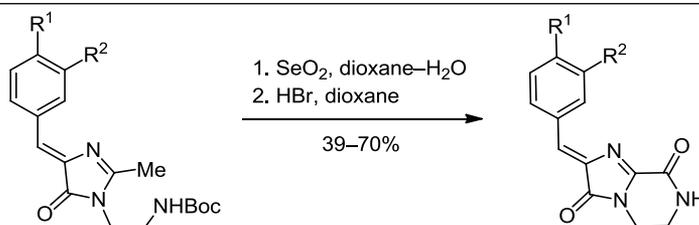


Синтез 2-арилиден-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3,8(2*H*,5*H*)-дионов окислением 4-арилиден-2-метил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов диоксидом селена

Надежда С. Балеева^{1*}, Евгения А. Левина¹, Михаил С. Баранов¹

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, ГСП-7, Россия; e-mail: nsbaleeva@gmail.com

Поступило 12.04.2017
Принято 25.05.2017



(*Z*)-4-Арилиден-2-метил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-оны с заместителем, содержащим аминэтилогруппу при атоме N-1, вступают в реакцию избыточного окисления диоксидом селена. В результате этого превращения происходит замыкание дополнительного шестичленного цикла с образованием амидной группы. Полученные соединения демонстрируют существенное bathochromное смещение максимумов поглощения относительно исходных (*Z*)-4-арилиден-2-метил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов, что говорит о перспективности использования этого метода в синтезе новых флуоресцентных и флуорогенных красителей.

Ключевые слова: диоксид селена, имидазолы, флуоресцентные белки, хромофоры, окисление.

Технологии современной флуоресцентной микроскопии позволили визуализировать множество биологических процессов. Одним из важнейших инструментов подобных методов всегда являлись флуоресцентные красители, однако недавние исследования показали, что не меньший интерес могут вызывать флуорогены – вещества, которые не обладают заметной флуоресценцией сами по себе, а приобретают ее лишь при связывании с целевым объектом.^{1–4} Одним из представителей этой группы соединений являются производные хромофоров флуоресцентных белков, имеющие в своей основе структуру 4-арилиден-1*H*-имидазол-5(4*H*)-она,^{5,6} которые уже были ранее с успехом использованы в роли как флуоресцентных,^{7–8} так и флуорогенных красителей.^{9–12}

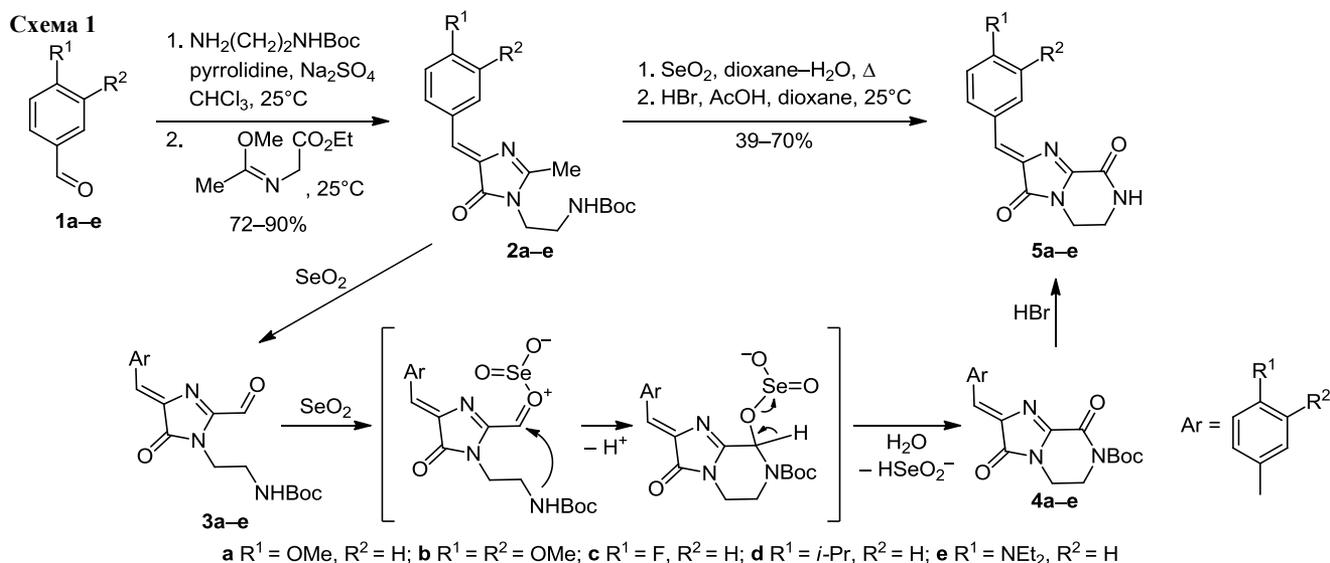
В ходе наших исследований направленных на создание новых производных хромофоров флуоресцентных белков, которые отличаются дальнекрасным положением максимумов абсорбции и эмиссии, мы обнаружили, что окисление метильной группы в положении 2 имидазольного цикла диоксидом селена может протекать по-разному. В отсутствие дополнительных функциональных групп в молекулах 4-арилиден-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов действие этого реагента приводило к образованию альдегидной или кетонной группы,^{13,14} однако наличие в положении 1 имидазольного цикла фраг-

