

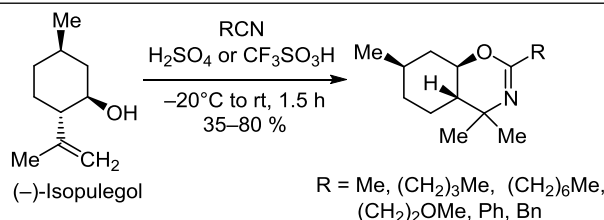
## Синтез производных 1,3-оксазина на основе (–)-изопулегола с помощью реакции Риттера и изучение их анальгетической активности

Николай С. Ли-Жуланов<sup>1,2</sup>, Алла В. Павлова<sup>1</sup>, Дина В. Корчагина<sup>1</sup>, Юрий В. Гатиллов<sup>1</sup>, Константин П. Волчо<sup>1,2\*</sup>, Татьяна Г. Толстикова<sup>1</sup>, Нариман Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 22.04.2020  
Принято 8.05.2020



Реакция Риттера между монотерпеноидом (–)-изопулеголом и нитрилами в присутствии концентрированной серной кислоты или трифторметансульфоновой кислоты позволила получить серию хиральных производных 1,3-оксазина. При изучении анальгетической активности синтезированных соединений *in vivo* обнаружено, что 1,3-оксазин, синтезированный взаимодействием (–)-изопулегола с бензилцианидом, увеличивает латентное время нахождения животного на "горячей пластине" в модели термического болевого раздражения, не уступая по эффективности препарату сравнения диклофенаку натрия.

**Ключевые слова:** гетероцикл, (–)-изопулегол, нитрил, оксазин, терпен, анальгетическая активность, кислотный катализ.

Оксазины – гетероциклические соединения, содержащие по одному атому азота и кислорода в шестичленном цикле, вызывают большой интерес исследователей в последние десятилетия, однако до сих пор остаются относительно малоизученными соединениями. Они делятся на 1,2-, 1,3- и 1,4-оксазины в зависимости от относительного расположения атомов кислорода и азота в цикле (рис. 1). Недавно был опубликован основательный обзор, посвященный биологической активности различных производных оксазинов.<sup>1</sup> Большое внимание химиков-органиков привлекают соединения, содержащие 1,3-оксазиновый фрагмент,<sup>2</sup> благодаря широкому спектру проявляемой ими биологической активности, включая противораковую,<sup>3</sup> антибактериальную,<sup>4</sup> противогрибковую,<sup>3а,4а,с</sup> антиВИЧ<sup>5</sup> и противовоспалительную.<sup>6</sup> Кроме того, 1,3-бензоксазины являются важной группой органических красителей.<sup>7</sup>

В литературе описаны различные методики синтеза 1,3-оксазинов с использованием нитрилов,<sup>8</sup> амидов,<sup>9</sup>

карбоновых кислот,<sup>10</sup> альдегидов,<sup>11</sup> 3-аминопропанола,<sup>8а,10</sup> *N*-тиоацил-1,3-аминоспиртов,<sup>12</sup> 2,3-алленамидов<sup>13</sup> в качестве исходных субстратов. Удобным способом синтеза 1,3-оксазинов может быть и реакция Риттера между гомоаллильными спиртами и нитрилами, однако в литературе нами найдено лишь несколько примеров такого превращения,<sup>14</sup> которые представлены на схеме 1.

Классическая реакция Риттера протекает между спиртами или алкенами и нитрилами в присутствии эквимольного количества концентрированной серной кислоты,<sup>15</sup> в современном варианте в качестве промотора реакции могут выступать различные кислоты Льюиса и Бренстеда.<sup>16</sup>

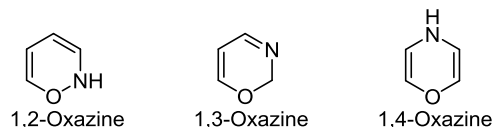
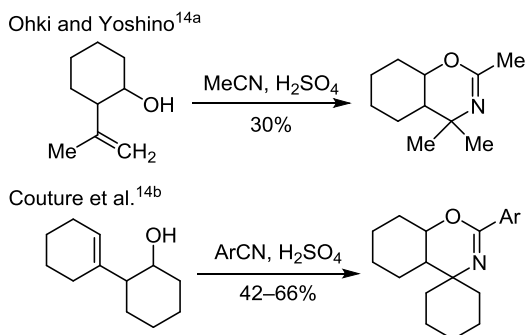


Рисунок 1. Структуры оксазинов.

