

## Синтез производных алкалоида синоменина, содержащих пиримидиновый заместитель в цикле А

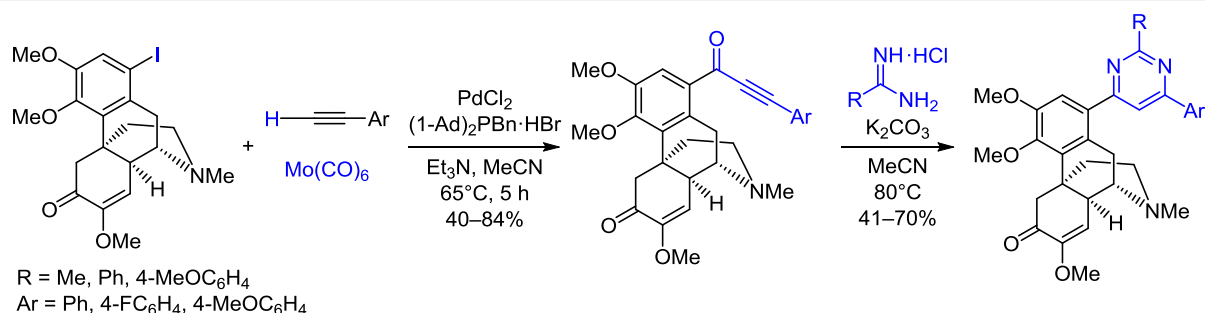
Анастасия О. Финке<sup>1</sup>, Виктор Г. Карцев<sup>2</sup>, Эльвира Э. Шульц<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup> InterBioScreen, а/я 219, Москва 119019, Россия; e-mail: screen@ibscreen.chg.ru

Поступило 10.05.2021

Принято после доработки 5.08.2021



Осуществлена модификация алкалоида 4-О-метилсиноменина введением пиримидиновых заместителей в положение С-1 остова. Для синтеза указанных гибридных молекул применялись два метода. Первый метод состоял из получения 4-О-метил-1-этилсиноменина и последовательности реакций кросс-сочетания с хлорангидридами бензойных кислот и циклоконденсации с амидинами. Второй метод включал катализируемое палладием карбонилирование–кросс-сочетание 1-иод-4-О-метилсиноменина с фенилацетиленом в присутствии Mo(CO)<sub>6</sub> в качестве источника СО в MeCN и последующую циклоконденсацию алкинилкетона с амидинами. Реакция карбонилирования–кросс-сочетания протекала селективно в присутствии каталитической системы PdCl<sub>2</sub>/(1-Ad)<sub>2</sub>PBn.

**Ключевые слова:** алкалоиды, алкины, амидины, пиримидины, синоменин, карбонилирование–кросс-сочетание.

Алкалоид синоменин, оптический антипод морфинанового алкалоида кодеина, отличающийся отсутствием С-4,5-кислородного мостика и обратной стереохимией цикла D, впервые выделен в 1920 г. из восточноазиатского растения *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. var. *cinereum* Rehd. et Wils.<sup>1</sup> Синоменин не обнаруживает анальгетического действия, характерного для соединений морфинанового ряда, но обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью и используется в официальной китайской медицине для лечения ревматоидных артритов.<sup>2</sup> Терапия синоменином приводит к выраженному снижению тяжести воспалительных реакций и уменьшению нежелательных эффектов в пищеварительной системе, по сравнению с использованием нестероидных противовоспалительных средств.<sup>2</sup>

Действие синоменина связывают с его способностью к подавлению экспрессии генов ИЛ-1β, ИЛ-8,<sup>3a</sup> избирательному ингибированию циклооксигеназы СОХ-2<sup>3b</sup> и

ингибированию выработки активированных макрофагов, характеризующихся активным синтезом провоспалительных цитокинов.<sup>3c-e</sup> Недавно установлено, что синоменин снимает воспаление ганглиев задних корешков спинного мозга, подавляя невропатическую боль через сигнальный путь p38 MAPK/CREB.<sup>4</sup> Несмотря на многообещающие биологические свойства синоменина,<sup>1,3</sup> известны неблагоприятные клинические эффекты его применения, в том числе относительно короткий период полураспада, необходимость использования больших доз<sup>5</sup> и, соответственно, развитие повышенной восприимчивости и лекарственной аллергии.<sup>1,5</sup> Показано, что структурные модификации синоменина увеличивают его противовоспалительный эффект и селективность действия, в связи с чем интерес представляет изучение его направленных превращений. Результаты изучения трансформаций синоменина и активность полученных производных обсуждаются в обзорах.<sup>6,7</sup>

Ароматический цикл А синоменина представляет большие возможности для его модификации. Было показано, что введение дополнительных заместителей в положение С-1 цикла А синоменина значительно влияет на противовоспалительную активность.<sup>8</sup> Известно, что свободная гидроксильная группа в положении С-4 цикла А легко окисляется кислородом воздуха и может быть основной причиной повышенной восприимчивости и развития аллергических реакций.<sup>9a</sup> Синтезируются группы простых и сложных эфиров синоменина, среди которых найдены соединения, эффективно ингибирующие активацию фактора NF-κB, индуцированную липополисахаридами.<sup>9b</sup> Получены гомодимеры по положению С-4 в качестве ингибиторов продукции NO.<sup>10</sup> Синтезированы перспективные производные, замещенные по положениям С-1 и С-4 синоменина,<sup>11</sup> ингибирующие экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6. Изучение соединений, содержащих изоксазолиновые заместители в положении С-1, показало, что их противовоспалительный эффект связан со значительным ингибированием продукции фактора некроза опухоли α (ФНОα).<sup>11a</sup> Как видно, модификация синоменина с введением гетероциклических заместителей в положение С-1 представляет значительные перспективы.

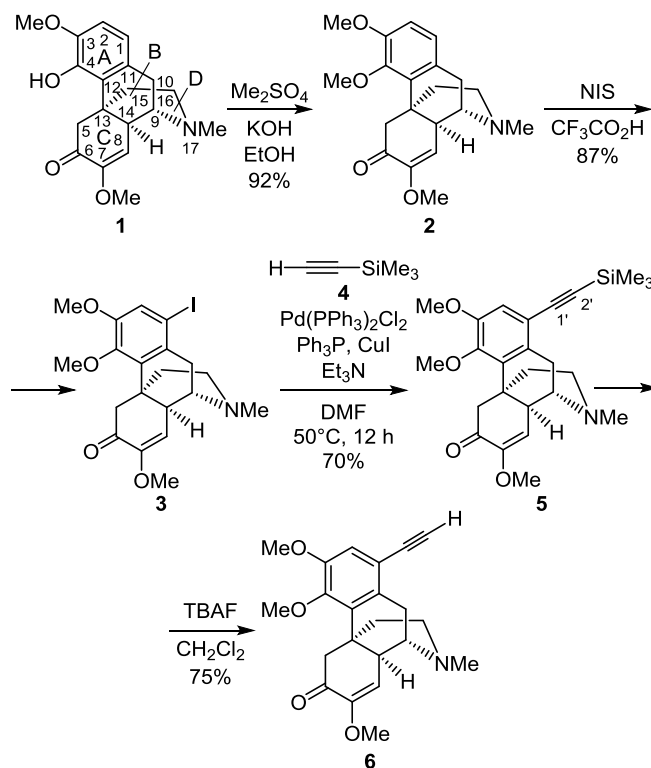
В настоящей работе мы исследовали возможность получения производных 4-*O*-метилсиноменина (**2**), содержащих пиримидиновый заместитель в положении С-1.

Арилзамещенные пиримидины рассматриваются в качестве важных фармакофорных фрагментов, проявляющих различную биологическую активность, в частности противовоспалительное действие.<sup>12</sup> Противовоспалительные свойства пиримидинов связаны с их ингибирующей активностью в отношении некоторых жизненно важных медиаторов воспаления, а именно простагландина E<sub>2</sub>,<sup>12b</sup> ФНОα, лейкотриенов,<sup>12c</sup> индуцибельной NO-синтазы (iNOS),<sup>12b</sup> некоторых интерлейкинов,<sup>12d</sup> а также циклооксигеназы COX-2.<sup>12e</sup>

Удобным синтетическим подходом к получению функционализированных пиримидинов является конденсация амидинов с α,β-ацетиленовыми кетонами.<sup>13</sup> Нами исследовано два подхода к получению α,β-ацетиленовых кетонов на основе синоменина. В качестве исходного соединения использовали 4-*O*-метилсиноменин (**2**), который получали из синоменина (**1**) метилированием с помощью диметилсульфата (схема 1). Мы нашли, что иодирование соединения **2** *N*-иодсукцинимидом (NIS) в трифторуксусной кислоте по литературной методике<sup>14</sup> протекает селективно по положению С-1 с образованием 1-иод-4-*O*-метилсиноменина (**3**) (выход 87% после колоночной хроматографии). Следует отметить, что иодирование синоменина (**1**) *N*-иодсукцинимидом в хлороформе приводит к 1-иодсиноменину с умеренным выходом 55%.<sup>15</sup>

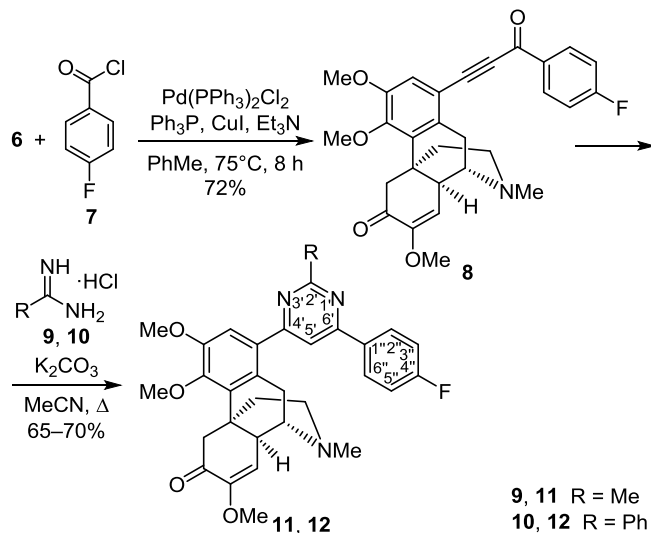
Реакцией Соногаширы соединения **3** с триметилсилилацетиленом (**4**) получили продукт кросс-сочетания **5**, десилилирование которого под действием TBAF привело к 1-этинилпроизводному 4-*O*-метилсиноменина **6**.

