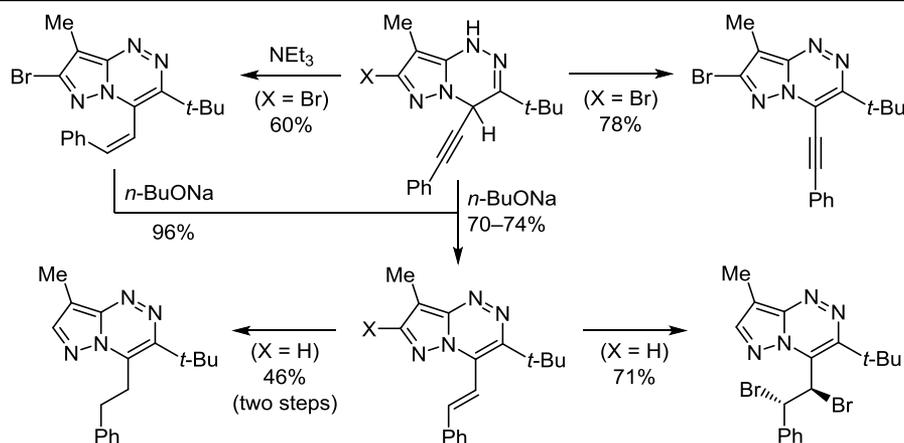


Синтез и превращения 4-фенилэтинил- и 4-стирилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

Сергей М. Иванов^{1*}, Денис С. Колтун¹

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: sergey13iv1@mail.ru

Поступило 26.11.2020
Принято 23.12.2020



Перегруппировки производных 3-*tert*-бутил-8-метил-4-фенилэтинил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов под действием оснований ведут к образованию ароматических (*E*)- либо (*Z*)-4-стирилпроизводных. В то же время 4-стирил-1,4-дигидропиразолотриазины не перегруппировывались с образованием ожидаемого 4-фенилэтилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина. Последний получен встречным синтезом по реакции присоединения фенилацетиленилмагнийбромида к 3-*tert*-бутил-8-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиному, а также восстановлением двойных связей в цикле и боковой цепи 4-стирилпроизводного с последующим селективным окислением под действием *N*-бромсукцинимида. Обсуждаются спектральные и рентгеноструктурные характеристики, а также антимикробные свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,2,4-триазин, бромирование, восстановление, гидридный сдвиг, окисление, перегруппировка.

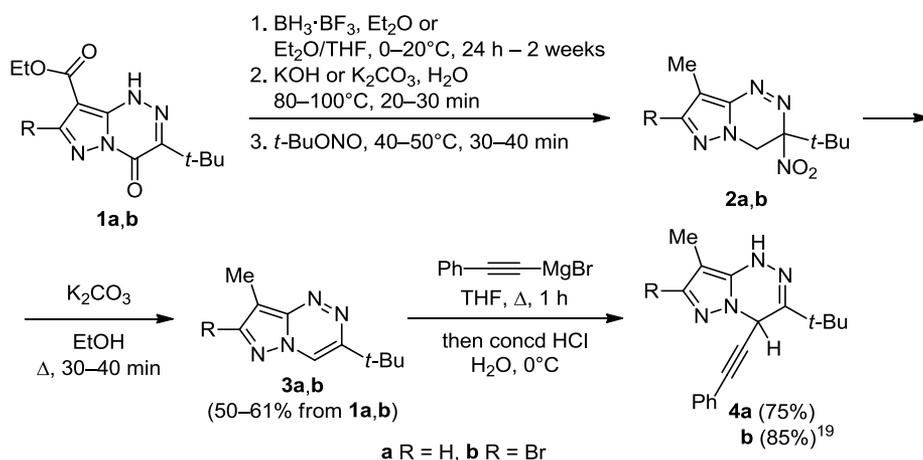
На сегодняшний день остается актуальной задача поиска путей синтеза функционализированных гетероциклов, которые могут быть использованы при создании новых лекарственных средств. 1,2,4-Триазины известны как соединения, проявляющие широкий спектр биологической активности.^{1–5} В частности, различные производные азоло[1,2,4]триазинов применяются в качестве эффективных антигрибковых,⁶ противовирусных и противоопухолевых препаратов.^{7,8} Методы синтеза подобных систем были систематизированы в недавнем обзоре.⁹

Ранее нами был получен ряд азоло[1,2,4]триазинов, обладающих определенными практически важными характеристиками. В частности, 4-замещенные (пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-1(4*H*)-ил)фторэтаноны проявляют умеренную антимикробную активность и предложены в качестве нового типа фотогенераторов кислотности.¹⁰

Структурно охарактеризованные 3-*tert*-бутил-8-халькогенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины синтезированы по реакции обмена металл–галоген с последующим действием элементарных серы, селена или теллура.^{11,12} Перегруппировка пиразолотриазинов в функционализированные пирролотриазины наблюдалась в реакциях с алкиллитиевыми реагентами.¹³ Ожидается, что дальнейшее изучение их химических свойств может привести к новым потенциально биологически активным производным.

Ранее в работах^{14,15} описано получение моноциклических 5,6-арилацетиленил-1,2,4-триазинов с умеренными выходами по реакциям ароматических 1,2,4-триазинов с фенилацетиленами лития. Соответствующие 3,5,6-арилэтинильные производные были получены при добавлении к реакционной смеси окислителя, такого как DDQ.¹⁵ При этом, σ^H -аддукты зафиксиро-

Схема 1



ваны как малоустойчивые интермедиаты. В настоящей работе впервые изучены химические свойства 4-фенил-ацетиленид- и стирбензилзамещенных пиразоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазинов, получен ряд ранее неизвестных насыщенных и ароматических производных на их основе, рассмотрены превращения, строение и антимикробная активность синтезированных соединений.

3-*tert*-Бутил-8-метилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **3a,b** синтезированы восстановлением 4-оксопроизводных **1a,b** борводородом с последующим действием $t\text{-BuONO}$ в соответствии с литературными данными.^{16–18} Ароматизация продуктов окислительного нитрования **2a,b** происходит при обработке слабыми основаниями (схема 1).¹⁹ Ранее на основании спектральных данных установлено, что полученные триазины **3a,b** вступают в реакции селективного присоединения реактивов Гриньяра по положению С-4.¹⁹ В частности, показано, что обработка триазина **3b** фенилацетиленилмагний-бромидом приводит к образованию соединения **4b** (схема 1). В настоящей работе нами впервые синтезирован 3-*tert*-бутил-8-метил-4-фенилэтинил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (**4a**), структуру которого удалось надежно подтвердить с помощью РСА (рис. 1).

Мы обнаружили, что при обработке стабильных азоло-[1,2,4]триазинов **4a,b**, содержащих фенилэтинильный фрагмент, каталитическим количеством *n*-бутилата натрия при слабом нагревании в среде ТГФ образуются (*E*)-3-*tert*-бутил-8-метил-4-стирилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **5a,b** наряду с небольшим количеством продуктов окислительной деструкции – соединений **6a,b** (схема 2). Спектры ЯМР ^1H соединений **5a,b** содержали ожидаемые дублеты стирильного фрагмента в области слабых полей при 7.29–8.98 м. д. с КССВ 16.1–16.2 Гц. Соответствующие сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C (АРТ, тест на связанные протоны) проявились в области 115.4–115.9 и 144.2–145.1 м. д. Конфигурация алкена **5b** однозначно установлена рентгеноструктурным анализом монокристалла (рис. 2). Спектральные характеристики оксотриазинов **6a,b** совпадали с ранее описанными.^{16,18,19}

С другой стороны, применение слабого основания, такого как триэтиламин, в реакции с ацетиленом **4b**

