



## СИНТЕЗ АМИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ИМИДНЫМ И АЛИЦИКЛИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТАМИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В *ALLIUM*-ТЕСТ-СИСТЕМЕ

© 2019 г. А. А. Фирстова\*, #, Е. Р. Кофанов\*, В. М. Закшевская\*, М. И. Ковалева\*\*

\*Ярославский государственный технический университет,  
Россия, 150001, Ярославль, Московский просп., д. 88

\*\*Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова,  
Россия, 150003, Ярославль, ул. Советская, д. 14

Поступила в редакцию 30.10.2018 г.

После доработки 25.11.2018 г.

Принята к публикации 14.12.2018 г.

Разработана методика синтеза с высоким выходом ряда амидов карбоновых кислот, содержащих в своей структуре имидный, циклогексеновый и норборненовый циклы и фрагменты природных аминокислот. Проведено исследование синтезированных соединений на мутагенную активность на растительных тест-объектах с использованием методики *Allium*-теста. Показано, что наличие нитро-группы в структуре придает соединению ингибирующие свойства и вызывает способность индуцировать хромосомные перестройки, а наличие алифатической углеродной цепи, метильной группы и морфолинового фрагмента, напротив, придает рост-регулирующие свойства, не вызывая при этом мутагенного эффекта. Проведенные исследования подтвердили практический интерес полученных биологически активных соединений для сельского хозяйства.

*Ключевые слова:* амиды карбоновых кислот, циклогексеновый и норборненовый фрагменты, имидный цикл, биологическая активность, *Allium* тест

DOI: 10.1134/S0132342319030023

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной проблемой оптимизации сельского хозяйства является поиск новых соединений, способных улучшить качества посевного материала, увеличить продуктивность, а также повысить устойчивость к фитопатогенам, морозо- и засухостойкость культур.

Известно, что соединения, содержащие амидный фрагмент, обладают высокой биологической активностью и представляют широкий спектр противогрибковых [1, 2], инсектицидных [3] и гербицидных [4] препаратов [5–7]. Однако в настоящее время существуют проблемы устойчивой резистентности патогенов к известным препаратам, высокий уровень отходов при их производстве и, как следствие, негативное воздействие на окружающую среду. Таким образом, поиск и создание соединений, лишенных упомянутых недостатков, является актуальной задачей в области химии пестицидов [8, 9].

Стоит отметить, что имидная группа представляет собой неотъемлемую часть структур ряда известных биологически активных молекул, таких как фурамидмицин [10, 11], гранулатимид [12], изогранулатимид [13] и ребеккамицин [14]. Эти молекулы проявляют широкий спектр биологической активности: противоопухолевой [15, 16], противовоспалительной [17], антимикробной [18]. Известны соединения, содержащие имидный фрагмент, обладающие биологической активностью и малой цитотоксичностью [19], которые находят применение в качестве рострегулирующих препаратов [20].

Наша работа посвящена синтезу амидов карбоновых кислот, содержащих циклоалкенильные и имидный фрагменты, а также исследованию их мутагенной активности и влияния на агрокультуры.

Нами синтезирован ряд потенциально биологически активных соединений, в которых мы объединили активную структуру амида, имидный и циклоалкенильный фрагменты. Из них методом *Allium*-теста была произведена выборка биологически активных образцов. Результаты показали, что

Сокращения: CDI – *N,N'*-карбонилдиимидазол; QSAR – Quantitative Structure-Activity Relationship (количественная оценка зависимости структура-активность).

# Автор для связи: (тел.: +7(960)528-25-77; эл. почта: firstova.a.a@mail.ru).

большинство синтезированных соединений проявляют рострегулирующую активность.

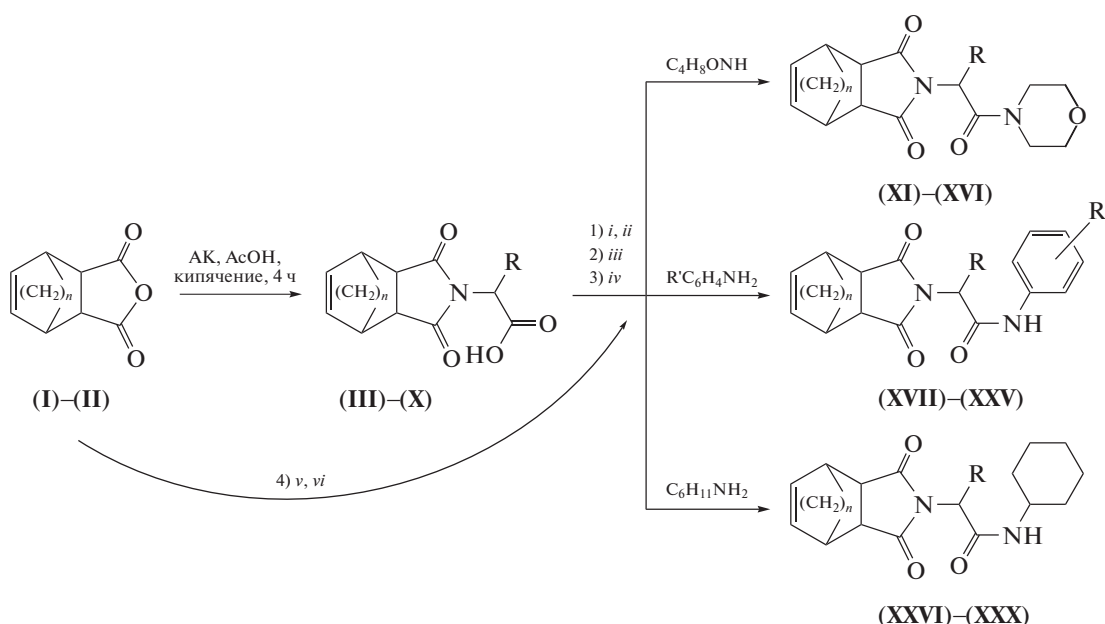
Насколько нам известно, это исследование является первым, которое показывает рострегулирующие свойства сравнительно большого ряда производных амидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Некоторые синтезированные структуры – (III)–(VII), (XI), (XII), (XVII)–(XXV) ранее упоминались в статьях [21–25], однако представленные

в этих работах способы их получения достаточно сложны и предполагают использование либо дорогостоящих реагентов, либо сложные процедуры.

В качестве исходных соединений мы использовали алициклические ангидриды – эндиковый (I) и тетрагидрофталевый (II). Их выбор обосновывался доступностью, дешевизной и легкостью получения из продуктов нефтехимического производства (дивинил, малеиновый ангидрид) [26].



Реагенты и условия: 1) *i*: SOCl<sub>2</sub>, DMF, кипячение, 3 ч или PCl<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *ii*: амин, Et<sub>3</sub>N, кипячение, 5 ч; 2) *iii*: CDI, амин, кипячение 4–7 ч; 3) *iv*: EtOCOCl, амин, Et<sub>3</sub>N, кипячение, 2–4 ч; 4) *v*: аминокислота, DMSO, 1% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; кипячение 1 ч; *vi*: амин, кипячение 1 ч.  
 (I) *n* = 0; (II) *n* = 1; (III) *n* = 0 R = H; (IV) *n* = 1 R = H; (V) *n* = 0 R = *i*Pr; (VI) *n* = 1 R = *i*Pr; (VII) *n* = 0 R = CH<sub>2</sub>Ph; (VIII) *n* = 1 R = CH<sub>2</sub>Ph; (IX) *n* = 0 R = *i*Bu; (X) *n* = 1 R = *i*Bu; (XI) *n* = 0 R = H; (XII) *n* = 1 R = H; (XIII) *n* = 0 R = *i*Pr; (XIV) *n* = 1 R = *i*Pr; (XV) *n* = 1 R = CH<sub>2</sub>Ph; (XVI) *n* = 0 R = *i*Bu; (XVII) *n* = 0 R = H R' = NO<sub>2</sub>; (XVIII) *n* = 1 R = *i*Bu R' = NO<sub>2</sub>; (XIX) *n* = 0 R = *i*Bu R' = NO<sub>2</sub>; (XX) *n* = 1 R = H R' = OH; (XXI) *n* = 1 R = *i*Pr R' = OH; (XXII) *n* = 0 R = *i*Bu R' = OH; (XXIII) *n* = 1 R = *i*Bu R' = OH; (XXIV) *n* = 1 R = CH<sub>2</sub>Ph R' = CH<sub>3</sub>; (XXV) *n* = 0 R = *i*-Bu R' = CH<sub>3</sub>; (XXVI) *n* = 1 R = H; (XXVII) *n* = 1 R = *i*Bu; (XXVIII) *n* = 0 R = H; (XXIX) *n* = 1 R = *i*Pr; (XXX) *n* = 0 R = *i*Bu

Схема 1. Синтез амидов карбоновых кислот, содержащих циклоалкенильные и имидный фрагменты.

