

УДК 542.91

α -АЗИДОАЛКИЛФОСФОНАТЫ В 1,3-ДИПОЛЯРНОМ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИИ С ПРОПАРГИЛСОДЕРЖАЩИМИ ФАРМАКОФОРАМИ

© 2019 г. В. Б. Соколов*, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В. Горева

*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия
e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Поступило в Редакцию 13 сентября 2018 г.
После доработки 15 сентября 2018 г.
Принято к печати 23 сентября 2018 г.

Изучены превращения α -азидоалкилфосфонатов в алкин-азидном медь-катализируемом 1,3-диполярном циклоприсоединении с пропаргилсодержащими фармакофорами: фенотиозином, тетрагидро- γ -карболином, тетрагидрокарбазолом, карбазолом и 3,5-диметил-1-аминоадамантаном, приводящие к образованию соответствующих 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов и позволяющие вводить с помощью триазолсодержащего спейсера диэтоксифосфорилалкильный фрагмент в молекулы потенциальных нейропротекторов.

Ключевые слова: α -азидоалкилфосфонаты, фенотиазин, карбазол, тетрагидрокарбазол, тетрагидро- γ -карболин, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.1134/S0044460X19010256

Азидоалкилфосфонаты представляют несомненный интерес в качестве структурного фрагмента для модификации биологически активных веществ фосфорилалкильными фрагментами, что, как правило, увеличивает селективность базовых структур. Так, например, были модифицированы 1,3-диоксо-1*H*-бензозохинолины [1], пурины [2] и производные урацилов [3, 4], проявившие широкий спектр антивирусной и антираковой активности.

Целью настоящего исследования являлась разработка метода модификации фармакофорных лигандов диэтоксифосфорилалкильным фрагментом посредством алкин-азидного медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения α -азидоалкилфосфонатов и *N*-пропаргилсодержащих фармакофоров. Выбор фармакофоров обусловлен данными о биологической активности производных фенотиазина [5, 6], карбазолов [7, 8], тетрагидрокарбазолов [9, 10], тетрагидро- γ -карболинов [11–13] и аминоадамантанов [14].

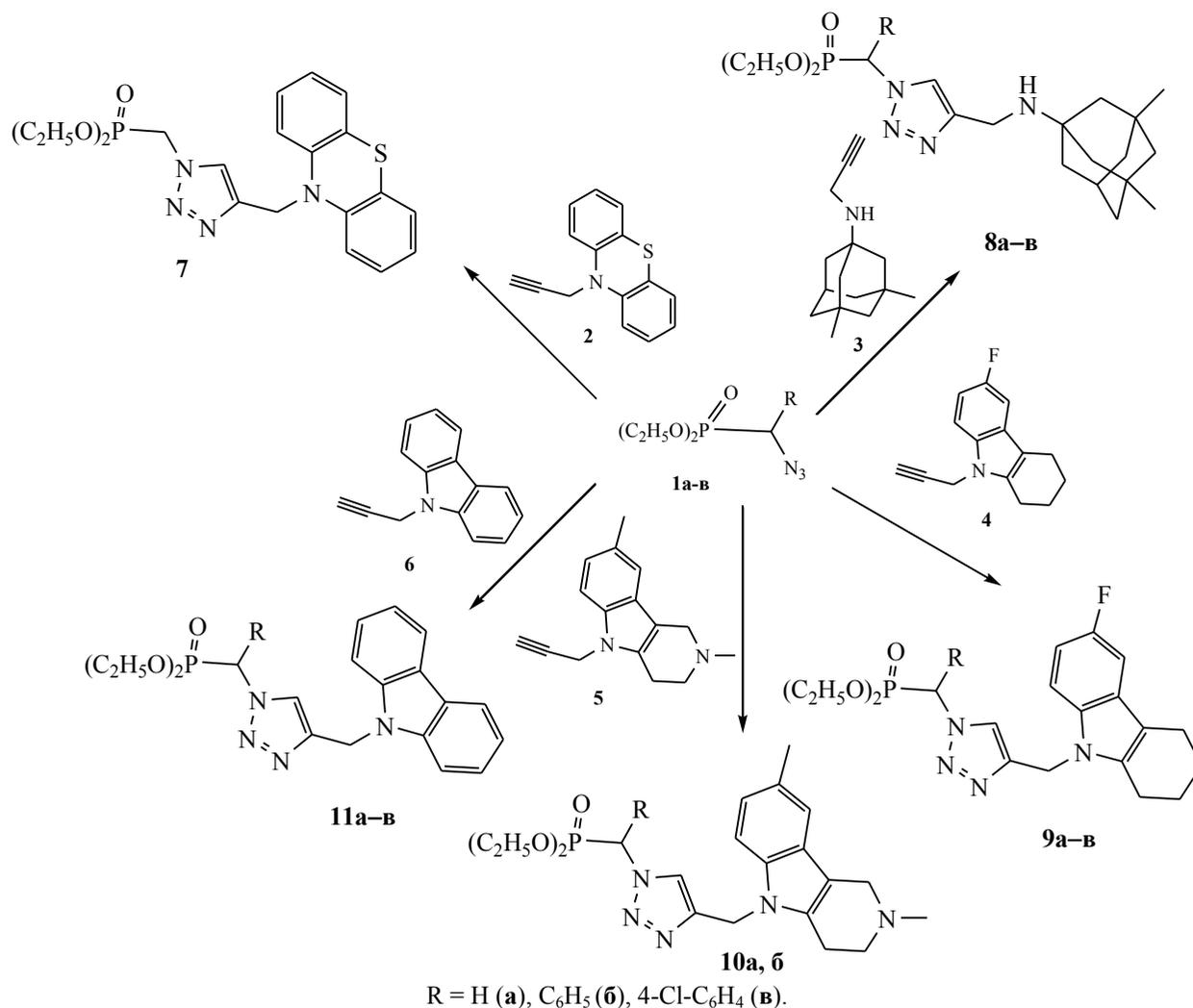
Показано, что α -азидоалкилфосфонаты **1a–в** в присутствии каталитических количеств Cu(I)

