

Посвящается академику О. Н. Чупахину в связи с его юбилеем

**О. В. Федорова^{1*}, И. Г. Овчинникова¹, М. А. Кравченко²,
С. Н. Скорняков², Г. Л. Русинов¹, О. Н. Чупахин¹, В. Н. Чарушин¹**

СИНТЕЗ И ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРРОЛИЛ- И ПИРАЗОЛИНИЛСОДЕРЖАЩИХ ПОДАНДОВ

Синтезированы новые поданды, содержащие фрагменты пиррола или пиразолина. Высказано предположение, что замыкание пиррольного цикла в присутствии наноразмерного оксида алюминия может идти через 1,4-присоединение нитроэтана к халконоподанду с образованием аддукта Михаэля, а не только через иминиевый интермедиат, обычно наблюдаемый в реакциях α,β -непредельных кетонов (халконов) в присутствии кислот Льюиса. Констатирована умеренная туберкулостатическая активность исходных халконоподандов, заметно возрастающая при дальнейшей модификации халконового фрагмента в пятичленный гетероцикл. Среди полученных гетарилподандов пиррольные производные показали наибольшую активность.

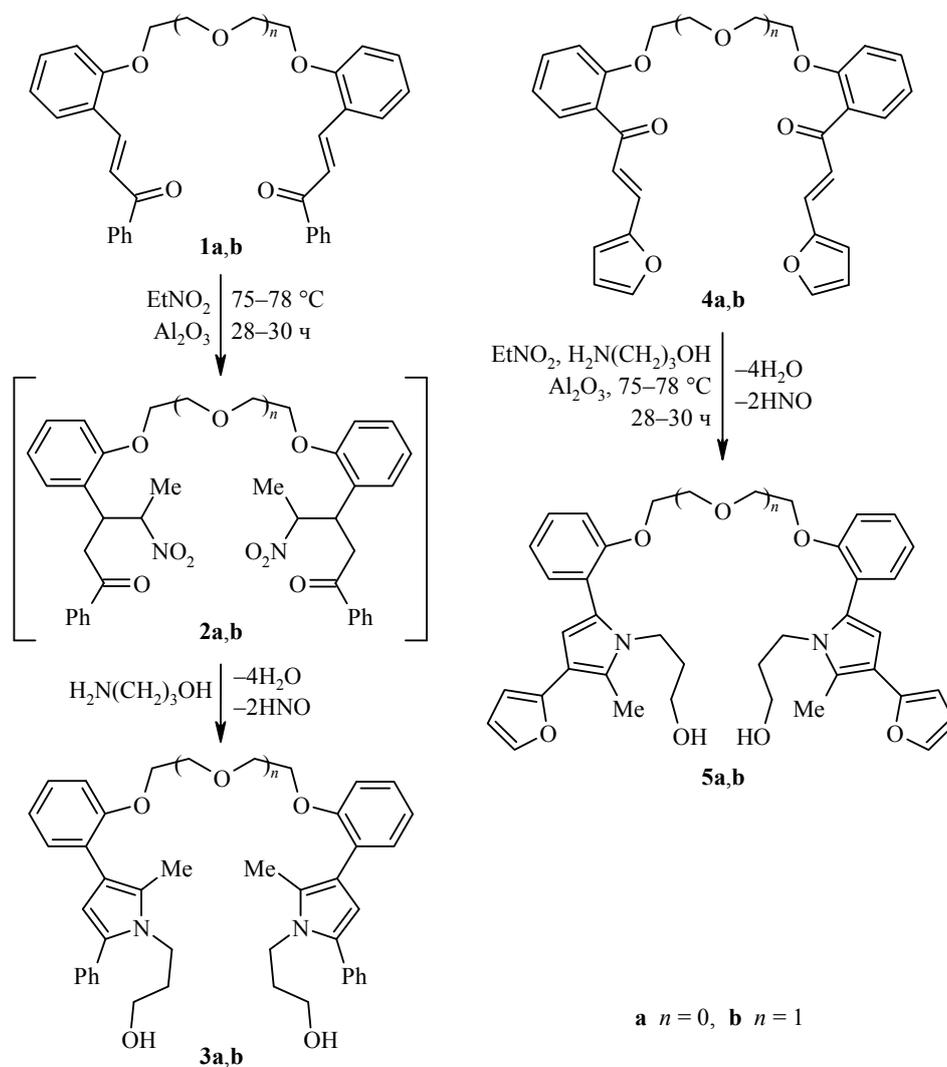
Ключевые слова: пиразолинилсодержащие поданды, пирролилсодержащие поданды, многокомпонентные реакции, туберкулостатическая активность.

Известно, что поданды (нециклические аналоги краун-эфиров) способны проникать через биологические мембраны, моделируя поведение природных ациклических антибиотиков типа нигерицина [1]. Введение подандного фрагмента позволяет повышать активность и снижать токсичность известных туберкулостатиков [2, 3]. Описаны замещённые пиразолины и пирролы, обладающие заметной туберкулостатической активностью [4, 5], сведения о соответствующих подандах отсутствуют. В настоящей работе формирование азольных циклов на основе халконоподандов **1a,b** и **4a,b** [6] осуществлялось с использованием многокомпонентных реакций. Возможность проведения одностадийного синтеза пирролилсодержащих подандов исследована на примере взаимодействия халконоподандов **1** или **4** с нитроэтаном и 3-аминопропанолом. Применение 3-аминопропанола обеспечивает введение в гетероциклический цикл отдалённого аналога физиологически важного моносахаридного фрагмента.

Как правило, подобные реакции с участием халконов катализируются кислотами Льюиса ($AlCl_3$ или $SmCl_3$). При этом реакция начинается с взаимодействия амина с карбонильной группой, далее иминиевый интермедиат трансформируется в пиррол при взаимодействии с нитроалканом [7–9]. Оказалось, что в присутствии $AlCl_3$ халконоподанды не вступают в реакцию с нитроэтаном и 3-аминопропанолом, по-видимому, вследствие образования комплекса катализатора с халконоподандом. Поэтому в наших исследованиях в качестве катализатора был использован наноразмерный Al_2O_3 , который, как известно, имеет на своей поверхности активные центры кислотного характера, включая льюисовские, способные катализировать реакции с участием карбонилсодержащих соединений за счёт их активации [10, 11].

Согласно данным спектров ЯМР 1H реакционных смесей пирролилсодержащих подандов, в присутствии наноразмерного Al_2O_3 (в соотношении халконоподанда с оксидом металла 5:1) формирование гетероциклической

структуры возможно также через аддукты Михаэля **2a,b** – результаты 1,4-присоединения нитроэтана к халконоподандам. Подтверждением этому может быть выделенная с помощью препаративной хроматографии фракция с интермедиатом **2a**, образующимся по данным ТСХ в реакционной смеси через 4–5 ч в процессе синтеза поданда **3a**. Структуру ациклического аддукта **2a** вполне однозначно подтверждает его спектр ЯМР ^1H с характерной мультиплетной системой сигналов протонов H_a , H_b , H_x , H_m и группы CH_3 4-нитро-1,3-дифенилпентан-1-онового фрагмента в области 3.20–5.20 и 1.22–1.44 м. д. соответственно (рис. 1). Кроме того, на основании спектра ЯМР ^1H можно сделать заключение о формировании интермедиата **2a** в реакционной смеси, по крайней мере, в виде двух из пяти возможных диастереомеров в соотношении примерно 1:1, поскольку данное соединение представляет собой вырожденный случай типа "АВВА" оптически активных соединений, имеющих четыре попарно симметричных асимметрических центра. Об этом можно судить по соотношению интегральных интенсивностей химических сдвигов протонов, например, группы CH_3 (рис. 1). Необходимо подчеркнуть, что в отсутствие Al_2O_3 целевые продукты **3a,b** образуются лишь в следовых количествах, реакция практически не идёт.