*N*-Замещенные имида дикарбоновых кислот (III)–(X) получали кипячением в уксусной кислоте ангидридов (I), (II) с природными аминокислотами (*L*-лейцин, *L*-аланин, глицин). Для проведения синтеза реагенты брали в эквимольном соотношении (схема 1) [27].

Далее была проведена функционализация *N*-замещенных имида кислот (III)–(X) по карбоксильной группе с использованием известных и доступных методик синтеза амидов карбоновых кислот. По методу 1 (схема 1) на первой стадии были получены хлорангидриды *N*-замещенных

алициклических кислот с использованием пентахлорида фосфора (PCl<sub>5</sub>) или тионилхлорида (SOCl<sub>2</sub>). В качестве растворителя применяли хлористый метилен. В обоих случаях были получены хлорангидриды с хорошими выходами (75–95%). Они не подвергались дополнительной очистке и сразу вводились в реакцию ацилирования аминов. Однако в результате реакций выход амидов (XI)–(XXX) не превышал 50%, а в конечных реакционных смесях наблюдались соответствующие исходные *N*-замещенные имида (III)–(X). Можно предположить, что образующееся в ходе реак-

ции амидирования ацильное производное неустойчиво и разлагается с образованием исходной кислоты, либо образуется в малых количествах.

В реакции амидирования соединений (III)–(X) был опробован также метод 2, который подразумевает использование CDI в качестве активирующего агента. Такой подход оказался эффективным, поскольку реакция протекает в одну стадию в течение 3.5 ч, а выход целевых продуктов составлял 60–95%. Строение соединений (XI)–(XXX) было доказано методами спектроскопии.

Однако стоит заметить то, что при попытке синтезировать амиды (XVII)–(XIX) время реакции увеличилось от 8 до 12 ч в сравнении с синтезом соединений (III)–(X), что объясняется низкой нуклеофильностью *n*-нитроанилина. Поэтому перед нами стояла задача найти метод синтеза, позволяющий минимизировать время реакции. Решение данной проблемы состояло в использовании в качестве агента, активирующего карбоксильную группу в соединениях (III)–(X), этилхлорформиата (метод 3) [28, 29]. По данной методике целевые амиды были получены с высокими выходами, а время реакции сокращалось с 8 до 2 ч в сравнении с методом 2. В качестве растворителей были опробованы ацетон и 1,4-диоксан, причем существенных различий в ходе реакций с их использованием не было выявлено.

Несмотря на то что данные методы амидирования широко применяются в синтезе амидов карбоновых кислот и позволяют добиться высоких выходов, стоит отметить, что недостатками в наших случаях являются высокая стоимость реагентов, сроки и условия хранения реактивов. Также стоит учесть тот факт, что синтезированные нами соединения должны найти использование в сельском хозяйстве, где себестоимость применяемых средств является важным фактором. Поэтому дальнейшим шагом был поиск способов синтеза с применением доступных и недорогих реагентов.

В литературе описаны методики амидирования с использованием слабощелочных водно-диоксидных растворителей [30, 31] или инертного растворителя (например, толуол) в присутствии триэтиламина [32, 33]. На основании литературных данных нами был предложен следующий способ, представленный на схеме 1, метод 4.

*N*-Замещенные имидазы алициклических дикарбоновых кислот были получены взаимодействием *in situ* соответствующих аминов с продуктами реакции ангидридов (I), (II) с природными аминокислотами в эквимольном соотношении в присутствии 1% водного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в DMSO. Данный метод позволяет получать с использованием доступных реагентов целевые соединения без промежуточного выделения, с высоким выходом и за короткий промежуток времени.

Для первичной оценки биологической активности и токсичности был проведен компьютерный скрининг зависимости “структура-активность” (QSAR). Были выбраны следующие соединения (XI, XV, XVI, XIX, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX), имеющие низкий фактор биоаккумуляции (от 0.5 до 1.0 ммоль/кг) [34–36].

Известно, что многие органические соединения, обладающие биологической активностью способны проходить через биологические мембраны, но плохо растворимы в воде. Однако использование жидких форм препаратов является необходимым условием биологического тестирования. Поэтому в опытах на биологических объектах мы использовали исследуемые соединения в виде их водных растворов, содержащих 1% DMSO. Данный растворитель обладает хорошей растворяющей способностью, совместимостью с водой и низкой токсичностью по отношению к биологическим организмам [37].

Одним из показателей, адекватно оценивающих общую токсичность органических соединений, является оценка их способности влиять на всхожесть семян [38]. Биологическая активность соединений определялась в лабораторных условиях на проростках семян лука *Allium cepa*. В контрольном опыте использовали дистиллированную воду. Результаты испытаний приведены на рис. 1.

По данным рис. 1 можно сделать вывод о том, что оптимальной концентрацией растворов исследуемых соединений, влияющей на всхожесть, является 0.1%. Поэтому в дальнейших опытах мы использовали растворы с этой концентрацией. Соединения (XXV), (XXVI), (XXIX), (XXX) с концентрацией 0.1 и 0.01% увеличивают всхожесть семян. Соединения (XVI), (XIX) и (XXIV) уменьшают всхожесть, т.е. обладают свойствами ингибитора. Соединения с данными свойствами могут использоваться в сельском хозяйстве для борьбы с сорной травой.

Так как полученные соединения потенциально полезны для применения в сельском хозяйстве, необходимо оценить их биологические эффекты, такие, например, как генотоксичность, т.е. способность отрицательно влиять на генетический материал клетки. Для изучения мутагенной активности, характеризующей генотоксичность препаратов, нами был проведен анализ частоты индуцированных хромосомных аберраций в меристематической ткани проростков корешков лука *Allium cepa* (*Allium*-тест). Этот метод рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для первичной оценки мутагенности, а его результаты хорошо коррелируют с данными по оценке мутагенности, полученными в тесте на клетках млекопитающих и человека [39]. Митотический индекс является одним из главных по-

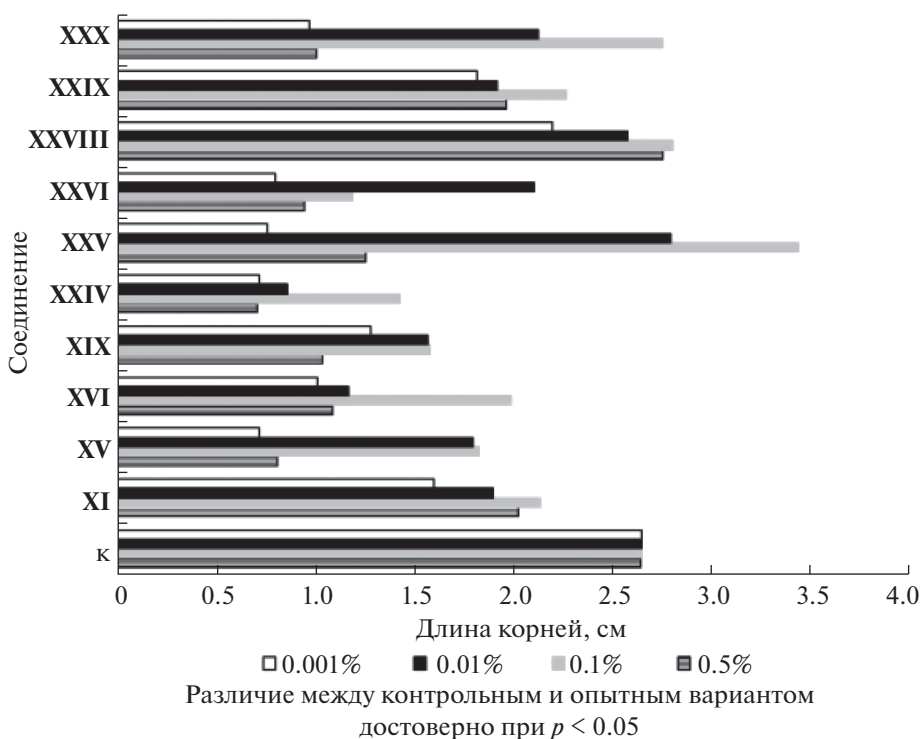


Рис. 1. Влияние концентрации исследуемых соединений на длину корней *Allium cepa* в опыте по оценке общей токсичности.