взаимодействует с терминальными *N*-пропаргил-фенотиозином **2**, аминоадамантаном **3**, тетрагидрокарбазолом **4**, тетрагидро- γ -карболином **5** и карбазолом **6**, образуя с высокими выходами 1,4-замещенные 1,2,3-триазолы **7–11** (схема 1).

Превращения осуществляли прибавлением к раствору эквимольных количеств α -азидоалкилфосфонатов **1a–в** и соответствующих *N*-пропаргилпроизводных **2–6** в метилхлориде каталитических количеств водных растворов сульфата меди и аскорбата натрия. Для завершения реакции реакцию массу перемешивали 3 ч при 40°C. Целевые триазолы **7–11** выделяли и очищали колоночной хроматографией.

Состав и строение соединений **7–11** подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. Спектры ЯМР ^1H всех синтезированных соединений соответствуют предложенным структурам, при этом наблюдаются характерные сигналы протонов с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^2J_{\text{PH}}$ с атомом фосфора. Так, сигнал метиленовой группы у атома

Схема 1.



фосфора фосфонатов **7–11** проявляется как дублет с КССВ $^2J_{PH} = 12–13$ Гц, а сигнал α-протона фосфонатов **8–11** – как дублет с большей КССВ $^2J_{PH} = 21–22$ Гц. Также для соединений **7–11** характерен синглетный сигнал 1,2,3- триазольного цикла в области 7.6–7.8 м. д. Кроме того, в спектрах ЯМР 1H и ^{19}F соединений **9а–в** присутствуют характерные мультиплетные сигналы 1,2-замещенного 4-фторфенильного фрагмента с соответствующими КССВ $^3J_{HH} = ^3J_{HF} = 9.0$ Гц и $^4J_{HF} = 4.3$ Гц. Сигналы атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P полученных соединений находятся в области 16–18 м. д., характерной для алкилфосфонатов.

Азиды **1а–в** получали по методике [15], *N*-пропаргилсодержащие фармакофоры **2** [16], **3** [17], **4** [18], **5** [19], **6** [20] получали по соответствующим методикам.