## Схема 1

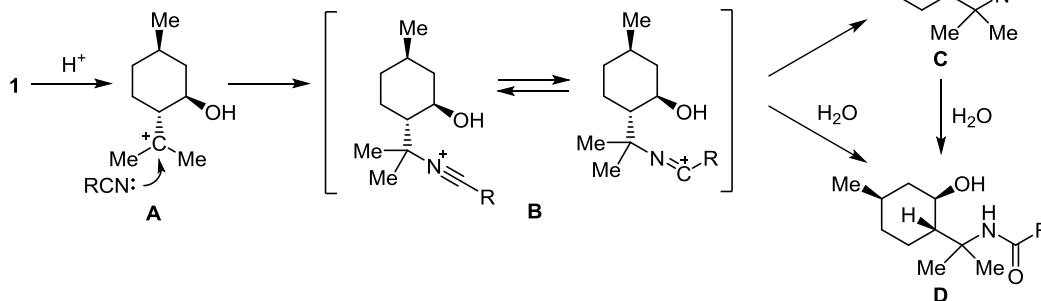


Целью настоящей работы стал синтез хиральных 1,3-оксазинов на основе коммерчески доступного в оптически чистом виде монотерпеноида (–)-изопулегола (**1**). Этот монотерпеноид активно используется в синтезе кислородсодержащих гетероциклов, многие из которых обладают различной биологической активностью, например противовирусной,<sup>17</sup> противоопухолевой<sup>18</sup> и анальгетической.<sup>19</sup> Кроме того, 1,3-оксазины, полученные превращением (–)-изопулегола (**1**) в производное аминодиола с последующим взаимодействием с формальдегидом, рассматриваются как перспективные хиральные катализаторы реакции энантиоселективного присоединения диэтилцинка к бенальдегиду.<sup>20</sup> Стоит отметить, что в этом случае 1,3-оксазиновый фрагмент не конденсировался с шестичленным циклом (–)-изопулегола (**1**).

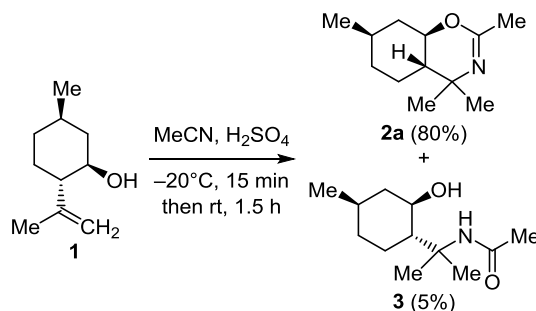
Подбор оптимальных условий для проведения реакции Риттера мы начали со взаимодействия (–)-изопулегола (**1**) с MeCN. Наилучшие результаты получены при проведении реакции в пятикратном избытке MeCN с использованием в качестве катализатора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 экв.) при охлаждении до –20 °С с последующим нагреванием до комнатной температуры (схема 2). После очистки реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии выделили целевой 1,3-оксазин **2a** с выходом 80% и побочный продукт присоединения H<sub>2</sub>O – ацетамид изопулегола **3** с выходом 5%. Образование этого ацетамида возможно в результате атаки молекулой H<sub>2</sub>O катиона **B**, ведущей к соответствующему амиду (схема 3).

Реакция (–)-изопулегола (**1**) с соответствующим нитрилом протекает в электрофильных условиях, предполагаемый ее механизм представлен на схеме 3.

## Схема 3



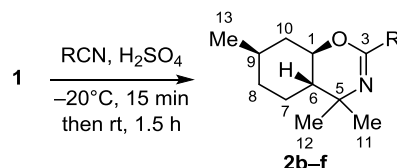
## Схема 2



Превращение может начинаться с присоединения протона к двойной связи ненасыщенного спирта с образованием карбкатиона **A** с последующей его атакой атомом азота молекулы нитрила с образованием интермедиата **B**. На заключительной стадии происходит внутримолекулярная циклизация с вовлечением гидроксигруппы и последующим отщеплением протона с образованием целевого гетероцикла **C**. Кроме того, возможно вовлечение в реакцию молекул H<sub>2</sub>O с образованием продуктов гидролиза – амидов **D**.

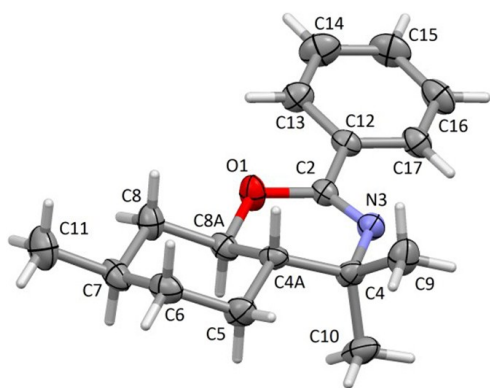
Далее взаимодействием (–)-изопулегола (**1**) с рядом алифатических и ароматических нитрилов в найденных условиях были синтезированы соответствующие 1,3-оксазины **2b–f** с выходами 35–60% (схема 4). Наибольшие выходы наблюдались в случае алифатических нитрилов. Стоит отметить, что образования амидных производных в данных случаях не наблюдалось.

