

А. С. Газизов^{1*}, А. В. Смолобочкин², А. Р. Бурилов¹, М. А. Пудовик¹

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-НАФТОЛА С γ -УРЕИДОАЦЕТАЛЯМИ.
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-АРИЛПИРРОЛИДИНОВ**

Разработан новый одностадийный метод синтеза 2-арилпирролидинов, основанный на кислотно-катализируемой реакции 2-нафтола с γ -уреидоацетальями и позволяющий получать целевые соединения в мягких условиях и не требующий использования дорогостоящих реагентов и катализаторов.

Ключевые слова: 2-арилпирролидины, ацетали, мочевины, 2-нафтол, γ -уреидоацетали.

Фрагмент 2-арилпирролидина встречается во многих известных природных и синтетических биологически активных соединениях. В частности, 2-арилпирролидины были предложены в качестве противораковых препаратов [1], лекарственных средств для лечения психических и нейрофизиологических расстройств, таких как болезни Паркинсона [2] и Альцгеймера [2, 3], модуляторов глутаматных рецепторов [4], антагонистов H₃-рецепторов гистамина [5], ингибиторов PI3-киназы [6].

Производные 2-арилпирролидина получают по реакции Негиши, протекающей в присутствии катализаторов – комплексов палладия [7], а также взаимодействием пирролидинов, содержащих в α -положении гидроксильную, алкоксильную или ацетоксильную группу, с магний- или литийорганическими ароматическими соединениями [8–11]. Известно также арилирование производных пирролидина в присутствии комплексов рутения [12]. Другой метод синтеза 2-арилпирролидинов реализуется за счёт внутри- или межмолекулярной циклизации арилзамещённых 1,4-диолов либо их мезилатов [13], 4-гидроксизамещённых аминов [14], 1,4-дигалогенопроизводных бутана [15], производных пентенамина [16]. Необходимо отметить также синтезы 2-арилпирролидинов, протекающие с использованием иминов бензальдегида [17] и 4-галогенбутанала [18]. Большинство методов синтеза 2-арилпирролидинов включает использование комплексов палладия, меди, рутения, иридия в качестве катализаторов [16, 19–21].

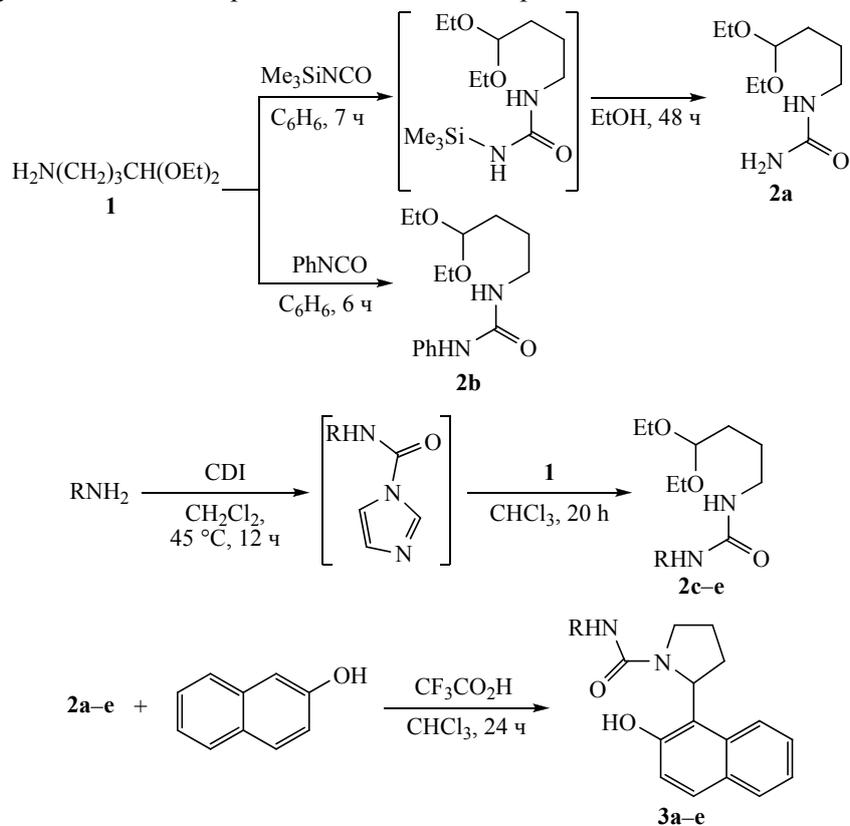
В ряде публикаций [22–24] описывается катализируемая кислотами гетероциклизация *N*-(4,4-диэтоксипентил)амидов замещённых фенилуксусных кислот. Однако синтезируемые таким образом соединения представлены лишь ограниченным количеством конденсированных пирролидинотетрагидроизохинолинов. Кроме того, имеется единственное упоминание о получении 2-(фенилтио)пирролидина с невысоким выходом конденсацией (4,4-диэтоксипентил)мочевины в присутствии тиофенола [25], но дальнейшего развития эта работа не получила.

