

СИНТЕЗ 1-[3-(ГЕТАРИЛ)АЛЛИЛ]МОРФОЛИНОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

© 2020 г. Н. М. Чернов*, П. И. Ежов, Р. В. Шутов, И. П. Яковлев

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
ул. Профессора Попова 14/А, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Поступило в Редакцию 26 мая 2020 г.

После доработки 26 мая 2020 года

Принято к печати 7 июня 2020 года

На основе реакции хромонсодержащих аллилморфолинов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами (гидразин, гуанидин, ацетамидин) получен ряд новых производных пиразола и пиримидина, содержащих аллилморфолиновый фрагмент. Синтез протекает в мягких условиях (этанол, комнатная температура) с высокими выходами. Полученные соединения представляют интерес как потенциальные антихолинэстеразные средства.

Ключевые слова: хромон, аллиламин, морфолин, пиразол, пиримидин, антихолинэстеразная активность

DOI: 10.31857/S0044460X2009005X

Исследования биологически активных хромонов занимают на сегодняшний день важное место в химии гетероциклических соединений [1, 2], в том числе из-за роли хромоновой системы как основы вторичных метаболитов растений (например, флавоноидов). Вызывает интерес и реакционная способность данной группы веществ, обладающей высоким синтетическим потенциалом. Так, хромоны способны выступать предшественниками азолов [3], азинов [4] и других гетероциклических систем [5, 6].

В одной из более ранних работ [7] нами был разработан подход к синтезу хромонсодержащих аллилморфолинов **1**, проявивших антихолинэстеразную активность, что делает данные структуры

перспективными для применения в терапии нейродегенеративных заболеваний. С другой стороны, хромоновую систему соединений **1** можно использовать для построения других гетероциклических систем. Полученные таким образом гетарилаллилморфолины потенциально также могут являться ингибиторами холинэстеразы. Антихолинэстеразные препараты часто обладают общими структурными мотивами, в частности, включают ароматическую систему в сочетании с фрагментом циклического амина в качестве акцептора водородных связей [8]. Примером является донепезил (схема 1).

Наиболее продуктивным подходом к конструированию гетероциклических соединений на осно-

Схема 1.

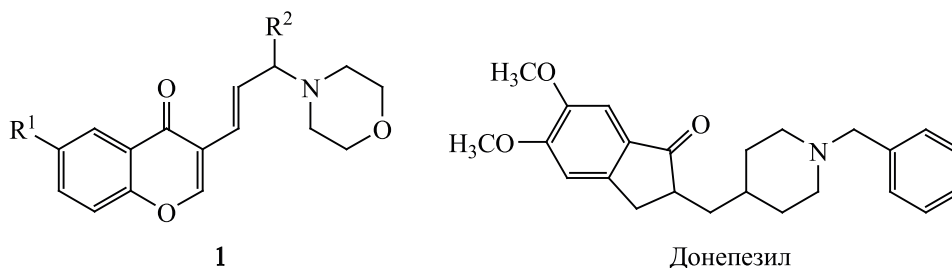
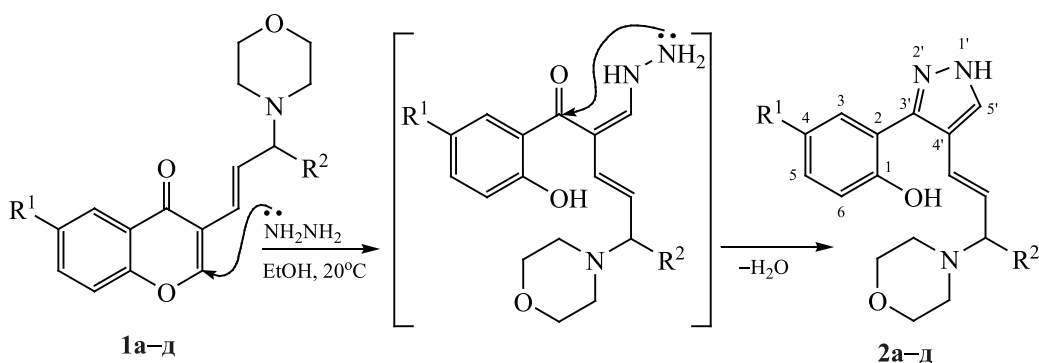
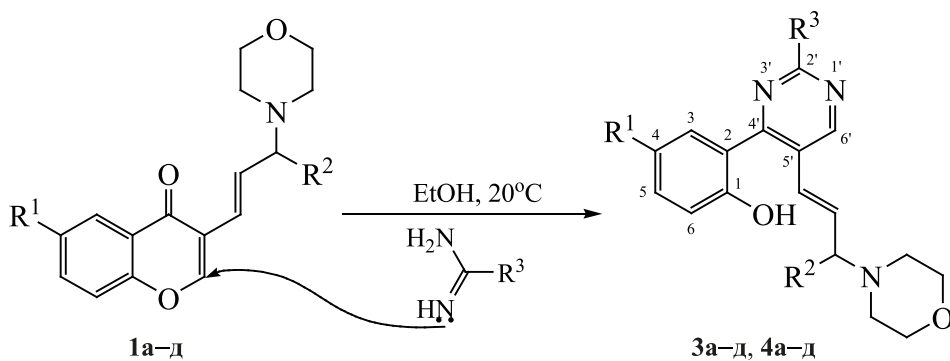