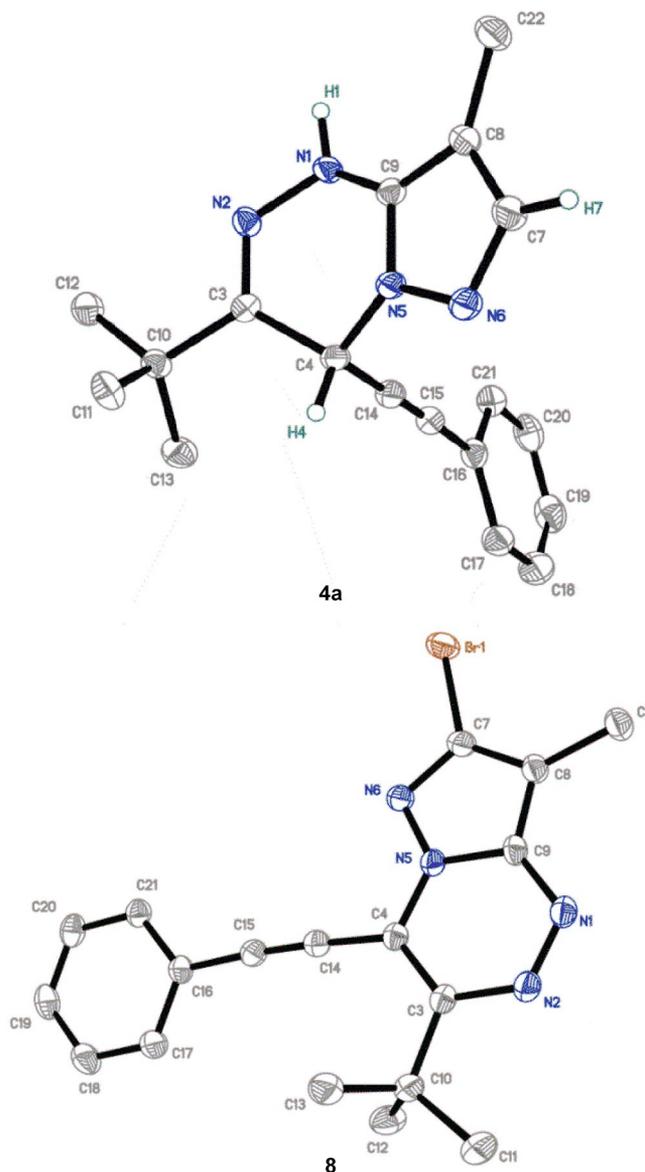
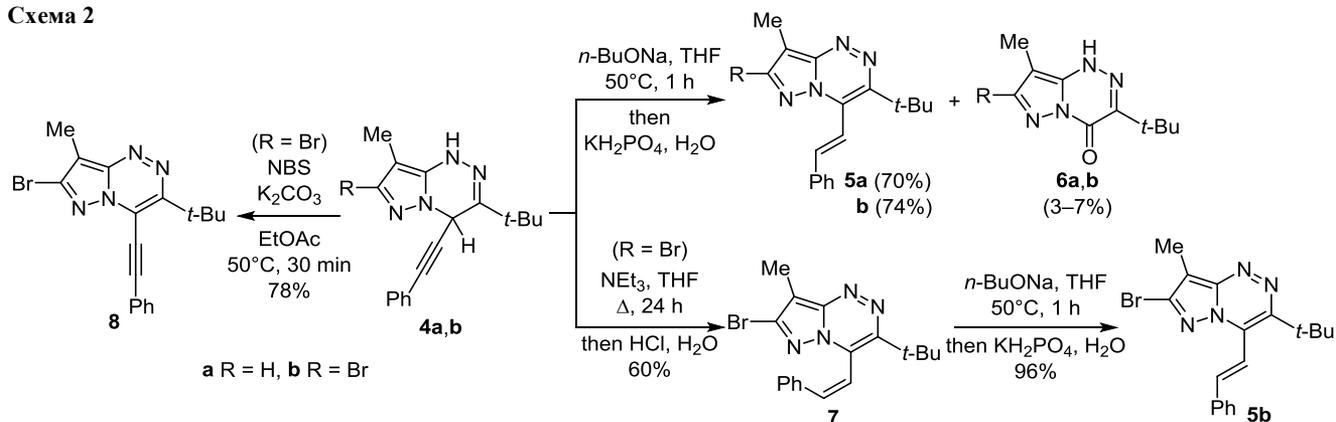


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений **4a** и **8** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Атомы водорода метильных и фенильных групп не показаны.

Схема 2



приводит к другому геометрическому изомеру экзоциклической двойной связи – (*Z*)-4-стирилпиразоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазину **7** (схема 2). В этом случае также зафиксировано (методом ТСХ) образование следовых количеств (*E*)-алкена **5b**. Строение соединения **7** убедительно подтверждается его химическими свойствами, а также спектральными данными. Так, масс-спектр высокого разрешения продукта **7** практически идентичен спектру алкена **5b**: m/z 371.0867 $[M+H]^+$. В то же время спектр ЯМР ^{13}C (APT) соединения **7** показал сигналы группы Ph–CH=CH при 115.9 и 138.7 м. д. (*Z*)-Алкен **7** малоустойчив, может быть выделен в индивидуальном виде с помощью флеш-хроматографии и при комнатной температуре в отсутствие катализатора медленно переходит в (*E*)-изомер **5b**. Подобные реакции изомеризации известны в ряду замещенных стильбенов.²⁰ Количественное (96%) образование (*E*)-алкена **5b** из (*Z*)-алкена **7** наблюдалось при добавлении *n*-BuONa (схема 2).

Окисление триазинового цикла 4-фенилэтинил-1,4-дигидропроизводного **4b**, не затрагивая тройную связь, удалось осуществить с помощью *N*-бромсукцинимиды и K_2CO_3 в среде EtOAc. С хорошим выходом (78%) выделен 7-бром-3-*tert*-бутил-8-метил-4-(фенилэтинил)пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (**8**). По данным РСА (рис. 1), группа Ph–C≡C–C(4) в соединении **8** лежит в плоскости гетероцикла (наибольшее отклонение составило менее 4°), в то время как в частично гидрированном аналоге **4a** ацетиленильный заместитель практически ортогонален азолотриазининому фрагменту. Несмотря на возросшие пространственные препятствия, ароматизация привела к уменьшению длины связи PhCC–C(4) (примерно на 0.06 Å).

Для того чтобы исследовать возможность синтеза 4-фенилэтилпиразолотриазина **10**, нами проведено селективное восстановление триазинового цикла в алкенах **5a,b** при помощи LiBH_4 с выделением 1,4-дигидропроизводных **9a,b** (схема 3). Реакции проводят в смеси EtOAc–MeOH, в присутствии межфазного катализатора. В ИК спектре соединений **9a,b** наблюдаются характеристические полосы поглощения групп N–H при 3190 (соединение **9a**) и 3051 cm^{-1} (соединение **9b**). Спектры ЯМР ^1H показали ожидаемые сигналы 4-CH и N–H при 5.65, 9.52 (соединение **9a**) и