Недостатками существующих подходов к синтезу α -арилпирролидинов являются использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, жёсткие условия реакции, необходимость зачастую трудоёмкого синтеза исходных соединений.

Ранее в нашей группе была изучена реакция резорцина и его производных с α -уреидоацетальями в присутствии трифторуксусной кислоты, которая приводит к образованию 5-арилимидазолидин-2-онов [26–29]. Основываясь на этих результатах, а также уже упоминавшихся примерах внутримолекулярной гетероциклизации (4,4-диэтоксипентил)амидов в присутствии кислотных катализаторов [22–24], мы предположили, что взаимодействие (4,4-диэтоксипентил)мочевин (γ -уреидоацеталей) с фенолами также может приводить к образованию арилзамещенных гетероциклических соединений.

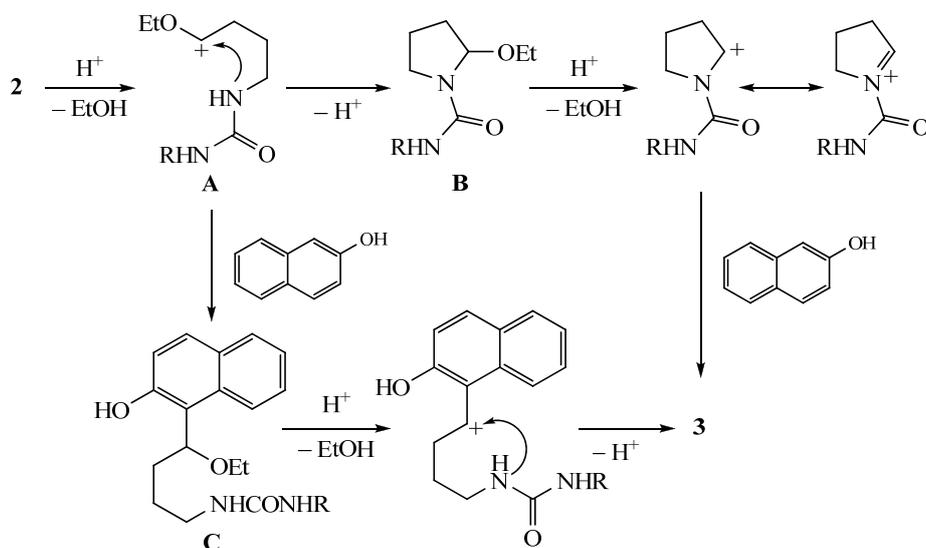
Исходные γ -уреидоацетали **2a–e** получены в соответствии со следующей схемой. Синтез ацетала **2a** осуществлялся взаимодействием γ -аминоацетала **1** с триметилсилилизоцианатом и последующей обработкой промежуточного соединения этанолом. Ацеталь **2b** получен по аналогичной методике взаимодействием γ -аминоацетала **1** с фенилизоцианатом. Ацетали **2c–e** получены взаимодействием соответствующих ароматических аминов с 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI) и последующей обработкой образующихся *N*-арил-1*H*-имидазол-1-карбоксамидов γ -аминоацеталем **1**.

Взаимодействие полученных ацеталей **2a–e** с 2-нафтолом в соотношении 1:1 в хлороформе в присутствии эквимольных количеств трифторуксусной кислоты привело к образованию производных пирролидина **3a–e**, содержащих в положении 2 гетероциклического кольца нафтильный фрагмент. В реакцию вступают как незамещенный γ -уреидоацеталь **2a**, так и γ -уреидоацетали **2b–e**, содержащие арильный заместитель у одного из атомов азота. Выход целевых соединений составляет 28–78%. Структура полученных продуктов была подтверждена данными спектроскопии ЯМР.



a R = H, **b** R = Ph, **c** R = *p*-MeOC₆H₄, **d** R = *p*-BrC₆H₄, **e** R = *p*-O₂NC₆H₄

