **9b** : CH_2O : **10a** с 4 : 4 : 1 на 2 : 2 : 1 и повышение температуры (100°C) приводит к уменьшению

выхода бистетрагидропиридина **11d** (15%) при одновременном увеличении выхода бициклического продукта **12** (74%).

Структура синтезированных соединений установлена на основании спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N с использованием гомо- и гетероядерных двумерных спектров ЯМР (^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{15}N HMBC, ^1H – ^1H NOESY, ^1H – ^1H COSY). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C характеристичные сигнала CH_2N фрагмента 1,2,3,4-тетрагидропиридинового цикла наблюдаются в области δ_{H} 3.29–3.57 и δ_{C} 49.2–51.5 м.д., а сигналы при δ_{H} 2.82–2.95 и δ_{C} 29.8–30.2 м.д. относятся соответственно к метиленовой группе H_2C -4. Определяющими для доказательства строения являются кросс-пики в спектре ^1H – ^{15}N HMBC (на примере соединения **11e**) синглетов протонов группы $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$ (2.37 м.д.) и мультиплета протонов группы CH_2N (3.27 м.д.) с сигналом третичного атома азота тетрагидропиридинового цикла (89.7 м.д.). В спектре ^1H – ^{13}C HMBC соединения **11e** наблюдаются кросс-пики синглетов протонов группы $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$ (2.37 м.д.) с сигналом атома C-5 гетероцикла (91.3 м.д.), что также подтверждает предлагаемую гетероциклическую структуру. Протоны при C2 и C2' углеродных атомах в соединениях **11d-f** диастереотопны и проявляются в виде двух дублетов.

В спектре ЯМР ^{13}C **11d** наблюдается удвоение большинства сигналов, что говорит о наличии двух диастереомерных бициклических структур, так как соединение **11d** имеет два хиральных центра в положениях 3 и 3'. Для бистетрагидропиридина **11d** метиленовые протоны этилендиаминового фрагмента дают синглет при 3.37 м.д. и два дублета при 3.28 и 3.43 м.д., относящихся соответственно к рацемической смеси (*рац*-форма) ($3\text{R}^*,3'\text{R}^*/3\text{S}^*,3'\text{S}^*$) и *мезо*-форме ($3\text{S}^*,3'\text{R}^*/3\text{R}^*,3'\text{S}^*$) [127], которые образуются в соотношении 47:53. В отличие от спектров в хлороформе в неполярном растворителе C_6D_6 наблюдается удвоение сигналов протонов ацетильной группы при C3 и C3' и метильной группы при C6 и C6'. Протоны этилендиаминового фрагмента $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, в отличие от спектра в хлороформе, смещены в более сильное поле и наблюдаются в виде уширенного синглета при δ_{H} 3.10 м.д. и двух дублет дублетов с δ_{H} 3.04 и 3.19 м.д. ($\Delta\delta=0.15$).

Для соединения **11e** с 1,3-пропилендиаминовым фрагментом в спектре ЯМР ^{13}C удвоения сигналов атомов углерода не наблюдается. Однако моделирование сложного мультиплетного сигнала протонов NCH_2 -групп пропилендиаминового фрагмента в спектре ПМР подтвердило, что данное соединение также образуется в виде смеси диастереомеров. Для *рац*-формы мы видим триплет с КССВ 7,5 Гц, а для *мезо*-формы два квартета с геминальной и вицинальной КССВ 7,5 Гц при 3,27 и 3,28 м.д. ($\Delta\delta=0,01$ м.д.) [128]. Так как вицинальная и геминальная константы имеют одинаковые значения для *мезо*-формы, то для двух магнитно неэквивалентных протонов NCH_2 -группы пропилендиаминового фрагмента мы наблюдаем 2 квартета вместо теоретически возможных сигналов из 12 линий.

Для бисциклического соединения **11f**, азотистые гетероциклы которого разделены пятью метиленовыми группами, удвоения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C не происходит.

С учетом литературных данных мы предполагаем следующий механизм образования 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **11** и гетероцикла **12** (Схема 2.6). На первой стадии процесс гетероциклизации включает последовательные реакции конденсации двух молекул 1,3-дикетона с молекулой формальдегида, приводящих к соединению **A**. С-нуклеофильное присоединение имида к интермедиату **A** и внутримолекулярная гетероциклизация с последующим отщеплением воды приводит к образованию бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) [72]. Нуклеофильное взаимодействие 1,2-диаминоэтана (**10a**) с карбонильной группой соединения **A**, дегидратация, гетероциклизация, нуклеофильное присоединение по реакции Михаэля аминогруппы к активированной связи $\text{C}=\text{C}$ 1,4-дигидропиридина **B** приводит к бициклическому 1,2,3,4-тетрагидропирдину **12** [79].

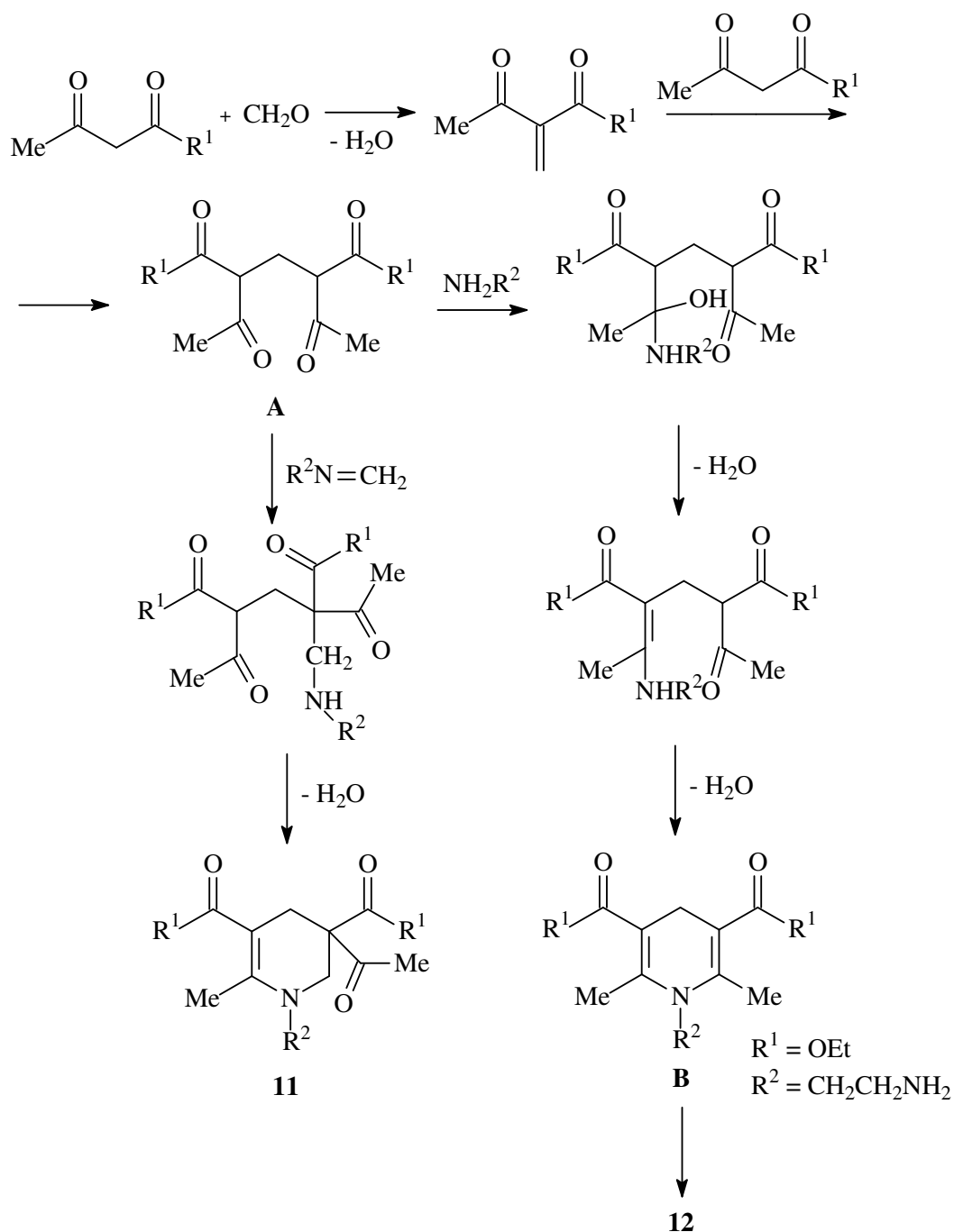


Схема 2.6

С целью получения 1,4-дигидропиридинов и доказательства формирования гетероциклической структуры **12** по механизму реакции Ганча нами исследовано взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и первичными аминами (метиламин, изопропиламин, *n*-бутиламин, N,N-диметил-1,3-диаминопропан) (Схема 2.7). Однако при проведении реакции ацетилацетона **9a** с формальдегидом и первичными аминами

13a-d в среде ДМФА при 100°C при мольном соотношении **9** : CH₂O : **13** = 2 : 2 : 1 получены полифункционализированные производные 1,2,3,4-тетрагидропиридина **14a-c** с выходами до 89% (Таблица 5).

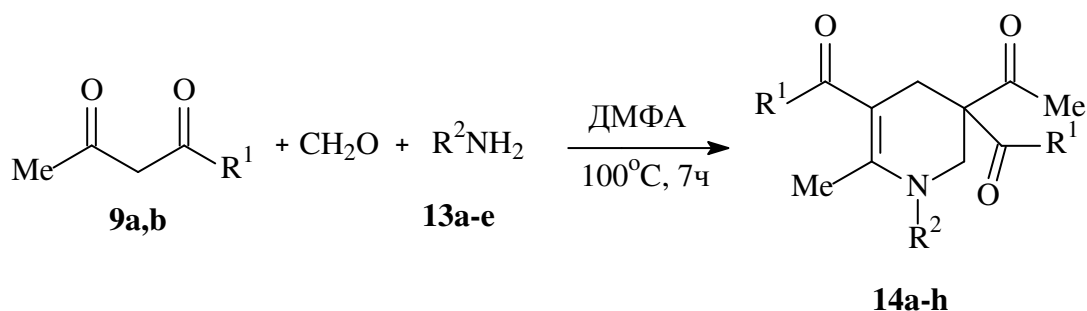


Схема 2.7

Таблица 5 – Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **14a-h**

	СН-кислота	R ¹	Амин	R ²	Выход, %
1	9a	Me	13a	Me	14a (89)
2	9a	Me	13b	<i>i</i> -Pr	14b (83)
3	9a	Me	13c	Bu	14c (73)
4	9b	OEt	13a	Me	14d (86)
5	9b	OEt	13b	<i>i</i> -Pr	14e (85)
6	9b	OEt	13c	Bu	14f (78)
7	9b	OEt	13d	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	14g (80)
8 ^a	9b	OEt	13e	4-H ₂ NC ₆ H ₄	14h (25)

^a Условия реакции: мольное соотношение **9** : CH₂O : **13e** = 4 : 4 : 1, 50°C, 7 ч.

Аналогично протекает взаимодействие ацетоуксусного эфира **9b** с водным раствором формальдегида и аминами **13a-d**, в результате которого образуются тетрагидропиридины **14d-h** с выходами 78-86% (Таблица 5). Дигидропиридины в реакционной массе обнаружены не были, и их образование при использовании 1,2-диаминоэтана (**10a**), вероятно, обусловлено более высокой реакционной способностью последнего на стадии взаимодействия с карбонильной группой соединения **A** по сравнению с 1,3-диаминопропаном (**10b**), 1,5-диаминопентаном (**10c**) [129].

Интересно отметить, что проведение реакции с *n*-фенилендиамином **13e** в мольном соотношении **9a** : CH₂O : **13e** = 4 : 4 : 1 приводит к образованию тетрагидропиридинового кольца только по одной из аминогрупп. В результате выделен тетрагидропиридин **14h** с выходом 25% (Таблица 5).

Таким образом, разработан одnoreакторный метод синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,*n*-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и α,ω-диаминов. Предложен вероятный механизм реакции образования производных 1,1'-(1,*n*-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридина).

2.2.2 Синтез фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов

Реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами первичных аминов. С целью введения фторсодержащих заместителей в структуру 1,2,3,4-тетрагидропиридина изучено взаимодействие этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами первичных аминов / эфиров аминокислот. В качестве первичных аминов использовали гидрохлориды метиламина, изопропиламина, *n*-бутиламина, бензиламина и 4-аминофенола, в качестве аминокислот – гидрохлориды эфиров глицина, (*S*)-аланина, (*S*)-валина, (*S*)-лейцина, (*S*)-фенилаланина и (*S*)-тирозина.

Предварительные исследования показали, что оптимальными условиями проведения реакции являются использование ацетатного буфера (pH 5.9), при комнатной температуре в мольном соотношении **2a** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1. Так, при взаимодействии этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом метиламина (**15a**) в среде ацетатного буфера образуется тетрагидропиридин **16a** с выходом 42% (Схема 2.8). Наряду с целевым продуктом **16a** нами выделен соответствующий гексагидропиримидин **17a** с выходом 11%. Аналогично протекают реакции с изопропиламином (**15b**), *n*-бутиламином (**15c**) и бензиламином (**15d**), при этом выходы соответствующих

тетрагидропиридинов составляют 25% (**16b**), 38% (**16c**) и 26% (**16d**). Во всех случаях наблюдается образование соответствующих гексагидропиримидинов с выходами 19% (**17b**), 12% (**17c**), 10% (**17d**) (Таблица 6). Реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата **2a** с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом эфира глицина **3a** протекает с образованием тетрагидропиридина **16e** и гексагидропиримидина **4a** с выходами 27 и 15%.

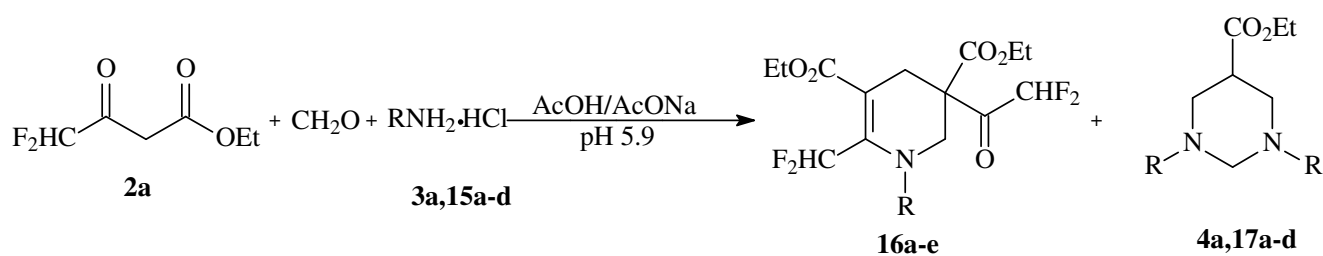


Таблица 6 – Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **16a-d**

	Амина гидрохлорид	R	Выход, %	
1	15a	Me	16a (42)	17a (11)
2	15b	i-Pr	16b (25)	17b (19)
3	15c	Bu	16c (38)	17c (12)
4	15d	Bn	16d (26)	17d (10)
5	3a	CH ₂ CO ₂ Et	16e (27)	4a (15)

Следует отметить, что проведение реакции кетоэфира **2a** с водным раствором формальдегида и первичными аминами в условиях, предложенных для нефторированных производных 1,3-дикарбонильных соединений (ДМФА, 100 °С, 7ч) [126], не приводит к образованию целевого продукта.

Мы обнаружили, что проведение реакции кетоэфира **2a** с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом эфира глицина **3a** в ацетатном буфере (рН 4) при добавлении NaCl (10 мол %) приводит к увеличению выхода тетрагидропиридина **16e** до 79%, при этом выход гексагидропиримидина **4a** уменьшается и составляет 6%. Увеличение количества NaCl (NaCl : амин = 1 : 1) дает селективно тетрагидропиридин **16e** с выходом 90% (Таблица 7). Образование соответствующего гексагидропиримидина не наблюдалось. Дальнейшее

увеличение количества NaCl (NaCl : амин = 2 : 1) не привело к увеличению выхода тетрагидропиридина **16e** (58%). В литературе есть упоминания о том, что NaCl может быть использован в реакции Биджинелли в качестве катализатора [130].

Таким образом, изменение мольного соотношения на 2 : 2 : 1, использование ацетатного буфера (pH 4) сдвигает реакцию в сторону образования 1,2,3,4-тетрагидропиридина через промежуточный продукт типа **A** (Схема 2.6). Добавление эквимольного количества NaCl по отношению к гидрохлориду эфира аминокислоты или амина приводит к увеличению ионной силы раствора и скорости реакции соответственно [131].

Используя подобранные условия (мольное соотношение **2a** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1, AcONa·3H₂O, ацетатный буфер (pH 4), добавка NaCl (NaCl : амин = 1 : 1)), проведены реакции этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата **2a** с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами первичных аминов (Схема 2.9). В результате синтезированы 1,2,3,4-тетрагидропиридины **16a-d** с выходами 48-77% (Таблица 7). Гексагидропиримидины не обнаружены в реакционной массе.

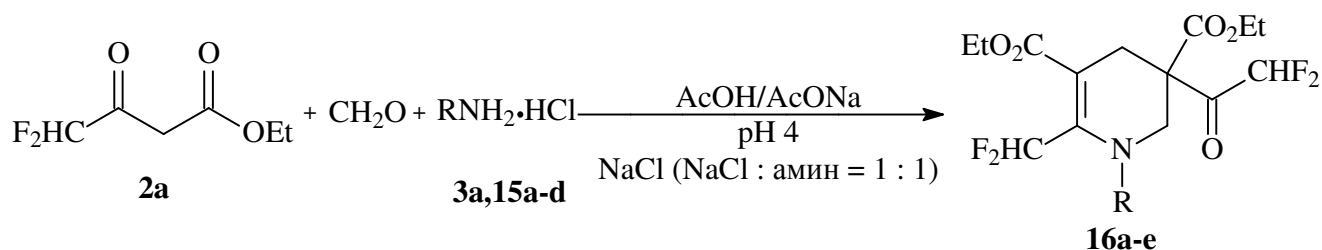


Схема 2.9

Таблица 7 – Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **16a-e**

	Амина гидрохлорид	R	Выход, %
1	15a	Me	16a (56)
2	15b	i-Pr	16b (48)
3	15c	Bu	16c (54)
4	15d	Bn	16d (77)
5	3a	CH ₂ CO ₂ Et	16e (90)

Кроме того, реакция кетоэфира **2a**, формальдегида и гидрохлорида эфира глицина **3a** проведена в присутствии SiO_2 (10% масс). Однако выход тетрагидропиридина **16e** увеличился незначительно и составил 33%, а выход гексагидропиримидина 27%. Также в качестве добавки в этой реакции использовали катионит КУ-2-8 (10% масс), в результате образовывалась сложно идентифицируемая смесь.

Нестандартно протекает реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом 4-аминофенола **15e** (Схема 2.10). Помимо образования целевого тетрагидропиридина **16f** с выходом 47% наблюдается образование соли тетрагидропиримидиния **8b** (10%), соответствующий гексагидропиримидин при этом не обнаружен.

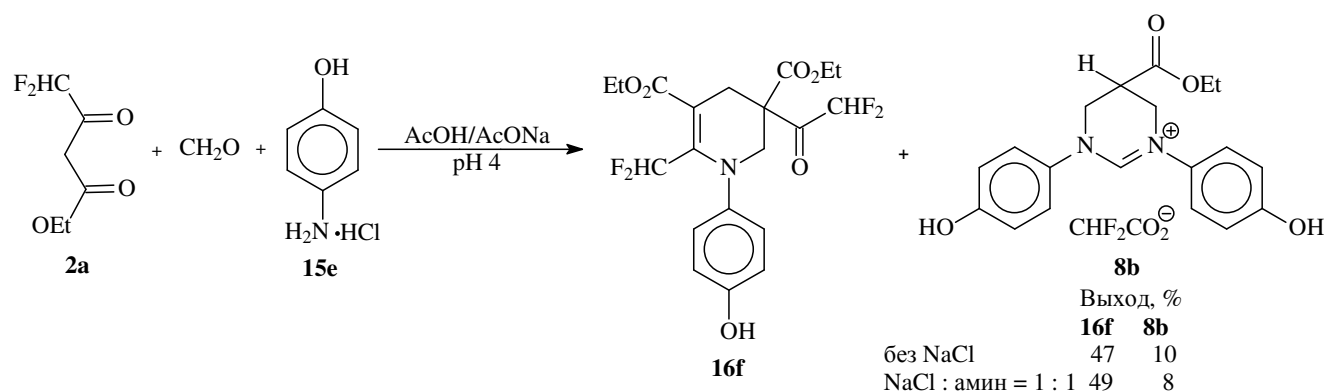


Схема 2.10

Образование соли тетрагидропиримидиния стало для нас неожиданным результатом. Напомним, что ранее образование подобной соли наблюдалось при проведении реакции этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) с формальдегидом и гидрохлоридом эфира тирозина **3g** (Схема 2.3). При этом реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с формальдегидом и гидрохлоридом эфира тирозина **3g** протекала стандартно (Схема 2.4). С целью селективного получения солей тетрагидропиримидиния **8** проведены реакции этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) и этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с формальдегидом и гидрохлоридом 4-аминофенола **15e** в среде ацетатного буфера (pH 5.9) при комнатной температуре в мольном соотношении **1a/2a** : CH_2O : амин = 1 : 15 : 2. В результате



Таким образом, разработан одnoreакторный метод синтеза фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе взаимодействия этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами аминов и эфиров аминокислот в среде ацетатного буфера (рН 4) в присутствии NaCl с выходами продуктов до 90%. Показано нестандартное протекание реакции этил 4,4-дифтор-3-бутаноата с формальдегидом и гидрохлоридом 4-аминофенола с образованием соли дифторацетата тетрагидропиримидиния.

Реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот. С целью расширения круга доступных фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина нами изучено взаимодействие этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот. Используя найденные условия (мольное соотношение **2a** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1, AcOH-AcONa (pH 4), NaCl (NaCl : амин = 1 : 1), синтезированы оптически активные диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-карбоксилаты **18b-f** на основе гидрохлоридов эфиров (S)-аланина, (S)-валина, (S)-лейцина, (S)-фенилаланина и (S)-тирозина (Схема 2.12). Так, взаимодействие этил 3-оксо-4,4-

дифторбутаноата **2a** с формальдегидом и гидрохлоридом метилового эфира аланина **3b** приводит к образованию тетрагидропиридина **18b** в виде смеси диастереомеров в соотношении 3: 2 с суммарным выходом 65% (Таблица 8).

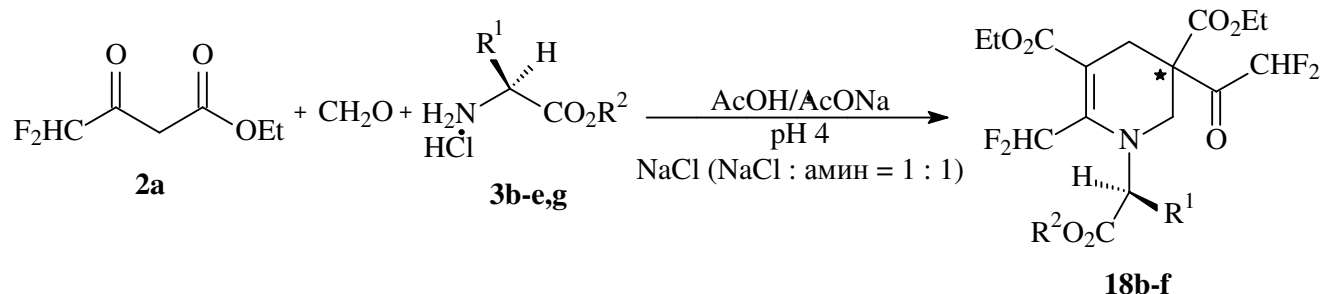


Таблица 8 – Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **18b-f**

	Эфир аминокислоты	R ¹	R ²	Выход, %	Соотношение диастереомеров
1	3b	Me	Me	18b (65)	3 : 2
2	3c	CH(Me) ₂	Me	18c (56)	3 : 1
3	3d	CH ₂ CH(Me) ₂	Me	18d (56)	5 : 3
4	3e	Bn	Et	18e (58)	5 : 4
5	3g	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4	Et	18f (12)	5 : 4

Реакции эфиров (*S*)-валина, (*S*)-лейцина и (*S*)-фенилаланина в тех же условиях протекают аналогично, но наблюдается незначительное снижение выхода целевого продукта, что можно объяснить стерическими затруднениями. В результате выделены 1,2,3,4-тетрагидропиридины **18c-e**, которые также образуются в виде смеси двух диастереомеров с суммарным выходом 56-58% (Таблица 8). Тетрагидропиридин **18f** получен в результате реакции кетоэфира **2a** с формальдегидом и этиловым эфиром тирозина **3g** с 12%. Также из реакционной массы был выделен эфир тирозина, что свидетельствует о неполной конверсии, предположительно, из-за стерических затруднений.

Данные ЯМР-спектров и «хирального» ВЭЖХ-анализа доказывают отсутствие эпимеризации аминокислотного фрагмента в указанных условиях

реакции (Рисунок 5), также как при синтезе гексагидропиримидинов (Рисунок 1). Соединение **18d** образуется только в виде двух диастереомеров. (Рисунок 5).