Схема 2.



$R^1 = \text{Cl}, R^2 = i\text{-Pr}$ (а), Pr (г), Cy (д); $R^1 = \text{H}, R^2 = i\text{-Pr}$ (б); $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = i\text{-Pr}$ (в).

Схема 3.



$R^1 = \text{Cl}$ (а, г, д), H (б), CH_3 (в); $R^2 = i\text{-Pr}$ (а, б, в), Pr (г), Cy (д); $R^3 = \text{NH}_2$ (3), CH_3 (4).

ве хромона являются реакции с 1,2- и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами [9]. На первом этапе мы исследовали реакцию хромонов **1a–д** с представителем 1,2-бинуклеофильных реагентов – гидразином (схема 2). Реакция протекала в мягких условиях (этанол, комнатная температура) с небольшим (20 мол. %) избытком гидразина и приводила к пиразолсодержащим аллилморфолинам **2a–д** с умеренно высокими выходами (73–87%, табл. 1).

Данный синтез представляет собой вариант синтеза Кнорра, в котором хромон, содержащий замаскированную β-дикарбонильную систему, выступает донором трехуглеродного фрагмента при построении пиразольного цикла. Предположительно, реакция начинается с нуклеофильной атаки гидразином по положению 2 хромона с последующим замыканием нового гетероцикла по положению 4.

В аналогичных условиях протекала реакция хромонсодержащих аллилморфолинов **1a–д** с представителями 1,3-N,N-бинуклеофильных реагентов – гуанидином и ацетамидином (схема 3). Синтез также проходил в мягких условиях и приводил к производным пиридина **3a–д** и **4a–д** с выходами 79–92 и 71–91% соответственно (табл. 1).

Варьирование заместителей как в хромоновом (R^1), так и в аллильном фрагментах (R^2) незначительно отражается на выходе целевых продуктов. Скорость реакции также не имеет выраженной зависимости от электронной природы заместителей; во всех случаях полная конверсия (контроль по ТСХ) исходных хромонов **1a–д** достигалась за 4–7 ч.

Строение полученных гетарилсодержащих аллилморфолинов **2a–д**, **3a–д** и **4a–д** было доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C (табл. 2). Характерным признаком раскрытия хромоновой

Таблица 1. Выходы, температуры плавления и данные масс-спектрометрии соединений 2–4

№	Выход, %	Т. пл., °С	Формула	$m/z [M + H]^+$	
				найденно	вычислено
2а	73	120–122	$C_{19}H_{24}ClN_3O_2$	362.1628	362.1630
2б	79	119–121	$C_{19}H_{25}N_3O_2$	328.2027	328.2020
2в	82	130–131	$C_{20}H_{27}N_3O_2$	342.2171	342.2176
2г	78	124–126	$C_{19}H_{24}ClN_3O_2$	362.1632	362.1630
2д	87	134–135	$C_{22}H_{28}ClN_3O_2$	402.1936	402.1943
3а	90	123–125	$C_{20}H_{25}ClN_4O_2$	389.1734	389.1739
3б	81	121–122	$C_{20}H_{26}N_4O_2$	355.2133	355.2129
3в	92	126–128	$C_{21}H_{28}N_4O_2$	369.2284	369.2285
3г	79	110–111	$C_{20}H_{25}ClN_4O_2$	389.1739	389.1739
3д	84	138–140	$C_{23}H_{29}ClN_4O_2$	429.2058	429.2052
4а	78	129–131	$C_{21}H_{26}ClN_3O_2$	388.1781	388.1786
4б	75	124–126	$C_{21}H_{27}N_3O_2$	354.2170	354.2176
4в	71	131–132	$C_{22}H_{29}N_3O_2$	368.2335	368.2333
4г	75	118–120	$C_{21}H_{26}ClN_3O_2$	388.1787	388.1786
4д	91	136–137	$C_{24}H_{30}ClN_3O_2$	428.2104	428.2099