мента этилендиамина дало неожиданный результат. Было установлено, что вне зависимости от используемых растворителей воздействие SeO₂ на 4-арилиден-2-метил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-оны (схема 1) приводит к образованию циклических производных.

Похожее избыточное окисление метильных групп различных ароматических соединений до карбоксильной группы хорошо известно.¹⁵ Однако аналогичное превращение с образованием амидов было продемонстрировано только для метилкетонов и лишь на небольшом числе примеров, включающих внутримолекулярное образование изатинов^{16,17} и других циклов,¹⁸ а также межмолекулярное образование амидов¹⁹ или имидов.²⁰

Синтез исходных имидазолонов **2a–e** проводили с помощью описанных методик с использованием иминов соответствующих ароматических альдегидов **1a–e** и этил-2-[(1-метоксиэтилиден)амино]ацетата.^{21,22} Стоит отметить, что синтез был заметно облегчен за счет добавления в систему каталитических количеств пирролидина.²³ Мы установили, что предложенное нами окисление имидазолонов **2** наиболее эффективно протекает при действии 3 экв. SeO₂ в диоксане в присутствии небольших количеств воды.

Исходя из литературных данных,^{19,20} механизм подобного превращения вероятнее всего включает



промежуточное образование альдегида **3**, который затем подвергается нуклеофильной атаке и дополнительному окислению (схема 1). Впрочем нам не удалось зафиксировать образования промежуточного продукта **3** и механизм реакции может быть иным. Например, он может включать образование циклических соединений селена с участием атома азота в положении 3 имидазолонового цикла.¹⁵

Образующиеся в ходе реакции продукты окисления **4a–e** легко отщепляли защитную группу, превращаясь в соединения **5a–e**, что частично происходило как в ходе реакции окисления, так и при последующей очистке. На примере соединения **4e** мы показали, что защищенный продукт может быть выделен и охарактеризован, однако это заметно снижает суммарный выход и не является целесообразным.

Изучение оптических свойств производных **5a–e** показало (табл. 1), что все они обладают крайне низкими (менее 0.1%, что не позволило корректно оценить эти величины и точно определить положения максимумов эмиссии) квантовыми выходами флуоресценции, что хорошо коррелирует с результатами изучения полученных ранее аналогичных соединений.^{5,6,19,20} В то же время мы показали, что происходящее окисление приводит к смещению максимумов поглощения на 30–50 нм. При этом природа заместителей, находящихся в бензильденной части молекулы, оказывает заметное влияние на положение максимумов абсорбции не только исходных соединений **2a–e**,^{5,6} но и образующихся амидов **5a–e**. Так, наиболее длинноволновыми положениями максимумов характеризовались соединения, содержащие более сильные электроно-

донорные заместители. Этот факт определил выбор заместителей, введенных нами в молекулы **5a–e**, так как длинноволновое положение максимумов является одним из ключевых требований, предъявляемых к новым потенциальным флуорофорам и флуорогенам.

Таким образом, нами был продемонстрирован интересный пример реакции избыточного окисления 4-арилден-2-метил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов диоксидом селена. Полученные производные демонстрируют заметное bathochromное смещение максимумов абсорбции относительно исходных имидазолонов и являются не только хорошей моделью для изучения физико-химических свойств флуоресцентных белков и их хромофоров, но и отличными претендентами на роль новых флуорогенных красителей.

Экспериментальная часть

Спектры поглощения в УФ и видимом диапазонах зарегистрированы на спектрофотометре Varian Cary 100 Bio. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III (700 и 176 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС или остаточные сигналы растворителя (2.51 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30 и не исправлены.