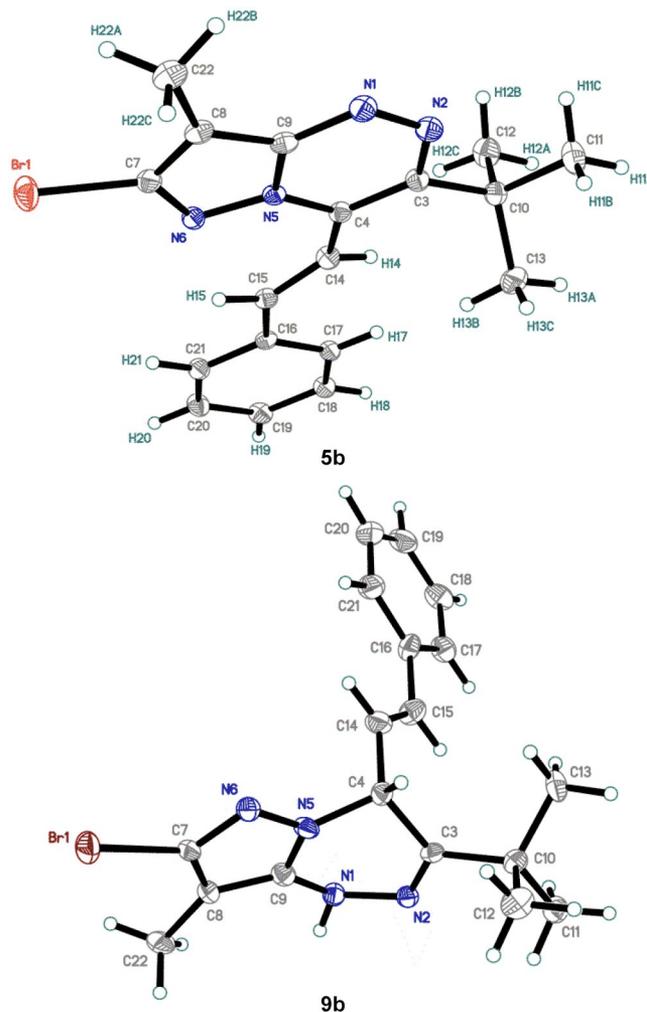
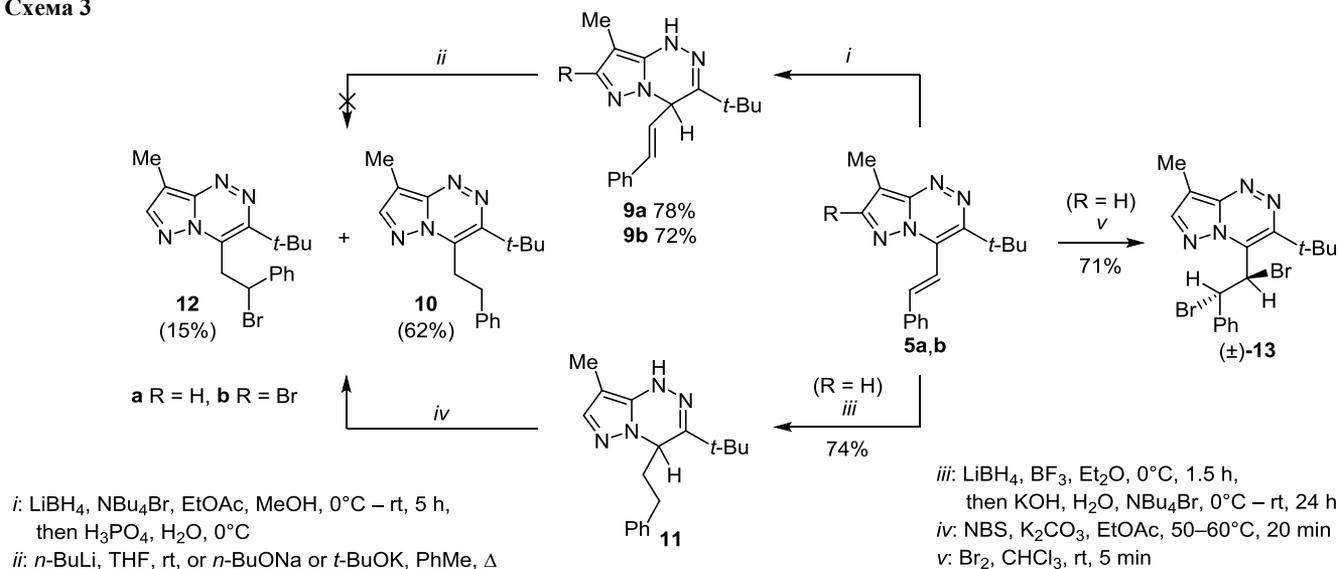


Рисунок 2. Молекулярные структуры соединений **5b** и **9b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

5.58, 9.89 м. д. (соединение **9b**) соответственно, а КССВ протонов при двойной связи алкенового фрагмента составили 15.9–16.0 Гц. Пики атомов C-4 в спектрах ЯМР ^{13}C локализованы при 54.12 (соединение **9a**) и 54.11 м. д. (соединение **9b**). Пространственное строение соединения **9b** удалось подтвердить также методом РСА (рис. 2). Соединение **9b** представляет

Схема 3



собой ожидаемый *E*-изомер по двойной связи, при этом цикл 1,2,4-триазина из планарного состояния при восстановлении переходит в конфигурацию "полу-кресло" аналогично ацетилену **4a**.

Экспериментально установлено, что производные **9a,b** устойчивы к действию различных оснований и не изомеризуются в ожидаемый ароматический триазин **10** даже в жестких условиях: при обработке соединений **9a,b** $n\text{-BuLi}$ в среде ТГФ при комнатной температуре либо бутилат-анионами в кипящем PhMe после подкисления реакционной смеси выделены только исходные соединения.

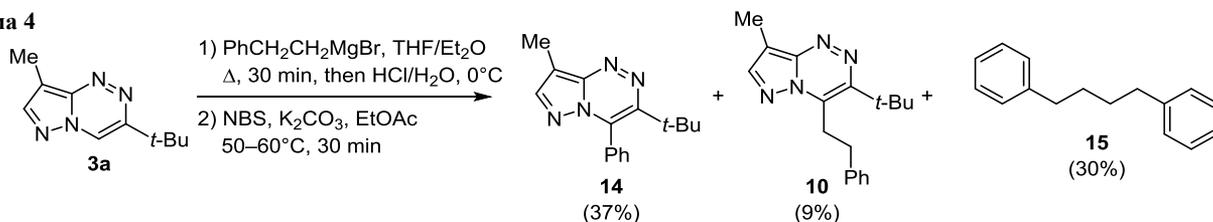
Соединение **10** было получено встречным синтезом в две стадии из алкена **5a**. Действие на триазин **5a** диборана, генерированного *in situ* из LiBH_4 и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, при пониженной температуре приводит к восстановлению двойной связи гетероцикла и боковой цепи (схема 3). В спектре ЯМР ^{13}C продукта реакции **11** отсутствуют сигналы алкенового фрагмента, при этом новые пики атомов углерода PhCH_2CH_2 наблюдаются в алифатической области при 34.5, 39.9 м. д. Масс-спектр высокого разрешения подтверждает строение соединения **11**: m/z 297.2078 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Попытка синтеза соединения **11** восстановлением ацетилена **4a** не увенчалась успехом. Обработка пиразолотриазина **11** *N*-бромсукцинимидом при слабом нагревании привела к выделению смеси ожидаемого продукта ароматизации **10** и бромпроизводного **12** (схема 3). Образование последнего можно объяснить параллельно протекающей реакцией свободнорадикального бромирования по бензильному положению.²¹ В то же время электрофиль-

ным бромированием^{22,23} стильбена **5a** под действием Br_2 нами получен диастеремерно чистый продукт **13** (схема 3). Соединения **12** и **13** оказались малоустойчивыми при комнатной температуре, по-видимому, в связи с внутри- либо межмолекулярными реакциями кватернизации, ранее описанными в ряду 1,2,4-триазинов.^{24,25}

В спектрах соединения **10** наблюдалось смещение сигналов группы PhCH_2CH_2 в область слабых полей: на 1.3 м. д. (в спектре ЯМР ^1H) и на 4.2 м. д. (в спектре ЯМР ^{13}C), по сравнению с сигналами исходного гидрированного триазина **11**, что подтверждает факт образования ароматической системы. Спектр ЯМР ^1H замещенного бензилбромида **12** показал новый триплет при 5.86 м. д., отнесенный к протону $\text{Ph}-\text{CHBr}-\text{CH}_2$. Спектр производного **13** содержал сигналы фрагмента $\text{CHBr}-\text{CHBr}$ в виде двух дублетов при 6.35 и 7.08 м. д. с КССВ 11.1 Гц. Данные масс-спектров высокого разрешения соединений **10**, **12** и **13** соответствовали ожидаемым.

