



Научная статья

УДК 547.822.5

DOI: 10.52957/27821900\_2022\_03\_48

## СИНТЕЗ ПИРИДИН- И ПИПЕРИДИНСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 2,6-ДИНИТРОГАЛОГЕНБЕНЗОЛОВ

Л. А. Мохова<sup>1</sup>, А. А. Соколов<sup>2</sup>

Любовь Андреевна Мохова, студент; Александр Андреевич Соколов, канд. хим. наук, старший научный сотрудник

<sup>1</sup>Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

<sup>2</sup>Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, morose@mail.ru

### Ключевые слова:

4-хлор-3-нитробензойная кислота, соли N-(2,6-динитроарил)-пиридиния, N-(2,6-динитроарил)-пиперидины, нитрование, кватернизация пиридина

**Аннотация.** Исследовано нитрование 4-хлор-3-нитробензойной кислоты. Субстрат является сильно дезактивированным для реакций  $S_EAr$ , и требуются жесткие условия для их проведения (безводный  $KNO_3$  в концентрированной  $H_2SO_4$  при 165 °С в течение 10 часов). Разработаны методики превращения 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты и её сложного эфира в новые полициклические системы, содержащие пиридиновый или пиперидиновый фрагменты в реакциях кватернизации и восстановления.

### Для цитирования:

Мохова Л.А., Соколов А.А. Синтез пиридин- и пиперидинсодержащих полициклических соединений на основе 2,6-динитрогалогенбензолов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 3. С. 48-57. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>

### Введение

2,6-Динитрогалогенбензолы являются ценными продуктами органического синтеза, так как находят применение в получении биологически активных веществ [1-13].

При этом для формирования таких соединений 2,6-динитрогалогенбензолы вводят в реакцию с гетероциклическими фрагментами или превращают в часть конденсированной гетероциклической системы. Известно, что азотсодержащие гетероциклы считаются одними из наиболее значимых структурных компонентов лекарственных препаратов [14-15] и двумя самыми распространенными являются пиперидин и пиридин [16-17].

В то же время синтез 2,6-динитрогалогенбензолов затруднен, так как обычный способ получения нитрогалогенаренов через нитрование является неподходящим из-за *мета*-ориентирующего эффекта  $NO_2$ -группы, что приводит к изомерным 2,4-динитроаренам. Это сильно увеличивает стоимость подобных веществ и препятствует производству широкого круга полезных соединений на их основе.

Для избегания вышеназванной проблемы требуется блокировать четвертое положение ароматического кольца. Подходящей группой для этого по ряду причин является

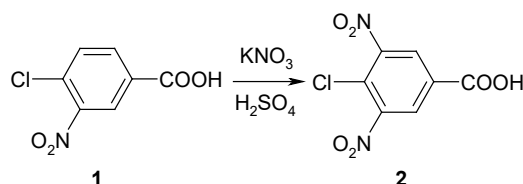


карбоксильная: 1) в 4-галоген-3-нитробензойной кислоте она ориентирует вступление второй  $\text{NO}_2$ -группы в требуемое положение, 2) она способна к химической трансформации с получением производных карбоновых кислот (например, сложных эфиров) и 3) способна отщепляться при декарбоксилировании.

Целью данной работы является разработка методик превращения 4-хлор-3-нитробензойной кислоты в 2,6-динитрогалогенарены, с последующим введением в них азотсодержащего гетероциклического фрагмента.

### Основная часть

На первом этапе работы была проведена отработка методики нитрования 4-хлор-3-нитробензойной кислоты (**1**). Учитывая дезактивирующий эффект  $\text{NO}_2$ - и  $\text{COOH}$ -групп, использовали безводный нитрат калия в концентрированной серной кислоте:



Первоначально нитрование проводили при  $120\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 5 часов при соотношении субстрат: нитрующий агент = 1 к 1.2. После синтеза реакцию охлаждали и выливали в лёд. Выпавший желтоватый осадок отфильтровывали под вакуумом, промывая водой, и сушили в сушильном шкафу. Из сухого остатка отбирали пробу и анализировали соотношение исходного **1** к продукту реакции – 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоте (**2**) с помощью интегрирования сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах. Полученные результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Конверсия 4-хлор-3-нитробензойной кислоты (**1**) в 4-хлор-3,5-динитробензойную кислоту (**2**) при нитровании нитратом калия в серной кислоте

№ опыта	Температура, $^\circ\text{C}$	Время реакции, ч	Соотношение <b>1</b> к <b>2</b>
1	120	5	3
2	140	5	1.6
3	140	8	0.38
4	130	10	0.27
5	140	10	0.20
6	150	10	0.15
7	160	10	0.04
8	165	10	0.01
9	170	7 <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> - реакционная масса приобрела черный цвет, поэтому опыт прекратили.

