

# СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-МЕТОКСИ-3-МЕТИЛКАРБАЗОЛА – АЛКАЛОИДА МУРАЙЯФОЛИНА-А

© 2021г. Е. В. Королева<sup>а, \*</sup>, Ж. В. Игнатович<sup>а</sup>, А. Л. Ермолинская<sup>а</sup>,  
Ю. В. Синютнич<sup>а</sup>, Тран К. Тоан<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси  
Беларусь, 220141 Минск, ул. Ф. Скорины, 36  
\*e-mail: evk@ichnm.by

<sup>б</sup> Институт химии природных соединений Вьетнамской академии наук и технологий,  
Вьетнам, 010000 Ханой, Hoang Quoc Viet St., 18

Поступила в редакцию 25.06.2021 г.

После доработки 17.07.2021 г.

Принята к публикации 19.07.2021 г.

Представлены результаты исследования по синтезу новых производных алкалоида Мурайяфолина – потенциальных ингибиторов опухолевых процессов, в структуре которых сочетаются два фармакофора – 2-аминопиримидин и мурайяфолин. Ключевые интермедиаты синтеза – пиримидинзамещенные амиды хлорметилфенилкарбоновой кислоты **5–7** – получают ацилированием 2-ариламинопириимидина 4-хлорметилбензоилхлоридом. Последующим алкилированием 1-метокси-3-метилкарбазола **1** пиримидинзамещенным амидом хлорметилфенилкарбоновой кислоты в присутствии метилата натрия получены новые производные мурайяфолина с выходами 60-80%. В результате побочно протекающей нуклеофильной реакции с метилатом натрия ключевые интермедиаты частично превращаются в метиловые эфиры.

**Ключевые слова:** мурайяфолин, производные пиримидина, карбазола, синтез, ингибиторы ферментов

**DOI:** 10.31857/S0514749221110094

## ВВЕДЕНИЕ

Успехи последних десятилетий в лечении онкологических заболеваний связаны с созданием ингибиторов ферментов, катализирующих опухолевые процессы – низкомолекулярных органических соединений (small molecule) направленного патогенетического действия [1].

Практика терапии онкологических заболеваний показала, что лекарственные препараты с воздействием на более, чем одно звено мишени цепи опухолевого процесса могут обеспечить большую эффективность лечения, чем моноцелевые лекарства, поэтому вырос интерес к созданию противоопухолевых препаратов с мультикиназным профилем активности MTDD (*multitarget drug discovery*) [1, 2].

Стратегией направленного органического синтеза соединений с необходимым профилем терапевтического действия является конструирование химерных молекул, дизайн которых заключается в комбинировании фармакофорных фрагментов соединений с разными видами фармакологической активности.

Пиримидиновый гетероцикл является ключевым фармакофорным фрагментом фармацевтических препаратов различного терапевтического назначения, таких как иматиниб, нилотиниб, веронал, сульфадiazин, фторурацил, розувастатин. Способность соединений пиримидинового ряда блокировать процесс канцерогенеза путем ингибирования протеинкиназ обусловила постоянный интерес к развитию методов синтеза соединений

данного класса и определяет практическую важность этого направления исследований [3].

Ингибиторы протеасом благодаря проапоптотическому действию на раковые клетки являются перспективными противоопухолевыми агентами, – некоторые ингибиторы 26S-протеасомы прошли успешные клинические испытания на животных [4]. Метанольный экстракт листьев *Murraya koenigii* является природным источником ингибиторов протеасом, селективно действующих на опухолевые клетки и повышающих их чувствительность к химиотерапевтическим агентам. Основным компонентом экстракта из *Murraya koenigii*, а также из корней *Glycosmis stenocarpa* является карбазольный алкалоид 1-метокси-3-метилкарбазол **1**, названный Мурайяфолином-А [5].

В статье представлены результаты исследований по синтезу новых производных карбазольного алкалоида Мурайяфолина **1**, потенциальных противоопухолевых соединений, в структуре которых сочетаются два фармакофора – 2-аминопиримидин и мурайяфолин.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные 2-ариламинопиримидины **2–4** получали из нитроанилинов по ранее разработанным нами методикам [6]. Алкалоид Мурайяфолин был выделен учеными Института химии природных соединений Вьетнамской академии наук и технологий из корней *Glycosmis stenocarpa* [7].