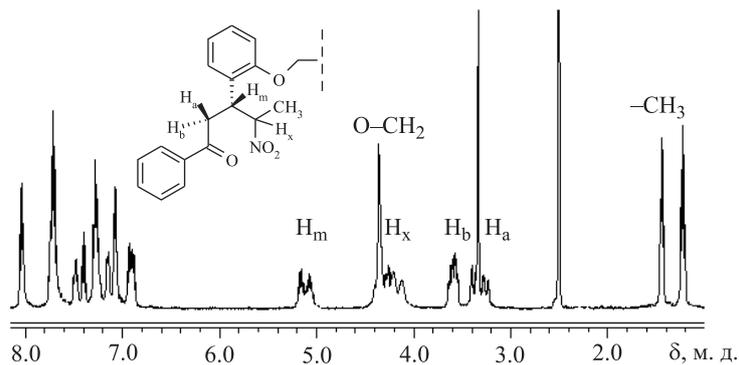


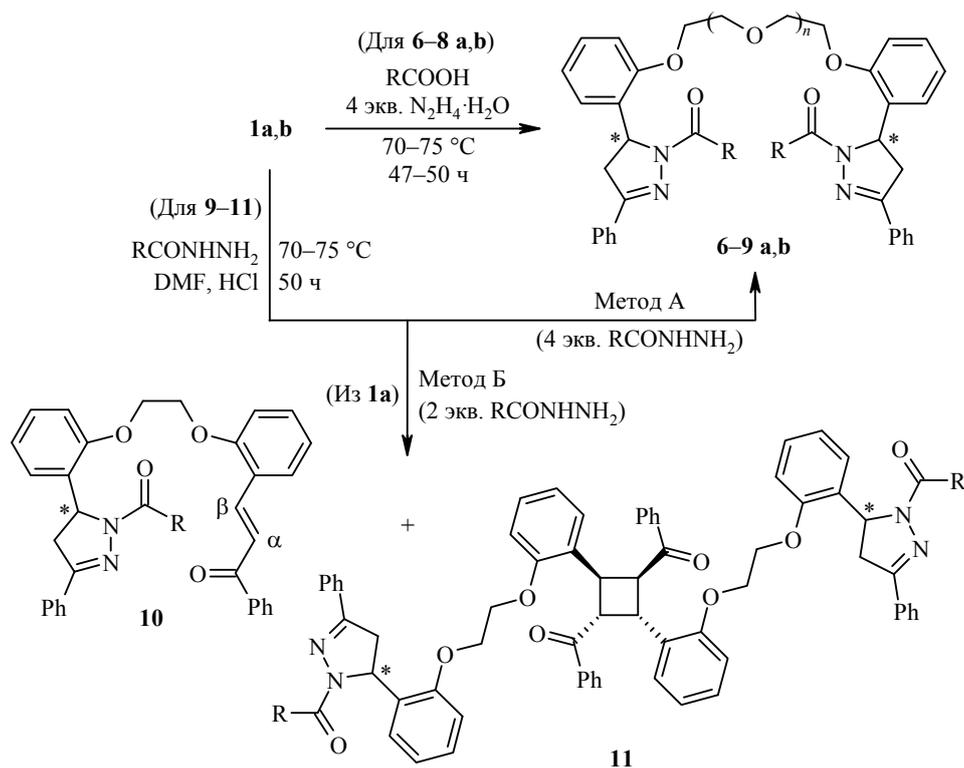
Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H аддукта Михаэля **2a** в ДМСО- d_6

Сравнение ИК спектров халконоподандов **1a,b** и нитроэтана со спектрами их сорбатов на Al_2O_3 демонстрирует заметные различия в положении полос валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$ поданда и асимметрических валентных колебаний группы NO_2 нитроэтана. В спектрах сорбатов соединений **1a,b** на Al_2O_3 эти полосы сдвинуты в высокочастотную область спектра примерно на $6\text{--}8\text{ см}^{-1}$ (с $1653\text{--}1654$ до $1659\text{--}1661\text{ см}^{-1}$) и $19\text{--}20\text{ см}^{-1}$ (с $1555\text{--}1556$ до $1574\text{--}1576\text{ см}^{-1}$) соответственно [12], что свидетельствует об образовании координационно связанных σ -комплексов реагентов с льюисовскими кислотными центрами оксида алюминия: $\text{R}-\text{C}(\text{R}')=\text{O}:\rightarrow\text{M}^{\text{n}+}$ и $\text{Et}-\text{N}(\text{O})=\text{O}:\rightarrow\text{M}^{\text{n}+}$ [13]. Одновременно в спектрах халконоподандов при сорбции наблюдалось перераспределение интенсивности полос поглощения в области валентных колебаний связей $\text{C}=\text{C}$ ароматического кольца и пропенового фрагмента ($1571\text{--}1599\text{ см}^{-1}$). В целом перераспределение электронной плотности в сопряжённой системе халконоподандов **1**, **4** и нитроэтана, по-видимому, может сопровождаться некоторым увеличением частичного положительного заряда на β -углеродном атоме енонового фрагмента (в случае халконоподанда) и частичного отрицательного заряда на α -углеродном атоме этильной группы (в случае нитроэтана). Таким образом, адсорбция и активация молекул реагентов на поверхности оксида алюминия может быть причиной реализации конкурентного присоединения по Михаэлю.

Структура пирролилсодержащих соединений **3a,b** и **5a,b** подтверждается наличием в их спектрах ЯМР ^1H синглетного сигнала протона Н-4 пиррольного кольца при $5.99\text{--}6.12$ м. д. и группой сигналов протонов 3-гидроксипропильной группы при $1.43\text{--}1.65$, $3.06\text{--}3.27$, $3.65\text{--}3.96$ м. д. ($(\text{CH}_2)_3$) и $4.35\text{--}4.58$ м. д. (ОН).

Взаимодействием халконоподандов **1a,b** с гидразингидратом и алифатическими карбоновыми кислотами либо с гидразидом изоникотиновой кислоты в присутствии HCl были получены поданды с фрагментом 1-ацил-2-пиразолина **6–9 a,b**. Как и в случае халконов, реакция с участием халконоподандов проходит региоспецифично [14], но с некоторыми особенностями. Присутствие объёмного фенилоксиэтиленового фрагмента приводит к увеличению продолжительности реакции почти в 10 раз – до $47\text{--}50$ ч [14]. Кроме того, при использовании эквимольных количеств реагентов (т. е., 2 моль на 1 моль поданда, содержащего две халконовые группы) основными являются продукты реакции только по одному халконовому фрагменту, а целевые соединения **6–9 a,b** образуются лишь в следовых количествах. Получить их с высокими выходами удалось только при использовании двукратного избытка

реагентов по отношению к халконоподанду. Влияние соотношения реагентов на строение и состав продуктов реакции видно на примере синтеза соединения **9a**. При двукратном избытке гидразида (метод А) соединение **9a** получено с выходом 76%. Использование эквимольных количеств реагентов (метод Б), по данным спектров ЯМР ^1H реакционных смесей, при низкой конверсии исходного халкона **1a** приводит к образованию смеси монозамещённого поданда **10** (40%) и необычного производного циклобутана **11** (12%). По-видимому, большая продолжительность реакции и наличие света способствуют прохождению реакции фотоциклоприсоединения.



6 R = H, **7** R = Me, **8** R = Et, **9–11** R = 4-Py; **a** n = 0, **b** n = 1

Соединения **10** и **11** были выделены и охарактеризованы данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H , структура продукта **11** доказана методом РСА (рис. 2). В его спектре ЯМР ^1H центральному циклобутановому фрагменту соответствует симметричный сигнал протонов четырёхчленного цикла, образующих систему AA'BB', при 4.92–5.05 м. д.

