

## Синтез *N*-алкилированных бензо- и пиридоптиенопирроло-[1,2-*a*][1,4]дiazепин-6-онов, проявляющих антидотную активность в отношении гербицида 2,4-Д

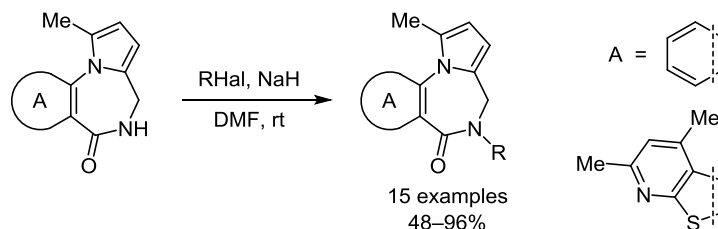
Татьяна А. Строганова<sup>1</sup>, Владимир К. Василин<sup>1\*</sup>, Геннадий Д. Крапивин<sup>1</sup>,  
Владимир Д. Стрелков<sup>2</sup>, Людмила В. Дядюченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный технологический университет,  
ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия; e-mail: vasvk@mail.ru

<sup>2</sup> Кубанский государственный университет,  
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: vladstrelkov@yandex.ru

<sup>3</sup> ВНИИ биологической защиты растений РАСХ,  
а/я 5269, Краснодар 350039, Россия; e-mail: ludm.dyadiuchenko@yandex.ru

Поступило 8.10.2015  
Принято после доработки 19.12.2015



Изучена реакция *N*-алкилирования пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-6-онов, аннелированных с бензольным циклом или тиено[2,3-*b*]пиридиновым фрагментом. Синтезирован ряд новых *N*<sup>5</sup>-замещенных пирролодiazепинов, среди которых обнаружены соединения, обладающие антидотной активностью в отношении гербицида 2,4-Д.

**Ключевые слова:** аннелированные пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепиноны, *N*-алкилирование, антидоты, биологическая активность, гербицид 2,4-Д.

Поскольку производные 1,4-дiazепина проявляют самые разнообразные виды биологической активности,<sup>1</sup> синтез новых представителей этой гетероциклической системы весьма актуален с точки зрения поиска веществ с полезными свойствами.

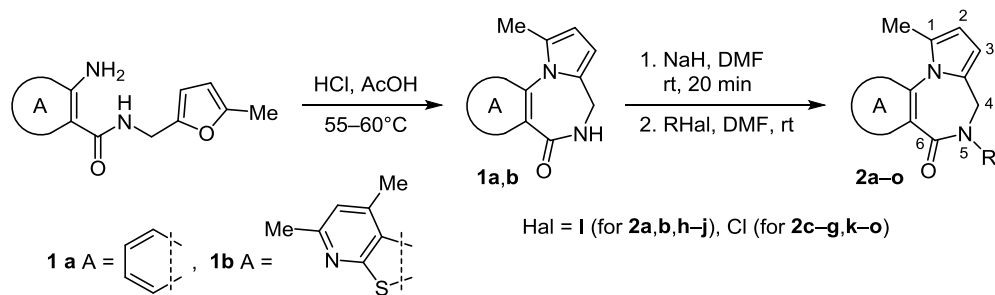
Разработанный нами ранее<sup>2</sup> метод получения пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов из *N*-(5-метилфуран-2-ил)-2-аминобензамидов и *N*-(5-метилфуран-2-ил)-3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов на основе катализируемой кислотами домино-реакции раскрытия фуранового цикла с последующим аннелированием пирролодiazепинового фрагмента позволяет получать полициклические конденсированные пирролодiazепины, содержащие несколько реакционноспособных центров, пригодных для дальнейшей модификации. Ранее для этих соединений нами исследованы реакции амин-алкилирования пиррольного цикла<sup>3</sup> по Манниху и восстановительной десульфуризации тиено[2,3-*b*]пиридинового фрагмента, аннелированного с пирролодiazепиновой системой.<sup>4</sup>

Перспективным направлением модификации diaзепинов является *N*-алкилирование лактамного фрагмента. Следует отметить, что получение *N*-замещенных пирролодiazепинов непосредственно рециклизацией фуранового цикла в соответствующих третичных *N*-(5-метилфуран-2-ил)замещенных 2-аминобензамидах и 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов невозможно, так как в этом случае в кислой среде преобладает элиминирование фурфурильного фрагмента.<sup>5</sup>

Обычно *N*-алкилирование diaзепинового цикла осуществляют действием алкилгалогенидов в присутствии NaH в ТГФ<sup>6a-c</sup> или ДМФА,<sup>6d,e</sup> KF–Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в ацетоне,<sup>7</sup> Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в *N*-метил-2-пирролидоне<sup>8</sup> или в условиях межфазного катализа.<sup>9</sup>

В настоящем сообщении представлены эксперименты по модификации пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов, конденсированных с ароматическим или гетероароматическим фрагментом, с участием лактамного фрагмента, а также результаты исследования по

## Схема 1



| Соединение | A | R   | Время реакции, ч |
|------------|---|---|------------------|
| 2a         |   | <i>n</i> -Pr  | 5                |
| 2b         |   | <i>i</i> -Pr  | 5                |
| 2c         |   | CH <sub>2</sub> CONH( <i>t</i> -Bu)                                     | 8                |
| 2d         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Me                 | 10               |
| 2e         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe                | 10               |
| 2f         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Ac                 | 14               |
| 2g         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me | 14               |

| Соединение | A | R   | Время реакции, ч |
|------------|---|---|------------------|
| 2h         |   | Me  | 3                |
| 2i         |   | <i>n</i> -Pr  | 6                |
| 2j         |   | <i>i</i> -Pr  | 6                |
| 2k         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Me                 | 24               |
| 2l         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Ac                 | 24               |
| 2m         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe                | 24               |
| 2n         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2,4-Me <sub>2</sub>  | 24               |
| 2o         |   | CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me | 24               |

поиску веществ с биологической активностью среди полученных *N*-алкилированных продуктов.