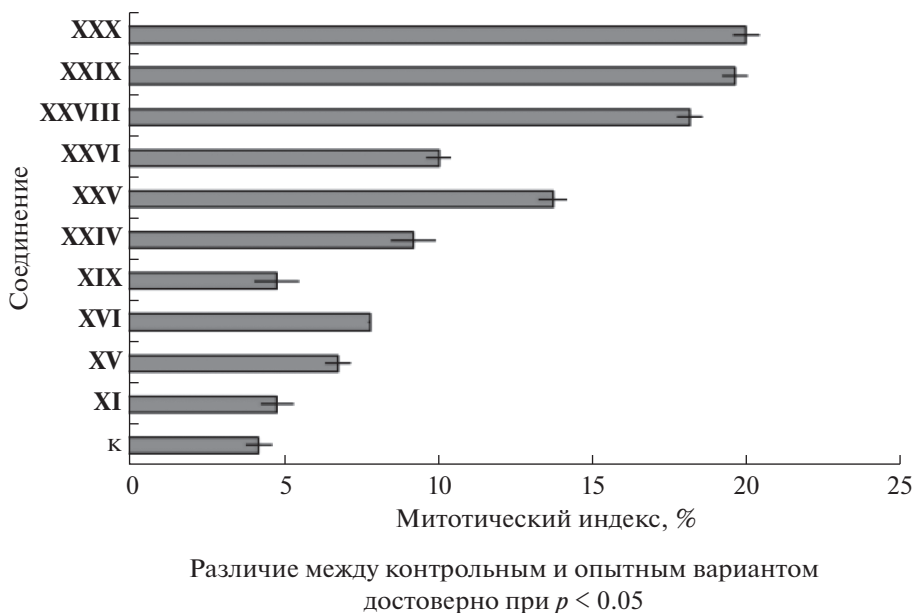
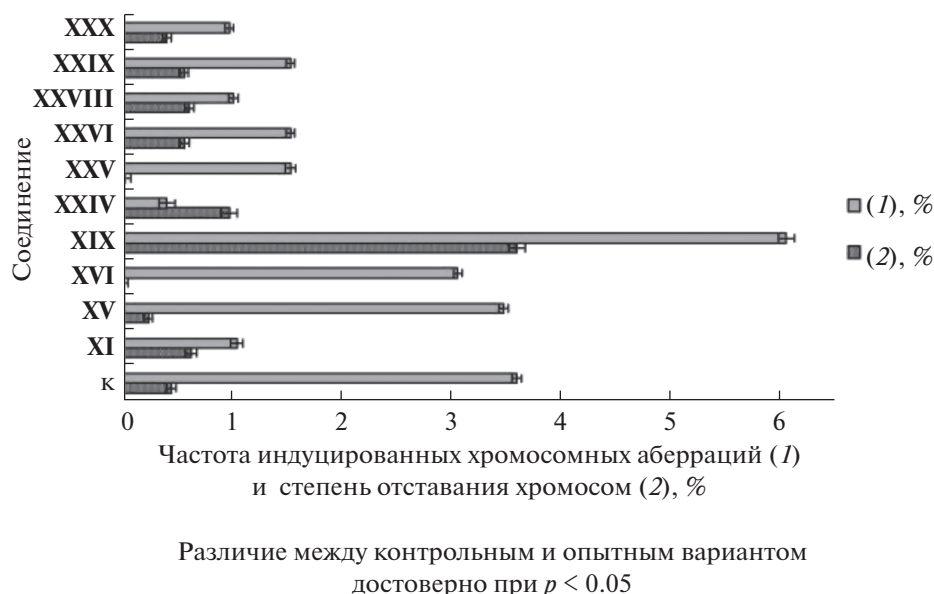


Рис. 2. Митотический индекс (%) при воздействии на лук *Allium cepa* соединений с концентрацией 0.1%.

казателей, позволяющих оценить цитотоксичность соединений. Он показывает соотношение числа клеток, находящихся в митозе к общему числу проанализированных клеток, исследованных на препарате изучаемой ткани. Индекс может говорить о нормальном протекании митоза, об угнетении процесса деления клеток или на-

против, об усилении митотической активности тканей [39, 40]. Данные по влиянию соединений на пролиферативную активность представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, все исследуемые соединения обладают пролиферативной активностью, однако соединения (XXX), (XXV), (XXVI),



**Рис. 3.** Частота хромосомных aberrаций (%), (1) и степень отставания хромосом (%), (2) при воздействии соединений с концентрацией 0.1% на луковицы *Allium cepa* при их проращивании.

(XXVIII)–(XXX) увеличивают митотический индекс в 1.5–4 раза по сравнению с контрольным опытом (дистиллированная вода). Такие показатели говорят об увеличении скорости деления клетки и, как следствие, о появлении рострегулирующих свойств. Для соединений (XI), (IX) значения митотического индекса сравнимы с контролем, митозмодифицирующая активность не обнаружена.

Мутагенная активность оценивалась с помощью ана-телофазного анализа [41]. Этот метод позволяет регистрировать такие хромосомные нарушения, как фрагменты, мосты, отставания хромосом, являющиеся следствием хромосомных мутаций и нарушения поведения хромосом на веретене деления [40]. Эти данные представлены на рис. 3.

Частота индуцированных хромосомных aberrаций исследуемых соединений (XI), (XV), (XVI), (XXIV)–(XXX) не превышает контрольный уровень (к), следовательно, изученные соединения не обладают мутагенной активностью в данной тест-системе В то же время вещество (XIX) увеличивает частоту индуцированных хромосомных aberrаций до  $6.00 \pm 0.0049\%$ , что в 3 раза превышает контрольный уровень. При этом частота отставаний хромосом не меняется. Препарат (XIX) обладает способностью индуцировать хромосомные перестройки, но не влияет на формирование и поведение веретена деления.

По результатам биотестирования можно сделать вывод, что полученные соединения обладают рострегулирующими свойствами. Данные трех биотестов показывают, что наиболее безопасны-

ми в отношении растительных тест-объектов являются соединения (XXV), (XXVI), (XIX) и (XXX). Они могут быть рекомендованы для дальнейших исследований в качестве регуляторов роста растений.

На основании изучения зависимости “структура-действие” для исследуемых соединений можно заключить, что наличие нитрогруппы в структуре соединения придает ему ингибирующие свойства и способность индуцировать хромосомные перестройки, тогда как наличие алифатической углеродной цепи, метильной группы и морфолинового фрагмента, напротив, придает рострегулирующие свойства, не вызывая при этом мутагенного эффекта.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерчески доступные реактивы марки “ч” или “хч” отечественного производства: морфолин, ароматические амины, малеиновый ангидрид, дивинил, циклопентадиен, триэтиламин, пентахлорид фосфора. Этилхлорформиат, CDI фирмы “Sigma-Aldrich”. Эндиковый (I) и тетрагидрофталевый (II) ангидриды получали по методике [26]. Растворители перед использованием осушали и перегоняли по известным методикам [26].