Каждое из соединений **6–9 a,b** имеет два идентично замещённых хиральных центра и, согласно спектрам ЯМР ^1H реакционных смесей, образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1 – (*R,R*)-изомера и *мезо*-формы ((*R,S*)-изомера). Пространственная структура некоторых из диастереомеров соединений **6b**, **7a,b** установлена методом РСА (рис. 3–5), а для остальных соединений – путём сопоставления их спектров ЯМР ^1H со спектрами этих соединений. Примером могут служить спектры ЯМР ^1H диастереомерных продуктов **7a**, в которых резко различается вид сигналов протонов оксиэтиленового звена. Так, для (*R,S*)-изомера (*мезо*-форма, группа симметрии C_1) они дают синглет при 4.32 м. д. (рис. 3), тогда как в спектре (*R,R*)-изомера (группа симметрии C_2) хорошо видны оба мультиплета

системы AA'BB' при 4.25 и 4.39 м. д. (рис. 4). Аналогичные спектральные различия между диастереомерами наблюдаются для всех соединений **6–9 а**. Кроме того, можно отметить, что в спектрах всех пар диастереомеров соединений **6–9** большинство сигналов протонов *мезо*-формы сдвинуты в более слабое поле по сравнению с сигналами протонов (*R,R*)-изомеров. Эти различия можно проследить на примере характерных сигналов протонов 1,3,5-тризамещённого пиразолинового цикла в спектрах ЯМР ^1H подандов **6–9**, образующих спиновую систему AMX (рис. 3, 4) [15]. В частности, сигналы соответствующих протонов изомера (*R,S*)-**7а** находятся при 5.69 м. д. ($^3J_{\text{AX}} = 4.7$, $^3J_{\text{MX}} = 12.0$ Гц), 3.75 м. д. ($^3J_{\text{BX}} = 12.0$, $^2J_{\text{AB}} = 17.8$ Гц) и 3.01 м. д. ($^3J_{\text{AX}} = 4.7$, $^2J_{\text{AM}} = 17.8$ Гц), а изомера (*R,R*)-**7а** – при 5.64 м. д. ($^3J_{\text{AX}} = 4.6$, $^3J_{\text{MX}} = 11.8$ Гц), 3.59 м. д. ($^3J_{\text{BX}} = 11.8$, $^2J_{\text{AB}} = 17.8$ Гц) и 2.85 м. д. ($^3J_{\text{AX}} = 4.6$, $^2J_{\text{AM}} = 17.8$ Гц) (рис. 3 и 4).

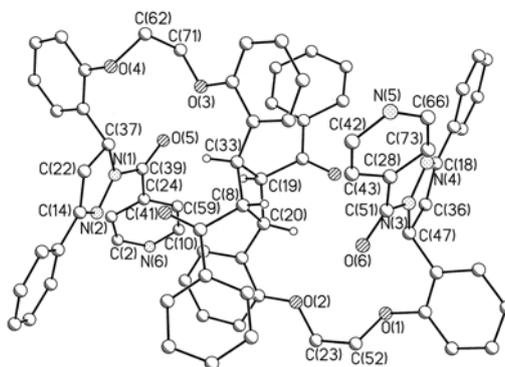


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **11** по данным РСА (для простоты восприятия показана только часть атомов водорода)

По данным РСА, в кристаллах молекулы диастереомеров (*R,R*)-**7а** и (*R,S*)-**7а** с коротким спейсером ($n = 0$) характеризуются различной конформацией оксиэтиленового фрагмента. Молекулы *мезо*-формы имеют антиперипланарную конформацию звена O(2)–C(15)–C(15A)–O(2A) (рис. 3), молекулы (*R,R*)-изомера – синклиальную конформацию звена O(4)–C(18)–C(19)–O(3) (рис. 4). Модули значений торсионных углов этих фрагментов равны 180 и 79.41° соответственно.

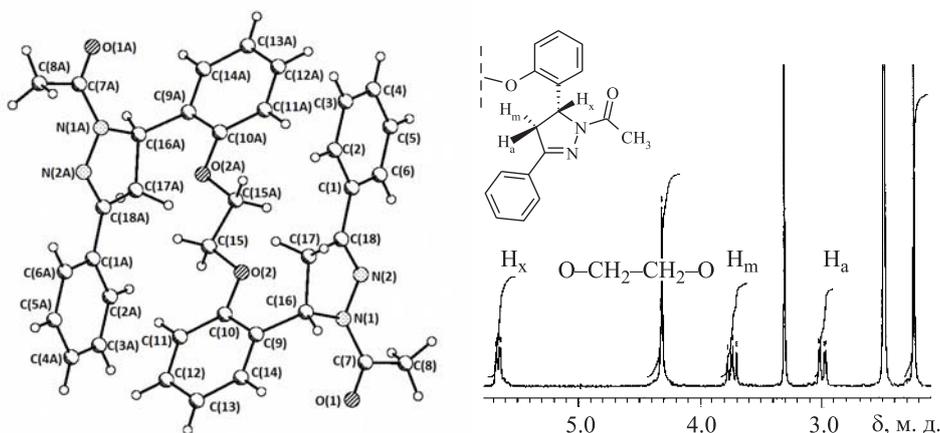


Рис. 3. Молекулярная структура изомера (*R,S*)-**7а** по данным РСА (слева) и фрагмент спектра ЯМР ^1H его раствора в ДМСО- d_6 (справа)

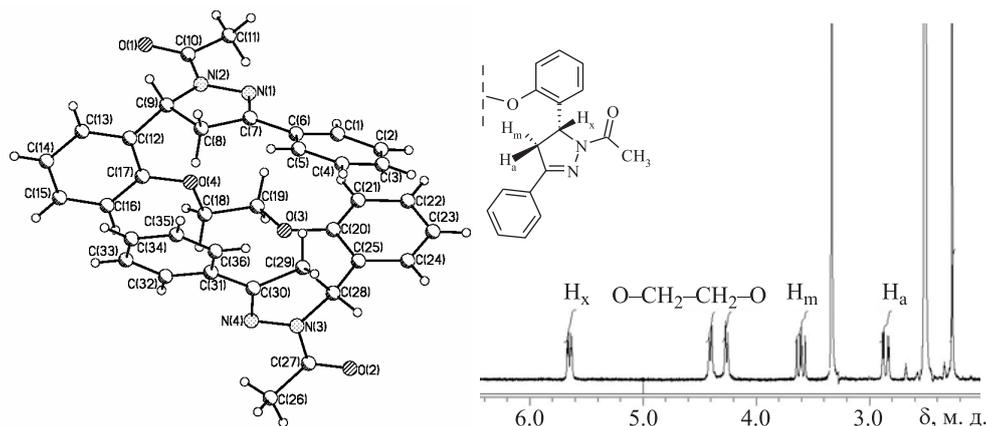


Рис. 4. Молекулярная структура изомера (R,R) -**7a** по данным РСА (слева) и фрагмент спектра ЯМР ^1H его раствора в DMSO-d_6 (справа)

При переходе к пиразолинилсодержащим подандам с более длинной полиэфирной цепочкой (например соединения **6b**, **7b**) молекулы *мезо*-формы и (R,R) -изомера в кристаллах принимают *S*-образную форму за счёт синклиальной конформации оксиэтиленовых звеньев (рис. 5). Модули значений торсионных углов $\text{O}(2)\text{--C}(16)\text{--C}(17)\text{--O}(5)$ и $\text{O}(5)\text{--C}(20)\text{--C}(21)\text{--O}(3)$ полиэфирного фрагмента в молекулах изомера (R,S) -**7b** равны 71.32 и 73.38° соответственно (рис. 5). Модули значений торсионных углов $\text{O}(2)\text{--C}(2)\text{--C}(1)\text{--O}(1)$ и $\text{O}(1)\text{--C}(1A)\text{--C}(2A)\text{--O}(2A)$ полиэфирного фрагмента в молекулах (R,R) -изомера **6b** равны 71.17 и 75.51° соответственно (рис. 5). Однако в растворах, по данным спектров ЯМР ^1H , оба диастереомера характеризуются одинаковой мультиплетностью сигналов протонов полиэфирного мостика.

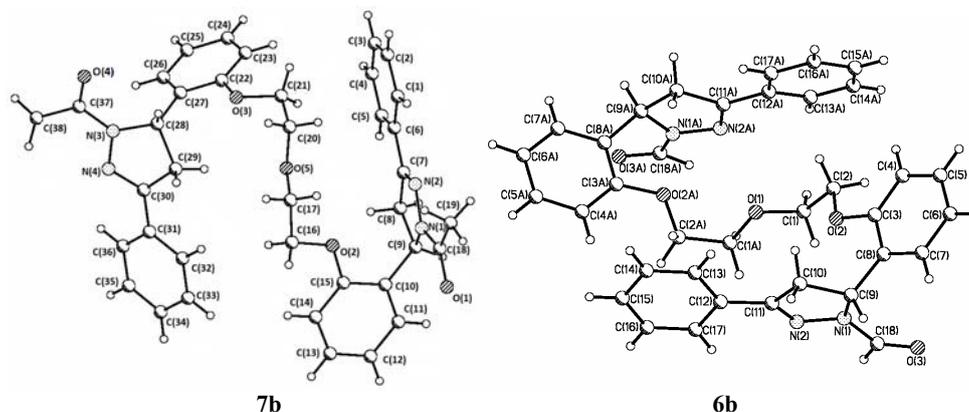


Рис. 5. Молекулярные структуры *мезо*-формы **7b** и (R,R) -изомера **6b** по данным РСА

В опытах *in vitro* исследована туберкулостатическая активность соединений **3–9 a,b**, а также исходных халконоподандов **1, 4 a,b** [16]. Оказалось, что халконоподанды **1, 4 a,b** обладают незначительной туберкулостатической активностью в отношении лабораторного штамма *M. tuberculosis* (H_37Rv), минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составляет $12.5\text{--}50.0$ мкг/мл. Однако при замыкании на матрице халконоподанда пятичленного цикла наблюдается увеличение туберкулостатической активности: незначительное для пиразолинилсодержащих подандов **6–9** (МИК $12.5\text{--}25.0$ мкг/мл) и более

заметное для пирролилсодержащих подандов **3**, **5 a,b** (МИК 0.8–3.1 мкг/мл). Для изониазида (препарата сравнения) МИК составила 0.15 мкг/мл. Наиболее высокой туберкулостатической активностью (МИК 0.8 мкг/мл) обладает соединение **3a**.