В результате катализируемой кислотами рециклизации *N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]амидов антрапириловой и 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислот по описанной ранее методике<sup>2</sup> получены конденсированные пирролодiazепины **1a,b** (схема 1), которые использованы в дальнейшем как модельные соединения для исследования реакций *N*-алкилирования.

Оказалось, что пирролодiazепиноны **1a,b** легко подвергаются алкилированию при обработке иодалканами или *N*-замещенными хлорацетамидами в абсолютном ДМФА в присутствии NaH при комнатной температуре. Независимо от используемых алкилгалогенидов, реакция протекает региоселективно, приводя к образованию только продуктов *N*-алкилирования: 5-алкил-1-метил-4,5-дигидро-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодiazепин-6-онов **2a-g** и 5-алкил-1,9,11-триметил-4,5-дигидро-6*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*f*]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-6-онов **2h-o** с выходами от 48 до 96% (схема 1, табл. 1 и 2).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H *N*-алкилированных продуктов **2a-o** (табл. 2) наблюдается появление сигналов протонов соответствующих *N*-заместителей. Кроме того, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a,b,h-j** отмечено исчезновение сигнала протона группы NH.

Как показано ранее,<sup>5b</sup> пирролодiazепиновый цикл имеет жесткую конформацию "ванна". Атомы водорода метиленовой группы пирролодiazепинового цикла соединений **2h-o**, находящиеся в псевдоаксиальном и псевдоэкваториальном положениях, резонируют в виде пары дублетов интенсивностью 1H каждый в области 3.64–4.68 м. д. с геминальной КССВ 15.0–16.9 Гц. Повышение температуры образца в ампуле спектрометра до 150 °С не приводит к изменению вида сигнала

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений **2a-o**

| Соединение | Брутто-формула  | Найдено, %<br>Вычислено, % |              |                | Т. пл., °С        | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|--------------|----------------|-------------------|----------|
|            |   | C                          | H            | N              |                   |          |
| 2a         | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O                | 75.59<br>75.56             | 7.03<br>7.13 | 11.07<br>11.01 | 97–99             | 54       |
| 2b         | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O                | 75.52<br>75.56             | 7.11<br>7.13 | 11.09<br>11.01 | 175–177           | 75       |
| 2c         | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | 70.11<br>70.13             | 7.09<br>7.12 | 12.95<br>12.91 | 175–176           | 96       |
| 2d         | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | 73.48<br>73.52             | 5.92<br>5.89 | 11.67<br>11.69 | 168–169           | 76       |
| 2e         | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | 70.42<br>70.38             | 5.67<br>5.64 | 11.15<br>11.19 | 144–145           | 83       |
| 2f         | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | 71.33<br>71.30             | 5.43<br>5.46 | 10.86<br>10.85 | >150<br>(с разл.) | 56       |
| 2g         | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 68.43<br>68.47             | 5.23<br>5.25 | 10.39<br>10.42 | 151–152           | 48       |
| 2h         | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS               | 65.54<br>65.57             | 5.42<br>5.50 | 13.63<br>13.49 | 198–200           | 79       |
| 2i         | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS               | 67.27<br>67.23             | 6.18<br>6.24 | 12.37<br>12.38 | 169–170           | 87       |
| 2j         | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS               | 67.24<br>67.23             | 6.21<br>6.24 | 12.38<br>12.38 | >210<br>(с разл.) | 86       |
| 2k         | C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S | 67.62<br>67.54             | 5.38<br>5.44 | 12.67<br>12.61 | 247–249           | 91       |
| 2l         | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 66.14<br>66.08             | 5.08<br>5.12 | 11.80<br>11.86 | 259–261           | 88       |
| 2m         | C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 65.17<br>65.20             | 5.29<br>5.25 | 12.19<br>12.17 | 223–225           | 69       |
| 2n         | C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S | 68.17<br>68.10             | 5.63<br>5.71 | 12.25<br>12.22 | 174–176           | 71       |
| 2o         | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | 63.85<br>63.92             | 4.91<br>4.95 | 11.52<br>11.47 | 196–197           | 84       |