## Схема 4



**2 b** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Me (60%), **c** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Me (45%),  
**d** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe (35%), **e** R = Ph (40%), **f** R = Bn (40%)

Для проведения рентгеноструктурного анализа из раствора соединения **2e** в CHCl<sub>3</sub> удалось вырастить монокристаллы (рис. 2). Геометрия двух независимых молекул близка друг к другу и к геометрии аналогичного *цис*-2-(4-хлорфенил)-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4H-1,3-бензоксазина.<sup>21</sup> Циклогексановый цикл имеет



**Рисунок 2.** Молекулярная структура соединения **2e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью (вторая кристаллографически независимая молекула не показана).

обычную конформацию "кресло", а оксазиновый – "искаженное полукресло" с отклонением от плоскости O(1)–C(2)–N(3)–C(4) атомов C(4A) и C(8A) на 0.42, 0.44 и –0.25, –0.22 Å соответственно для двух независимых молекул. Фенильный заместитель практически находится в плоскости имина, торсионные углы N(3)–C(2)–C(12)–C(17) равны 8.9 и 0.9°. В упаковке молекул в кристалле имеются укороченные взаимодействия C··H (2.85, 2.89 Å) и C–H··π (H-центроид 2.89, 2.96 Å), приводящие к образованию стопок молекул вдоль оси *a*.

Известно, что некоторые соединения, полученные на основе (–)-изопулегола (**1**) с помощью циклизации Принса с карбонильными соединениями, проявляют выраженную анальгетическую активность,<sup>19,22</sup> кроме того, для них также проводились исследования возможного механизма действия, продемонстрировавшие возможное вовлечение в анальгетический ответ каннабиноидной системы.<sup>23</sup>

Все синтезированные соединения **2a–f** и **3** были исследованы на анальгетическую активность на модели термического раздражения "горячая пластина".<sup>24</sup> Ранее было показано, что многие гетероциклические соединения, полученные из монотерпеноидов *para*-ментанового ряда, проявляют выраженную анальгетическую активность в дозе 10 мг/кг при внутривенном введении.<sup>19,25</sup> Поэтому и в настоящей работе для тестирования была выбрана доза 10 мг/кг.

По представленным в табл. 1 данным видно, что соединение **2f** в дозе 10 мг/кг проявило значительную анальгетическую активность, достоверно увеличивая латентное время нахождения животных на "горячей пластине" и не уступая по эффективности препарату сравнения диклофенаку натрия, вводимому в аналогичной дозе. Соединение **2c** снизило болевую чувствительность в тесте "горячая пластина" на 97%, но лишь на уровне тенденции.

Часто использование фторированных суперкислот имеет ряд преимуществ, по сравнению с использованием кислот, обычно применяемых в катализе (серная, плавиковая кислота, галогениды металлов и т. д.): требуется меньшее количество кислоты, снижаются

**Таблица 1.** Анальгетическая активность соединений **2a–f** и **3** и диклофенака натрия (10 мг/кг) в тестах "горячая пластина"

Соединение	Латентный период, с		Защита*, %
	Контроль	Опыт	
<b>2a</b>	12.6 ± 1.1	13.9 ± 3.0	10
<b>2b</b>	13.4 ± 1.3	11.5 ± 1.5	–14
<b>2c</b>	12.6 ± 1.1	24.8 ± 5.7**	97
<b>2d</b>	12.6 ± 1.4	13.3 ± 2.7	5
<b>2e</b>	11.7 ± 1.2	10.3 ± 0.8	–12
<b>2f</b>	10.7 ± 1.1	17.3 ± 2.3***	62
<b>3</b>	10.7 ± 1.1	13.1 ± 2	22
Диклофенак натрия	20.4 ± 2.2	33.4 ± 2.3	64

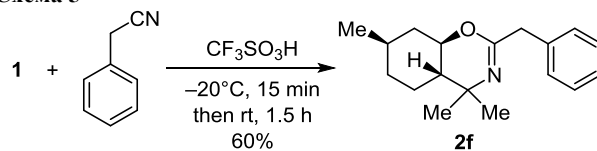
\* Защита =  $100 \times [(K_{\text{опыт}} - K_{\text{контроль}}) / K_{\text{контроль}}]$ , где *K* – латентный период.