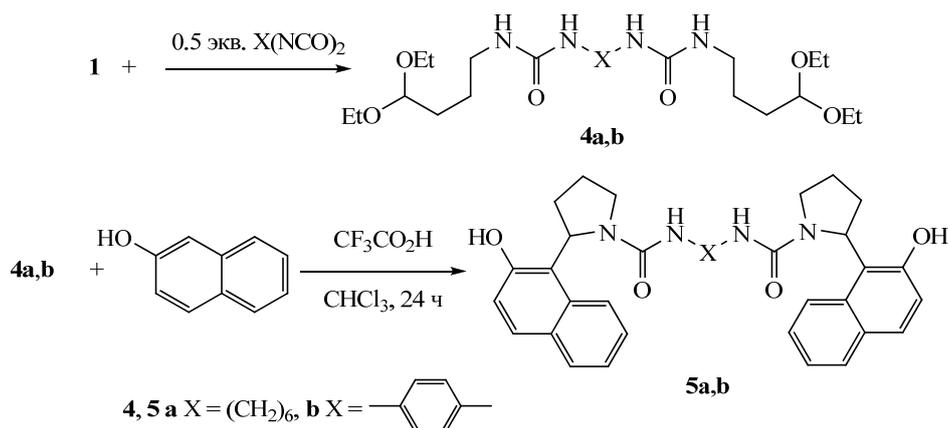
С учётом литературных данных [24], мы предполагаем следующий механизм образования производных 2-арилпирролидина. На первой стадии происходит протонирование одной из этоксильных групп в молекуле ацетала с последующим элиминированием молекулы этанола и образованием карбкатиона **A**. Дальнейшее образование конечного соединения может происходить двумя путями. Первый заключается в первоначальной внутримолекулярной циклизации карбкатиона **A** с образованием 2-этоксипирролидина **B** и его последующем взаимодействии с нафтолом. Второй путь включает первоначальную межмолекулярную реакцию карбкатиона **A** с нафтолом, приводящую к промежуточному соединению **C**, и последующее внутримолекулярное замыкание гетероциклического кольца. Имеющиеся экспериментальные данные не позволяют сделать однозначный выбор в пользу какого-либо из этих двух направлений.



Предлагаемый механизм позволяет также объяснить значительное снижение выхода целевого продукта в случае ацетала **2e**, содержащего нитрогруппу в *para*-положении фенильного заместителя. Согласно литературным данным [30, 31], в фенилзамещённых мочевилах фенильный фрагмент, π -электроны двойной связи C=O и неподелённые электронные пары обоих атомов азота образуют сопряжённую систему. Наличие электроноакцепторной группы в фенильном заместителе вызывает снижение электронной плотности на атомах азота и, таким образом, затрудняет внутримолекулярную циклизацию, приводящую к образованию арилпирролидина.

В развитие этих исследований представляло интерес осуществить синтез соединений, имеющих в своём составе два пирролидиновых фрагмента. С этой целью нами были получены диацетали **4a,b** взаимодействием гексаметилен- и *para*-фенилендиизоцианата с двумя эквивалентами γ -аминоацетала **1**.

Взаимодействие полученных диацеталей **4a,b** с 2-нафтолом в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты привело к образованию целевых соединений **5a,b**, содержащих два пирролидиновых ядра. Интересно, что выходы соединений **5a,b** оказались существенно выше, чем выходы соединений **3a–e** и составили 94 (соединение **5a**) и 90% (соединение **5b**).



Поскольку в соединениях **5a,b** два хиральных центра, эти соединения могут существовать в виде двух диастереомеров, спектры ЯМР которых должны отличаться друг от друга. Тем не менее в спектрах ЯМР полученных нами продуктов **5a,b** регистрируется только один набор сигналов. Это может быть объяснено как диастереоселективностью реакции, так и очень малой разницей химических сдвигов соответствующих ядер двух диастереомеров.

Таким образом, в результате проведённых исследований реакции γ -уреидоацеталей с 2-нафтолом был разработан удобный одностадийный метод синтеза новых 2-арилпирролидинов. К преимуществам метода можно отнести хорошие выходы целевых соединений, мягкие условия реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящих реактивов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в интервале $400\text{--}3600\text{ см}^{-1}$ в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Bruker Avance 600 и Bruker MSL 400 (600 и 400 МГц соответственно) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ($CDCl_3$ $\delta = 7.26$, $(CD_3)_2SO$ $\delta 2.50$ м. д.). Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance 600 (150 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ($CDCl_3$ $\delta 77.0$, $(CD_3)_2SO$ $\delta 39.5$ м. д.). Масс-спектры MALDI-TOF получены на приборе ULTRAFLEX III TOF/TOF Bruker (матрица – 2,5-дигидроксibenзойная кислота). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba марки EA 1108. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10. Растворители осушены по стандартным процедурам.