Схема 1. Синтез 4-*O*-метил-1-этинилсиноменина (**6**)



Первый метод получения алкинилкетонов на основе синоменина включал реакцию кросс-сочетания алкина **6** с хлорангидридом 4-фторбензойной кислоты (**7**) (2 экв.). Реакцию проводили в PhMe в присутствии каталитической системы Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 моль. %), Ph<sub>3</sub>P (6 моль. %), CuI (6 моль. %) и основания Et<sub>3</sub>N (3 экв.) при нагревании (75°C, баня) в течение 8 ч, как описано нами ранее для других арилиодидов<sup>16</sup> (контроль методом ТСХ). В результате реакции после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле выделили 1,3-дизамещенный ацетиленовый кетон **8** (выход 72%, схема 2). Конденсации алкинона **8** с

Схема 2. Синтез 4-*O*-метил-1-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил]синоменина (**8**) и его реакции с амидинами **9**, **10**



**9**, **11** R = Me  
**10**, **12** R = Ph

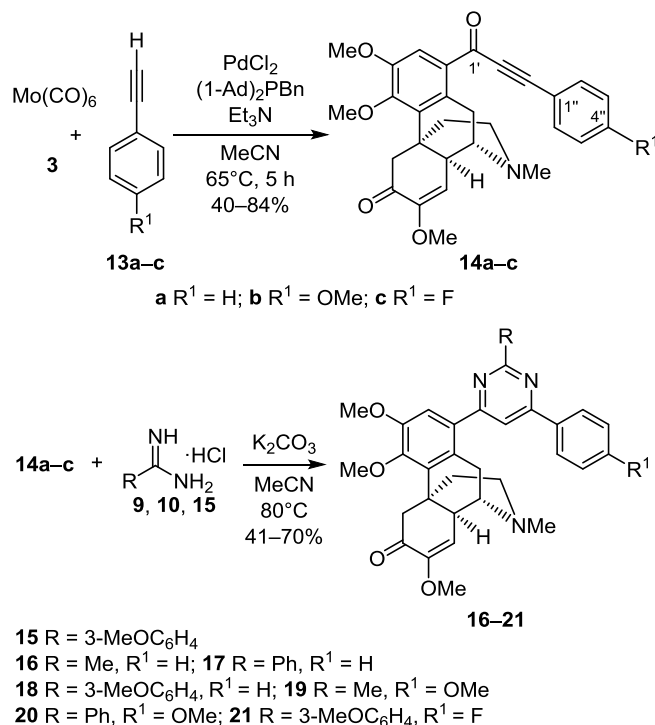
гидрохлоридом ацетамида (9) или гидрохлоридом бензамида (10) протекали при кипячении в MeCN в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и приводили к образованию целевых пиримидинов 11, 12 с выходами 65 и 70% соответственно.

Низкая стабильность функционализированных хлорангидридов бензойных кислот и их ограниченная функциональная толерантность является основной проблемой использования этой методики синтеза α,β-алкинилкетон. <sup>17,18</sup> Кобаяши <sup>19</sup> и Беллер <sup>20</sup> показали, что катализируемое соединениями палладия карбонилирование–кросс-сочетание (реакция арилгалогенидов с алкинами в присутствии монооксида углерода) представляет альтернативную и эффективную методику получения α,β-ацетиленовых кетон.

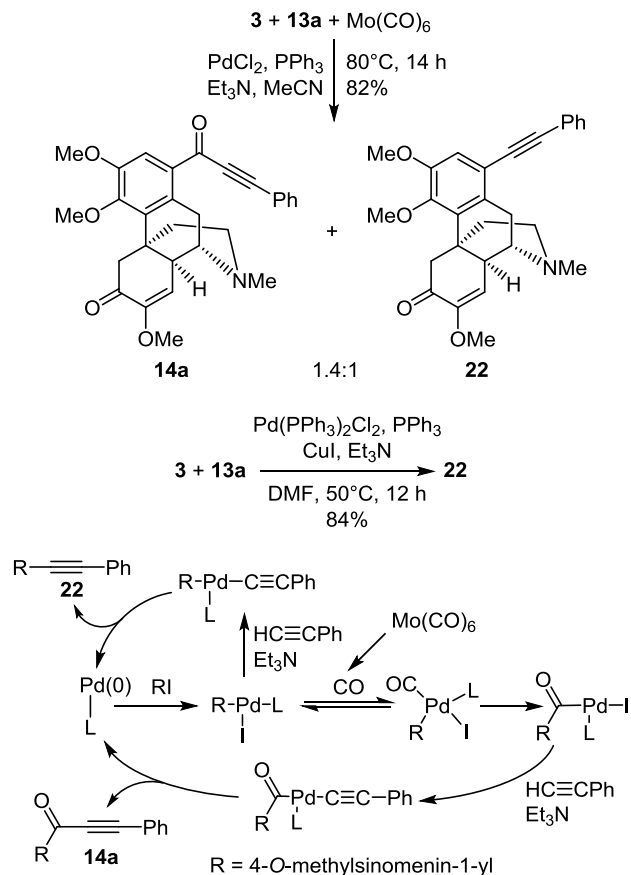
Мы изучили взаимодействие 1-иод-4-*O*-метилсиноменина (3) с арилацетиленами 13а–с в присутствии монооксида углерода (CO) (в качестве одноуглеродного компонента реакции) в условиях палладиевого катализа. Во избежание использования газообразного CO в лабораторной практике, предложено использовать соединения различного строения, позволяющие генерировать CO *in situ*.<sup>21</sup> В нашей работе мы применили универсальный источник CO – гексакарбонил молибдена.<sup>21а</sup> В качестве каталитической системы в этой трехкомпонентной реакции CO с 1-иод-4-*O*-метилсиноменином (3) и арилацетиленами 13а–с мы использовали PdCl<sub>2</sub> в качестве источника палладия и практичный лиганд Беллера ди(1-адамантил)бензилфосфин (1-Ad)<sub>2</sub>PBn.<sup>20</sup> Реакция протекала в MeCN за 5 ч при температуре 65°C (контроль методом ТСХ) и приводила к соответствующим алкинилкетонам 14а–с, выделенным с выходами 40–84% (схема 3). Как видно, указанный подход к синтезу 1-(пиримидин-4-ил)-4-*O*-метилсиноменинов включает одностадийный безмедный метод синтеза алкинилкетон 14, региоизомерных алкинилкетону 8. Следует отметить, что выход алкинилкетона существенно зависит от природы заместителей в арилацетилене 13. Значительное снижение выхода наблюдалось в реакции с 4-(фторфенил)ацетиленом (13с). Конденсация алкинилкетон 14а–с с гидрохлоридами ацетамида (9), бензамида (10) или 3-метоксибензамида (15) протекала при кипячении в MeCN в присутствии основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (контроль методом ТСХ) и приводила к образованию целевых пиримидинов 16–21 с выходами 41–70% (схема 3).

Характерно, что использование катализатора Беллера явилось оптимальным в реакции карбонилирования–кросс-сочетания. Так, реакция иодида 3 с фенилацетиленом (13а) в присутствии Mo(CO)<sub>6</sub> (1.2 экв.), каталитической системы PdCl<sub>2</sub> и PPh<sub>3</sub> (по 2 моль. %) и Et<sub>3</sub>N (3 экв.) привела к образованию двух продуктов: алкинилкетона 14а и 4-*O*-метил-1-(фенилэтинил)синоменина (22) в соотношении 1.4:1 (схема 4). Соединение 22 представляет собой продукт реакции Соногаширы иодида 3 с фенилацетиленом (13а). Превращение 1-иод-4-*O*-метилсиноменина (3) включает его окислительное присоединение к LPd(0) с образованием арилпалладие-

**Схема 3.** Синтез алкинилкетон синоменина 14а–с по реакции карбонилирования–кросс-сочетания и пиримидинов 16–21 на их основе



**Схема 4.** Синтез производных 1-иод-4-*O*-метилсиноменина (3) в реакциях карбонилирования–кросс-сочетания или кросс-сочетания



вого комплекса (схема 4). Далее следует стадия внедрения СО в результате которой происходит образование бензоилпалладиевого комплекса. Et<sub>3</sub>N обеспечивает восстановительное отщепление иода и присоединение фенилацетилида. Внедрение и миграция СО могут рассматриваться как обратимые стадии процесса (схема 4).

Состав и строение синтезированных соединений установлено на основе данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C синтезированных соединений содержат характерный набор сигналов синоменинового остова и соответствующего заместителя. Характерной особенностью ИК спектров соединений **5**, **6**, **8**, **14a–c**, **22** является наличие полосы валентных колебаний связи C≡C в области 2146–2204 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных пиримидиновых производных синоменина **11**, **12**, **16–21** присутствует синглетный сигнал единственного протона этого гетероциклического заместителя Н-5' в области 7.38–7.60 м. д. Сигнал соответствующего атома углерода С-5' в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C резонирует в области 112.6–112.9 м. д. Расположение вновь вводимых заместителей в положении С-1 определено из анализа данных двумерной корреляционной спектроскопии через несколько связей (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС). Так, в спектре 1-иод-4-*O*-метилсиноменина (**3**) сигнал протона Н-2 (7.21 м. д.) проявляет дальнейшее взаимодействие с сигналами атомов углерода цикла А: С-4 (151.8 м. д.) и С-11 (131.8 м. д.). Отнесение сигналов атомов углерода С-2',4',6' пиримидинового цикла в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **11**, **12**, **16–21** сделано на основе спектров <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС. Так, в спектре соединения **20**, записанном в режиме НМВС, сигнал углеродного атома С-4' (168.3 м. д.) имеет кросс-пик с синглетным сигналом протона Н-2 (6.85 м. д.) синоменинового остова. Сигнал углеродного атома С-6' (164.0 м. д.) обнаруживает корреляции с сигналом протона Н-2'' или Н-6'' (8.24 м. д., дублет) ароматического заместителя в положении С-6 пиримидинового цикла. Сигнал атома С-2' (163.5 м. д.) коррелирует с сигналом протона Н-2''' или Н-6''' (8.58–8.65 м. д.) соответствующего фенильного заместителя.