Спектроскопия. Спектры  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $J$ , Гц) записывали на приборе “Bruker MSL-300” (Германия) с рабочей частотой 300 и 75.5 МГц соответственно. Спектры записывали для растворов анализируемых соединений в  $\text{DMSO}-d_6$ , относительно остаточных протонов растворителя.

**ИК-спектры** ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ) записывали на приборе ИК-Фурье “Spectrum RX1” (Великобритания) на пластинах КВг в вазелиновом масле.

**Масс-спектры** высокого разрешения снимали на приборе MicrOTOF-II (Bruker Daltonics), метод ионизации – электрораспыление (ESI), температура источника ионизации 180°C. Элюент ацетонитрил.

ТСХ осуществляли на пластинках “Sulifol 201S” в системе петролейный эфир–толуол–ацетон–уксусная кислота, 100 : 60 : 100 : 2 (об.).

Температуру плавления соединений определяли на приборе “Electrothermal IA9300 Series” (Великобритания).

*Общий метод синтеза N-замещенных иминов алициклических дикарбоновых кислот (III)–(X)*

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 0.05 моль алициклического ангидрида (I) или (II), 55 ммоль аминокислоты и 15 мл уксусной кислоты, кипятили в течение 4 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при температуре 40°C.

**(1,3-Диоксо-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)уксусная кислота (III)**. Выход 93%. Т. пл. 69–72°C. ИК: 2724, 2671, 923 (ОН); 1791, 1757, 1684 (C=O, имид); 1633 (C=C); 1178 (C–O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 2.37 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.22 (2 H, м, HC–C=O), 4.04 (2 H, с, NCH<sub>2</sub>), 5.87 (2 H, м, HC=CH), 13.07 (1 H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  210.076. Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: 210.068.

**(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-4-ил)уксусная кислота (IV)**. Выход 83%. Т. пл. 139–143°C. и: 2725, 2669, 920 (ОН); 1791, 1758, 1680 (C=O, имид); 1643 (C=C); 1128 (C–O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.58 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 2.51 (1 H, м, HC–C=O), 3.26 (1 H, м, HC–C=O), 3.44 (2 H, м, CH), 3.89 (2 H, м, NCH<sub>2</sub>), 6.02 (2 H, м, HC=CH), 12.95 (1 H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  222.088. Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: 222.068.

**2-(1,3-Диоксо-3a,4-дигидро-1H-изоиндол-2(3H,7H,7aH)-ил)-3-метилбутановая кислота (V)**. Выход 60%. Т. пл. 123–127°C. ИК: 2728, 2661, 2594, 901 (ОН); 1769, 1744, 1673 (C=O, имид); 1192 (C–O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.20 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.50 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.80 (1 H, м, HC–C=O), 2.51 (1 H, м, HC–C=O), 3.42 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.72 (1 H, м, CHN), 4.10 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.45 (1 H, м, CH), 6.03 (2 H, м, HC=CH), 12.61 (1 H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  252.125. Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 252.115.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-4-ил)-3-метилбутановая кислота (VI)**. Выход 73%.

Т. пл. 105–108°C. ИК: 2728, 2603, 901(ОН); 1769, 1706, (C=O, имид); 1682 (C=C); 1192 (C–O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.84 (6 H, м, CH<sub>3</sub>). 1.31 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 1.63 (1 H, м, HC–C=O), 1.81 (1 H, м, HC–C=O), 3.37 (1 H, м, CHN), 3.42 (2 H, м, CH), 4.41 (1 H, м, CH), 6.03 (2 H, м, CH=CH), 12.86 (1 H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  264.128. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 264.115.

**2-(1,3-Диоксо-3a,4-дигидро-1H-изоиндол-2(3H,7H,7aH)-ил)-3-фенилпропановая кислота (VII)**. Выход 60%. Т. пл. 123–127°C. ИК: 2728, 2661, 2594, 901 (ОН); 1769, 1744, 1673 (C=O, имид); 1192 (C–O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 2.08 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-Ph). 2.33 (1 H, м, HC–C=O), 3.18 (1 H, м, HC–C=O), 3.43 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.85 (1 H, м, CHN), 5.57 (2 H, м, HC=CH), 7.12 (2 H, д, *J* 7.0, Ar), 7.27 (1H, д, *J* 7.5 Ar), 7.29 (2H, т, *J* 14.2, Ar), 13.01 (1H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  300.124. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 300.115.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-4-ил)-3-фенилпропановая кислота (VIII)**. Выход 74%. Т. пл. 136–139°C. ИК: 2721, 2661, 929 (ОН); 1769, 1751 (C=O, имид); 1684 (C=C); 1603, 1398 (Ar); 1169 (C–O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.42 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-Ph). 2.49 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 3.11 (1 H, м, HC–C=O), 3.19 (1 H, м, HC–C=O), 3.33 (2 H, м, CH), 4.86 (1 H, м, CHN), 5.24 (1 H, м, HC=CH), 5.67 (1 H, м, HC=CH), 7.12 (2 H, д, *J* 7.0, Ar), 7.20 (1 H, д, *J* 7.5, Ar), 7.26 (2 H, т, *J* 14.2, Ar), 13.02 (1 H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  312.123. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 312.115.

**2-(1,3-Диоксо-3a,4-дигидро-1H-изоиндол-2(3H,7H,7aH)-ил)-3-метилпентановая кислота (IX)**. Выход 80%. Т. пл. 132–134°C. ИК: 2591, 950 (ОН); 1701 (C=O, имид); 1616 (C=C); 1263 (C–O–). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.79 (6 H, м, CH<sub>3</sub>). 1.28 (1 H, м, CH), 1.67 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 1.97 (1 H, м, HC–C=O), 2.22 (1 H, м, HC–C=O), 3.17 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.49 (1 H, м, CHN), 5.84 (2 H, м, HC=CH), 12.77 (1 H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  266.139. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 266.131.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-4-ил)-3-метилпентановая кислота (X)**. Выход 93%. Т. пл. 103–105°C. ИК: 2723, 2656, 2597, 904 (ОН); 1746, 1706 (C=O, имид); 1677 (C=C); 1190 (C–O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.71 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 0.93 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.56 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 2.23 (1 H, м, CH), 2.34 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.37 (2 H, м, HC–C=O), 3.45 (2 H, м, CH), 4.07 (1 H, м, CHN), 6.01 (2H, м, HC=CH), 11.95 (1 H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  278.135. Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 278.131.



*Синтез амидов N-замещенных иминов  
дикарбоновых кислот (XI)–(XXX).*

**Метод 1. Синтез амидов N-замещенных иминов дикарбоновых кислот из соответствующих хлорангидридов.** 1. В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.01 моль N-замещенного имида дикарбоновой кислоты (III)–(X), 0.07 моль тионилхлорида и каталитические количества DMF. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли под вакуумом. Полученный осадок без дополнительной очистки использовали на следующих этапах.

2. В колбу помещали 0.01 моль N-замещенного имида дикарбоновой кислоты (III)–(X), растворенного в 15 мл дихлорметана, порциями добавляли 0.012 моль пентахлорида фосфора. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. Дихлорметан отгоняли под вакуумом. В оставшуюся реакционную смесь добавляли n-гексан, осадок отфильтровывали. Полученный осадок без дополнительной очистки использовали на следующих этапах.

К 0.011 моль раствору амина (морфолин, n-толуидин, n-нитроанилин, o-гидроксианилин, циклогексиламин) в 15 мл дихлорметана добавляли 0.013 моль триэтиламина и далее добавляли 1 моль хлорангидрида N-замещенного имида дикарбоновой кислоты полученный ранее. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч, далее реакционную массу выливали в воду (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при температуре 40°C.

**Метод 2. Синтез амидов N-замещенных иминов дикарбоновых кислот (XI)–(XXX) с использованием CDI.** В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.01 моль N-замещенного имида дикарбоновой кислоты (III)–(X), 10 мл диоксана, 0.11 моль CDI. Реакционную смесь нагревали в течение 1.5 ч при температуре 70°C. Затем добавляли 0.01 моль амина (морфолин, n-толуидин, n-нитроанилин, o-гидроксианилин, циклогексиламин) и кипятили еще 2 ч. Реакционную массу выливали в воду (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при температуре 40°C.