Таблица 2. Спектральные характеристики соединений 2а–о

| Соединение | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)   | Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.   | Масс-спектр, $m/z$ ( $I_{\text{отн}}$ , %)   |
|------------|--|---|--|
| 1          | 2  | 3   | 4  |
| <b>2a</b>  | 0.79 (3H, т, $J = 6.0$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.54–1.59 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.28 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.43 (2H, т, $J = 7.3$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.10 (1H, д, $J = 15.0$ ) и 4.25 (1H, д, $J = 15.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 6.00 (1H, д, $J = 3.3$ ) и 6.08 (1H, д, $J = 3.3$ , H-2,3); 7.43 (1H, д, $J = 8.2$ , H Ar); 7.55–7.62 (2H, м, H Ar); 7.81 (1H, д, $J = 8.3$ , H Ar)                                   | 11.0; 13.6; 20.6; 43.2; 48.3; 105.1; 109.3; 124.3; 125.9; 128.2; 130.7; 131.0; 131.1; 131.8; 134.6; 166.5   | 256 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (9), 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (32), 254 $[\text{M}]^+$ (100), 212 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (54), 197 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CO}]^+$ (63), 184 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (88), 168 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (62), 154 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (75)                                   |
| <b>2b</b>  | 1.12 (3H, д, $J = 6.0$ ) и 1.16 (3H, д, $J = 6.0$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.28 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.84 (1H, д, $J = 15.1$ ) и 4.41 (1H, д, $J = 15.1$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.73–4.81 (1H, м, $\text{CHMe}_2$ ); 6.00 (1H, д, $J = 3.3$ ) и 6.05 (1H, д, $J = 3.3$ , H-2,3); 7.41 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 7.56–7.61 (2H, м, H Ar); 7.79 (1H, д, $J = 8.3$ , H Ar)  | 13.7; 19.5; 19.8; 37.0; 45.0; 105.0; 109.4; 124.2; 125.9; 127.8; 130.9; 131.0; 131.2; 132.9; 134.5; 166.1   | 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (15), 254 $[\text{M}]^+$ (73), 212 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (9), 211 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (15), 197 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CO}]^+$ (37), 184 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (11), 168 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (52), 154 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (100)                                    |
| <b>2c</b>  | 1.27 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2.29 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.64 (1H, д, $J = 16.1$ ) и 4.42 (1H, д, $J = 16.1$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.19 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 6.00 (1H, д, $J = 3.3$ ) и 6.15 (1H, д, $J = 3.3$ , H-2,3); 7.42–7.47 (2H, м, H Ar); 7.54 (1H, с, CONH); 7.61–7.66 (1H, м, H Ar); 7.81 (1H, д, $J = 8.1$ , $J = 1.6$ , H Ar)  | 13.0; 17.7; 23.7; 45.7; 50.5; 55.0; 106.4; 109.7; 113.8; 120.6; 122.9; 126.7; 129.8; 132.3; 144.2; 155.2; 158.2; 162.2; 165.7   | 325 $[\text{M}]^+$ (56), 212 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (22), 211 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (100), 197 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CO}]^+$ (15), 184 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (34), 168 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (41), 154 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (32)   |
| <b>2d</b>  | 2.23 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.28 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.93 (1H, д, $J = 16.2$ ) и 4.62 (1H, д, $J = 16.2$ , $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 4.26 (1H, д, $J = 15.9$ ) и 4.34 (1H, д, $J = 15.9$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 6.00 (1H, д, $J = 3.0$ ) и 6.08 (1H, д, $J = 3.0$ , H-2,3); 7.10 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 7.44 (1H, т, $J = 8.1$ , H Ar); 7.45 (2H, д, $J = 8.7$ , H Ar); 7.46 (2H, д, $J = 8.7$ , H Ar); 7.59–7.66 (1H, м, H Ar); 7.81 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 9.96 (1H, с, NH) | 14.2; 20.1; 45.1; 50.7; 106.0; 109.4; 119.6; 125.1; 126.6; 129.0; 129.6; 130.2; 131.7 (2C); 131.9; 132.0; 132.7; 135.3; 136.5; 136.8; 166.8; 167.7                      | 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (3), 359 $[\text{M}]^+$ (17), 212 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (11), 211 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (70), 197 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CO}]^+$ (8), 184 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (25), 154 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (12), 43 (100)  |
| <b>2e</b>  | 2.30 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.73 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 3.77 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 3.93 (1H, д, $J = 16.3$ ) и 4.63 (1H, д, $J = 16.3$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 6.02 (1H, д, $J = 3.1$ ) и 6.11 (1H, д, $J = 3.1$ , H-2,3); 6.99 (2H, д, $J = 8.9$ , H Ar); 7.33 (2H, д, $J = 8.9$ , H Ar); 7.51–7.53 (2H, м, H Ar); 7.63–7.67 (1H, м, H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 8.8$ , $J = 1.6$ , H Ar); 9.92 (1H, с, NH)   | 13.7; 44.5; 50.1; 55.1; 105.4; 109.3; 113.8; 120.7; 124.6; 126.1; 126.7; 128.5; 129.7; 131.4; 131.9; 133.0; 134.8; 155.2; 157.7; 163.9; 166.1; 167.2                    | 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (22), 375 $[\text{M}]^+$ (100), 212 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (37), 211 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (89), 197 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CO}]^+$ (49), 184 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (75), 168 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (20), 154 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (50)                                   |