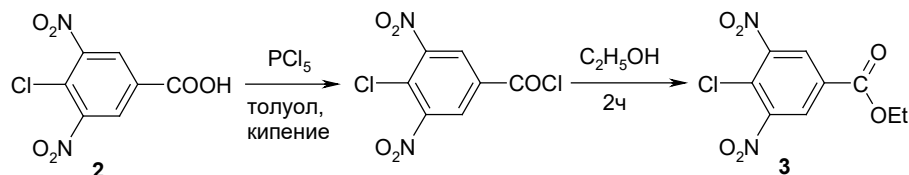
При этом большая часть субстрата оставалась непрореагировавшей (опыт 1). Это свидетельствовало о низкой реакционной способности кислоты **1** в реакциях  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . Поэтому для получения целевого продукта было проведено варьирование температуры и времени процесса нитрования.

Оказалось, что минимальное содержание исходного соединения наблюдалось при нитровании в течение 10 часов при температуре  $165\text{ }^\circ\text{C}$  и двукратном избытке  $\text{KNO}_3$  (опыт 8). Выход продукта составил 68%. Такое невысокое количество, по-



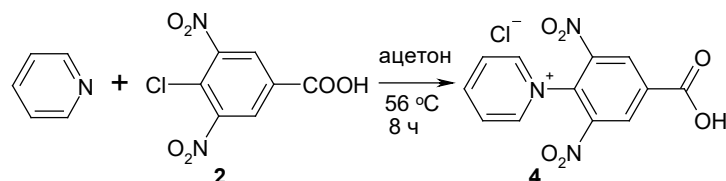
видимому, вызвано деструктивными окислительными процессами в среде горячей серной кислоты. Дальнейшее повышение температуры синтеза приводило к почернению и осмолению реакционной массы (опыт 9).

Далее была проведена функционализация 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты (**2**) в реакции нуклеофильного замещения у ацильного атома углерода с целью получить сложный эфир **3**:

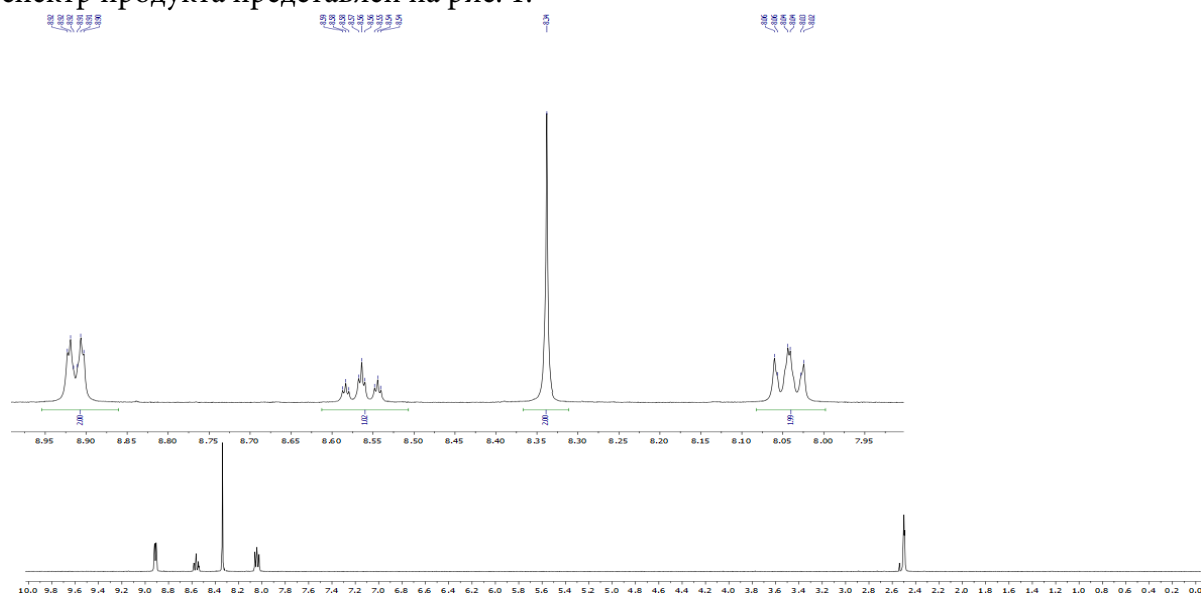


Для этого вначале превращали субстрат в хлорангидрид действием пятихлористого фосфора. Полученный продукт не выделяли, а прямо в колбу к нему добавляли обезвоженный этанол и перемешивали 2 часа, после чего упаривали избыток спирта. При охлаждении происходила кристаллизация целевого этил 4-хлор-3,5-динитробензоата (**3**) с выходом 82%.

Далее были поставлены опыты по формированию из **2** и **3** четвертичных солей пиридиния в реакции кватернизации пиридина:



В случае кислоты **2** процесс вели в растворе обезвоженного ацетона при нагревании и перемешивании. По мере протекания реакции в колбе появлялись частицы нерастворимой в ацетоне соли пиридиния **4**. После 8 часов раствор охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок желтого цвета, промывали свежим ацетоном и сушили в шкафу. Выход хлорид N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния составил 80%.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр продукта представлен на рис. 1.

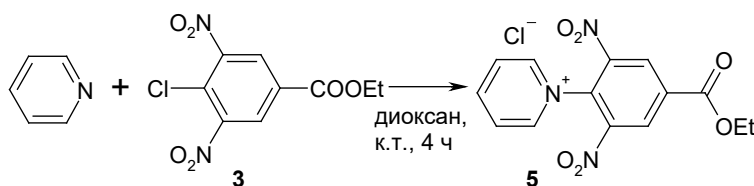


**Рис. 1.**  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр хлорида N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт DMSO- $d_6$ )



На нём было 5 сигналов: 4 в области ароматики от протонов фенильного и пиридинового фрагмента и один синглет в области очень высоких частот при 11.14 м.д. от атома водорода COOH-группы. Все пики были сдвинуты в область слабого поля относительно бензола вследствие сильного электроноакцепторного эффекта функциональных групп и эндоциклического атома азота, несущего полный формальный положительный заряд. Вследствие его действия на  $\alpha$ -углероды их протоны были сильно дезэкранированы и давали дублет триплетов при 8.91 м.д. В несколько более низких частотах располагался триплет триплетов от водорода при  $\gamma$ -углероде пиридиниевого фрагмента. При 8.34 м.д. наблюдался синглет от двух эквивалентных атомов водорода бензольного кольца, имеющих в *орто*- и *пара*-положении NO<sub>2</sub> и в *орто*-положении COOH-группу. Наконец в самом сильном поле из всех сигналов выходил пик в виде триплета дублетов от водородов  $\beta$ -углеродов пиридина (8.04 м.д.).

Проведение реакции кватернизации пиридина с этил 4-хлор-3,5-динитробензоатом в ацетоне при нагревании приводило к смеси трудноразделимых продуктов. При осуществлении процесса при комнатной температуре также не удалось выделить целевое соединение в чистом виде. Только смена растворителя на диоксан позволила получить хлорид N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (5):



Для вещества был записан <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (рис. 2), в котором в отличие от соединения 4 отсутствовал пик от протона карбоксильной группы. При этом отмечалась аномалия – количество сигналов от протонов бензольного кольца и этильной группы было удвоенным, при этом интенсивность двух наборов была одинаковая, но второй смещен относительно первого: для пиков фенильного фрагмента и CH<sub>2</sub>-алкильной цепи смещение составляло 0.3 м.д., для CH<sub>3</sub>-алкильной цепи - 0.15 м.д.

Такое необычное увеличение числа пиков возможно вызвано образованием двух пространственных изомеров хлорида N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (5), отличающихся взаимным расположением пиридинового и бензольного фрагмента относительно друг друга. При этом вращение их вокруг простой связи заторможено вследствие наличия двух нитрогрупп, что может способствовать закреплению молекул в определенной конформации.

Для подтверждения полученной структуры хлорида N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния был снят его масс-спектр с ионизацией электронным ударом. Можно отметить очень низкую интенсивность пика молекулярного иона ( $m/z$  318), что свидетельствует о низкой устойчивости четвертичной соли при жесткой ионизации. При этом происходило отщепление от молекулярного иона пиридинового фрагмента с  $m/z$  79, являющимся базовым пиком. Полученный катион с  $m/z$  239 претерпевал потерю алкильной цепи, и при отрыве C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> образовался радикал динитробензойной кислоты с  $m/z$  211. Остальные осколочные ионы имели малую интенсивность.