**Метод 3. Синтез амидов N-замещенных иминов дикарбоновых кислот (XI)–(XXX) с использованием хлорэтилформиата.** В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.01 моль N-замещенного имида дикарбоновой кислоты (III)–(X), 15 мл ацетона (диоксана) и 0.012 моль триэтиламина. При интенсивном перемешивании постепенно добавляли 0.012 моль этилхлорформиата, затем реакционную смесь кипятили в течение 0.5 часов. Далее добавляли 10.5 ммоль амина (морфолин, n-толуидин, n-нитроанилин, o-гидроксианилин, циклогексиламин) и продол-

жали кипятить в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при температуре 40°C.

**Метод 4. Однореакторный синтез амидов N-замещенных иминов дикарбоновых кислот (XI)–(XXX).** В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.011 моль природной аминокислоты (глицин, L-валин, L-лейцин, L-фенилаланин), 15 мл DMSO, 1 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем 0.01 моль алициклического ангидрида (I) (II). Нагревали в течение 1 ч при температуре 70°C, далее добавляли 10.5 ммоль амина (морфолин, n-толуидин, n-нитроанилин, o-гидроксианилин, циклогексиламин) и кипятили в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при температуре 40°C.

**2-[2-(Морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)дион (XI).** Выход 67%. Т. пл. 167–171°C. ИК: 1762, 1690 (C=O, имид); 1667 (C=O, амид); 1625 (C=C); 1116 (–O–). <sup>1</sup>H-ЯМР: 2.23 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.33 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.19 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.39 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.49 (1 H, м, HC=O), 3.55 (1 H, м, HC=O), 3.60 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.25 (2 H, м, NCH<sub>2</sub>), 5.85 (2 H, м, HC=CH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 23.57, 39.05, 39.56, 39.77, 40.09, 40.19, 40.40, 42.52, 45.13, 66.02, 67.02, 127.97, 164.31, 180.14. Масс-спектр, m/z: найдено [M + H]<sup>+</sup> 279.128. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 279.126.

**2-[2-(Морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-3,5-дион (XII).** Выход 68%. Т. пл. 93–95°C. ИК: 1768, 1703 (C=O, имид), 1673 (C=O, амид); 1630 (C=C); 1114 (–O–). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.55 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 3.34 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.38 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.42 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.46 (2 H, м, HC=O), 3.54 (2 H, м, CH), 4.10 (2 H, м, NCH<sub>2</sub>), 6.04 (2 H, м, HC=CH). <sup>13</sup>C ЯМР: 25.72, 26.04, 27.03, 39.74, 40.36, 40.47, 40.68, 41.12, 52.23, 53.35, 133.13, 135.48, 164.24, 174.44, 175.68. Масс-спектр, m/z: найдено [M + H]<sup>+</sup> 291.175. Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 291.167.

**2-[2-Метил-1-(морфолин-4-ил)-1-оксобутан-2-ил]-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-изоиндол-1,3-дион (XIII).** Выход 80%. Т. пл. 87–90°C. ИК: 1776, 1702, 1657 (C=O, имид); 1116 (–O–). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.69 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 0.87 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 2.21 (1 H, м, HC=O), 2.43 (1 H, м, HC=O), 2.63 (1 H, м, CH), 3.23 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.31 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.49 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.39 (1 H, м, NCH), 5.88 (2 H, м, HC=CH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 20.51, 21.32, 25.71, 27.04, 27.13, 39.94, 41.36, 41.47, 41.68, 42.12, 52.23, 53.35, 134.13, 135.48, 167.24, 174.47, 175.70. Масс-спектр, m/z: найдено [M + H]<sup>+</sup> 321.162. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 321.174.

**4-[3-Метил-1-(морфолин-4-ил)-1-оксобутан-2-ил]-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-3,5-дион (XIV).** Выход 80%. Т. пл. 83–87°C. ИК: 1770, 1708, 1701,

1692 (C=O, имид); 1655 (C=O, амид); 1625 (C=C); 1113 (—O—). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.09 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 1.58 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 2.49 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 3.26 (2 H, м, HC=O), 3.42 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.47 (2 H, м, CH), 3.56 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.31 (1 H, м, CH), 4.10 (1 H, м, NCH), 6.04 (2 H, м, HC=CH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 20.41, 20.62, 24.71, 28.04, 28.13, 39.91, 41.05, 41.47, 42.22, 46.21, 52.23, 53.37, 134.15, 135.53, 167.27, 174.49, 175.80. Масс-спектр, *m/z*: найдено [*M* + *H*]<sup>+</sup> 333.162. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 333.174.

**2-(1-Бензил-2-морфолино-2-оксо-этил)-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-3,5-дион (XV).** Выход 76%. Т. пл. 172–175°C. ИК: 3445, 3350, 3288, 3137, 3064 (NH); 1766, 1698 (C=O, имид); 1653 (C=O, амид); 1604 (Ar); 1115 (—O—); 741 (моно-замещение Ar). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.45 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 3.11 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.20 (2 H, м, HC=O), 3.31 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.41 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.53 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.99 (1 H, м, NCH), 5.57 (1 H, м, HC=CH), 5.76 (1 H, м, HC=CH), 7.13 (2 H, д, Ar, *J* 6.8), 7.18 (2 H, д, Ar, *J* 7.3), 7.26 (1 H, т, Ar, *J* 16.4). <sup>13</sup>C-ЯМР: 34.13, 52.06, 52.40, 52.43, 66.73, 127.10, 127.12, 128.66, 128.68, 129.99, 130.01, 134.68, 134.70, 135.21, 135.23, 137.74, 137.77, 166.49, 166.51, 177.13, 177.15, 177.35. Масс-спектр, *m/z*: найдено [*M* + *H*]<sup>+</sup> 381.181. Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 381.174.

**2-[4-Метил-1-(морфолин-4-ил)-1-оксопентан-2-ил]-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (XVI).** Выход 68%. Т. пл. 101–104°C. ИК: 1778, 1699 (C=O, имид); 1657 (C=C); 1663 (C=O, амид); 1113, 1021 (—O—). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.9 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.32 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 1.97 (1 H, м, CH), 2.19 (1 H, м, HC=O), 2.38 (1 H, м, HC=O), 2.50 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.21 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.57 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.78 (1 H, м, NCH), 5.87 (2 H, м, HC=CH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 20.23, 21.45, 24.54, 39.01, 39.26, 39.67, 40.09, 40.19, 40.30, 40.41, 40.61, 42.12, 45.13, 66.12, 67.12, 128.97, 175.31, 180.14. Масс-спектр, *m/z*: найдено [*M* + *H*]<sup>+</sup> 335.196. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 335.189.

**2-(1,3-Диоксо-3а,4-дигидро-1H-изоиндол-2(3H,7H,7аH)-ил)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (XVII).** Выход 78%. Т. пл. 171–174°C. ИК: 3481, 3359 (NH), 1748, (C=O, имид), 1712 (C=O, I амид), 1631 (C=C), 1597 (Ar), 1549, 1325 (NO<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.57 (1 H, м, HC=O), 2.50 (1 H, м, HC=O), 3.27 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.12 (2 H, м, NCH<sub>2</sub>), 6.07 (2 H, м, HC=CH), 6.75 (1 H, д, Ar, *J* 7.2), 6.86 (1 H, д, Ar, *J* 6.8), 6.92 (1 H, д, Ar, *J* 7.2), 7.77 (1 H, д, Ar, *J* 7.9), 9.81 (1 H, с, NH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 23.88, 39.78, 40.18, 40.41, 40.60, 40.83, 53.45, 120.37, 126.46, 127.19, 128.28, 143.83, 145.58, 168.59, 180.55, 180.78. Масс-спектр, *m/z*: найдено [*M* + *H*]<sup>+</sup> 330.109. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 330.101.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-4-метил-N-(4-нитрофенил)пентанамид (XVIII).** Выход 70%. Т. пл. 93–95°C. ИК: 3480, 3360 (NH),

1750 (C=O, имид), 1714 (C=O, I амид), 1630 (C=C), 1600 (Ar), 1549, 1325 (NO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.85 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.35 (2 H, м, CH), 1.54 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 1.74 (1 H, м, CH), 3.33 (2 H, м, HC=O), 3.45 (1 H, м, NCH), 4.1 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 6.11 (2 H, м, HC=CH), 6.76 (1 H, д, Ar, *J* 7.8), 6.93 (2 H, д, Ar, *J* 8.8), 7.78 (1 H, д, Ar, *J* 8.6), 9.82 (1 H, с, NH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 20.34, 21.72, 22.88, 24.23, 26.05, 39.75, 40.18, 40.68, 41.79, 46.34, 53.35, 120.27, 125.46, 128.19, 128.28, 143.13, 145.48, 168.49, 180.44, 180.68. Масс-спектр, *m/z*: найдено [*M* + *H*]<sup>+</sup> 397.172. Вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 397.164.