N-(4,4-Диэтоксibuтил)мочевина (2a). К раствору 4.20 г (26.1 ммоль) 4,4-диэтоксibuтан-1-амина (**1**) в 10 мл бензола при охлаждении ($5\text{--}8\text{ }^\circ\text{C}$) прикапывают 3.00 г (26.1 ммоль) триметилсилилизоцианата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 7 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 30 мл этанола, выдерживают в течение 48 ч при $20\text{ }^\circ\text{C}$. Удаляют растворитель, воскообразный остаток высушивают в вакууме (3 ч, 0.01 торр). Выход 3.79 г (71%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1655 (C=O), 2724, 3207, 3390 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (6H, уш. т, $J = 7.1$, $2CH_3$); 1.54–1.73 (4H, м, $(CH_2)_2$); 3.15–3.22 (2H, м, CH_2N); 3.50–3.54 (2H, м) и 3.65–3.69 (2H, м, $2OCH_2$); 4.50 (1H, т, $J = 5.1$, CH). Найдено, %: C 53.21; H 9.93; N 13.81. $C_9H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 52.92; H 9.87; N 13.71.

N-(4,4-Диэтоксibuтил)-N'-фенилмочевина (2b). К раствору 2.03 г (12.6 ммоль) 4,4-диэтоксibuтан-1-амина (**1**) в 10 мл бензола при охлаждении ($5\text{--}8\text{ }^\circ\text{C}$) прикапывают 1.50 г (12.6 ммоль) фенилизоцианата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме (20 торр).

Образовавшееся светлое легкоплавкое твёрдое вещество высушивают в вакууме (5 ч, 0.01 торр) до постоянного веса. Выход 3.02 г (85%). Т. пл. 66–67 °С. ИК спектр, cm^{-1} : 1598 (Ar), 1637 (C=O), 2870, 2926, 2972, 3320 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (6H, уш. т, $J = 7.1$, 2CH_3); 1.46–1.62 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.10–3.16 (2H, м, CH_2N); 3.37–3.50 (2H, м) и 3.51–3.66 (2H, м, 2OCH_2); 4.39 (1H, т, $J = 5.5$, CH); 6.96 (1H, уш. т, $J = 7.3$, H Ar); 7.20 (2H, уш. т, $J = 8.1$, H Ar); 7.25 (2H, уш. д, $J = 7.5$, H Ar). Найдено, %: C 64.09; H 8.71; N 9.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.26; H 8.63; N 9.99.

***N*-(4,4-Диэтоксипентил)-*N'*-(4-метоксифенил)мочевина (2c).** К раствору 1.38 г (11.2 ммоль) *para*-анизидина в 11 мл CH_2Cl_2 добавляют 2.00 г (12.3 ммоль) 1,1'-карбонилдимидазола. Реакционную смесь нагревают в течение 12 ч при 45 °С, потом охлаждают. Образовавшийся осадок собирают вакуумной фильтрацией. К раствору полученного *N*-(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-1-карбоксамид в 10 мл хлороформа добавляют 1.81 г (11.2 ммоль) 4,4-диэтоксипентан-1-амина (1). Перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Осадок собирают вакуумной фильтрацией, промывают водой. Вещество высушивают в вакууме (3 ч, 0.01 торр) до постоянного веса. Выход 2.23 г (64%). Т. пл. 92–93 °С. ИК спектр, cm^{-1} : 1584 (Ar), 1631 (C=O), 2727, 2875, 2960, 3345 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, уш. т, $J = 7.0$, 2CH_3); 1.51–1.67 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.17–3.25 (2H, м, CH_2N); 3.42–3.51 (2H, м) и 3.58–3.67 (2H, м, 2OCH_2); 3.76 (3H, с, OCH_3); 4.45 (1H, т, $J = 5.3$, CH); 5.35 (1H, уш. с, NH); 6.81 (2H, уш. д, $J = 8.8$, H Ar); 7.03 (1H, уш. с, NH); 7.18 (2H, уш. д, $J = 8.8$, H Ar). Найдено, %: C 62.02; H 8.19; N 8.92. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 61.91; H 8.44; N 9.03.