Таким образом, разработаны методы образования пиррольного и пиазолинового циклов на матрице халконоподандов, в том числе с использованием многокомпонентных реакций. Показано, что наноразмерный оксид алюминия катализирует реакцию формирования пиррольного цикла за счёт активации реагентов при их сорбции на поверхность оксида. Установлено, что формирование пятичленного цикла на матрице халконоподанда является важным структурным фактором для увеличения туберкулостатической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Spectrum One фирмы Perkin Elmer с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц) в CDCl_3 (соединение **6b**) и DMSO-d_6 (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Для препаративной хроматографии использован силикагель марки Merck 60 (0.063–0.200 мм). ТСХ осуществлена на пластинах Sorbfil-UV.

В исследованиях использованы коммерчески доступные реагенты (Sigma-Aldrich), халконоподанды **1**, **4 a,b** получены по методике [6]. Наноразмерный Al_2O_3 с размером частиц 40–60 нм синтезирован газовой фазой методом сотрудниками ИФМ УрО РАН [17].

Туберкулостатическая активность полученных соединений **3–9 a,b**, а также исходных халконоподандов **1**, **4 a,b** исследована по описанной методике [16].

Синтез пирролилсодержащих подандов 3a,b и 5a,b (общая методика). К смеси 0.5 ммоль халконоподанда **1**, **4 a,b** и 0.15 г (2.0 ммоль) 3-аминопропанола в 1 мл нитроэтана добавляют 0.01 г (0.1 ммоль) нанооксида алюминия. Реакционную смесь нагревают при 75–78 °С в течение 28–30 ч. Ход реакции контролируют методом ТСХ, элюент EtOAc . После завершения реакции смесь упаривают на водяной бане досуха. Целевые продукты **3a,b** и **5a,b** очищают препаративной хроматографией, элюент EtOAc или $\text{CHCl}_3\text{–EtOH}$, 10:1. Полученные соединения перекристаллизовывают из EtOH или смеси EtOAc –гептан, 1:1.

В синтезе пирролилсодержащего поданда **3a** образующийся в ходе реакции через 4–5 ч (по данным ТСХ) интермедиат **2a** выделяют из реакционной смеси препаративной хроматографией (элюент EtOAc –гептан, 1:1). По данным спектра ЯМР ^1H (рис. 1), соединение **2a** представляет собой смесь двух диастереомеров в соотношении 46:54. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20–1.24 (3.24H, м) и 1.42–1.46 (2.76H, м, 2CH_3); 3.21–3.30 (1.08H, м) и 3.35–3.41 (0.92H, м, 2H_a); 3.53–3.60 (1.08H, м) и 3.60–3.65 (0.92H, м, 2H_b); 4.11–4.40 (6H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 2H_x); 5.03–5.12 (1.08H, м) и 5.12–5.20 (0.92H, м, 2H_m); 6.86–6.95 (2H, м, H Ar); 7.05–7.09 (2H, м, H Ar); 7.12–7.16 (2H, м, H Ar); 7.22–7.30 (4H, м, H Ar); 7.37–7.41 (2H, м, H Ar); 7.44–7.50 (2H, м, H Ar); 7.66–7.75 (4H, м, H Ar); 8.01–8.06 (2H, м, H Ar).

1,2-Бис{2-[(1-(3-гидроксипропил)-2-метил-5-фенил-1H-пиррол-3-ил]феноксид}-этан (3a). Выход 57%, бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 85–87 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3413–3242 (OH), 3059–3040 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{–H}$), 2940–2878 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{–H}$), 1654, 1574 ($\text{C}=\text{C}$), 1243, 1054 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{–O–C}_{\text{Alk}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.56–1.61 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.11 (6H, с, 2CH_3); 3.23 (4H, к, $^3J = 5.4$, $2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.87–3.91 (4H, м, 2NCH_2); 4.28 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.42 (2H, т, $^3J = 5.0$, 2OH); 6.13 (2H, с, H-4 пиррол); 6.96 (2H, т, $^3J = 7.2$, H Ar); 7.06 (2H, д, $^3J = 7.6$, H Ar); 7.16–7.28 (14H, м, H Ar). Найдено, %: C 78.71; H 6.93; N 4.32. $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 78.72; H 6.92; N 4.37.

1,5-Бис{2-[(1-(3-гидроксипропил)-2-метил-5-фенил-1*H*-пиррол-3-ил]фенокси}-3-оксапентан (3b). Выход 54%, бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 64–66 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3401–3241 (ОН), 3059–3040 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2937–2874 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1684, 1641, 1598, 1578 (C=C), 1240, 1118, 1054 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$, $\text{C}_{\text{Alk}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.65 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.18 (6H, с, 2CH_3); 3.27 (4H, к, $^3J = 5.4$, $2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.74 (4H, т, $^3J = 4.9$) и 3.99 (4H, т, $^3J = 4.9$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 3.93–3.96 (4H, м, 2NCH_2); 4.48 (2H, т, $^3J = 5.0$, 2OH); 5.99 (2H, с, Н-4 пиррол); 6.92 (2H, т, $^3J = 7.2$, Н Ar); 6.95 (2H, д, $^3J = 7.6$, Н Ar); 7.14 (2H, д, $^3J = 7.6$, Н Ar); 7.19 (2H, д. д. д, $^4J = 1.2$, $^3J = 7.2$, $^3J = 7.6$, Н Ar); 7.25 (2H, т, $^3J = 7.0$, Н Ar); 7.32–7.39 (8H, м, Н Ar). Найдено, %: С 77.23; Н 6.97; N 4.21. $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 77.17; Н 7.06; N 4.09.

1,2-Бис{2-[(1-(3-гидроксипропил)-2-метил-3-(фуран-2-ил)-1*H*-пиррол-5-ил]фенокси}этан (5a). Выход 54%, бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 53–56 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–3235 (ОН), 3050–3043 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2928–2884 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1674, 1640, 1598, 1574 (C=C), 1238, 1056 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43–1.48 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.27 (6H, с, 2CH_3); 3.06 (4H, к, $^3J = 6.0$, $2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.64–3.68 (4H, м, 2NCH_2); 4.24 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.58 (2H, т, $^3J = 5.0$, 2OH); 6.12 (2H, с, Н-4 пиррол); 6.27 (2H, д, $^3J = 3.0$, Н-3 Fur); 6.47 (2H, д. д, $^3J = 2.0$, $^3J = 3.0$, Н-4 Fur); 6.96–7.05 (4H, м, Н Ar); 7.28 (2H, д. д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, Н Ar); 7.42 (2H, д. д. д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.0$, Н Ar); 7.56 (2H, д, $^3J = 2.0$, Н-5 Fur). Найдено, %: С 73.49; Н 6.51; N 4.47. $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 73.53; Н 6.50; N 4.51.