\*\*  $0.05 < p < 0.1$  (на уровне тенденции) по сравнению с контрольной группой.

\*\*\*  $p < 0.05$ .

температуры реакции (нередко приводящие к увеличению селективности), уменьшается количество побочных продуктов, сокращается время реакции и увеличиваются выходы продуктов.<sup>26</sup> Для синтеза соединения **2f**, проявившего анальгетическую активность, с целью увеличения выхода продукта мы использовали трифторметансульфокислоту (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) в качестве промотора. Так, проведение реакции (–)-изопулегола (**1**) с бензилцианидом в присутствии CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H позволило увеличить выход целевого продукта с 40%, достигнутых в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, до 60% (схема 5).

**Схема 5**



Таким образом, нами разработан метод получения производных 1,3-оксазина в реакции Риттера (–)-изопулегола с различными нитрилами в электрофильных условиях. Строение полученных продуктов подтверждено данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также рентгеноструктурным анализом. Изучена анальгетическая активность полученных продуктов в тестах *in vivo* и найдено соединение, проявившее высокую активность в тесте термического раздражения.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III 600 (600 и 151 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C записаны в режиме JMOD. В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы растворителя (7.24 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 76.9 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Отнесения сигналов в спектрах выполнены на основе двумерных экспериментов COSY, NOESY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC. Нумерация атомов в соединениях дана для отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (схема 4) и не

совпадает с нумерацией атомов в номенклатурном названии. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре DFS Thermo Scientific (США) в режиме полного сканирования в диапазоне  $m/z$  0–500, ионизация ЭУ (70 эВ) при прямом вводе образца. Продукты реакций разделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60–200  $\mu$ , Macherey-Nagel, Германия), элюент гексан–EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100. Анализ фракций осуществлен методом ГЖХ на приборе Agilent 7820A (США), кварцевая колонка HP-5 (сополимер дифенил–диметоксисилоксан, 5:95) длиной 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина стационарной фазы 0.25 мкм, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель гелий (скорость потока 2 мл/мин). Углы оптического вращения измерены на поляриметре polAaG 3005 (Великобритания) для растворов соединений в EtOH. Удельное вращение выражено в град·[мл/(г·дм)], концентрация раствора г/100 мл.

**Синтез 1,3-оксазинов 2a–f** (общая методика). Смесь 1.3 ммоль (–)-изопулегола (**1**) и 6.5 ммоль соответствующего нитрила охлаждают до  $-20$  °С и при перемешивании добавляют 13 ммоль концентрированной  $H_2SO_4$ . Затем перемешивают в течение 15 мин при охлаждении, после чего позволяют нагреться до комнатной температуры в течение 1.5 ч. Для удаления остатков кислоты добавляют насыщенный раствор  $NaHCO_3$  до полной нейтрализации и 10 мл EtOAc. Затем органическую фазу промывают насыщенным водным раствором  $NaCl$  ( $3 \times 10$  мл), сушат над  $Na_2SO_4$ . Полученную смесь делят на колонке с 8 г силикагеля, элюент гексан–EtOAc, градиент от 0 до 100%.

**(4aS,7R,8aR)-2,4,4,7-Тетраметил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,3-бензоксазин (2a)**. Выход 202 мг (80%), бесцветное масло. Спектральные характеристики идентичны описанным в литературе.<sup>27</sup>

**N-[2-((1S,2R,4R)-2-Гидроксид-4-метилциклогексил)-пропан-2-ил]ацетамид (3)**. Выход 13 мг (5%), светло-желтое масло. Спектральные характеристики идентичны описанным в литературе.<sup>27</sup>

**(4aS,7R,8aR)-2-Бутил-4,4,7-триметил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,3-бензоксазин (2b)**. Выход 185 мг (60%), светло-желтое масло,  $[\alpha]_D^{24.8} +1.71$  ( $c$  0.12, EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.86 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $(CH_2)_3CH_3$ ); 0.91–1.09 (3H, м, 7,8,10- $CH_2$  акс.); 0.92 (3H, д,  $J = 6.6$ , 13- $CH_3$ ); 0.97 (3H, с, 12- $CH_3$ ); 1.10–1.15 (1H, м, 6-CH акс.); 1.11 (3H, с, 11- $CH_3$ ); 1.25–1.32 (2H, м,  $(CH_2)_2CH_2CH_3$ ); 1.42–1.53 (3H, м, 9-CH акс.,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 1.67–1.75 (2H, м, 7,8- $CH_2$  экв.); 1.98–2.11 (3H, м, 10- $CH_2$  экв.,  $CH_2(CH_2)_2CH_3$ ); 3.68 (1H, д. д. д,  $J = 10.8$ ,  $J = 10.6$ ,  $J = 4.3$ , 1-CH акс.). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 157.6 (C-3); 72.6 (C-1); 51.3 (C-5); 46.5 (C-6); 40.8 (C-10); 35.4 ( $CH_2(CH_2)_2CH_3$ ); 34.5 (C-8); 30.9 (C-9); 29.3 (C-11); 29.0 ( $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 25.1 (C-7); 24.5 (C-12); 22.2 ( $(CH_2)_2CH_2CH_3$ ); 22.0 (C-13); 13.8 ( $(CH_2)_3CH_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 237.2086  $[M]^+$ .  $C_{15}H_{27}ON$ . Вычислено,  $m/z$ : 237.2087.