***N*-(4-Бромфенил)-*N'*-(4,4-диэтоксипентил)мочевину (2d)** получают аналогично соединению **2c** из 1.93 г (11.3 ммоль) *para*-броманилина, 2.00 г (12.3 ммоль) 1,1'-карбонилдимидазола и 1.63 г (10.1 ммоль) 4,4-диэтоксипентан-1-амина (1). Выход 2.16 г (54%). Т. пл. 134–135 °С. ИК спектр, cm^{-1} : 1591 (Ar), 1636 (C=O), 2726, 2870, 2935, 3360 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (6H, уш. т, $J = 7.0$, 2CH_3); 1.41–1.56 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.05–3.12 (2H, м, CH_2N); 3.39–3.47 (2H, м) и 3.52–3.61 (2H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 4.46 (1H, т, $J = 5.5$, CH); 7.36–7.38 (4H, уш. с, H Ar). Найдено, %: C 49.99; H 6.58; Br 22.19; N 7.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 50.15; H 6.45; Br 22.24; N 7.80.

***N*-(4,4-Диэтоксипентил)-*N'*-(4-нитрофенил)мочевину (2e)** получают аналогично соединению **2c** из 1.55 г (11.2 ммоль) *para*-нитроанилина, 2.00 г (12.3 ммоль) 1,1'-карбонилдимидазола и 1.11 г (6.87 ммоль) 4,4-диэтоксипентан-1-амина (1). Выход 0.77 г (21%). Т. пл. 61–62 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1333, 1558 (NO_2), 1601 (Ar), 1668 (C=O), 2725, 2890, 2920, 3365 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (6H, уш. т, $J = 7.1$, CH_3); 1.52–1.64 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.20–3.27 (2H, м, CH_2N); 3.40–3.51 (2H, м) и 3.56–3.65 (2H, м, CH_2O); 4.41–4.45 (1H, м, CH); 6.07 (1H, уш. с, NH); 7.48 (2H, уш. д, $J = 9.0$, H Ar); 8.03 (2H, уш. д, $J = 8.9$, H Ar); 8.62 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 55.48; H 7.20; N 12.77. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.37; H 7.13; N 12.91.

2-(2-Гидрокси-нафталин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамид (3a). К раствору 0.50 г (2.45 ммоль) соединения **2a** в 10 мл сухого хлороформа добавляют 0.35 г (2.45 ммоль) 2-нафтола и 0.28 г (2.45 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают хлороформом и сушат в вакууме (4 ч, 0.01 торр). Выход 0.39 г (62%). Т. пл. 214–215 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3459, 3335 (O–H), 3205, 3064, 2976, 2882 (N–H), 1608 (Ar), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.80–1.93 (1H, м), 1.95–2.07 (2H, м) и 2.19–2.28 (1H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.52–3.60 (1H, м) и 3.64–3.71 (1H, м, NCH_2); 5.11–5.28 (2H, уш. с, NH_2); 5.51–5.56 (1H, м, CHN); 7.08 (1H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.21–7.26 (1H, м, H Ar); 7.35–7.40 (1H, м, H Ar); 7.62 (1H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.72–7.76 (1H, м, H Ar); 7.93–7.97 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д.: 25.8; 33.9; 48.1; 54.9; 119.4; 120.0; 123.1; 123.5; 126.9; 129.4; 129.6; 129.7; 132.8; 153.4; 158.1. Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 295 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (10). Найдено, %: C 70.27; H 6.28; N 10.93. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.29; H 6.29; N 10.93.

2-(1-Гидрокси-нафталин-1-ил)-N-фенилпирролидин-1-карбоксамид (3b) получают аналогично соединению **3a** из 0.50 г (1.79 ммоль) соединения **2b**, 0.26 г (1.70 ммоль) 2-нафтола и 0.20 г (1.79 ммоль) трифторуксусной кислоты в 10 мл сухого хлороформа. Выход 0.46 г (78%). Т. пл. 219–220 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3388 (O–H), 3053, 2978, 2874 (N–H), 1618 (C=O), 1594 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.96–2.24 (3H, м) и 2.30–2.39 (1H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.79–3.89 (2H, м, NCH_2); 5.78–5.84 (1H, м, CHN); 6.83–6.88 (1H, м, H Ar); 7.12–7.17 (2H, м, H Ar); 7.20 (1H, д, $J=8.8$, H Ar); 7.25–7.29 (2H, м, H Ar); 7.29–7.34 (1H, м, H Ar); 7.45–7.50 (1H, м, H Ar); 7.71 (1H, д, $J=8.8$, H Ar); 7.68–7.78 (1H, уш. с, NH); 7.80–7.84 (1H, м, H Ar); 8.08–8.13 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д.: 26.0; 33.2; 48.3; 55.1; 119.4; 119.9; 122.2; 123.1; 123.4; 126.9; 129.2 (2C); 129.5 (2C); 129.7; 132.9; 141.3; 153.4; 154.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 355 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 370 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (24). Найдено, %: C 75.87; H 6.08; N 8.42. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.88; H 6.06; N 8.43.