| <b>2f</b>  | 2.31 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 2.54 (3H, с, $\text{COCH}_3$ ); 4.06 (1H, д, $J = 16.5$ ) и 4.68 (1H, д, $J = 16.5$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.29 (1H, д, $J = 15.8$ ) и 4.40 (1H, д, $J = 15.8$ , $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 6.02 (1H, д, $J = 3.3$ ) и 6.10 (1H, д, $J = 3.3$ , H-2,3); 7.44–7.49 (2H, м, H Ar); 7.64–7.68 (1H, м, H Ar); 7.74 (2H, д, $J = 8.8$ , H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 7.8$ , $J = 1.6$ , H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 8.8$ , H Ar); 10.44 (1H, с, NH)                      | 13.7; 26.4; 44.6; 50.4; 105.4; 109.4; 118.3; 124.4; 126.1; 128.5; 128.8; 129.5; 129.6; 131.2; 131.4; 131.6; 131.7; 134.8; 143.1; 143.8; 164.2; 167.2; 196.4             | 389 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (7), 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (17), 387 $[\text{M}]^+$ (71), 212 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (40), 211 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (100), 197 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CO}]^+$ (30), 184 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (61), 168 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (32), 154 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (16) |
| <b>2g</b>  | 2.30 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.78 (3H, с, $\text{COOCH}_3$ ); 4.04 (1H, д, $J = 16.9$ ) и 4.53 (1H, д, $J = 16.9$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.30–4.51 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 6.00 (1H, д, $J = 3.1$ ) и 6.10 (1H, д, $J = 3.1$ , H-2,3); 7.18–7.23 (1H, м, H Ar); 7.42–7.54 (2H, м, H Ar); 7.59–7.72 (2H, м, H Ar); 7.87 (1H, д, $J = 7.3$ , H Ar); 7.95 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 8.47 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 10.36 (1H, с, NH)  | 13.7; 44.5; 51.6; 52.4; 105.7; 109.3; 116.5; 119.7; 120.3; 124.5; 126.0; 128.7; 129.6; 130.6; 130.8; 131.7; 134.3; 134.8; 139.5; 139.6; 167.1; 167.5; 168.0             | 405 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (6), 403 $[\text{M}]^+$ (46), 212 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (14), 211 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (100), 197 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CO}]^+$ (14), 184 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (43), 168 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (11), 154 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (38)                                   |
| <b>2h</b>  | 1.95 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.19 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.58 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.03 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 4.33 (1H, д, $J = 15.0$ ) и 4.49 (1H, д, $J = 15.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 6.08 (1H, д, $J = 3.3$ ) и 6.20 (1H, д, $J = 3.3$ , H-2,3); 7.22 (1H, с, H-10)  | 13.3; 18.0; 24.2; 35.0; 46.6; 106.7; 110.2; 123.2; 125.4; 128.4; 129.8; 130.6; 132.8; 144.4; 158.5; 159.0; 162.1  | 313 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (3), 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (14), 311 $[\text{M}]^+$ (37), 297 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (11), 296 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (100), 282 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (11), 253 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (17), 239 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (45)  |
| <b>2i</b>  | 0.77 (3H, т, $J = 7.3$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.49–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.95 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.58 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.43 (2H, т, $J = 6.6$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.43 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 6.08 (1H, д, $J = 3.0$ ) и 6.17 (1H, д, $J = 3.0$ , H-2,3); 7.23 (1H, с, H-10)   | 11.0; 13.0; 17.6; 20.5; 23.7; 44.3; 106.2; 109.7; 122.8; 124.9; 128.0; 129.2; 129.8; 132.9; 144.0; 158.0; 158.4; 151.5; 161.3   | 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (24), 339 $[\text{M}]^+$ (99), 297 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (30), 296 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (13), 282 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (43), 281 (100), 253 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (16), 239 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (66)  |
| <b>2j</b>  | 1.15 (6H, д, $J = 6.9$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.95 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.58 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.14 (1H, д, $J = 16.1$ ) и 4.56 (1H, д, $J = 16.1$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.62–4.80 (1H, м, $\text{CHMe}_2$ ); 6.08 (1H, д, $J = 3.2$ ) и 6.14 (1H, д, $J = 3.2$ , H-2,3); 7.21 (1H, с, H-10)   | 13.0; 17.6; 19.3; 19.7; 23.7; 37.9; 45.5; 106.0; 109.8; 122.7; 124.9; 128.2; 129.0; 129.4; 133.7; 144.0; 157.9; 158.4; 161.1  | 341 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (11), 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (23), 339 $[\text{M}]^+$ (100), 296 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (13), 282 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (57), 253 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (20), 239 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (95)  |
| <b>2k</b>  | 1.97 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.21 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.26 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.60 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.07 (1H, д, $J = 16.4$ ) и 4.46 (1H, д, $J = 16.4$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.52–4.60 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 6.10 (1H, д, $J = 3.1$ ) и 6.20 (1H, д, $J = 3.1$ , H-2,3); 7.12 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.29 (1H, с, H-10); 7.48 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 10.00 (1H, с, NH)   | 13.0; 17.7; 20.3; 23.7; 45.7; 50.6; 106.4; 109.8; 119.0; 122.8; 124.9; 125.0; 126.9; 129.2; 129.3; 129.9; 130.0; 132.2; 132.4; 136.2; 144.2; 158.2; 158.4; 162.2; 166.0 | 446 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (4), 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (10), 444 $[\text{M}]^+$ (66), 338 (100), 297 $[\text{M}-\text{RH}]^+$ (21), 296 $[\text{M}-\text{R}]^+$ (76), 282 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3]^+$ (20), 253 $[\text{M}-\text{R}-\text{OCNH}]^+$ (15), 239 $[\text{M}-\text{RH}-\text{CH}_3-\text{OCNH}]^+$ (13)                                    |