Реактивы фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегнанные растворители.

Получение трет-бутил-[2-(2-метил-4-арилден-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]карбама-

Таблица 1. Оптические свойства соединений **2a–e** и **5a–e** в ацетонитриле (концентрация 20 μM)

Соединение	Максимум поглощения, нм	Коэффициент молярного поглощения, $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	Соединение	Максимум поглощения, нм	Коэффициент молярного поглощения, $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$
2a	368	26500	5a	399	20000
2b	374	27000	5b	411	26000
2c	354	16000	5c	382	16000
2d	359	16000	5d	388	17000
2e	420	35000	5e	476	37000

тов 2а–е (общая методика). К раствору 0.48 г (3 ммоль) *трет*-бутил(2-аминоэтил)карбамата в 20 мл CHCl_3 добавляют 3 ммоль соответствующего альдегида, 20 г безводного Na_2SO_4 и 7 мг (0.1 ммоль) пирролидина. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 сут, затем отфильтровывают и упаривают на ротормном испарителе. К полученному остатку добавляют 480 мг (3 ммоль) этил-2-[(1-метоксиэтилиден)амино]ацетата, перемешивают до гомогенности и выдерживают при комнатной температуре в течение 2 сут. Смесь упаривают на ротормном испарителе и очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 – MeOH , 20:1), собирая окрашенные фракции с R_f 0.3.

***трет*-Бутил-2-[(4*Z*)-2-метил-4-метоксибензилиден-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил]этил}карбамат (2а).** Выход 890 мг (82%), желтоватый порошок, т. пл. 168–171 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 368 (4.42). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (9H, уш. с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.32 (3H, с, CCH_3); 3.11 (2H, уш. кв, $^3J = 5.6$, CH_2NH); 3.58 (2H, уш. т, $^3J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6.91 (1H, с, = CHAr); 7.00–7.04 (3H, м, Н-3,5 Ar и NH); 8.17 (2H, д, $^3J = 8.3$, Н-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.2; 28.1; 38.5; 40.1; 55.3; 77.8; 114.2; 124.6; 126.9; 133.7; 136.9; 155.7; 160.5; 169.9. Найдено, *m/z*: 360.1942 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, *m/z*: 360.1923.

***трет*-Бутил-2-[(4*Z*)-3,4-диметоксибензилиден-2-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил]этил}карбамат (2b).** Выход 860 мг (74%), желтоватый порошок, т. пл. 153–155 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 374 (4.43). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (9H, уш. с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.33 (3H, с, CCH_3); 3.11 (2H, уш. кв, $^3J = 5.1$, CH_2NH); 3.58 (2H, уш. т, $^3J = 5.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6.90 (1H, с, = CHAr); 7.01–7.06 (2H, м, Н-5 Ar и NH); 7.74 (1H, д, $^3J = 6.6$, Н-6 Ar); 8.02 (1H, с, Н-2 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.3; 28.1; 38.5; 40.1; 55.4; 55.5; 77.8; 111.6; 114.6; 125.0; 126.2; 127.1; 136.9; 148.5; 150.6; 152.3; 155.6; 169.9. Найдено, *m/z*: 390.2051 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, *m/z*: 390.2029.

***трет*-Бутил-2-[(4*Z*)-2-метил-5-оксо-4-фторбензилиден-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил]этил}карбамат (2с).** Выход 940 мг (90%), желтоватый порошок, т. пл. 161–164 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 354 (4.20). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.33 (9H, уш. с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.34 (3H, с, CCH_3); 3.12 (2H, уш. кв, $^3J = 5.9$, CH_2NH); 3.59 (2H, уш. т, $^3J = 5.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6.96 (1H, с, = CHAr); 7.01 (1H, уш. т, $^3J = 5.6$, NH); 7.28 (2H, д, $^3J = 8.6$, Н-3,5 Ar); 8.28 (2H, д, $^3J = 6.1$, Н-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 15.2; 28.1; 38.4; 40.2; 77.8; 114.6; 115.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$, С-3,5 Ar); 123.1; 130.9; 134.1 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.3$, С-2,6 Ar); 155.7; 162.7 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.4$, С-4 Ar); 164.1; 169.9. Найдено, *m/z*: 348.1751 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 348.1723.