Таким образом, предложены подходы к синтезу изомерных α,β-ацетиленовых кетонов 4-*O*-метилсиноменина, представляющие широкие возможности модификации структуры алкалоида. Циклоконденсацией новых алкинилкетонс с гидрохлоридами амидинов синтезированы производные, содержащие пиримидиновый заместитель и представляющие несомненный интерес для медицинской химии.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно, соединения **3**, **11**) и Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно, все остальные соединения). Спектры соединений записаны в растворе CDCl<sub>3</sub>, сигнал которого (δ<sub>C</sub> 77.0 м. д.) и

остаточный сигнал CHCl<sub>3</sub> (δ<sub>H</sub> 7.24 м. д.) использованы в качестве внутренних стандартов. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C определена по спектрам, записанным в стандартном режиме *J*-модуляции. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C сделаны с использованием различных методик корреляционной спектроскопии <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H (COSY) и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C (НМВС, HSQC) на прямых (<sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 160 Гц) и дальних КССВ с привлечением литературных данных для синоменина (**1**).<sup>22</sup> При описании спектров использована нумерация атомов остова, приведенная на изображении структуры **1**. Значения удельного вращения измерены на поляриметре PolAArg 3005. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS ThermoScientific (температура испарителя 200–250 °С, ионизация ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на термосистеме Mettler Toledo FP900. Элементный анализ соединения **2** выполнен на СНН-анализаторе модель 1106 фирмы Carlo Erba. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254 с использованием систем: CHCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 10:1. Проявление в парах иода и в УФ свете. Продукты реакций выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Acros (0.035–0.240 мм), элюенты CHCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 100:1→10:1.

Используемые в работе реагенты: *N*-иодсукцинимид, PPh<sub>3</sub>, CuI, TBAF, PdCl<sub>2</sub>, трифторуксусная кислота, триметилсилилацетилен (**4**), арилацетилены **13a–c**, амидины **9**, **10**, **15**, гексакарбонил молибдена, ди(1-адамантил)бензилфосфин, диметилсульфат, приобретены у фирмы Alfa Aesar или Sigma-Aldrich. Растворители (PhMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, MeCN, ДМФА) и Et<sub>3</sub>N очищены по стандартным методикам. Хлорангидрид 4-фторбензойной кислоты (**7**),<sup>23</sup> дихлоробис(трифенилфосфин)палладий<sup>24</sup> синтезированы по литературным методикам.

В работе использован синоменин (**1**), [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> –56° (с 0.23, CHCl<sub>3</sub>), т. пл. 165°C ([α]<sub>D</sub><sup>22</sup> –54° (с 0.22, CHCl<sub>3</sub>), т. пл. 164–166°C<sup>22</sup>).

**4-*O*-Метилсиноменин (2).** К охлажденному до 0°C раствору 1.0 г (3.0 ммоль) синоменина (**1**) в 10 мл EtOH добавляют 0.32 мл (3.3 ммоль) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин, затем в течение 15 мин прикапывают спиртовой раствор КОН (170 мг в 5 мл EtOH). Повышают температуру до комнатной, реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч (контроль методом ТСХ). EtOH отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 30 мл CHCl<sub>3</sub>, промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл). Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). Выход 900 мг (92%), желтый порошок, т. пл. 154.0°C (с разл.). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –36° (с 0.17, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.2 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.80–1.88 (2H, м, 15-CH<sub>2</sub>); 1.90–1.99 (1H, м, 16-CH<sub>2</sub>); 2.38 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.44–2.51 (2H, м, 5,16-CH<sub>2</sub>); 2.69 (1H, д. д., *J* = 17.9, *J* = 5.2, 10-CH<sub>2</sub>); 2.91–

3.00 (2H, м, 10-CH<sub>2</sub>, 14-CH); 3.11–3.14 (1H, м, 9-CH); 3.47 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.76 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.06 (1H, д,  $J = 15.9$ , 5-CH<sub>2</sub>); 5.47 (1H, д,  $J = 1.5$ , Н-8); 6.67 (1H, д,  $J = 8.5$ , Н-1); 6.70 (1H, д,  $J = 8.4$ , Н-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 24.3 (C-10); 37.0 (C-15); 40.7 (C-13); 42.5 (NCH<sub>3</sub>); 45.9 (C-14); 46.9 (C-16); 49.8 (C-5); 54.6 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.5 (3-OCH<sub>3</sub>); 56.3 (C-9); 60.2 (4-OCH<sub>3</sub>); 111.1 (C-1); 115.2 (C-8); 122.5 (C-2); 129.6 (C-12); 129.8 (C-11); 148.5 (C-3); 151.3 (C-4); 152.3 (C-7); 193.8 (C-6). Найдено, %: С 70.39; Н 7.25; N 4.19. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.95; Н 7.34; N 4.08.

**1-Иод-4-О-метилсиноменин (3).** К раствору 1.0 г (2.9 ммоль) 4-метилсиноменина (2) в 30 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании добавляют 650 мг (2.9 ммоль) *N*-иодсукцинимид. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ), затем выливают на лед и при перемешивании добавляют водный раствор аммиака до pH 10–11. Продукт реакции экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 мл), промывают H<sub>2</sub>O (3 × 15 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl<sub>3</sub>). Выход 1.2 г (87%), желтый порошок, т. пл. 60.9°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{23} + 26^\circ$  (с 0.17, CHCl<sub>3</sub>).  $R_f$  0.3 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 514 (C–I), 750, 835, 883 (C=C), 1045, 1078, 1106, 1147, 1201, 1218, 1249, 1280 (C–O эфир), 1577, 1627 (C=C Ar), 1691 (C=O), 2798, 2838 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.82–1.93 (3H, м, 15,16-CH<sub>2</sub>); 2.39 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.44–2.51 (2H, м, 10,16-CH<sub>2</sub>); 2.51 (1H, д,  $J = 15.8$ , 5-CH<sub>2</sub>); 2.84 (1H, д,  $J = 18.4$ , 10-CH<sub>2</sub>); 2.91–2.94 (1H, м, 14-CH<sub>2</sub>); 3.15–3.19 (1H, м, 9-CH); 3.47 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.75 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.02 (1H, д,  $J = 15.8$ , 5-CH<sub>2</sub>); 5.42 (1H, д,  $J = 1.9$ , Н-8); 7.22 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 32.2 (C-10); 36.8 (C-15); 41.6 (C-13); 42.7 (CH<sub>3</sub>N); 46.0 (C-14); 46.8 (C-16); 49.7 (C-5); 54.8 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.8 (3-OCH<sub>3</sub>); 57.0 (C-9); 60.5 (4-OCH<sub>3</sub>); 93.7 (C-1); 114.8 (C-8); 121.7 (C-2); 131.4 (C-12); 131.8 (C-11); 148.9 (C-3); 151.8 (C-4); 152.4 (C-7); 193.5 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 469 [M]<sup>+</sup> (84), 454 (64), 428 (44), 135 (55), 135 (37), 119 (36), 93 (35), 91 (72), 84 (62), 82 (100). Найдено,  $m/z$ : 469.0738 [M]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>INO<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 469.0745.

**4-О-Метил-1-(триметилсилилэтинил)синоменин (5).** К раствору 500 мг (1 ммоль) соединения 3 в 10 мл ДМФА в токе аргона при перемешивании последовательно добавляют 74.8 мг (0.1 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 27.9 мг (0.1 ммоль) Ph<sub>3</sub>P, 20.2 мг (0.1 ммоль) CuI, 0.23 мл (1.6 ммоль) триметилсилилацетилена (4) и 0.44 мл (3 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Реакционную смесь перемешивают в инертной атмосфере при нагревании (температура бани 50°C) в течение 12 ч, затем выливают на чашку Петри для свободного испарения на воздухе. Остаток растворяют в 40 мл CHCl<sub>3</sub> и промывают 15 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O (2 × 15 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>. Отфильтровывают осушитель, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют

на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 100:1). Выход 328 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 109.7°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{26} + 312^\circ$  (с 0.08, CHCl<sub>3</sub>).  $R_f$  0.2 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 759, 844, 991 (C=C), 1045, 1076, 1106 (C–O эфир), 1560, 1587, 1627 (C=C), 1695 (C=O), 2146 (C≡C), 2798, 2848 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 0.24 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); 1.77–1.96 (3H, м, 15,16-CH<sub>2</sub>); 2.40 (3H, с, CH<sub>3</sub>N); 2.44–2.52 (2H, м, 5,16-CH<sub>2</sub>); 2.56 (1H, д,  $J = 18.9$ ,  $J = 5.5$ , 10-CH<sub>2</sub>); 2.92–2.97 (1H, м, 14-CH); 3.11–3.22 (2H, м, 9-CH, 10-CH<sub>2</sub>); 3.48 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.76 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.88 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.02 (1H, д,  $J = 15.8$ , 5-CH<sub>2</sub>); 5.46 (1H, д,  $J = 1.5$ , Н-8); 6.85 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 0.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); 23.7 (C-10); 36.8 (C-15); 41.1 (C-13); 42.6 (CH<sub>3</sub>N); 45.9 (C-14); 46.7 (C-16); 49.9 (C-5); 54.8 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.6 (3-OCH<sub>3</sub>); 56.1 (C-9); 60.0 (4-OCH<sub>3</sub>); 98.7 (C-2); 103.6 (C-1); 114.7 (C-8); 115.2 (C-2); 116.1 (C-1); 130.1 (C-12); 133.2 (C-11); 149.4 (C-3); 150.9 (C-4); 152.4 (C-7); 193.7 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 439 [M]<sup>+</sup> (14), 207 (43), 82 (26), 57 (30), 46 (34), 45 (100), 44 (24), 43 (25), 41 (28). Найдено,  $m/z$ : 439.2170 [M]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Si. Вычислено,  $m/z$ : 439.2173.