**2-(1,3-Диоксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)-4-метил-N-(4-нитрофенил)пентанамид (XIX).** Выход 76%. Т. пл. 138–143°C. ИК: 3330 (NH); 1720, 1688 (C=O, имид); 1615 (I амид, C=O); 1549 (II амид, C=O, NO<sub>2</sub>), 1344 (NO<sub>2</sub>); 1599, 1509 (Ar); 852 (1,4-дизамещение Ar). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.83 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.81 (1 H, м, CH), 2.05 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.22 (1 H, м, HC=O), 2.42 (1 H, м, HC=O), 3.22 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.75 (1 H, м, NCH), 5.86 (2 H, м, HC=CH), 7.82 (2 H, д, Ar, *J* 9.2), 8.22 (2 H, д, Ar, *J* 9.2), 10.32 (1 H, с, NH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 21.34, 23.72, 23.88, 24.04, 25.03, 39.74, 40.16, 40.37, 40.58, 40.79, 53.35, 120.27, 125.46, 128.19, 128.28, 143.13, 145.48, 168.49, 180.44, 180.68. Масс-спектр, *m/z*: найдено [*M* + *H*]<sup>+</sup> 386.172. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 386.164.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-N-(2-гидроксифенил)ацетамид (XX).** Выход 70%. Т. пл. 177–180°C. ИК: 3408 (OH); 3161 (NH), 1776, 1707 (C=O, имид); 1679 (I амид, C=O); 1610 (C=C); 1596 (Ar); 1545 (II амид, C=O); 1183 (C—O), 776 (1,2-дизамещение Ar). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.58 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 3.27 (2 H, м, HC=O), 3.44 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.12 (2 H, м, NCH<sub>2</sub>), 6.07 (2 H, м, HC=CH), 6.75 (1 H, т, Ar, *J* 15.8), 6.86 (1 H, д, Ar, *J* 6.8), 6.94 (1 H, т, Ar, *J* 15.7), 7.77 (1 H, д, Ar, *J* 8.1), 9.34 (1 H, с, OH), 9.81 (1 H, с, NH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 25.04, 25.20, 40.18, 40.37, 40.68, 46.79, 54.35, 120.27, 121.46, 124.27, 125.19, 126.28, 143.13, 145.48, 168.49, 180.54, 180.78. Масс-спектр, *m/z*: найдено [*M* + *H*]<sup>+</sup> 313.119. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 313.111.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-N-(2-гидроксифенил)-3метилбутанамид (XXI).** Выход 70%. Т. пл. 82–85°C. ИК: 3460 (OH); 3389, 3355 (NH); 1766, 1693 (C=O, имид); 1678 (I амид, C=O); 1599 (Ar); 1546 (II амид, C=O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.43 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.50 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.18 (1 H, м, HC=O), 3.20 (1 H, м, HC=O), 3.27 (1 H, м, CH), 3.42 (1 H, м, CH), 5.08 (1 H, м, NCH), 5.41 (1 H, м, HC=CH), 5.59 (1 H, м, HC=CH), 6.76 (1 H, т, Ar, *J* 15.4), 6.88 (1 H, д, Ar, *J* 7.1), 6.97 (1 H, т, Ar, *J* 15.9), 7.17 (3 H, дд, Ar, *J* 19.7), 7.29 (2 H, т, Ar, *J* 14.5), 7.74 (1 H, д, Ar, *J* 7.7), 8.92 (1 H, с, OH), 9.78 (1 H, с, NH). <sup>13</sup>C-ЯМР: 15.05, 20.04, 21.45, 40.28, 40.57, 40.79, 46.79, 48.12, 52.39, 54.36, 120.25,



121.47, 124.28, 125.29, 126.38, 143.33, 145.58, 168.79, 180.55, 180.77. Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  354.133. Вычислено для  $C_{20}H_{22}N_2O_4$ : 354.127.

**2-(1,3-Диоксо-3а,4-дигидро-1H-изоиндол-2(3H,7H,7aH)-ил)-N-(2-гидроксифенил)-4-метилпентанамид (XXII).** Выход 86%. Т. пл. 177–178°C. ИК: 3390, 3295 (NH), 1769, 1693 (C=O, имид, “I амид”), 1615 (C=C), 1601 (Ar), 1537 (C=O, “II амид”), 1202 (C–O), 753 (1,2-дизамещение Ar).  $^1H$ -ЯМР: 1.4 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.6 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.81 (1 H, м, CH), 1.90 (1 H, м, CH), 2.19 (1 H, м, HC=O), 3.21 (1 H, м, HC=O), 3.45 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.48 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.64 (1 H, м, NCH), 6.04 (2 H, м, HC=CH), 6.7 (1 H, т, Ar,  $J = 15.3$ ), 6.8 (1 H, д, Ar,  $J = 8.6$ ), 6.9 (1 H, т, Ar,  $J 16.3$ ), 7.62 (1 H, д, Ar,  $J 8.2$ ), 8.79 (1 H, с, OH), 9.65 (1 H, с, NH).  $^{13}C$ -ЯМР: 22.50, 23.25, 24.76, 24.98, 25.07, 25.09, 36.95, 40.05, 40.40, 40.18, 40.39, 40.60, 40.81, 53.27, 128.22, 128.29, 129.63, 133.32, 136.61, 167.34. Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  357.183. Вычислено для  $C_{20}H_{24}N_2O_4$ : 357.173.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-N-(2-гидроксифенил)-4-метилпентанамид (XXIII).** Выход 80%. Т. пл. 84–85°C. ИК: 3408 (OH); 3148 (NH), 1773, 1706 (C=O, имид); 1679 (I амид, C=O); 1610 (C=C); 1596 (Ar); 1544 (II амид, C=O); 1183 (C–O), 776 (1,2-дизамещение Ar).  $^1H$ -ЯМР: 0.92 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.43 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 1.9 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.4 (1 H, м, HC=O), 2.6 (1 H, м, HC=O), 2.92 (1 H, м, CH), 3.21 (1 H, м, CH), 3.45 (1 H, м, CH), 4.88 (1 H, м, NCH), 6.05 (2 H, м, HC=CH), 6.7 (1 H, т, Ar,  $J 15.3$ ), 6.8 (1 H, д, Ar,  $J 8.2$ ), 6.9 (1 H, т, Ar,  $J 15.3$ ), 7.60 (1 H, д, Ar,  $J 8.3$ ), 8.80 (1 H, с, OH), 9.75 (1 H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  369.183. Вычислено для  $C_{21}H_{24}N_2O_4$ : 369.181.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-3-фенил-N-p-толилпропанамид (XXIV).** Выход 80%. Т. пл. 149–151°C. ИК: 3296, 3274 (NH); 1766, 1686 (C=O, имид, I амид); 1648 (C=C), 1601(Ar); 1541 (II амид, C=O), 1171 (C–O).  $^1H$ -ЯМР: 1.43 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 2.54 (1 H, м, HC=O), 3.09 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.22 (1 H, м, HC=O), 3.28 (1 H, м, CH), 3.47 (1 H, м, CH), 4.99 (1 H, м, NCH), 5.21 (2 H, м, HC=CH), 5.5 (1 H, м, HC=CH), 7.12 (2 H, д, Ar,  $J = 8.1$ ), 7.22 (1 H, д, Ar,  $J 7.0$ ), 7.18 (2 H, д, Ar,  $J 7.6$ ), 7.28 (2 H, д, Ar,  $J 7.5$ ), 7.41 (2 H, д, Ar,  $J 8.3$ ), 9.70 (1 H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  401.173. Вычислено для  $C_{25}H_{24}N_2O_3$ : 401.187.