системы является уширенный синглет фенольной ОН-группы в спектрах ЯМР ^1H соединений 2а–д, который наблюдается в слабом поле (11.56–12.85 м. д.) из-за влияния пиразольного цикла. Специфическим является также синглет протона $H^{5'}$ пиразолов 2а–д в области 7.84–7.87 м. д., который значительно смещен в сильное поле по сравнению с сигналом протона H^2 хромонов 1а–д (8.57–8.63 м. д. [7]). Синглет протона $H^{6'}$ в спектрах производных пиримидина 3а–д и 4а–д (8.48–8.51 и 8.86–8.92 м. д. соответственно) расположен практически в той же области, что и сигнал H^2 хромонов 1а–д. Можно отметить, что экзоциклическая двойная связь сохраняет *транс*-конфигурацию в ходе реакции.

В спектрах ЯМР ^{13}C важным является исчезновение характерного слабополюсного сигнала атома углерода C^4 хромоновой системы (174.54–174.88 м. д. [7]), а также появление ряда сигналов, соответствующих пиразольной и пиримидиновой системам.

В ходе предварительных испытаний были определены полуингибирующие концентрации (IC_{50}) соединений 2а, 3а и 4а в отношении бутирилхолинэстеразы лошади. Производное 2-метилпиримидина 4а оказалось неактивным ($IC_{50} > 100$ мкМ.), в то время как пиразол 2а и 2-аминопиримидин 3а обладают полуингибирующими концентрациями 18.0 ± 0.7 и 17.4 ± 0.6 мкМ. соответственно. Учитывая близость полученных значений к соответствую-

ющему показателю донепезила (14 ± 2 мкМ. [10]), можно сделать вывод о перспективности дальнейших исследований пиразол- и 2-аминопиримидинсодержащих аллилморфолинов 2а–д и 3а–д как потенциальных ингибиторов холинэстераз.

Таким образом, были получены ряды пиразол- и пиримидинсодержащих аллилморфолинов с использованием хромонов как эквивалентов β -дикарбонильных соединений. Приведенные синтезы осуществляются в мягких условиях (этанол, комнатная температура) с высокими выходами целевых продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов синтезированных соединений в $DMCO-d_6$ зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (400 и 100 МГц) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя как внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) с ионизацией электроспреем (ESI) записаны на спектрометре Bruker micrOTOF. Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинах Silica gel 60 F254 (Merck), элюент – этилацетат, проявление в УФ свете. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали.

Исходные хромонсодержащие аллилморфолины или их гидрохлориды получали по известному

Таблица 2. Данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) соединений 2–4