**4-О-Метил-1-этинилсиноменин (6).** К раствору 300 мг (0.7 ммоль) соединения 5 в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при перемешивании добавляют 0.75 мл TBAF (1 М раствор в ТГФ, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Органический слой промывают 15 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем H<sub>2</sub>O (2 × 15 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>. Отфильтровывают осушитель, растворитель отгоняют при пониженном давлении, полученный остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 50:1). Выход 188 мг (75%), желтый порошок, т. пл. 152.9°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{25} + 120^\circ$  (с 0.17, CHCl<sub>3</sub>).  $R_f$  0.6 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 632, 659, 748, 757, 790, 850, 890, 977 (C=C), 1016, 1043, 1072, 1103 (C–O эфир), 1562, 1587, 1627 (C=C), 1691 (C=O), 2194 (C≡C), 2800, 2840 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 3278 (C≡C–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.80–1.96 (3H, м, 15,16-CH<sub>2</sub>); 2.40 (3H, с, CH<sub>3</sub>N); 2.45–2.53 (2H, м, 5,16-CH<sub>2</sub>); 2.62 (1H, д,  $J = 19.0$ ,  $J = 5.5$ , 10-CH<sub>2</sub>); 2.95–3.00 (1H, м, 14-CH); 3.16 (1H, д,  $J = 18.9$ , 10-CH<sub>2</sub>); 3.20–3.23 (1H, м, 9-CH); 3.29 (1H, с, Н-2); 3.46 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.75 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.88 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.02 (1H, д,  $J = 15.9$ , 5-CH<sub>2</sub>); 5.44 (1H, д,  $J = 2.0$ , Н-8); 6.88 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 23.8 (C-10); 36.7 (C-15); 41.0 (C-13); 42.6 (CH<sub>3</sub>N); 45.9 (C-14); 46.8 (C-16); 49.8 (C-5); 54.7 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.6 (3-OCH<sub>3</sub>); 56.0 (C-9); 60.5 (4-OCH<sub>3</sub>); 81.5 (C-2); 82.2 (C-1); 115.0 (C-1,8); 115.2 (C-2); 130.2 (C-12); 133.3 (C-11); 149.6 (C-3); 150.9 (C-4); 152.4 (C-7); 193.5 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 367 [M]<sup>+</sup> (79), 352 (100), 324 (14), 242 (15), 228 (24), 207 (15), 192 (28), 41 (20). Найдено,  $m/z$ : 367.1774 [M]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 367.1778.

**4-О-Метил-1-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил]синоменин (8).** К перемешиваемому раствору 0.13 мл (1.0 ммоль) соединения 7 в 15 мл PhMe в токе аргона последовательно добавляют 200 мг (0.5 ммоль) ацетилена 6, 19 мг (0.03 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 7 мг

(0.03 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$ , 5 мг (0.03 ммоль)  $\text{CuI}$  и 0.23 мл (1.6 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Реакционную смесь перемешивают в инертной атмосфере при нагревании (температура бани  $75^\circ\text{C}$ ) в течение 8 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 30 мл  $\text{CHCl}_3$ , образовавшийся раствор промывают 15 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , затем  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 15$  мл), органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 100:1). Выход 192 мг (72%), коричневый порошок, т. пл.  $91.5^\circ\text{C}$  (с разл.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +75^\circ$  (с 0.15,  $\text{CHCl}_3$ ).  $R_f$  0.2 ( $\text{CHCl}_3\text{--EtOH}$ , 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 700, 752, 850 (C=C), 1010, 1041, 1089, 1106 (C–O эфир), 1126, 1149, 1201, 1236, 1303, 1332 (C–F), 1506, 1596, 1635 (C=C), 1689 (C=O), 1739 (C=O), 2183 (C≡C), 2802, 2852 ( $\text{NCH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.85–2.02 (3H, м, 15,16- $\text{CH}_2$ ); 2.45 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 2.53 (1H, д,  $J = 15.9$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 2.55–2.60 (1H, м, 16- $\text{CH}_2$ ); 2.81 (1H, д, д,  $J = 18.9$ ,  $J = 5.7$ , 10- $\text{CH}_2$ ); 3.04–3.09 (1H, м, 14-CH); 3.25–3.33 (2H, м, 9-CH, 10- $\text{CH}_2$ ); 3.48 (3H, с, 7- $\text{OCH}_3$ ); 3.81 (3H, с, 3- $\text{OCH}_3$ ); 3.95 (3H, с, 4- $\text{OCH}_3$ ); 4.01 (1H, д,  $J = 15.7$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 5.46 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-8); 7.03 (1H, с, H-2); 7.18 (2H, т,  $J = 8.5$ , H-3",5"); 8.22 (2H, д, д,  $J = 8.5$ ,  $J = 3.5$ , H-2",6"). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.1 (C-10); 36.5 (C-15); 41.2 (C-13); 42.6 ( $\text{NCH}_3$ ); 45.7 (C-14); 46.9 (C-16); 49.8 (C-5); 54.9 (7- $\text{OCH}_3$ ); 55.9 (3- $\text{OCH}_3$ ); 56.0 (C-9); 60.9 (4- $\text{OCH}_3$ ); 91.6 (C-2'); 92.4 (C-1'); 112.8 (C-1); 114.6 (C-8); 115.9 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ , C-3",5"); 116.1 (C-2); 131.0 (C-12); 132.1 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 9.5$ , C-2",6"); 133.6 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 2.5$ , C-1"); 135.5 (C-11); 151.3 (C-3); 151.8 (C-4); 152.7 (C-7); 166.4 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 256.6$ , C-4"); 176.3 (C-3'); 193.3 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 489 [ $\text{M}]^+$  (2), 207 (100), 123 (83), 82 (76), 84 (50), 71 (46), 69 (45), 57 (64), 55 (49), 43 (46). Найдено,  $m/z$ : 489.1937 [ $\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FNO}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 489.1946.

**Реакция алкинилкетона 8 с гидрохлоридами амидинов 9, 10.** К раствору 150 мг (0.30 ммоль) алкинилкетона **8** в 10 мл  $\text{MeCN}$  последовательно добавляют 0.33 ммоль гидрохлорида амидина **9** или **10** и 0.90 ммоль  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 8 ч (в случае амидина **9**) или 16 ч (в случае амидина **10**) (контроль методом ТСХ). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 30 мл  $\text{CHCl}_3$  и 15 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяют, органический слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 15$  мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Отфильтровывают осушитель, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3\text{--EtOH}$ , 100:1). Получают соединения **11**, **12**.

**4-О-Метил-1-[2-метил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]синоменин (11).** Выход 105 мг (65%), желтый порошок, т. пл.  $94.1^\circ\text{C}$  (с разл.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +116^\circ$  (с 0.06,  $\text{CHCl}_3$ ).  $R_f$  0.1 ( $\text{CHCl}_3\text{--EtOH}$ , 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 752, 842, 971, 991 (C=C пиримидин), 1014, 1045, 1068, 1089, 1106 (C–O эфир), 1147, 1155, 1203, 1230, 1255, 1288 (C–F), 1510, 1527, 1575, 1600, 1629 (C=C пиримидин),

1691 (C=O), 2802, 2840 ( $\text{NCH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 3000 (пиримидин). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.87–1.93 (2H, м, 15- $\text{CH}_2$ ); 1.98–2.01 (1H, м, 16- $\text{CH}_2$ ); 2.33 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 2.50–2.59 (2H, м, 5,16- $\text{CH}_2$ ); 2.64 (1H, д, д,  $J = 18.7$ ,  $J = 5.2$ , 10- $\text{CH}_2$ ); 2.80 (3H, с, 2'- $\text{CH}_3$ ); 2.96–3.04 (2H, м, 10- $\text{CH}_2$ , 14-CH); 3.10–3.17 (1H, м, 9-CH); 3.51 (3H, с, 7- $\text{OCH}_3$ ); 3.80 (3H, с, 3- $\text{OCH}_3$ ); 3.93 (3H, с, 4- $\text{OCH}_3$ ); 4.12 (1H, д,  $J = 15.7$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 5.46 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-8); 6.76 (1H, с, H-2); 7.18 (2H, т,  $J = 8.6$ , H-3",5"); 7.41 (1H, с, H-5'); 8.09 (2H, д, д,  $J = 8.6$ ,  $J = 3.2$ , H-2",6"). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.7 (C-10); 26.4 (2'- $\text{CH}_3$ ); 36.8 (C-15); 41.2 (C-13); 42.5 ( $\text{NCH}_3$ ); 45.5 (C-14); 47.0 (C-16); 49.9 (C-5); 54.9 (7- $\text{OCH}_3$ ); 55.7 (3- $\text{OCH}_3$ ); 56.1 (C-9); 60.6 (4- $\text{OCH}_3$ ); 112.6 (C-5'); 113.4 (C-2); 115.0 (C-8); 116.0 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21.8$ , C-3",5"); 127.5 (C-1); 129.2 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ , C-2",6"); 130.7 (C-12); 132.5 (C-11); 133.1 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$ , C-1"); 149.5 (C-3); 151.4 (C-4); 152.5 (C-7); 163.3 (C-6'); 164.5 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 251.6$ , C-4"); 168.1 (C-2'); 168.3 (C-4'); 193.7 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 529 [ $\text{M}]^+$  (16), 471 (74), 411 (100), 413 (56), 409 (50), 304 (61), 302 (58), 224 (45), 195 (47), 152 (43). Найдено,  $m/z$ : 529.2367 [ $\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 529.2371.