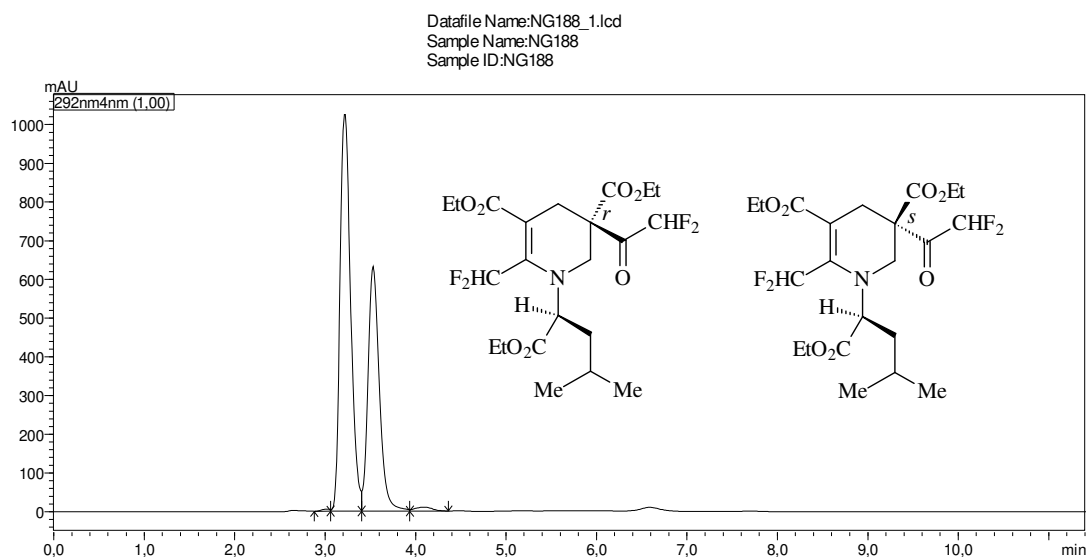


Рисунок 5 – Структуры диастереомеров соединения **18d** и данные «хирального» ВЭЖХ-анализа

Таким образом, предложен одnoreакторный метод синтеза 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе взаимодействия этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров аминокислот в среде ацетатного буфера (pH 4) в присутствии NaCl с выходами продуктов до 65%. Показано отсутствие эпимеризации аминокислотного фрагмента и образование тетрагидропиридинов в виде двух диастереомеров.

Реакция этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами первичных аминов. В данном разделе изучено взаимодействие этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата **1a** с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами первичных аминов (метиламин, бензиламин) и гидрохлоридом эфира глицина (Схема 2.13). Так, реакция кетоэфира **1a** с формальдегидом и гидрохлоридом метиламина (**15a**) в среде ацетатного буфера (pH 4) в мольном соотношении **1a** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1 приводит к образованию тетрагидропирана **19** с выходом 40% и гексагидропиримидина **17a**, не содержащего трифторацетильной группы, с выходом 18% (Таблица 9).

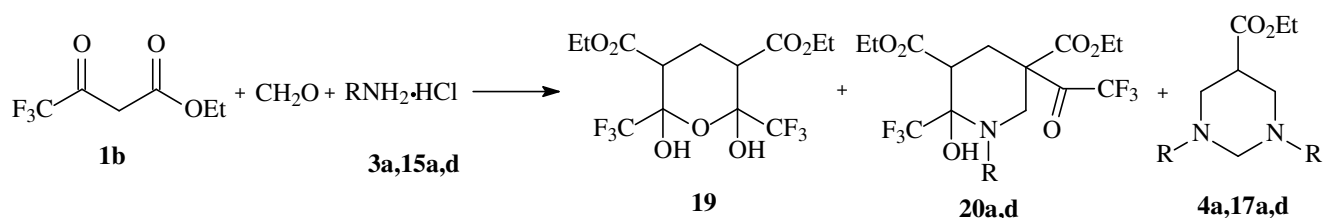


Схема 2.13

Таблица 9 – Взаимодействие этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата **1a** с формальдегидом и аминами

	Амин	R	Выход, %		
1	15a	Me	19 (40)	-	17a (18)
2	15d	Bn	19 (49)	20d (12)	17d (24)
3	3a	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	19 (47)	20a (22)	4a (13)

Гидрохлорид бензиламина (**15d**) вступает в указанную реакцию с образованием, наряду с тетрагидропираном **19** (49%) и гексагидропиримидином **17d** (24%), пиперидина **20d** с выходом 12%, который является интермедиатом в синтезе 1,2,3,4-тетрагидропиридинов [72].

Для CF_3 -содержащих 1,3-дикарбонильных соединений характерно образование продуктов типа **20d** [36-55]. Отщепление воды от молекулы пиперидина происходит только в безводных условиях в присутствии сильных кислот.

Тетрагидропиран **19** впервые получен в 1965 году с выходом 52% и $t_{\text{пл.}}$ 103-105°C [132]. Позднее в 2002 году российскими учеными синтезирован широкий ряд подобных тетрагидропиранов из различных фторированных 3-оксоэфиров и альдегидов в присутствии основания и показано, что гетероцикл структуры **19** имеет конформацию кресла, трифторметильные и этоксикарбонильные группы находятся в экваториальном положении, а гидроксигруппы – в аксиальном [133].

Интересно отметить, что синтез соединения **17d** описан лишь в одной работе [134], где оно получено с выходом 1% в качестве побочного продукта.

Аналогично протекает реакция кетоэфира **1a** с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира глицина (**3a**) с образованием трех продуктов:

тетрагидропирана **19** (47%) пиперидина **20a** (22 %) и гексагидропиримидина **4a** (13%). Добавка NaCl в указанные условия реакции не оказывают существенного влияния на выход и состав продуктов реакции.

Таким образом, показано, что реакция этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с формальдегидом и аминами протекает нестандартно с преимущественным образованием тетрагидропирана **19**. Кроме того, выделены пиперидины структуры **20**, которые являются интермедиатами в синтезе 1,2,3,4-тетрагидропиридинов.

2.3 Исследование биологической активности синтезированных производных гексагидропиримидина

2.3.1 Цитотоксические свойства *in vitro* фторированных производных гексагидрапиримидина

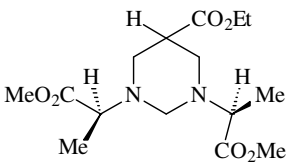
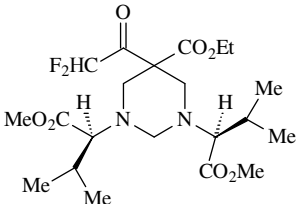
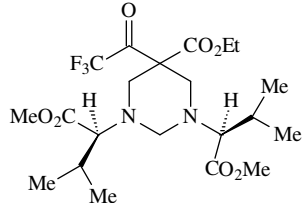
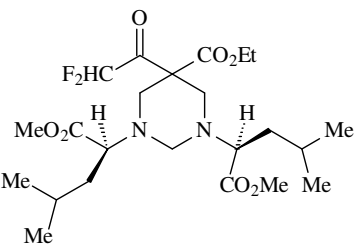
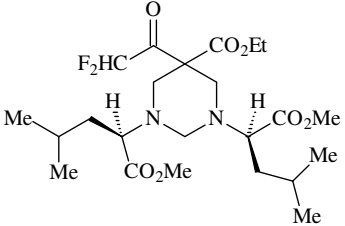
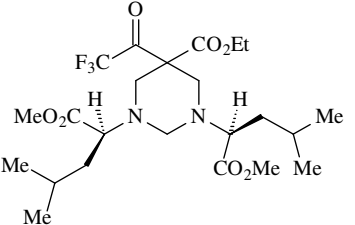
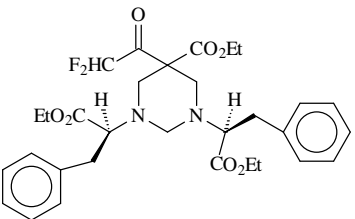
Применение фторсодержащих соединений в медицинской химии является одним из наиболее важных направлений их использования. На сегодняшний день более 25% коммерческих лекарственных средств содержат фтор [109, 135-136]. Однако стоит учитывать, что фторсодержащие органические соединения практически отсутствуют в природе. Относительно недавний и небольшой список известных биосинтезированных фторорганических веществ состоит всего из примерно 20 соединений [137], который включает токсин млекопитающих FA, некоторые х-фторированные жирные кислоты, нуклеозидин антибиотиков, 4-фтортеронин (4-ФТ) и недавно идентифицированную (2*R*,3*S*,4*S*)-5-фтор-2,3,4-тригидроксипентановую кислоту [138]. Особое место занимают фторированные противоопухолевые препараты [139-142]. Один из синтетических фторированных препаратов 5-фторурацил является производным пиримидина и широко используется в медицинской практике для лечения рака. Введение атома фтора в биологически важные молекулы или в уже известные лекарственные препараты обычно используют в современной медицинской химии для улучшения

метаболической стабильности, повышения биодоступности и взаимодействия лиганд–рецептор [109, 143-152].

Изучение влияния соединений **4b,i**, **5c,d**, **6**, **7c-g**, **8a** на жизнеспособность клеток линий НЕК293 (линия эмбриональной почки человека), HepG2 (линия карциномы печени человека) и Jurkat (линия лимфобластного лейкоза человека) проводили с использованием МТТ-теста¹. Результаты представлены в Таблице 10 в виде значений IC_{50} , которые представляют собой концентрации соединений, вызывающие ингибирование метаболической активности клеток на 50 %. Показано, что введение $COCHF_2$ или $COCHF_3$ заместителей в положение 5 гексагидропиримидинового кольца сопровождается либо появлением цитотоксических свойств, либо их усилением по сравнению с аналогичными нефторированными производными гексагидропиримидина [116], для которых активность наблюдалась лишь для производных валина и тирозина. В частности, дифторацетильное (–)-**7c** и трифторацетильное (–)-**5c** производные гексагидропиримидина демонстрируют существенно более низкие значения IC_{50} в отношении клеточных линий НЕК293 и Jurkat по сравнению с нефторированным соединением ($IC_{50}(НЕК293) = 145.9 \pm 7.0$, $IC_{50}(Jurkat) = 121.6 \pm 19.0$). Такая же закономерность отмечена для фторированных производных гексагидропиримидина (–)-**7d**, (+)-**7d** и (–)-**5d** по сравнению с нефторированным аналогом на основе лейцина, который активен только на клеточной линии НЕК293 ($IC_{50} = 108.0 \pm 5.0$). Появление способности угнетать выживаемость клеток показана для соединений (–)-**7e** и (+)-**7f** в сравнении с аналогичным гексагидропиримидином, не содержащим фтор, который данной активностью не обладает. Исключением являются производные гексагидропиримидина (–)-**7g** и (–)-**4i**, которые демонстрируют цитотоксическую активность, сравнимую с таковой для нефторированного соединения, полученного взаимодействием ацетоуксусного эфира с формальдегидом и эфиром тирозина [116].

¹Исследование цитотоксических свойств выполнено в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН под руководством чл.-корр. РАН, д.б.н. Вахитовой Ю.В.

Таблица 10 – Цитотоксическая активность *in vitro* на клеточных линиях человека (HEK293, Jurkat, HepG2)

	Продукт	IC ₅₀ (μM) ^a		
		HEK293	Jurkat	HepG2
1	(-)- 4b 	>1mM	184.20±29.87	172.80±3.84
2	(-)- 7c 	45.72±1.06	69.42±8.6	— ^b
3	(-)- 5c 	35.92±1.09	23.50±2.43	65.81±1.39
4	(-)- 7d 	99.80±4.92	21.93±2.52	47.22±2.13
5	(+)- 7d 	58.18±2.19	24.00±1.61	47.66±2.61
6	(-)- 5d 	23.17±1.72	32.6±2.03	31.78±1.94
7	(-)- 7e 	88.35±2.49	27.25±1.04	84.02±10.31

Продолжение Таблицы 10

	Продукт		IC ₅₀ (μM) ^a		
			HEK293	Jurkat	HepG2
8	(+)- 7f		64.02±1.29	25.94±1.44	77.60±7.29
9	(-)- 7g		33.26±4.27	24.27±0.96	21.99±3.71
10	(-)- 4i		44.18±1.04	24.10±2.33	33.23±0.77
11	6		>1mM	62.75	>1mM
12	8a		>1mM	>1mM	>1mM

^a Значения IC₅₀ (μM) получали с использованием МТТ-теста. Клетки инкубировали с соединениями 48 часов.

^b неактивен

Следует отметить более высокую чувствительность всех исследованных клеточных линий к действию трифторацетилзамещенного производного гексагидропиримидина (–)-**5c** по сравнению с дифторацетилзамещенным (–)-**7c**, такая же закономерность обнаружена и для гексагидропиримидинов (–)-**5d** и (–)-**7d**.

Известно, что одни и те же химические молекулы, относящиеся к разным хиральным типам, могут проявлять разное терапевтическое действие и обладать разными эффектами [153, 154]. Сравнение цитотоксической активности (S,S)- и

(*R,R*)-энантиомеров гексагидропиримидинов (–)-**7d** и (+)-**7d** с (–)-**7e** и (+)-**7f** не выявило существенных различий в чувствительности клеток линий Jurkat и HepG2, тогда как клетки линии HEK293 оказались более чувствительными к действию *R,R*- энантиомеров.

Результаты по цитотоксическим свойствам синтезированных гексагидропиримидинов представлены в работе [119].

Таким образом, оценка цитотоксической активности *in vitro* синтезированных дифтор- и трифторацетильных производных гексагидропиримидина показала, что введение фторсодержащих заместителей в молекулу гексагидропиримидинов приводит к усилению цитотоксических свойств.

2.3.2 Изучение ноотропной и антигипоксической активности новых производных гексагидропиримидина

В настоящее время нарушения в работе головного мозга и центральной нервной системы становятся настоящей эпидемией. Все большее количество людей из-за городского ритма жизни, экологической обстановки, нездорового образа жизни страдает от болезней нервной системы – нейродегенеративных заболеваний [155-157]. Эти заболевания приводят к полной деградации личности, деменции в результате гибели клеток мозга. По данным ВОЗ во всем мире насчитывается 47,5 миллиона людей с деменцией, и ежегодно происходит 7,7 миллиона новых случаев заболевания. Ноотропные средства, представленные химическими соединениями разнообразных структурных групп, влияющие на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память и процесс обучения, повышающие устойчивость мозга к гипоксии и другим негативным воздействиям, остаются востребованными компонентами комплексной терапии нейродегенеративных заболеваний [158, 159].

Первичный скрининг ноотропной и антигипоксической активности производных гексагидропиримидина (**4f**, **4g**, **5d**, **6**, **21**), представленных на схеме

2.14, был проведен группой фармакологических исследований лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН.

Изучение влияния производных гексагидропиримидина на обучаемость в методике выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) на фазе процесса ввода и первоначальной обработки информации, при однократном введении показало, что соединения **4f**, **4g**, **5d**, **21** увеличивали время латентного периода первого захода в темный отсек по сравнению с контрольными животными (Приложение А). В результате скрининга были выявлены два производных 1,3-гексагидропиримидина (**4f** и **4g**), проявляющие выраженную мнестическую активность через 24 часа (71% и 55% соответственно) и восстанавливающие память о болевом раздражении через 14 дней (38,5% и 43% соответственно) от выработки УРПИ у крыс (Приложение Б).

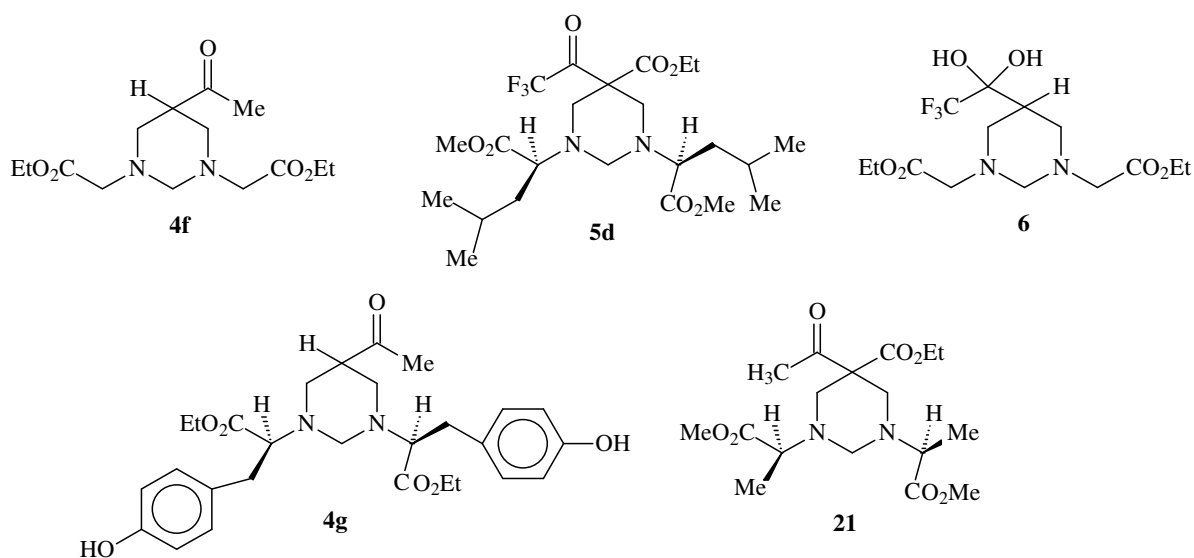


Схема 2.14

В тесте открытое поле введение изучаемых соединений (**4f**, **4g**, **5d**, **6**, **21**) увеличило общую горизонтальную и вертикальную составляющую двигательной активности крыс и количество исследованных отверстий, тем самым снижая дефицит исследовательско-ориентировочной активности у животных (Приложение В).

Сочетание мнестической и антигипоксической активностей у ноотропных препаратов перспективно в терапии инсультов ишемического происхождения и деменции. Поэтому было целесообразно изучить антигипоксические свойства у гексагидропиримидинов, мнестический эффект которых превысил 50% (соединения **4f** и **4g**). В результате скрининга антигипоксической активности соединения **4f** и **4g** увеличивали время выживания мышей в условиях нормобарической гипоксии более чем на 30% (Приложение Г). Было показано, что соединения-лидеры в дозе 100 мг/кг увеличивали продолжительность жизни мышей в условиях гистотоксической гипоксии на 16% относительно контроля и были эффективнее препарата сравнения пирацетама. Соединения **4f**, **4g** активно понижали процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижая уровень их вторичного продукта – малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах мозга у мышей, при этом уровень каталазы был высоким, что свидетельствовало об активации процессов антиоксидантной защиты (АОЗ). На фоне гипоксии, вызванной нитритом натрия, изучаемые соединения и препарат сравнения пирацетам не оказали влияния на выживаемость мышей. В группах изучаемых соединений процессы ПОЛ преобладали над уровнем активности АОЗ (Приложение Д).

Изучение острой токсичности на мышах показало, что максимально вводимая пероральная доза для обоих соединений составила 5000 мг/кг. Согласно классификации ГОСТ 12. 1.007-76 [160] соединения **4g** и **4f** относятся к III классу умеренно токсичных веществ. Средняя эффективная доза (ED_{50}) для соединения **4g** составила 86 ($57,3 \div 129,0$) мг/кг, а для соединения **4f** – 74 ($59,2 \div 92,5$) мг/кг. Терапевтический индекс ноотропной активности соединений **4g** и **4f** составил соответственно 58,1 и 67,6. Результаты по ноотропным, антигипоксическим и антиоксидантным свойствам синтезированных гексагидропиримидинов, представленные в данной подглаве, опубликованы в работе [161].

Таким образом, выявлены соединения-лидеры **4g** и **4f**, которые сочетают ноотропные, антигипоксические и антиоксидантные свойства, и являются потенциальными кандидатами для терапии нейродегенеративных заболеваний.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре BrukerAM-300 с рабочими частотами 300.13 (^1H), 75.47 МГц (^{13}C) и BrukerAvance-III 500 с рабочими частотами 500.13 (^1H), 125.76 (^{13}C), 50.68 МГц (^{15}N) и 470.59 (^{19}F) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C , ^1H приведены относительно сигнала внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры получали на жидкостном хромато-масс-спектрометре LC-MS-2010EV фирмы «Shimadzu» в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (ХИ) или ионизацией электрораспылением (ИЭР). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре MaXis Bruker Daltonics (химическая ионизация). Температуры плавления определяли на микросталике Boetius. Данные хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии получены на колонке Daicel Chemical Chiralcel OD-3, зернение сорбента 3 мкм, размер колонки 4.6 × 150 мм. Элементный анализ соединений проводили на CHNS-анализаторе Euro EA-3000 (HEKAtech GmbH). Угол оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer 341 (λ 589 нм) при 20°C. ТСХ анализ проводили на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А ООО «ИМИД» (элюент – хлористый метилен - MeOH, 9:1, элюент - гексан - AcOEt, 7:3, элюент – хлористый метилен - AcOEt, 7:3). Препаративное разделение осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel Kieselgel 60 (70-230 mesh). (элюент - хлороформ с увеличивающимся содержанием MeOH от 0 до 10%, гексан с увеличивающимся содержанием EtOAc от 0 до 30% или хлористый метилен с увеличивающимся содержанием AcOEt от 0 до 30%).

Ацетатный буфер готовили по стандартной методике [162].

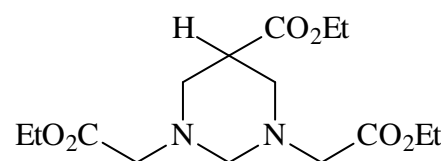
Методика взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров аминокислот. К раствору гидрохлорида эфира аминокислоты **3a-g** (2 ммоль), AcONa·3H₂O в

ацетатном буфере (рН 4) (0.6 мл) при перемешивании прибавили 1,3-дикарбонильное соединение **1a-c**, **2a-c** (1 ммоль), водный раствор формальдегида (15 ммоль) и перемешивали 24 ч при комнатной температуре (20-25°C). Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлористый метилен с увеличивающимся содержанием MeOH от 0 до 10%, гексан с увеличивающимся содержанием EtOAc от 0 до 30% или хлористый метилен с увеличивающимся содержанием AcOEt от 0 до 30%).

Этил

1,3-бис(2-этокси-2-

оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат

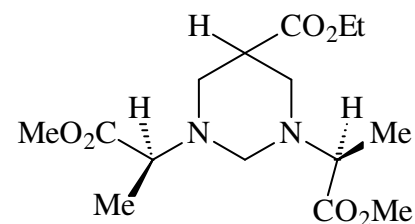


(4a). Выход 0.55 г (62%), прозрачное маслообразное вещество. R_f 0.38 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 7:3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $^3J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (6H, т, $^3J = 7.1$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.88 (2H, дд, $^2J = 12.5$, $^3J_{\text{CH}_2^{(a)}\text{N-CH}} = 10.8$, $\text{CH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.05 (1H, тт, $^3J_{\text{CH-CH}_2^{(a)}\text{N}} = 10.8$, $^3J_{\text{CH-CH}_2^{(e)}\text{N}} = 4.2$, CH), 3.31 (2H, ддд, $^2J = 12.5$, $^3J_{\text{CH}_2^{(e)}\text{N-CH}} = 4.2$, $^4J_{\text{CH}_2^{(e)}\text{N-NCH}_2^{(e)}\text{N}} = 1.5$, $\text{CH}_2^{(e)}\text{N}$), 3.43 (2H, д, $^2J = 17.1$, $\text{NCH}_2^{\text{A}}\text{CO}_2$), 3.58 (2H, д, $^2J = 17.1$, $\text{NCH}_2^{\text{B}}\text{CO}_2$), 3.63 (1H, д, $^2J = 10.8$, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.96 (1H, дт, $^2J = 10.8$, $^4J_{\text{NCH}_2^{(e)}\text{N-CH}_2^{(e)}\text{N}} = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 4.14 (2H, к, $^3J = 7.1$, CHCO_2CH_2), 4.19 (4H, к, $^3J = 7.1$, CO_2CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.15 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.16 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 36.96 (CH); 52.68 (CH_2N), 54.68 (NCH_2CO_2), 60.98 (CHCO_2CH_2), 61.04 (CO_2CH_2), 72.55 (NCH_2N), 169.71 (CH_2CO_2), 171.36 (CHCO_2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: 36.65. Найдено, %: C, 54.48; H, 7.87; N, 8.47. Вычислено, %: C, 54.53; H, 7.93; N, 8.48. Масс-спектр (ИЭР), m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Этил

1,3-бис[2-метокси-1-метил-2-

оксоэтил]гексагидропиримидин-5 карбоксилат ((-)-

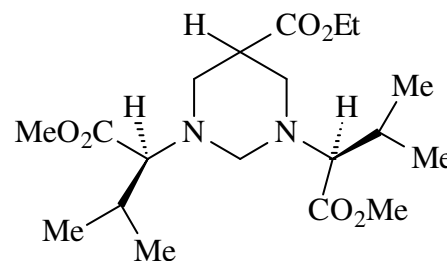
4b). Выход 0.5 г (56%), прозрачное маслообразноевещество. R_f 0.4 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ -34,1±0.1

(с 1, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $^3J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (6H, д, $^3J = 7.1$, CHCH_3), 2.68 (1H, дд, $^2J = 11.8$, $^3J_{\text{CH}_2^{(a)}\text{N-CH}} = 10.8$,

CH₂^(a)N), 2.75 (1H, дд, ²J = 11.8, ³J_{CH₂^(a)N-CH} = 10.8, CH₂^(a)N), 2.86 (1H, тт, ³J_{CH-CH₂^(a)N} = 10.8, ³J_{CH-CH₂^(a)N} = 10.8, ³J_{CH-CH₂^(e)N} = 4.3, ³J_{CH-CH₂^(e)N} = 4.3, CH), 3.14 (1H, ддт, ²J = 11.8, ³J_{CH₂^(e)N-CH} = 4.3, ⁴J_{CH₂^(e)N-NCH₂^(e)N} = 1.5, ⁴J_{CH₂^(e)N-CH₂^(e)N} = 1.5, CH₂^(e)N), 3.26 (1H, ддт, ²J = 11.8, ³J_{CH₂^(e)N-CH} = 4.3, ⁴J_{CH₂^(e)N-NCH₂^(e)N} = 1.5, ⁴J_{CH₂^(e)N-CH₂^(e)N} = 1.5, CH₂^(e)N), 3.41 (1H, д, ²J = 10.7, NCH₂^(a)N), 3.50 (1H, к, ²J = 7.1, CHCH₃), 3.58 (1H, к, ²J = 7.1, CHCH₃), 3.71 (6H, с, OCH₃), 3.76 (1H, дт, ²J = 10.7, ⁴J_{NCH₂^(e)N-CH₂^(e)N} = 1.5, ⁴J_{NCH₂^(e)N-CH₂^(e)N} = 1.5, NCH₂^(e)N), 4.13 (2H, к, ³J = 7.1, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.19 (CO₂CH₂CH₃); 15.25 (CHCH₃), 15.43 (CHCH₃), 38.76 (CH), 48.88 (CH₂N), 51.59 (OCH₃), 51.63 (CH₂N), 59.26 (CHCH₃), 59.85 (CHCH₃), 60.65 (CO₂CH₂), 68.55 (NCH₂N), 172.15 (CO₂CH₂), 173.44 (CO₂CH₃), 173.66 (CO₂CH₃). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 46.64, 47.81. Найдено, %: C, 54.51; H, 7.87; N, 8.48. Вычислено, %: C, 54.53; H, 7.93; N, 8.48. Масс-спектр (ИЭР) m/z 331 [M+H]⁺.

Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (4с).

Выход 0.12 г (10%), прозрачное маслообразное вещество. R_f 0.56 (гексан : EtOAc = 7:3). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.86



(3H, д, ³J = 6.5, CHCH₃), 0.87 (3H, д, ³J = 6.5, CHCH₃), 0.96 (3H, д, ³J = 6.5, CHCH₃), 0.98 (3H, д, ³J = 6.5, CHCH₃), 1.25 (3H, т, ³J = 7.1, CO₂CH₂CH₃), 2.02 (1H, м, CH(CH₃)₂), 2.07 (1H, м, CH(CH₃)₂), 2.55 (1H, м, CH₂^(a)N), 2.79 (1H, м, CH₂^(a)N), 2.80 (1H, м, CHCO₂CH₂CH₃), 2.86 (1H, д, ³J = 14.2, CHCH(CH₃)₂), 2.93 (1H, д, ³J = 9.9, CHCH(CH₃)₂), 2.99 (1H, м, CH₂^(e)N), 3.07 (1H, м, CH₂^(e)N), 3.27 (1H, д, ²J = 10.4, NCH₂^(a)N), 3.51 (1H, дт, ²J = 10.4, ⁴J_{NCH₂^(e)N-CH₂^(e)N} = 1.5, ⁴J_{NCH₂^(e)N-CH₂^(e)N} = 1.5, NCH₂^(e)N), 3.72 (3H, с, OCH₃), 3.73 (3H, с, OCH₃), 4.12 (2H, к, ³J = 7.1, CO₂CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (CO₂CH₂CH₃), 19.07 (CHCH₃), 19.30 (CHCH₃), 19.43 (CHCH₃), 19.49 (CHCH₃), 26.94 (CH(CH₃)₂), 27.23 (CH(CH₃)₂), 39.45 (CH), 49.22 (CH₂N), 50.84 (OCH₃), 50.99 (OCH₃), 51.03 (CH₂N), 60.50 (CO₂CH₂CH₃), 70.46 (NCH₂N), 71.77 (CHCH(CH₃)₂), 72.07 (CHCH(CH₃)₂), 171.83 (CO₂CH₂CH₃), 172.45 (CO₂CH₃), 172.68 (CO₂CH₃). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃),

δ , м.д.: 43.60, 44.62. Найдено, %: С, 58.98; Н, 8.79; N, 7.24. Вычислено, %: С, 59.05; Н, 8.87; N, 7.25. Масс-спектр (ИЭР) m/z 385 $[M+H]^+$, 409 $[M+Na]^+$.

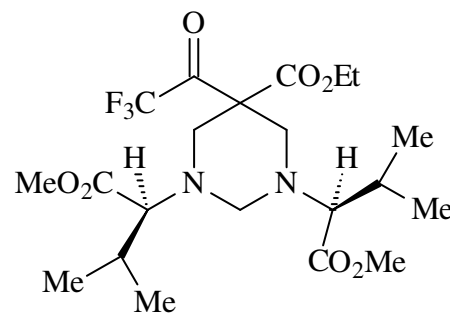
Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]-5-

(трифторацетил)гексагидропиримидин-5-

карбоксилат ((-)-5с). Выход 0.6 г (48%),

прозрачное маслообразное вещество. R_f 0.36 (гексан

: EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ -34.6 ± 0.1 (с 1, $CHCl_3$). Спектр



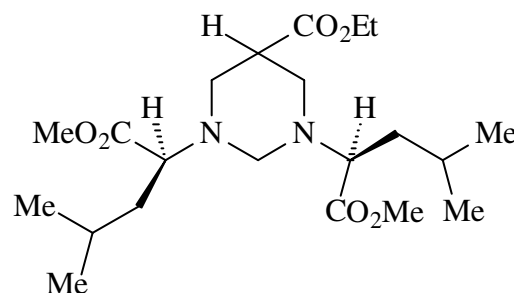
ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.85 (3H, д, $^3J = 6.5$, $CHCH_3$), 0.85 (3H, д, $^3J = 6.5$, $CHCH_3$), 0.88 (3H, д, $^3J = 6.5$, $CHCH_3$), 1.06 (3H, д, $^3J = 6.5$, $CHCH_3$), 1.23 (3H, т, $^3J = 7.1$, $CO_2CH_2CH_3$), 2.03 (1H, м, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 2.09 (1H, м, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 2.66 (1H, д, $^2J = 11.8$, $CH_2^{(a)}N$), 2.75 (1H, д, $^3J = 14.2$, NCH), 2.77 (1H, д, $^3J = 14.2$, NCH), 3.01 (1H, д, $^2J = 12.7$, $CH_2^{(a)}N$), 3.07 (1H, д, $^2J = 9.2$, $NCH_2^{(a)}N$), 3.46 (1H, дт, $^2J = 12.7$, $^4J_{CH_2^{(e)}N-NCH_2^{(e)}N} = 1.5$, $^4J_{CH_2^{(e)}N-CH_2^{(e)}N} = 1.5$, $CH_2^{(e)}N$), 3.59 (1H, дт, $^2J = 9.2$, $^4J_{NCH_2^{(e)}N-NCH_2^{(e)}N} = 1.5$, $^4J_{NCH_2^{(e)}N-CH_2^{(e)}N} = 1.5$, $NCH_2^{(e)}N$), 3.62 (1H, дт, $^2J = 11.8$, $^4J_{CH_2^{(e)}N-NCH_2^{(e)}N} = 1.5$, $^4J_{CH_2^{(e)}N-CH_2^{(e)}N} = 1.5$, $CH_2^{(e)}N$), 3.69 (3H, с, OCH_3), 3.71 (3H, с, OCH_3), 4.15 (2H, к, OCH_2 , $^3J = 7.1$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.80 ($CO_2CH_2CH_3$), 18.68 ($CHCH_3$), 19.54 ($CHCH_3$), 19.61 ($CHCH_3$), 19.80 ($CHCH_3$), 27.13 ($\underline{CH}(CH_3)_2$); 27.14 ($\underline{CH}(CH_3)_2$), 50.38 (CH_2N), 50.90 (OCH_3), 51.07 (OCH_3), 54.74 (CH_2N), 57.64 (C), 62.48 (OCH_2), 69.36 (NCH_2N), 72.66 (NCH), 72.83 (NCH), 115.70 к (CF_3 , $^1J_{C-F}$ 294.2), 166.78 ($\underline{CO}_2CH_2$), 171.49 ($\underline{CO}_2CH_3$), 173.65 ($\underline{CO}_2CH_3$), 185.76 к ($\underline{COCF}_3$, $^2J_{C-F}$ 33.8). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ , м.д.: 41.02, 43.12. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: -73.05. Найдено, %: С, 52.22; Н, 6.83; N, 5.80. Вычислено, %: С, 52.28; Н, 6.89; N, 5.81. Масс-спектр (ИЭР) m/z 505 $[M+Na]^+$.

Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]гексагидропиримидин-5-

карбоксилат (4d). Выход 0.26 г (26%),

прозрачное маслообразное вещество. R_f 0.65

(гексан : EtOAc = 7:3). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$),



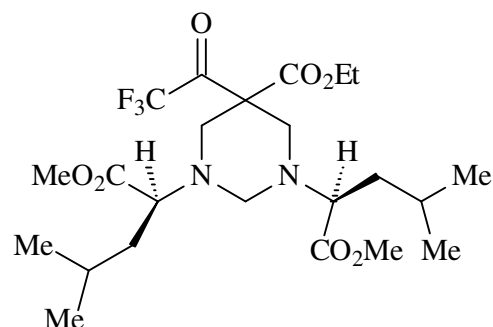
δ , м.д. (J , Гц): 0.89 (6H, д, $^3J = 6.0$, $CHCH_3$), 0.94 (6H, д, $^3J = 6.0$, $CHCH_3$), 1.22 (3H,

т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.57 (2H, м, NCHCH_2), 1.64 (2H, м, NCHCH_2), 1.64 (2H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.83 (1H, д, $^2J = 10.9$, CH_2N), 3.10 (1H, д, $^2J = 12.3$, CH_2N), 3.28 (1H, д, $^2J = 9.0$, NCH_2N), 3.32 (1H, т, $^3J = 7.1$, NCH), 3.37 (1H, т, $^3J = 7.1$, NCH), 3.41 (1H, м, CH), 3.50 (1H, м, CH_2N), 3.64 (1H, д, $^2J = 12.4$, CH_2N), 3.66 (1H, д, $^2J = 9.0$, NCH_2N), 3.70 (6H, с, CO_2CH_3), 4.18 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.09 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.94 (CHCH_3), 22.14 (CHCH_3), 22.47 (CHCH_3), 22.80 (CHCH_3), 24.78 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.00 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 38.09 (NCHCH_2), 38.53 (NCHCH_2), 39.34 (CH), 48.80 (CH_2N), 51.09 (OCH_3), 51.21 (OCH_3), 51.66 (CH_2N), 60.46 (OCH_2), 62.85 (NCH), 63.33 (NCH), 69.21 (NCH_2N), 172.20 (CO_2CH_2), 172.77 (CO_2CH_3), 173.16 (CO_2CH_3). Найдено, %: С, 60.97; Н, 9.22; N, 6.81. Вычислено, %: С, 60.85; Н, 9.24; N, 6.76. Масс-спектр (ИЭР) m/z 413.3 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат (+)-4d. Выход 0.07 г (11%), прозрачное масло. Физико-химические характеристики соединения (+)-4d совпали с (–)-4d.

Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]-5-

(трифторацетил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат ((–)-5d). Выход 0.40 г (40%), прозрачное маслообразное вещество. R_f 0.78 (гесан : EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ -28.5 ± 0.1 (с 1, CHCl_3).

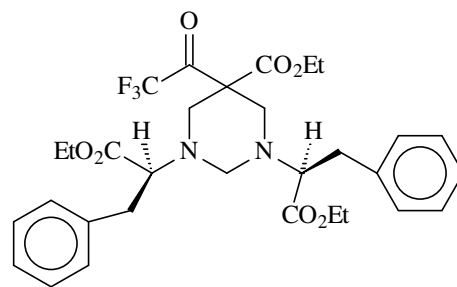


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.88 (3H, д, $^3J = 6.4$, CHCH_3), 0.88 (3H, д, $^3J = 6.4$, CHCH_3), 0.89 (3H, д, $^3J = 6.4$, CHCH_3), 0.94 (3H, д, $^3J = 6.4$, CHCH_3), 1.24 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.55 (2H, м, NCHCH_2), 1.61 (2H, м, NCHCH_2), 1.65 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.67 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.82 (1H, д, $^2J = 12.0$, $\text{CH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.11 (1H, д, $^2J = 12.3$, $\text{CH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.27 (1H, д, $^2J = 8.8$, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.33 (1H, т, $^3J = 7.6$, NCH), 3.35 (1H, т, $^3J = 7.6$, NCH), 3.50 (1H, д, $^2J = 12.3$, $\text{CH}_2^{(e)}\text{N}$), 3.64 (1H, д, $^2J = 12.0$, $\text{CH}_2^{(e)}\text{N}$), 3.65 (1H, д, $^2J = 8.8$, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 3.69 (6H, с, CO_2CH_3), 4.20 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.80 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.04 (CHCH_3), 22.33 (CHCH_3), 22.53 (CHCH_3), 22.71 (CHCH_3), 24.45 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.76 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37.88 (NCHCH_2), 37.95 (NCHCH_2), 50.03 (CH_2N), 51.26 (OCH_3), 51.34 (OCH_3),

54.23 (CH₂N), 57.67 (C), 62.48 (OCH₂), 63.56 (NCH), 63.67 (NCH), 68.67 (NCH₂N), 115.68 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 293.7$, CF₃), 166.83 (CO₂CH₂), 172.51 (CO₂CH₃), 172.57 (CO₂CH₃), 186.06 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 33.9$, COCF₃). Найдено, %: C, 54.05; H, 7.22; N, 5.46. C₂₃H₃₇F₃N₂O₇. Вычислено, %: C, 54.11; H, 7.30; N, 5.49. Масс-спектр (ИЭР) m/z 511 [M+H]⁺.

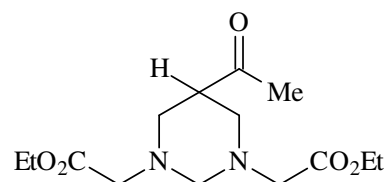
Этил 1,3-бис(1-бензил-2-этоксид-2-оксоэтил)-5-(трифторацетил)-гексагидропиримидин-5-карбоксилат ((-)-5e).

Выход 0.76 г (46%), прозрачное маслообразное вещество. R_f 0.71 (гексан : EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ -



30.8±0.1 (с 1, CHCl₃). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 1.17 (3H, т, $^3J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 1.24 (6H, т, $^3J = 7.1$, CHCO₂CH₂CH₃), 2.92 (2H, д, $^2J = 13.4$, CH₂Ph), 3.06 (2H, дд, $^2J = 13.4$, $^3J = 3.1$, CH₂Ph), 3.15 (1H, д, $^2J = 11.8$, CH₂^(a)N), 3.30 (1H, д, $^2J = 9.1$, NCH₂^(a)N), 3.47 (1H, д, $^2J = 10.2$, CH₂^(a)N), 3.56 (1H, д, $^2J = 10.2$, CH₂^(e)N), 3.81 (1H, д, $^2J = 11.8$, CH₂^(e)N), 3.89 (1H, д, $^2J = 9.1$, NCH₂^(e)N), 4.09 (2H, к, $^3J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 4.02 (2H, м, NCH), 4.18 (4H, т, $^3J = 7.1$, CHCO₂CH₂CH₃), 7.12-7.31 (10H, м, CH(Ar)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.77 (CH₃), 14.25 (CH₃), 35.64 (CH₂Ph), 35.75 (CH₂Ph), 50.61 (CH₂N), 54.38 (CH₂N), 57.68 (C), 60.34 (OCH₂), 60.49 (OCH₂), 62.52 (OCH₂), 67.46 (NCH), 67.77 (NCH), 69.33 (NCH₂N), 115.52 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 294.1$, CF₃), 126.56 (*n*-CH(Ar)), 128.34 (*m*-CH(Ar)), 128.40 (*o*-CH(Ar)), 137.47 (*i*-C(Ar)), 137.60 (*i*-C(Ar)), 166.62 (CHCO₂), 170.57, 170.67 (CCO₂), 185.80 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$, COCF₃). Найдено, %: C, 61.33; H, 6.11; N, 4.62. C₃₁H₃₇F₃N₂O₇. Вычислено, %: C, 61.38; H, 6.15; N, 4.62. Масс-спектр (ИЭР) m/z 607 [M+H]⁺.

Диэтил 5-ацетилгексагидропиримидин-1,3-диацетат (4f). Выход 0.48 г (42%), темно-оранжевое маслообразное вещество. R_f 0.3 (гексан : EtOAc = 7:3).



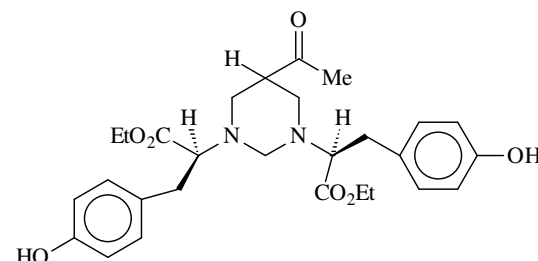
Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 1.26 (6H, т, $^3J = 7.0$, OCH₂CH₃), 2.03 (3H, с, OCH₃), 3.09 (2H, т, $^2J = 11.3$, CH₂N), 2.97 (1H, тд, $^2J = 10.4$, $^3J = 3.5$, CH), 3.14 (2H, д, $^2J = 12.3$, CH₂N), 3.28 (2H, д, $^2J = 17.0$, NCH₂CO₂), 3.43 (2H, д, $^2J = 17.0$, NCH₂CO₂), 3.71 (2H, д, $^2J = 10.5$, NCH₂N), 4.12 (4H, к, $^3J =$

7.1, COCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.08 (OCH_2CH_3), 28.58 (COCH_3), 44.94 (CH), 52.69 (CH_2N), 55.06 (NCH_2CO_2), 60.70 (OCH_2), 72.95 (NCH_2N), 170.15 (CO_2), 207.83 (C=O). Найдено, %: С, 56.04; Н, 8.06; N, 9.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 55.98; Н, 8.05; N, 9.33.

5-Ацетил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксibenзил)-2-

оксоэтил]гексагидропиримидин ((-)-4g).

Выход 0.69 г (46%), оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 60-61°C (с

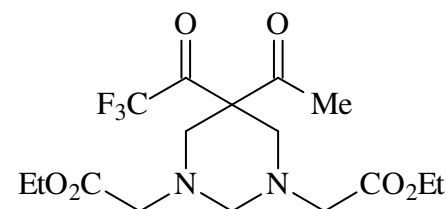


разл.). R_f 0.67 (CH_2Cl_2 : MeOH = 9:1). $[\alpha]_D^{20}$ -28.7 ± 0.1 (с 1, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, 3J = 7.1, OCH_2CH_3), 1.18 (3H, т, 3J = 7.1, OCH_2CH_3), 2.07 (3H, с, OCH_3), 2.61 (1H, т, 2J = 10.8, CH_2N), 2.81 (4H, д, 3J = 8.4, CH_2Ar), 2.89 (1H, м, CH), 2.92 (1H, м, CH_2N), 3.02 (1H, д, 2J = 9.2, CH_2N), 3.29 (1H, д, 2J = 9.2, CH_2N), 3.48 (1H, д, 2J = 10.4, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.55 (2H, т, 3J = 7.8, NCHCO_2), 3.49 (2H, т, 3J = 7.8, NCHCO_2), 3.79 (1H, д, 2J = 10.4, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 4.08 (2H, к, 3J = 7.1, OCH_2), 4.12 (2H, к, 3J = 7.1, OCH_2), 6.62-7.05 (10H, м, $\text{CH}(\text{Ar})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.25 (CH_3), 14.40 (CH_3), 28.66 (COCH_3), 34.47 (CH_2Ar), 35.27 (CH_2Ar), 46.40 (CH), 49.15 (CH_2N), 51.61 (CH_2N), 60.70 (OCH_2), 60.79 (OCH_2), 66.89 (NCHCO_2), 67.16 (NCHCO_2), 69.79 (NCH_2N), 115.45 ($m\text{-CH}(\text{Ar})$), 128.85 ($i\text{-C}(\text{Ar})$), 129.47 ($i\text{-C}(\text{Ar})$), 130.31 ($o\text{-CH}(\text{Ar})$), 154.81 ($n\text{-C}(\text{Ar})$), 171.65 (CO_2), 172.25 (CO_2), 209.17 (COCH_3). Масс-спектр, найдено m/z 513.2604 $[M+H]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено m/z 513.2595.

Диэтил
трифторацетилгексагидропиримидин-1,3-

5-ацетил-5-

диацетат (5f). Выход 0.18 г (70%), темно-красное маслообразное вещество. R_f 0.2 (гексан : EtOAc =



7:3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, 3J = 7.1, OCH_2CH_3), 1.28 (3H, т, 3J = 7.1, OCH_2CH_3), 2.07 (3H, с, OCH_3), 3.09 (2H, дд, 2J = 12.5, 3J = 3.6, CH_2N), 3.44 (2H, дд, 2J = 12.8, 3J = 3.6, CH_2N), 3.61 (2H, д, 2J = 17.2, NCH_2CO_2), 3.73 (2H, д, 2J = 17.2, NCH_2CO_2), 3.85 (1H, д, 2J = 10.4, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.92 (1H, д, 2J =

10.4, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 4.19 (2H, к, $^3J = 7.1$, COCH_2), 4.20 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.10 (OCH_2CH_3), 14.16 (OCH_2CH_3), 24.96 (COCH_3), 44.35 (C), 51.48 (CH_2N), 53.69 (NCH_2CO_2), 62.05 (OCH_2), 76.58 (NCH_2N), 118.12 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 290$, CF_3), 168.23 (CO_2), 175.92 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$, COCF_3), 207.55 (C=O). Найдено, %: C, 48.55; H, 5.82; N, 7.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C, 48.48; H, 5.85; N, 7.07. Масс-спектр (ИЭР) m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

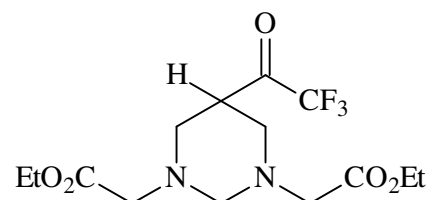
1,3-Бис(2-этокси-2-оксоэтил)-5-

(трифторацетил)гексагидропиримидин (4h). Выход

0.13 г (15%), белое кристаллическое вещество, т.пл.

93-95°C. R_f 0.24 (гексан : EtOAc = 7:3). Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.28 (6H, т, $^3J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.84 (2H, м, CH_2N), 3.21 (2H, м, CH_2N), 3.33 (2H, д, $^2J = 17.0$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.38 (1H, д, $^2J = 8.0$, NCH_2N), 3.48 (2H, д, $^2J = 17.0$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.49 (1H, м, CH), 3.75 (1H, д, $^2J = 8.0$, NCH_2N), 4.19 (4H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.22 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.08 (CH), 52.23, 52.57 (CH_2N), 54.88 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.89 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.64 (NCH_2N), 115.39 (к, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 292$), 170.28 (CO_2), 190.84 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 34$, COCF_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -78.10. Масс-спектр, найдено m/z 355.1472 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено m/z 355.1475.



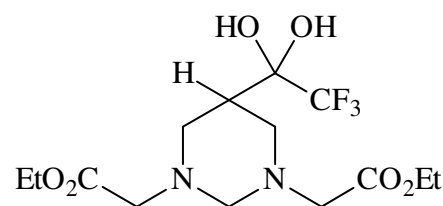
1,3-Бис(2-этокси-2-оксоэтил)-5-(2,2,2-

трифтор-1,1-дигидрокси)-гексагидропиримидин

(6). Выход 0.13 г (12%), белое кристаллическое

вещество, т.пл. 61-62°C. R_f 0.22 (гексан: EtOAc = 7:3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.28 (6H, т, $^3J = 7.1$, CH_3), 2.22 (1H, м, CH), 2.50 (2H, м, CH_2N), 3.18 (2H, д, $^2J = 17.0$, NCH_2CO_2), 3.24 (1H, д, $^2J = 8.0$, NCH_2N), 3.30 (2H, д, $^2J = 17.0$, NCH_2CO_2), 3.36 (2H, м, CH_2N), 3.76 (1H, д, $^2J = 8.0$, NCH_2N), 4.20 (4H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 6.80 (2H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.15 (CH_3), 35.51 (CH), 52.30 (CH_2N), 52.59 (CH_2N), 55.63 (NCH_2CO_2), 61.36 (OCH_2), 74.36 (NCH_2N), 94.71 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 28$, $\text{CF}_3\text{C}(\text{OH})_2$), 123.89 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 287$, CF_3), 170.03 (CO_2). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -85.59. Масс-спектр, найдено m/z 373.1578 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено m/z 373.1581.