Таблица 2 (окончание). Спектральные характеристики соединений 2a–o

| 1         | 2   | 3  | 4   |
|-----------|---|--|---|
| <b>2i</b> | 1.97 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.21 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.54 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.60 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.17 (1H, д, <i>J</i> = 16.5) и 4.63 (1H, д, <i>J</i> = 16.5, 4-CH <sub>2</sub> ); 4.59 (2H, c, NCH <sub>2</sub> CO); 6.10 (1H, д, <i>J</i> = 3.2) и 6.19 (1H, д, <i>J</i> = 3.2, H-2,3); 7.26 (1H, c, H-10); 7.73 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, H Ar); 7.96 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, H Ar); 10.47 (1H, c, NH)   | 13.0; 17.7; 23.7; 26.3; 45.8; 50.9; 106.4; 109.8; 118.3; 122.9; 124.3; 125.0; 128.7; 128.8; 129.5; 129.9; 130.0; 131.7; 132.4; 143.0; 144.2; 158.2; 158.4; 162.3; 166.9; 196.4 | 474 [M+2H] <sup>+</sup> (12), 472 [M] <sup>+</sup> (61), 297 [M-RH] <sup>+</sup> (64), 296 [M-R] <sup>+</sup> (100), 282 [M-RH-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (13), 253 [M-R-OCNH] <sup>+</sup> (26), 239 [M-RH-CH <sub>3</sub> -OCNH] <sup>+</sup> (34)          |
| <b>2m</b> | 1.97 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.21 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.60 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.73 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.05 (1H, д, <i>J</i> = 16.3) и 4.43 (1H, д, <i>J</i> = 16.3, 4-CH <sub>2</sub> ); 4.52–4.60 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CO); 6.10 (1H, д, <i>J</i> = 3.3) и 6.20 (1H, д, <i>J</i> = 3.3, H-2,3); 6.90 (2H, д, <i>J</i> = 9.0, H Ar); 7.26 (1H, c, H-10); 7.51 (2H, д, <i>J</i> = 9.0, H Ar); 9.95 (1H, c, NH)  | 13.0; 17.7; 23.7; 45.7; 50.5; 55.0; 106.4; 109.7; 113.8; 114.0; 120.6; 122.8; 124.9; 126.7; 126.9; 129.8; 130.0; 131.8; 132.4; 144.2; 155.2; 158.2; 158.4; 162.2; 165.7        | 461 [M+H] <sup>+</sup> (11), 460 [M] <sup>+</sup> (27), 338 (100), 297 [M-RH] <sup>+</sup> (11), 296 [M-R] <sup>+</sup> (64), 282 [M-RH-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (48), 253 [M-R-OCNH] <sup>+</sup> (14), 239 [M-RH-CH <sub>3</sub> -OCNH] <sup>+</sup> (60) |
| <b>2n</b> | 1.96 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.18 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.20 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.25 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.60 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.05 (1H, д, <i>J</i> = 16.4) и 4.53 (1H, д, <i>J</i> = 16.4, 4-CH <sub>2</sub> ); 4.59 (1H, д, <i>J</i> = 2.3) и 4.62 (1H, д, <i>J</i> = 2.3, NCH <sub>2</sub> CO); 6.10 (1H, д, <i>J</i> = 3.2) и 6.20 (1H, д, <i>J</i> = 3.2, H-2,3); 6.97 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, H Ar); 7.03 (1H, c, H Ar); 7.26 (1H, c, H-10); 7.28 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, H Ar); 9.34 (1H, c, NH) | 10.0; 13.0; 17.7; 20.4; 23.7; 45.7; 50.5; 106.4; 109.8; 122.8; 124.9; 125.0; 126.4; 127.1; 129.7; 130.0; 130.7; 131.6; 132.3; 133.2; 134.3; 144.2; 158.2; 158.4; 162.2; 166.2  | 459 [M+H] <sup>+</sup> (5), 458 [M] <sup>+</sup> (21), 297 [M-RH] <sup>+</sup> (21), 296 [M-R] <sup>+</sup> (100), 282 [M-RH-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (31), 253 [M-R-OCNH] <sup>+</sup> (19), 239 [M-RH-CH <sub>3</sub> -OCNH] <sup>+</sup> (80)            |
| <b>2o</b> | 1.97 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.21 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.60 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.77 (3H, c, COOCH <sub>3</sub> ); 4.18 (1H, д, <i>J</i> = 16.9) и 4.50 (1H, д, <i>J</i> = 16.9, 4-CH <sub>2</sub> ); 4.63 (2H, c, NCH <sub>2</sub> CO); 6.07 (1H, д, <i>J</i> = 2.9) и 6.20 (1H, д, <i>J</i> = 2.9, H-2,3); 7.19–7.24 (1H, м, H Ar); 7.27 (1H, c, H-10); 7.62–7.67 (1H, м, H Ar); 7.94 (1H, д, <i>J</i> = 7.3, H Ar); 8.40 (1H, д, <i>J</i> = 7.3, H Ar); 10.95 (1H, c, NH)  | 13.1; 17.7; 23.8; 45.7; 51.9; 52.4; 106.6; 109.8; 116.9; 120.6; 122.9; 123.4; 124.8; 126.8; 130.1; 130.3; 130.6; 132.1; 134.2; 139.4; 144.3; 158.4; 158.6; 162.7; 166.7; 167.4 | 489 [M+H] <sup>+</sup> (9), 488 [M] <sup>+</sup> (29), 297 [M-RH] <sup>+</sup> (10), 296 [M-R] <sup>+</sup> (100), 282 [M-RH-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (11), 253 [M-R-OCNH] <sup>+</sup> (12), 239 [M-RH-CH <sub>3</sub> -OCNH] <sup>+</sup> (30)            |

лов и тем более к их коалесценции, что позволяет качественно оценить энергетический барьер вырожденной инверсии "ванна"–"ванна" более чем в 65–70 КДж/моль. В соединении **2i** соответствующий сигнал атомов водорода внутрициклического метиленового звена не расщепляется и резонирует в виде синглета интенсивностью 2H при 4.43 м. д. Возможно, в данном случае химическое окружение атомов водорода H<sub>a</sub> и H<sub>e</sub> таково, что разность химических сдвигов их сигналов близка к нулю.

Спектры ЯМР <sup>13</sup>C продуктов алкилирования **2a–o** соответствуют количественному содержанию атомов углерода в *N*-заместителях и степени их замещенности. Атомы углерода амидных групп в diaзепиновом цикле и в *N*-заместителях резонируют при 161.1–167.7 м. д.

*N*-Алкилированные пирролодiazепины, конденсированные как с бензольным циклом, так и с тиено[2,3-*b*]–пиридиновым фрагментом, различаются по устойчивости к электронному удару. Так, в масс-спектрах соединений **2a,b,e,f,i–l** присутствуют пики молекулярных ионов максимальной или средней интенсивности (61–100%). В то же время молекулярные ионы соединений **2c,d,g,h,m–o** неустойчивы, интенсивность их пиков мала (17–56%) (табл. 2).

Основным направлением масс-спектрометрического распада соединений **2a–o** является отщепление радикала от атома азота амидной группы (схема 2).