**4-О-Метил-1-[2-фенил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]синоменин (12).** Выход 127 мг (70%), желтый порошок, т. пл.  $80.6^\circ\text{C}$  (с разл.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +75^\circ$  (с 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $R_f$  0.2 ( $\text{CHCl}_3\text{--EtOH}$ , 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 701, 752, 763, 842, 962 (C=C пиримидин), 1012, 1045, 1087, 1103 (C–O эфир), 1147, 1157, 1201, 1230, 1278 (C–F), 1510, 1521, 1567, 1600, 1629 (C=C пиримидин), 1691 (C=O), 2800, 2848 ( $\text{NCH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.91–2.01 (2H, м, 15- $\text{CH}_2$ ); 2.12 (1H, т, д,  $J = 11.7$ ,  $J = 3.7$ , 16- $\text{CH}_2$ ); 2.36 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 2.56 (1H, д,  $J = 15.7$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 2.59–2.63 (1H, м, 16- $\text{CH}_2$ ); 2.79 (1H, д, д,  $J = 18.6$ ,  $J = 5.3$ , 10- $\text{CH}_2$ ); 2.99–3.04 (1H, м, 14-CH); 3.12–3.16 (1H, м, 9-CH); 3.18 (1H, д,  $J = 18.7$ , 10- $\text{CH}_2$ ); 3.55 (3H, с, 7- $\text{OCH}_3$ ); 3.83 (3H, с, 3- $\text{OCH}_3$ ); 3.97 (3H, с, 4- $\text{OCH}_3$ ); 4.12 (1H, д,  $J = 15.7$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 5.50 (1H, д,  $J = 1.8$ , H-8); 6.84 (1H, с, H-2); 7.23 (2H, т,  $J = 8.6$ , H-3",5"); 7.47–7.51 (3H, м, H-3""–5"); 7.55 (1H, с, H-5'); 8.27 (2H, д, д,  $J = 8.6$ ,  $J = 3.5$ , H-2",6"); 8.58–8.62 (2H, м, H-2""–6"). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.6 (10- $\text{CH}_2$ ); 36.8 (15- $\text{CH}_2$ ); 41.3 (C-13); 42.6 ( $\text{NCH}_3$ ); 45.7 (C-14); 47.2 (C-16); 49.9 (C-5); 54.8 (7- $\text{OCH}_3$ ); 55.8 (3- $\text{OCH}_3$ ); 56.2 (C-9); 60.6 (4- $\text{OCH}_3$ ); 112.8 (C-5'); 113.8 (C-2); 115.2 (C-8); 116.0 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21.7$ , C-3",5"); 127.2 (C-1); 128.2 (C-3""–5"); 128.4 (C-2""–6"); 129.2 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8.7$ , C-2",6"); 130.8 (C-4"); 130.8 (C-12); 132.6 (C-11); 133.2 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$ , C-1"); 137.8 (C-1"); 149.5 (C-3), 151.3 (C-4); 152.5 (C-7); 163.4 (C-2'(6')); 163.7 (C-6'(2')); 164.5 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 251.7$ , C-4"); 168.7 (C-4'); 193.8 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 591 [ $\text{M}]^+$  (26), 534 (46), 533 (100), 59 (23), 58 (24), 44 (24), 43 (22), 42 (25). Найдено,  $m/z$ : 591.2523 [ $\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 591.2528.

**Синтез алкинилкетонов ряда 1-(3-арил-1-оксопроп-2-ин-1-ил)-4-О-метилсиноменина 14а–с** (общая методика). К раствору 200 мг (0.4 ммоль) соединения **3** в 10 мл  $\text{MeCN}$  в токе аргона последовательно добавляют 4 мг (0.02 ммоль)  $\text{PdCl}_2$ , 8 мг (0.02 ммоль)  $(1\text{-Ad})_2\text{Pb}$ , 160 мг (0.6 ммоль)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , 0.6 ммоль терминального

ацетилену **13a–с** и 0.17 мл (1.2 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Реакционную смесь нагревают в инертной атмосфере при 65°C в течение 5 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 30 мл CHCl<sub>3</sub>, образовавшийся раствор промывают 15 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем H<sub>2</sub>O (2 × 15 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 100:1).

**4-О-Метил-1-(1-оксо-3-фенилпроп-2-ин-1-ил)синоменин (14a).** Выход 169 мг (84%), коричневый порошок, т. пл. 89.9°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{25} +26^\circ$  (с 0.2, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.2 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 690, 757, 956 (C=C), 1043, 1076, 1126 (C–O эфир), 1554, 1591, 1631 (C=C), 1691 (C=O), 2194 (C≡C), 2798, 2848 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.91–2.08 (3H, м, 15,16-CH<sub>2</sub>); 2.45 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.56 (1H, д, J = 15.6, 5-CH<sub>2</sub>); 2.61–2.70 (1H, м, 16-CH<sub>2</sub>); 3.07–3.21 (2H, м, 10-CH<sub>2</sub>, 14-CH); 3.30–3.38 (1H, м, 9-CH); 3.43–3.49 (1H, м, 10-CH<sub>2</sub>); 3.48 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.89 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 4.00 (1H, д, J = 15.7, 5-CH<sub>2</sub>); 4.01 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 5.46 (1H, д, J = 1.0, H-8); 7.37–7.41 (2H, м, H-3",5"); 7.43–7.48 (1H, м, H-4"); 7.58–7.63 (2H, м, H-2",6"); 7.88 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 23.6 (C-10); 36.0 (C-15); 41.0 (C-13); 42.4 (NCH<sub>3</sub>); 45.0 (C-14); 47.0 (C-16); 49.9 (C-5); 54.9 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.6 (3-OCH<sub>3</sub>); 56.1 (C-9); 60.8 (4-OCH<sub>3</sub>); 88.3 (C-3'); 91.8 (C-2'); 114.4 (C-8); 117.5 (C-2); 120.1 (C-1"); 128.7 (C-3",5"); 128.8 (C-12); 130.7 (C-4"); 132.8 (C-2",6"); 130.9 (C-11); 134.6 (C-1); 150.5 (C-3); 152.4 (C-4); 153.1 (C-7); 178.5 (C-1'); 193.3 (C-6). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 471 [M]<sup>+</sup> (100), 457 (18), 456 (65), 443 (19), 428 (19), 192 (22), 135 (42), 129 (26), 30 (20). Найдено, m/z: 471.2034 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, m/z: 471.2040.

**4-О-Метил-1-[3-(4-метоксифенил)-1-оксопроп-2-ин-1-ил]синоменин (14b).** Выход 162 мг (76%), коричневый порошок, т. пл. 85.9°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{26} +8^\circ$  (с 0.05, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.1 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 750, 833, 890, 958 (C=C), 1041, 1076, 1124 (C–O эфир), 1510, 1554, 1600, 1629 (C=C), 1691 (C=O), 2186 (C≡C), 2798, 2836 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.90–1.95 (3H, м, 15,16-CH<sub>2</sub>); 2.39 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.50–2.56 (2H, м, 5,16-CH<sub>2</sub>); 3.07–3.21 (2H, м, 10-CH<sub>2</sub>, 14-CH); 3.22–3.28 (1H, м, 9-CH); 3.42 (1H, д, J = 19.9, 10-CH<sub>2</sub>); 3.46 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.83 (3H, с, 4"-OCH<sub>3</sub>); 3.89 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.98–4.04 (4H, м, 5-CH<sub>2</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>); 5.47 (1H, д, J = 1.5, H-8); 6.80 (2H, д, J = 8.9, H-3",5"); 7.55 (2H, д, J = 8.7, H-2",6"); 7.84 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 23.5 (C-10); 36.4 (C-15); 41.2 (C-13); 42.6 (NCH<sub>3</sub>); 45.5 (C-14); 46.9 (C-16); 49.9 (C-5); 54.8 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.4 (3-OCH<sub>3</sub>); 55.6 (4"-OCH<sub>3</sub>); 55.8 (C-9); 60.8 (4-OCH<sub>3</sub>); 88.4 (C-3'); 92.7 (C-2'); 111.9 (C-1'); 114.4 (C-3",5"); 115.1 (C-8); 117.1 (C-2); 129.0 (C-12); 131.1 (C-11); 134.6 (C-1); 134.8 (C-2",6"); 150.3 (C-3); 152.4 (C-4); 152.9 (C-7); 161.5 (C-4"); 178.8 (C-1'); 193.6 (C-6). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 501 [M]<sup>+</sup> (33), 486 (21), 473 (15), 408 (47), 135 (100), 93 (22), 57 (16), 55 (15), 43 (26), 40 (14). Найдено, m/z: 501.2150 [M]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено, m/z: 501.2146.

**4-О-Метил-1-[1-оксо-3-(4-фторфенил)проп-2-ин-1-ил]синоменин (14c).** Выход 83 мг (40%), коричневый

порошок, т. пл. 137.4°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{25} +320^\circ$  (с 0.05, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.2 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 752, 794, 838, 890, 958 (C=C), 1043, 1076, 1126 (C–O эфир), 1155, 1201, 1224, 1286 (C–F), 1506, 1556, 1598, 1631 (C=C), 1693 (C=O), 2196 (C≡C), 2800, 2850 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.89–2.03 (3H, м, 15,16-CH<sub>2</sub>); 2.42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.55 (1H, д, J = 15.7, 5-CH<sub>2</sub>); 2.58–2.63 (1H, м, 16-CH<sub>2</sub>); 3.03–3.12 (2H, м, 10-CH<sub>2</sub>, 14-CH); 3.27–3.33 (1H, м, 9-CH); 3.42 (1H, д, J = 18.4, 10-CH<sub>2</sub>); 3.46 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>O); 3.88 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 4.00 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.01 (1H, д, J = 15.7, 5-CH<sub>2</sub>); 5.46 (1H, д, J = 1.8, H-8); 7.10 (2H, т, J = 8.8, H-3",5"); 7.60 (2H, д, д, J = 8.8, J = 3.5, H-2",6"); 7.83 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 23.6 (C-10); 36.0 (C-15); 41.1 (C-13); 42.5 (NCH<sub>3</sub>); 45.0 (C-14); 47.0 (C-16); 49.7 (C-5); 54.9 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.6 (3-OCH<sub>3</sub>); 56.0 (C-9); 60.9 (4-OCH<sub>3</sub>); 88.2 (C-3'); 90.7 (C-2'); 114.5 (C-8); 116.2 (д, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 22.4, C-3",5"); 117.4 (C-2); 128.7 (C-12); 131.0 (C-11); 134.3 (C-1); 134.3 (C-1"); 135.0 (д, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.8, C-2",6"); 150.5 (C-3); 152.4 (C-4); 153.1 (C-7); 163.8 (д, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 253.9, C-4"); 178.4 (C-1'); 193.3 (C-6). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 489 [M]<sup>+</sup> (100), 475 (19), 474 (57), 461 (30), 446 (26), 408 (21), 192 (23), 147 (18), 135 (34). Найдено, m/z: 489.1953 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>5</sub>. Вычислено, m/z: 489.1946.