Альтернативный синтез соединения **10** может быть осуществлен по более простому пути из соединения **3a** и фенилэтилмагнийбромида с дальнейшим окислением промежуточного продукта присоединения **11**. Нами установлено экспериментально, что взаимодействие соединения **3a** с $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$ (полученным из фенилэтилбромида и магния в кипящем эфире²⁶) с последующим гидролизом реакционной смеси и окислением *N*-бромсукцинимидом приводит к 3-*tert*-бутил-8-метил-4-фенилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазину (**14**) в качестве основного продукта реакции (схема 4). При

Схема 4



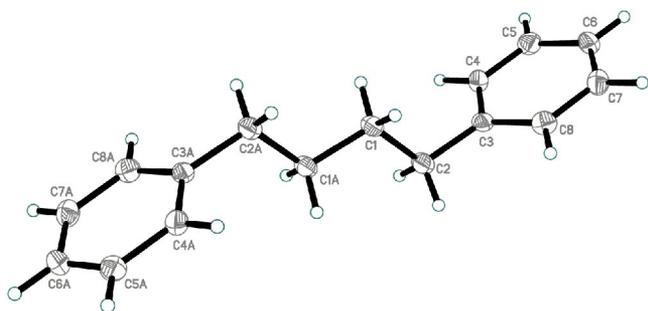


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **15** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

этом выделены также с низким выходами ожидаемый триазин **10** (9%) и 1,4-дифенилбутан (**15**) (30%) (последний охарактеризован методом PCA (рис. 3)).

В спектрах фенилзамещенного триазина **14** отсутствовали какие-либо сигналы в алифатической области, кроме синглетов групп C(8)–Me и *t*-Bu при 2.64 и 1.40 м. д. соответственно. Структуру продукта **14** удалось однозначно подтвердить методом PCA (рис. 4). Фенильный цикл находится практически в антиперипланарной конформации по отношению к триазиновому, что указывает на отсутствие взаимного π -сопряжения. По-видимому, выброс молекулы этилена²⁷ происходит на стадии взаимодействия исходного триазина **3a** с генерированным *in situ* реактивом Гриньяра, поскольку ранее в реакциях триазина **11** с *N*-бромсукцинимидом образования продукта **14** нами не наблюдалось.

Серия соединений **3b**, **4a**, **5a**, **8**, **9a** была исследована на предмет наличия антибактериальной активности в отношении устойчивых условно патогенных штаммов грамотрицательных бактерий *Enterobacter cloacae* sp. (клинический штамм, множественная лекарственная устойчивость) и *Escherichia coli* (DH52 REF Amp100, рекомбинантный ампициллин-резистентный штамм) (табл. 1).

Соединение **8** проявило бактериостатическую активность в отношении штамма *Escherichia coli* в концентрации 128 мкг/мл. Остальные соединения не обладают заметными антибактериальными свойствами в отношении исследованных штаммов в диапазоне концен-

Таблица 1. Антибактериальная активность соединений **3b**, **4a**, **5a**, **8**, **9a**

Соединение	Растворитель	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	
		<i>Escherichia coli</i> (DH52 REF Amp100)*	<i>Enterobacter cloacae</i> sp.
3b	0.5% ДМСО/Н ₂ O (40°C)	>256	>256
4a	0.5% ДМСО/Н ₂ O (40°C)	>256	>256
5a	0.5% ДМСО/Н ₂ O (40°C)	>256	>256
8	0.5% ДМСО/Н ₂ O (40°C)	128	>256
9a	0.5% ДМСО/Н ₂ O (40°C)	>256	>256
Пефлоксацин	–	<0.5	<0.5

* Рекомбинантный устойчивый к ампициллину штамм.

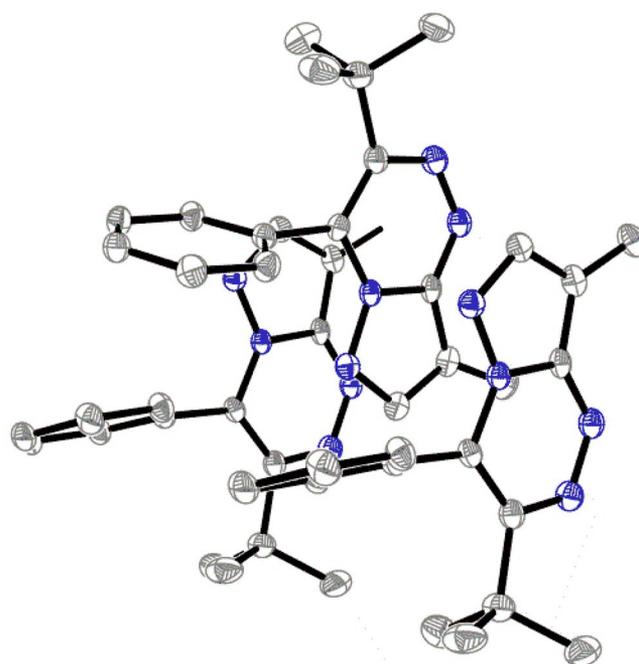
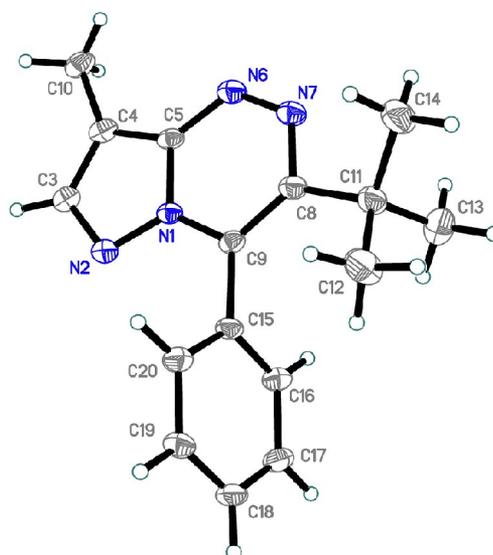


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **14** и его упаковка в кристалле в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Атомы водорода метильных и фенильной групп в последнем случае не показаны.

траций 128–256 мкг/мл. Значение минимальной ингибирующей концентрации соединения **8** будет уточнено в последующих экспериментах с меньшими концентрациями препарата. Эксперименты будут продолжены на штаммах грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*) и дрожжеподобных грибов (*Candida albicans*).

В результате настоящей работы впервые установлены направления перегруппировок 3-*mpe*-бутил-8-метил-4-фенилэтинил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазинов. Продемонстрировано, что 4-стирил-1,4-дигидропиразолотриазины не вступают в данную реакцию с образованием ожидаемого 4-фенилэтилпиразоло-

[5,1-с][1,2,4]триазина. Последний удалось получить встречным синтезом, восстановлением двойных связей в цикле и боковой цепи 4-стирилпроизводного с последующим окислительным бромированием. Исследованы химические свойства, спектральные и рентгеноструктурные характеристики выделенных соединений. Ароматическое 4-фенилэтинильное производное проявило слабую бактериостатическую активность.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Agilent Cary 660 FTIR в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (АРТ, тест на связанные протоны) зарегистрированы на приборах Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно), Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$ или CDCl_3 , внутренние стандарты – сигналы растворителей $\text{DMSO-}d_6$ (2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C) и CDCl_3 (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II (ионизация электрораспылением, растворитель MeOH или MeCN) в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Температуры плавления определены на приборе Melting point SMP30 фирмы STUART. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ. Для колоночной хроматографии использован Merck Silica gel 60–200 мкм. Все реакции проведены в атмосфере аргона (чистота 99.9990%).