**(4aS,7R,8aR)-2-Гептил-4,4,7-триметил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,3-бензоксазин (2c)**. Выход 163 мг

(45%), светло-желтое масло,  $[\alpha]_D^{24.8} +1.50$  ( $c$  0.13, EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.76–0.80 (3H, м,  $(CH_2)_6CH_3$ ); 0.85–0.88 (2H, м,  $(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3CH_3$ ); 0.89 (3H, д,  $J = 6.6$ , 13- $CH_3$ ); 0.89–1.10 (4H, м, 6-CH акс., 7,8,10- $CH_2$  акс.); 0.93 (3H, с, 12- $CH_3$ ); 1.05 (3H, с, 11- $CH_3$ ); 1.12–1.23 (6H, м,  $(CH_2)_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 1.38–1.48 (3H, м, 9-CH акс.,  $CH_2CH_2(CH_2)_4CH_3$ ); 1.62–1.70 (2H, м, 7,8- $CH_2$  экв.); 1.93–2.06 (3H, м, 10- $CH_2$  экв.,  $CH_2(CH_2)_5CH_3$ ); 3.59–3.66 (1H, м, 1-CH акс.). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 157.4 (C-3); 72.5 (C-1); 51.2 (C-5); 46.4 (C-6); 40.7 (C-10); 35.5 ( $CH_2(CH_2)_5CH_3$ ); 34.5 (C-8); 31.5 ( $(CH_2)_4CH_2CH_2CH_3$ ); 30.8 (C-9); 29.2 (C-11); 28.8 и 28.9 ( $(CH_2)_2CH_2CH_2(CH_2)_2CH_3$ ); 26.7 ( $CH_2CH_2(CH_2)_4CH_3$ ); 25.1 (C-7); 24.4 (C-12); 22.4 ( $(CH_2)_5CH_2CH_3$ ); 21.9 (C-13); 13.8 ( $(CH_2)_6CH_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 279.2555  $[M]^+$ .  $C_{18}H_{33}ON$ . Вычислено,  $m/z$ : 279.2557.

**(4aS,7R,8aR)-4,4,7-Триметил-2-(2-метоксиэтил)-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,3-бензоксазин (2d)**. Выход 109 мг (35%), светло-желтое масло,  $[\alpha]_D^{24.8} -3.08$  ( $c$  0.14, EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.86–1.05 (3H, м, 7,8,10- $CH_2$  акс.); 0.88 (3H, д,  $J = 6.6$ , 13- $CH_3$ ); 0.94 (3H, с, 12- $CH_3$ ); 1.07 (3H, с, 11- $CH_3$ ); 1.11 (1H, д. д. д,  $J = 12.2$ ,  $J = 10.6$ ,  $J = 3.3$ , 6-CH акс.); 1.38–1.48 (1H, м, 9-CH акс.); 1.63–1.71 (2H, м, 7,8- $CH_2$  экв.); 1.94–1.99 (1H, м, 10- $CH_2$  экв.); 2.30–2.35 (2H, м,  $CH_2CH_2O$ ); 3.25 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.48–3.56 (2H, м,  $CH_2CH_2O$ ); 3.67 (1H, д. д. д,  $J = 10.8$ ,  $J = 10.6$ ,  $J = 4.3$ , 1-CH акс.). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 154.8 (C-3); 72.7 (C-1); 69.6 ( $CH_2CH_2OCH_3$ ); 58.3 ( $CH_2CH_2OCH_3$ ); 51.4 (C-5); 46.3 (C-6); 40.6 (C-10); 35.6 ( $CH_2CH_2OCH_3$ ); 34.4 (C-8); 30.8 (C-9); 29.1 (C-11); 25.0 (C-7); 24.4 (C-12); 21.9 (C-13). Найдено,  $m/z$ : 239.1882  $[M]^+$ .  $C_{14}H_{25}ON$ . Вычислено,  $m/z$ : 239.1880.