Диэтил-({4-[(10*H*-фенотиазин-10-ил)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}метил)фосфонат (7). К раствору 0.5 ммоль фосфоната **1а** в 20 мл хлористого метилена прибавляли 0.5 ммоль *N*-пропаргилфенотиазина **2**, 0.1 ммоль CuSO₄ в 1 мл H₂O и 0.1 ммоль аскорбата натрия в 1 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при 40°C, затем промывали 10 мл 1%-ного раствора водного аммиака. Органический слой отделяли, хлористый метилен упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (60 меш, метанол–хлороформ, 1:10). Выход 0.19 г (88%), т. пл. 109–111°C. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃). δ, м. д. (*J*, Гц): 1.19 т (6H, CH₃CH₂O, $^3J_{HH} = 7.3$), 3.87–4.12 м (4H, CH₃CH₂O), 4.68 д (2H, CHP, $^2J_{HP} = 12.9$), 5.20 с (2H, CCH₂N), 6.77 д (2H, C_{Ar}H, $^3J_{HH} = 7.5$), 6.87 т (2H, C_{Ar}H, $^3J_{HH} = 7.5$), 7.03 т (2H, C_{Ar}H, $^3J_{HH} = 7.5$), 7.10 д (2H, C_{Ar}H, $^3J_{HH} = 7.5$), 7.53 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃): δ_P

16.7 м. д. Найдено, %: С 55.62; Н 5.60; N 13.24. C₂₀H₂₃N₄O₃PS. Вычислено, %: С 55.80; Н 5.39; N 13.02.

Диэтил-[(4-((3,5-диметиладамантан-1-ил)-амино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]фосфонат (8a) получен аналогично. Выход 0.18 г (87%), масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.84 с (6H, C_{Ad}H₃), 1.18–1.46 м (14H, CH₃CH₂O + C_{Ad}H₂), 1.33 с (2H, C_{Ad}H₂), 1.54 с (2H, C_{Ad}H₂), 2.06–2.25 м (2H, C_{Ad}H + NH), 3.90 с (2H, CCH₂N), 4.02–4.27 м (4H, CH₃CH₂O), 4.78 д (2H, CH₂P, ²J_{HP} = 12.8), 7.74 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 17.3 м. д. Найдено, %: С 58.70; Н 8.38; N 13.44. C₂₀H₃₅N₄O₃P. Вычислено, %: С 58.52; Н 8.59; N 13.65.

Диэтил-[(4-((3,5-диметиладамантан-1-ил)-амино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)(фенил)метил]фосфонат (8б) получен аналогично. Выход 0.2 г (82%), масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.84 с (6H, C_{Ad}H₃), 1.06–1.43 м (14H, CH₃CH₂O + C_{Ad}H₂), 1.32 с (2H, C_{Ad}H₂), 1.85 м (1H, C_{Ad}H), 2.16 с (1H, NH), 3.92 с (2H, CCH₂N), 3.92–4.21 м (4H, CH₃CH₂O), 6.14 д (2H, CHP, ²J_{HP} = 21.4), 7.31–7.45 м (3H, C_{Ar}H), 7.50–7.64 м (2H, C_{Ar}H), 8.04 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 17.3 м. д. Найдено, %: С 63.97; Н 8.27; N 11.72. C₂₆H₃₉N₄O₃P. Вычислено, %: С 64.18; Н 8.08; N 11.51.

Диэтил-[(4-((3,5-диметиладамантан-1-ил)-амино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)(4-хлорфенил)метил]фосфонат (8в) получен аналогично. Выход 0.21 г (81%), масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.86 с (6H, C_{Ad}H₃), 1.03–1.47 м (16H, CH₃CH₂O + C_{Ad}H₂), 1.56 с (2H, C_{Ad}H₂), 2.09–2.26 м (2H, C_{Ad}H + NH), 3.94 с (2H, CCH₂N), 3.96–4.26 м (4H, CH₃CH₂O), 6.14 д (1H, CHP, ²J_{HP} = 22.0), 7.38 д (2H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.3), 7.52 д (2H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.3), 7.74 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 16.8 м. д. Найдено, %: С 59.70; Н 7.17; N 11.93. C₂₆H₃₈ClN₄O₃P. Вычислено, %: С 59.93; Н 7.35; N 10.75.