ТГФ и Et_2O очищены дистилляцией над K/Na в атмосфере аргона. Соединения **3a,b** и **4b** получены по описанным ранее методикам.^{16–19}

3-трет-Бутил-8-метил-4-фенилэтинил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (4a). К раствору 3.5 мл (32 ммоль) фенилацетилена в 100 мл ТГФ по каплям в течение 10 мин при комнатной температуре и постоянном перемешивании добавляют 27 мл (32 ммоль) раствора *n*-BuMgBr– Et_2O . После окончания добавления, перемешивают еще в течение 20 мин и к полученному фенилацетиленилмагнийбромиду добавляют 3.0 г (15.8 ммоль) соединения **3a**. Реакционную смесь кипятят в течение 1 ч, после охлаждения до комнатной температуры последовательно по каплям добавляют 200 мл H_2O и 20 мл концентрированной HCl. Смесь оставляют на 24 ч при комнатной температуре. После упаривания ТГФ, образовавшийся осадок отфильтровывают и последовательно промывают на фильтре H_2O и смесью EtOAc –гексан, 1:20, сушат на воздухе. Выход 2.25 г (75%), белый порошок, т. пл. 205–215°C (субл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3270, 3193, 3100 (NH), 3080, 3051, 2971, 2935, 2903, 2869 (CH), 1631, 1593, 1543, 1513, 1490, 1469, 1464, 1443, 1403, 1365, 1344, 1325, 1281, 1259, 1240, 1221, 1157, 1124, 1096, 1070, 1036, 994, 977, 906, 849, 814, 793, 757, 691, 657, 603, 534, 426. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 1.29 (9H, с, 3 CH_3); 2.50 (3H, с, 8- CH_3); 6.29 (1H, с, 4-CH); 7.21 (1H, с, 7-CH); 7.32–7.37 (5H, м, H Ph); 10.49 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 7.5 (CH_3); 28.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 37.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 44.3 (C-4); 84.2 ($\text{C}(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{Ph})$); 85.8 ($\text{C}(\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{Ph})$); 93.5 (C-8); 121.7 (C-8a); 129.2 (3,5-CH Ph);

129.5 (4-CH Ph); 131.7 (2,6-CH Ph); 136.8 (C-1 Ph); 140.9 (C-7); 145.4 (C-3). Найдено, m/z : 293.1761 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 293.1761.

Синтез соединений 5a,b и 6a,b (общая методика). Метод I. В смеси 100 мл ТГФ и 10 мл *n*-BuOH растворяют 3.0 г (10.3 ммоль) соединения **4a** или 2.0 г (5.39 ммоль) соединения **4b** (для синтеза соединений **5a** или **5b** соответственно) и одной порцией добавляют 0.5 г (12.5 ммоль) 60% дисперсии NaN в минеральном масле. Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 1 ч при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры по каплям добавляют 10 мл насыщенного раствора KH_2PO_4 и перемешивают в течение 15 мин. Далее добавляют 30 мл гептана, сушат над безводным MgSO_4 , органическую фазу декантируют и упаривают при пониженном давлении при температуре 50°C. Остаток промывают нагретой до 55°C смесью MeOH – H_2O , 1:1 (3 × 10 мл), отфильтровывают, сушат на воздухе и получают соединение **5a** либо **5b**. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc –гексан, 1:40–1:2) и получают соединения **6a** либо **6b**. Спектральные характеристики и т. пл. соединений **6a,b** (выход соединения **6a** 100–150 мг (5–7%), соединения **6b** 40–80 мг (3–5%)) соответствуют литературным.^{18,19}

Метод II. Соединение **5b** получают по методу I из 0.5 г (1.35 ммоль) соединения **7**.

3-трет-Бутил-8-метил-4-((E)-стирил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (5a). Выход 2.1 г (70%, метод I), желтый порошок, т. пл. 152–154°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3065, 3027, 2991, 2965, 2920, 2871 (CH), 1610, 1576, 1496, 1476, 1455, 1384, 1368, 1318, 1293, 1248, 1216, 1192, 1152, 1114, 1033, 997, 978, 965, 926, 897, 773, 741, 717, 681, 633, 617, 593, 531, 486, 472. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.65 (9H, с, 3 CH_3); 2.54 (3H, с, 8- CH_3); 7.29–7.40, 7.54–7.60 (6H, м, H Ph, CHCHPh); 8.00 (1H, с, 7-CH); 8.92 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 16.1$, CHCHPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 7.6 (8- CH_3); 31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 37.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 107.7 (C-8); 115.9 (CHCHPh); 127.6 (3,5-CH Ph); 128.1 (C-4); 129.1 (2,6-CH Ph); 129.9 (4-CH Ph); 136.6 (C-1 Ph); 144.0 (C-7); 144.2 (CHCHPh); 148.7 (C-8a(3)); 149.2 (C-3(8a)). Найдено, m/z : 293.1752 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 293.1761.

7-Бром-3-трет-бутил-8-метил-4-((E)-стирил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (5b). Выход 1.48 г (74%, метод I), 0.48 г (96%, метод II), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 181–183°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2980, 2918 (CH), 1612, 1576, 1566, 1496, 1476, 1460, 1380, 1368, 1321, 1275, 1242, 1194, 1145, 1118, 1061, 971, 772, 757, 744, 686. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.74 (9H, с, 3 CH_3); 2.57 (3H, с, 8- CH_3); 7.43–7.50 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.61 (H, д, $^3J_{\text{HH}} = 16.2$, CHCHPh); 7.69 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, H-2,6 Ph); 8.98 (H, д, $^3J_{\text{HH}} = 16.2$, CHCHPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 8.0 (8- CH_3); 31.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 37.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 107.9 (C-8); 115.4 (CHCHPh); 127.6 (C-4); 127.9 (3,5-CH Ph); 129.2

(2,6-CH Ph); 130.2 (4-CH Ph); 136.2 (C-1 Ph); 136.6 (C-7); 145.1 (CH₂CHPh); 148.5 (C-8a(3)); 150.0 (C-3(8a)). Найдено, *m/z*: 371.0858 [M+H]⁺. C₁₈H₂₀BrN₄. Вычислено, *m/z*: 371.0866.

7-Бром-3-трет-бутил-8-метил-4-((Z)-стирил)-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (7). К раствору 1.0 г (2.7 ммоль) соединения **4b** в 10 мл ТГФ добавляют 3 мл (21.5 ммоль) NEt₃ и полученную смесь кипятят в течение 24 ч (контроль методом ТСХ исчезновения соединения **4b**). Растворители упаривают при пониженном давлении досуха, добавляют 50 мл H₂O и 50 мл EtOAc, органическую фазу последовательно промывают 5% водным раствором HCl (2 × 50 мл), 100 мл H₂O, сушат над безводным MgSO₄. Смесь отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении при температуре 55°C. Соединение **7** выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:20–1:10). Выход 0.6 г (60%), желтый порошок, т. пл. 88–90°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3051, 2979, 2970, 2918, 2868 (CH), 1659, 1653, 1637, 1612, 1575, 1545, 1497, 1461, 1443, 1400, 1381, 1367, 1320, 1267, 1242, 1218, 1191, 1175, 1144, 1122, 1048, 970, 952, 786, 743, 690, 668, 651, 548, 521. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.52 (9H, с, 3CH₃); 2.53 (3H, с, 8-CH₃); 6.74–6.78 (3H, м, H Ph, CH₂CHPh); 7.08–7.21 (4H, м, H Ph, CH₂CHPh). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 8.0 (8-CH₃); 30.5 (C(CH₃)₃); 37.6 (C(CH₃)₃); 108.4 (C-8); 115.9 (CH₂CHPh); 127.8 (3,5-CH Ph); 128.6 (2,6-CH Ph); 129.0 (4-CH Ph); 135.6 (C-1 Ph); 136.3 (C-7); 138.7 (CH₂CHPh); 147.0 (C-8a(3)); 149.9(C-3(8a)). Найдено, *m/z*: 371.0867 [M+H]⁺. C₁₈H₂₀BrN₄. Вычислено, *m/z*: 371.0866.