***трет*-Бутил-2-[(4*Z*)-4-изопропилбензилиден-2-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил]этил}карбамат (2d).** Выход 960 мг (86%), желтоватый порошок, т. пл. 172–174 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 359 (4.20). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 (6H, д, $^3J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.34 (9H, уш. с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.34 (3H, с, CCH_3); 2.91 (1H, септет, $^3J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.12 (2H, уш. кв, $^3J = 5.9$, CH_2NH); 3.59 (2H, уш. т, $^3J = 5.4$,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6.91 (1H, с, = CHAr); 7.01 (1H, уш. т, $^3J = 5.4$, NH); 7.32 (2H, д, $^3J = 7.8$, Н-3,5 Ar); 8.12 (2H, д, $^3J = 7.8$, Н-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.2; 23.5; 28.1; 33.4; 38.4; 40.2; 77.8; 124.6; 126.6; 131.8; 131.9; 138.2; 150.6; 155.7; 163.3; 170.0. Найдено, *m/z*: 372.2305 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 372.2287.

***трет*-Бутил-2-[(4*Z*)-[4-(4-диэтиламино)бензилиден]-2-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил]этил}карбамат (2е).** Выход 860 мг (72%), желтый порошок, т. пл. 148–151 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 420 (4.54). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (6H, т, $^3J = 7.0$, NCH_2CH_3); 1.35 (9H, уш. с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.29 (3H, с, CCH_3); 3.10 (2H, уш. кв, $^3J = 5.7$, CH_2NH); 3.40 (4H, кв, $^3J = 7.0$, NCH_2CH_3); 3.57 (2H, уш. т, $^3J = 5.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6.70 (2H, д, $^3J = 8.6$, Н-3,5 Ar); 6.81 (1H, с, = CHAr); 6.99 (1H, уш. т, $^3J = 5.1$, NH); 8.02 (2H, д, $^3J = 8.4$, Н-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.4; 15.0; 27.8; 28.1; 38.6; 43.7; 77.8; 111.0; 120.9; 126.3; 134.0; 134.1; 148.7; 155.6; 159.4; 169.7. Найдено, *m/z*: 401.2553 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 401.2547.

Получение (2*Z*)-2-(арилиден)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-3,8(2*H*,5*H*)-дионов 5а–е (общая методика). К раствору 1 ммоль соответствующего производного 2а–е в 20 мл диоксана добавляют 2 мл воды и 0.33 г (3 ммоль) SeO_2 . Смесь кипятят в течение 30 мин и упаривают на ротормном испарителе. Полученный остаток растворяют в 75 мл EtOAc , промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (2 × 35 мл), 35 мл воды и 35 мл раствора NaCl . Органическую фазу высушивают над Na_2SO_4 и упаривают досуха. Полученную смесь соединений 4 и 5 растворяют в 10 мл диоксана и добавляют 0.26 мл (1.5 ммоль) раствора 33% NH_4Br в уксусной кислоте. Смесь выдерживают в течение 10 мин при комнатной температуре, добавляют 100 мл CH_2Cl_2 , промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (2 × 35 мл), водой (2 × 30 мл) и насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушивают над Na_2SO_4 и упаривают досуха. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 – MeOH , 10:1), собирая окрашенные фракции с R_f 0.3.

(2*Z*)-2-(4-Метоксибензилиден)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-3,8(2*H*,5*H*)-дион (5а). Выход 150 мг (55%), желтый порошок, т. пл. >275 °С (с разл.). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 399 (4.30). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.52 (2H, уш. т, $^3J = 6.9$, CH_2NH); 3.70 (2H, т, $^3J = 6.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.85 (3H, с, OCH_3); 7.07 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-3,5 Ar); 7.19 (1H, с, = CHAr); 8.27 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-2,6 Ar); 8.77 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.2; 38.8; 55.5; 114.6; 126.4; 131.5; 135.0; 137.1; 150.6; 156.8; 161.9; 168.2. Найдено, *m/z*: 272.1040 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 272.1035.

(2*Z*)-2-(3,4-Диметоксибензилиден)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-3,8(2*H*,5*H*)-дион (5b). Выход 210 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 262–270 °С (с разл.). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 411 (4.41). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.51 (2H, уш. т, $^3J = 6.6$, CH_2NH); 3.70 (2H, т, $^3J = 6.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.85 (3H, с, OCH_3); 7.10 (1H, д, $^3J = 8.4$, Н-5 Ar); 7.30 (1H, с, = CHAr); 7.90 (1H, д, $^3J = 8.5$, Н-6 Ar); 8.02 (1H, с, Н-2 Ar); 8.77 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.2; 38.7; 55.6; 55.7; 111.8; 115.6; 126.5; 127.9;

131.8; 137.2; 148.7; 150.5; 152.0; 156.8; 168.1. Найдено, m/z : 302.1148 [M+H]⁺. C₁₅H₁₅N₃O₄. Вычислено, m/z : 302.1141.