№	δ , м. д. (J , Гц)	δ_{C} , м. д.
2а	0.80 д (3H, $J = 6.5$, CH_3), 0.90 д (3H, $J = 6.5$, CH_3), 1.88 м (1H, CH), 2.33–2.46 м (5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 3.54 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.73 д. д (1H, $J = 9.5$, 15.8, CH=CH), 6.24 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.95 д (1H, $J = 8.5$, H^6), 7.21 д. д (1H, $J = 2.0$, 8.5, H^5), 7.27 д (1H, $J = 2.0$, H^3), 7.85 с (1H, H^5), 11.56 уш. с (2H, OH, NH)	19.07, 20.74, 27.98, 50.47, 67.06, 74.40, 117.23, 118.42, 120.12, 121.80, 124.61, 126.46, 129.18, 129.54, 133.28, 139.98, 155.82
2б	0.81 д (3H, $J = 6.5$, CH_3), 0.91 д (3H, $J = 6.5$, CH_3), 1.88 м (1H, CH), 2.34–2.45 м (5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 3.55 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.76 д. д (1H, $J = 9.5$, 15.8, CH=CH), 6.26 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.85 псевдо-т (1H, $J = 7.3$, H^4), 6.97 д (1H, $J = 7.3$, H^6), 7.20 псевдо-т (1H, $J = 7.3$, H^5), 7.29 д (1H, $J = 7.3$, H^3), 7.86 с (1H, H^5), 11.72 уш. с (2H, OH, NH)	19.10, 20.75, 28.04, 50.46, 67.08, 74.45, 116.72, 116.98, 118.15, 118.95, 124.67, 125.74, 128.71, 130.35, 133.46, 140.76, 156.29
2в	0.81 д (3H, $J = 6.3$, CH_3), 0.91 д (3H, $J = 6.3$, CH_3), 1.88 м (1H, CH), 2.22 с (3H, CH_3), 2.35–2.47 м (5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 3.56 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.74 д. д (1H, $J = 9.5$, 15.8, CH=CH), 6.25 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.86 д (1H, $J = 8.3$, H^6), 7.02 д (1H, $J = 8.3$, H^5), 7.11 с (1H, H^3), 7.84 с (1H, H^5), 9.81 уш. с (1H, OH), 12.85 уш. с (1H, NH)	19.07, 20.52, 20.73, 28.02, 50.46, 67.06, 74.44, 116.37, 117.07, 117.85, 124.87, 126.14, 127.76, 130.05, 130.17, 130.87, 140.93, 153.31
2г	0.87 т (3H, $J = 7.0$, CH_3), 1.24–1.38 м (4H, CH_2), 1.56 м (1H, CH), 2.44 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.77 м (1H, CH), 3.54 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.79 д. д (1H, $J = 8.8$, 15.8, CH=CH), 6.24 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.97 д (1H, $J = 8.3$, H^6), 7.25 м (2H, H^3 , H^5), 7.87 с (1H, H^5), 11.78 уш. с (2H, OH, NH)	14.49, 19.45, 34.00, 50.25, 67.02, 67.50, 117.38, 118.22, 120.22, 122.42, 123.29, 128.45, 129.31, 129.77, 133.14, 139.89, 154.97
2д	0.87 м (2H), 1.15 м (3H), 1.65 м (5H), 1.83 м (1H), 2.40 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.53 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.74 д. д (1H, $J = 9.3$, 15.8, CH=CH), 6.19 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 7.00 д (1H, $J = 8.5$, H^6), 7.25 м (2H, H^3 , H^5), 7.85 с (1H, H^5), 11.79 уш. с (2H, OH, NH)	26.27, 26.33, 26.86, 29.65, 30.80, 37.84, 50.25, 67.06, 73.26, 117.33, 118.34, 120.18, 122.20, 124.40, 126.87, 129.20, 129.64, 133.07, 139.89, 155.28
3а	0.78 д (3H, $J = 5.5$, CH_3), 0.87 д (3H, $J = 5.5$, CH_3), 1.87 м (1H, CH), 2.32 м (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 2.43 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.54 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.85 д. д (1H, $J = 9.3$, 15.8, CH=CH), 6.07 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.87 уш. с (2H, NH_2), 6.94 д (1H, $J = 8.5$, H^6), 7.26 м (2H, H^3 , H^5), 8.50 с (1H, H^6), 10.84 уш. с (1H, OH)	19.12, 20.71, 28.00, 50.45, 67.05, 74.39, 118.46, 118.63, 122.08, 125.94, 127.04, 128.49, 129.96, 130.37, 155.40, 157.56, 161.69, 162.28