**2-(1,3-Диоксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)-4-метил-N-p-толилпентанамид (XXV).** Выход 83%. Т. пл. 173–175°C. ИК: 3259 (NH); 1772, 1701 (C=O, имид); 1664 (C=C, I амид, C=O); 1603 (Ar); 1545 (II амид, C=O) 815 (1,4-дизамещение Ar).  $^1H$ -ЯМР: 0.81 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.29 (1 H, м,

CH), 1.77 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.21 (1 H, м, HC=O), 2.21 (1 H, м, HC=O), 2.42 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.2 (3 H, м, CH<sub>3</sub>), 4.66 (1 H, м, NCH), 5.86 (2 H, м, HC=CH), 7.11 (2 H, д,  $J 8.4$ ), 7.38 (2 H, д,  $J 8.4$ ), 9.61 (1 H, с, NH).  $^{13}C$ -ЯМР: 21.10, 21.24, 23.76, 23.96, 24.07, 25.08, 36.85, 39.05, 39.34, 39.97, 40.18, 40.39, 40.60, 40.81, 53.27, 128.22, 128.29, 129.63, 133.32, 136.61, 167.34. Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  355.203. Вычислено для  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ : 355.194.

**2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-N-циклогексил)ацетамид (XXVI).** Выход 60%. Т. пл. 120–121°C. ИК: 3307, 3266 (NH), 1769, 1699 (C=O, имид); 1658 (I амид, C=O); 1610 (C=C); 1551 (II амид, C=O).  $^1H$ -ЯМР: 1.26–1.11 (6 H, м, CH<sub>2</sub>), 1.35 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 1.71 (1 H, м, HC=O), 1.84 (1 H, м, HC=O), 1.97 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.26 (1 H, м, CH), 2.42 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.27 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 4.75 (2 H, м, NCH<sub>2</sub>), 5.84 (2 H, м, HC=CH), 9.32 (1 H, с, NH).  $^{13}C$ -ЯМР: 24.10, 24.73, 25.76, 31.32, 32.47, 45.85, 45.95, 46.05, 46.34, 52.27, 135.22, 135.29, 167.34, 169.30, 170.34, 175.12, 175.35. Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  303.70. Вычислено для  $C_{17}H_{22}N_2O_3$ : 303.163.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-N-циклогексил)пентанамид (XXVII).** Выход 73%. Т. пл. 110–111°C. ИК: 3327, 3136 (NH), 1769, 1703 (C=O, имид); 1664 (I амид, C=O); 1605 (C=C); 1538 (II амид, C=O).  $^1H$ -ЯМР: 1.11 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.37 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 1.56 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 1.82–1.55 (10 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.03 (1 H, м, HC=O), 3.35 (1 H, м, HC=O), 3.57 (2 H, м, CH), 4.25 (1 H, м, NCH), 6.02 (2 H, м, HC=CH), 7.52 (1 H, д, NH,  $J 8.1$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  359.270. Вычислено для  $C_{21}H_{30}N_2O_3$ : 359.233.

**2-(1,3-Диоксо-3а,4-дигидро-1H-изоиндол-2(3H,7H,7aH)-ил)-N-циклогексил)ацетамид (XXVIII).** Выход 75%. Т. пл. 110–114°C. ИК: 3287 (NH), 1779, 1708 (C=O, имид); 1658 (I амид, C=O); 1605 (C=C); 1560 (II амид, C=O).  $^1H$ -ЯМР: 1.26–1.11 (5 H, м, CH<sub>2</sub>), 1.57 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 1.71 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.25 (2 H, м, HC=O), 3.48 (3 H, м, CH), 3.77 (2 H, м, CH), 6.04 (2 H, м, HC=CH), 7.83 (1 H, м, CH), 8.32 (1 H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено  $[M + H]^+$  291.180. Вычислено для  $C_{16}H_{22}N_2O_3$ : 291.171.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5,2,1,0]дек-8-ен-4-ил)-N-циклогексил)метилбутанамид (XXIX).** Выход 80%. Т. пл. 115–119°C. ИК: 3261 (NH), 1773, 1706 (C=O, имид); 1645 (I амид, C=O); 1605 (C=C); 1544 (II амид, C=O).  $^1H$ -ЯМР: 0.75 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.35 (2 H, м, CH<sub>2</sub>-мостик), 1.55 (2 H, м, CH<sub>2</sub>), 1.82–1.53 (10 H, м, CH<sub>2</sub>), 2.02 (1 H, м, HC=O), 3.37 (1 H, м, HC=O), 3.47 (2 H, м, CH), 4.27 (1 H, м, NCH), 6.04 (2 H, м, HC=CH), 7.44 (1 H, д, NH,  $J 8.1$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено

$[M + H]^+$  345.220. Вычислено для  $C_{20}H_{28}N_2O_3$ : 345.217.

**2-(1,3-Диоксо-3а,4-дигидро-1Н-изоиндол-2(3Н,7Н,7аН)-ил)-N-циклогексилпентанамид (XXX).** Выход 80%. Т. пл. 125–129°C. ИК: 3285 (NH), 1772, 1704 (C=O, имид); 1647 (I амид, C=O); 1605 (C=C); 1543 (II амид, C=O). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.91 (6 H, м, CH<sub>3</sub>), 1.60 (2 H, м, HC=O), 1.74–1.21 (12 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.54 (2 H, м, CH), 3.37 (4 H, м, CH<sub>2</sub>), 3.62 (1 H, м, NCH), 6.23 (2 H, м, HC=CH), 7.52 (1 H, д, NH, J 7.8). Масс-спектр, *m/z*: найдено  $[M + H]^+$  347.240. Вычислено для  $C_{20}H_{30}N_2O_3$ : 347.231.

**Исследование генотоксичности с использованием *Allium*-теста [41].** В качестве объекта исследования был использован лук репчатый сорта Штутгартен – Ризен. Для проведения опытов отбирается выровненный материал: луковицы должны быть типичными для используемого сорта и одинаковыми по размеру.

Луковицы помещали в емкости с растворами исследуемых соединений и с дистиллированной водой (в качестве контроля). Материал проращивали на свету в течение 3 сут. Далее с каждой луковицы производили срезание корешков и их промывание водой. Затем определяли прорастание корней и их длину. Для каждой концентрации растворов исследуемых соединений проводили 5 опытов. Ошибка при определении длины корней растений – 1.1–2.2%.

Полученный материал (корни) фиксировали при помощи фиксатора Кларка (96%-ный этиловый спирт с ледяной уксусной кислотой в соотношении 3 : 1) в течение 3 дней.

Перед окрашиванием корешки отмывали от спирта в воде для лучшей прокраски препарата, а затем помещали в краситель. В качестве последнего используют 2% ацетоорсеин. Тигель с красителем и корешками нагревали в пламени спиртовки до появления паров на покровном стекле [41].

Окрашивание производили минимум 40 мин. Далее готовили давленные препараты корневой меристемы. Корешки отмывали от красителя в 45% уксусной кислоте. От корешка отрезали кончик длиной 2–3 мм, помещали на предметное стекло в каплю 45% уксусной кислоты, накрывали покровным стеклом и при помощи спички производили давление препарата до образования монослоя клеток.

Препараты анализировали под микроскопом. На препаратах наблюдали мелкие меристематические клетки с хорошо прокрашенными ядрами. Учитывались делящиеся клетки на всех фазах митоза, отдельно регистрировались нормальные клетки на стадиях ана- и телофазы и клетки на этих фазах с хромосомными абберациями и отставаниями хромосом. Далее рассчитывали митотический индекс-показатель соотношения числа

клеток, находящихся в митозе к общему числу проанализированных клеток, исследованных на препарате и проводили статистическую обработку результатов [41].