Диэтил-[4-((6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]фосфонат (9a) получен аналогично. Выход 0.18 г (86%), масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.20 т (6H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.74–2.02 м (4H, CH₂), 2.56–2.69 м (2H, CH₂), 2.70–2.82 м (2H, CH₂), 3.90–4.14 м (4H, CH₃CH₂O), 4.64 д (2H, CH₂P, ²J_{HP} = 13.1), 5.32 с (2H, CCH₂N), 6.84 т. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = ³J_{HF} = 9.2, ³J_{HH} = 2.4), 7.10 д. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HF} = 9.2, ³J_{HH} = 2.4), 7.19 д. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 8.9, ⁴J_{HF} = 4.3), 7.32 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –49.5 к (³J_{HF} = 9.2, ⁴J_{HF} = 4.3). Спектр ЯМР

³¹P (CDCl₃): δ_P 16.7 м. д. Найдено, %: С 57.35; Н 7.01; N 13.55. C₂₀H₂₆FN₄O₃P. Вычислено, %: С 57.14; Н 6.23; N 13.33.

Диэтил-[4-((6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)(фенил)метил]фосфонат (9б) получен аналогично. Выход 0.19 г (77%), т. пл. 177–178°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.00 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.09 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.74–2.02 м (4H, CH₂), 2.54–2.70 м (2H, CH₂), 2.70–2.86 м (2H, CH₂), 3.60–4.09 м (4H, CH₃CH₂O), 5.32 с (2H, CCH₂N), 6.02 д (1H, CH₂P, ²J_{HP} = 21.6), 6.83 т. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = ³J_{HF} = 9.5, ³J_{HH} = 2.4), 7.09 д. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HF} = 9.5, ³J_{HH} = 2.4), 7.19 д. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 8.9, ⁴J_{HF} = 4.3), 7.30–7.40 м (3H, C_{Ar}H), 7.40–7.50 м (2H, C_{Ar}H), 7.74 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –49.2 к (³J_{HF} = 9.5, ⁴J_{HF} = 4.3). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 16.7 м. д. Найдено, %: С 57.35; Н 7.01; N 13.55. C₂₆H₃₀FN₄O₃P. Вычислено, %: С 62.89; Н 6.09; N 11.28.

Диэтил-[(4-((6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)(4-хлорфенил)метил]фосфонат (9в) получен аналогично. Выход 0.21 г (79%), т. пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.00 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.1), 1.12 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.1), 1.72–2.02 м (4H, CH₂), 2.57–2.69 м (2H, CH₂), 2.70–2.83 м (2H, CH₂), 3.63–4.11 м (4H, CH₃CH₂O), 5.30 с (2H, CCH₂N), 5.96 д (1H, CH₂P, ²J_{HP} = 21.8), 6.82 т. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = ³J_{HF} = 9.1, ³J_{HH} = 2.4), 7.08 д. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HF} = 9.2, ³J_{HH} = 2.4), 7.11 д. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 8.9, ⁴J_{HF} = 4.2), 7.32 с (1H, NCH=), 7.27–7.42 м (4H, C_{Ar}H), 7.65 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –49.3 к (³J_{HF} = 9.2, ⁴J_{HF} = 4.3). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 16.4 м. д. Найдено, %: С 58.99; Н 5.73; N 10.32. C₂₆H₂₉ClFN₄O₃P. Вычислено, %: С 58.81; Н 5.51; N 10.55.

Диэтил-[[4-((2,8-диметил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-5(2H)-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил]фосфонат (10a) получен аналогично. Выход 0.18 г (83%), масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.22 т (6H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.5), 2.42 с (3H, CH₃C_{Ar}), 2.58 с (3H, CH₃N), 2.94–3.08 м (4H, CH₂CH₂), 3.94–4.10 м (4H, CH₃CH₂O), 4.12 с (2H, C_{cycle}CH₂N), 4.65 д (2H, CH₂P, ²J_{HP} = 12.8), 4.69 с (2H, C_{cycle}CH₂N), 6.95 д. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 8.3, ⁴J_{HH} = 1.2), 7.09 д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 8.3), 7.21 д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 1.2), 7.27 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 16.7 м. д. Найдено, %: С 58.24; Н 6.80; N 16.41. C₂₁H₃₀N₅O₃P. Вычислено, %: С 58.46; Н 7.01; N 16.23.