1,5-Бис{2-[(1-(3-гидроксипропил)-2-метил-3-(фуран-2-ил)-1*H*-пиррол-5-ил]фенокси}-3-оксапентан (5b). Выход 50%, бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 42–44 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405–3240 (ОН), 3055–3048 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2928–2872 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1674, 1637, 1598, 1575 (C=C), 1245, 1116, 1054 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$, $\text{C}_{\text{Alk}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45–1.50 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.40 (6H, с, 2CH_3); 3.14 (4H, к, $^3J = 6.0$, $2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.60 (4H, т, $^3J = 4.9$) и 3.99 (4H, т, $^3J = 4.9$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 3.75–3.78 (4H, м, 2NCH_2); 4.35 (2H, т, $^3J = 5.0$, 2OH); 6.11 (2H, с, Н-4 пиррол); 6.25 (2H, д, $^3J = 3.0$, Н-3 Fur); 6.46 (2H, д. д, $^3J = 2.0$, $^3J = 3.0$, Н-4 Fur); 6.96–6.99 (4H, м, Н Ar); 7.19 (2H, д. д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, Н Ar); 7.31 (2H, д. д. д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.0$, Н Ar); 7.52 (2H, д, $^3J = 2.0$, Н-5 Fur). Найдено, %: С 72.20; Н 6.68; N 4.18. $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 72.27; Н 6.67; N 4.21.

Синтез пиразолинисодержащих подандов 6–8 (общая методика). Растворяют 0.5 ммоль халконоподанда **1a,b** и 0.1 мл (2.0 ммоль) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 5 мл муравьиной, уксусной или пропионовой кислоты и нагревают при 70–75 °С в течение 47–50 ч. Ход реакции контролируют методом ТСХ, элюент EtOAc. Смесь охлаждают, продукт осаждают добавлением воды, осадок фильтруют, промывают горячей водой. Диастереомеры соединений **6–8 a,b** разделяют препаративной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 5:1) в сочетании с дробной перекристаллизацией обогащённых одним из изомеров хроматографических фракций из MeCN или PhH. Индивидуальные диастереомеры соединений **6–8** получены в виде бесцветных кристаллов.

1,2-Бис[2-(3-фенил-1-формил-4,5-дигидро-1*H*-пирозол-5-ил)фенокси]этан (6a). Суммарный выход 92%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3063–3033 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2974–2885 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1658 (C=O), 1600, 1599 (C=C, C=N), 1240, 1065 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Изомер (*R,R*)-**6a**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.06 г (21%), т. пл. 205–207 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.95 (2H, д. д, $^3J = 5.1$, $^2J = 17.9$) и 3.66 (2H, д. д, $^3J = 12.0$, $^2J = 17.9$, 4- CH_2 пирозолин); 4.17 (2H, AA'BB'-система) и 4.26 (2H, AA'BB'-система, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.57 (2H, д. д, $^3J = 5.1$, $^3J = 12.0$, 5- CH пирозолин); 6.83 (2H, д, $^3J = 7.9$, Н Ar); 6.90 (2H, т, $^3J = 7.4$, Н Ar); 7.05 (2H, д, $^3J = 7.4$, Н Ar); 7.23 (2H, д. д. д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.4$, $^3J = 7.9$, Н Ar); 7.31–7.43 (6H, м, Н Ar); 7.63 (4H, д, $^3J = 7.1$, Н Ar); 8.84 (2H, с, 2CHO). Изомер (*R,S*)-**6a**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.07 г (25%), т. пл. 231–233 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.09 (2H, д. д, $^3J = 5.2$, $^2J = 17.9$) и 3.75 (2H, д. д, $^3J = 11.9$, $^2J = 17.9$, 4- CH_2 пирозолин); 4.23 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.57 (2H, д. д, $^3J = 5.2$, $^3J = 11.9$, 5- CH пирозолин); 6.85 (2H, д, $^3J = 7.9$, Н Ar); 6.90 (2H, т, $^3J = 7.4$, Н Ar); 7.05 (2H, д, $^3J = 7.4$, Н Ar); 7.23 (2H, д. д. д, $^4J = 1.6$,

$^3J = 7.4$, $^3J = 7.9$, Н Ar); 7.31–7.43 (6H, м, Н Ar); 7.68 (4H, д, $^3J = 6.8$, Н Ar); 8.86 (2H, с, 2СНО). Найдено, %: С 73.08; Н 5.30; N 10.12. $C_{34}H_{30}N_4O_4$. Вычислено, %: С 73.10; Н 5.41; N 10.03.

1,5-Бис[2-(3-фенил-1-формил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]-3-оксапентан (6b). Суммарный выход 92%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3065–3041 ($C_{Ar}-H$), 2923–2830 ($C_{Alk}-H$), 1668 (C=O), 1600, 1598 (C=C, C=N), 1248, 1139, 1121, 1059 ($C_{Ar}-O-C_{Alk}$, $C_{Alk}-O-C_{Alk}$). Изомер (*R,R*)-**6b**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.07 г (23%), т. пл. 167–168 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.15 (2H, д. д., $^3J = 5.6$, $^2J = 17.6$) и 3.66 (2H, д. д., $^3J = 12.0$, $^2J = 17.6$, 4-CH₂ пиразолин); 3.54–3.59 (2H, м), 3.62–3.67 (2H, м) и 4.03–4.05 (4H, м, O(CH₂)₂O(CH₂)₂O); 5.67 (2H, д. д., $^3J = 5.6$, $^3J = 12.0$, 5-CH пиразолин); 6.85 (2H, д. д., $^4J = 0.8$, $^3J = 8.4$, Н Ar); 6.91 (2H, д. д. д., $^4J = 0.8$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.4$, Н Ar); 7.14 (2H, д. д., $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, Н Ar); 7.22 (2H, д. д. д., $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.4$, Н Ar); 7.37–7.40 (6H, м, Н Ar); 7.69 (4H, д. д., $^4J = 1.2$, $^3J = 7.2$, Н Ar); 8.95 (2H, с, 2СНО). Изомер (*R,S*)-**6b**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.05 г (17%), т. пл. 182–184 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.15 (2H, д. д., $^3J = 5.5$, $^2J = 17.6$) и 3.70 (2H, д. д., $^3J = 11.8$, $^2J = 17.6$, 4-CH₂ пиразолин); 3.57–3.62 (4H, м) и 4.04–4.06 (4H, м, O(CH₂)₂O(CH₂)₂O); 5.72 (2H, д. д., $^3J = 5.5$, $^3J = 11.8$, 5-CH пиразолин); 6.86 (2H, д., $^3J = 8.2$, Н Ar); 6.91 (2H, т., $^3J = 7.7$, Н Ar); 7.13 (2H, д., $^3J = 7.7$, Н Ar); 7.22 (2H, д. д. д., $^4J = 1.4$, $^3J = 7.7$, $^3J = 8.2$, Н Ar); 7.37–7.40 (6H, м, Н Ar); 7.69 (4H, д., $^3J = 7.1$, Н Ar); 8.97 (2H, с, 2СНО). Найдено, %: С 71.78; Н 5.62; N 9.35. $C_{36}H_{34}N_4O_5$. Вычислено, %: С 71.74; Н 5.69; N 9.30.

1,2-Бис[2-(1-ацетил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]этан (7a). Суммарный выход 90%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3063–3033 ($C_{Ar}-H$), 2973–2881 ($C_{Alk}-H$), 1655 (C=O), 1600, 1599 (C=C, C=N), 1243, 1058 ($C_{Ar}-O-C_{Alk}$). Изомер (*R,R*)-**7a**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.11 г (38%), т. пл. 185–187 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.26 (6H, с, 2СН₃); 2.85 (2H, д. д., $^3J = 4.6$, $^2J = 17.8$) и 3.59 (2H, д. д., $^3J = 11.8$, $^2J = 17.8$, 4-CH₂ пиразолин); 4.25 (2H, AA'BB'-система) и 4.39 (2H, AA'BB'-система, OCH₂CH₂O); 5.64 (2H, д. д., $^3J = 4.6$, $^3J = 11.8$, 5-CH пиразолин); 6.87 (2H, т., $^3J = 7.3$, Н Ar); 6.94 (2H, д., $^3J = 8.2$, Н Ar); 6.96 (2H, д., $^3J = 7.3$, Н Ar); 7.22 (2H, д. д. д., $^4J = 1.2$, $^3J = 7.3$, $^3J = 8.2$, Н Ar); 7.30–7.38 (6H, м, Н Ar); 7.60 (4H, д., $^3J = 7.0$, Н Ar). Изомер (*R,S*)-**7a**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.12 г (41%), т. пл. 230–232 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.25 (6H, с, 2СН₃); 3.01 (2H, д. д., $^3J = 4.7$, $^2J = 17.8$) и 3.75 (2H, д. д., $^3J = 12.0$, $^2J = 17.8$, 4-CH₂ пиразолин); 4.33 (4H, с, OCH₂CH₂O); 5.69 (2H, д. д., $^3J = 4.7$, $^3J = 12.0$, 5-CH пиразолин); 6.89 (2H, т., $^3J = 7.4$, Н Ar); 6.94 (2H, д., $^3J = 8.2$, Н Ar); 6.97 (2H, д., $^3J = 7.2$, Н Ar); 7.23 (2H, д. д. д., $^4J = 1.6$, $^3J = 7.2$, $^3J = 8.2$, Н Ar); 7.34–7.41 (6H, м, Н Ar); 7.69 (4H, д., $^3J = 7.0$, Н Ar). Найдено, %: С 73.70; Н 5.78; N 9.52. $C_{36}H_{34}N_4O_4$. Вычислено, %: С 73.70; Н 5.84; N 9.55.