7-Бром-3-трет-бутил-8-метил-4-(фенилэтинил)-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (8). К бесцветному раствору 0.5 г (1.3 ммоль) соединения **4b** в 50 мл EtOAc добавляют 5.0 г (36.2 ммоль) измельченного K₂CO₃, затем 0.23 г (1.3 ммоль) *N*-бромсукцинимид, наблюдается изменение цвета раствора на темно-оранжевый. Реакционную смесь нагревают до 50°C и интенсивно перемешивают в течение 30 мин. По завершении реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 100 мл H₂O и 2.0 г (15.9 ммоль) Na₂SO₃ и перемешивают в течение 15 мин. Затем органическую фазу отделяют, а водный раствор экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным MgSO₄, отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Соединение **5** выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:50–1:30). Выход 0.39 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3060, 2970, 2956, 2925, 2902, 2866 (CH), 2207, 1998 (C≡C), 1686, 1658, 1653, 1607, 1622, 1571, 1528, 1502, 1472, 1458, 1444, 1422, 1363, 1383, 1336, 1313, 1250, 1268, 1208, 1160, 1178, 1142, 1115, 1050, 1067, 1022, 994, 952, 924, 840, 762, 691, 675, 649, 613, 553, 572, 525. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.76 (9H, с, 3CH₃); 2.57 (3H, с, 8-CH₃); 7.46–7.56 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.74–7.79 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 8.1 (8-CH₃); 30.0 (C(CH₃)₃); 37.5 (C(CH₃)₃); 78.8 (C-1 Ph); 109.6 (C-8);

112.4 (C≡C–Ph); 116.0 (C≡C–Ph); 120.9 (C-4); 128.9 (3,5-CH Ph); 131.0 (4-CH Ph); 132.2 (2,6-CH Ph); 136.7, 147.17, 153.30 (C-3,7,8a). Найдено, *m/z*: 369.0708 [M+H]⁺. C₁₈H₁₈BrN₄. Вычислено, *m/z*: 369.0709.

Синтез соединений 9a,b (общая методика). В смеси 30 мл EtOAc и 5 мл MeOH растворяют 1.0 г (3.4 ммоль) соединения **5a** либо 0.6 г (1.6 ммоль) соединения **5b** и охлаждают на ледяной бане до 0°C. В реакционную смесь небольшими порциями в течение 10 мин добавляют 0.8 г (36.7 ммоль) LiBH₄. Затем добавляют еще 0.5 г (1.5 ммоль) NBu₄Bg и полученную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Далее добавляют 100 мл охлажденной (0°C) H₂O и по каплям при интенсивном перемешивании добавляют 7 мл (0.1 моль) 85% водного раствора H₃PO₄. Органическую фазу отделяют, промывают последовательно 5% водным раствором H₃PO₄ (3 × 50 мл), 100 мл H₂O, сушат над безводным MgSO₄ и фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении при 50°C. Соединения выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:10–1:7).

3-трет-Бутил-8-метил-4-((E)-стирил)-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (9a). Выход 0.78 г (78%), т. пл. 200–210°C (субл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3263, 3190 (NH), 3097, 3078, 2971, 2934, 2902, 2870 (CH), 1687, 1658, 1652, 1627, 1591, 1565, 1560, 1544, 1510, 1497, 1472, 1463, 1454, 1405, 1364, 1341, 1261, 1215, 1079, 1028, 987, 975, 927, 872, 852, 785, 744, 691. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.18 (9H, с, 3CH₃); 1.91 (3H, с, 8-CH₃); 5.65 (1H, д, ³*J*_{HH} = 7.2, 4-CH); 6.03 (1H, д, д, ³*J*_{HH} = 16.0, ³*J*_{HH} = 7.2, PhCH₂CH); 6.33 (1H, д, ³*J*_{HH} = 16.0, PhCH₂CH); 7.04–7.22 (5H, м, H Ph); 7.09 (1H, с, 7-CH); 9.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 6.7 (8-CH₃); 28.4 (C(CH₃)₃); 36.6 (C(CH₃)₃); 54.1 (C-4); 126.0 (3,5-CH Ph); 127.5 (4-CH Ph); 128.1 (2,6-CH Ph) (сигналы некоторых атомов углерода не наблюдаются ввиду низкой растворимости образца). Найдено, *m/z*: 295.1925 [M+H]⁺. C₁₈H₂₃N₄. Вычислено, *m/z*: 295.1917.

7-Бром-3-трет-бутил-8-метил-4-((E)-стирил)-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (9b). Выход 0.43 г (72%), светло-желтый порошок, т. пл. 221–222°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3463, 3434, 3398, 3341, 3307, 3293, 3247, 3175, 3076, 3051 (NH), 2969, 2931, 2867, 2750 (CH), 1685, 1652, 1621, 1583, 1538, 1492, 1472, 1452, 1395, 1378, 1352, 1316, 1276, 1249, 1200, 1128, 1099, 1055, 1009, 974, 923, 905, 873, 789, 812, 753, 731, 695, 635, 608, 538, 507, 432. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.17 (9H, с, 3CH₃); 1.86 (3H, с, 8-CH₃); 5.58 (1H, д, ³*J*_{HH} = 7.6, 4-CH); 6.00 (1H, д, д, ³*J*_{HH} = 7.6, PhCH₂CH); 6.38 (1H, д, ³*J*_{HH} = 15.9, PhCH₂CH); 7.04–7.22 (5H, м, H Ph); 9.89 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 6.8 (8-CH₃); 28.3 (C(CH₃)₃); 36.7 (C(CH₃)₃); 54.1 (C-4); 93.6 (C-8); 122.0 (CH₂CHPh); 126.0 (3,5-CH Ph); 127.5 (4-CH Ph); 127.9 (2,6-CH Ph); 128.0 (C-1 Ph); 132.9 (CH₂CHPh); 135.0, 148.7, 149.9 (C-3,7,8a). Найдено, *m/z*: 373.1008 [M+H]⁺. C₁₈H₂₂BrN₄. Вычислено, *m/z*: 373.1022.

3-трет-Бутил-8-метил-4-(2-фенилэтил)-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (11). В 40 мл Et₂O

растворяют 0.5 г (1.7 ммоль) соединения **5a** и охлаждают до 0°C на ледяной бане. К полученному раствору одной порцией добавляют 5 мл (40.5 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, затем небольшими порциями в течение 30 мин при интенсивном перемешивании добавляют 1.1 г (50.5 ммоль) LiBH_4 . Затем перемешивают еще в течение 1 ч при той же температуре. Далее по каплям в течение 10 мин и при интенсивном перемешивании добавляют 10 мл охлажденной (0°C) H_2O . Затем реакционную смесь осторожно выливают в 300 мл H_2O и 50 мл EtOAc и к полученной двухфазной смеси небольшими порциями при перемешивании в течение 20 мин добавляют 20 г (0.36 моль) KOH . Далее добавляют 0.5 г (1.5 ммоль) NBu_4Br , перемешивают еще в течение 1 ч и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Образовавшийся при упаривании растворителей осадок отфильтровывают и растворяют в смеси CHCl_3 –гептан, 5:1. Соединение **11** выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 –гептан, 1:10). После упаривания растворителей остаток промывают охлажденной (0°C) смесью EtOAc –гептан, 1:10 (3 × 5 мл). Выход 0.37 г (74%) белый порошок, т. пл. 190–200°C (субл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3467, 3435, 3305, 3272 (NH), 3082, 2975 (CH), 1625, 1560, 1544, 1508, 1459, 1399, 1370, 1036, 984, 923, 670, 567, 481, 424. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (9H, с, 3 CH_3); 1.86 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, PhCH_2CH_2); 1.93 (3H, с, 8- CH_3); 2.35–2.45 (2H, м, частично перекрывается с сигналом растворителя, PhCH_2CH_2); 4.99–5.03 (1H, м, 4-CH); 7.08–7.21 (6H, м, H Ph, 7-CH); 9.92 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 10.4 (8- CH_3); 32.1 (C(CH_3) $_3$); 37.9 (C(CH_3) $_3$); 34.5, 39.9 (PhCH_2CH_2); 55.7 (C-4); 96.3 (C-8); 129.0 (4-CH Ph); 131.4 (3,5-CH Ph); 131.5 (2,6-CH Ph); 140.9, 142.5, 144.2, 153.1 (C-1 Ph, C-3,7,8a). Найдено, *m/z*: 297.2078 [M+H] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4$. Вычислено, *m/z*: 297.2074.