Диэтил-[4-({2,8-диметил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5(2H)-ил}метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)(фенил)метил]фосфонат (10б) получен аналогично. Выход 0.2 г (79%), т. пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.01 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.3), 1.09 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.3), 2.41 с (3H, CH₃C_{Ar}), 2.56 с (3H, CH₃N), 2.80–3.05 м (4H, CH₂CH₂), 3.68 с (2H, CCH₂N), 3.70–4.14 м (4H, CH₃CH₂O), 5.32 с (2H, CCH₂N), 5.98 д (1H, CHP, ²J_{HP} = 21.2), 6.94 д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 8.5), 7.12–7.22 м (2H, C_{Ar}H), 7.30–7.40 м (3H, C_{Ar}H), 7.40–7.52 м (2H, C_{Ar}H), 7.67 с (1H, NCH=). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 16.9 м. д. Найдено, %: C 64.11; H 6.97; N 13.65. C₂₇H₃₄N₅O₃P. Вычислено, %: C 63.89; H 6.75; N 13.80.

Диэтил-({4-[(9H-карбазол-9-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)фосфонат (11а) получен аналогично. Выход 0.17 г (85%), масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.02 т (6H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 3.71–3.97 м (4H, CH₃CH₂O), 4.42 д (2H, CH₂P, ³J_{HP} = 12.8), 5.42 с (2H, CCH₂N), 7.05–7.25 м (3H, C_{Ar}H + NCH=), 7.27–7.46 м (4H, C_{Ar}H), 7.98 д (2H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.6). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 16.8 м. д. Найдено, %: C 60.11; H 6.05; N 14.29. C₂₀H₂₃N₄O₃P. Вычислено, %: C 60.30; H 5.82; N 14.06.

Диэтил-{{4-[(9H-карбазол-9-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}(фенил)метил}фосфонат (11б) получен аналогично. Выход 0.19 г (80%), т. пл. 168–169°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.95 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.08 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 3.59–4.08 м (4H, CH₃CH₂O), 5.67 с (2H, CCH₂N), 6.02 д (1H, CHP, ²J_{HP} = 21.6), 7.19–7.66 м (11H, C_{Ar}H), 7.76 с (1H, NCH=), 8.12 д (2H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.6). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 16.9 м. д. Найдено, %: C 65.59; H 5.93; N 12.06. C₂₆H₂₇N₄O₃P. Вычислено, %: C 65.81; H 5.74; N 11.81.

Диэтил-{{4-[(9H-карбазол-9-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}(4-хлорфенил)метил}фосфонат (11в) получен аналогично. Выход 0.21 г (82%), т. пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.91 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.08 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{HH} = 7.0), 3.53–4.11 м (4H, CH₃CH₂O), 5.65 с (2H, CCH₂N), 5.94 д (1H, CHP, ²J_{HP} = 21.4), 7.15–7.58 м (10H, C_{Ar}H), 7.65 с (1H, NCH=), 8.11 д (2H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.6). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 16.3 м. д. Найдено, %: C 61.57; H 5.71; N 10.80. C₂₆H₂₆ClN₄O₃P. Вычислено, %: C 61.36; H 5.15; N 11.01.

Спектры ЯМР ¹H, ¹⁹F и ³¹P записывали на спектрометре Bruker DPX 200 при 200.13, 188.0 и

81.0 МГц соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках государственного задания (№ 0090-2017-0023).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glowacka I.E., Gulej R., Grzonkowski P., Andrei G., Schols D., Snoeck R., Piotrowska D.G. // *Molecules*. 2016. Vol. 21. N 11. P. 1420. doi 10.3390/molecules21111420
2. Glowacka I.E., Andrei G., Schols D., Snoeck R., Piotrowska D.G. // *Molecules*. 2015. Vol. 20. N 10. P. 18789. doi 10.3390/molecules201018789
3. Glowacka I.E., Balzarini J., Wroblewski A.E. // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 70. P. 703. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.057
4. Elayadi H., Smietana M., Pannecouque C., Leyssen P., Neyts J., Vasseu J.-J., Lazrek H.B. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. N 24. P. 7365. doi 10.1016/j.bmcl.2010.10.046
5. Бачурин С.О., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Габрельян А.В., Григорьев В.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. № 6. С. 1354; Bachurin S.O., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V., Gabrel'yan A.V., Grigor'ev V.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64. N 6. P. 1354. doi 10.1007/s11172-015-1017-0
6. Bandgar B.P., Adsul L.K., Chavan H.V., Jalde S.S., Shringare S.N., Shaikh R., Meshram R.J., Nacche G.R., Masand V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. N 18. P. 5839. doi 10.1016/j.bmcl.2012.07.080
7. Zhu D., Chen M., Li M., Luo B., Zhao Y., Huang P., Xue F., Rapposelli S., Pi R., Wen S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 68. N 10. P. 81. doi 10.1016/j.ejmech.2013.07.029
8. MacMillan K.S., Naidoo J., Liang J., Melito L., Williams N.S., Morlock L., Huntington P.J., Estill S.J., Longgood J., Becker G.L., McKnight S.L., Pieper A.A., De Brabander J.K., Ready J.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. N 5. P. 1428. doi 10.1021/ja108211m
9. Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Grigoriev V.V., Boltneva N.P., Kovaleva N.V., Lushchekina S.V., Shevtsov P.N., Neganova M.E., Redkozubova O.M., Bovina E.V., Gabrelyan A.V., Fisenko V.P., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu.,