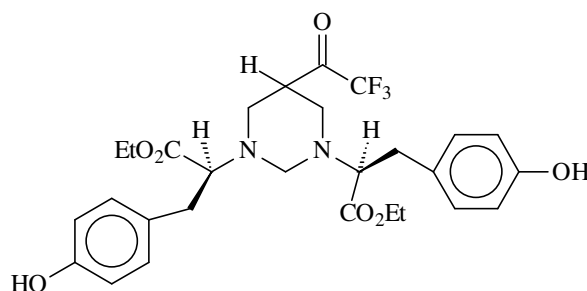


**1,3-Бис[2-этокси-1-(4-
гидроксibenзил)-2-оксоэтил]-5-**

(трифторацетил)гексагидропиримидин

(4i). Выход 0.57 г (45%), белое

кристаллическое вещество, т.пл. 63-65°C. R_f



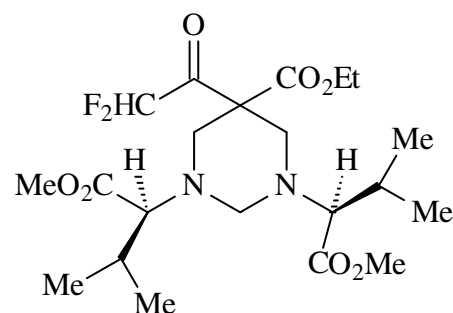
0.78 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 9:1$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH_3), 1.15 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH_3), 2.73-2.79 (1H, м, CH_2N), 2.79-2.98 (4H, м, CH_2Ar), 2.85-2.94 (1H, м, CH_2N), 3.12-3.18 (1H, м, CH_2N), 3.35-3.45 (1H, м, CH_2N), 3.39-3.46 (1H, м, CH), 3.42-3.59 (2H, м, NCHCO_2), 3.54-3.59 (1H, м, NCH_2N), 3.89 (1H, д, $^2J = 10.8$, NCH_2N), 4.02 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2), 4.09 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2), 6.61-6.75 (4H, м, $o\text{-CH}(\text{Ar})$), 6.81-7.05 (4H, м, $m\text{-CH}(\text{Ar})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.17 (Me), 14.27 (Me), 34.54 (CH_2Ar), 40.86 (CH), 48.24 (CH_2N), 51.28 (CH_2N), 61.15 (OCH_2), 66.82 (NCHCO_2), 69.39 (NCH_2N), 115.57 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 292$, CF_3), 129.09 ($i\text{-C}(\text{Ar})$), 130.20, 130.45 ($o\text{-CH}(\text{Ar})$, $m\text{-CH}(\text{Ar})$), 154.75 ($n\text{-C}(\text{Ar})$), 171.63 (CO_2), 172.23 (CO_2), 189.23 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 35.3$, COCF_3). Масс-спектр (ИЭР) m/z 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-
метилпропил]-5-**

(дифторацетил)гексагидропиримидин-5-

карбоксилат ((-)-7c). Выход 0.35 г (50%),

прозрачное масло. $[\alpha]_D^{20} = -35.8 \pm 0.1$ (с 1, CH_2Cl_2).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.82 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 0.84 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 0.90 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 0.92 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 1.20 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 2.01 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 2.06 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 2.63 (1H, д, $^2J = 12.0$, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 2.76 (1H, т, $^3J = 10.5$, NCH), 2.76 (1H, т, $^3J = 10.5$, NCH), 2.81 (1H, д, $^2J = 12.1$, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 2.99 (1H, д, $^2J = 9.0$, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.51 (1H, дт, $^2J = 12.1$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.59 (1H, дт, $^2J = 12.0$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.62 (1H, дт, $^2J = 9.0$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 3.67 (3H, с, OMe), 3.68 (3H, с, OMe), 4.13 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 6.23 (1H, т, $^2J_{\text{H-F}} = 53.3$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.87 (CH_2Me), 19.06, 19.10, 19.51, 19.77 (Me), 27.03,

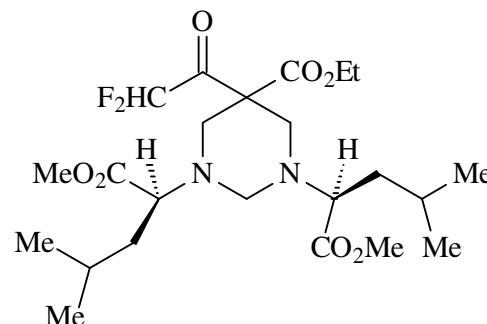
27.05 ($\underline{\text{CH}}(\text{Me})_2$), 51.01, 51.11 (OMe), 52.18, 54.93 (NCH_2), 57.56 (C), 62.14 (OCH_2), 68.97 (NCH_2N), 72.63, 72.79 (NCH), 109.13 (t, $^1J_{\text{C-F}}$ 251.4, CHF_2), 167.27 ($\underline{\text{CO}}_2\text{Et}$), 171.39, 171.50 ($\underline{\text{CO}}_2\text{Me}$), 193.77 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ 22.9, CO). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: 42.70, 43.67. Найдено, %: C 53.91; H 7.27; N 5.99. Вычислено, %: C 54.30; H 7.38; N 6.03. Масс-спектр (XI) m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилбутил]-5-

(дифторацетил)гексагидропиримидин-5-

карбоксилат ((-)-7d). Выход 0.30 г (41%), прозрачное масло. $[\alpha]_D^{20}$ -29.2 ± 0.1 (с 1, CH_2Cl_2).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.89 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 0.89 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 0.91 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 0.93 (3H, д, $^3J = 6.1$, Me), 1.23 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 1.54 (1H, м, CH_2^{A}), 1.55 (1H, м, CH_2^{A}), 1.56 (1H, м, $\underline{\text{CH}}(\text{Me})_2$), 1.57 (1H, м, CH_2^{B}), 1.58 (1H, м, $\underline{\text{CH}}(\text{Me})_2$), 1.64 (1H, м, CH_2^{B}), 2.77 (1H, д, $^2J = 12.0$, $\text{NCH}_2^{\text{(a)}}$), 2.96 (1H, д, $^2J = 12.1$, $\text{NCH}_2^{\text{(a)}}$), 3.25 (1H, д, $^2J = 8.8$, $\text{NCH}_2^{\text{(a)N}}$), 3.29 (1H, дд, $^3J_{\text{B}} = 8.8$, $^3J_{\text{A}} = 6.2$, NCH), 3.35 (1H, т, $^3J_{\text{A}} = 7.6$, $^3J_{\text{B}} = 7.6$, NCH), 3.59 (1H, дт, $^2J = 12.1$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{\text{(e)}}$), 3.65 (1H, дт, $^2J = 12.0$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{\text{(e)}}$), 3.66 (1H, дт, $^2J = 8.8$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{\text{(e)N}}$), 3.69 (3H, с, OMe), 3.70 (3H, с, OMe), 4.16 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 6.29 (1H, т, $^2J_{\text{H-F}} = 53.3$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.89 (CH_2Me), 21.90, 22.38, 22.51, 22.72 (Me), 24.66, 24.93 (CH), 37.63, 37.70 (CH_2), 51.38 (OMe), 51.41, 54.56 (NCH_2), 57.65 (C), 62.14 (OCH_2), 63.51, 63.74 (NCH), 68.62 (NCH_2N), 109.15 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 251.4$, CHF_2), 167.34 ($\underline{\text{CO}}_2\text{Et}$), 172.35, 172.58 (CO_2Me), 194.12 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 22.9$, CO). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: 42.86, 44.65. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -128.16 (1F, дд, $^2J_{\text{F-F}} = 305.6$, $^2J_{\text{F-H}} = 53.3$, CHF_2^{A}); -127.44 (1F, дд, $^2J_{\text{F-F}} = 305.6$, $^2J_{\text{F-H}} = 53.3$, CHF_2^{B}). Найдено, %: C, 55.95; H, 7.70; N, 5.67. Вычислено, %: C, 56.08; H, 7.78; N, 5.69. Масс-спектр, найдено, m/z : 515.2527 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_7$. Вычислено, m/z : 515.2539.

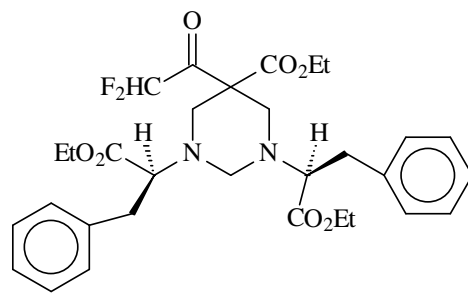


Этил 1,3-бис[1-(метоксикарбонил)-2-метилбутил]-5-
(дифторацетил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат ((+)-7d). Выход 0.28 г

(38%), прозрачное масло. $[\alpha]_D^{20} +25.5 \pm 0.1$ (с 1 in CH_2Cl_2). Физико-химические характеристики соединения (+)-**7d** совпали с (–)-**7d**.

Этил 1,3-бис(1-бензил-2-этокси-2-оксоэтил)-5-(дифторацетил)-гексагидропиримидин-5-карбоксилат ((–)-7e).

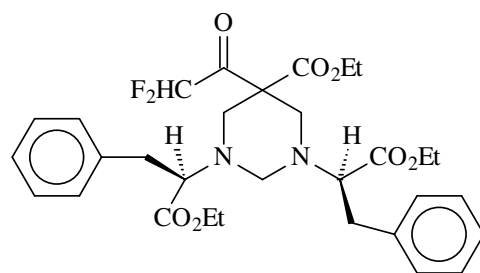
Выход 0.4 г (45%), прозрачное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} -34.7 \pm 0.1$ (с 1, CH_2Cl_2). Спектр



ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 1.23 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 1.25 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 2.72 (1H, д, $^2J = 11.7$, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 2.92 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_A = 9.1$, CH_2Ph), 2.98 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_A = 6.2$, CH_2Ph), 3.02 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_B = 6.5$, CH_2Ph), 3.07 (1H, д, $^2J = 12.1$, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 3.13 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_B = 8.8$, CH_2Ph), 3.31 (1H, д, $^2J = 8.8$, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.50 (1H, дд, $^3J_A = 9.1$, $^3J_B = 6.5$, NCH), 3.55 (1H, дд, $^3J_B = 8.8$, $^3J_A = 6.2$, NCH), 3.60 (1H, дт, $^2J = 12.1$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.81 (дт, $^2J = 11.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.92 (1H, дт, $^2J = 8.8$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 4.10 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 4.16 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 4.17 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 5.34 (1H, т, $^2J_{\text{H-F}} = 52.8$, CHF_2), 7.10 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})\text{-}m$), 7.21 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})\text{-}m$), 7.24 (1H, т, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})\text{-}p$), 7.26 (2H, т, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})\text{-}o$), 7.27 (2H, т, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})\text{-}p$), 7.31 (2H, т, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})\text{-}o$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.83 (Me), 14.26, 14.34 (Me), 34.88, 35.23 (CH_2Ph), 51.80, 55.08 (NCH_2), 57.47 (C), 60.49, 60.69 (OCH_2), 62.08 (OCH_2), 67.39, 67.55 (NCH), 68.84 (NCH_2N), 109.16 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 250.85$, CHF_2), 126.55, 126.74 ($\text{CH}(\text{Ar})\text{-}p$), 128.44, 128.45 ($\text{CH}(\text{Ar})\text{-}o$), 129.08 ($\text{CH}(\text{Ar})\text{-}m$), 137.57, 137.61 ($\text{C}(\text{Ar})\text{-}i$), 167.16 (CO_2Et), 170.71, 170.78 (CO_2Et), 194.07 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 22.88$, CO). Найдено, %: C, 63.13; H, 6.46; N, 4.75. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C, 63.25; H, 6.51; N, 4.76. Масс-спектр, найдено, m/z : 589.2697 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 589.2720.

Этил 1,3-бис(1-бензил-2-этокси-2-оксоэтил)-5-(дифторацетил)-гексагидропиримидин-5-карбоксилат ((+)-7f).

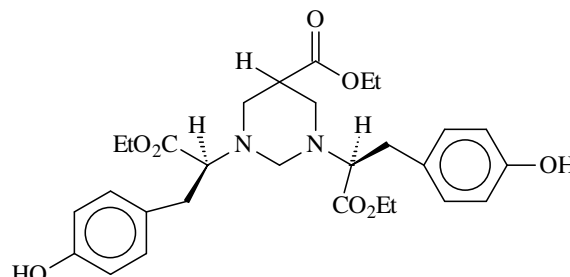
Выход 0.37 г (44%), прозрачное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +35.8 \pm 0.1$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). Спектр



ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 2.68 (1H, д, $^2J = 11.7$, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 2.89 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_A = 9.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 2.96 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_A = 6.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 3.00 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_B = 6.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 3.03 (1H, д, $^2J = 12.1$, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 3.10 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_B = 8.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 3.24 (1H, д, $^2J = 8.8$, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.49 (1H, дд, $^3J_A = 9.1$, $^3J_B = 6.5$, NCH), 3.54 (1H, дд, $^3J_B = 8.8$, $^3J_A = 6.2$, NCH), 3.55 (1H, дт, $^2J = 12.1$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.61 (3H, с, OMe), 3.68 (3H, с, OMe), 3.77 (1H, дт, $^2J = 11.7$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.86 (1H, дт, $^2J = 8.8$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 4.13 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 5.27 (1H, т, $^2J_{\text{H-F}} = 52.8$, CHF_2), 7.06 (2H, д, $^3J = 7.3$, CH(Ar)-m), 7.17 (2H, д, $^3J = 7.3$, CH(Ar)-m), 7.21 (2H, т, $^3J = 7.3$, CH(Ar)-p), 7.24 (2H, т, $^3J = 7.3$, CH(Ar)-o), 7.29 (2H, т, $^3J = 7.3$, CH(Ar)-o). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.85 (Me), 34.85, 35.25 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 51.40, 51.58 (OMe), 51.75, 54.90 (NCH_2), 57.45 (C), 62.15 (OCH_2), 67.35, 67.43 (NCH), 68.88 (NCH_2N), 109.19 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 250.84$, CHF_2), 126.61, 126.80 (CH(Ar)-p), 128.50 (CH(Ar)-o), 129.02, 129.04 (CH(Ar)-m), 137.52, 137.57 (C(Ar)-i), 167.16 ($\underline{\text{CO}_2\text{Et}}$), 171.23, 171.36 ($\underline{\text{CO}_2\text{Me}}$), 194.07 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 22.88$, CO). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: 42.86, 44.95. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -128.78 (1F, дд, $^2J_{\text{F-F}} = 299.7$, $^2J_{\text{F-H}} = 52.8$, CHF_2^A); -127.51 (1F, дд, $^2J_{\text{F-F}} = 299.7$, $^2J_{\text{F-H}} = 52.8$, CHF_2^B). Найдено, %: C, 61.87; H, 6.04; N, 4.98. $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C, 62.13; H, 6.11; N, 5.00; Масс-спектр (ХИ) m/z 561 $[\text{M} + \text{H}]$.

Этил 1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]гексагидропиримидин-5-карбоксилат ((-)-5g).

Выход 0.1 г (12%), прозрачное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} -$



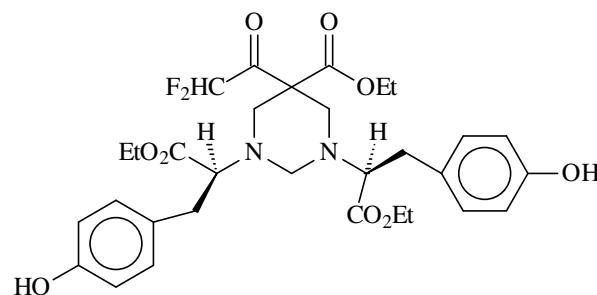
42.1 $\pm$ 0.1 (c 1, CH_3OH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.07 (3H, т, $^3J = 7.3$,

Me), 1.15 (3H, т, $^3J = 7.3$, Me), 1.24 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 2.68 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 2.82 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_A = 9.1$, CH_2Ar), 2.86 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_A = 6.2$, CH_2Ar), 2.92 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_B = 6.5$, CH_2Ar), 2.98 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_B = 8.8$, CH_2Ar), 3.11 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 3.35 (1H, д, $^2J = 8.8$, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.50 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.51 (1H, дд, $^3J_A = 9.1$, $^3J_B = 6.5$, NCH), 3.53 (1H, дд, $^3J_B = 8.8$, $^3J_A = 6.2$, NCH), 3.83 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.86 (1H, дт, $^2J = 8.8$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 4.00 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 4.08 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 4.11 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 6.69 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-m$), 6.73 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-m$), 6.86 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-o$), 6.99 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-o$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.09, 14.10, 14.25 (Me), 34.57, 35.22 (CH_2Ar), 38.63 (CH), 48.95, 51.94 (NCH_2), 60.61, 60.65 (OCH_2), 60.86 (OCH_2), 66.73, 66.96 (NCH), 69.65 (NCH_2N), 115.32, 115.41 ($\text{CH}(\text{Ar})-o$), 128.53, 129.08 ($\text{C}(\text{Ar})-i$), 130.22, 130.26 ($\text{CH}(\text{Ar})-m$), 154.87, 154.90 ($\text{C}(\text{Ar})-p$), 171.57 (CO_2Et), 172.05, 172.28 (CO_2Et). Найдено, %: C, 64.08; H, 7.00; N, 5.16. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C, 64.19; H, 7.06; N, 5.16.

Этил 1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксibenзил)-2-оксоэтил]-5-

(дифторацетил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (7g). Выход 0.53 г (57%),

прозрачное маслообразное вещество.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.09 (3H, т, $^3J = 7.3$, Me), 1.12 (3H, т, $^3J = 7.3$, Me), 1.28 (3H, т, $^3J = 7.1$, Me), 2.63 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 2.87 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_A = 9.1$, CH_2Ar), 2.88 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_A = 6.2$, CH_2Ar), 2.94 (1H, дд, $^2J = 14.0$, $^3J_B = 6.5$, CH_2Ar), 2.95 (1H, дд, $^2J = 13.7$, $^3J_B = 8.8$, CH_2Ar), 3.21 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(a)}$), 3.45 (1H, д, $^2J = 8.8$, $\text{NCH}_2^{(a)}\text{N}$), 3.58 (1H, дд, $^3J_B = 8.8$, $^3J_A = 6.2$, NCH), 3.59 (1H, дд, $^3J_A = 9.1$, $^3J_B = 6.5$, NCH), 3.61 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 3.87 (1H, дт, $^2J = 8.8$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, $\text{NCH}_2^{(e)}\text{N}$), 3.91 (1H, м, $\text{NCH}_2^{(e)}$), 4.10 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 4.12 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 4.21 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2), 5.83 (1H, т, $^2J_{\text{H-F}} = 52.8$, CHF_2), 6.71 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-m$), 6.76 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-m$), 6.89 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-o$), 7.01 (2H, д, $^3J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Ar})-o$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.98, 14.09, 14.10 (Me), 34.92, 35.46 (CH_2Ar), 51.85, 54.98 (NCH_2), 57.21 (C), 60.61, 60.65 (OCH_2),

62.88 (OCH₂), 66.23, 66.33 (NCH), 68.61 (NCH₂N), 109.19 (т, ¹J_{C-F} = 250.8, CHF₂), 115.38, 115.54 (CH(Ar)-o), 128.58, 129.54 (C(Ar)-i), 130.11, 130.58 (CH(Ar)-m), 154.67, 154.98 (C(Ar)-p), 167.23 (C=OEt), 172.21, 172.35 (C=OEt), 194.07 (т, ²J_{C-F} = 22.9, CO). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 43.96, 47.85. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -128.89 (1F, дд, ²J_{F-F} = 299.7, ²J_{F-H} = 52.8, CHF₂^A); -127.31 (1F, дд, ²J_{F-F} = 299.7, ²J_{F-H} = 52.8, CHF₂^B). Найдено, %: C, 60.01; H, 6.13; N, 4.52. C₃₁H₃₈F₂N₂O₉. Вычислено, %: C, 59.99; H, 6.17; N, 4.51; Масс-спектр, найдено *m/z*: 621.2606 [M+H]⁺. C₃₁H₃₉F₂N₂O₉. Вычислено *m/z*: 621.2618.

1,3-Бис(2-этокси-2-оксоэтил)-5-

(дифторацетил)гексагидропиримидин (4j): Выход

0.1 г (20%), белый порошок, т.пл. 75-77°C. Спектр

ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.28 (6H, т, ³*J* = 7.1,

Me), 2.88 (2H, дд, ²*J* = 12.5, ³*J* = 11.1, NCH₂^(a)), 3.14 (2H,

дд, ²*J* = 12.5, ³*J* = 3.6, NCH₂^(eq)), 3.32 (2H, д, ²*J* = 16.7, NCH₂CO₂), 3.43 (1H, тт, ³*J* =

11.1, ³*J* = 3.6, CH), 3.46 (1H, д, ²*J* = 10.7, NCH₂^(a)N), 3.48 (2H, д, ²*J* = 16.7,

NCH₂CO₂), 3.71 (1H, уш.д, ²*J* = 10.7, NCH₂^(e)N), 4.19 (4H, к, ³*J* = 7.1, OCH₂), 5.86

(1H, т, ²J_{H-F} = 53.6, CHF₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.19 (Me), 40.09 (CH),

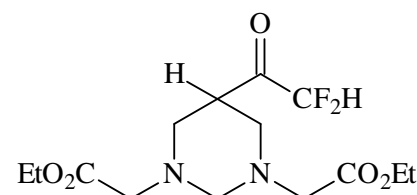
52.38 (NCH₂), 55.13 (NCH₂CO₂), 60.97 (OCH₂), 72.99 (NCH₂N), 109.89 (т, ¹J_{C-F} =

252.5, CHF₂), 170.53 (C=O), 198.89 (т, ²J_{C-F} = 25.9, CO). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ,

м.д.: 35.34. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -127.33 (1F, д, ²J_{F-H} = 53.6, CHF₂).

Найдено, %: C, 50.21; H, 6.57; N, 8.37. C₁₄H₂₂F₂N₂O₅. Вычислено, %: C, 50.00; H,

6.59; N, 8.33. Масс-спектр (ХИ) *m/z* 337 [M+H]⁺.



5-Этоксикарбонил-1,3-бис[2-этокси-

1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]-3,4,5,6-

тетрагидропиримидин-1-иума

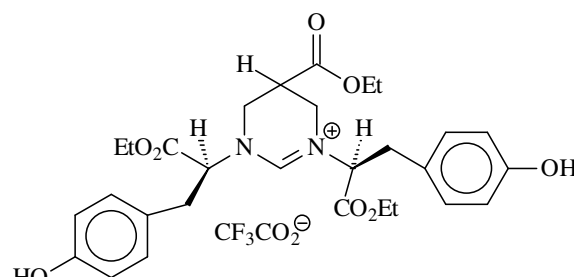
трифторацетат (8a). Выход 0.92 г (63%),

светло-желтое кристаллическое вещество,

т.пл. 77-78°C. R_f 0.22 (CH₂Cl₂ : MeOH = 95:5). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д. (*J*,

Гц): 1.24 (3H, т, ³*J* = 7.1, CO₂CH₂CH₃), 1.27 (3H, т, ³*J* = 7.1, CO₂CH₂CH₃), 1.30 (3H,

т, ³*J* = 7.1, CO₂CH₂CH₃), 2.88 (1H, тт, ³J_{CH-CH₂}^(a)_N = 7.5, ³J_{CH-CH₂}^(e)_N = 7.5, CH), 2.97



(1H, дд, $^2J = 14.5$, $^3J_{\text{CH}_2^{\text{A}}_{\text{Ar-NCH}}} = 10.6$, $\underline{\text{CH}_2^{\text{A}}\text{Ar}}$), 3.08 (1H, дд, $^2J = 14.9$, $^3J_{\text{CH}_2^{\text{A}}_{\text{Ar-NCH}}} = 11.1$, $\underline{\text{CH}_2^{\text{B}}\text{Ar}}$), 3.34 (1H, ддд, $^3J_{\text{CH}_2^{(\text{e})}_{\text{N-CH}}} = 5.0$, $^4J_{\text{CH}_2^{(\text{e})}_{\text{N-CH}_2^{(\text{e})}_{\text{N}}} = 1.5$, CH_2N , $^2J = 14.1$), 3.34 (1H, дд, $^2J = 14.5$, $^3J_{\text{CH}_2^{\text{B}}_{\text{Ar-NCH}}} = 5.4$, $\underline{\text{CH}_2^{\text{B}}\text{Ar}}$), 3.35 (1H, дд, $^2J = 14.9$, $^3J_{\text{CH}_2^{\text{B}}_{\text{Ar-NCH}}} = 5.1$, $\underline{\text{CH}_2^{\text{B}}\text{Ar}}$), 3.45 (1H, дд, $^2J = 14.1$, $^3J_{\text{CH}_2^{(\text{a})}_{\text{N-CH}}} = 7.5$, $\text{CH}_2^{(\text{a})}\text{N}$), 3.46 (1H, дд, $^2J = 14.1$, $^3J_{\text{CH}_2^{(\text{a})}_{\text{N-CH}}} = 7.5$, $\text{CH}_2^{(\text{a})}\text{N}$), 3.64 (1H, ддд, $^2J = 14.1$, $^3J_{\text{CH}_2^{(\text{e})}_{\text{N-CH}}} = 5.0$, $^4J_{\text{CH}_2^{(\text{e})}_{\text{N-CH}_2^{(\text{e})}_{\text{N}}} = 1.5$, $\text{CH}_2^{(\text{e})}\text{N}$), 4.13 (2H, к, $^3J = 7.1$, $\text{CCO}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4.24 (2H, к, $^3J = 7.1$, $\text{CHCO}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4.26 (2H, к, $^3J = 7.1$, $\text{CHCO}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4.67 (1H, дд, $^3J_{\text{NCH-CH}_2^{\text{A}}_{\text{Ar}}} = 10.6$, $^3J_{\text{NCH-CH}_2^{\text{B}}_{\text{Ar}}} = 5.4$, NCH), 4.79 (1H, дд, $^3J_{\text{NCH-CH}_2^{\text{A}}_{\text{Ar}}} = 11.1$, $^3J_{\text{NCH-CH}_2^{\text{B}}_{\text{Ar}}} = 5.1$, NCH), 6.76 (2H, д, $^3J = 8.5$, $m\text{-CH(Ar)}$), 6.79 (2H, д, $^3J = 8.5$, $m\text{-CH(Ar)}$), 7.00 (2H, д, $^3J = 8.5$, $o\text{-CH(Ar)}$), 7.06 (2H, д, $^3J = 8.5$, $m\text{-CH(Ar)}$), 8.46 (1H, с, NCHN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.27 ($\text{CCO}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 14.38 ($\text{CO}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 35.41 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ar}}$), 36.19 (CH), 36.39 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ar}}$), 45.13 (CH_2N), 46.40 (CH_2N), 63.15 ($\text{CCO}_2\underline{\text{CH}_2}$), 63.02 ($\text{CHCO}_2\underline{\text{CH}_2}$), 63.74 ($\text{CHCO}_2\underline{\text{CH}_2}$), 68.98 (NCH), 69.24 (NCH), 116.93 ($m\text{-CH(Ar)}$), 117.03 ($m\text{-CH(Ar)}$), 126.78 ($i\text{-C(Ar)}$), 126.96 ($i\text{-C(Ar)}$), 131.15 ($o\text{-CH(Ar)}$), 131.18 ($o\text{-CH(Ar)}$), 156.78 (NCHN), 158.02 ($n\text{-C(Ar)}$), 158.04 ($n\text{-C(Ar)}$), 169.44 (CHCO_2), 169.59 (CHCO_2), 169.85 (CHCO_2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: 120.25. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -76.04. Масс-спектр, найдено m/z 541.2550 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено m/z 541.2544.

5-Этоксикарбонил-1,3-бис[(4-гидроксibenзил)]-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-

1-иума трифторацетат (8b). Выход 0.45 г (49%),

темно-коричневое маслообразное вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д. (J , Гц): 1.29 (3H,

т, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 3.31 (1H, кв, $J = 1.5$, CH), 4.19 (4H, д, $J = 4.6$, CH_2N), 4.28 (2H,

к, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}_2}$), 6.91 (4H, д, $J = 8.7$, $o\text{-CH(Ar)}$), 7.33 (4H, д, $J = 8.7$, $m\text{-CH(Ar)}$),

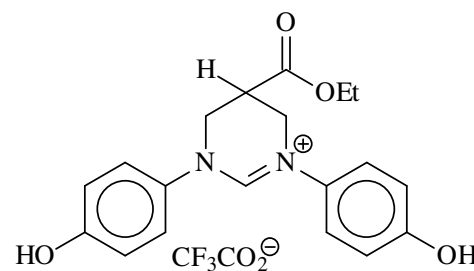
8.61 (1H, с, NCHN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.06 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 35.49 (CH),

48.09 (CH_2N), 61.84 (OCH_2), 116.02 ($m\text{-CH(Ar)}$), 124.69 ($i\text{-C(Ar)}$), 133.38 ($o\text{-CH(Ar)}$),

152.15 (NCHN), 158.20 ($n\text{-C(Ar)}$), 169.48 (CO_2). Спектр ЯМР ^{15}N

(CD_3OD), δ , м.д.: 131.64. Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD), δ , м.д.: -72.88. Масс-спектр,

найденно m/z 341.1487 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено m/z 341.1496.