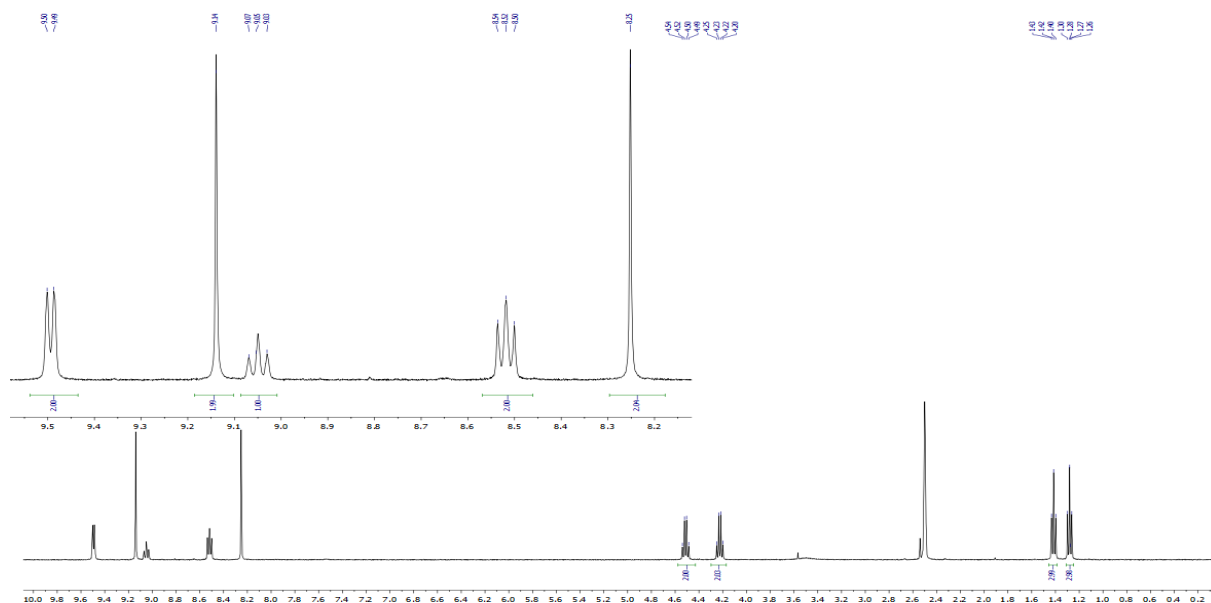
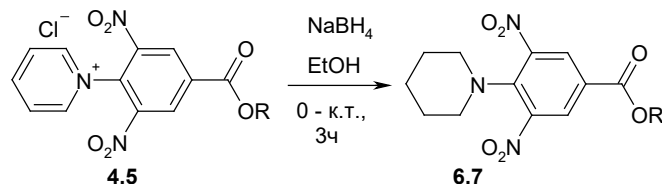


Рис. 2.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр хлорида N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт  $\text{DMSO-}d_6$ )

Важно отметить, что обе соли пиридиния **4** и **5** не описаны в литературе (поиск велся по базе данных Reaxys), то есть были синтезированы впервые в данной работе.

Далее для получения производных пиперидина было предложено провести восстановление пиридинового цикла в веществах **4** и **5**. Это было осуществлено боргидридом натрия в спирте:



где в **4,6** R=H, **5,7** R=Et

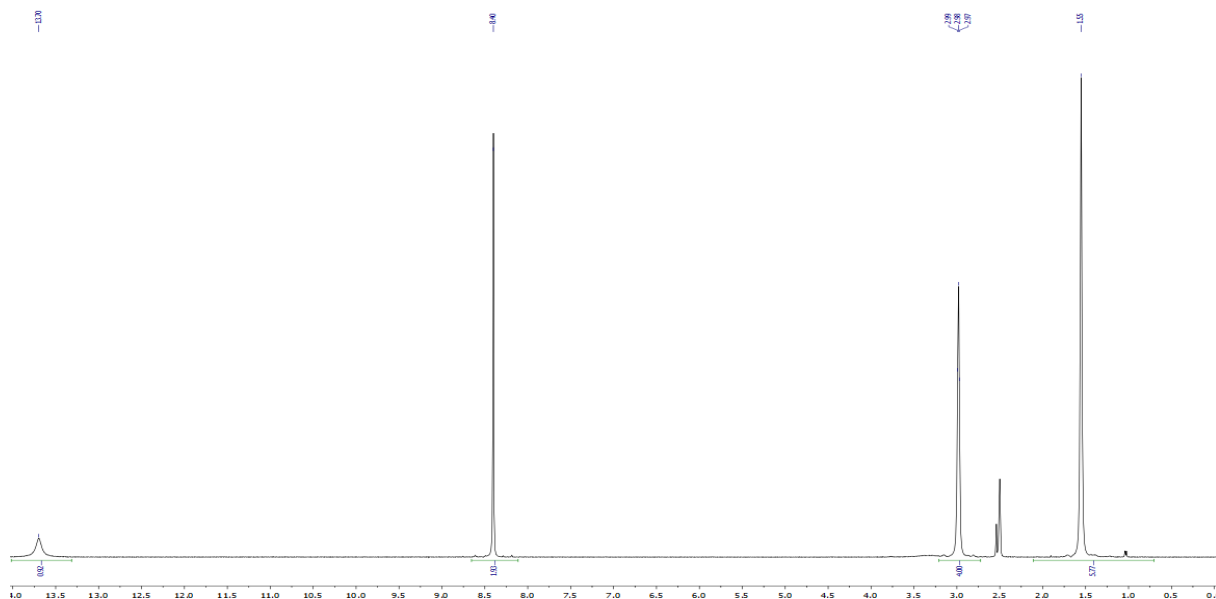
Реакцию вели в этаноле при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение одного часа, а затем при комнатной температуре в течение ещё двух часов. Был взят четырехкратный избыток  $\text{NaBH}_4$ . Это позволило синтезировать вещества **6** и **7** с выходом 77 и 72%.

Соединения были охарактеризованы с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. На протонном спектре 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензойной кислоты наблюдались 4 сигнала (рис. 3). Два пика в виде мультиплетов при 1.55 м.д. с интегральной интенсивностью 6 и при 2.98 м.д. с интегральной интенсивностью 4 принадлежали атомам водорода пиперидинового фрагмента. Сигнал при 2.98 м.д. очевидно давали атомы водорода при двух  $\alpha$ -углеродах цикла, смещенных относительно других в область более высоких частот из-за индуктивного эффекта эндоциклического атома азота. В ароматической области спектра наблюдался один синглет при 8.40 м.д. от двух водородов бензола. Атом H карбоксильной групп выходил в самом слабом поле при 13.70 м.д.

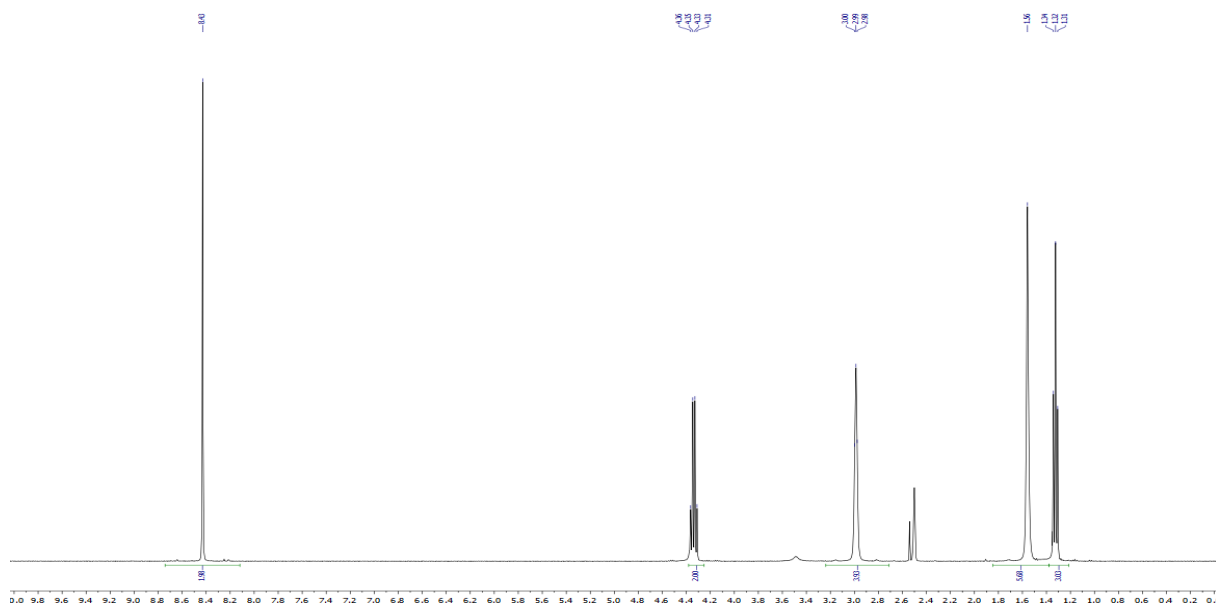
В  $^1\text{H}$  ЯМР -спектре этил-3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензоата (**7**) (рис. 4) в отличие от соединения **6** присутствовали два дополнительных пика от этильной группы: триплет при 1.32 м.д. и квартет при 4.34 м.д. Сигналы финильного фрагмента и гетероцикла имели примерно такие же значения химических сдвигов.