3б	0.78 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.87 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.88 м (1H, CH), 2.21–2.40 м (5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 3.53 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.88 д. д (1H, $J = 9.5$, 15.8, CH=CH), 6.20 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.86 м (3H, NH_2 , H^4), 6.92 д (1H, $J = 7.8$, H^6), 7.21 д (1H, $J = 7.8$, H^3), 7.29 м (1H, H^5), 8.51 с (1H, H^6), 10.68 уш. с (1H, OH)	19.15, 20.45, 28.12, 50.48, 67.08, 74.26, 116.50, 117.02, 119.07, 125.43, 127.01, 128.86, 130.61, 131.00, 154.92, 157.89, 161.93, 162.55
3в	0.80 д (3H, $J = 6.5$, CH_3), 0.89 д (3H, $J = 6.5$, CH_3), 1.89 м (1H, CH), 2.20 с (3H, CH_3), 2.33 м (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 2.45 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.54 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.85 д. д (1H, $J = 9.3$, 15.8, CH=CH), 6.14 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.85 м (3H, NH_2 , H^6), 7.08 д (1H, $J = 8.0$, H^5), 7.13 с (1H, H^3), 8.48 с (1H, H^6), 10.59 уш. с (1H, OH)	19.18, 20.40, 20.72, 28.10, 50.49, 67.08, 74.43, 116.83, 118.32, 122.88, 126.72, 127.28, 129.17, 130.96, 131.66, 154.37, 158.06, 161.97, 162.77
3г	0.81 т (3H, $J = 7.3$, CH_3), 1.25–1.50 м (4H, CH_2), 2.33 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.42 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.76 м (1H, CH), 3.52 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.15 д. д (1H, $J = 8.8$, 16.1, CH=CH), 6.22 д (1H, $J = 16.1$, CH=CH), 6.87 м (3H, NH_2 , H^6), 7.19 д (1H, $J = 2.5$, H^3), 7.23 д. д (1H, $J = 2.5$, 8.8, H^5), 8.49 с (1H, H^6), 11.01 уш. с (1H, OH)	14.43, 19.28, 33.61, 50.39, 67.05, 67.57, 118.42, 118.68, 121.79, 126.04, 126.82, 128.39, 130.03, 130.32, 154.95, 157.47, 161.53, 162.30
3д	0.76–0.87 м (2H), 1.04–1.14 м (3H), 1.51–1.80 м (7H), 2.27 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.42 м (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 3.50 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.83 д. д (1H, $J = 9.5$, 15.8, CH=CH), 6.06 д (1H, $J = 15.8$, CH=CH), 6.82 уш. с (2H, NH_2), 6.93 д (1H, $J = 8.5$, H^6), 7.22 м (2H, H^3 , H^5), 8.48 с (1H, H^6), 11.12 уш. с (1H, OH)	26.25, 26.82, 29.64, 30.74, 32.31, 37.83, 50.24, 67.04, 73.27, 118.62, 118.78, 121.50, 126.10, 127.28, 128.47, 129.88, 130.23, 156.05, 157.38, 162.02, 162.27
4а	0.76 д (3H, $J = 6.0$, CH_3), 0.86 д (3H, $J = 6.0$, CH_3), 1.89 м (1H, CH), 2.30–2.41 м (5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH), 2.62 с (3H, CH_3), 3.53 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.13 м (2H, CH=CH), 6.96 д (1H, $J = 8.5$, H^6), 7.23 с (1H, H^3), 7.33 д (1H, $J = 8.5$, H^5), 8.92 с (1H, H^6), 10.21 уш. с (1H, OH)	18.96, 20.57, 25.77, 27.88, 50.38, 67.04, 74.15, 118.01, 122.81, 126.67, 126.82, 127.40, 130.11, 130.51, 132.39, 154.23, 155.17, 160.80, 165.59