Ацилированием аминопиримидинов **2–4** 4-хлорметилбензоилхлоридом в тетрагидрофуране в присутствии 1.3 экв  $K_3PO_4$  были получены с выходами 90–95% ключевые интермедиаты – пиримидинзамещенные амиды хлорметилфенилкарбоновой кислоты **5–7**. Для последующего алкилирования мурайяфолина было опробовано несколько методик, однако, *N*-пиримидинзамещенные карбазолы **8–10** удалось получить алкилированием 1-метокси-3-метилкарбазола **1** бензамидами **5–7** в диметилсульфоксиде в присутствии метилата натрия (схема 1). Однако, в этих условиях алкилирующий агент **5–7** подвергался нуклеофильной реакции с метилатом натрия с образованием эфира **11–13**, затрудняющего выделение целевого продукта, причем выход побочно образующегося эфира мог достигать более 30%. Для достижения

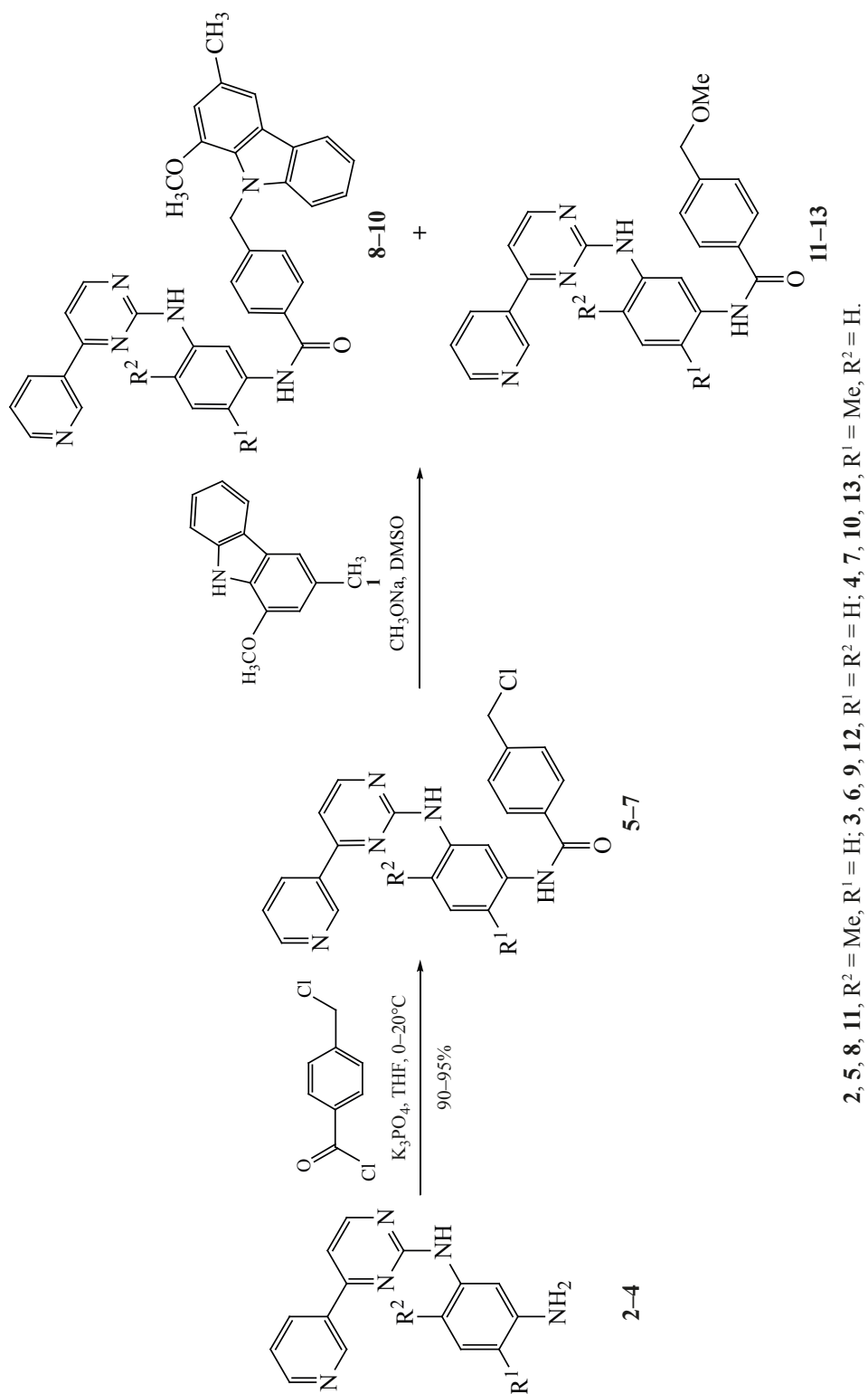
препаративного выхода соединений **8–10** применяли тщательный ТСХ мониторинг реакционной смеси.

Строение синтезированных бензамидов **5–7** и целевых соединений **8–10** подтверждено совокупностью данных физико-химического анализа. Так, в ИК спектрах амидов **5–7** в сравнении с исходными аминами **2–4** присутствуют полосы валентных колебаний амидной группы C=O в области 1670–1680  $cm^{-1}$  и полосы деформационных колебаний связанной с ней группы NH при 1589–1592  $cm^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **5–7** имеются сигналы атомов водорода группы HN-C=O при 9.96–10.20 м.д., а также двухпротонный синглет группы  $CH_2$  бензильного фрагмента при  $\delta$  4.78–4.85 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}C$  соединений **5–7** сигнал в области 164.69–164.80 м.д., отсутствующий в депт-спектре, подтверждает наличие карбонильной группы амидного фрагмента. Сигналы метиленового фрагмента соединений **5–7** находятся в области 45–46 м.д. и дифференцируются депт-спектром.