Оба вещества **6** и **7** описаны только в одной статье [18], а их ЯМР-спектры записаны впервые.



**Рис. 3.**  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт  $\text{DMSO-}d_6$ )



**Рис. 4.**  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр этил 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензоата (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт  $\text{DMSO-}d_6$ )

В результате проведенного исследования были отработаны методики, во-первых, получения 2,6-динитрогалогенбензолов, содержащих карбоксильную или сложноэфирную группу, во-вторых, синтеза на основе 2,6-динитрогалогенбензолов полифункциональных молекул, содержащих пиридиновый или пиперидиновый фрагмент.

Синтезированные в результате работы *N*-(2,6-динитрофенил)пиперидины и соли *N*-(2,6-динитрофенил)пиридиния интересны в качестве субстратов для возможной внутримолекулярной восстановительной гетероциклизации с формированием



1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазолов или пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов, обладающих высокой биологической активностью.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Poly Therm A со скоростью нагревания 3 °С/мин и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов ДМСО-*d*<sub>6</sub>. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в <sup>1</sup>H ЯМР (δ 2.50 м.д.). Масс-спектры были записаны на приборе FINNIGAN MAT. INCOS 50, энергия электронного потока 70 эВ.

#### Методика синтеза соединения 2

В трехгорлую колбу вносили 4.00 г (19.85 ммоль) 4-хлор-3-нитробензойной кислоты и приливали 15 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворяли субстрат при перемешивании и нагревании до 80 °С. После этого прикапывали раствор 4.01 г (39.66 ммоль) нитрата калия в 15 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 10 мин. По окончании внесения реактанта нагревали колбу до 165 °С и перемешивали раствор в течение 10 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры и выливали реакционную массу в лёд. Отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая большим количеством воды до рН=7. Сушили в шкафу при 70 °С.

4-хлор-3,5-динитробензойная кислота (2). Выход 3.35 г. (68%). *T*<sub>пл</sub> = 159–162 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ, м.д.: 8.76 с (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 13.98 с (COOH).

#### Методика этерификации 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты

В трехгорлую колбу вносили 10.04 г (40.73 ммоль) 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты и приливали 50 мл толуола. Нагревали до растворения при перемешивании и присыпали порциями 8.90 г (42.77 ммоль) пятихлористый фосфор (PCl<sub>5</sub>). После окончания выделения газа (HCl), нагревали раствор до кипения и упаривали до ~10 мл. Затем приливали в колбу 20 мл абсолютного этанола. Перемешивали полученный раствор 2 часа. Отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая абсолютным спиртом. Сушили в шкафу при 70 °С.

Этил 4-хлор-3,5-динитробензоат (3). Выход 9.20 г. (82%). *T*<sub>пл</sub> = 81–83 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 4.40 кв (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 8.81 с (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>).

#### Методика получения четвертичных солей пиридиния из 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты и её сложного эфира

В трехгорлую колбу вносили 2.00 г (8.11 ммоль) 4-хлор-3,5-динитробензойной кислоты, приливали 10 мл ацетона и 1.3 мл (16.2 ммоль) пиридина. Нагревали при перемешивании реакционную массу до 56 °С, реакцию вели в течение 8 часов. Охлаждали раствор до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая обезвоженным ацетоном. Сушили в шкафу при 70 °С.