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований и с использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim B.J., Kin J., Kin Y.K., Choi S.Y., Choo H.-Y.P. // Bull. Korean. Chem. Soc. 2010. V. 31. P. 1270–1274.
2. Fu J., Cheng K., Zhang Z.M., Fang R.Q., Zhu H.L. // Eur. J. Med. Chem. 2010. V. 45. P. 2638–2643.
3. Wu R.-Z.C., Du X.J., Xiong L.X., Yu S.J., Liu X.H., Li Z.M., Zhao W.G. // Chem. Cent. J. 2012. V. 6. P. 99.
4. Xu H., Hu X.H., Zou X.M., Liu B., Zhu Y.Q., Wang Y., Hu F.Z., Yang H.Z. // J. Agric. Food Chem. 2008. V. 56. P. 6567–6572.
5. Yuji Y., Yukihiko Y., Junro K., Hiroyuki K. Pesticide Chemistry. New York, USA: John Wiley & Sons: Hoboken, 2007.
6. Avenot H.F., Michailides T.J. // Plant Dis. 2007. V. 91. P. 1345–1350.
7. Albert K.C., Tim B.B., Robert C.K.J., Glenn G.H. // Pest. Manag. Sci. 2009. V. 65. P. 66–73.
8. Ruping T., Linhong J., Chengli M., Juan Y., Song B., Deyu H., Jian W., Song Y. // Chem. Cen. J. 2013. V. 7. P. 30.
9. Dyer L.A., Richards J., Dodson C.D. // J. Chem. Ecology. 2003. V. 29. № 11. P. 2499–2514.
10. Bhattacharya S., Sarkar S., Shunmugam R. // J. Mater. Chem. A. 2013. V. 1. P. 8398–8405.
11. Du J., Fan J., Peng X., Sun P., Wang J., Li H., Sun S. // Org. Lett. 2010. V. 12. P. 476–479.
12. Suhara Y., Maruyama H.B., Kotoh Y., Miyasaka Y., Yokose K., Shirai H., Takano K., Quitt P., Lanz P. // J. Antibiot. 1975. V. 28. P. 648–655.
13. Berlinck R.G.S., Britton R., Piers E., Lim L., Roberge M., Moreira da Rocha R., Andersen R.J. // J. Org. Chem. 1998. V. 63. P. 9850–9856.
14. Kosynkina L., Wang W., Liang T.C. // Tetrahedron Lett. 1994. V. 35. P. 5173–5176.
15. Henon H., Messaoudi S., Anizon F., Aboab B., Kucharczyk N., Leonce S., Golsteyn R. M., Pfeiffer B., Prudhomme M. // Eur. J. Pharmacol. 2007. V. 54. P. 106–112.
16. Laronge M., Boisbrun M., Leonce S., Pfeiffer B., Renard P., Lozach O., Meijer L., Lansiaux A., Bailly C., Sapi J., Laronge J.-Y. // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13. P. 2263–2283.

17. *Amr A.E.-G., Sabry N.M., Abdulla M.M.* // *Monatsh. Chem.* 2007. V. 138. P. 699–707.
18. *Anizon F., Belin L., Moreau P., Sancelme M., Voldoire A., Prudhomme M., Ollier M., Severe D., Riou J.-F., Bailly C., Fabbro D., Meyer T.* // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40 P. 3456–3465.
19. *Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R.* // *J. of Sulfur Chem.* 2008. V. 29. P. 151–162.
20. *Barbosa L., Maltha C.E., Cusati R.C., Teixeira R.O., Rodrigues F.F., Silva A.A.* // *J. Agric. Food Chem.* 2009. V. 57. P. 10107–10115.
21. *Brieger G., Nestrick T.J., Fu T.-H.* // *J. Org. Chem.* 1979. V. 44. № 11. P. 1876–1878.
22. *Chakraborty K., Devakumar C.* // *J. Agric. Food Chem.* 2005. V. 53. P. 5959–5968.
23. *Hackenberger C., Schiffers I., Runsink J., Bolm C.* // *J. Org. Chem.* 2004. V. 69. P. 739–743.
24. *Weiping L., Jing Y., Meiqing J.* // *J. Agric. Food Chem.* 2009. V. 57. P. 2087–2095.
25. *Penta A., Ganguly S., Murugesan S.* // *Org. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 3. P. 1–8.
26. *Груммитт О. и др.* Синтезы органических препаратов. М.: ИЛ., 1952.
27. *Кофанов Е.Р., Колобов А.В., Овчинников К.Л., Красовская Г.Г.* // *Изв. ВУЗов: Химия и Хим. технология.* 2006. Т. 49. С. 14–16.
28. *Montalbetti C.A.G.N., Falque V.* // *Tetrahedron.* 2005. V. 61. № 46. P. 10827–10852.
29. *Han S.-Y., Kim Y.-A.* // *Tetrahedron.* 2004. V. 60. № 11. P. 2447–2467.
30. *Weber E., Finge S., Csoeregh I.* // *J. Org. Chem.* 1991. V. 56. P. 7281–7288.
31. *Hackenberger Ch., Schiffers I., Runsink J., Bolm C.* // *J. Org. Chem.* 2004. V. 69. P. 739–743.
32. *Coles M.P., Gibson V.C., Mazzariol L., North M., Teasdale W.G., Williams C.M., Zamunerb D.* // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994. V. 7. P. 2505–2506.
33. *Hergenrother P.M., Havens S.J.* // *Macromol.* 1994. V. 27. P. 4659–4564.
34. ГОСТ 32477-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение биоаккумуляции на придонных малоцетинковых червях.
35. *Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* // *QNA-based “Star Track” QSAR approach. SAR and QSAR in Environmental Research.* 2009. V. 20. P. 679–709.
36. *Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V.* // *Molecular Informatics.* 2011. V. 30. P. 241–250.
37. *Кацев А.М., Шандровская А.С., Абдуроманова Э.Р.* // *Запорожский медицинский журнал.* 211. Т. 13. № 1. С. 83–86.
38. *Лакин Г.Ф.*, Биометрия. М.: Высшая школа. 1990.
39. *Fiskesjo G.* // *Hereditas.* 1985. V. 102. P. 99–112.
40. *Прохорова И.М., Ковалева М.И., Фомичева А.Н., Бабаназарова О. В.* // *Биология внутренних вод.* 2008. № 2. С. 17–23.
41. *Прохорова И.М., Ковалева М.И., Фомичёва А.Н.* Генетическая токсикология: лабораторный практикум. Ярославль: ЯрГУ, 2005. 132 с.

## Synthesis Amides of Carbonic Acids with Imides and Cyclicaliphatic Fragments and the Study of Genotoxic Activity Using the Allium Test Method

A. A. Firstova\*<sup>#</sup>, E. R. Kofanov\*, V. M. Zakshevskaya\*, and M. I. Kovaleva\*\*

<sup>#</sup>Phone: +7(960)528-25-77; e-mail: firstova.a.a@mail.ru

\*Yaroslavl State Technical University, Moskovsky pr. 88, Yaroslavl, 150001 Russia

\*\*Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, 150003 Russia

A series amides of carboxylic acids containing imides, cyclohexene and norbornene cycles and fragments of natural amino acids has been synthesized. Synthesis conditions were selected, which allow to obtain these compounds with high yield. A study was conducted on mutagenic activity on plant test objects using the Allium test method. The effects on test objects shows that the presence of nitro groups in the structure imparts inhibitory properties to the compound and causes the ability to induce chromosomal rearrangements, and the presence of an aliphatic carbon chain, methyl group and morpholine fragment, on the contrary, imparts growth-regulating properties, it does not cause a mutagenic effect. These studies confirmed the potential of the compounds obtained as biologically active substances of practical interest for agriculture.

*Keywords:* carboxylic acid amides, cyclohexene and norbornene fragments, imide cycle, biological activity, Allium test