Синтез соединений 10 и 12 окислением дигидропроевального 11. Метод III. В 40 мл EtOAc растворяют 0.5 г (1.7 ммоль) соединения **11**. К полученному раствору добавляют 5.0 г (36.2 ммоль) кристаллического K_2CO_3 . При интенсивном перемешивании одной порцией добавляют 0.3 г (1.7 ммоль) *N*-бромсукцинимид, при этом наблюдается изменение цвета раствора на ярко-желтый. Смесь перемешивают при температуре 50–60°C в течение 20 мин. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 100 мл H_2O и 2.0 г (15.9 ммоль) Na_2SO_3 . Органическую фазу отделяют, водный раствор экстрагируют EtOAc (2 × 50 мл), объединенные органические фазы последовательно промывают 50 мл 1% водного раствора K_2CO_3 , 100 мл H_2O , сушат над безводным MgSO_4 , отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Очистку остатка проводят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc –гептан, 1:20–1:10).

Синтез соединений 10, 14, и 15 из 2-фенилэтилбромиды и триазины 3a. Метод IV. К смеси 0.2 г (8.23 ммоль) стружек Mg , 30 мл Et_2O и нескольких кристаллов I_2 одной порцией добавляют 0.1 мл (0.73 ммоль) 2-фенилэтилбромиды. Смесь кипятят до

начала реакции (3–5 мин). Далее по каплям при интенсивном перемешивании в течение 1 ч добавляют 1 мл (7.32 ммоль) 2-фенилэтилбромиды. Затем кипятят еще в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и фильтрат по каплям при перемешивании добавляют к раствору 1 г (5.26 ммоль) соединения **3a** в 20 мл ТГФ. Полученную смесь кипятят в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и выливают в 100 мл охлажденного до 0°C 5% водного раствора HCl . Перемешивают в течение 5 мин, проводят экстракцию EtOAc (4 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывают 100 мл H_2O , высушивают над MgSO_4 , фильтруют и к фильтрату добавляют 10 г (72.4 ммоль) кристаллического K_2CO_3 . Далее при интенсивном перемешивании одной порцией добавляют 3 г (16.9 ммоль) *N*-бромсукцинимид, при этом наблюдается изменение цвета раствора на ярко-желтый. Смесь перемешивают при температуре 50–60°C в течение 30 мин. Далее охлаждают до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляют 100 мл H_2O и 2 г (15.9 ммоль) Na_2SO_3 . Органическую фазу отделяют, водный раствор экстрагируют EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывают 50 мл 1% водного раствора K_2CO_3 , 100 мл H_2O , сушат над безводным MgSO_4 , отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Очистку остатка проводят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc –гептан, 1:100–1:20). Спектральные и рентгеноструктурные параметры 1,4-дифенилбутана **15** (выход 0.25 г (30%), бесцветные иголки, т. пл. 50–51°C) соответствуют литературным.^{28,29}

3-трет-Бутил-8-метил-4-(2-фенилэтил)пиразоло-[5,1-с][1,2,4]триазин (10). Выход 0.31 г (62%, метод III), 0.14 г (9%, метод IV), желтый порошок, т. пл. 90–91°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3079, 3024, 2969, 2921, 2872 (CH), 1603, 1585, 1515, 1493, 1478, 1457, 1367, 1332, 1285, 1272, 1254, 1215, 1203, 1165, 1146, 1126, 1030, 1005, 990, 897, 780, 761, 713, 700, 639, 556, 522. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.71 (9H, с, 3 CH_3); 2.68 (3H, с, 8- CH_3); 3.17–3.23 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.71–3.76 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.31–7.43 (5H, м, H Ph); 8.11 (1H, с, 7-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 7.6 (8- CH_3); 30.3; 31.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 31.4 (C(CH_3) $_3$); 37.2 (C(CH_3) $_3$); 107.9 (C-8); 126.6 (4-CH Ph); 128.4; 128.8 (2,3,5,6-CH Ph); 134.0 (C-1 Ph); 144.2 (C-7); 140.6, 147.6, 148.8 (C-3,4,8a). Найдено, *m/z*: 295.1920 [M+H] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4$. Вычислено, *m/z*: 295.1917.

4-(2-Бром-2-фенилэтил)-3-трет-бутил-8-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (12). Выход 75 мг (15%, метод IV), желтая жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3083, 3051, 2987, 2967, 2923, 2853 (CH), 1685, 1670, 1653, 1637, 1623, 1582, 1561, 1545, 1527, 1508, 1497, 1474, 1458, 1384, 1370, 1327, 1315, 1269, 1202, 1170, 1151, 1109, 1077, 1045, 1028, 995, 963, 899, 827, 756, 714, 699, 683, 658, 637, 592, 541, 516, 497, 440, 422. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.48 (9H, с, 3 CH_3); 2.65 (3H, с, 8- CH_3); 4.00–4.04 (1H, м, CH_2CHBrPh); 4.30–4.34 (1H, м, CH_2CHBrPh); 5.86 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, CH_2CHBrPh); 6.88–6.90 (2H, м, H Ph); 7.16–7.20 (3H, м, H Ph); 8.20

(1H, с, 7-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 7.7 (8- CH_3); 31.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 37.2 ($\text{C}(\underline{\text{H}}_2\text{CHBrPh})$); 39.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 44.3 (CH_2CHBrPh); 108.8 (C-8); 127.5 (4-CH Ph); 128.8; 129.0 (2,3,5,6-CH Ph); 130.6 (C-1 Ph); 144.2 (C-7); 137.1, 147.5, 148.8 (C-3,4,8a). Найдено, m/z : 373.1017 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_4$. Вычислено, m/z : 373.1022.

3-трет-Бутил-8-метил-4-фенилпиразоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин (14). Выход 0.52 г (37%, метод IV), желтый порошок, т. пл. 137–138°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3399, 3368, 3341, 3307, 3294, 3272, 3248, 3234, 3153, 3117, 3083, 3066 (NH), 3037, 3015, 2996, 2978, 2963, 2948, 2914, 2873, 2838 (CH), 1686, 1671, 1654, 1638, 1624, 1577, 1561, 1545, 1525, 1510, 1493, 1476, 1461, 1443, 1422, 1396, 1372, 1330, 1228, 1200, 967, 869, 778, 757, 703, 673, 658, 639, 622, 583, 528, 503, 480, 427. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.40 (9H, с, 3 CH_3); 2.64 (3H, с, 8- CH_3); 7.39–7.42 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.59–7.61 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.93 (1H, с, 7-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 7.6 (8- CH_3); 32.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 37.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 108.5 (C-8); 128.9 (3,5-CH Ph); 129.7 (2,6-CH Ph); 130.3 (4-CH Ph); 130.3 (C-1 Ph); 144.7 (C-7); 149.5, 150.8, 154.7 (C-3,4,8a). Найдено, m/z : 267.1604 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 267.1604.