5-Этоксикарбонил-1,3-бис[(4-гидроксibenзил)]-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-иума дифторацетат (8с). Выход 0.38 г (76%),

темно-коричневое маслообразное вещество. Спектр

ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.1$,

CH_2CH_3), 3.29 (1H, п, $J = 1.5$, CH), 4.20 (4H, д, $J = 4.6$, CH_2N), 4.29 (2H, к, $J = 7.1$,

CO_2CH_2), 5.75 (1H, т, $J = 55.4$, CHF_2), 6.90 (4H, д, $J = 8.9$, $o\text{-CH(Ar)}$), 7.32 (4H, д, J

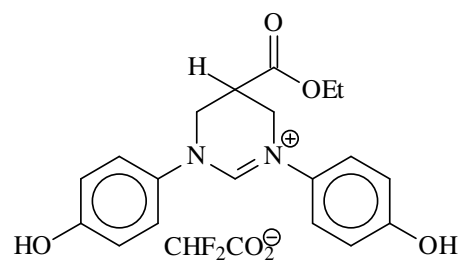
$= 8.9$, $m\text{-CH(Ar)}$), 8.60 (1H, с, NCHN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.06

(CH_2CH_3), 35.48 (CH), 47.99 (CH_2N), 61.84 (CO_2CH_2), 116.01 ($m\text{-CH(Ar)}$), 124.69 ($i\text{-C(Ar)}$),

133.37 ($o\text{-CH(Ar)}$), 152.15 (NCHN), 158.20 ($n\text{-C(Ar)}$), 169.50 (CHCO_2).

Масс-спектр, найдено m/z 341.1487 $[\text{M}-\text{CHF}_2\text{CO}_2]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено m/z

341.1496.



Методика синтеза 1,2,3,4-тетрагидропиридинов 11a-f, 12, 14a-h. В реакционный сосуд последовательно добавляют первичный амин **10a-c** или **13a-e** (2 ммоль), 6 мл ДМФА, 1,3-дикарбонильное соединение **9a,b** (4 или 8 ммоль) и 33% водный раствор формальдегида (4 или 8 ммоль). Реакцию проводят при перемешивании магнитной мешалкой в течение 7 ч при 50°C (100°C – для **13a-d**). После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляют 10 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом (3×10 мл), сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с Kieselgel 60 (элюент – хлористый метилен-этилацетат с увеличивающимся содержанием этилацетата от 0 до 40%).

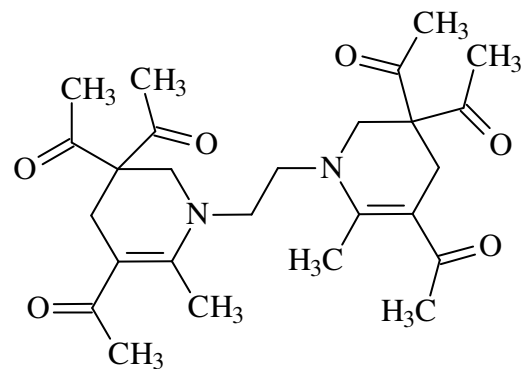
1,1'-(1,2-Этандиил)-бис(6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин) (11a).

Выход 0.26 г (28%), желтые кристаллы, т.пл.

179-180. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.17 (12H, с,

C(O)CH_3); 2.21 (6H, с, C(O)CH_3); 2.34 (6H, с,

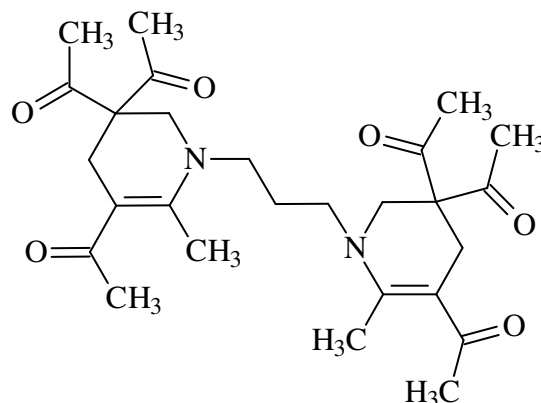
CH_3); 2.93 (4H, уш.с, H-4,4'); 3.43 (4H, с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.56 (4H, с, H-2,2'). Спектр



ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.8 (CH_3); 26.2 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}}_3$); 30.1 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}}_3$); 30.2 ($\text{C}-4,4'$); 49.3 ($\text{C}-2,2'$); 52.0 (NCH_2), 64.6 ($\text{C}-3,3'$); 102.4 ($\text{C}-5,5'$); 155.5 ($\text{C}-6,6'$); 195.8 ($\text{C}=\text{O}$); 203.7 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 65.98; Н 7.56; N 5.92. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 66.08; Н 7.68; N 5.93. Масс-спектр (ХИ), m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,1'-(1,3-Пропандиил)-бис(6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин) (11b). Выход 0.6 г (62%), коричневое масло.

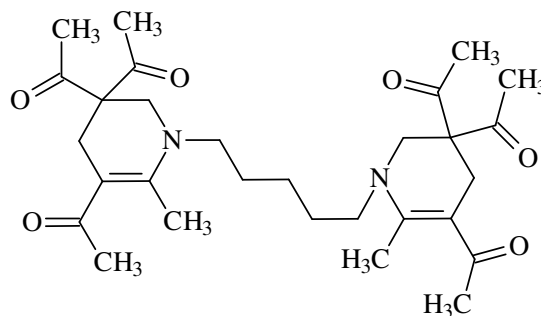
Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.85 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.12 (12H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.18 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.29 (6H, с, CH_3); 2.82 (4H, с, $\text{H}-4,4'$); 3.26 (4H, т, $J = 7.6$, NCH_2); 3.51 (4H,



уш. с, $\text{H}-2,2'$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.9 (CH_3); 26.2 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}}_3$); 26.8 (NCH_2CH_2); 30.1 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}}_3$); 30.2 ($\text{C}-4,4'$); 48.7 (NCH_2); 51.3 ($\text{C}-2,2'$); 64.7 ($\text{C}-3,3'$); 101.9 ($\text{C}-5,5'$); 154.2 ($\text{C}-6,6'$); 195.5 ($\text{C}=\text{O}$); 204.9 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 66.58; Н 7.79; N 5.76. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 66.64; Н 7.87; N 5.76. Масс-спектр (ХИ), m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

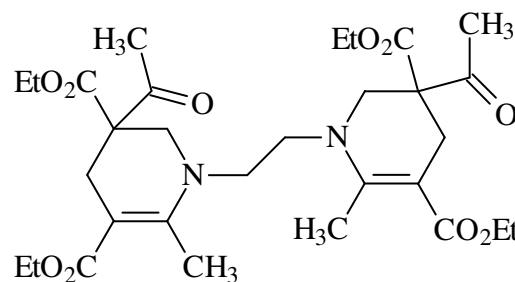
1,1'-(1,5-Пентандиил)-бис(6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин) (11c).

Выход 0.71 г (69%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.56 (4H, м, NCH_2CH_2); 2.11



(12H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.17 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.28 (6H, с, CH_3); 2.89 (4H, уш.с, $\text{H}-4,4'$); 3.21 (4H, м, NCH_2); 3.48 (4H, уш.с, $\text{H}-2,2'$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.9 (CH_3); 24.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.2 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}}_3$); 27.9 (NCH_2CH_2); 30.1 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}}_3$); 30.2 ($\text{C}-4,4'$); 51.4 (NCH_2); 51.5 ($\text{C}-2,2'$); 64.7 ($\text{C}-3,3'$); 101.4 ($\text{C}-5,5'$); 154.9 ($\text{C}-6,6'$); 195.3 ($\text{C}=\text{O}$); 203.9 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 67.61; Н 8.19; N 5.44. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 67.68; Н 8.23; N 5.44. Масс-спектр (ХИ), m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Тетраэтил 1,1'-(1,2-этандиил)-бис(3-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин)-3,3',5,5'-тетракарбоксилат (11d). Выход 0.35 г (30%), белые кристаллы, т.пл. 100-101°C.



Минорный конформер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.22 (6H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.25 (6H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.22 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.36 (6H, с, CH_3); 2.92 (4H, уш.с., H-4,4'); 3.37 (4H, с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.45 (2H, д, $J = 12.2$, H-2,2'); 3.57 (2H, д, $J = 12.2$, H-2,2'); 4.13 (4H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.22 (4H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3); 14.5 (CH_2CH_3); 16.0 (CH_3); 26.0 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 29.86 (C-4,4'); 49.3 (NCH_2); 51.9 (C-2,2'); 57.3 (C-3,3'); 59.1 (CH_2CH_3); 61.9 (CH_2CH_3); 91.8 (C-5,5'); 153.3 (C-6,6'); 168.2 (CO_2); 169.8 (CO_2); 203.4 (C=O).

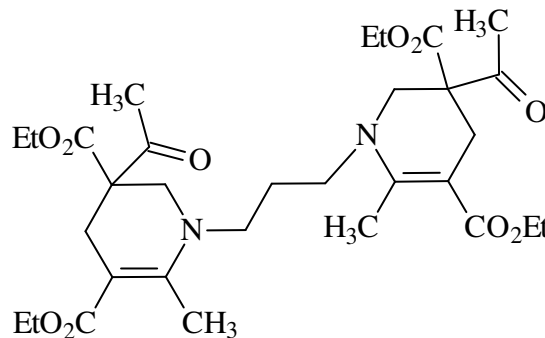
Мажорный конформер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.22 (6H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.25 (6H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.22 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.36 (6H, с, CH_3); 2.92 (4H, уш.с., H-4,4'); 3.28, 3.31 (2H, д, $J = 6.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.43, 3.44 (2H, д, $J = 6.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.45 (2H, д, $J = 12.2$, H-2,2'); 3.56 (2H, д, $J = 12.2$, H-2,2'); 4.13 (4H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.22 (4H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3); 14.5 (CH_2CH_3); 16.0 (CH_3); 26.0 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 29.84 (C-4,4'); 49.2, (NCH_2); 51.8 (C-2,2'); 57.3 (C-3,3'); 59.1 (CH_2CH_3); 61.9 (CH_2CH_3); 91.8 (C-5,5'); 153.3 (C-6,6'); 168.2 (CO_2); 169.8 (CO_2); 203.4 (C=O).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 1.15 (6H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 1.17 (6H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.18 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.32 (6H, с, CH_3); 2.72 (4H, д, $J = 16.0$, H-4,4'); 2.78 (4H, д, $J = 16.0$, H-4,4'); 3.41 (4H, с, NCH_2); 3.56 (4H, с, H-2,2'); 4.01 (4H, к, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.13 (4H, к, $J = 6.9$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 13.7 (CH_2CH_3); 14.5 (CH_2CH_3); 15.4 (CH_3); 25.8 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 28.8 (C-4,4'); 48.8 (NCH_2); 51.3 (C-2,2'); 57.1 (C-3,3'); 58.2 (OCH_2CH_3); 61.3 (OCH_2CH_3); 90.7 (C-5,5'); 153.6 (C-6,6'); 167.2 (CO_2); 169.4 (CO_2); 202.9 (C=O). Масс-спектр, найдено, m/z : 593.3064 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, m/z : 593.6851.

Диэтил 5,8а-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6,8-дикарбоксилат (12) с выходом 0.19 г (32%) при 50°C и 0.44 г (74%) при 100°C, желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными [79].

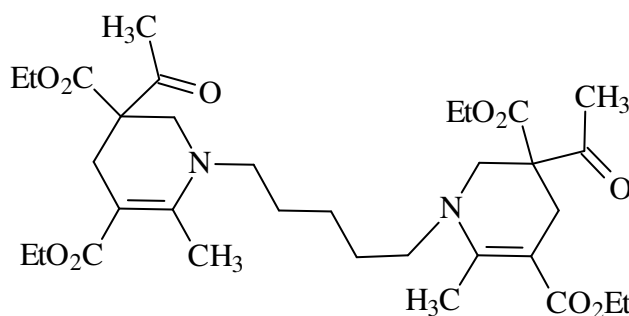
Тетраэтил 1,1'-(1,3-пропандиил)-бис(3-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин)-3,3',5,5'-тетракарбоксилат (11e). Выход 0.48 г (42%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц):

1.26 (6H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.28 (6H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.86 (2H, м, NCH_2CH_2); 2.24 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.37 (6H, с, CH_3); 2.92 (2H, д, $J = 16.4$, H-4,4'); 2.97 (2H, д, $J = 16.4$, H-4,4'); 3.21-3.29 (4H, м, NCH_2); 3.45 (2H, д, $J = 12.3$, H-2,2'); 3.57 (2H, д, $J = 12.3$, H-2,2'); 4.13 (4H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.21 (4H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.0 (CH_2CH_3); 14.6 (CH_2CH_3); 16.1 (CH_3); 26.0 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 27.5 (NCH_2CH_2); 29.8 (C-4,4'); 48.8 (NCH_2); 51.4 (C-2,2'); 57.4 (C-3,3'); 59.0 (CH_2CH_3); 61.8 (CH_2CH_3); 91.3 (C-5,5'); 153.9 (C-6,6'); 168.3 (CO_2); 169.9 (CO_2); 203.5 (C=O). Спектр ^{15}N , δ , м.д. 89.7. Масс-спектр, найдено, m/z : 607.3224 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, m/z : 607.7124.



Тетраэтил 1,1'-(1,5-пентандиил)-бис(3-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин)-3,3',5,5'-тетракарбоксилат (11f). Выход 0.68 г (54%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц):

1.15-1.18 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.22 (6H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.23 (6H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.45-1.57 (4H, м, NCH_2CH_2); 2.21 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.33 (6H, с, CH_3); 2.87 (4H, уш.с, H-4,4'); 3.17-3.21 (4H, м, NCH_2); 3.41 (2H, д, $J = 12.3$, H-2,2'); 3.52 (2H, д, $J = 12.3$, H-2,2'); 4.10 (4H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.18 (4H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 (CH_2CH_3); 14.6 (CH_2CH_3); 16.1 (CH_3); 24.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.0 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 28.3 (NCH_2CH_2); 29.9 (C-4,4'); 51.3 (NCH_2); 51.4 (C-2,2'); 57.4 (C-3,3');



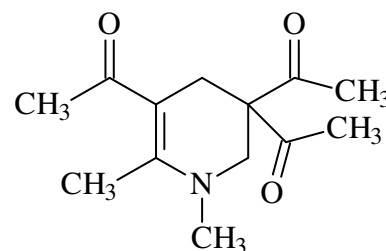
58.9 (CH_2CH_3); 61.7 (CH_2CH_3); 90.6 (C-5,5'); 154.3 (C-6,6'); 168.4 (CO_2); 170.0 (CO_2); 203.6 (C=O). Найдено, %: С 62.38; Н 7.85; N 4.40. $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 62.44; Н 7.94; N 4.41. Масс-спектр (ХИ), m/z : 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,6-Диметил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-

тетрагидропиридин (14a). Выход 0.42 г (89%), желтые кристаллы, т.пл. 76-77°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц):

2.17 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.24 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.34 (3H, с, CH_3), 2.95 (2H, уш.с, 4- CH_2), 3.04 (3H, с, NCH_3), 3.54

(2H, с, 2- CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.3 (CH_3), 26.2 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 30.1 (C-4), 30.2 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 39.4 (NCH_3), 53.6 (C-2), 65.1 (C-3), 101.7 (C-5), 155.7 (C-6), 195.3 (C=O), 203.9 (C=O). Найдено, %: С 65.76; Н 7.98; N 5/88. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.80; Н 8.07; N 5.90. Масс-спектр (ИЭР), m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

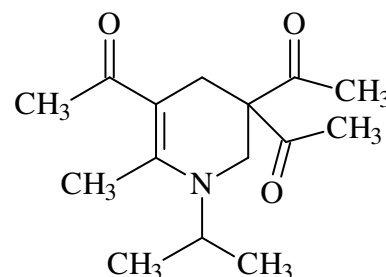


1-Изопропил-6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-

тетрагидропиридин (14b). Выход 0.44 г (83%), желтое

масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.15 (6H, д, $J = 6.7$, CHCH_3); 2.13 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.20 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.86 (2H, уш.с, 4- CH_2); 3.38

(2H, уш.с, 2- CH_2); 4.15 (1H, м, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 16.8 (CH_3); 20.0 (CHCH_3); 26.3 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 30.2 (C-4); 30.3 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 43.9 (C-2); 48.1 (CH), 64.2 (C-3); 102.0 (C-5); 155.2 (C-6); 195.6 (C=O); 204.2 (C=O). Найдено, %: С 67.87; Н 8.74; N 5.32. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 67.90; Н 8.74; N 5.28. Масс-спектр (ИЭР), m/z 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

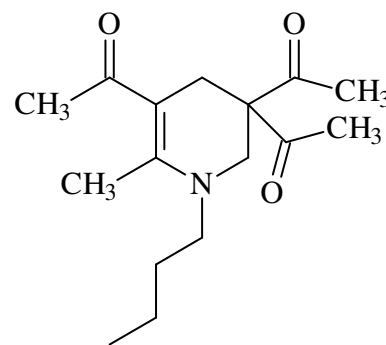


1-Бутил-6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-

тетрагидропиридин (14c). Выход 0.41 г (73%), желтое

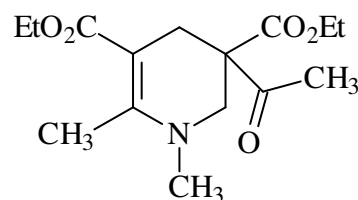
масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.23 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.48 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.09 (6H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.15 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.28 (3H, с, CH_3); 2.85 (2H, уш.с, 4- CH_2); 3.20

(2H, т, $J = 7.4$, NCH_2); 3.47 (2H, уш.с, 2- CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 16.9 (CH_3); 19.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 26.1 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 30.1 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 30.2



(C-4); 30.3 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 51.5 (C-2); 51.5 (NCH_2), 64.7 (C-3); 101.2 (C-5); 155.3 (C-6); 195.2 (C=O); 203.9 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д. 106.8. Найдено, %: C 68.68; H 9.00; N 5.01. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 68.79; H 9.02; N 5.01. Масс-спектр (ИЭР), m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диэтил 3-ацетил-1,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (14d). Выход



0.51 г (86%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц):

1.23 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$); 1.24 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$);

2.20 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.33 (3H, с, CH_3); 2.92 (2H, д, $J = 7.5$, H-4); 2.96 (3H, с,

NCH_3); 3.41 (1H, д, $J = 12.4$, H-2); 3.53 (1H, д, $J = 12.4$, H-2); 4.09 (2H, к, $J = 7.1$,

$\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 4.17 (2H, к, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$);

16.3 (CH_3); 25.9 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$); 29.7 (C-4); 39.1 (NCH_3); 53.5 (C-2); 57.5 (C-3); 58.8

($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 61.6 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 90.5 (C-5); 155.1 (C-6); 168.3 (CO_2); 170.0 (CO_2); 203.4

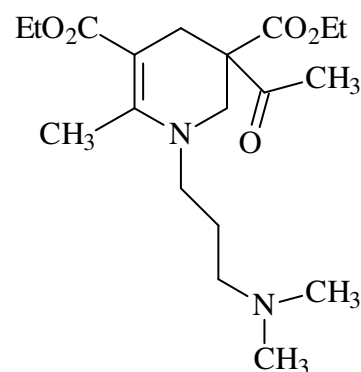
(C=O). Найдено, %: C 60.61; H 7.82; N 4.76. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 60.59; H

7.80; N 4.71.

Диэтил 3-ацетил-1-изопропил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (14e). Выход 0.55 г (85%), желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными [163].

Диэтил 3-ацетил-1-бутил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (14f). Выход 0.53 г (78%), желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными [163].

Диэтил 3-ацетил-1-[3-(диметиламино)пропил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (14g). Выход 0.59 мг (80%), желтое масло. Спектр ЯМР



^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$); 1.21 (3H,

т, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$); 1.60-1.69 (2H, м, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}$); 2.15 (6H,

с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.17 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.19-2.23 (2H, м,

$\underline{\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2}$); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.87 (2H, уш.с, H-4); 3.24

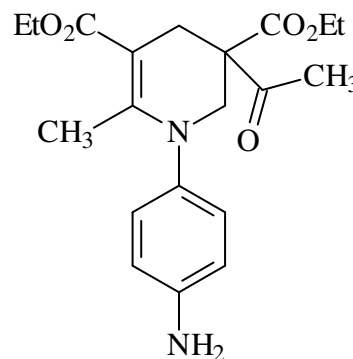
(2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 3.41 (1H, д, $J = 12.4$, H-2); 3.50 (1H, д, $J = 12.4$, H-2); 4.07

(2H, к, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 4.14 (2H, к, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.:

13.8 (CH_2CH_3); 14.6 (CH_2CH_3); 15.9 (CH_3); 26.0 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 26.4 (NCH_2CH_2); 29.8 (C-4); 45.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 49.3 (NCH_2); 51.3 (C-2); 56.5 ($\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 57.6 (C-3); 58.8 (CH_2CH_3); 61.6 (CH_2CH_3); 90.4 (C-5); 154.6 (C-6); 168.4 (CO_2); 170.0 (CO_2); 203.5 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 61.86; Н 8.64; N 7.60. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.93; Н 8.75; N 7.60.

Диэтил 3-ацетил-1-[2-аминофенил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (14h).

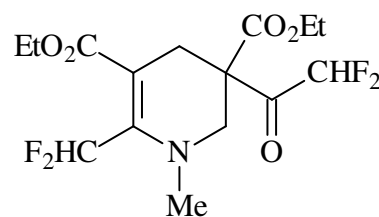
Выход 0.37 г (25%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.25 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.01 (3H, с, CH_3); 2.19 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.92 (2H, уш.с, H-4); 3.71 (1H, д, $J = 12.6$, H-2); 3.80 (1H, д, $J = 12.6$, H-2); 3.97 (2H, уш.с, NH_2), 4.04-4.20 (4H, м, CH_2CH_3), 6.62 (2H, д, $J = 7.8$, $m\text{-CH}(\text{Ar})$), 6.81 (2H, д, $J = 7.8$, $o\text{-CH}(\text{Ar})$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.73 (CH_2CH_3); 14.41 (CH_2CH_3); 18.90 (CH_3); 25.92 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 29.41 (C-4); 54.53 (C-2); 57.95 (C-3); 59.24 (CH_2CH_3); 61.85 (CH_2CH_3); 92.45 (C-5); 115.61 ($m\text{-CH}(\text{Ar})$), 128.03 ($o\text{-CH}(\text{Ar})$), 136.07 ($i\text{-C}(\text{Ar})$), 145.48 ($p\text{-C}(\text{Ar})$), 154.94 (C-6); 168.90 (CO_2); 170.12 (CO_2); 203.56 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 64.34; Н 7.15; N 7.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.15; Н 7.00; N 7.48. Масс-спектр (ХИ), m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Методика синтеза соединений 16a–e, 18a–e, 19, 20. К раствору гидрохлорида амина **15a–e** / эфира аминокислоты **3a–e** (1.5 ммоль) и $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ммоль) в ацетатном буфере (pH 4) (5 мл) в присутствии NaCl (1.5 ммоль) при перемешивании прибавили 1,3-дикарбонильное соединение **1a–b** (3 ммоль), водный раствор формальдегида (3 ммоль) и перемешивали 24 ч при комнатной температуре (20-25°C). Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – дихлорметан с увеличивающимся содержанием EtOAc от 0 до 30% или гексан с увеличивающимся содержанием EtOAc от 0 до 30%).

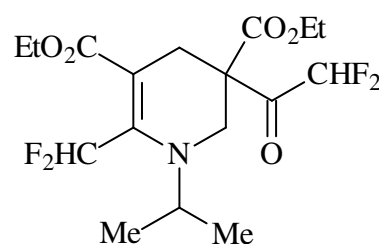
Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифформетил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат

(16a). Выход 42%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.81 (1H, д, $J = 17.3$, H-4); 3.09 (1H, д, $J = 16.8$, H-4); 3.14 (3H, с, CH_3); 3.51 (1H, д, $J = 12.9$, H-2); 3.63 (1H, д, $J = 13.0$, H-2); 4.15 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.22 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 5.95 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.1$, CHF_2); 7.76 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.1$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.82, 14.22 (CH_2CH_3); 28.45 (C-4); 40.47 (т, $J = 6.29$, CH_3), 53.60 (C-2); 54.13 (C-3); 60.41, 62.61 (CH_2CH_3); 98.57 (т, $J = 6.29$, C-5); 109.31 (т, $J = 255.29$, CHF_2); 109.71 (т, $J = 241.46$, CHF_2); 146.53 (т, $J = 20.12$, C-6); 166.45, 168.20 (CO_2); 193.01 (т, $J = 25.15$, C=O). Масс-спектр (ХИ), m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]$. Масс-спектр, найдено, m/z : 370.1272: $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_5$. Вычислено, m/z 370.1272. Масс-спектр, найдено, m/z : 392.1068: $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NNaO}_5$. Вычислено, m/z 392.1091.



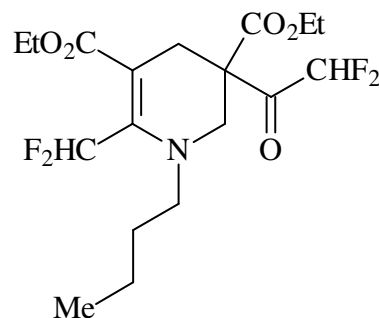
Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифформетил)-1-изопропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-

дикарбоксилат (16b). Выход 25%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, $J = 6.5$, CHCH_3); 1.20 (3H, д, $J = 6.5$, CHCH_3); 1.26 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.89 (2H, уш.с, H-4); 3.45 (1H, д, $J = 13.1$, H-2); 3.53 (1H, д, $J = 13.1$, H-2); 4.16 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.18 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.38-4.45 (1H, м, CHN); 5.97 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.1$, CHF_2); 7.79 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.1$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.78, 14.27 (CH_2CH_3); 20.06, 20.08 (CHCH_3); 28.87 (C-4); 43.46 (C-2); 50.56 (т, $J = 6.29$, CHN), 53.86 (C-3); 60.38, 62.52 (CH_2CH_3); 98.23 (т, $J = 6.29$, C-5); 109.13 (т, $J = 252.78$, CHF_2); 110.25 (т, $J = 241.46$, CHF_2); 146.68 (т, $J = 20.12$, C-6); 166.82, 168.37 (CO_2); 193.69 (т, $J = 25.15$, C=O). Найдено, %: C 51.76; H 5.83; N 3.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 51.38; H 5.83; N 3.52. Масс-спектр (ХИ), m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]$.