**Взаимодействие алкинонов 14a–с с гидрохлоридами амидинов 9, 10, 15 (общая методика).** К раствору 150 мг (0.30 ммоль) алкинилкетона **14a–с** в 10 мл MeCN последовательно добавляют 0.33 ммоль гидрохлорида амидина **9, 10, 15** и 0.90 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 8–16 ч (контроль методом ТСХ). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 30 мл CHCl<sub>3</sub> и промывают 15 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем H<sub>2</sub>O (2 × 15 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>. Отфильтровывают осушитель, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 100:1). Получают соединения **16–21**.

**4-О-Метил-1-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)синоменин (16).** Выход 114 мг (70%), коричневый порошок, т. пл. 83.9°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{26} +62^\circ$  (с 0.13, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.1 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 698, 755, 846, 971, 989 (C=C пиримидин), 1043, 1068, 1087, 1106 (C–O эфир), 1527, 1571, 1627 (C=C пиримидин), 1691 (C=O), 2800, 2840 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.88–1.93 (2H, м, 15-CH<sub>2</sub>); 2.03–2.11 (1H, м, 16-CH<sub>2</sub>); 2.33 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.50–2.59 (2H, м, 5,16-CH<sub>2</sub>); 2.64 (1H, д, д, J = 18.7, J = 5.4, 10-CH<sub>2</sub>); 2.82 (3H, с, 2'-OCH<sub>3</sub>); 2.95–3.03 (2H, м, 10,14-CH<sub>2</sub>); 3.11–3.16 (1H, м, 9-CH); 3.52 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.80 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.93 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.12 (1H, д, J = 15.7, 5-CH<sub>2</sub>); 5.47 (1H, д, J = 1.7, H-8); 6.78 (1H, с, H-2); 7.45 (1H, с, H-5'); 7.49–7.54 (3H, м, H-3"-5"); 8.04–8.11 (2H, м, H-2",6"). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 22.8 (C-10); 26.4 (2'-OCH<sub>3</sub>); 37.0 (C-15); 41.3 (C-13); 42.6 (NCH<sub>3</sub>); 45.7 (C-14); 47.1 (C-16); 50.0 (C-5); 54.9 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.8 (3-OCH<sub>3</sub>); 56.3 (C-9); 60.6 (4-OCH<sub>3</sub>); 112.7 (C-5'); 113.9 (C-2); 115.1 (C-8); 127.2 (C-3",5"); 128.2 (C-1); 129.0 (C-2",6"); 130.7

(C-12); 130.8 (C-4''); 132.6 (C-11); 137.1 (C-1''); 149.6 (C-3); 151.5 (C-4); 152.6 (C-7); 164.4 (C-6'); 168.2 (C-2'); 168.2 (C-4'); 193.7 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 511  $[M]^+$  (21), 453 (100), 443 (21), 428 (16), 84 (10), 82 (15), 42 (12). Найдено,  $m/z$ : 511.2463  $[M]^+$ .  $C_{31}H_{33}N_3O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 511.2466.

**1-(2,6-Дифенилпиримидин-4-ил)-4-О-метилсиноменин (17).** Выход 120 мг (66%), коричневый порошок, т. пл. 76.6°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{26} +73^\circ$  (с 0.22,  $CHCl_3$ ).  $R_f$  0.2 ( $CHCl_3$ –EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 630, 692, 701, 759, 836, 852, 890, 962 (C=C пиримидин), 1043, 1076, 1106, 1130 (C–O эфир), 1521, 1563, 1589, 1627 (C=C пиримидин), 1691 (C=O), 2800, 2838 ( $NCH_3$ ,  $OCH_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.88–2.04 (2H, м, 15- $CH_2$ ); 2.12 (1H, т. д.,  $J = 11.5$ ,  $J = 3.4$ , 16- $CH_2$ ); 2.36 (3H, с,  $NCH_3$ ); 2.53–2.61 (2H, м, 5,16- $CH_2$ ); 2.79 (1H, д. д.,  $J = 18.7$ ,  $J = 5.4$ , 10- $CH_2$ ); 2.98–3.04 (1H, м, 14- $CH_2$ ); 3.12–3.15 (1H, м, 9-CH); 3.18 (1H, д.,  $J = 18.7$ , 10- $CH_2$ ); 3.55 (3H, с, 7- $OCH_3$ ); 3.83 (3H, с, 3- $OCH_3$ ); 3.97 (3H, с, 4- $OCH_3$ ); 4.13 (1H, д.,  $J = 15.6$ , 5- $CH_2$ ); 5.50 (1H, д.,  $J = 1.3$ , H-8); 6.86 (1H, с, H-2); 7.47–7.52 (3H, м, H-3''–5''); 7.53–7.57 (3H, м, H-3''–5''); 7.60 (1H, с, H-5'); 8.24–8.29 (2H, м, H-2'',6''); 8.60–8.65 (2H, м, H-2'',6''). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.6 (C-10); 36.9 (C-15); 41.2 (C-13); 42.6 ( $NCH_3$ ); 45.7 (C-14); 47.1 (C-16); 49.9 (C-5); 54.8 (7- $OCH_3$ ); 55.8 (3- $OCH_3$ ); 56.1 (C-9); 60.5 (4- $OCH_3$ ); 112.8 (C-5'); 114.2 (C-2); 115.2 (C-8); 127.2 (C-3'',5''); 128.2 (C-1); 128.3 (C-3''',5'''); 128.4 (C-2'',6''); 128.9 (C-2'',6''); 130.7 (C-12,4''); 130.9 (C-4''); 132.7 (C-11); 137.0 (C-1''); 137.8 (C-1''); 149.4 (C-3); 151.3 (C-4); 152.4 (C-7); 163.7 (C-2'); 164.5 (C-6'); 168.6 (C-4'); 193.8 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 573  $[M]^+$  (21), 517 (12), 516 (41), 515 (100), 444 (11), 443 (34), 428 (25), 192 (12), 135 (15), 77 (9). Найдено,  $m/z$ : 573.2617  $[M]^+$ .  $C_{36}H_{35}N_3O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 573.2622.

**4-О-Метил-1-[2-(3-метоксифенил)-6-фенилпиримидин-4-ил]синоменин (18).** Выход 106 мг (55%), коричневый порошок, т. пл. 123.7°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{26} +71^\circ$  (с 0.23,  $CHCl_3$ ).  $R_f$  0.1 ( $CHCl_3$ –EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 692, 759, 771, 788, 850, 879, 966 (C=C пиримидин), 1043, 1076, 1089, 1106 (C–O эфир), 1521, 1565, 1629 (C=C пиримидин), 1691 (C=O), 2800, 2836 ( $NCH_3$ ,  $OCH_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.91–2.00 (2H, м, 15- $CH_2$ ); 2.11 (1H, т. д.,  $J = 11.5$ ,  $J = 3.5$ , 16- $CH_2$ ); 2.36 (3H, с,  $NCH_3$ ); 2.54–2.62 (2H, м, 5,16- $CH_2$ ); 2.80 (1H, д. д.,  $J = 18.7$ ,  $J = 5.4$ , 10- $CH_2$ ); 2.98–3.03 (1H, м, 14-CH); 3.11–3.21 (2H, м, 9-CH, 10- $CH_2$ ); 3.55 (3H, с, 7- $OCH_3$ ); 3.83 (3H, с, 3- $OCH_3$ ); 3.89 (3H, с, 3''- $OCH_3$ ); 3.97 (3H, с, 4- $OCH_3$ ); 4.12 (1H, д.,  $J = 15.6$ , 5- $CH_2$ ); 5.50 (1H, д.,  $J = 1.5$ , H-8); 6.85 (1H, с, H-2); 7.05 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.7$ , H-4''); 7.40 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.9$ , H-5''); 7.52–7.57 (3H, м, H-3''–5''), 7.60 (1H, с, H-5'), 8.15 (1H, д. д.,  $J = 2.7$ ,  $J = 1.8$ , H-2''); 8.22 (1H, д. д.,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.8$ , H-6''); 8.24–8.28 (2H, м, H-2'',6''). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.6 (C-10); 36.9 (C-15); 41.3 (C-13); 42.7 ( $NCH_3$ ); 45.7 (C-14); 47.2 (C-16); 49.9 (C-5); 54.9 (7- $OCH_3$ ); 55.4 (3- $OCH_3$ ); 55.8 (3''- $OCH_3$ ); 56.2 (C-9); 60.6 (4- $OCH_3$ ); 112.9 (C-5'); 113.6 (C-2); 114.4 (C-2''); 115.2 (C-8); 116.4 (C-4''); 120.8 (C-6''); 127.2 (C-3'',5''); 128.2 (C-1); 129.0

(C-2'',6''); 129.4 (C-5''); 130.8 (C-12); 131.0 (C-4''); 132.7 (C-11); 137.0 (C-1''); 139.4 (C-1''); 149.4 (C-3); 151.3 (C-4); 152.5 (C-7); 159.9 (C-3''); 163.5 (C-2',6'); 168.6 (C-4'); 193.9 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 603  $[M]^+$  (10), 546 (18), 545 (43), 473 (12), 443 (100), 429 (19), 428 (69), 192 (21), 134 (10). Найдено,  $m/z$ : 603.2725  $[M]^+$ .  $C_{37}H_{37}N_3O_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 603.2727.