Хлорид N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния (4). Выход 2.13 г. (80%).  $T_{\text{пл}} = 174.5\text{--}178.5$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ , м.д.: 8.04 тд (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, J 6.6, 1.6 Гц), 8.34 с (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 8.56 тт (1H, H<sup>4</sup>, J 7.8, 1.6 Гц), 8.91 дт (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, J 5.0, 1.6 Гц), 11.14 с (COOH).

В трехгорлую колбу вносили 2.00 г (7.3 ммоль) этил 4-хлор-3,5-динитробензоата, приливали 10 мл диоксана. После растворения субстрата приливали 0.8 мл (9.9 ммоль) пиридина и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом, промывая обезвоженным ацетоном. Сушили в шкафу при 70 °С.

Хлорид N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния (5). Выход 2.03 г. (79 %).  $T_{\text{пл}} = 215.5\text{--}219.5$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ , м.д.: 1.28 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 1.42 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 4.22 кв (2H, CH<sub>2</sub>, J 7.1 Гц), 4.52 кв (2H, CH<sub>2</sub>, J 7.1 Гц), 8.25 с (2H, 2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 8.52 т (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, J 7.8), 9.05 т (1H, H<sup>4</sup>, J 7.8 Гц), 9.14 с (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 9.49 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, J 5.6 Гц).

#### Методика восстановления четвертичных солей пиридиния

Хлорид N-(4-этоксикарбонил-2,6-динитрофенил)пиридиния или хлорид N-(4-карбокси-2,6-динитрофенил)пиридиния (24 ммоль) растворяли в 20 мл C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, затем порциями добавляли 3,65 г боргидрида натрия (96 ммоль) при 0 °С. Смесь продолжали перемешивать при 0 °С в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли 5 мл воды. Смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией в изопропиловом спирте с получением целевых продуктов.

3,5-Динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензойная кислота (6). Выход 77%.  $T_{\text{пл}} = 226\text{--}228.5$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ , мд: 1.55 м (6H, пиперидин), 2.98 м (4H, пиперидин), 8.40 с (2H, H<sup>2,6</sup>), 13.70 с (1H, COOH).

Этил 3,5-динитро-4-(пиперидин-1-ил)бензоат (7). Выход 72%.  $T_{\text{пл}} = 88\text{--}92.5$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$ , м.д.: 1.32 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 1.56 м (6H, пиперидин), 2.99 м (4H, пиперидин), 4.34 кв (2H, CH<sub>2</sub>, J 7.1 Гц), 8.43 с (2H, H<sup>2,6</sup>).

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-3459.2022.1.3.*

#### Список источников

1. **Rehman A., Hussain M., Rehman Z., Ali S., Rauf A., Nasim F.H., Helliwell M.** Self-assembled pentagonal bipyramidal and skew trapezoidal organotin(IV) complexes of substituted benzoic acids: Their antibacterial, antifungal, cytotoxic, insecticidal and urease inhibition activities // *Inorg. Chim. Acta*. 2011. Vol. 370. P. 27-35. DOI: 10.1016/j.ica.2011.01.007. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169311000144>
2. **Gautam N., Goyal K., Saini O., Kumar A., Gautam D.C.** Synthesis and biological activity of substituted 3-fluoro/3-trifluoromethyl 10H-phenothiazines, its ribofuranosides and sulfones // *J. Fluor. Chem.* 2011. Vol. 132. P. 420-426. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.04.012. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022113911001230>