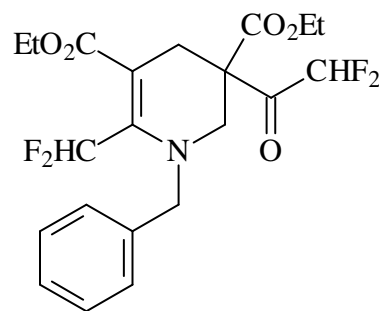
Диэтил 1-бутил-3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (16с). Выход 44%, желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.91 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.28-1.31 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.54-1.60 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.87 (1H, д, $J = 17.3$, H-4); 3.01 (1H, д, $J = 17.3$, H-4); 3.31 (1H, м, CH_2N); 3.47 (1H, м, CH_2N); 3.50 (1H, д, $J = 13.0$, H-2); 3.62 (1H, д, $J = 13.0$, H-2); 4.15 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.23 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 5.99 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.1$, CHF_2); 7.79 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.0$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.78, 14.03, 14.29 (CH_2CH_3); 19.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 28.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 30.29 (C-4); 50.84 (C-2); 52.78 (т, $J = 6.29$, CH_2N), 54.00 (C-3); 60.38, 62.62 (CH_2CH_3); 97.89 (т, $J = 6.29$, C-5); 109.25 (т, $J = 252.78$, CHF_2); 109.94 (т, $J = 240.20$, CHF_2); 146.59 (т, $J = 20.12$, C-6); 166.65, 168.35 (CO_2); 193.33 (т, $J = 23.89$, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): -125.67 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} 312.8$, $J_{\text{F-H}} 53.1$, CHF_2^{A}); -124.75 (1F, дд, $^2J_{\text{F-F}} 312.9$, $^2J_{\text{F-H}} 53.1$, CHF_2^{B}); -119.39 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} 316.4$, $J_{\text{F-H}} 53.0$, CHF_2^{A}); -118.53 (1F, дд, $^2J_{\text{F-F}} 317.8$, $^2J_{\text{F-H}} 53.0$, CHF_2^{B}). Найдено, %: C 52.93; H 6.12; N 3.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 52.55; H 6.13; N 3.40. Масс-спектр (ХИ), m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]$.



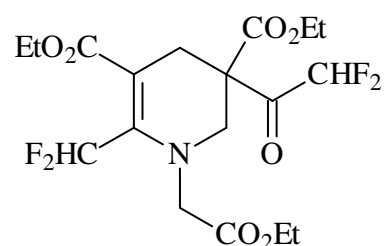
Диэтил 1-бензил-3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (16d). Выход 77%, желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.87 (1H, д, $J = 17.5$, H-4); 3.08 (1H, д, $J = 17.5$, H-4); 3.33 (1H, д, $J = 13.2$, H-2); 3.49 (1H, д, $J = 13.2$, H-2); 4.11 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.20 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.60 (1H, д, $J = 15.7$, CH_2Ph); 4.69 (1H, д, $J = 15.7$, CH_2Ph); 5.67 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.1$, CHF_2); 7.28 (2H, д, $J = 7.2$, $\text{CH}(\text{Ar})$), 7.31 (1H, д, $J 7.2$, $\text{CH}(\text{Ar})$), 7.38 (2H, т, $J 7.2$, $\text{CH}(\text{Ar})$); 7.95 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 52.9$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.74, 14.26 (CH_2CH_3); 28.62 (C-4); 49.96 (C-2); 53.81 (C-3); 55.94 (т, $J = 6.29$, CH_2Ph), 60.57, 62.56 (CH_2CH_3); 99.47 (т, $J = 6.29$, C-5); 109.16 (т, $J = 254.04$, CHF_2); 109.99 (т, $J = 241.46$, CHF_2); 127.88,



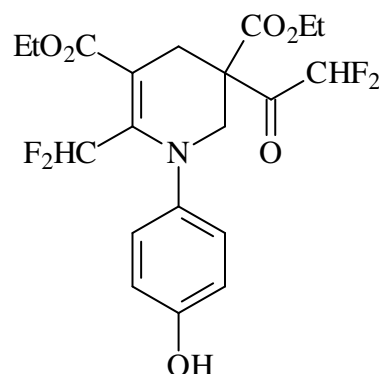
128.05 128.72, (CH(Ar)), 136.37, (C(Ar)), 146.26 (t, $J = 20.12$, C-6); 166.54, 168.14 (CO₂); 193.35 (т, $J = 23.89$, C=O). Спектр ¹⁵N, δ, м.д. 78.78. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д. (J , Гц): -125.88 (1F, дд, J_{F-F} 311.2, J_{F-H} 53.2, CHF₂^A); -124.59 (1F, дд, $^2J_{F-F}$ 311.2, $^2J_{F-H}$ 52.9, CHF₂^B); -117.72 (2F, д, J_{F-H} 52.3, CHF₂). Найдено, %: C 56.87; H 5.19; N 3.16. C₂₁H₂₃F₄NO₅. Вычислено, %: C 56.63; H 5.20; N 3.14. Масс-спектр (ХИ), m/z 446 [M+H].

Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (16e). Выход 90%, желтое масло.



Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃); 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃); 1.30 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃); 2.80 (1H, д, $J = 17.8$, H-4); 3.16 (1H, д, $J = 17.8$, H-4); 3.72 (1H, д, $J = 13.0$, H-2); 3.77 (1H, д, $J = 13.0$, H-2); 4.15-4.22 (6H, м, CH₂CH₃); 4.22-4.29 (2H, м, CH₂CO₂Et); 6.09 (1H, т, J_{H-F} 53.0, CHF₂); 7.79 (1H, т, J_{H-F} 53.0, CHF₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. (J , Гц): 13.77, 14.02, 14.16 (CH₂CH₃); 28.52 (C-4); 52.39 (C-2); 53.72 (т, $J = 6.29$, CH₂CO₂Et); 53.92 (C-3); 60.66, 61.36, 62.61 (CH₂CH₃); 101.41 (т, $J = 6.29$, C-5); 109.64 (т, $J = 254.04$, CHF₂); 109.81 (т, $J = 240.2$, CHF₂); 144.69 (т, $J = 20.12$, C-6); 166.16, 168.05, 169.56 (CO₂); 193.10 (т, $J = 23.89$, C=O). Спектр ¹⁵N, δ, м.д. 68.49. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д. (J , Гц): -125.89 (1F, дд, J_{F-F} 312.6, J_{F-H} 53.2, CHF₂^A); -124.41 (1F, дд, $^2J_{F-F}$ 312.6, $^2J_{F-H}$ 53.2, CHF₂^B); -119.48 (1F, дд, J_{F-F} 316.4, J_{F-H} 53.0, CHF₂^A); -118.53 (1F, дд, $^2J_{F-F}$ 317.8, $^2J_{F-H}$ 53.0, CHF₂^B). Найдено, %: C 49.20; H 5.23; N 3.19. C₁₈H₂₃F₄NO₇. Вычислено, %: C 48.98; H 5.25; N 3.17. Масс-спектр (ХИ), m/z 442 [M+H].

Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-(4-гидроксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (16f). Выход 45%, желтое масло.



Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃); 2.96 (1H, д, $J = 17.7$, H-4); 3.05 (1H, д, $J = 17.7$, H-4); 3.88 (1H, д, $J = 12.9$, H-2); 3.94 (1H, д, $J = 12.9$, H-2); 4.12 (2H, к, $J = 7.1$,

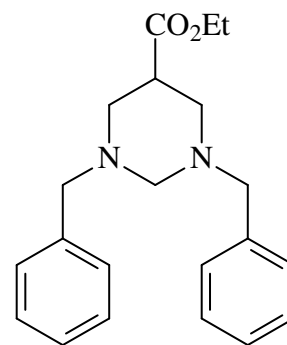
$\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 4.21 (2H, к, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 5.76 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.0$, CHF_2); 6.81 (2H, к, $J = 8.6$, $\text{CH}(\text{Ar})$), 7.01 (1H, д, $J = 8.2$, $\text{CH}(\text{Ar})$), 7.34 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.0$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.70, 14.13 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$); 28.65 (C-4); 54.59 (C-3); 55.11 (C-2); 60.98, 62.68 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 104.18 (C-5); 109.32 (т, $J = 254.04$, CHF_2); 109.54 (т, $J = 241.46$, CHF_2); 115.66, 127.76, ($\text{CH}(\text{Ar})$); 137.76, (C(Ar)), 146.02 (т, $J = 20.12$, C-6); 154.67, (C(Ar)), 166.57, 168.11 (CO_2); 193.72 (т, $J = 23.89$, $\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 54.00; H 4.72; N 3.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 53.69; H 4.73; N 3.13. Масс-спектр (XI), m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]$.

Этил 1,3-диметилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (17a). Выход 18%, желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными [18].

Этил 1,3-диизопропилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (17b). Выход 19%, желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными [18].

Этил 1,3-дибутилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (17c). Выход 12%, желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными [18].

Этил 1,3-дибензилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (17d). Выход 24%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$); 2.63 (1H, т, $J = 10.6$, CH); 3.02 (2H, м, NCH_2N); 3.25 (4H, д, $J = 10.7$, CH_2N); 3.64 (2H, д, $J = 13.0$, CH_2Ph); 3.72 (2H, д, $J = 13.0$, CH_2Ph); 4.09 (2H, к, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 7.21-7.25 (10H, м, $\text{CH}(\text{Ar})$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 13.41 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$); 37.64 (CH); 52.57 (CH_2N); 58.23 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 60.83 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 72.80 (NCH_2N); 127.59 ($p\text{-CH}(\text{Ar})$), 128.27 ($o\text{-CH}(\text{Ar})$), 129.20 ($m\text{-CH}(\text{Ar})$, ($\text{CH}(\text{Ar})$), 135.71 (C(Ar)), 171.97 (CO_2). Найдено, %: C 74.37; H 7.73; N 8.26. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.52; H 7.74; N 8.28.



Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-(2-метокси-1-метил-2-оксоэтил)-1,2,3,4-

тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (18b). Выход

65%, желтое масло. Соотношение изомеров А : В = 3 : 2.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.24 (6H, т, $J = 7.0$,

CH_2CH_3); 1.28 (6H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.48 (3H, т, $J = 7.1$, CHCH_3 , изомер В); 1.52

(3H, т, $J = 7.1$, CHCH_3 , изомер А); 2.70 (1H, дд, $J = 17.1$, $J = 6.1$, Н-4, изомер В);

2.85 (1H, дд, $J = 17.7$, $J = 5.5$, Н-4, изомер А); 3.02 (1H, д, $J = 19.2$, Н-4, изомер В);

3.09 (1H, д, $J = 17.4$, Н-4, изомер А); 3.55 (1H, д, $J = 12.8$, Н-2, изомер А); 3.60 (1H,

д, $J = 13.1$, Н-2, изомер В); 3.73 (7H, с, 2OCH_3 , 1H-2(изомер В)); 3.78 (1H, дд, $J =$

13.1 , $J = 2.4$, Н-2, изомер А); 4.20 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3 , изомер А); 4.21 (2H, к, J

$= 7.0$, CH_2CH_3 , изомер В); 4.26 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3 , изомер А); 4.28 (2H, к, $J =$

7.0 , CH_2CH_3 , изомер В); 4.90 (2H, к, $J = 7.0$, CHCH_3); 5.93 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 53.1$, CHF_2 ,

изомер В); 5.97 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 53.1$, CHF_2 , изомер А); 7.78 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 53.1$, CHF_2 ,

изомер В); 7.93 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 52.8$, CHF_2 , изомер А). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J ,

Гц): 13.84, 14.27, (CH_2CH_3); 15.47 (CHCH_3 , изомер А); 15.72 (CHCH_3 , изомер В);

28.70 (С-4, изомер А); 29.21 (С-4, изомер В); 45.46 (С-2, изомер А); 45.88 (С-2,

изомер В); 52.40 (CH_3O , изомер А); 52.52 (CH_3O , изомер В); 53.55 (С-3, изомер В);

53.75 (С-3, изомер А); 56.83 (т, $J = 6.29$, CHCH_3); 60.79 (CH_2CH_3); 62.55 (CH_2CH_3 ,

изомер В); 62.68 (CH_2CH_3 , изомер А); 101.40 (С-5); 109.40 (т, $J = 254.04$, CHF_2);

110.20 (т, $J = 240.10$, CHF_2); 145.66 (С-6); 166.45, 168.40 (CO_2Et); 171.97 (CO_2Me ,

изомер А); 172.35 (CO_2Me , изомер В); 193.41 (т, $J = 23.81$, C=O). Спектр ^{15}N , δ ,

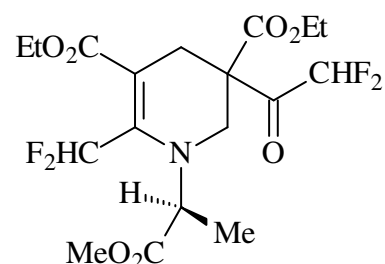
м.д. 78.22 (изомер В), 80.55 (изомер А). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): -125.28

(4F, д, $J_{\text{F-H}} = 52.9$, CHF_2); -118.94 (2F, дд, $J_{\text{F-F}} = 313.6$, $J_{\text{F-H}} = 52.9$, CHF_2^{A}); -117.63

(2F, дд, $^2J_{\text{F-F}} = 313.6$, $^2J_{\text{F-H}} = 52.9$, CHF_2^{B}). Найдено, %: С 49.03; Н 5.21; N 3.17.

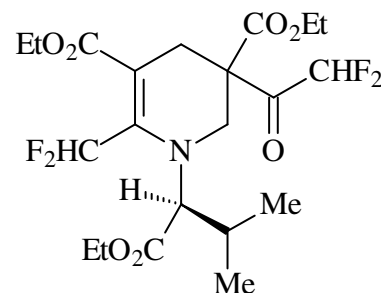
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 48.98; Н 5.25; N 3.17. Масс-спектр (ХИ), m/z 442

[M+H].



Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-[1-(метоксикарбонил)-2-метилпропил]-1,2,3,4-

тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (18с). Выход 56%, желтое масло. Соотношение изомеров (А) : (В) 3 : 1.

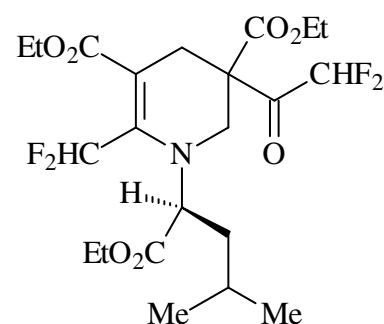


Изомер А: Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.97 (3H, д, $J = 6.4$, Me); 1.13 (3H, д, $J = 6.4$, Me); 1.31 (6H, м, CH_2Me); 2.26-2.37 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$); 2.61 (1H, д, $J = 7.4$, H-4); 3.26 (1H, д, $J = 7.4$, H-4); 3.53 (1H, д, $J = 12.5$, H-2); 4.17-4.35 (6H, м, H-2, OCH_2 , NCH); 6.13 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 53.09$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 7.71 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 52.73$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.79, 14.24 (CH_2Me); 18.12, 19.42 (CHMe); 28.89 ($\text{CH}(\text{Me})_2$); 29.16 (C-4); 45.56 (C-2); 51.93 (OMe); 53.13 (C-3); 60.76 (OCH_2); 62.60 (OCH_2); 66.75 (т, $J = 5.83$, NCH); 101.34 (т, $J = 6.43$, C-5); 109.61 (т, $J = 253.17$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 110.13 (т, $J = 240.32$, CHF_2); 145.73 (т, $J = 20.07$, C-6); 166.54 (CO_2Et); 168.72 (CO_2Et); 172.08 (CO_2Me); 193.36 (т, $J = 16.06$, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): - 127.89 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 306.63$, $J_{\text{F-H}} = 52.71$, CHF_2^{A}); - 123.49 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 306.63$, $J_{\text{F-H}} = 53.25$, CHF_2^{B}); - 116.74 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 313.12$, $J_{\text{F-H}} = 53.11$, CHF_2^{A}); - 114.73 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 313.65$, $J_{\text{F-H}} = 52.58$, CHF_2^{B}).

Изомер В: Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.96 (3H, д, $J = 6.4$, Me); 1.14 (3H, д, $J = 6.4$, Me); 1.23-1.35 (6H, м, CH_2Me); 2.23-2.36 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$); 2.69 (1H, д, $J = 7.4$, H-4); 3.07 (1H, д, $J = 7.4$, H-4); 3.51 (1H, д, $J = 11.7$, H-2); 4.11-4.38 (6H, м, H-2, OCH_2 , NCH); 6.02 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 54.25$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 7.76 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 52.79$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.77, 14.22 (CH_2Me); 19.40, 19.52 (CHMe); 28.69 ($\text{CH}(\text{Me})_2$); 29.15 (C-4); 45.55 (C-2); 51.90 (OMe); 53.12 (C-3); 60.73 (OCH_2); 62.59 (OCH_2); 66.74 (т, $J = 5.82$, NCH); 101.35 (т, $J = 6.42$, C-5); 109.60 (т, $J = 253.18$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 110.13 (т, $J = 240.94$, CHF_2); 145.70 (т, $J = 19.88$, C-6); 166.50 (CO_2Et); 168.70 (CO_2Et); 172.06 (CO_2Me); 193.62 (т, $J = 21.08$, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): - 126.98 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 309.81$, $J_{\text{F-H}} = 53.25$, CHF_2^{A}); - 124.29 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 309.81$, $J_{\text{F-H}} = 53.11$, CHF_2^{B}); - 116.72 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 313.12$, $J_{\text{F-H}} = 52.58$, CHF_2^{A}); - 115.02 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 311.01$, $J_{\text{F-H}} = 52.45$, CHF_2^{B}). Масс-спектр, найдено, m/z : 470.1799 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{NO}_7$. Вычислено, m/z : 470.1796.

Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-[1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]-1,2,3,4-

тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (18d). Выход 56%, желтое масло. Соотношение изомеров А : В = 5 : 3.



Изомер А: Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.97 (3H, д, $J = 6.4$, Me); 0.98 (3H, д, $J = 6.4$, Me); 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2Me); 1.32 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2Me); 1.57-1.74 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$); 1.66-1.84 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$); 2.64 (1H, дд, $J = 17.1$, $J = 6.4$, H-4); 2.64 (1H, д, $J = 16.8$, H-4); 3.62 (1H, д, $J = 13.2$, H-2); 3.93 (1H, дд, $J = 13.3$, $J = 2.6$, H-2); 4.22 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 4.26-4.37 (2H, м, OCH_2); 4.78 (1H, м, NCH); 6.26 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 53.13$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 7.74 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 53.02$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.81, 14.29 (CH_2Me); 22.05, 22.64 (CHMe); 25.03 ($\text{CH}(\text{Me})_2$); 29.17 (C-4); 39.12 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$); 45.82 (C-2); 52.31 (OMe); 53.28 (C-3); 59.41 (т, $J = 6.34$, NCH); 60.76 (OCH_2); 62.59 (OCH_2); 101.83 (т, $J = 6.34$, C-5); 109.92 (т, $J = 252.78$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 110.33 (т, $J = 240.58$, CHF_2); 145.35 (т, $J = 20.0$, C-6); 166.54 (CO_2Et); 168.66 (CO_2Et); 172.79 (CO_2Me); 194.18 (т, $J = 26.01$, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): - 128.62 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 306.20$, $J_{\text{F-H}} = 52.96$, CHF_2^{A}); - 123.05 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 306.37$, $J_{\text{F-H}} = 53.30$, CHF_2^{B}); - 118.36 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 313.01$, $J_{\text{F-H}} = 52.96$); - 116.00 (1F, dd, $J_{\text{F-F}} = 313.01$, $J_{\text{F-H}} = 52.62$).

Изомер В: Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.98 (6H, д, $J = 6.24$, Me); 1.28-1.34 (6H, м, CH_2Me); 1.57-1.74 (2H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$); 1.86-1.95 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$); 2.98 (2H, уш с, H-4); 3.70 (2H, д, $J = 6.1$, H-2); 3.73 (3H, с, OMe); 4.21 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 4.22 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 4.79 (1H, м, NCH); 6.00 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 53.13$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 7.77 (1H, т, $J_{\text{H-F}} = 52.92$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.78, 14.25 (CH_2Me); 22.26, 22.39 (CHMe); 24.90 ($\text{CH}(\text{Me})_2$); 28.44 (C-4); 38.91 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$); 45.93 (C-2); 52.14 (OMe); 53.88 (C-3); 59.59 (т, $J = 6.02$, NCH); 60.75 (OCH_2); 62.58 (OCH_2); 101.73 (т, $J = 6.23$, C-5); 109.31 (т, $J = 253.78$, $\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$); 110.18 (т, $J = 240.73$, CHF_2); 146.04 (т, $J = 20.48$, C-6); 166.45 (CO_2Et); 168.26 (CO_2Et); 171.94 (CO_2Me); 193.63 (т, $J = 26.01$, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): - 126.22 (1F, дд, $J_{\text{F-F}} = 309.54$, $J_{\text{F-H}} = 53.24$, CHF_2^{A}); - 124.63 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$

309.54, $J_{\text{F-H}}$ 53.11, CHF_2^{B}); - 118.46 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$ = 313.12, $J_{\text{F-H}}$ = 52.72, CHF_2^{A}); - 116.74 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$ = 313.65, $J_{\text{F-H}}$ = 52.71, CHF_2^{B}). Найдено, %: C 53.09; H 6.09; N 2.94. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_7$. Вычислено, %: C 52.17; H 6.05; N 2.90. Масс-спектр, найдено, m/z : 484.1946 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_7$. Вычислено, m/z : 484.1952.

Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-[1-бензил-2-этокси-2-оксоэтил]-1,2,3,4-

тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (18e). Выход

58%, желтое масло. Соотношение изомеров А : В = 5 : 4.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, J = 7.2,

CH_2CH_3 , изомер А); 1.14 (3H, т, J = 7.1, CH_2CH_3 , изомер

В); 1.19 (3H, т, J = 7.1, CH_2CH_3 , изомер А); 1.21 (3H, т, J

= 7.1, CH_2CH_3 , изомер В); 1.26 (3H, т, J = 7.0, CH_2CH_3 , изомер А); 1.28 (3H, т, J =

7.0, CH_2CH_3 , изомер В); 2.53 (2H, дд, J = 14.0, J = 9.1, CH_2Ph), 2.84-2.91 (2H, м, H-

4); 2.98-3.18 (4H, м, 2H-4, CH_2Ph); 3.29-3.37 (1H, м, CHCH_2 , изомер А); 3.40-3.47

(1H, м, CHCH_2 , изомер В); 3.66 (2H, д, J = 13.2, H-2); 3.73-3.79 (2H, м, H-2); 4.02-

4.12 (4H, м, OCH_2); 4.13-4.27 (8H, м, OCH_2); 5.72 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ = 53.2, CHF_2 , изомер

А); 6.21 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ = 53.1, CHF_2 , изомер В); 7.15-7.37 (10H, м, $\text{CH}(\text{Ar})$); 7.75 (1H, т,

$J_{\text{H-F}}$ = 53.1, CHF_2 , изомер А); 7.79 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ = 52.8, CHF_2 , изомер В). Спектр ЯМР

^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 14.06, 14.19, 14.29, (CH_2CH_3); 28.58 (C-4, изомер В); 29.05 (C-4,

изомер А); 35.92 (CH_2Ph , изомер В); 36.58 (CH_2Ph , изомер А); 44.92 (C-2, изомер

В); 45.91 (C-2, изомер А); 53.31 (C-3, изомер А); 53.58 (C-3, изомер В); 55.25

(CHCH_2); 60.75 (OCH_2 , изомер А); 60.85 (OCH_2 , изомер В); 61.31 (OCH_2 , изомер

В); 61.48 (OCH_2 , изомер А); 62.60 (OCH_2 , изомер А); 62.85 (OCH_2 , изомер В);

101.90 (C-5); 109.69 (т, J = 255.29, CHF_2); 109.84 (т, J = 251.52, CHF_2); 127.00 (n -

$\text{CH}(\text{Ar})$, изомер А); 127.08 (n - $\text{CH}(\text{Ar})$, изомер В); 128.59 (m - $\text{CH}(\text{Ar})$, изомер А);

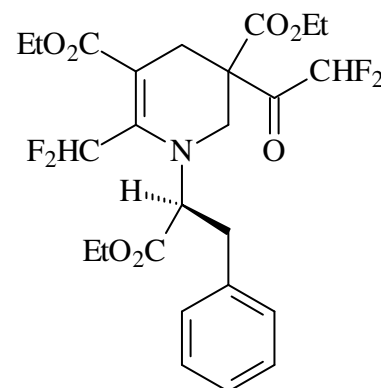
128.62 (m - $\text{CH}(\text{Ar})$, изомер В); 129.00 (o - $\text{CH}(\text{Ar})$); 136.07 (i -C(Ar), изомер А); 136.10

(i -C(Ar), изомер В); 144.89 (C-6); 166.41 (CHCO_2); 168.54 (CCO_2 , изомер А), 168.93

(CCO_2 , изомер В), 171.14 (CCO_2 , изомер А); 171.30 (CCO_2 , изомер В); 193.91 (т, J

= 23.42, C=O). Найдено, %: C 56.94; H 5.50; N 2.65. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_7$. Вычислено, %: C

56.50; H 5.50; N 2.64. Масс-спектр (ХИ), m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]$.