**(4aS,7R,8aR)-4,4,7-Триметил-2-фенил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,3-бензоксазин (2e)**. Выход 133 мг (40%), бесцветные кристаллы,  $[\alpha]_D^{24.8} +61.65$  ( $c$  0.13, EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.96–1.05 (1H, м, 8- $CH_2$  акс.); 0.98 (3H, д,  $J = 6.6$ , 13- $CH_3$ ); 1.10–1.20 (2H, м, 7,10- $CH_2$  акс.); 1.11 (3H, с, 12- $CH_3$ ); 1.25 (3H, с, 11- $CH_3$ ); 1.31 (1H, д. д. д,  $J = 12.2$ ,  $J = 10.8$ ,  $J = 3.4$ , 6-CH акс.); 1.51–1.61 (1H, м, 9-CH акс.); 1.74–1.78 (1H, м, 8- $CH_2$  экв.); 1.79–1.83 (1H, м, 7- $CH_2$  экв.); 2.16–2.21 (1H, м, 10- $CH_2$  экв.); 3.92 (1H, д. д. д,  $J = 10.8$ ,  $J = 10.8$ ,  $J = 4.4$ , 1-CH акс.); 7.30–7.38 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.88–7.92 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 152.5 (C-3); 134.5 (C-1 Ph); 129.8 (C-4 Ph); 127.8 (C-3,5 Ph); 127.1 (C-2,6 Ph); 73.1 (C-1); 52.1 (C-5); 46.7 (C-6); 40.8 (C-10); 34.6 (C-8); 31.0 (C-9); 29.4 (C-11); 25.3 (C-7); 24.6 (C-12); 22.0 (C-13). Найдено,  $m/z$ : 257.1771  $[M]^+$ .  $C_{17}H_{23}ON$ . Вычислено,  $m/z$ : 257.1774.

**(4aS,7R,8aR)-2-Бензил-4,4,7-триметил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-бензо[e][1,3]оксазин (2f)**. Выход по общей методике 140 мг (40%).

Смесь 1.3 ммоль (–)-изопулегола (**1**) и 6.5 ммоль бензилцианида охлаждают до  $-20$  °С и при перемешивании добавляют 13 ммоль  $CF_3SO_3H$ . Затем перемешивают в течение 15 мин при охлаждении, после чего позволяют нагреться до комнатной температуры в течение 1.5 ч. Для удаления остатков кислоты добав-

ляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  до полной нейтрализации и 10 мл  $\text{EtOAc}$ . Затем органическую фазу промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 10$  мл) и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученную смесь делят на колонке с 8 г силикагеля, элюент гексан– $\text{EtOAc}$ , градиент от 0 до 100%. Выход 211 мг (60%), светло-желтое масло,  $[\alpha]_D^{24.8} -3.69$  ( $c$  0.22,  $\text{EtOH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89–0.99 (2H, м, 8,10- $\text{CH}_2$  акс.); 0.90 (3H, д,  $J = 6.6$ , 13- $\text{CH}_3$ ); 1.02 (3H, с, 12- $\text{CH}_3$ ); 1.05 (1H, д. д. д,  $J = 12.8$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 12.3$ ,  $J = 3.4$ , 7- $\text{CH}_2$  акс.); 1.15 (1H, д. д. д,  $J = 12.3$ ,  $J = 10.8$ ,  $J = 3.4$ , 6- $\text{CH}$  акс.); 1.16 (3H, с, 11- $\text{CH}_3$ ); 1.39–1.48 (1H, м, 9- $\text{CH}$  акс.); 1.66–1.71 (1H, м, 8- $\text{CH}_2$  экв.); 1.71–1.75 (1H, м, 7- $\text{CH}_2$  экв.); 1.95–1.99 (1H, м, 10- $\text{CH}_2$  экв.); 3.41 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.68 (1H, д. д. д,  $J = 10.8$ ,  $J = 10.8$ ,  $J = 4.4$ , 1- $\text{CH}$  акс.); 7.16–7.20 (1H, м, H-4 Ph); 7.23–7.29 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 156.0 (C-3); 137.2 (Ph); 128.5 (C-2,6 Ph); 128.1 (C-3,5 Ph); 126.2 (C-4 Ph); 73.0 (C-1); 51.7 (C-5); 46.3 (C-6); 42.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 40.5 (C-10); 34.4 (C-8); 30.9 (C-9); 29.2 (C-11); 25.1 (C-7); 24.5 (C-12); 21.9 (C-13). Найдено,  $m/z$ : 271.1926  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ON}$ . Вычислено,  $m/z$ : 271.1936.

**Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 2e** выполнено на дифрактометре Bruker KAPPA APEX II при температуре 296(2) К. Введена поправка на поглощение по программе SADABS.<sup>28</sup> Структура расшифрована прямым методом и уточнена в анизотропном приближении по программе SHELXL-2018/3.<sup>29</sup> Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Кристаллы соединения **2e** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ ,  $M$  257.36) триклинные, пространственная группа  $P1$ . Кристаллографические параметры соединения **2e**:  $a$  8.4487(15),  $b$  9.1551(19),  $c$  11.526(2) Å;  $\alpha$  95.975(9),  $\beta$  98.655(9),  $\gamma$  117.078(8)°;  $V$  769.5(3) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $d_{\text{выч}}$  1.111 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.068 мм<sup>-1</sup>; размер образца 0.08 × 0.32 × 0.49 мм; трансмиссия 0.92–0.97. Всего собрано 19667 отражений, независимых 6635, максимальный угол  $2\theta$  54.6°. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2$  0.1465,  $S$  1.04, число уточненных параметров 343 ( $R$  0.0501 для 5488 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ). Полные кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1996535).

**Изучение анальгетической активности полученных соединений 2a–f и 3** проведено на аутбредных (нелинейных) лабораторных мышцах весом 25–28 г. Животные получены из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, где их содержат в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму. После карантина животных рандомизируют по весу и разделяют на группы по 8–12 мышей одного пола в каждой группе. Работы с животными проводят в строгом соответствии с Приказом МЗ РФ № 199н от 1 апреля 2016 г. "Правила надлежащей лабораторной практики" и положениями Директивы 2010/63/EU (Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes) Европейского парламента и

Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Исследуемые соединения вводят внутрижелудочно с помощью зонда однократно в виде суспензии в твине-20 объемом 0.2 мл на 10 г массы тела в дозе 10 мг/кг. Контрольной группе животных вводят равный объем водно-твинового раствора внутрижелудочно. Тестирование проводят через 1 ч после введения соединений. В качестве модели термического болевого раздражения используют тест "горячая пластина". Животных помещают на медную пластину, нагретую до  $54 \pm 0.5$  °С, ограниченную цилиндром из оргстекла (15 × 15 см), и фиксируют латентное время болевой реакции – облизывание задней лапы или подпрыгивание.<sup>24</sup>

*Авторы работы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических исследований.*

### Список литературы

- Zinad, D. S.; Mahal, A.; Mohapatra, R. K.; Sarangi, A. K.; Pratama, M. R. F. *Chem. Biol. Drug Des.* **2020**, *95*, 16.
- Yakovlev, I. P.; Prep'yalov, A. V.; Ivin, B. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 255. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 291.]
- (a) Verma, V.; Singh, K.; Kumar, D.; Klapötke, T. M.; Stierstorfer, J.; Narasimhan, B.; Qazi, A. K.; Hamid, A.; Jaglan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 195. (b) Thaler, F.; Varasi, M.; Abate, A.; Careni, G.; Colombo, A.; Bigogno, C.; Boggio, R.; Zuffo, R. D.; Rapetti, D.; Resconi, A.; Regalia, N.; Vultaggio, S.; Dondio, G.; Gagliardi, S.; Minucci, S.; Mercurio, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 273.
- (a) Mathew, B. P.; Kumar, A.; Sharma, S.; Shukla, P. K.; Nath, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1502. (b) Kategaonkar, A. H.; Sonar, S. S.; Pokalwar, R. U.; Kategaonkar, A. H.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1657. (c) Mayekar, A. N.; Yathirajan, H. S.; Narayana, B.; Sarojini, B. K.; Suchetha Kumari, N.; Harrison, W. T. A. *Int. J. Chem.* **2011**, *3*, 74. (d) Didwagh, S. S.; Piste, P. B. *Int. J. ChemTech Res.* **2013**, *5*, 2199. (e) Abou-Elmagd, W. S. I.; Hashem, A. I. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 2005.
- (a) Pedersen, O. S.; Pedersen, E. B. *Synthesis* **2000**, 479. (b) Cocuzza, A. J.; Chidester, D. R.; Cordova, B. C.; Jeffrey, S.; Parsons, R. L.; Bacheler, L. T.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Ko, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1177. (c) Gawali, R.; Trivedi, J.; Bhansali, S.; Bhosale, R.; Sarkar, D.; Mitra, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 310.
- (a) Akhter, M.; Habibullah, S.; Hasan, S. M.; Alam, M. M.; Akhter, N.; Shaquiquzzaman, M. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1147. (b) Zhang, H. J.; Li, Y. F.; Cao, Q. I.; Tian, Y. S.; Quan, Z. S. *Pharmacol. Rep.* **2017**, *69*, 419.
- Prostota, Y.; Berthet, J.; Delbaere, S.; Coelho, P. J. *Dyes Pigm.* **2013**, *96*, 569.
- (a) Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Eskandari, Z. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 857. (b) El-Bayouki, K. A. M.; Basyouni, W. M.; Khatib, T. K.; Kandel, E. M.; Badawy, D. S.; Abdel-Galil, E.; El-Henawy, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *54*, 1054.
- (a) Mollo, M. C.; Orelli, L. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6116. (b) Ranjith, J.; Rajesh, N.; Sridhar, B.; Radha Krishna, P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10074.