2-(2-Гидрокси-нафталин-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксамид (3c) получают аналогично соединению **3a** из 0.30 г (0.97 ммоль) соединения **2c**, 0.12 г (0.97 ммоль) 2-нафтола, 0.11 г (0.97 ммоль) трифторуксусной кислоты в 5 мл сухого хлороформа. Выход 0.17 г (47%). Т. пл. 201–202 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3396 (O–H), 3051, 2976, 2870 (N–H), 1614 (C=O), 1587 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.92–2.06 (1H, м), 2.08–2.20 (2H, м) и 2.27–2.37 (1H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.64 (3H, с, OCH_3); 3.75–3.86 (2H, м, NCH_2); 5.72–5.79 (1H, м, CHN); 6.68–6.73 (2H, м, H Ar); 7.10–7.14 (2H, м, H Ar); 7.16 (1H, д, $J=8.4$, H Ar); 7.25–7.30 (1H, м, H Ar); 7.41–7.46 (1H, м, H Ar); 7.50–7.55 (1H, уш. с, NH); 7.67 (1H, д, $J=8.4$, H Ar); 7.76–7.80 (1H, м, H Ar); 8.04–8.09 (1H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362 $[\text{M}]^+$ (10), 385 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 401 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (5). Найдено, %: C 72.90; H 6.10; N 7.72. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.91; H 6.12; N 7.73.

2-(2-Гидрокси-нафталин-1-ил)-N-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксамид (3d) получают аналогично соединению **3a** из 0.10 г (0.28 ммоль) соединения **2d**, 0.04 г (0.28 ммоль) 2-нафтола, 0.03 г (0.28 ммоль) трифторуксусной кислоты в 5 мл сухого хлороформа. Выход 0.07 г (62%). Т. пл. 183–184 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3378 (O–H), 3052, 2980, 2873 (N–H), 1629 (C=O), 1587 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.95–2.05 (1H, м), 2.06–2.17 (2H, м) и 2.26–2.35 (1H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.74–3.85 (2H, м, NCH_2); 5.74–5.80 (1H, м, CH); 7.14 (1H, д, $J=8.8$, H Ar); 7.25–7.30 (5H, м, H Ar); 7.41–7.46 (1H, м, H Ar); 7.65 (1H, д, $J=8.8$, H Ar); 7.76–7.80 (1H, м, H Ar); 7.93–8.00 (1H, уш. с, NH); 8.04–8.09 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д.: 26.1; 33.0; 48.4; 55.3; 113.5; 119.5; 120.1; 121.3; 123.1; 123.4; 126.8; 129.2; 129.4; 129.6; 131.9; 133.0; 140.9; 153.2; 154.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 449 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (21). Найдено, %: C 61.32; H 4.67; Br 19.41; N 6.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.33; H 4.66; Br 19.43; N 6.81.

2-(2-Гидрокси-нафталин-1-ил)-N-(4-нитрофенил)пирролидин-1-карбоксамид (3e) получают аналогично соединению **3a** из 0.10 г (0.31 ммоль) соединения **2e**, 0.04 г (0.31 ммоль) 2-нафтола, 0.04 г (0.31 ммоль) трифторуксусной кислоты в 5 мл сухого хлороформа. Выход 0.03 г (28%). Т. пл. 185–186 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360 (O–H), 3211, 3050, 2973, 2880 (N–H), 1644 (C=O), 1541, 1340 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.96–2.07 (1H, м), 2.07–2.19 (2H, м) и 2.28–2.37 (1H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.77–3.91 (2H, м, NCH_2); 5.78–5.83 (1H, м, CHN); 7.12 (1H, д, $J=8.8$, H Ar); 7.25–7.30 (1H, м, H Ar); 7.41–7.46 (1H, м, H Ar); 7.58–7.63 (2H, м, H Ar); 7.64 (1H, д, $J=8.8$, H Ar); 7.75–7.79 (1H, м, H Ar); 8.02–8.09 (3H, м, H Ar); 8.64–8.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д.: 25.7; 32.4; 48.1; 55.3; 118.1; 119.1; 119.7; 122.6; 122.9; 125.1; 126.4; 128.7; 128.9; 129.1; 132.6; 140.9; 147.9; 152.8; 153.0. Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 400 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100). Найдено, %: C 66.80; H 5.10; N 11.09. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.83; H 5.07; N 11.13.

1,1'-Гексан-1,6-диилбис[3-(4,4-диэтоксипутил)мочевина] (4a). К раствору 1.88 г (11.2 ммоль) 1,6-диизоцианатогексана в 20 мл бензола при охлаждении (5–8 °С) прикапывают 3.60 г (22.4 ммоль) соединения **1**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Осадок отфильтровывают. Белый осадок сушат в вакууме (3 ч, 0.01 торр). Выход 4.79 г (88%). Т. пл. 138–139 °С.