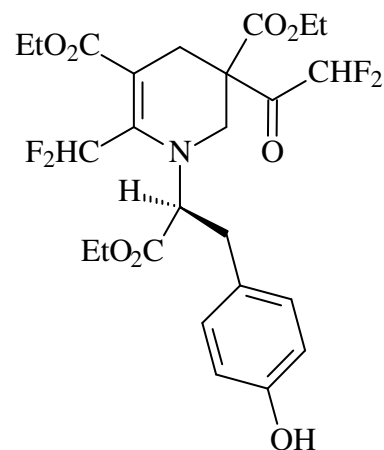
Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]-1,2,3,4-

тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (18f). Выход

12%, желтое масло. Соотношение изомеров А : В = 5 : 4.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.11-1.35 (18H, м, CH_3), 2.91-2.99 (4H, м, H-4); 2.23 (2H, дд, $J = 14.0$, $J = 8.1$, CH_2Ph , изомер А), 2.33 (2H, дд, $J = 14.2$, $J = 8.6$, CH_2Ph , изомер В), 3.42 (1H, д, $J = 11.0$, CHCH_2 , изомер А); 3.63

(2H, д, $J = 13.2$, H-2); 3.72 (1H, д, $J = 11.6$, CHCH_2 , изомер В); 3.78 (2H, д, $J = 13.1$, H-2); 4.04-4.11 (4H, м, OCH_2), 4.14-4.23 (8H, м, OCH_2), 5.42 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.0$, CHF_2 , изомер А); 6.21 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 52.9$, CHF_2 , изомер В); 6.71-6.77 (4H, м, $o\text{-CH}(\text{Ar})$), 7.05-7.12 (4H, м, $m\text{-CH}(\text{Ar})$), 7.71 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.0$, CHF_2 , изомер А); 7.78 (1H, т, $J_{\text{H-F}} 53.0$, CHF_2 , изомер В). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.74, 13.77, 13.90, 13.95, 14.19 (CH_2CH_3); 28.55, 29.04 (C-4); 35.17, 35.71 (CH_2Ph); 38.51, 38.75 (CHCH_2); 45.72, 45.99 (C-2); 53.37, 53.66 (C-3); 60.85, 60.92, 61.34, 61.51, 62.63, 62.68 (OCH_2); 101.81, 102.67 (C-5); 109.18 (т, $J = 252.78$, CHF_2); 109.82 (т, $J = 251.52$, CHF_2); 110.25 (т, $J = 245.06$, CHF_2); 111.61 (т, $J = 247.57$, CHF_2); 115.48 ($o\text{-CH}(\text{Ar})$); 127.67 ($i\text{-C}(\text{Ar})$); 130.14, 130.16 ($m\text{-CH}(\text{Ar})$); 145.19, 145.66 (C-6); 154.98, 155.02 ($n\text{-CH}(\text{Ar})$); 166.52, 166.62 (CHCO_2); 168.18, 168.65 (CCO_2), 170.69, 171.26 (CCO_2); 193.68 (C=O). Найдено, %: С 54.92; Н 5.32; N 2.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_8$. Вычислено, %: С 54.84; Н 5.34; N 2.56. Масс-спектр (ХИ) m/z 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



3,5-Диэтоксикарбонил-2,6-дигидрокси-2,6-ди(трифторметил)-

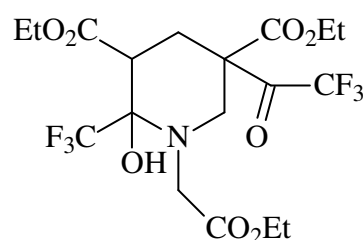
тетрагидропиран (19). Выход 49%, белые кристаллы, $t_{\text{пл.}}$ 103-104°C. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными [132].

Диэтил 3-(трифторацетил)-6-(гидрокси)-6-(трифторметил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-пиридин-3,5-

дикарбоксилат (20a). Выход 30%, прозрачное масло.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.21-1.35 (9H, м, CH_2CH_3);

1.59 (1H, уш.с, H-5); 2.68 (1H, d, $J = 17.3$, H-4); 2.76 (1H, d, $J = 17.2$, H-4); 3.65 (1H, d, $J = 12.8$, H-2); 3.71 (1H, d, $J = 18.9$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 3.87 (1H, d, $J = 12.7$, H-2); 3.98



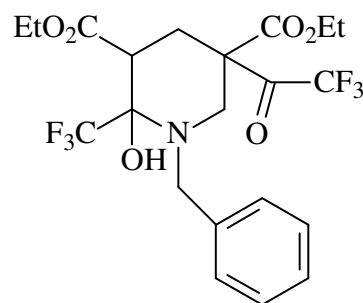
(1H, d, $J = 18.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}}$); 4.12-4.28 (6H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.80, 13.99, 14.13 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 26.90 (C-4); 45.09 (C-5); 52.34 (C-2); 52.75 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}}$); 54.80 (C-3); 61.15, 62.30, 62.77 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 96.62 (C-6); 116.56 (к, $J = 292.8$, CF_3); 119.31 (к, $J = 293.9$, CF_3); 166.86, 168.21, 170.42 (CO_2); 185.80 (к, $J = 33.93$, $\underline{\text{COCF}_3}$). Найдено, %: С 43.59; Н 4.72; N 2.89. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_8$. Вычислено, %: С 43.64; Н 4.68; N 2.83. Масс-спектр (ХИ), m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]$.

Диэтил 3-(трифторацетил)-6-(гидрокси)-6-(трифторметил)-1-(бензил)-пиридин-3,5-

дикарбоксилат (20d). Выход 12%, желтое масло. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.15 (3H, t, $J = 7.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.29 (3H, t, $J = 7.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 2.91 (1H, d, $J = 17.9$, Н-4); 3.01

(1H, d, $J = 17.9$, Н-4); 3.37 (1H, d, $J = 13.4$, Н-2); 3.44 (1H, d, $J = 13.4$, Н-2); 4.13-4.18 (2H, m, CH_2Ph); 4.23 (2H, q, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 4.25 (2H, q, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 7.21-7.39 (5H, m, $\text{CH}(\text{Ar})$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.67, 13.80 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 29.89 (C-4); 35.05 (C-5), 49.97 (C-2); 53.42 (C-3); 55.68 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 61.58, 63.01 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 108.01 (C-6); 117.99 (к, $J = 291.46$, CF_3); 119.16 (к, $J = 294.1$, CF_3); 127.83, 128.03, 128.59, ($\text{CH}(\text{Ar})$), 136.13, (C(Ar)), 167.10, 167.56 (CO_2); 186.27 (т, $J = 33.7$, $\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 50.57; Н 4.69; N 2.76. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 50.51; Н 4.64; N 2.80. Масс-спектр (ХИ), m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]$.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате изучения реакции фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот по типу реакции Манниха разработан одnoreакторный метод получения энантимерно чистых CHF_2 - и CF_3 -содержащих производных гексагидропиримидина, а также хиральных ди- и трифторацетатов тетрагидропиридиния. На основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω -диаминами предложен способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Исследование конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов / эфирами аминокислот привело к разработке эффективного метода синтеза фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов с выходом целевых продуктов до 90%.

Проведен скрининг цитотоксических свойств *in vitro* в отношении клеточных линий опухолевого происхождения (Jurkat, HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293) среди полученных фторированных производных гексагидропиримидина. В результате исследования было показано, что введение в молекулу гексагидропиримидинов фторсодержащих заместителей приводит к существенному усилению цитотоксических свойств. Биологические испытания *in vivo* среди синтезированных гексагидропиримидинов выявили соединения-лидеры, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов, и проявляющие антигипоксическую активность.

ВЫВОДЫ

1. Впервые в условиях реакции Манниха синтезированы оптически чистые ди- и трифторсодержащие производные гексагидропиримидина на основе взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот в среде AcONa-AcOH (pH 5.9) при комнатной температуре с выходами до 70%. С использованием методов ЯМР и хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (chiral HPLC) однозначно доказано отсутствие эпимеризации стереогенных центров аминокислот и образование единственного диастереомера гексагидропиримидина.

2. Впервые предложен однореакторный метод синтеза новых хиральных тетрагидропиримидиниевых солей - производных ди- и трифторацетата тетрагидропиридиния, на основе реакции этил 4,4,4-трифторбутаноата (этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина или гидрохлоридом 4-аминофенола в среде ацетатного буфера (pH 5.9). С использованием методов ЯМР доказано, что в низкополярных растворителях (CDCl₃) 5-этоксикарбонил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксibenзил)-2-оксоэтил]-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-иума трифторацетат существует в виде стабильных ассоциатов.

3. На основе трехкомпонентного взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω-диаминами впервые предложен однореакторный способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1, n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) с выходами до 69%.

4. Разработан эффективный метод синтеза новых CHF₂-содержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации этил 4,4-дифтор-3-бутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами аминов и эфиров аминокислот в среде ацетатного буфера (pH 4) в присутствии NaCl с выходами продуктов до 90%. Показано, что в зависимости от используемого мольного соотношения реагентов и pH ацетатного буфера направление реакции может сдвигаться либо в сторону

образования производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина, либо в направлении синтеза гексагидропиримидинов.

5. Среди синтезированных новых фторсодержащих гексагидропиримидинов найдены образцы с выраженной цитотоксической активностью *in vitro* в отношении клеточных линий карциномы печени человека (Jurkat) и лимфобластного лейкоза человека (HepG2). Оценка ноотропной и антигипоксической активности *in vivo* позволила выявить среди синтезированных гексагидропиримидинов два соединения-лидера, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Boc – *трет*-бутоксикарбонил

Cbz – бензилоксикарбонил

DCM – дихлорметан

DMAP – диметиламинопиридин

IC₅₀ – концентрация

полумаксимального ингибирования

Im – имидазол

LDA – лития диизопропиламид

Ms – метансульфонил

MWR – микроволновое излучение

PMP - 1,2,2,6,6-

пентаметилпиперидин

PPE – полифосфатэфир

rt – комнатная температура

p-TsOH – *пара*-

толуолсульфокислота

TEA – триэтиламин

TMS – триметилсилил

АОЗ – антиоксидантная защита

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ИК – инфракрасный спектр

МДА – малоновыйдиальдегид

ПОЛ – перекисное окисление

липидов

УРПИ– условный рефлекс

пассивного избегания

ТГФ – тетрагидрофуран

ЯМР – ядерно-магнитный

резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Synthesis and antitumor activity of the 6-*p*-alkoxyphenyl derivatives of hexahydropyrimidine-2,4-diones / L. V. Azaryan, S. A. Avetisyan, N. S. Buyukyan [et al.] // Pharm. Chem. J. – 1997. – Vol. 31. – P. 282-284.
2. Billman, J. H. Hexahydropyrimidines. VI. Some 2-{4-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]aryl}-1,3bis(aralkyl)hexahydropyrimidines / J. H. Billman, J. L. Meisenheimer // J. Med. Chem. – 1965. – Vol. 8. – P. 540.
3. Siddiqui, A. Q. The synthesis of novel polyamine – nitroimidazole conjugates designed to probe the structural specificities of the polyamine uptake system in A549 lung carcinoma cells / A. Q. Siddiqui, L. Merson-Davies, P. M. Cullis // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I – 1999. – P. 3243- 3252.
4. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of some fluorinated hexahydropyrimidine derivatives / O. C. Agbaje, O. O. Fadeyi, S. A. Fadeyi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21. – P. 989–992.
5. PJS, a novel isocoumarin with hexahydropyrimidine ring from *Bacillus subtilis* PJS / S.-W. Liu, J. Jin, C. Chen [et al.] // J. Antibiot. – 2013. – P. 1-4.
6. Synthesis, characterization and biological activity of bis(3-aryl-1-hexahydropyrimidinyl)methanes. Novel heterocyclic polyamine derivatives / J.A. Bisceglia, M. B. Garcia, R. Massa [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2004. – Vol. 41. – P. 85-90.
7. Aytemir, M. D. Synthesis of some new 3-ethyl-6-phenylhexahydropyrimidine-2,4-dione derivatives and evaluation of their in vitro antimicrobial activities / M. D. Aytemir, U. Calis, M. Ozalp // Hacettepe University Journal of Faculty of Pharmacy – 2002. – Vol. 22. – P. 9-18.
8. Synthesis and antiarrhythmic activity of (1,3-dimethyl-5-nitro-5-hexahydropyrimidinyl)-propionic acid methyl ester / R.R. Shakirov, N.N. Yarmukhamedov, L. I. Vlasova [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2006. – Vol. 40. – P. 29-31.

9. Synthesis and evaluation of hexahydropyrimidines and diamines as novel hepatitis C virus inhibitors / J. Y. Hwang, H.-Y. Kim, S. Jo [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 70. – P. 315-325.
10. In vitro antifungal activity of hexahydropyrimidine derivatives against the causative agents of dermatomycosis / F. J. Martins, C. A. Caneschi, M. P. Senra [et al.] // *Sci. World J.* – 2017. – V. 2017. – ID 1207061.
11. Janati, F. Superparamagnetic iron oxide as an efficient catalyst for the one-Pot, solvent-free synthesis of 5,5-disubstituted hexahydropyrimidines and their spiro analogues / F. Janati, M. M. Heravi, A. Mirshokraie // *J. Chem.* – 2013. – Vol. 25. – P. 881-883.
12. Patent WO 2020229427, Бельгия. Hexahydropyrimidine analogs as antimalarial agents and their preparation; заявл. 11.05.2020; опублик. 19.11.2020 / T. de Haro Garcia, M. A. Lowe, M. MacCoss, Zh. Zhu. – 4 с.
13. Zohdi, H.F. Green synthesis and antimicrobial evaluation of some new trifluoromethyl-substituted hexahydropyrimidines by grinding / H.F. Zohdi, N.M. Rateb, S.M. Elnagdy // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 5636-5640.
14. Suresh Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective / Suresh, J. S. Sandhu // *Arkivoc* – 2012. – Vol. 1. – P. 66-133.
15. Design, synthesis and biological evaluation of new phthalimide and saccharin derivatives with alicyclic amines targeting cholinesterases, beta-secretase and amyloid beta aggregation / D. Panek, A. Wieckowska, T. Wichur [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 125. – P. 676-695.
16. Bisceglia, J.A. Part 2: N-acyl-N'-arylhexahydropyrimidines / J.A. Bisceglia, M.C. Mollo, L.R. Orelli // *J. Mol. Struct.* – 2010. – Vol. 966. – P. 79-84.
17. 1,*n*-Diamines. Part 3: Microwave-assisted synthesis of N-acyl-N'-arylhexahydropyrimidines and hexahydro-1,3-diazepines / J.A. Bisceglia, J.E. Diaz, R.A. Torres, L.R. Orelli // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 5238-5240.

18. N-arylhexahydropyrimidines. Part 1. Synthesis and ^1H NMR characterization of 1,3-di and 1,2,3-trisubstituted derivatives / I.A. Perillo, M.B. García, J.A. Bisceglia, L.R. Orelli // *J. Heterocycl. Chem.* – 2002. – Vol. 39. – P. 655-661.
19. Goblyos, A. Ring-chain tautomerism of 2-aryl-substituted hexahydropyrimidines and tetrahydroquinazolines / A. Goblyos, L. Lazar, F. Fulop // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58. – P. 1011-1016.
20. Reaction of ethyl acetoacetate with formaldehyde and primary amines / D.R. Latypova, A.G. Badamshin, A. N. Lobov, V.A. Dokichev // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 49. – P. 843-848.
21. Mukhopadhyay, Ch. FeCl_3 catalysed two consecutive aminomethylation at the α -position of the β -dicarbonyl compounds: an easy access to hexahydropyrimidines and its spiro analogues / Ch. Mukhopadhyay, S. Rana, R. J. Butcher // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4153-4157.
22. Saleh, A. Synthesis of 1,3-disubstituted hexahydropyrimidine derivatives from dibenzoylmethane, acetylacetone, ethyl acetoacetate: one-pot FeCl_3 -catalyzed Mannich reaction / A. Saleh, M. Morton, J. D'Angelo // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44. – P. 2715-273.
23. One-pot DBU-promoted synthesis of hydroacridinones and spirohexahydropyrimidines / C. Neochoritis, N. Eleftheriadis, A. Tsiantou [et al.] // *Synlett.* – 2013. – Vol. 24. – P. 2768-2772.
24. New light on an old story: facile and efficient synthesis of 1,3-diaryl-5-spirohexahydropyrimidines via a six-molecule, three-component mannich-type reaction / H.L. Wei, Z.Y. Yan, Y.N. Niu [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – No 22. – P. 8600–8603.
25. Supported preyssler nanoparticles in synthesis of 1,3-diaryl-5-spirohexahydropyrimidines / M. Heravi, S. Sadjadi, S. Sadjadi [et al.] // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 56. – No 2. – P. 246-250.
26. Arya, K. Proline confined FAU zeolite: heterogeneous hybrid catalyst for synthesis of spiroheterocycles via Mannich type reaction / K. Arya, D. S. Rawat // *Green Chem.* – 2012. – Vol. 14. – P. 3344-3351.

27. Dandia, A. Indium triflate catalyzed one-pot multicomponent synthesis of spiro-hexahydropyrimidines explained by multiple covalent bond formation / A. Dandia, A.K. Jain, S. Sharma // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 5270-5274.
28. Jagodzinski, T. S. Facile and efficient synthesis of 4'-thioxo-1',3,3',4,4',6'-hexahydro-1H,2'H-spiro(naphthalene-2,5'-pyrimidin)-1-ones in a three-component Mannich-type reaction / T. S. Jagodzinski, S. Westerlich // *Arkivoc* – 2013. – Vol. 3.-P. 294-303.
29. Calcium chloride dihydrate: an efficient catalyst for the synthesis of hexahydropyrimidine derivatives / A. Hussain, Sh. Verma, S. Bhandari, V. Kasana // *Chem. Sci. Rev. Lett.* – 2018. – V. 7. – P. 926-940.
30. Short communication a novel catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones via Biginelli reaction under solvent-free conditions / T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati [et al.] // *Acta Chim. Slov.* – 2008. – Vol. 55. – P. 617-622.
31. Jetty, S.R. Microwave-assisted synthesis of spirofused heterocycles using decatungstodivanadogermanic heteropoly acid as a novel and reusable heterogeneous catalyst under solvent-free conditions / S.R. Jetty, D. Verma, S. Jain // *J. Catal.* – 2013. – Vol. 2013. - Article ID 392162.
32. Byk, G. Anomalous regioselective four-member multicomponent Biginelli reaction II: one-pot parallel synthesis of spiro heterobicyclic aliphatic rings / G. Byk, E. Kabha // *J. Comb. Chem.* – 2004. – Vol. 6. – P. 596-603.
33. New regioselective multicomponent reaction: one pot synthesis of spiro heterobicyclic aliphatic rings / G. Byk, H.E. Gottlieb, J. Herscovici, F. Mirkin // *J. Comb. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 596-603.
34. A one-step fusion of 1,3-thiazine and pyrimidine cycles / S.V. Ryabukhin, A.S. Plaskon, E.N. Ostapchuk [et al.] // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9. – P. 4215-4218.
35. Biginelli condensationsoffluorinated 3-oxoestersand 1,3-diketones / V. I. Saloutin, Ya. V. Burgart, O. G. Kuzueva [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2000. – Vol. 103. – P. 17–23.

36. Zirconium(IV) chloride catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / Ch. V. Reddy, M. Mahesh, P.V. K. Raju [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 2657–2659.
37. CF₃-substituted 1,3-dicarbonyl compounds in the Biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane / S.V. Ryabukhin, A.S. Plaskon, E.N. Ostapchuk [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – Vol. 129. – P. 625–631.
38. Kappe, C.O. Polyphosphate ester-mediated synthesis of dihydropyrimidines. Improved conditions for the Biginelli reaction / C.O. Kappe, S F. Falsone // *Synlett* – 1998. – Vol. 7. – P. 718-720.
39. Isolation, conformational analysis and X-Ray structure determination of a trifluoromethyl stabilized hexahydropyrimidine - an intermediate in the Biginelli reaction / C.O. Kappe, S.F. Falsone, W.M.F. Fabian, F. Belaj // *Heterocycl.* – 1999. – Vol. 51. – P. 77-84.
40. Fluorocontaining 1,3-dicarbonyl compounds in the synthesis of pyrimidine derivatives / Ya. V. Burgart, O. G. Kuzueva, M. V. Pryadeina [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 37. – P. 869-880.
41. First example of the synthesis of di(fluoroalkyl)substituted pyrimidines / O. G. Kuzueva, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1130-1135.
42. One-step solvent-free synthesis of fluoroalkyl-substituted 4-hydroxy-2-oxo(thioxo)hexahydropyrimidines in the presence of 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate / E.S. Putilova, N.A. Troitskii, S.G. Zlotin [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1392-1395
43. Bose, D. S. New protocol for Biginelli reaction – a practical synthesis of Monastrol / D. S. Bose, M. Sudharshan, S. W. Chavhan // *Arkivoc* – 2005. – Vol. iii. – P. 228-236.
44. Bose, D. S. Water-tolerant and reusable catalyst for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions / D. S. Bose, M. V. Chary, H. B. Mereyala // *Heterocycl.* – 2006. – Vol. 68. – P. 1217-1224.

45. Bose, D. S. An efficient and high yielding protocol for the synthesis of substituted dihydropyrimidin-2(1H)-ones and spiro-fused heterocycles by involving tandem reactions / D. S. Bose, M. Idrees // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 211-214.
46. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using iodotrimethylsilane. Facile and new improved protocol for the Biginelli reaction at room temperature / G. Sabitha, G. S. Kiran Kumar Reddy, Ch. Srinivas Reddy, J. S. Yadav // *Synlett* – 2003. – Vol. 6. – P. 858–860.
47. Synthesis and biological evaluation of novel homocamptothecins conjugating with dihydropyrimidine derivatives as potent Topoisomerase I inhibitors / L. Zhu, P. Cheng, N. Lei [et al.] // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2011. – Vol. 344. – P. 726–734.
48. Green chemistry approach to synthesis of some new trifluoromethyl containing tetrahydropyrimidines under solvent free conditions / R. C. Khunt, J. D. Akbari, A. T. Manvar [et al.] // *Arkivoc* – 2008. – Vol. xi. – P. 277-284.
49. Biginelli reaction for synthesis of novel trifluoromethyl derivatives of bis(tetrahydropyrimidinone)benzenes / J. Azizian, B. Mirza, M. M. Mojtahedi [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – Vol. 129. – P. 1083–1089.
50. The first example of a regioselective Biginelli-like reaction based on 3-alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole / Q. Chen, L.-L. Jiang, Ch.-N. Chen, G.-F. Yang // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009. – Vol. 46. – P. 139-148.
51. Dehydration of xylose to furfural and its valorization via different multicomponent reactions using sulfonated silica with magnetic properties as recyclable catalyst / J.J. Martinez, E. Nope, H. Rojas [et al.] // *Catal. Lett.* – 2014. – Vol. 144. – P. 1322-1331.
52. 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.
53. Preyssler heteropoly acids encapsulated in a silica framework for an efficient preparation of fluorinated hexahydropyrimidine derivatives under solvent-free

- conditions / A. G. Sathicq, D. M. Ruiz, Th. Constantieux [et al.] // *Synlett* – 2014. – Vol. 25. – P. 881-883.
54. New vanadium Keggin heteropolyacids encapsulated in a silica framework: recyclable catalysts for the synthesis of highly substituted hexahydropyrimidines under suitable conditions / V. Palermo, A. Sathicq, Th. Constantieux [et al.] // *Catal. Lett.* – 2015. – Vol. 145. – P. 1022-1032.
 55. An efficient and facile synthesis of 5-(thiophene-2-carbonyl)-6-(trifluoromethyl)-tetrahydro-pyrimidin-2(1h)-one and 6-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydropyrimidin-2(1h)-one from same substrates under different conditions / R. Liang-Ce, Yu. Zha, Sh. Xia [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – Vol. 53. – P. 56-63.
 56. A four-component Biginelli reaction: new opportunities for the synthesis of functionalized pyrimidines / V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, E. V. Gorgopina, M. V. Dmitriev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – V. 56. – P. 339-346.
 57. Convenient preparation of trifluoroacetyl Meldrum's acid and its use as a building block for trifluoromethyl-containing compounds / Ya. Morita, R. Kamakura, M. Takeda, Yu. Yamamoto // *Chem. Commun.* – 1997. – P. 359-360.
 58. Three-component solvent-free synthesis of highly substituted bicyclic pyridines containing a ring-junction nitrogen / Sh. Yan, Yu. Chen, L. Liu [et al.] // *Green Chem.* – 2010. – Vol. 12. – P. 2043-2052.
 59. Solovyev, P.A. A new synthesis of 4- or/and 6-CF₃-containing hexahydro- and 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones / P.A. Solovyev, A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // *J. Fluorine Chem.* – 2016. – Vol. 182. – P. 28-33.
 60. Fe(III)-Based Tandem Catalysis for Amidomethylative Multiple Substitution Reactions of α -Substituted Styrene Derivatives / X. Qian, H. Zhou, H. H. Ch. Lakmal [et al.] // *ACS Catalysis* – 2020. – Vol. 10. – P. 10627-10636.
 61. Khan, M. I. Plant betalains: Chemistry and biochemistry / M. I. Khan, P. Giridhar // *Phytochemistry* – 2015. – Vol. 117. – P. 267–295.
 62. Organocatalyzed highly atom economic one pot synthesis of tetrahydropyridines as antimalarials / M. Misra, S. K. Pandey, V. P. Pandey [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 625-633.

63. Aridoss, C. Synthesis, crystal and antibacterial studies of diversely functionalized tetrahydropyridin-4-ol / C. Aridoss, Sh. Amirthaganesan, Y. T. Jeong // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 2242-2249.
64. Pyridine derivatives as insecticides. Part 1: Synthesis and toxicity of some pyridine derivatives against cowpea aphid, *aphis craccivora koch* (homoptera: aphididae) / E.A. Bakhite, A.A. Abd-Ella, M.E.A. El-Sayed, S.A.A.J. Abdel-Raheem // *Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62. – P. 9982-9986.
65. Tetrahydropyridine-4-carboxamides as novel, potent transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonists / B. S. Brown, R. Keddy, G. Zh. Zheng [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 8516-8525.
66. Hydroalkylation leading to heterocyclic compounds (Part 2): practical synthesis of polysubstituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines through multicomponent reactions (MCRs) / W.-B. Liu, H.-F. Jiang, Sh.-F. Zhu, W. Wang // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 7985–7988.
67. Jiang, H.-F. L-Proline-catalyzed five-component domino reaction leading to multifunctionalized 1,2,3,4-tetrahydropyridines / H.-F. Jiang, J.-H. Li, Zh.-W. Chen // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 9721-9728.
68. Diastereoselective construction of tetrahydropyridine fused bicyclic structures via three-component domino reaction / J.-P. Wan, Yu. Lin, Q. Huang, Yu. Liu // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – P. 7232-7238.
69. Sperger, Ch. A. Application of an Ugi type reaction to an N-silyl-4,4-disubstituted 1,4-dihydropyridine / Ch. A. Sperger, P. Mayer, K. T. Wanner // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65 – P. 10463–10469.
70. Sridharan, V. A very efficient cerium(IV) ammonium nitrate catalyzed, four-component synthesis of tetrahydropyridines and its application in the concise generation of functionalized homoquinolizine frameworks / V. Sridharan, S. Maiti, J. C. Menendez // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15. – P. 4565–4572.
71. Organocatalytic multicomponent synthesis of enantioenriched polycyclic 1,2,3,4-tetrahydropyridines: key substrate selection enabling regio- and stereoselectivities /

- Y. Dudognon, H. Du, J. Rodriguez [et al.] // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 1-3.
72. Yu, D.-F. Organocatalytic enantioselective multicomponent cascade reaction: facile access to tetrahydropyridines with C3 all-carbon quaternary stereocenters / D.-F. Yu, Y. Wang, P.-F. Xu // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – P. 3273-3277.
 73. 3,4-trans-4-Aryl-3-(1-pyridinio)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates – new group of potential cardiotoxic drugs / A. Krauze, R. Vitolin, V. Garaliene [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – P.1163–1167.
 74. Novel nitenpyram analogues with tetrahydropyridone-fixed cis-configuration: synthesis, insecticidal activities, and molecular docking studies / Ch.-W. Sun, J. Wang, Y. Wu [et al.] // *Heterocycl.* – 2013. – Vol. 87. – P. 1865-1880.
 75. Synthesis and alkylation of piperidinium 4,5-trans-3-cyano-6-hydroxy-4-(2-iodophenyl)-6-methyl-5-(2-methylphenyl)-carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-thiolate. Molecular and crystal structure of 3-(2-iodophenyl)-2-(4-phenyl-2-thiazolyl)acrylonitrile / S. G. Krivokolysko, V. D. Dyachenko, V. N. Nesterov, V. P. Litvinov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2001. – Vol. 37. – P. 855-860.
 76. Govindaraju, S. Silica iodide catalyzed, ultrasound-promoted, one-pot four-component synthesis of novel 1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate derivatives / S. Govindaraju, S. Tabassum, M. Afzal Pasha // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2017. – Vol. 192. – P. 292-299
 77. Mehrabi, H. A one-pot synthesis of highly substituted tetrahydropyridines from N-benzylidenemethanamines, dialkyl acetylenedicarboxylates and benzylidenemalononitriles / H. Mehrabi, A. Mohebbi // *Arkivoc* – 2016. – Vol. 5. – P. 89-100.
 78. Expedient, catalyst-free, three-component synthesis of fused tetrahydropyridines in water / P. Vinoth, P. S. Ram Prasad, Th. Vivekanand [et al.] // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 81881-81888.
 79. One-pot synthesis of polysubstituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines / E. R. Ishmiyarov, N. T. Rakhimova, D. R. Latypova [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 51. – P. 1770-1773.