1,5-Бис[2-(1-ацетил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]-3-оксапентан (7b). Суммарный выход 92%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3063–3041 ($C_{Ar}-H$), 2923–2830 ($C_{Alk}-H$), 1659 (C=O), 1602, 1597 (C=C, C=N), 1250, 1139, 1121, 1058 ($C_{Ar}-O-C_{Alk}$, $C_{Alk}-O-C_{Alk}$). Изомер (*R,R*)-**7b**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.06 г (19%), т. пл. 110–116 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.27 (6H, с, 2СН₃); 2.96 (2H, д. д., $^3J = 4.8$, $^2J = 18.0$) и 3.67 (2H, д. д., $^3J = 11.7$, $^2J = 18.0$, 4-CH₂ пиразолин); 3.64–3.70 (2H, м), 4.08–4.09 (2H, м) и 4.14–4.16 (4H, м, O(CH₂)₂O(CH₂)₂O); 5.60 (2H, д. д., $^3J = 4.8$, $^3J = 11.7$, 5-CH пиразолин); 6.84 (2H, т., $^3J = 7.3$, Н Ar); 6.93 (2H, д., $^3J = 7.3$, Н Ar); 7.00 (2H, д., $^3J = 8.0$, Н Ar); 7.2 (2H, д. д., $^3J = 7.3$, $^3J = 8.0$, Н Ar); 7.36–7.39 (6H, м, Н Ar); 7.68 (4H, д., $^3J = 7.2$, Н Ar). Изомер (*R,S*)-**7b**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.08 г (26%), т. пл. 162–164 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.29 (6H, с, 2СН₃); 2.99 (2H, д. д., $^3J = 4.8$, $^2J = 17.9$) и 3.71 (2H, д. д., $^3J = 11.8$, $^2J = 17.9$, 4-CH₂ пиразолин); 3.64–3.70 (4H, м) и 4.08–4.09 (4H, м, O(CH₂)₂O(CH₂)₂O); 5.61 (2H, д. д., $^3J = 4.8$, $^3J = 11.8$, 5-CH пиразолин); 6.85 (2H, т., $^3J = 7.3$, Н Ar); 6.93 (2H, д., $^3J = 7.3$, Н Ar); 7.01 (2H, д., $^3J = 8.2$, Н Ar); 7.20 (2H, т., $^3J = 7.4$, Н Ar); 7.36–7.39 (6H, м, Н Ar); 7.69 (4H, д., $^3J = 7.5$, Н Ar). Найдено, %: С 72.42; Н 6.05; N 8.92. $C_{38}H_{38}N_4O_5$. Вычислено, %: С 72.36; Н 6.07; N 8.88.

1,2-Бис[2-(1-пропионил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]этан (8a).

Суммарный выход 90%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3065–3033 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2973–2879 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1651 (C=O), 1600, 1598 (C=C , C=N), 1240, 1057 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Изомер (*R,R*)-**8a**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.05 г (16%), т. пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (6H, т, $^3J = 7.5$, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 2.64–2.72 (4H, м, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 2.84 (2H, д, д, $^3J = 4.8$, $^2J = 17.7$) и 3.59 (2H, д, д, $^3J = 12.0$, $^2J = 17.7$, 4- CH_2 пиразолин); 4.25 (2H, AA'BB'-система) и 4.41 (2H, AA'BB'-система, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.69 (2H, д, д, $^3J = 4.8$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.87–6.92 (4H, м, H Ar); 6.97 (2H, д, $^3J = 7.5$, H Ar); 7.21 (2H, д, д, д, $^4J = 1.4$, $^3J = 7.5$, $^3J = 8.2$, H Ar); 7.33–7.40 (6H, м, H Ar); 7.61 (4H, д, $^3J = 7.5$, H Ar). Изомер (*R,S*)-**8a**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции 0.06 г (19%), т. пл. 227–229 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (6H, т, $^3J = 7.5$, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 2.61–2.76 (4H, м, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 3.09 (2H, д, д, $^3J = 4.8$, $^2J = 17.9$) и 3.75 (2H, д, д, $^3J = 11.9$, $^2J = 17.9$, 4- CH_2 пиразолин); 4.32 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.69 (2H, д, д, $^3J = 4.8$, $^3J = 11.9$, 5- CH пиразолин); 6.88–6.92 (4H, м, H Ar); 6.97 (2H, д, $^3J = 7.5$, H Ar); 7.23 (2H, д, д, д, $^4J = 1.3$, $^3J = 7.5$, $^3J = 8.1$, H Ar); 7.35–7.40 (6H, м, H Ar); 7.68 (4H, д, $^3J = 7.5$, H Ar). Найдено, %: C 74.18; H 6.04; N 9.21. $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74.25; H 6.23; N 9.11.

1,5-Бис[2-(1-пропионил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]-3-окса-

пентан (8b). Суммарный выход 92%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3063–3038 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2920–2818 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1654 (C=O), 1600, 1597 (C=C , C=N), 1249, 1138, 1118, 1058 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$, $\text{C}_{\text{Alk}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Изомер (*R,R*)-**8b**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.07 г (21%), т. пл. 146–148 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (6H, т, $^3J = 7.5$, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 2.65–2.73 (4H, м, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 2.97 (2H, д, д, $^3J = 4.9$, $^2J = 17.7$) и 3.65 (2H, д, д, $^3J = 12.0$, $^2J = 17.7$, 4- CH_2 пиразолин); 3.64–3.68 (4H, м) и 4.07–4.08 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 5.59 (2H, д, д, $^3J = 4.9$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.85 (2H, т, $^3J = 7.3$, H Ar); 6.92 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar); 6.91 (2H, д, $^3J = 7.3$, H Ar); 7.20 (2H, д, д, $^3J = 7.3$, $^3J = 8.2$, H Ar); 7.37–7.39 (6H, м, H Ar); 7.67 (4H, д, $^3J = 7.9$, H Ar). Изомер (*R,S*)-**8b**: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.04 г (12%), т. пл. 165–167 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (6H, т, $^3J = 7.5$, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 2.65–2.73 (4H, м, $2\text{COCH}_2\text{CH}_3$); 2.99 (2H, д, д, $^3J = 4.9$, $^2J = 17.9$) и 3.71 (2H, д, д, $^3J = 12.0$, $^2J = 17.9$, 4- CH_2 пиразолин); 3.65–3.69 (4H, м) и 4.08–4.09 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 5.62 (2H, д, д, $^3J = 4.9$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.86 (2H, д, д, д, $^4J = 1.3$, $^3J = 7.3$, $^3J = 8.2$, H Ar); 6.92 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar); 7.0 (2H, д, $^3J = 7.3$, H Ar); 7.2 (2H, д, д, $^3J = 7.3$, $^3J = 8.2$, H Ar); 7.37–7.39 (6H, м, H Ar); 7.68 (4H, д, $^3J = 7.9$, H Ar). Найдено, %: C 72.98; H 6.32; N 8.56. $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 72.93; H 6.43; N 8.50.

Синтез пиразолинсодержащих подандов 9–11 (общая методика). А. Растворяют 0.5 ммоль халконоподанда **1a,b** и 0.27 г (2.0 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты в 5 мл ДМФА, предварительно подкисленного конц. HCl до pH 2. Реакционную смесь нагревают при 70–75 °С в течение 50 ч. Ход реакции контролируют методом ТСХ, элюент EtOAc. Смесь охлаждают, продукт осаждают добавлением воды, осадок фильтруют, промывают на фильтре несколькими порциями горячей воды и сушат. Продукт перекристаллизовывают из смеси ДМФА–EtOH. Получают соединения **9a,b** в виде диастереомерной смеси, которую разделяют колоночной хроматографией (элюент EtOAc).