ИК спектр, cm^{-1} : 3325, 2983, 2874 (N–H), 1619 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (12H, уш. т, $J = 6.8$, 4CH_3); 1.20–1.29 (4H, м, 2CH_2); 1.34–1.42 (4H, м, 2CH_2); 1.44–1.52 (4H, м, 2CH_2); 1.53–1.62 (4H, м, 2CH_2); 3.01–3.16 (8H, м, $4\text{CH}_2\text{N}$); 3.37–3.48 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 3.52–3.63 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 4.37–4.44 (2H, м, 2CH). Найдено, %: C 59.00; H 10.02; N 11.11. $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 58.75; H 10.27; N 11.42.

1,1'-Фенилен-1,4-диилбис[3-(4,4-диэтоксипентил)мочевина] (4b). К раствору 1.80 г (11.2 ммоль) соединения **1** в 30 мл толуоле добавляют 0.89 г (5.59 ммоль) 1,4-диизоцианатофенилена. Перемешивают в течение 96 ч. Осадок отфильтровывают. Белый осадок сушат в вакууме (3 ч, 0.01 торр). Выход 2.44 г (91%). Т. пл. 189–190 °C. ИК спектр, cm^{-1} : 3331, 2969, 2870 (N–H), 1629 (C=O), 1565 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (12H, уш. т, $J = 7.0$, 4CH_3); 1.39–1.48 (4H, м, 2CH_2); 1.49–1.56 (4H, м, 2CH_2); 3.02–3.10 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3.39–3.48 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 3.52–3.61 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 4.47 (2H, т, $J = 5.47$, 2CH); 7.21 (4H, уш. с, H Ar). Найдено, %: C 60.01; H 8.96; N 11.84. $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.73; H 8.77; N 11.61.

N,N'-Гексан-1,6-диилбис[2-(2-гидроксиафталин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамид] (5a). К раствору 0.50 г (1.02 ммоль) соединения **4a** в 10 мл сухого хлороформа добавляют 0.29 г (2.04 ммоль) 2-нафтола и 0.24 г (1.02 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат в вакууме (4 ч, 0.01 торр). Выход 0.57 г (94%). Т. пл. 189–190 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3417 (O–H), 3056, 2934, 2872 (N–H), 1609 (C=O), 1590, 1563 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 0.60–0.65 (4H, уш. м, 2CH_2); 0.88–0.95 (4H, уш. м, 2CH_2); 1.85–1.95 (2H, м), 2.01–2.12 (4H, м) и 2.21–2.30 (2H, м, 4CH_2); 2.64–2.72 (2H, м) и 2.74–2.82 (2H, м, 2CH_2); 3.56–3.64 (2H, м) и 3.68–3.75 (2H, м, 2CH_2); 5.08–5.15 (2H, уш. с, 2NH); 5.54–5.60 (2H, м, 2CHN); 7.09 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.21–7.26 (2H, м, H Ar); 7.37–7.41 (2H, м, H Ar); 7.61 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.71–7.75 (2H, м, H Ar); 7.96–8.00 (2H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 617 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100). Найдено, %: C 72.21; H 7.12; N 9.40. $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.20; H 7.12; N 9.42.

N,N'-Фенилен-1,4-диилбис[2-(2-гидроксиафталин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамид] (5b) получают аналогично соединению **5a** из 0.50 г (1.04 ммоль) соединения **4b**, 0.30 г (2.07 ммоль) 2-нафтола, 0.24 г (2.07 ммоль) трифторуксусной кислоты. Выход 0.55 г (90%). Т. пл. 218–219 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3390 (O–H), 3058, 2973, 2875 (N–H), 1620 (C=O), 1598 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.84–1.96 (2H, м), 2.00–2.11 (4H, м) и 2.18–2.27 (2H, м, 4CH_2); 3.66–3.73 (4H, м, 2CH_2); 5.63–5.69 (2H, м, 2CHN); 6.92–6.96 (4H, уш. с, H Ar); 7.07 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.19–7.24 (2H, м, H Ar); 7.34–7.39 (2H, м, H Ar); 7.44–7.54 (2H, уш. с, 2NH); 7.60 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.70–7.74 (2H, м, H Ar); 7.95–8.00 (2H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (11), 609 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 625 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (6). Найдено, %: C 73.68; H 5.83; N 9.53. $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.70; H 5.84; N 9.55.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 14-03-00191-а и 14-03-31740 мол_а)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Taniyama, K. Kano, K. Okamoto, M. Fujioka, Y. Mitsuoka, EU Pat. Appl. 2277881.
2. B. Egner, F. Giordanetto, I. Tord, US Pat. Appl. 2008306055.
3. J. D. Ginn, D. R. Marshall, R. Sibley, R. J. Sorcek, E. R. R. Young, Y. Zhang, US Pat. Appl. 2012178752.
4. M. B. Arnold, D. M. Bender, T. J. Bleisch, W. D. Jones, P. L. Ornstein, H. Zarrinmayeh, D. M. Zimmerman, US Pat. Appl. 6617351.
5. N. Bailey, M. J. Bamford, D. K. Dean, P. L. Pickering, D. M. Wilson, J. Witherington, US Pat. Appl. 2007060566.