**4-О-Метил-1-[2-метил-6-(4-метоксифенил)пиримидин-4-ил]синоменин (19).** Выход 99 мг (61%), коричневый порошок, т. пл. 117.7°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{26} +50^\circ$  (с 0.2,  $CHCl_3$ ).  $R_f$  0.1 ( $CHCl_3$ –EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 576, 590, 750, 759, 836, 971, 989 (C=C пиримидин), 1043, 1068, 1087, 1108 (C–O эфир), 1513, 1523, 1573, 1606, 1627 (C=C пиримидин), 1691 (C=O), 2800, 2838 ( $NCH_3$ ,  $OCH_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.86–1.94 (2H, м, 15- $CH_2$ ); 2.01–2.10 (1H, м, 16- $CH_2$ ); 2.32 (3H, с,  $NCH_3$ ); 2.50–2.56 (2H, м, 5,16- $CH_2$ ); 2.60 (1H, д. д.,  $J = 18.7$ ,  $J = 5.4$ , 10- $CH_2$ ); 2.79 (3H, с, 2'- $CH_3$ ); 2.95–3.01 (2H, м, 10- $CH_2$ , 14-CH); 3.08–3.12 (1H, м, 9-CH); 3.52 (3H, с, 7- $OCH_3$ ); 3.80 (3H, с, 3- $OCH_3$ ); 3.86 (3H, с, 4''- $OCH_3$ ); 3.92 (3H, с, 4- $OCH_3$ ); 4.12 (1H, д.,  $J = 15.9$ , 5- $CH_2$ ); 5.47 (1H, д.,  $J = 1.7$ , H-8); 6.77 (1H, с, H-2); 7.00 (2H, д.,  $J = 9.0$ , H-3'',5''); 7.38 (1H, с, H-5'); 8.06 (2H, д.,  $J = 8.9$ , H-2'',6''). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.8 (C-10); 26.4 (2'- $CH_3$ ); 37.1 (C-15); 41.3 (C-13); 42.7 ( $NCH_3$ ); 45.8 (C-14); 47.1 (C-16); 50.0 (C-5); 54.9 (7- $OCH_3$ ); 55.4 (3- $OCH_3$ ); 55.8 (4''- $OCH_3$ ); 56.2 (C-9); 60.6 (4- $OCH_3$ ); 112.6 (C-5'); 112.9 (C-2); 114.3 (C-3'',5''); 115.2 (C-8); 127.7 (C-1); 128.7 (C-2'',6''); 129.4 (C-1''); 130.7 (C-12); 132.8 (C-11); 149.4 (C-3); 151.4 (C-4); 152.6 (C-7); 162.0 (C-4''); 163.8 (C-6'); 168.0 (C-2'); 168.0 (C-4'); 194.8 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 541  $[M]^+$  (17), 483 (100), 474 (7), 473 (20), 469 (9), 458 (14), 454 (6). Найдено,  $m/z$ : 541.2568  $[M]^+$ .  $C_{32}H_{35}N_3O_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 541.2571.

**4-О-Метил-1-[6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиримидин-4-ил]синоменин (20).** Выход 96 мг (53%), коричневый порошок, т. пл. 133.7°C (с разл.).  $[\alpha]_D^{26} +76^\circ$  (с 0.41,  $CHCl_3$ ).  $R_f$  0.1 ( $CHCl_3$ –EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 701, 763, 836, 964 (C=C пиримидин), 1029, 1043, 1076, 1089, 1108 (C–O эфир), 1517, 1564, 1606, 1627 (C=C пиримидин), 1691 (C=O), 2800, 2838 ( $NCH_3$ ,  $OCH_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.91–2.03 (2H, м, 15- $CH_2$ ); 2.11 (1H, т. д.,  $J = 11.7$ ,  $J = 3.2$ , 16- $CH_2$ ); 2.36 (3H, с,  $NCH_3$ ); 2.53–2.61 (2H, м, 5,16- $CH_2$ ); 2.77 (1H, д. д.,  $J = 18.7$ ,  $J = 5.2$ , 10- $CH_2$ ); 2.97–3.03 (1H, м, 14-CH); 3.11–3.15 (1H, м, 9-CH); 3.19 (1H, д.,  $J = 18.7$ , 10- $CH_2$ ); 3.55 (3H, с, 7- $OCH_3$ ); 3.83 (3H, с, 3- $OCH_3$ ); 3.89 (3H, с, 4''- $OCH_3$ ); 3.97 (3H, с, 4- $OCH_3$ ); 4.12 (1H, д.,  $J = 15.7$ , 5- $CH_2$ ); 5.50 (1H, д.,  $J = 1.2$ , H-8); 6.85 (1H, с, H-2); 7.05 (2H, д.,  $J = 8.9$ , H-3'',5''); 7.46–7.51 (3H, м, H-3''–H-5''); 7.52 (1H, с, H-5'); 8.24 (2H, д.,  $J = 8.9$ , H-2'',6''); 8.58–8.65 (2H, м, H-2'',6''). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.6 (C-10); 36.9 (C-15); 41.3 (C-13); 42.6 ( $NCH_3$ ); 45.8 (C-14); 47.2 (C-16); 49.9 (C-5); 54.8 (7- $OCH_3$ ); 55.4 (3- $OCH_3$ ); 55.8 (4''- $OCH_3$ ); 56.2 (C-9); 60.5 (4- $OCH_3$ ); 112.8 (C-5'); 113.3 (C-2); 114.2 (C-3'',5''); 115.2 (C-8); 127.3 (C-1); 128.2 (C-3''',5'''); 128.4 (C-2'',6''); 128.7 (C-2'',6''); 129.4 (C-1''); 130.6 (C-4''); 130.7 (C-12); 132.9 (C-11); 138.0 (C-1''); 149.3 (C-3); 151.3 (C-4); 152.5 (C-7); 162.0 (C-4''); 163.5



(C-2'); 164.0 (C-6'); 168.3 (C-4'); 193.8 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 603 [ $M$ ]<sup>+</sup> (14), 545 (57), 474 (15), 473 (45), 458 (38), 409 (16), 408 (50), 135 (100), 79 (14). Найдено,  $m/z$ : 603.2730 [ $M$ ]<sup>+</sup>. C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 603.2728.

**4-О-Метил-1-[2-(3-метоксифенил)-6-(4-фторфенил)-пиримидин-4-ил]синоменин (21).** Выход 78 мг (41%), коричневый порошок, т. пл. 126.9°C (с разл.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +65° (с 0.06, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.2 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 782, 840, 966 (C=C пиримидин), 1043, 1076, 1089, 1105 (C–O эфир), 1157, 1201, 1232, 1284, 1357 (C–F), 1510, 1521, 1569, 1600, 1629 (C=C пиримидин), 1693 (C=O), 2800, 2840 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.92–2.01 (2H, м, 15-CH<sub>2</sub>); 2.10 (1H, т. д,  $J$  = 11.5,  $J$  = 3.2, 16-CH<sub>2</sub>); 2.36 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.54–2.62 (2H, м, 5,16-CH<sub>2</sub>); 2.80 (1H, д. д,  $J$  = 18.7,  $J$  = 5.3, 10-CH<sub>2</sub>); 2.99–3.04 (1H, м, 14-CH); 3.12–3.20 (2H, м, 9-CH, 10-CH<sub>2</sub>); 3.55 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.83 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.88 (3H, с, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3.97 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.12 (1H, д,  $J$  = 15.7, 5-CH<sub>2</sub>); 5.50 (1H, д,  $J$  = 1.3, H-8); 6.84 (1H, с, H-2); 7.05 (1H, д. д,  $J$  = 8.0,  $J$  = 2.2, H-4''); 7.22 (2H, т,  $J$  = 8.7, H-3'',5''); 7.40 (1H, д. д,  $J$  = 8.0,  $J$  = 7.8, H-5''); 7.55 (1H, с, H-5'); 8.15 (1H, д. д,  $J$  = 2.2,  $J$  = 1.6, H-2''); 8.20 (1H, д,  $J$  = 7.8,  $J$  = 1.6, H-6'''); 8.26 (2H, д. д,  $J$  = 8.7,  $J$  = 3.4, H-2'',6''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.6 (C-10); 36.9 (C-15); 41.3 (C-13); 42.7 (NCH<sub>3</sub>); 45.8 (C-14); 47.2 (C-16); 50.0 (C-5); 54.9 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.4 (3-OCH<sub>3</sub>); 55.8 (3''-OCH<sub>3</sub>); 56.2 (C-9); 60.6 (4-OCH<sub>3</sub>); 112.9 (C-5'); 113.7 (C-2); 114.0 (C-2'''); 115.2 (C-8); 116.0 (д, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.7, C-3'',5''); 116.4 (C-4'''); 120.8 (C-6'''); 128.3 (C-1); 129.3 (д, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.6, C-2'',6''); 129.5 (C-5'''); 130.8 (C-12); 132.6 (C-11); 133.2 (д, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 2.5, C-1''); 139.3 (C-1'''); 149.5 (C-3); 151.1 (C-4); 152.5 (C-7); 159.9 (C-3'''); 163.5 (C-2',6'); 164.6 (д, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.6, C-4''); 168.8 (C-4'); 193.9 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 621 [ $M$ ]<sup>+</sup> (26), 564 (43), 563 (100), 461 (62), 446 (49), 97 (26), 57 (40), 71 (28), 45 (28), 44 (70). Найдено,  $m/z$ : 621.2637 [ $M$ ]<sup>+</sup>. C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 621.2634.

**4-О-Метил-1-(фенилэтинил)синоменин (22).** В токе аргона в двугорлую колбу последовательно загружают раствор 200 мг (0.4 ммоль) соединения **3** в 5 мл ДМФА, 30 мг (0.04 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 11 мг (0.04 ммоль) PPh<sub>3</sub>, 8 мг (0.04 ммоль) CuI, 0.07 мл (0.6 ммоль) фенилацетилена **13a** и 0.18 мл (1.3 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Реакционную смесь перемешивают в инертной атмосфере при нагревании (температура бани 50°C) в течение 12 ч, затем выливают на чашку Петри для удаления растворителя отдувкой сжатым воздухом. К остатку добавляют 30 мл CHCl<sub>3</sub>, раствор промывают 15 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем H<sub>2</sub>O (2 × 15 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывают осушитель, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 100:1). Выход 159 мг (84%), бежевый порошок, т. пл. 172.3°C (с разл.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +111° (с 0.13, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.2 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 20:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 692, 755, 800, 852, 890, 910, 935 (C=C), 1043, 1072, 1095, 1145 (C–O эфир), 1495, 1587, 1627 (C=C), 1691 (C=O), 2204 (C≡C), 2798, 2842 (NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.