В масс-спектрах *N*-алкилированных пиридопирролодiazепинов **2h–o**, в зависимости от массы алкильного заместителя, изменяется соотношение интенсивностей молекулярного катион-радикала и

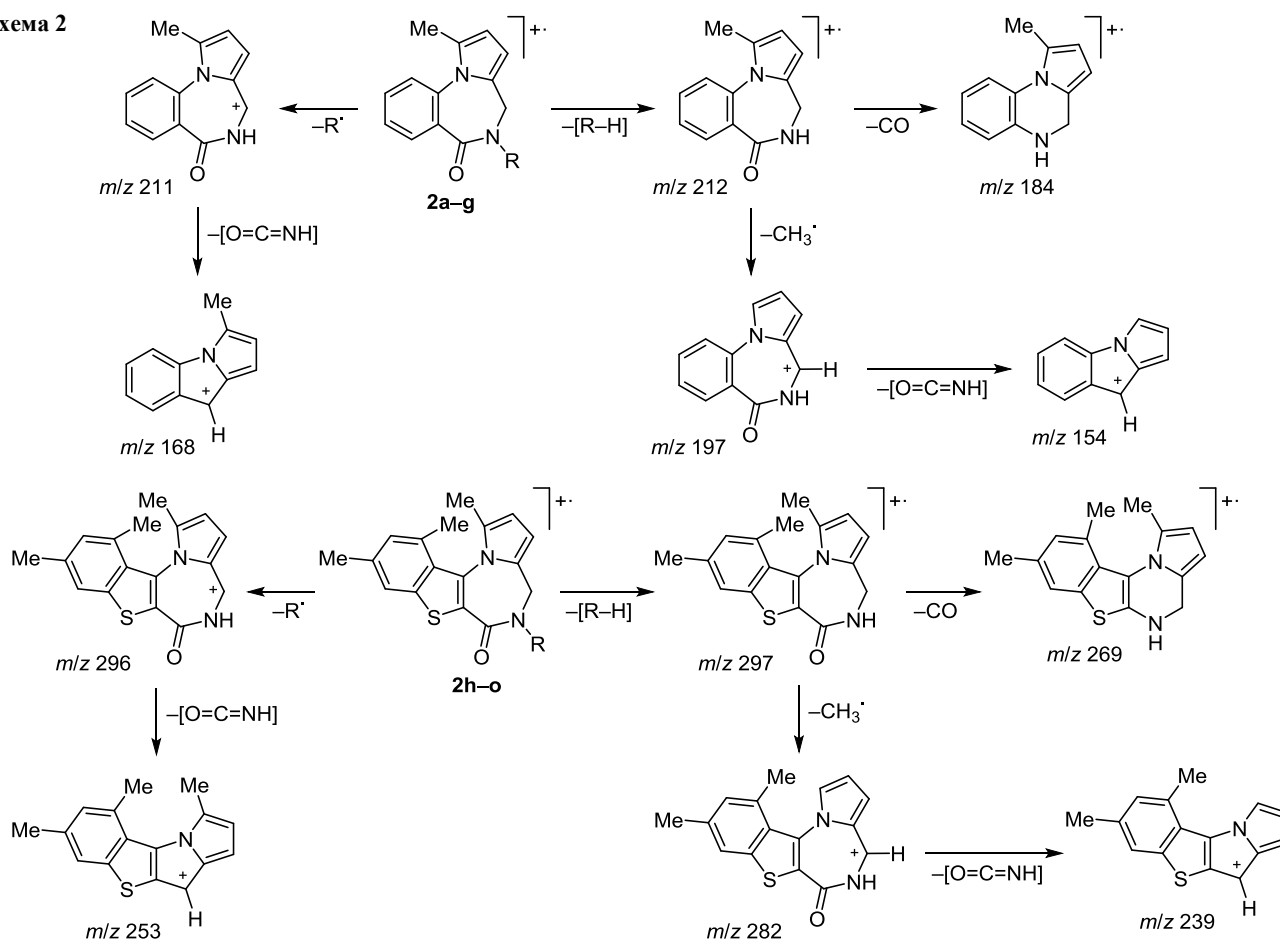
катиона [M–R]<sup>+</sup>. За редким исключением (соединение **2h**), чем большую массу имеет заместитель R, тем меньше интенсивность пика [M]<sup>+</sup> и тем выше интенсивность пика катиона [M–R]<sup>+</sup>, то есть хорошо выполняется известное в масс-спектрометрии правило потери максимально тяжелого заместителя.

Полученные соединения испытаны в лабораторных условиях на рострегулирующую и антидотную активность в отношении гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиксусной кислоты) во Всероссийском научно-исследовательском институте биологической защиты растений РАСН (Краснодар).

Следует отметить, что в литературе встречаются весьма немногочисленные данные по действию 1,4-дiazепинов на культурные растения. Известно, что среди соединений этого ряда имеются вещества, проявляющие гербицидную активность.<sup>10</sup>

Применение химических средств борьбы с сорной растительностью является неотъемлемым элементом современных технологий производства сельскохозяйственной продукции. Однако гербициды являются токсичными не только для сорняков, но и для культурных растений.<sup>11</sup> Это вызывает необходимость поиска веществ (антидотов), способных обезвреживать отрицательное действие гербицидов на культурные растения и не влияющих на гербицидные свойства по отношению к сорнякам.<sup>12</sup> Одной из чрезвычайно чувствительных к гербицидам группы 2,4-Д культурой является подсолнечник, и до сих пор защита его проростков и вегетирующих растений от повреждающего действия 2,4-Д остается актуальной и нерешенной.

Схема 2



Ранее среди 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов выявлены антидоты, способные ослаблять повреждающее действие гербицида 2,4-Д на подсолнечник,<sup>13</sup> и соединения, проявляющие рострегулирующую и антистрессовую активность.<sup>14</sup> Несомненно, представляло интерес выяснить, какой вид активности – гербицидную, антидотную или рострегулирующую – могут проявлять синтезированные нами продукты *N*-алкилирования пирроло[1,2-*a*][1,4]дизаепинов.

Именно факт обнаружения биологической активности среди амидов ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина объясняет, во-первых, выбор в качестве объекта изучения в основном дизаепинов, аннелированных с тиенопиридиновым фрагментом, а во-вторых, использование в качестве алкилирующих агентов хлорацетамидов, позволяющих ввести в молекулы 1,4-дизаепинов заместитель, содержащий амидную функцию.