Б. Реакцию проводят аналогично методу А, используя 0.5 ммоль халконоподанда **1a** и 0.14 г (1.0 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты. Реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А, из полученного осадка препаративной хроматографией (элюент EtOAc) выделяют соединения **10** и **11**, которые дополнительно перекристаллизовывают из MeCN и ДМФА.

Индивидуальные диастереомеры соединений **9a,b** и соединения **10, 11** получены в виде бесцветных кристаллов.

1,2-Бис[2-(1-изоникотиноил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]-этан (9a). Суммарный выход 76%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3062–3030 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2940–2879 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1634 (C=O), 1598, 1548 (C=C , C=N); 1238, 1055 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Изомер (*R,R*)-9a: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.08 г (22%), т. пл. 131–133 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.01 (2H, д. д., $^3J = 5.3$, $^2J = 18.0$) и 3.73 (2H, д. д., $^3J = 12.0$, $^2J = 18.0$, 4- CH_2 пиразолин); 4.24 (2H, AA'BB'-система) и 4.41 (2H, AA'BB'-система, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.91 (2H, д. д., $^3J = 5.3$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.92–6.95 (4H, м, H Ar); 7.17 (2H, д. д., $^4J = 1.3$, $^3J = 6.6$, H Ar); 7.26 (2H, д. д. д., $^4J = 1.6$, $^3J = 6.6$, $^3J = 7.9$, H Ar); 7.32–7.41 (6H, м, H Ar); 7.60 (4H, д., $^3J = 7.0$, H Ar); 7.62–7.63 (4H, м, H Py); 8.59–8.60 (4H, м, H Py). Изомер (*R,S*)-9a: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.1 г (27%), т. пл. 226–227 °С. ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.13 (2H, д. д., $^3J = 4.9$, $^2J = 18.1$) и 3.81 (2H, д. д., $^3J = 12.1$, $^2J = 18.1$, 4- CH_2 пиразолин); 4.34 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.87 (2H, д. д., $^3J = 4.9$, $^3J = 12.1$, 5- CH пиразолин); 6.91–6.95 (4H, м, H Ar); 7.15 (2H, д. д., $^4J = 1.2$, $^3J = 6.7$, H Ar); 7.26 (2H, д. д. д., $^4J = 1.5$, $^3J = 6.7$, $^3J = 7.9$, H Ar); 7.32–7.34 (4H, м, H Ar); 7.38 (2H, т. т., $^4J = 1.3$, $^3J = 7.3$, H Ar); 7.62 (4H, д., $^3J = 7.0$, H Ar); 7.68–7.69 (4H, м, H Py); 8.67–8.68 (4H, м, H Py). Найдено, %: C 74.18; H 5.02; N 11.82. $\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74.14; H 5.09; N 11.79.

1,5-Бис[2-(1-изоникотиноил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]-3-оксапентан (9b). Суммарный выход 86%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3063–3033 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 2923–2871 ($\text{C}_{\text{Alk}}\text{-H}$), 1639 (C=O), 1598, 1548 (C=C , C=N), 1245, 1133, 1117, 1055 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$, $\text{C}_{\text{Alk}}\text{-O-C}_{\text{Alk}}$). Изомер (*R,R*)-9b: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.05 г (13%), т. пл. 100–105 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.10 (2H, д. д., $^3J = 5.2$, $^2J = 18.4$) и 3.74 (2H, д. д., $^3J = 12.0$, $^2J = 18.4$, 4- CH_2 пиразолин); 3.50–3.62 (4H, м) и 4.04–4.06 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 5.79 (2H, д. д., $^3J = 5.2$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.91 (2H, т., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.01 (2H, д., $^3J = 8.0$, H Ar); 7.17 (2H, д., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.24 (2H, д. д. д., $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.34–7.41 (6H, м, H Ar); 7.61–7.62 (4H, м, H Py); 7.70–7.71 (4H, м, H Ar); 8.65–8.66 (4H, м, H Py). Изомер (*R,S*)-9b: выход индивидуального диастереомера, выделенного из обогащённой фракции, 0.08 г (21%), т. пл. 170–172 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.14 (2H, д. д., $^3J = 5.2$, $^2J = 18.4$) и 3.80 (2H, д. д., $^3J = 12.0$, $^2J = 18.4$, 4- CH_2 пиразолин); 3.50–3.62 (4H, м) и 4.04–4.06 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 5.82 (2H, д. д., $^3J = 5.2$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.91 (2H, т., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.01 (2H, д., $^3J = 8.0$, H Ar); 7.18 (2H, д., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.24 (2H, д. д. д., $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.34–7.41 (6H, м, H Ar); 7.63–7.64 (4H, м, H Py); 7.71–7.72 (4H, м, H Ar); 8.69–8.70 (4H, м, H Py). Найдено, %: C 72.75; H 5.30; N 11.00. $\text{C}_{46}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: C 73.00; H 5.33; N 11.10.

(RS)-3-(2-{2-[2-(1-Изоникотиноил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]этокси}фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (10). Выход 40%, т. пл. 111–114 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.04 (1H, д. д., $^3J = 5.2$, $^2J = 18.0$) и 3.73 (1H, д. д., $^3J = 12.0$, $^2J = 18.0$, 4- CH_2 пиразолин); 4.35–4.39 (2H, м), 4.46–4.50 (1H, м) и 4.54–4.59 (1H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.84 (1H, д. д., $^3J = 5.2$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.97 (1H, д., $^3J = 8.4$, H Ar); 6.98 (1H, т., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.05 (1H, т., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.19–7.34 (8H, м, H Ar); 7.42 (1H, д. д. д., $^4J = 1.2$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.4$, H Ar); 7.47 (2H, д., $^4J = 1.2$, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.51 (1H, т. т., $^4J = 1.2$, $^3J = 7.6$, H Ar); 7.66–7.67 (2H, м, H Py); 7.89 (1H, д. д., $^4J = 1.2$, $^3J = 7.6$, H Ar); 7.92 (2H, д. д., $^4J = 0.8$, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.96 (1H, д., $^3J = 15.8$) и 8.01 (1H, д., $^3J = 15.8$, CH=CHCO); 8.63–8.64 (2H, м, H Py). Найдено, %: C 76.83; H 5.29; N 7.12. $\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 76.88; H 5.26; N 7.08.

[2,4-Бис(2-{2-[2-(1-изоникотиноил-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)фенокси]этокси}фенил)циклобутан-1,3-диил]бис(фенилметанон) (11). Выход 12%, т. пл. 283–285 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.07 (2H, д. д., $^3J = 5.2$, $^2J = 17.8$) и 3.72 (2H, д. д., $^3J = 12.0$, $^2J = 17.8$, 4- CH_2 пиразолин); 3.76–3.79 (2H, м), 3.97–4.01 (2H, м), 4.21–4.25 (2H, м) и 4.35–4.38 (2H, м, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.92–5.05 (4H, м, AA'BB'-система, 4 CH циклобутан); 6.04 (2H, д. д., $^3J = 5.2$, $^3J = 12.0$, 5- CH пиразолин); 6.41 (2H, д., $^3J = 8.0$, H Ar); 6.64 (2H, т., $^3J = 7.6$, H Ar); 6.91 (2H, д. д. д., $^4J = 1.2$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.00 (2H, т., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.10 (4H, т., $^3J = 7.8$, H Ar); 7.17–7.25 (10H,

м, Н Ar); 7.27–7.31 (2H, м, Н Ar); 7.32 (2H, д. д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, Н Ar); 7.34 (2H, д. д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.6$, $^3J = 8.4$, Н Ar); 7.49 (4H, д. д, $^4J = 1.2$, $^3J = 7.8$, Н Ar); 7.61 (4H, д. д, $^4J = 1.2$, $^3J = 8.0$, Н Ar); 7.72–7.73 (4H, м, Н Py); 8.68–8.69 (4H, м, Н Py). Найдено, %: С 76.87; Н 5.20; N 7.09. $C_{76}H_{62}N_6O_8$. Вычислено, %: С 76.88; Н 5.26; N 7.08.