( $J$ , Гц): 1.84–1.91 (2H, м, 15-CH<sub>2</sub>); 1.94–2.02 (1H, м, 16-CH<sub>2</sub>); 2.42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.48–2.54 (2H, м, 5,16-CH<sub>2</sub>); 2.70 (1H, д. д,  $J$  = 18.9,  $J$  = 5.4, 10-CH<sub>2</sub>); 2.96–3.00 (1H, м, 14-CH); 3.21–3.29 (2H, м, 9-CH, 10-CH<sub>2</sub>); 3.49 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.79 (3H, с, 3-OCH<sub>3</sub>); 3.91 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>); 4.05 (1H, д,  $J$  = 15.9, 5-CH<sub>2</sub>); 5.48 (1H, д,  $J$  = 1.2, H-8); 6.92 (1H, с, H-2); 7.30–7.37 (3H, м, H-3''–5''); 7.49–7.54 (2H, м, H-2'',6''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 23.9 (C-10); 36.8 (C-15); 41.1 (C-13); 42.7 (NCH<sub>3</sub>); 46.0 (C-14); 46.8 (C-16); 49.9 (C-5); 54.8 (7-OCH<sub>3</sub>); 55.6 (3-OCH<sub>3</sub>); 56.1 (C-9); 60.6 (4-OCH<sub>3</sub>); 87.9 (C-2'); 93.9 (C-1'); 114.5 (C-2); 115.2 (C-8); 116.2 (C-1); 123.3 (C-1''); 128.2 (C-4''); 128.4 (C-3'',5''); 130.2 (C-12); 131.4 (C-2'',6''); 132.7 (C-11); 149.3 (C-3); 151.0 (C-4); 152.5 (C-7); 193.7 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 443 [ $M$ ]<sup>+</sup> (100), 428 (73), 304 (16), 192 (16), 85 (35), 83 (57), 46 (23), 34 (19). Найдено,  $m/z$ : 443.2093 [ $M$ ]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 443.2091.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектры новых соединений **3**, **5**, **8**, **11**, **12**, **14a–c**, **16–22**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы АААА-А21-121011490016-8 и при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект №19-33-90084).

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Химическом исследовательском Центре коллективного пользования СО РАН.

#### Список литературы

- Zhao, X.-X.; Peng, C.; Zhang, H.; Qin, L.-P. *Pharm. Biol.* **2012**, *50*, 1053.
- Xu, M.; Liu, L.; Qi, C.; Deng, B.; Cai, X. *Planta Med.* **2008**, *74*, 1423.
- (a) Liu, J. H.; Li, W. D.; Teng, H. L.; Lin, Z. B. *Acta Pharm. Sin.* **2005**, *40*, 127. (b) Wang, W. J.; Wang, P. X.; Li, X. J. *China J. Chin. Mater. Med.* **2003**, *28*, 352. (c) Li, X. J.; Wang, P. X.; Liu, L.; Chen, G. X.; Zhao, J. X.; Zeng, Y. Y.; Chen, J. P. *Chin. J. Immunol.* **2005**, *20*, 249. (d) Li, L.; Zhang, C. L.; Song, B. W. *Tradit. Chin. Drug Res. Clin. Pharmacol.* **2006**, *310*. (e) Gao, W.-J.; Liu, J.-X.; Xie, Y.; Luo, P.; Liu, Z.-Q.; Liu, L.; Zhou, H. *Pharmacol. Res.* **2021**, 105513.
- Wang, X.; Liu, Y.; Zhang, H.; Jin, J.; Ma, Y.; Leng, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, *897*, 173945.
- Ye, M. R.; Liu, L.; Zeng, Y. E.; Zhang, L. Q.; Tan, Y. H.; Deng, S. J.; Huang, G. Y. *Chin. Pharmacol. Bull.* **2001**, *17*, 65.
- Tang, J.; Raza, A.; Chen, J.; Xu, H. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 906.
- Ng, J. P. L.; Coghi, P.; Law, B. Y. K.; Liu, L.; Wong, V. K. W. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 4089.
- (a) Deng, Z.-S.; Li, J.-X.; Teng, P.; Li, P.; Sun, X.-R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1119. (b) Deng, Z.-S.; Zhao, Y.; He, C.-C.; Jin, J.; He, Y.-M.; Li, J.-X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3879. (c) Teng, P.; Liu, H.-L.; Deng, Z.-S.; Shi, Z.-B.; He, Y.-M.; Feng, L.-L.; Xu, Q.; Li, J.-X. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3096.
- (a) Zheng, X. L.; Luo, D.; Gao, H. S.; Jiang, N. F.; Ding, A. S. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 315. (b) Chai, X.; Guan, Z.; Yu, S.; Zhao, Q.; Hu, H.; Zou, Y.; Tao, X.; Wu, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5849. (c) Wang, D.; Zhang, R.; Jiang, C.;

- Raza, A.; Tang, J.; Ouyang, Z.; Su, Z.; Xu, H. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, 54, 131. [Химия природ. соединений **2018**, 113.] (d) Pan, H.; Lu, T.; Wu, X.; Gu, C.; Tao, N.; Zhang, B.; Wang, A.; Chen, G.; Zhang, K.; Cheng, J.; Jin, J. *Nat. Prod. Res.* **2021**, 35, 2360.
10. Teng, P.; Liu, H.-L.; Zhang, L.; Feng, L.-L.; Huai, Y.; Deng, Z.-S.; Sun, Y.; Xu, Q.; Li, J.-X. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 50, 63.
11. (a) Jin, J.; Teng, P.; Liu, H.-L.; Wu, J.; Liu, Y.-M.; Xu, Q.; Li, J.-X. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 280. (b) Wei, C.-J.; Xu, F.; Shi, M.-J.; Hu, J.-W.; Wang, J.-J.; Zhen, B.; Wang, X.; Ji, T.-F.; Wang, J.-H.; Du, G.-H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, 20, 277. (c) Zhao, Z.-J.; Zhao, C.; Xiao, J.; Wang, J.-C. *Molecules* **2016**, 21, 1520. (d) Zhao, Z.; Xiao, J.; Wang, J.; Dong, W.; Peng, Z.; An, D. *Int. Immunopharmacol.* **2015**, 29, 354.
12. (a) Shringare, S. N.; Chavan, H. V.; Bhale, P. S.; Dongare, S. B.; Mule, Y. B.; Kolekar, N. D.; Bandgar, B. P. *Croat. Chem. Acta.* **2018**, 91, 357. (b) Dosoudil, P.; Kotek, V.; Kolman, V.; Baszczyński, O.; Kaiser, M. M.; Janeba, Z.; Havránek, M. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 1718. (c) Kalčić, F.; Kolman, V.; Ajani, H.; Zidek, Z.; Janeba, Z. *ChemMedChem* **2020**, 15, 1398. (d) Akhtar, W.; Nainwal, L. M.; Khan, M. F.; Verma, G.; Chashoo, G.; Bakht, A.; Iqbal, M.; Akhtar, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. *J. Fluorine Chem.* **2020**, 236, 109579. (e) Alfayomy, A. M.; Abdel-Aziz, S. A.; Marzouk, A. A.; Shaykoon, M. Sh. A.; Narumi, A.; Konno, H.; Abou-Seri, Sahar M.; Ragab, F. A. F. *Bioorg. Chem.* **2021**, 108, 104555. (f) ur Rashid, H.; Martines, M. A. U.; Duarte, A. P.; Jorge, J.; Rasool, S.; Muhammad, R.; Ahmad, N.; Umar, M. N. *RSC Adv.* **2021**, 11, 6060.
13. Nájera, C.; Sydnes, L. K.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 11110.
14. Bauman, V. T.; Shul'ts, E. E.; Kononchuk, V. V.; Bagryanskaya, I. Yu.; Shakirov, M. M.; Tolstikov, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1502. [Журн. орган. химии **2013**, 49, 1522.]
15. Tang, J.; Zhang, R.; Xu, X.-Q.; Wen, C.-W.; Jin, Y.-S.; Wu, Q.-Y.; Chen, H.-S. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 48, 1031. [Химия природ. соединений **2012**, 911.]
16. (a) Cheremnykh, K. P.; Savelyev, V. A.; Shkurko, O. P.; Shults, E. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1131. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 1131.] (b) Finke, A. O.; Ravaeva, M. Y.; Krasnov, V. I.; Cheretaev, I. V.; Chuyan, E. N.; Baev, D. S.; Shults, E. E. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 7391.
17. Willy, B.; Müller, T. J. J. *ARKIVOC* **2008**, (i), 195.
18. Albano, G.; Aronica, L. A. *Catalysts* **2020**, 10, 25.
19. Kobayashi, T.; Tanaka, M. *J.C.S. Chem. Commun.* **1981**, 333.
20. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. A. *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 12104.
21. (a) Åkerbladh, L.; Odell, L. R.; Larhed, M. *Synlett* **2019**, 141. (b) Sun, N.; Sun, Q.; Zhao, W.; Jin, L.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2117. (c) Cheruku, S.; Sajith, A. M.; Narayana, Y.; Shetty, P.; Nagarakere, S. C.; Sagar, K. S.; Manikyanally, K. N.; Rangappa, K. S.; Mantelingu, K. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 5530. (d) Ma, D.; Wang, C.; Kong, D.; Tu, Y.; Shi, P.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1330.
22. Kashiwaba, N.; Morooka, S.; Kimura, M.; Murakoshi, Y.; Toda, J.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2452.
23. Du, X. J.; Bian, Q.; Wang, H. X.; Yu, S.-J.; Kou, J.-J.; Wang, Z.-P.; Li, Z.-M.; Zhao, W.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5427.
24. Джемилев, У. М.; Поподько, Н. Р.; Козлова, Е. В. *Металлокомплексный катализ в органическом синтезе*; Химия: Москва, 1999, с. 104.