Изучение рострегулирующей и антидотной активности проведено в лабораторных условиях на проростках подсолнечника сорта "Мастер" по ранее разработанной и апробированной методике.<sup>15</sup>

Установлено, что исследуемые соединения **2c,i,l-n** не обладают рострегулирующей активностью по отношению к проросткам подсолнечника.

В то же время соединения **2c,i,l-n** проявили антидотную активность в отношении 2,4-Д (табл. 3). Защитный (антидотный) эффект определяли по увеличению длины hypocotyle и корня в варианте "гербицид + антидот"

относительно аналогичных величин в варианте "гербицид" (эталон). Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента при  $p = 0.95$ .

Найдено, что при обработке водными растворами соединений **2c,i,l-n** проростков подсолнечника наблюдается снижение ингибирующего действия 2,4-Д на hypocotyle на 6–39%, на корни проростков – на 5–35% (табл. 3).

Из результатов биологических испытаний следует, что наибольший антидотный эффект обнаружен у соединений **2l,n** в концентрации  $10^{-2}$ , у соединения **2i** в концентрации  $10^{-3}$  и у соединения **2m** в концентрации  $10^{-5}$  масс. %. Указанные соединения достоверно снижают фитотоксическое действие гербицида 2,4-Д на проростки подсолнечника, что может способствовать увеличению урожайности этой культуры. Приведенные результаты испытаний показывают перспективность поиска антидотов среди *N*-замещенных пирроло[1,2-*a*][1,4]дизаепин-6-онов.

Таким образом, нами получен ряд новых *N*-замещенных пирроло[1,2-*a*][1,4]дизаепин-6-онов, конденсированных с бензольным циклом или тиено[2,3-*b*]пиридиновым фрагментом. Экспериментально показано, что *N*-алкилзамещенные пирролодизаепины снижают фитотоксическое действие наиболее широко применяемого гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) на проростки подсолнечника.

Таблица 3. Результаты исследований соединений 2с,і,І–п в качестве антидотов 2,4-Д на проростках подсолнечника

| Соединение                        | Контроль |        | Гербицид |                  | Гербицид + антидот, масс. % |                  |     |                  |     |                  |     |
|-----------------------------------|----------|--------|----------|------------------|-----------------------------|------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|
|                                   | А*       | Эталон |          | 10 <sup>-2</sup> |                             | 10 <sup>-3</sup> |     | 10 <sup>-4</sup> |     | 10 <sup>-5</sup> |     |
|                                   |          | А      | В**      | А                | С***                        | А                | С   | А                | С   | А                | С   |
| <i>Оценка по длине гипокотыля</i> |          |        |          |                  |                             |                  |     |                  |     |                  |     |
| 2с                                | 100      | 52     | 48       | 60               | 115                         | 60               | 114 | 57               | 110 | 54               | 104 |
| 2і                                | 100      | 52     | 48       | 55               | 106                         | 66               | 130 | 56               | 108 | 65               | 125 |
| 2І                                | 100      | 52     | 48       | 62               | 119                         | 56               | 108 | 56               | 107 | 64               | 139 |
| 2m                                | 100      | 52     | 48       | 42               | 92                          | 57               | 110 | 57               | 110 | 65               | 125 |
| 2n                                | 100      | 52     | 48       | 62               | 119                         | 59               | 114 | 62               | 119 | 60               | 115 |
| <i>Оценка по длине корня</i>      |          |        |          |                  |                             |                  |     |                  |     |                  |     |
| 2с                                | 176      | 65     | 66       | 75               | 115                         | 85               | 131 | 78               | 120 | 73               | 112 |
| 2і                                | 176      | 65     | 66       | 74               | 114                         | 80               | 124 | 73               | 112 | 81               | 125 |
| 2І                                | 176      | 65     | 66       | 86               | 132                         | 73               | 112 | 79               | 122 | 73               | 112 |
| 2m                                | 176      | 65     | 66       | 68               | 105                         | 78               | 120 | 74               | 114 | 88               | 135 |
| 2n                                | 176      | 65     | 66       | 87               | 134                         | 70               | 108 | 81               | 125 | 72               | 111 |

\* А – длина, мм.

\*\* В – подавление роста под действием гербицида, %.

\*\*\* С – % к эталону. Различия между вариантами "гербицид + антидот" и "гербицид" (эталон) достоверны при  $p = 0.95$ .

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Agilent 400-MR (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Kratos MS-30, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ проведен на СНN-анализаторе Carlo-Erba 1102. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30 и не исправлены. ТСХ выполнена на пластинах Silufol UV-254 и Сорбфил (ООО "Сорбполимер"), проявители: пары иода или брома, система элюентов в каждом случае подобрана индивидуально.

Соединения 1а,б получены по литературной методике<sup>2</sup> рециклизацией *N*-фурфурилзамещенных вицинальных аминоксидов действием HCl в уксусной кислоте. Температуры плавления и спектральные характеристики соединений 1а,б соответствуют литературным данным.<sup>1,4а</sup>

**Синтез соединений 2а–о** (общая методика). К раствору 2 ммоль диазепина 1а,б в 30 мл абс. ДМФА при перемешивании добавляют 0.12 г (3 ммоль) NaH (60% суспензия в минеральном масле), реакционную смесь выдерживают в течение 20 мин. Затем добавляют раствор 2.5 ммоль иодалкана или хлорацетамида в 15 мл абс. ДМФА и продолжают перемешивание при комнатной температуре до полного исчезновения исходного диазепина (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь выливают в 150 мл воды, перемешивают до формирования осадка, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – петролейный эфир, получая *N*-алкилзамещенные диазепиноны 2а–о в виде белых порошков с выходами 48–96%.