Рентгеноструктурное исследование соединений (R,R)-6b, (R,S)-7a, (R,R)-7a, (R,S)-7b и 11. Кристаллы соединений (R,R)-6b, (R,S)-7a, (R,R)-7a, (R,S)-7b и 11 получены медленным упариванием растворов в PhH (соединение 6b), MeCN (соединение 7a,b) и ДМФА (соединение 11). Рентгеноструктурный анализ проведён на автоматическом дифрактометре Xcalibur 3 CCD (MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор, T 295 К). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК вначале в изотропном, а затем в анизотропном приближении по F^2 для всех неводородных атомов по программам SHELXS-97 и SHELXL-97 [18]. Все атомы водорода объективно выявлены в разностном синтезе и включены в уточнение в изотропном приближении.

Соединение (R,S)-7a. $C_{36}H_{34}N_4O_4$, M 586.67. Кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2(1)/c$; a 10.1815(4), b 16.4607(7), c 9.7123(4) Å; α 90.00, β 107.980(3), γ 90.00°; V 1548.24(11) Å³; Z 2. Всего собрано 19176 отражений ($2.82 < \theta < 31.70^\circ$), из них независимых отражений 4777 (R_{int} 0.0254), 2243 отражений с $I > 2\sigma(I)$; ρ 1.258 г·см⁻³; μ 0.083 см⁻¹; R -факторы по всем отражениям: R_1 0.0983, wR_2 0.1029; окончательные R -факторы ($I > 2\sigma(I)$): R_1 0.0403, wR_2 0.0949.

Соединение (R,R)-7a, $C_{36}H_{34}N_4O_4$, M 586.67. Кристаллы триклинные, пространственная группа $P1$; a 10.0786(9), b 13.1083(8), c 13.4022(7) Å; α 75.108(5), β 68.106(6), γ 68.902(7)°; V 1517.28(18) Å³; Z 2. Всего собрано 17980 отражений ($3.21 < \theta < 31.72^\circ$), из них независимых отражений 8387 (R_{int} 0.0366), 2823 отражения с $I > 2\sigma(I)$; ρ 1.284 г·см⁻³; μ 0.085 см⁻¹; R -факторы по всем отражениям: R_1 0.1884, wR_2 0.0745; окончательные R -факторы ($I > 2\sigma(I)$): R_1 0.0480, wR_2 0.0667.

Соединение (R,R)-6b. $C_{36}H_{34}N_4O_5$, M 602.67. Кристаллы триклинные, пространственная группа $P1$; a 10.9916(15), b 11.6766(18), c 13.089(2) Å; α 84.879(13), β 67.799(14), γ 89.425(12)°; V 1548.7(4) Å³; Z 2. Всего собрано 13792 отражения ($2.63 < \theta < 28.32^\circ$), из них независимых отражений 7383 (R_{int} 0.0172), 2963 отражения с $I > 2\sigma(I)$; ρ 1.292 г·см⁻³; μ 0.087 см⁻¹; R -факторы по всем отражениям: R_1 0.1215, wR_2 0.0594; окончательные R -факторы ($I > 2\sigma(I)$): R_1 0.0366, wR_2 0.0542.

Соединение (R,S)-7b. $2C_{38}H_{38}N_4O_5 \cdot C_6H_6$, M 1339.56. Кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2(1)/c$; a 18.4387(3), b 13.8348(2), c 29.3824(5) Å; α 90.00, β 105.9700(10), γ 90.00°; V 7206.0(2) Å³; Z 4. Всего собрано 84051 отражение ($2.61 < \theta < 31.73^\circ$), из них независимых отражений 21486 (R_{int} 0.0361), 8165 отражений с $I > 2\sigma(I)$; ρ 1.235 г·см⁻³; μ 0.082 см⁻¹; R -факторы по всем отражениям: R_1 0.1674, wR_2 0.1176; окончательные R -факторы ($I > 2\sigma(I)$): R_1 0.0505, wR_2 0.1027.

Соединение 11. $C_{76}H_{62}N_6O_8$, M 1187.32. Кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2(1)$; a 12.4290(19), b 15.6122(17), c 17.156(3) Å; α 90.00, β 110.072(15), γ 90.00°; V 3126.9(8) Å³; Z 2. Всего собрано 14030 отражений ($2.61 < \theta < 26.37^\circ$), из них независимых отражений 2861 (R_{int} 0.0172), 1248 отражений с $I > 2\sigma(I)$; ρ 1.261 г·см⁻³; μ 0.083 см⁻¹; R -факторы по всем отражениям: R_1 0.1288, wR_2 0.1313; окончательные R -факторы ($I > 2\sigma(I)$): R_1 0.0488, wR_2 0.1075.

Рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1010861 (соединение (R,S)-7a), CCDC 1010862 (соединение (R,R)-7a), CCDC 1010859 (соединение (R,R)-6b), CCDC 1010863 (соединение (R,S)-7b), CCDC 1010860 (соединение 11)).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-3656-2014.3), РФФИ (грант № 13-03-12188-офи м), а также УрО РАН (проекты № 12-П-234-2003, 12-П-3-1030).

Выражаем благодарность за предоставленный образец наноразмерного Al₂O₃ сотрудникам ИФМ УрО РАН – к. ф.-м. н., с. н. с. М. А. Уймину и научному сотруднику А. А. Мысику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K.-S. Jeong, Y. L. Cho, S. Y. Pyun, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2827 (1995).
2. О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, Г. Г. Мордовской, М. Н. Зуева, М. А. Кравченко, И. Г. Овчинникова, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 7, 21 (1997).
3. В. А. Потемкин, М. А. Гришина, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, И. Г. Овчинникова, Р. И. Ишметова. *Хим.-фарм. журн.*, **37**, № 9, 17 (2003). [*Pharm. Chem. J.*, **37**, 468 (2003).]
4. M. A. Ali, M. Shaharyar, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 1896 (2007).
5. M. Shaharyar, A. A. Siddiqui, M. A. Ali, D. Sriram, P. Yogeewari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 4571 (2006).
6. И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, П. А. Слепухин, И. А. Литвинов, Г. Л. Русинов, *Кристаллография*, **54**, 37 (2009). [*Crystallogr. Repts.*, **54**, 31 (2009).]
7. H. Shiraishi, T. Nishitani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **63**, 6234 (1998).
8. B. C. Ranu, A. Hajra, *Tetrahedron*, **57**, 4767 (2001).
9. E. J. Roskamp, P. S. Dragovich, J. B. Hartung, Jr., S. F. Pedersen. *J. Org. Chem.*, **54**, 4736 (1989).
10. О. В. Федорова, М. С. Валова, Ю. А. Титова, И. Г. Овчинникова, А. Н. Гришаков, М. А. Уймин, А. А. Мысик, А. Е. Ермаков, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, *Кинетика и катализ*, **52**, 234 (2011). [*Kinet. Catal.*, **52**, 226 (2011).]
11. Ю. А. Титова, О. В. Федорова, И. Г. Овчинникова, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, *Журн. прикл. химии*, **85**, 641 (2012). [*Russ. J. Appl. Chem.*, **85**, 656 (2012).]
12. О. В. Федорова, О. В. Корякова, М. С. Валова, И. Г. Овчинникова, Ю. А. Титова, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, *Кинетика и катализ*, **51**, 590 (2010). [*Kinet. Catal.*, **51**, 590 (2010).]
13. А. А. Давыдов, *ИК-спектроскопия в химии поверхности окислов*, Наука, Новосибирск, 1984, с. 246.
14. O. Mahé, D. Frath, I. Dez, F. Marsais, V. Levacher, J.-F. Brière, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 3648 (2009).
15. U. S. Gökşen, Y. B. Alpaslan, N. G. Kelekçi, Ş. Işık, M. Ekizoğlu, *J. Mol. Struct.*, **1039**, 71 (2013).
16. В. Н. Василев, *Микобактериозы и микозы легких*, Медицина и физкультура, София, 1971, с. 377.
17. A. E. Yermakov, M. A. Uimin, V. R. Galakhov, K. Kuopper, S. Robin, M. Neimann, *J. Metastable Nanocryst. Mater.*, **43**, 24 (2005).
18. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ *Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: fedorova@ios.uran.ru*

Поступило 17.03.2014

² *Уральский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии МЗ России,
ул. XXII партсъезда, 50, Екатеринбург 620039, Россия
e-mail: kravchenko@nexcom.ru*