10. Cwik, A.; Hell, Z.; Hegedüs, A.; Finta, Z.; Horváth, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3985.
11. Badiang, J. G.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2484.
12. Murai, T.; Sano, H.; Kawai, H.; Aso, H.; Shibahara, F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8148.
13. Chen, G.; Fu, C.; Shengming, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2900.
14. (a) Ohki, S.; Yoshino, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 2142. (b) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; Vata, M. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 484.
15. Ritter, J. J.; Kalish, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4048.
16. Jiang, D.; He, T.; Ma, L.; Wang, Z. *RSC Adv.* **2014**, 4, 64936.
17. (a) Ilyina, I. V.; Zarubaev, V. V.; Lavrentieva, I. N.; Shtro, A. A.; Esaulkova, I. L.; Korchagina, D. V.; Borisevich, S. S.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 2061. (b) Nazimova, E. V.; Shtro, A. A.; Anikin, V. B.; Patrusheva, O. S.; Il'ina, I. V.; Korchagina, D. V.; Zarubaev, V. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, 53, 260. [Химия природ. соединений **2017**, 222.]
18. (a) Li-Zhulanov, N. S.; Zakharenko, A. L.; Chepanova, A. A.; Patel, J.; Zafar, A.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Reynisson, J.; Leung, I. K. H.; Lavrik, O. I. *Molecules* **2018**, 23, 2468. (b) Chepanova, A. A.; Li-Zhulanov, N. S.; Sukhikh, A. S.; Zafar, A.; Reynisson, J.; Zakharenko, A. L.; Zakharova, O. D.; Korchagina, D. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Lavrik, O. I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, 45, 647.
19. (a) Nazimova, E.; Pavlova, A.; Mikhailchenko, O.; Il'ina, I.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 1369. (b) Il'ina, I.; Morozova, E.; Korchagina, D.; Volcho, K.; Tolstikova, T.; Salakhutdinov, N. *Lett. Drug Des. Discovery* **2020**, 17, 68.
20. Le, T. M.; Szilasi, T.; Volford, B.; Szekeres, A.; Fülöp, F.; Szakonyi, Z. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 4050.
21. Bernath, G.; Fulop, F.; Gera, L.; Hackler, L.; Kalman, A.; Argay, G.; Sohar, P. *Tetrahedron* **1979**, 35, 799.
22. (a) Il'ina, I.; Morozova, E.; Korchagina, D.; Volcho, K.; Tolstikova, T.; Salakhutdinov, N. *Lett. Drug Des. Discovery* **2018**, 17, 68. (b) Patrusheva, O. S.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 771. [*Успехи химии* **2018**, 87, 771.]
23. (a) Li-Zhulanov, N. S.; Il'ina, I. V.; Chicca, A.; Schenker, P.; Patrusheva, O. S.; Nazimova, E. V.; Korchagina, D. V.; Krasavin, M.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 450. (b) Pavlova, A.; Patrusheva, O.; Il'ina, I.; Volcho, K.; Tolstikova, T.; Salakhutdinov, N. *Lett. Drug Des. Discovery* **2017**, 14, 508. (c) Slater, S.; Lasonkar, P. B.; Haider, S.; Alqahtani, M. J.; Chittiboyina, A. G.; Khan, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 807.
24. Eddy, N. B.; Leimbach, D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1953**, 107, 385.
25. (a) Mikhailchenko, O.; Il'ina, I.; Pavlova, A.; Morozova, E.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Pokushalov, E.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3026. (b) Kurbakova, S.; Il'ina, I.; Pavlova, A.; Korchagina, D.; Yarovaya, O.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1709.
26. (a) Harmer, M. A.; Junk, C.; Rostovtsev, V.; Carcani, L. G.; Vickery, J.; Schnepp, Z. *Green Chem.* **2007**, 9, 30. (b) Kazakova, A. N.; Vasilyev, A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 485. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 479.]
27. Michaudel, Q.; Thevenet, D.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2547.
28. Sheldrick, G. M. *SADABS. Version 2.01*; Bruker AXS Inc.: Madison, 2004.
29. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.