6. Z. Ni, S. Pecchi, M. Burger, W. Han, A. Smith, G. Atallah, S. Bartulis, K. Frazier, J. Verhagen, Y. Zhang, E. Iwanowicz, T. Hendrickson, M. Knapp, H. Merritt, C. Voliva, M. Wiesmann, D. M. Legrand, I. Bruce, J. Dale, J. Lan, B. Levine, A. Costales, J. Liu, T. Pick, D. Menezes, US Pat. Appl. 2010075965.
7. K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C.-Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3538 (2006).
8. R. G. Vaswani, A. Limon, J. M. Reyes-Ruiz, R. Miledi, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 132 (2009).
9. S. Hanessian, S. Claridge, S. Johnstone, *J. Org. Chem.*, **67**, 4261 (2002).
10. Y. Matsumura, K. Ogura, Y. Kouchi, F. Iwasaki, O. Onomura, *Org. Lett.*, **8**, 3789 (2006).
11. N. D. Buezo, A. Jimenez, C. Pedregal, P. Vidal, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2489 (2006).
12. N. Diaz Buezo, A. Jiménez, C. Pedregal, P. Vidal, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2489 (2006).
13. M. Sato, Y. Gunji, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis*, 1434 (2004).
14. F. Xu, B. Simmons, R. A. Reamer, E. Corley, J. Murry, D. Tschaen, *J. Org. Chem.*, **73**, 312 (2008).
15. Y. Ju, R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, **71**, 135 (2006).
16. A. Khanna, C. Maung, K. R. Johnson, T. T. Luong, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.*, **14**, 3233 (2012).
17. P. K. Sasmal, A. Shahadat, T. Ashok, P. Vidyadhar, P. M. Dattatreya, N. J. Mavinahalli, WO Pat. Appl. 2013088256.
18. J. Loren, V. Molteni, Y. Fan, G. Chopiuk, P. A. Albaugh, B. T. Flatt, J. M. Smith, WO Pat. Appl. 2012034095.
19. C. C. Scarborough, S. S. Stahl, *Org. Lett.*, **8**, 3251 (2006).
20. K. Fujita, T. Fujii, A. Komatsubara, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Heterocycles*, **74**, 673 (2007).
21. N. Armanino, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 6814 (2013).
22. F. D. King, *Tetrahedron*, **63**, 2053 (2007).
23. F. D. King, A. E. Aliev, S. Caddick, R. C. B. Copley, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 3561 (2009).
24. F. D. King, S. Caddick, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 4361 (2011).
25. L. E. Overman, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **66**, 3167 (2001).
26. A. R. Buriylov, M. S. Khakimov, A. S. Gazizov, M. A. Pudovik, V. V. Syakaev, D. B. Krivolapov, A. I. Konovalov, *Mendeleev Commun.*, **18**, 54 (2008).
27. A. С. Газизов, М. С. Хакимов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик, Д. Б. Криволапов, И. А. Литвинов, А. И. Коновалов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 235 (2009). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 238 (2009).]
28. М. С. Хакимов, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик, А. И. Коновалов, *Журн. общ. химии*, **79**, 991 (2009). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **79**, 1163 (2009).]
29. А. Р. Бурилов, А. С. Газизов, М. С. Хакимов, Н. И. Харитонова, М. А. Пудовик, А. И. Коновалов, *Журн. общ. химии*, **78**, 2065 (2008). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **78**, 2411 (2008).]
30. S. Kashino, M. Haisa, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **33**, 855 (1977).
31. W. A. Brett, P. Rademacher, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **46**, 880 (1990).

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия
e-mail: agazizov@iorg.ru

Поступило 13.12.2013
После обработки 25.02.2014

² Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса, 68, Казань 420015, Россия
e-mail: smolobochkinav@mail.ru