(2Z)-2-(4-Фторбензилиден)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-3,8(2H,5H)-дион (5c). Выход 145 мг (56%), желтый порошок, т. пл. 247–250 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 382 (4.20). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.53 (2H, уш. т., ³ J = 6.9, CH₂NH); 3.71 (2H, т., ³ J = 6.4, CH₂CH₂NH); 7.36 (2H, уш. т., ³ J = 8.8, H-3,5 Ar); 7.38 (1H, с, =CHAr); 8.37 (2H, д. д., ³ J = 8.8, ⁴ J_{HF} = 5.9, H-2,6 Ar); 8.82 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 37.2; 38.7; 116.1 (д., ² J_{CF} = 22.1, C-3,5 Ar); 129.9; 130.3; 135.2 (д., ³ J_{CF} = 8.7, C-2,6 Ar); 138.8; 152.1; 156.7; 163.5 (д., ¹ J_{CF} = 251.9, C-4 Ar); 168.3. Найдено, m/z : 260.0845 [M+H]⁺. C₁₃H₁₀FN₃O₂. Вычислено, m/z : 260.0835.

(2Z)-2-[4-Изопропилбензилиден]-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-3,8(2H,5H)-дион (5d). Выход 110 мг (39%), желтый порошок, т. пл. 235–238 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 388 (4.23). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (6H, д., ³ J = 6.9, CH(CH₃)₂); 2.94 (1H, септет, ³ J = 6.9, CH(CH₃)₂); 3.52 (2H, уш. т., ³ J = 6.6, CH₂NH); 3.71 (2H, т., ³ J = 5.9, CH₂CH₂NH); 7.32 (1H, с, =CHAr); 7.39 (2H, д., ³ J = 8.1, H-3,5 Ar); 8.20 (2H, д., ³ J = 8.1, H-2,6 Ar); 8.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.5; 33.5; 37.2; 38.7; 126.9; 131.3; 131.4; 133.0; 138.5; 151.5; 152.3; 156.8; 168.3. Найдено, m/z : 284.1410 [M+H]⁺. C₁₆H₁₇N₃O₂. Вычислено, m/z : 284.1399.

(2Z)-2-[4-(Диэтиламино)бензилиден]-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-3,8(2H,5H)-дион (5e). Выход 215 мг (69%), красный порошок, т. пл. >275 °С (с разл.) УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 476 (4.57). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (6H, т., ³ J = 7.0, NCH₂CH₃); 3.45 (4H, кв., ³ J = 7.0, NCH₂CH₃); 3.50 (2H, уш. т., ³ J = 5.5, CH₂NH); 3.69 (2H, уш. т., ³ J = 5.5, CH₂CH₂NH); 6.76 (2H, д., ³ J = 8.9, H-3,5 Ar); 7.21 (1H, с, =CHAr); 8.14 (2H, уш. д., ³ J = 7.2, H-2,6 Ar); 8.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.5; 37.1; 38.9; 44.0; 111.4; 120.5; 133.2; 133.9; 135.7; 147.4; 150.1; 157.1; 167.6. Найдено, m/z : 313.1672 [M+H]⁺. C₁₇H₂₀N₄O₂. Вычислено, m/z : 313.1665.

трет-Бутил-(2Z)-2-[4-(диэтиламино)бензилиден]-3,8-диоксо-2,5,6,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(3H)-карбоксилат (4e). К раствору 400 мг (1 ммоль) производного **2e** в 20 мл диоксана добавляют 2 мл воды и 0.33 г (3 ммоль) SeO₂. Смесь кипятят в течение 30 мин и упаривают на ротормном испарителе. Полученный остаток растворяют в 75 мл EtOAc, промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 35 мл), 35 мл воды и 35 мл насыщенного раствора NaCl. Органическую фазу высушивают над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Полученную смесь соединений **4e** и **5e** разделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl₃–MeOH, градиент от 50:1 до 10:1), получают 90 мг (22%) соединения **4e** и 85 мг (27%) соединения **5e**.