Таблица 2. (продолжение)

№	δ , м. д. (J , Гц)	δ_c , м. д.
4б	0.76 д (3H, $J=6.8$, CH ₃), 0.85 д (3H, $J=6.8$, CH ₃), 1.87 м (1H, CH), 2.26–2.42 м (5H, OCH ₂ CH ₂ N, CH), 2.62 с (3H, CH ₃), 3.51 м (4H, OCH ₂ CH ₂ N), 6.08–6.20 м (2H, CH=CH), 6.87 псевдо-т (1H, $J=7.5$, H ⁴), 6.94 д (1H, $J=7.5$, H ⁶), 7.18 д (1H, $J=7.5$, H ³), 7.27 псевдо-т (1H, $J=7.5$, H ⁵), 8.88 с (1H, H ^{6'}), 10.35 уш. с (1H, OH)	18.95, 20.58, 25.80, 27.91, 50.38, 67.04, 74.19, 116.36, 118.99, 125.05, 126.77, 127.84, 130.68, 130.84, 131.70, 154.81, 155.56, 162.52, 165.45
4в	0.79 д (3H, $J=6.5$, CH ₃), 0.88 д (3H, $J=6.5$, CH ₃), 1.89 м (1H, CH), 2.21 с (3H, CH ₃), 2.33–2.45 м (5H, OCH ₂ CH ₂ N, CH), 2.61 с (3H, CH ₃), 3.53 м (4H, OCH ₂ CH ₂ N), 6.11 м (2H, CH=CH), 6.84 д (1H, $J=8.3$, H ⁶), 7.06 д (1H, $J=8.3$, H ⁵), 7.17 с (1H, H ³), 8.91 с (1H, H ^{6'}), 10.28 уш. с (1H, OH)	19.01, 20.45, 20.76, 25.74, 27.98, 50.37, 67.05, 74.34, 116.78, 122.49, 126.52, 126.78, 127.67, 130.37, 131.10, 131.99, 153.96, 155.03, 161.02, 165.73
4г	0.80 т (3H, $J=7.3$, CH ₃), 1.16–1.54 м (4H, CH ₂), 2.35 м (2H, OCH ₂ CH ₂ N), 2.41 м (2H, OCH ₂ CH ₂ N), 2.61 с (3H, CH ₃), 2.75 м (1H, CH), 3.49 м (4H, OCH ₂ CH ₂ N), 6.17 д. д (1H, $J=7.8$, 16.1, CH=CH), 6.24 д (1H, $J=16.1$, CH=CH), 6.89 д (1H, $J=8.8$, H ⁶), 7.16 д (1H, $J=2.5$, H ³), 7.24 д. д (1H, $J=2.5$, 8.8, H ⁵), 8.88 с (1H, H ^{6'}), 10.24 уш. с (1H, OH)	14.45, 19.25, 25.77, 33.55, 50.19, 67.00, 67.28, 118.36, 121.33, 126.44, 126.86, 126.99, 130.01, 130.30, 133.60, 154.67, 155.93, 161.49, 165.55
4д	0.73–0.86 м (2H), 1.07–1.17 м (3H), 1.52–1.64 м (6H), 2.26 м (2H, OCH ₂ CH ₂ N), 2.43 м (3H, OCH ₂ CH ₂ N, CH), 2.61 с (3H, CH ₃), 3.48 м (4H, OCH ₂ CH ₂ N), 6.11 д. д (1H, $J=9.0$, 16.1, CH=CH), 6.20 д (1H, $J=16.1$, CH=CH), 6.86 д (1H, $J=8.5$, H ⁶), 7.11 д (1H, $J=2.5$, H ³), 7.18 д. д (1H, $J=2.5$, 8.5, H ⁵), 8.86 с (1H, H ^{6'}), 10.28 уш. с (1H, OH)	25.80, 26.22, 26.27, 26.78, 29.50, 30.62, 37.72, 50.18, 67.04, 73.08, 118.66, 126.91, 127.15, 127.82, 127.92, 129.92, 130.16, 131.84, 154.57, 157.09, 161.91, 165.45

методу [7]. Основания гуанидина и ацетамидин получали в виде этанольного раствора из соответствующих гидрохлоридов по методике [4].

Общая методика взаимодействия хромон-содержащих аллилморфолинов 1а–д с гидразином. Смесь 2 ммоль хромона 1а–д и 120 мкл (120 мг, 2.4 ммоль) гидрата гидразина в 10 мл этанола перемешивали 4–7 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После окончания реакции полученную смесь выливали в 100 мл 0.1 н. соляной кислоты и отфильтровывали нерастворимые примеси. К фильтрату прибавляли раствор гидрокарбоната натрия до pH = 7. Осадок пиразола 2а–д отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Для синтеза с равным успехом может быть применен гидрохлорид аллиламина 1а–д; в этом случае к реакционной массе дополнительно прибавляли 1 экв. (2 ммоль, 100 мкл) гидрата гидразина.

Общая методика взаимодействия хромон-содержащих аллилморфолинов 1а–д с гуанидином и ацетамидином. К раствору 2.4 ммоль бинуклеофильного реагента в 10 мл этанола прибавляли 2 ммоль хромона 1а–д, и реакционную массу перемешивали 4–7 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. По завершении реакции смесь выливали в 100 мл 0.1 н. соляной кислоты и отфильтровывали нерастворимые примеси. К фильтрату прибавляли раствор

гидрокарбоната натрия до pH = 7. Осадок пиридина 3а–д или 4а–д отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Для синтеза с равным успехом может быть применен гидрохлорид амина 1а–д, при этом используют 4.4 ммоль гуанидина или ацетамидина.