- Echeverria V., Barreto G.E., Aliev G.* // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 45627. doi 10.1038/srep45627
10. *Yoon H.J., Kong S.-Y., Park M.-H., Cho Y., Kim S.-E., Shin J.-Y., Jung S., Lee J., Farhanullah, Kim, H.-J., Lee J.* // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 22. P. 7165. doi 10.1016/j.bmc.2013.08.066
11. *Peters O.M., Connor-Robson N., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Kukharsky M.S., Bachurin S.O., Ninkina N.N., Buchman V.L.* // J. Alzheimer's Dis. 2013. Vol. 33. N 4. P. 1041. doi 10.3233/JAD-2012-121732
12. *Sokolova N.V., Nenajdenko V.G., Sokolov V.B., Vinogradova D.V., Shevtsova E.F., Dubova L.G., Bachurin S.O.* // Beilstein J. Org. Chem. 2014. Vol. 10. P. 155. doi 10.3762/bjoc.10.13
13. *Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Бачурин С.О.* // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 9. С. 1454; *Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Bachurin S.O.* // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 9. P. 1694. doi 10.1134/S1070363214090084
14. *Doody R.S., Tariot P.N., Pfeiffer E., Olin J.T., Graham S.M.* // Alzheimer's Dement. 2007. Vol. 3. N 1. P. 7. doi 10.1016/j.jalz.2006.10.004
15. *Blaszczuk R., Gajda T.* // Synth. Comm. 2008. Vol. 38. N 7. P. 1110. doi 10.1080/00397910701863483
16. *Sae-Lim C., Sandman D.J., Foxman B.M., Sukwatanasinitt M.* // J. Macromol. Sci. (A). 2006. Vol. 43. N 12. P. 1929. doi 10.1080/10601320600996114
17. *Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2018. № 8. С. 1401; *Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V.* // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. N 8. P. 1401. doi 10.1007/s11172-018-2231-3
18. *Walser A., Flynn T., Mason C., Crowley H., Maresca C., Yaremko B., O'Donnell M.* // J. Med. Chem. 1991. Vol. 34. N 3. P. 1209. doi 10.1021/jm00107a048
19. *Schiefer I.T., Van de Vrede L., Fa M., Arancio O.G., Thatcher R.J.* // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 7. P. 3076. doi 10.1021/jm201504s
20. *Kolli S.K., Prasad B., Babu P.V., Ashfaq M.A., Ehtesham N.Z., Raju R.R., Pal M.* // Org. Biomol. Chem. 2014. Vol. 12. N 32. P. 6080. doi 10.1039/c4ob00686k

α -Azidoalkylphosphonate in 1,3-Dipolar Cycloaddition with Propargyl-Containing Pharmacophores

V. B. Sokolov*, A. Yu. Aksinenko, T. A. Epishina, and T. V. Goreva

*Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences,
Severnyi Proyezd 1, Chernogolovka, 142432 Russia*

**e-mail: alaks@ipac.ac.ru*

Received September 13, 2018

Revised September 15, 2018

Accepted September 23

Copper-catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reactions of α -azidoalkylphosphonates with propargyl-containing pharmacophores such as phenothiazine, tetrahydro- γ -carboline, tetrahydrocarbazole, carbazole and 3,5-dimethyl-1-aminoadamantanes led to the formation of the corresponding 1, 4-substituted 1,2,3-triazoles and make it possible to introduce a diethoxyphosphorylalkyl fragment into the molecules of potential neuroprotectors using a triazole-containing spacer.

Keywords: α -azidoalkylphosphonates, phenothiazine, carbazole, tetrahydrocarbazole, tetrahydro- γ -carboline, 1,3-dipolar cycloaddition