Соединение 4e. Красный порошок, т. пл. >250 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (6H, т., ³ J = 7.0, NCH₂CH₃); 1.51 (9H, уш. с, C(CH₃)₃); 3.48 (4H, кв., ³ J = 7.0, NCH₂CH₃); 3.74 (2H, уш. т., ³ J = 5.3, CH₂NBoc); 4.05 (2H, уш. т., ³ J = 5.3, CH₂CH₂NBoc); 6.79 (2H, д., ³ J = 8.8, H-3,5 Ar); 7.27 (1H, с, =CHAr); 8.14–8.18 (2H, уш. с, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.5;

27.6; 36.9; 43.3; 44.0; 83.1; 111.6; 120.5; 134.1; 134.5; 136.1; 146.3; 150.5; 152.2; 155.1; 167.1. Найдено, m/z : 413.2195 [M+H]⁺. C₂₂H₂₈N₄O₄. Вычислено, m/z : 413.2189.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-189.2017.3.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИБХ, поддержанного Минобрнауки России, идентификатор соглашения RFMEFI62117X0018

Список литературы

- Lukinavičius, G.; Reymond, L.; D'Este, E.; Masharina, A.; Göttfert, F.; Ta, H.; Güther, A.; Fournier, M.; Rizzo, S.; Waldmann, H.; Blaukopf, C.; Sommer, C.; Gerlich, D. W.; Arndt, H.-D.; Hell, S. W.; Johnsson, K. *Nat. Methods* **2014**, *11*, 731.
- Szent-Gyorgyi, C.; Schmidt, B. F.; Schmidt, B. A.; Creeger, Y.; Fisher, G. W.; Zakel, K. L.; Adler, S.; Fitzpatrick, J. A. J.; Woolford, C. A.; Yan, Q.; Vasilev, K. V.; Berget, P. B.; Bruchez, M. P.; Jarvik, J. W.; Waggoner, A. *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 235.
- Schoen, I.; Ries, J.; Klotzsch, E.; Ewers, H.; Vogel, V. *Nano Lett.* **2011**, *11*, 4008.
- Plamont, M. A.; Billon-Denis, E.; Maurin, S.; Gauron, C.; Pimenta, F. M.; Specht, C. G.; Shi, J.; Quérard, J.; Pan, B.; Rossignol, J.; Moncoq, K.; Morellet, N.; Volovitch, M.; Lescop, E.; Chen, Y.; Triller, A.; Vrizz, S.; Le Saux, T.; Jullien, L.; Gautier, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2016**, *113*, 497.
- Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 223. [*Биоорганическая химия* **2013**, *39*, 255.]
- Ivashkin, P. E.; Yampolsky, I. V.; Lukyanov, K. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2009**, *35*, 652. [*Биоорганическая химия* **2009**, *35*, 726.]
- Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissova, A. O.; Shamir, J.; Kosenkov, D.; Slipchenko, L. V.; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V.; Solntsev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6025.
- Baleeva, N. S.; Tsarkova, A. S.; Baranov, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3043.
- Povarova, N. V.; Bozhanova, N. G.; Sarkisyan, K. S.; Gritcenko, R.; Baranov, M. S.; Yampolsky, I. V.; Lukyanov, K. A.; Mishin, A. S. *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 3036.
- Filonov, G. S.; Moon, J. D.; Svendsen, N.; Jaffrey, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16299.
- Paige, J. S.; Wu, K. Y.; Jaffrey, S. R. *Science* **2011**, *333*, 642.
- Baldrige, A.; Feng, S.; Chang, Y.-T.; Tolbert, L. M. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 214.
- Yampolsky, I. V.; Kislukhin, A. A.; Amatov, T. T.; Shcherbo, D.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 96.
- Yampolsky, I. V.; Remington, S. J.; Martynov, V. I.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Biochemistry* **2005**, *44*, 5788.
- Mlochowski, J.; Wójtowicz-Mlochowska, H. *Molecules* **2015**, *20*, 10205.
- Liu, Y.; Chen, H.; Hu, X.; Zhou, W.; Deng, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *20*, 4229.
- Foley, C.; Shaw, A.; Hulme, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4904.
- Belgacem, L.; Henin, J.; Massiot, G.; Vercauteren, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3573.
- Meena, S.; Singh, R.; Vishwakarma, R.; Aga, M. A.; Jain, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3715.
- Padala, A.; Mupparapu, N.; Singh, D.; Vishwakarma, R. A.; Ahmed, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *16*, 3577.
- Dong, S.; Solntsev, K. M.; Tolbert, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12038.
- Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 444. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 444.]
- Morales, S.; Guijarro, F. G.; Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.