**Методика приготовления рабочих растворов соединений 2с,і,І–п.** Навеску 100 мг соединения 2с,і,І–п и 2 капли эмульгатора ОП-7 тщательно растирают до образования пасты, вносят 4 мл EtOH и размешивают до полного растворения, при необходимости нагревая до 35–40 °С. Полученный раствор переносят в мерную колбу объемом 100 мл и доводят объем до метки дистиллированной водой, получая раствор № 1 концентрацией 10<sup>-1</sup> масс. %.

Из исходного раствора готовят серию 10-кратных разведений, получая рабочие растворы с концентрациями 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup> и 10<sup>-5</sup> масс. %.

Биологические исследования соединений 2с,і,І–п проведены по известной методике.<sup>15</sup>

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы "Исследование и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы". Уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проект) RFMEF157714X0046.*

### Список литературы

- (a) Ramajayam, R.; Girdhar, R.; Yadav, M. R. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 793. (b) Fotso, S. *Mini Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 68. (c) Kaur, N. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2013**, *4*(2), 318.
- Stroganova, T.; Vasilin, V.; Butin, A.; Nevolina, T.; Krapivin, G. *Synlett* **2007**, 1106.
- Stroganova, T. A.; Red'kin, V. M.; Vasilin, V. K.; Krapivin, G. D. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 854.
- Red'kin, V. M.; Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1319. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 1588.]
- (a) Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Zelenskaya, E. A.; Red'kin, V. M.; Krapivin, G. D. *Synthesis* **2008**, *19*, 3088.

- (b) Butin, A. V.; Nevolina, T. A.; Shcherbinin, V. A.; Trushkov, I. V.; Cheshkov, D. A.; Krapivin, G. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3316.
6. a) Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Paladino, G.; Zoni, C. *Tetrahedron* **2005**, 61, 61. (b) Herrero, S.; Garcia-López, M. T.; Cennaruzabeitia, E.; Del Rio, J.; Herranz, R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4491. (c) Lindner, A. S.; Geist, E.; Gjikaj, M.; Schmidt, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 423. (d) Murugesan, N.; Gu, Z.; Lee, V.; Webb, M. L.; Liu, E. C. K.; Hermsmeier, M.; Hunt, J. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 253. (e) Ettari, R.; Pinto, A.; Tamborini, L.; Angelo, I. C.; Grasso, S.; Zappalà, M.; Capodicasa, N.; Yzeiraj, L.; Gruber, E.; Aminake, M. N.; Pradel, G.; Schirmeister, T.; De Micheli, C.; Conti, P. *Chem. Med. Chem.* **2014**, 9, 1817.
7. Blass, B. E.; Burt, T. M.; Liu, S.; Portlock, D. E.; Swing, E. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2063.
8. Zats, G. M.; Kovaliov, M.; Albeck, A.; Shatzmiller, Sh. *J. Pept. Sci.* **2015**, 21, 512.
9. (a) Rakib, E. M.; Benchidmi, M.; Essassi, E. M.; El Bouadili, A.; Ibn Mansour, A.; Bellan, J.; Lopez, L.; Lamandé, L. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2000**, 39B, 339. (b) Bogdal, D. *Molecules* **1999**, 4, 333.
10. (a) Karp, G. M.; Manfredi, M. C.; Guaciario, M. A.; Ortlip, Ch. L.; Marc, P.; Szamosi, I. T. *J. Agric. Food. Chem.* **1997**, 45, 493. (b) Singh, B. K.; Szamosi, I. T.; Dahlke, B. J.; Karp, G. M.; Shaner, D. L. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1996**, 56, 62. (c) Guaciario, M. A.; Harrington, P. M.; Karp, G. M. US Patent 5438035.
11. Чкаников, Д. И.; Соколов, М. С. *Гербицидное действие 2,4-Д и других галоидфеноксикислот*; Наука: Москва, 1973, 215 с.
12. (a) Питина, М. Р.; Познанская, Н. Л.; Промоненков, В. К.; Швецов-Шиловский, Н. И. *Агрохимия* **1986**, 4, 107. (b) Спиридонов, Ю. Я.; Хохлов, П. С.; Шестаков, В. Г. *Агрохимия* **2009**, 5, 81.
13. Дмитриева, И. Г.; Дядюченко, Л. В.; Стрелков, В. Д.; Исакова, Л. И.; Крапивин, Г. Д.; Заплишний, В. Н. Патент РФ 2276845; *Бюл. изобрет.* **2006**, (15).
14. (a) Стрелков, В. Д.; Дядюченко, Л. В.; Исакова, Л. И.; Квасенков, О. И. Патент РФ 2277333; *Бюл. изобрет.* **2006**, (16). (b) Дмитриева, И. Г.; Дядюченко, Л. В.; Стрелков, В. Д.; Исакова, Л. И.; Ткач, Л. Н.; Назаренко, Д. Ю.; Чубенко, Т. И.; Цитович, И. О. Патент РФ 2475490; *Бюл. изобрет.* **2013**, (5). (c) Стрелков, В. Д.; Дядюченко, Л. В.; Исакова, Л. И.; Дмитриева, И. Г.; Ткач, Л. Н.; Голубева, Н. В.; Назаренко, Д. Ю.; Надыкта, В. Д. Патент РФ 2421992; *Бюл. изобрет.* **2011**, (18). (d) Кайгородова, Е. А.; Василин, В. К.; Тыморин, В. А.; Ненько, Н. И.; Крапивин, Г. Д.; Дядиченко, Л. В.; Исакова, Л. И.; Стрелков, В. Д. Патент РФ 2232762; *Бюл. изобрет.* **2004**, (20).
15. Стрелков, В. Д.; Дядюченко, Л. В.; Исакова, Л. И.; Дмитриева, И. Г. *Агрохимия* **2010**, 28.