Выходы, температуры плавления и данные масс-спектрометрии соединений 2–4 представлены в табл. 1, данные спектров ЯМР – в табл. 2.

Изучение антихолинэстеразной активности. Антихолинэстеразную активность соединений 2а, 3а и 4а определяли по отношению к бутирилхолинэстеразе из лошадиной сыворотки (C7512-6KU; Sigma) спектрофотометрическим методом [11]. Эксперимент вели в 96-луночных планшетах. В каждую лунку помещали 0.02 Ед бутирилхолинэстеразы и 50 мкл раствора соединения 2а, 3а или 4а в ДМСО, содержащего 6.25, 12.5, 25, 50, 100 или 200 мкмоль изучаемого вещества, затем доводили объем смеси до 250 мкл 0.1 М. фосфатным буфером с pH = 8. Планшеты инкубировали в течение 20 мин при 37°C и добавляли 0.35 мМ. иодида бутирилтиохолина (20820-5G, Sigma) и 0.35 мМ. 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоты (DTNB, D218200-1G, Sigma). Оптическую плотность при $\lambda = 410$ нм измеряли в кинетическом режиме каждые 60 с в течение 10 мин на ридере Tecan Infinite M200 Pro. Значения IC₅₀ определяли графически по кривым ингибирования (зависимость степени

ингибирования от десятичного логарифма концентрации ингибитора). Контрольный эксперимент проводили в тех же условиях без ингибитора, контрольный образец содержал буфер, ДМСО, DTNB и субстрат.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при стипендиальной поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (конкурс СП-2019).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gaspar A., Matos M.J., Garrido J., Uriarte E., Borges F. // *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114. N 9. P. 4960. doi 10.1021/cr400265z
2. Ruan J., Zheng C., Liu Y., Qu L., Yu H., Han L., Zhang Y., Wang T. // *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 1698. doi 10.3390/molecules22101698
3. Santos C.M.M., Silva V.L.M., Silva A.M.S. // *Molecules*. 2017. Vol. 22. N 10. P. 1665. doi 10.3390/molecules22101665
4. Chernov N.M., Shutov R.V., Potapova A.E., Yakovlev I.P. // *Synthesis*. 2020. Vol. 52. N 1. P. 40. doi 10.1055/s-0039-1690723
5. Chernov N.M., Shutov R.V., Sharoyko V.V., Kuz'mich N.N., Belyakov A.V., Yakovlev I.P. // *Eur. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 2017. P. 2836. doi 10.1002/ejoc.201700310
6. Bornadiego A., Díaz J., Marcos C.F. // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80. N 12. P. 6165. doi 10.1021/acs.joc.5b00658
7. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I., Dron M.Y., Starova G.L., Kuz'mich N.N., Yakovlev I.P. // *Eur. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 2018. N 45. P. 6034. doi 10.1002/ejoc.201801159
8. Gupta R.C., Dekundy A. // *Drug Dev. Res.* 2017. Vol. 68. N 5. P. 253. doi 10.1002/ddr.20186
9. Plaskon A.S., Grygorenko O.O., Ryabukhin S.V. // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. P. 2743. doi 10.1016/j.tet.2012.01.077
10. Filippova P.V., Chernov N.M., Shutov R.V., Yakovlev I.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 12. P. 2471. doi 10.1134/S1070363219120235
11. Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R.M. // *Biochem. Pharmacol.* 1961. Vol. 7. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9

Synthesis of 1-[3-(Hetaryl)allyl]morpholines as Potential Anticholinesterase Agents

N. M. Chernov*, P. I. Ezhov, R. V. Shutov, and I. P. Yakovlev

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

**e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com*

Received May 26, 2020; revised May 26, 2020; accepted June 7, 2020

A number of new pyrazole and pyrimidine derivatives containing an allylmorpholine fragment were obtained by reactions of chromone-containing allylmorpholines with 1,2- and 1,3-binucleophiles (hydrazine, guanidine, acetamidine). The syntheses were carried out under mild conditions (ethanol, room temperature), and the target products were isolated with high yields. The obtained compounds are of interest as potential cholinesterase inhibitors.

Keywords: chromone, allylamine, morpholine, pyrazole, pyrimidine, anticholinesterase activity