80. Rigi, F. Silica-supported ionic liquids prompted one-pot four-component synthesis of pyrazolopyranopyrimidines, 3-methyl-4-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrano[2,3-c]pyrazol-6-ones, and 1,6-diamino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5-dicarbonitriles / F. Rigi, H. R. Shaterian // *Polycyclic Aromat. Compd.* – 2017. – Vol. 37. – P. 314-326.
81. Multi-component reaction synthesis of 1,6-diamino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5-dicarbonitriles using ultrasonication and DMAP as catalyst / M. Shokoohian, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, M. Lashkari // *Chem. J. Mold.* – 2019. – V. 14. – P. 97-104.
82. Proline-mediated enantioselective construction of tetrahydropyridines via a cascade Mannich-type/intramolecular cyclization reaction / R.-G. Han, Y. Wang, Y.-Y. Li, P.-F. Xu // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – Vol. 350. – P. 1474 – 1478.
83. Asymmetric Mannich reactions catalyzed by proline and 4-hydroxyproline derived organocatalysts in the presence of water / E. Veverkova, L. Liptakova, M. Veverka, R. Sebesta // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2013. – Vol. 24. – P. 548–552.
84. Бадамшин, А.Г. Синтез полифункционализированного 1,2,3,4-тетрагидропиридина на основе ацетоуксусного эфира и циклических аминалей / А.Г. Бадамшин, А.Н. Лобов, В.А. Докичев // *ЖОрХ* – 2017. – Т. 53. – С. 1493-1496.
85. Dihydrooxazine N-oxide intermediates as resting states in organocatalytic kinetic resolution of functionalized nitroallylic amines with aldehydes / R. Gurubrahamam, Y. Ming Chen, W.-Yu. Huang [et al.] // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 3046–3049.
86. Kumar, R. Cu-Catalyzed iminative hydroolefination of unactivated alkynes en route to 4-iminotetrahydropyridines and 4-aminopyridines / R. Kumar, Sh. H. Thorat, M. S. Reddy // *Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 52. – P. 13475-13478.
87. Synthesis of multifunctionalized 1,2,3,4-tetrahydropyridines, 2,3-dihydropyridin-4(1H)-ones, and pyridines from tandem reactions initiated by [5+1] cycloaddition of N-formylmethyl-substituted enamides to isocyanides: mechanistic insight and

- synthetic application / Ch.-H. Lei, D.-X. Wang, L. Zhao [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2013. – Vol. 19. – P. 16981-16987.
88. Synthesis of 5-iodo-1,2,3,4-tetrahydropyridines by rhodium-catalyzed tandem Nucleophilic attacks involving 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles and iodides / Z. Man, H. Dai, Y. Shi [et al.] // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 4962-4965.
89. A green approach to the production of 2-pyridone derivatives promoted by infrared irradiation / F. Hernandez, F. De la Cruz, J. Lopez [et al.] // *J. Mex. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 58. – No. 2. – P. 152-158.
90. Aza-annulation of polarized N,S- and N,N-ketene acetals with itaconic anhydride: synthesis of novel functionalized 1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridones and related azabicycles / S. Chakrabarti, K. Panda, N. C. Misra [et al.] // *Synlett* – 2005. – Vol. 9. – P. 1437–1441.
91. Synthesis of tetrahydropyridine derivatives through a modular assembly reaction using 3,4-dihydropyran as dual substrate and template / Sh. Sun, Ch. Cheng, J. Yang [et al.] // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16. – No. 17. – P. 4520–4523.
92. Synthesis of 4-amino-1,2,3,4-tetrahydropyridine derivatives by intramolecular nucleophilic addition of tertiary enamides to in-situ generated imines / Sh. Tong, X. Yang, D.-X. Wang [et al.] // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68. – P. 6492-6497.
93. Tong, Sh. Catalytic enantioselective synthesis of 4-amino-1,2,3,4-tetrahydropyridine derivatives from intramolecular nucleophilic addition reaction of tertiary enamides / Sh. Tong, M.-X. Wang // *Synlett.* – 2019. – Vol. 30. – P. 483-487.
94. Palladium-catalyzed cyclization-Heck reaction of allenamides: an approach to 3-methylene-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine derivatives / F. Yan, H. Liang, J. Song [et al.] // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19. – P. 86-89.
95. Harrison, T. J. An expeditious, high-yielding construction of the food aroma compounds 6-acetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine and 2-acetyl-1-pyrroline / T. J. Harrison, G. R. Dake // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 10872-10874.

96. Zhang, L. A facile construction of the 3,6-diamino-1,2,3,4-tetrahydropyridine-4-one scaffold: synthesis of N-3 to carbon replacement analog of TAN-1057A/B / L. Zhang, Ch. U. Kim, L. Xu // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 3273–3275.
97. Highly chemoselective synthesis of 6-alkoxy-1-alkyl(aryl)-3-trifluoroacetyl-1,4,5,6-tetrahydropyridines and 1-alkyl(aryl)-6-amino-3-trifluoroacetyl-1,4,5,6-tetrahydropyridines / N. Zanatta, L. da S. Fernandes, F. M. Nachtigall [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 1435–1444.
98. Study on the reactions of ethyl 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate with arylidenemalononitriles / X. Li, L. Song, Ch. Xing [et al.] // *Tetrahedron* – 2006. – Vol. 62. – P. 2255–2263.
99. Functionalized tetrahydropyridines by enantioselective phosphine-catalyzed aza-[4+2]cycloaddition of N-sulfonyl-1-aza-1,3-dienes with vinyl ketones / H. Wang, W. Zhou, M. Tao [et al.] // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1710-1713.
100. Antifertility Compound from the Seeds of *Carica papaya* / E. Julaeha, Y. Permatasari, T. Mayanti, A. Diantini // *Procedia Chemistry* – 2015. – Vol. 17. – P. 66–69.
101. Adams, A. Chemistry of 2-acetyl-1-pyrroline, 6-acetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine, 2-acetyl-2-thiazoline, and 5-acetyl-2,3-dihydro-4H-thiazine: extraordinary Maillard flavor compounds / A. Adams, N. De Kimpe // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106. – P. 2299–2319.
102. Filler, R. Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications / R. Filler, R. E. Banks. – Ellis Horwood: Chichester, 1979. – 255 p
103. Welch, J.T. Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds / J.T. Welch // *Tetrahedron* – 1987. – Vol. 43. – P. 3123-3197.
104. Synthesis and biological evaluation of the trifluoromethyl analog of (4S)-4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione (DPD) / M. Frezza, D. Balestrino, L. Soulere [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – P. 4731-4736.
105. Fluorinated heterocyclic compounds. An effective strategy for the synthesis of fluorinated Z-oximes of 3-perfluoroalkyl-6-phenyl-2H-1,2,4-triazin-5-ones via a ring-enlargement reaction of 3-benzoyl-5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles and

- hydrazine / S. Buscemi, A. Pace, A. Piccionello [et al.] // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – P. 3288-3291.
106. Bohacek, R.S. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective / R.S. Bohacek, C. McMartin, C.W. Guida, // Med. Res. Rev. – 1996. – Vol. 16. – P. 3-50.
 107. Schlosser, M. Stereochemical Challenges and Biomedical Targets. In Enantiocontrolled Synthesis of Fluoroorganic Compounds / M. Schlosser, Edit by V. A. Soloshonok. – Chichester: Wiley, 1999. –613 p.
 108. Michel, D. Odor-structure relationships using Fluorine as a probe / D. Michel, M. Schlosser // Tetrahedron – 2000. – Vol. 56. – P. 4253-4260.
 109. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur // Chem. Soc. Rev. – 2008. – Vol. 37. – P. 320-330.
 110. Interactions of antidepressants with the serotonin transporter: a contemporary molecular analysis / D.L. Roman, C.C. Walline, G.J. Rodriguez, E.L. Barker // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 479. – P. 53-63.
 111. Ismail, F.M.D. Important fluorinated drugs in experimental and clinical use / F.M.D. Ismail // J. Fluor. Chem. – 2002. – Vol. 118. – P. 27–33.
 112. Tressaud, A. Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals / A. Tressaud, G. Haufe. – Elsevier Science Ltd., 2008.
 113. Bilgier, B. Synthesis and thermodynamic characterization of self-sorting coiled coils / B. Bilgier, K. Kumar // Tetrahedron – 2002. – Vol. 58. –P. 4105-4112.
 114. Wong, D.T. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication / D.T. Wong, F.P. Bymaster, E.A. Engleman // Life Sci. – 1995. – Vol. 57. – P. 411-441.
 115. Benzopentathiepine derivative, 8-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,5-benzopentathiepin-6-amine hydrochloride (TC-2153), as a promising antidepressant of new generation / E.A. Kulikova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A.V. Kulikov // Lett. Drug Des. Discov. – 2017. – Vol. 14. – P. 974-984.
 116. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of some N-substituted α -amino acid derivatives containing a hexahydropyrimidine moiety / D.R. Latypova, A.G.

- Badamshin, N.N. Gibadullina [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2017. – Vol. 26. – P. 900-908.
117. China Raju, B. New and facile approach for the synthesis of (E)- α,β -unsaturated esters and ketones / B. China Raju, P. Suman // *Chem. Eur. J.* – 2010. – Vol. 16. – P. 11840-11842.
118. Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural α -aminoacids / N.N. Gibadullina, D.R. Latypova, R.A. Novikov, [et al.] // *Arkivoc* – 2017. – Vol. iv. – P. 222-235.
119. Synthesis and cytotoxic activities of difluoroacetyl-substituted hexahydropyrimidine derivatives / N. N. Gibadullina, D. R. Latypova, V. A. Vakhitov [et al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2018. – Vol. 211. – P. 94-99.
120. Antiproliferative activity of 2-alkyl-4-halopiperidines and 2-alkyl-4-halo-1,2,5,6-tetrahydropyridines in solid tumor cell lines / L. G. Leon, R. M. Carballo, M. C. Vega-Hernandez [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2681-2684.
121. Zhu, X.-F. An expedient phosphine-catalyzed [4+2] annulation: synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines / X.-F. Zhu, J. Lan, O. Kwon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 4716-4717.
122. Structural modifications to tetrahydropyridine-3-carboxylate esters en route to the discovery of M5 – preferring muscarinic receptor orthosteric antagonists / G. Zheng, A. M. Smith, X. Huang [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – P. 1693-1703.
123. Thiourea dioxide promoted efficient organocatalytic one-pot synthesis of a library of novel heterocyclic compounds / S. Verma, S. Kumar, S. L. Jain, B. Sain // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 6943-6948.
124. Muscarinic receptor 1 agonist activity of novel N-aryl carboxamide substituted 3-morpholino arecoline derivatives in Alzheimer's presenile dementia models / M. Malviya, Y. C. Sunil Kumar, R. B. Mythri [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 5526-5534.

125. Organocatalytic enantioselective synthesis of tetrahydropyridines / Yo. Dudognon, J. Rodriguez, Th. Constantieux, X. Bugaut // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – P. 2432–2442.
126. Synthesis of polyfunctionalized 1,1'-(α,ω -alkanediyl)bis(1,2,3,4-tetrahydropyridines) / N. N. Gibadullina, D. R. Latypova, T. R. Nugumanov [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2017. – Vol. 53. – No.10. – P. 1098–1102.
127. Reaction of trifluoromethyl-containing 1,3-dicarbonyl compounds with bis-hydrazides / A.V. Zerov, T.S. Krupenya, A.A. Petrov, S.I. Yakimovich // *Russ. J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 52. – P. 312–318.
128. Garbisch, E. Proton couplings in cyclohexane / E. Garbisch, M.G. Griffith // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – Vol. 90. – P. 6543–6544.
129. Komiyama, M. Kinetic Analysis of Diamine-Catalyzed RNA Hydrolysis / M. Komiyama, K. J. Yoshinari // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62. – P. 2155–2160.
130. A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (-thiones) synthesis / M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko // *Mol. Divers.* – 2009. – V. 13. – P. 5–25.
131. Cummings, T. F. Mannich reaction mechanisms / T. F. Cummings, J. R. Shelton // *J. Org. Chem.* – 1960. – V. 25. – P. 419–423.
132. Dey, A.S. Synthesis and properties of fluorine-containing heterocyclic compounds. 111. Substituted tetrahydropyrans / A.S. Dey, M.M. Jowlib // *J. Org. Chem.* – 1965. – Vol. 30. – P. 3237–3239.
133. Reactions of fluorine-containing 3-oxo esters with aldehydes / M.V. Pryadeina, O.G. Kuzueva, Ya.V. Burgart [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2002. – Vol. 117. – P. 1–7.
134. Decarboxylation reaction. X. Introduction of a carbon unit at the α -position of amines by reaction of hexahydro-1,3,5-triazines with carboxylic acids / H. Fukawa, Y. Terao, K. Achiwa, M. Sekiya // *Chem. Pharm. Bull.* – 1983. – Vol. 31. – P. 94–99.

135. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011) / J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J.L. Acena [et al.] // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114. – P. 2432-2506.
136. Isanbor, C. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents / C. Isanbor, D.O. Hagan // *J. Fluor. Chem.* – 2006. – Vol. 127. – P. 303-319.
137. Walker, M.C. Natural and engineered biosynthesis of fluorinated natural products / M.C. Walker, M.C.Y. Chang // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43 – P. 6527–6536.
138. Carvalho, M.F. Natural production of fluorinated compounds and biotechnological prospects of the fluorinase enzyme / M.F. Carvalho, R.S. Oliveira // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 37 – P. 880-897.
139. Cozzi, P. Recent anticancer cytotoxic agents / P. Cozzi, N. Mongelli, A. Suarato // *Curr. Med. Chem. Anticancer. Agents* – 2004. – Vol. 4 – P. 93-121.
140. Danenberg, P.V. Pharmacogenomics of thymidylate synthase in cancer treatment / P.V. Danenberg // *Front. Biosci.* – 2004. – Vol. 9 – P. 2484-2494.
141. Luzina, E.L. Anticancer activity of N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-(polychlorophenyl) and N'-(1,2,4-triazolyl) ureas / E.L. Luzina, A.V. Popov // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 5507-5512.
142. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant / J.F.R. Robertson, S.E. Come, S.E. Jones [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41. – P. 346–356.
143. Barata-Vallejo, S. Late stage trifluoromethylthiolation strategies for organic compounds / S. Barata-Vallejo, S.M. Bonesi, A. Postigo // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – P. 7150-7182.
144. Hagmann, W.K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry / W.K. Hagmann // *J. Med. Chem.* – 2008. Vol. 51. – P. 4359-4369.
145. Applications of fluorine in medicinal chemistry / E.P. Gillis, K.J. Eastman, M.D. Hill [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58. – P. 8315-8359.
146. Cahard, D. The influence of fluorine in asymmetric catalysis / D. Cahard, V. Bizet // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43. – P. 135-147.

147. O'Hagan, D. Fluorine-containing natural products / D. O'Hagan, D.B. Harper // *J. Fluor. Chem.* – 1999. – Vol. 100. – P. 127–133.
148. Smart, B.E. Fluorine substituent effects (on bioactivity) / B.E. Smart // *J. Fluor. Chem.* – 2001. – Vol. 109. – P. 3–11.
149. Park, B.K. Metabolism of fluorine-containing drugs / B.K. Park, N.R. Kitteringham, P.M. O'Neill // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 443–470.
150. Crucianelli, M. Fluorates: an attractive challenge for organic chemists / M. Crucianelli // *Chim. Ind.* – 2001. – P. 1–5.
151. Synthesis and biological evaluation of fluoro-substituted 3,4-dihydroquinazoline derivatives for cytotoxic and analgesic effects / J. H. Kim, H. R. Jeong, D. W. Jung [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25. – P. 4656–4664.
152. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds / C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg [et al.] // *Nature* – 1957. – Vol. 179. – P. 663–643.
153. Leffingwell, J. C. Chirality and bioactivity I.: pharmacology / J. C. Leffingwell, 2003, Rep 3:1–27.
154. Eliel, E.L. Basic organic stereochemistry / E.L. Eliel, S.H. Wilen, M.P. Doyle. – N.Y.: Wiley-Interscience, 2001. – 704 p.
155. Артемьев, Д. В. Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона / Д. В. Артемьев, А. В. Обухова // *Consilium medicum.* – 2008. – Т. 10. – С. 101-104.
156. Деменции. Информационный бюллетень ВОЗ N°362. – Апрель 2016.
157. Batsch, N. World Alzheimer Report 2012. Overcoming the stigma of dementia / N. Batsch, M. S. Mittelman. – London: Alzheimer's Disease International (ADI), 2012. – 80 p.
158. Cognition enhancers between treating and doping the mind / C. Lanni, S.C. Lenzken, A. Pascale [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2008. – V. 57. – P. 196-213.

159. Galimberti, D. Neurodegenerative Diseases: Clinical Aspects, Molecular Genetics and Biomarkers / D. Galimberti, E. Scarpini. – London: Springer-Verlag, 2014. – 253 p.
160. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Официальное издание. – Москва: Стандартинформ, 2007. – 7с.
161. Effects of novel hexahydropyrimidine derivatives as potential ligands of M1 muscarinic acetylcholine receptor on cognitive function, hypoxia-induced lethality, and oxidative stress in rodents / T.A. Sapozhnikova, S.S. Borisevich, D.R. Kireeva [et al.] // Behavioural Brain Research – 2019. – Vol. 373. – P. 112109.
162. ГОСТ 4919.2-2016. Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления буферных растворов. Официальное издание. – Москва: Стандартинформ, 2018. – 16 с.
163. Patent CN 101792412, КНР. One-pot method for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyridine derivatives from linear 1,3-dicarbonyl compound; заявл. 04.02.2010; опубл. 04.08.2010 / B.D. Zheng, Z. Weining, Y. Fulai. – 3 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Таблица А.1 – Влияние производных гексагидропиримидина на продолжительность латентного периода первого захода в темный отсек, на модели УРПИ у крыс

Соединение	Латентный период, с			
	1 день	2 день	7 день	14 день
контроль	9.0 [5.0; 14.0]	3 [2; 6]	4 [2; 14.5]	2 [1; 3]
Пирацетам	13.0 [5.0; 27.0]	147 [23; 300]	64.5 [14; 300]*	12 [5; 17]
4f	25.0 [4.0; 44.0]	300 [140; 300]	260 [24; 300]*	14 [1; 140]
6	5.0 [2.0; 7.0]	3 [2; 30]	4[2; 5]	11 [4; 13]
21	5.0 [4.0; 11.0]	300 [2; 300]	12 [24; 300]	6.5 [3; 12]
5d	4.0 [3.0; 7.0]	160 [5; 300]	2 [1; 50]	15 [2; 35]
4g	3.0 [2.0; 5.0]	31 [2; 300]	17[2; 300]	35 [2; 300]

*Результаты достоверны относительно контроля, $p < 0.05$; Данные представлены как медиана Me и квартили [Q1; Q3]

Количество животных в группах: **4f,g, 5d, 6, 21** (n=7), пирацетама (n=6), контроля (n=8).

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Таблица Б.2 – Влияние 1,3-гексагидропиримидинов на сохранение рефлекса УРПИ на 2-е, 7-е и 14-е сутки после обучения у крыс (Me [Q1; Q3])

Группы	2 сутки			7 сутки			14 сутки		
	Время, в темной камере, с	Не вошедшие в темную камеру, %	Мнестическая активность, %	Время, в темной камере, с	Не вошедшие в темную камеру, %	Мнестическая активность, %	Время в темной камере, с	Не вошедшие в темную камеру, %	Мнестическая активность, %
Контроль	222 [0; 270]	33.3	-	252.5 [95; 281]	0	-	280 [264; 295]	0	-
Пирацетам	0 [0; 86]	75	84.3*	39 [1.0; 169.3]	50	52.4*	209 [49.5; 280]	37.5	41.5*
6	275 [265; 297.5]	14.3	-46.6	295 [271; 295.5]	14.3	-23.6	287 [254.5; 291]	0	5.4
4f	0 [0; 97]	71.4	71.1*	25 [0; 202.5]	42.9	50.8	251 [49.5; 280]	14.3	38.5*
5d	5 [0; 112]	42.9	55.7	267 [12; 290]	14.3	16.3	271 [203; 276]	0	-46.9
4g	35 [0; 141]	42.9	54.7	88 [1.5; 171]	28.6	47.7	177 [75; 248.5]	28.6	43.2*
21	0 [0; 109.5]	71.4	56.2	258 [230.5; 282]	14.3	-13.3	282 [262; 291]	0	-69

*результаты достоверны по отношению к контролю, $P < 0.05$. Данные представлены как медиана Me и квартили [Q1; Q3]

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Таблица В.3 – Влияние гексагидропиримидинов на ориентировочно-двигательную реакцию в тесте «открытое поле» у крыс ($M \pm m$)

Соединения	Общая ГДА [*]	ГДА на периферии	ГДА в центре	ВДА [*]	Грумминг	Обследование отверстий
Контроль	30.3±6.34	20.5±5.1	9.8±1.87	5.5±1.36	6.33±1.53	1.5±0.68
Пирацетам	35.0±4.3	28.5±3.78	9.3±1.3	8.4±1.32	3.0±0.9	3.8±0.7
21	26.1±7.1	21.7±5.1	4.4±1.65	9.7±3.3	3.43±1.05	3.0±0.9
4g	38.3±8.6	29.3±5.55	9.0±2.25	10.4±2.25	4.0±0.3	2.9±1.05
4f	34.3±4.7	27.6±5.6	6.7±0.9	7.6±1.35	4.9±1.05	3.3±0.9
5d	23.6±5.9	21.5±4.05	5.5±1.5	5.0±1.05	3.5±0.45	3.2±0.75
6	31.4±6.4	20.6±5.4	6.1±0.6	6.1±1.5	2.6±0.75	1.9±0.6

^{*} ГДА – горизонтальная двигательная активность; ВДА – вертикальная

двигательная активность; данные представлены как средние и их ошибки ($M \pm m$)

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Таблица Г.4 – Влияние гексагидропиримидинов на выживание лабораторных животных в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией ($M \pm m$)

Соединения	Время выживания мышей, мин.	Увеличение времени выживания относительно контроля, %
Контроль	31.6 ± 1.88	-
Пирацетам	35.08 ± 0.90	11
21	35.6 ± 1.89	13
4g	42.16 ± 5.65	34
4f	$40.86 \pm 3.29^*$	30
5d	36.43 ± 3.52	16

n=8– количество животных в группе

*результаты достоверны по отношению к контролю, $P < 0,05$;данные представлены как средние и их ошибки ($M \pm m$)

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

Таблица Д.5 – Влияние производных гексагидропиримидина **4g** и **4f** на продолжительность жизни и биохимические показатели на фоне гистотоксической и гемической гипоксии у мышей

Соединение	Время выживания, мин	Уровень малонового диальдегида, нмоль/г	Уровень каталазы, мкат/г
гистотоксическая гипоксия (нитропруссид натрия)			
Интактный контроль	-	11.3 [9.3; 12.3] [*]	11.5 [2.3; 13.9]
Контроль гипоксией ^с	8.9[6.5; 11.3]	26.6 [14.8; 41.7]	24.2 [20.1; 31.4]
Пирацетам, 400 мг/кг	9.7 [8.5; 10]	8.3 [5.7; 10.3] [*]	6.5 [2.8; 9.4]
4g , 100 мг/кг	10.4 [9.6; 11.1]	10.9 [9.5; 13.3] [*]	24.1 [16.5; 57.5]
4f , 100 мг/кг	10.3 [7.6; 12.4]	16.3 [10.9; 19.99] [*]	43.9[35.3;70.9] [*]
гемическая гипоксия (нитрит натрия)			
Контроль гипоксией ^с	31.98[26.5; 34.1]	13.6[11.6; 21.6]	29.7 [28,0; 57.4]
Пирацетам, 400 мг/кг	30.5[22.2; 30.7]	7.68[5; 10] [*]	10.1[5.8; 13.7] [*]
4g , 100 мг/кг	29.4[23.0; 38.4]	20.5[17.5; 22.9]	12.6[9.9; 33.9] [*]
4f , 100 мг/кг	20.9[17.4; 25.7]	26.2[6.8; 33.5]	17.6[12; 37.3]

n=8 – количество животных в группе;

*результаты достоверны относительно контроля, P<0.05; Данные представлены как медиана Me и квартили [Q1; Q3]