(±)-4-((1R,2S)-1,2-Дибром-2-фенилэтил)-3-трет-бутил-8-метилпиразоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин (13). К раствору 0.2 г (0.68 ммоль) соединения **5a** в 5 мл CHCl_3 при интенсивном перемешивании в темноте одной порцией добавляют 0.1 мл (1.95 ммоль) Br_2 . Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при комнатной температуре, затем удаляют растворитель при пониженном давлении. Очистку остатка проводят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc –гептан, 1:100–1:50). Выход 0.22 г (71%), оранжевая жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2976, 2916, 2872 (CH), 1652, 1623, 1474, 1460, 1370, 1331, 1297, 1242, 1193, 1104, 1049, 981, 956, 882, 837, 770, 695, 636, 612, 591, 550. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 1.84 (9H, с, 3 CH_3); 2.67 (3H, с, 8- CH_3); 6.35 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$, CHBrCHBrPh); 7.08 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$, CHBrCHBrPh); 7.40–7.54 (3H, м, H Ph); 7.60–7.68 (2H, м, H Ph); 8.18 (1H, с, 7-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 7.7 (8- CH_3); 32.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 37.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 47.2; 50.2 (CHBrCHBrPh); 109.0 (C-8); 128.4; 129.2 (2,3,5,6-CH Ph); 129.52 (4-CH Ph); 129.8 (C-1 Ph); 144.4 (C-7); 138.9, 147.9, 148.8 (C-3,4,8a). Найдено, m/z : 453.0108 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 453.0108.

Рентгеноструктурный анализ соединений 4a, 5b, 8, 9b и 14 проведен на монокристалльном дифрактометре Bruker Quest D8 (детектор Photon-III, графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71073 Å, φ - и ω -сканирование) при 100K. Кристаллы соединений выращены медленным испарением растворителя из насыщенных растворов в EtOAc (соединения **5b**, **8**, **9b** и **14**) либо в смеси EtOAc –ДМСО (10:1, соединение **4a**) при комнатной температуре. Данные по интенсивностям отражений получены с помощью программы SAINT³⁰ и скорректированы с учетом поглощения излучения кристаллом полуэмпирически по эквивалентным отражениям с использованием программы SADABS³¹

либо TWINABS (для соединения **5b**, двухкомпонентный двойник, соотношение доменов 0.6509:0.3491(8), закон двойникования [1 0 0, 0 –1 0, 0 0 –1]). Структуры расшифрованы прямыми методами с использованием программы SHELXS/SHELXT³² и уточнены МНК в анизотропном (для атомов водорода изотропном) полноматричном приближении по F^2 с использованием программы SHELXL.³³ Положение атома водорода группы NH в соединении **4a** было найдено из разностной карты электронной плотности. Положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели жесткого тела. Ввиду низкого качества кристалла **9b** (двухкомпонентный двойник), для него приведены только связанность и параметры элементарной ячейки. Поскольку строение соединения **15** ранее неоднократно исследовано,²⁸ полноценный PCA соединения **15** не проводился.

Координаты атомов и полные структурные данные для соединений **4a**, **5b**, **8**, **9b** и **14** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2005376, CCDC 2005377, CCDC 2005378, CCDC 2077345 и CCDC 2046484 соответственно).

Биологические исследования соединений 3b, 4a, 5a, 8 и 9a проведены на базе Ярославского государственного педагогического университета им. К. Д. Ушинского методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического контроля роста микроорганизмов в трехкратной повторности в соответствии с требованиями методических указаний МУК 4.2.1890-04 ("Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам") и международного стандарта CLSI-M07-A9-2012. В условиях эксперимента из-за низкой растворимости в водных растворах (концентрация ДМСО 0.5%) соединения исследовались в виде суспензий в диапазоне концентраций 128–256 мкг/мл.

Файл сопроводительных материалов, содержащий ИК спектры, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, а также данные рентгеноструктурного анализа соединений **4a**, **5b**, **8**, **14**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Рентгеноструктурный анализ проведен в Отделе структурных исследований Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

Список литературы

1. Sztanke, K.; Pasternak, K.; Rzymowska, J.; Sztanke, M.; Kandefér-Szerszeń, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1085.
2. Ott, G. R.; Favor, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4238.
3. Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 573. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 573.]
4. Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Butorin, I. I.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 636. [*Успехи химии* **2018**, *87*, 636.]
5. Arshad, M.; Khan, T. A.; Khan, M. A. *Int. J. Pharma Sci. Res.* **2014**, *5*, 149.
6. Kidwai, M.; Goel, Y.; Kumar, R. *Indian J. Chem.* **1998**, *37b*, 174.

7. Gupta, L.; Sunduru, N.; Verma, A.; Srivastava, S.; Gupta, S.; Goyal, N.; Chauhan, P. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2359.
8. Holla, B. S.; Gonsalves, R.; Sooryanarayana Rao, B.; Shenoy, S.; Gopalakrishna, H. N. *Farmaco* **2001**, 56, 899.
9. Voinkov, E. K.; Drokin, R. A.; Ulomsky, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1254. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 1254.]
10. Ivanov, S. M.; Lyssenko, K. A.; Traven, V. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2020**, 69, 731. [Изв. АН, Сер. хим. **2020**, 731.]
11. Ivanov, S. M.; Mironovich, L. M.; Minyaev, M. E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2020**, 195, 666.
12. Ivanov, S. M.; Traven, V. F.; Minyaev M. E. *Struct. Chem.* **2020**, 31, 1457.
13. Ivanov, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152404.
14. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Prokhorov, A. M.; Ustinova, M. M.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Aleksandrov, G. G.; König, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 869.
15. Savchuk, M. I.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Y. K.; Krinochkin, A. P.; Kopchuk, D. S.; Santra, S.; Rahman, M.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Chim. Techno Acta* **2020**, 7, 104.
16. Ivanov, S. M.; Mironovich, L. M.; Kolotyrykina, N. G.; Shestopalov, A. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, 68, 614. [Изв. АН, Сер. хим. **2019**, 614.]
17. Mironovich, L. M.; Ivanov, S. M.; Chizhov, A. O.; Daeva, E. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 577. [Журн. орган. химии **2017**, 53, 571.]
18. Ivanov, S. M.; Shestopalov, A. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2427.
19. Ivanov, S. M.; Dmitrienko, A. O.; Medvedev, M. G.; Mironovich, L. M. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 896, 168.
20. Likhtenshtein, G. *Stilbenes: Applications in Chemistry, Life Sciences and Materials Science*; Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
21. Gensini, M.; Battaglia, G.; Nannicini, R.; Guerri, A.; Altamura, M.; Quartara, L. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 191.
22. Buckles, R. E.; Miller, J. L.; Thurmaier, R. J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 888.
23. Ivanov, S. M.; Dmitrenok, A. S.; Lyssenko, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 151109.
24. Atkinson, C. M.; Cossey, H. D. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1, 1628.
25. Alekseev, S. G.; Torgashev, P. A.; Fedotov, M. A.; Rezvukhin, A. I.; Shorshnev, S. V.; Belik, A. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, 24, 434. [Химия гетероцикл. соединений **1987**, 1385.]
26. Nazarov, I. N.; Bergel'son, L. D. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1959**, 8, 1871. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1959**, 1961.]
27. Fang, Y.; Rogness, D. C.; Larock, R. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6262.
28. Fleck, M.; Walter, M. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2005**, E61, o4099.
29. Liu, Y.; Xiao, S.; Qi, Y.; Du, F. *Chem.–Asian J.* **2017**, 12, 673.
30. Bruker. *APEX-III*; Bruker AXS Inc., Madison, 2018.
31. Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3.
32. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
33. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.