3. Remes C., Paun A., Zarafu I., Tudose M., Caproiu M.T., Ionita G., Bleotu C., Matei L., Ionita P. Chemical and biological evaluation of some new antipyrene derivatives with particular properties // *Bioorg. Chem.* 2012. Vol. 41-42. P. 6-12. DOI: 10.1016/j.bioorg.2011.12.003. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206811001064>
4. Jangid D.K., Guleria A., Gautam D.C., Yadav H., Mathur M., Swami A.K. Antimicrobial studies, synthesis and characterization of novel 1-nitro-10H-phenothiazine bearing sulfone/nucleoside moieties // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2019. Vol. 38. P. 533-549. DOI: 10.1080/15257770.2019.1576879. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15257770.2019.1576879>
5. Al-Hiari M., Qaisi A.M., El-Abadelah M.M., Voelter W. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Substituted 3-(Aryl)- and 3-(Heteroaryl)indoles // *Monatshefte für Chemie.* 2006. Vol. 137. P. 243-248. DOI: 10.1007/s00706-005-0424-6. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00706-005-0424-6>
6. Gautam N., Gupta S., Ajmera N., Gautam D.C. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of 10H-Phenothiazines, Their Sulfones and Ribofuranosides // *J. Heterocycl. Chem.* 2012. Vol. 49. P. 710-715. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.771>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhet.771>
7. Zhang B., Pang L., Nautiyal M., Graef S.D., Gadakh B., Lescrinier E., Rozenski J., Strelkov S.V., Weeks S.D., Aerschot A.V. Synthesis and Biological Evaluation of 1,3-Dideazapurine-Like 7-Amino-5-HydroxymethylBenzimidazole Ribonucleoside Analogues as Aminoacyl-tRNA Synthetase Inhibitors // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 1-24. DOI: 10.3390/molecules25204751. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/20/4751>
8. Sykes B.M., Atwell G.J., Hogg A., Wilson W.R., O'Connor C.J., Denny W.A. N-Substituted 2-(2,6-Dinitrophenylamino)propanamides: Novel Prodrugs That Release a Primary Amine via Nitroreduction and Intramolecular Cyclization // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 346-355. DOI: 10.1021/jm960783s. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm960783s>
9. Baguley T.D., Nairn A.C., Lombroso P.J., Ellman J.A. Synthesis of benzopentathiepin analogs and their evaluation as inhibitors of the phosphatase STEP // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. P. 1044-1046. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.020. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X15000323>
10. Molteni V., He X., Nabakka J., Yang K., Kreuzsch A., Gordon P., Bursulaya B., Warner I., Shin T., Biorac T., Ryder N.S., Goldberg R., Doughtyc J., He Y. Identification of novel potent bicyclic peptide deformylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 1477-1481. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.01.014. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X04000502>
11. Kojima T., Mochizuki M., Takai T., Hoashi Y., Morimoto S., Seto M., Nakamura M., Kobayashi K., Sako Y., Tanaka M., Kanzaki N., Kosugi Y., Yano T., Aso K. Discovery of 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles as novel class of corticotropin releasing factor 1 receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* 2018. Vol. 26. P. 2229-2250. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.01.020. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X17323374>
12. Mochizuki M., Kori M., Kobayashi K., Yano T., Sako Y., Tanaka M., Kanzaki N., Gyorkos A.C., Corrette C.P., Cho S.Y., Pratt S.A., Aso K. Design and synthesis of benzimidazoles as novel corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonists // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59(6). P. 2551-2566. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01715. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5b01715>
13. Zheng Z., Bhatia P., Daanen J., Kolasa T., Patel M., Latshaw S., Kouhen O.F.E., Chang R., Uchic M.E., Miller L., Nakane M., Lehto S.G., Honore M.P., Moreland R.B., Brioni J.D., Stewart A.O. Structure-Activity Relationship of Triazafluorenone Derivatives as Potent and Selective mGluR1 Antagonists // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 7374-7388. DOI: 10.1021/jm0504407. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm0504407>
14. Filimonov S.I., Makarova E.S., Chirkova J.V., Kabanova M.V. Diastereomeric composition of the reaction of the formation of hexahydro-5h-chromeno[4,3-*d*]pyrimidin-5-ones // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step.* 2022. Vol. 3, iss. 1. P. 131-138. DOI: 10.52957/27821900\_2022\_01\_131. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>
15. Kotov A.D., Kunichkina A.S., Peoskurina I.K. Transformation of 5-halogen-3-aryl-2,1-benzisooxazoles into quinazolines // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step.* 2022. Vol. 2, iss. 4. P. 81-84. DOI: 10.52957/27821900\_2021\_04\_81. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-4>



16. **Begunov R.S., Sokolov A.A.** One-pot Reduction and Halogenation of N-(2,4-dinitrophenyl)piperidine // *From chemistry towards technology. Step-by-step*. 2022. Vol. 3, iss. 2. P. 92-97. DOI: 10.52957/27821900\_2022\_02\_92. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no2>
17. **Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T.** Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57, iss. 24. P. 10257-10274. DOI: 10.1021/jm501100b. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501100b>
18. **Van Duin H.** The separation and identification of normal aliphatic alcohols // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1954. Vol. 73. P. 68-77. DOI: 10.1002/recl.19540730111. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/recl.19540730111>.

Поступила в редакцию 01.09.2022

Одобрена после рецензирования 19.09.2022

Принята к опубликованию 19.09.2022