Спектры ЯМР побочно образующихся в реакции эфиров **11–13** и соединений **5–7** очень схожи и отличаются только наличием дополнительного синглета протонов  $H^{OMe}$  при 3.3–3.4 м.д. в спектре ЯМР  $^1H$  и сигнала  $C^{OMe}$  при 56–58 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}C$  в эфирах **11–13**. Также существенно отличаются по величине химический сдвиг  $H^{CH_2}$  в спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **11–13** и **5–7** (4.50 и 4.8 м.д., соответственно) и  $C^{CH_2}$  в спектрах ЯМР  $^{13}C$  соединений **11–13** и **5–7** (72–75 и 45–46 м.д., соответственно). В экспериментальной части приведены спектральные характеристики эфира **12**, который для идентификации был выделен из реакционной смеси.

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **8–10** имеется синглет протонов метоксигруппы в области  $\delta$  3.89–3.90 м.д., а также один (соединение **9**) или два (соединения **8**, **10**) синглета протонов метильных групп в области  $\delta$  2.10–2.52 м.д. Атомы водорода арильного, пиримидинового, пиридинового и карбазольного циклов дают сигналы в области  $\delta$  6.8–10.5 м.д. Протоны группы  $CH_2$  бензильного фрагмента проявляются при  $\delta$  5.85–5.95 м.д. Атомы водорода аминогрупп проявляются в виде уширенных синглетов при  $\delta$  9.40–10.10 м.д. и от-

Схема 1



личаются от других сигналов пониженной величины интегральной интенсивности, обусловленной дейтерообменом.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  амидов **8–10** сигналы метиленовых фрагментов находятся в области 47.0–48.0 м.д., метокси заместителя – в области 55.0–57.0 м.д. и дифференцируются депт-спектром. В области 18.0–21.0 м.д. находятся сигналы атомов С метильных заместителей, а в области 105–170 м.д. – сигналы атомов углерода ароматических циклов и карбонильной группы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Chromatofolios AL TLC, 20×20 см Silica gel 60 F<sub>254</sub>, элюент хлороформ–метанол 9:1, проявление УФ светом. Препаративная тонкослойная хроматография применялась для выделения целевых соединений **8–10** и осуществлялась на стеклянных пластинах 20×20 см с окисью алюминия, элюент хлороформ–метанол 9:1. Температуру плавления измеряли на блоке Кофлера с электронным термометром Hanna HI 93530. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе «Vario Micro». Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в DMSO-*d*<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>, рабочая частота 500 МГц для  $^1\text{H}$  и 125 МГц для  $^{13}\text{C}$ . Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц), значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (м.д.) по шкале  $\delta$  от ТМС (0 м.д.), DMSO (2.50 м.д.), CDCl<sub>3</sub> (7.26 м.д.) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и от DMSO (39.43 м.д.) CDCl<sub>3</sub> (77.76 м.д.) – в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Запись масс-спектров соединений производилась на приборах Accela-LCQ Fleet (в режиме ионизации АРСІ или ESI) и Hewlett-Packard HP 6850/5973. ИК спектры получены на ИК Фурье-спектрометре фирмы «Bruker Tensor 27» (в таблетках KBr) в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>.

Амины **1–3** получены по методикам, описанным нами в работе [6].

Мурайяфолин был выделен из корней *Glycosmis stenocarpa* экстракцией метанолом. Из упаренного метанольного экстракта делали гексановую вытяжку, которую подвергали колоночной хрома-

тографии на силикагеле, используя смесь *n*-гексан–этилацетат [10:1, (v/v)] в качестве элюента. Фракции элюата, содержащие мурайяфолин, дополнительно очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии. Мурайяфолин кристаллизовали из смеси *n*-гексан–этилацетат [100:1, (v/v)], получая путем двухкратной кристаллизации бесцветные кристаллы, которые хранили при 4°C. Подробный протокол выделения мурайяфолина описан в работе [7].

**1-Метокси-3-метилкарбазол, Мурайяфолин (1).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.59 с (3H, Me), 4.03 с (3H, OMe), 6.79 с (1H, HC<sup>2</sup>), 7.27 д.д (1H, *J* 14.4, 5.1 Гц), 7.45 д.д (1H, *J* 14.4, 8.0 Гц), 7.46 с (1H), 7.54 с (1H, HC<sup>4</sup>), 8.07 д (1H, *J* 7.8 Гц), 8.21 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.64 (Me), 56.16 (OMe), 108.38 (CH), 111.61 (CH), 113.23 (CH), 119.85 (CH), 121.15 (CH), 124.23, 125.03, 126.19 (CH), 128.69, 130.15, 140.16, 146.03.

**Общая методика получения соединений 5–7.** в 25 мл сухого ТГФ перемешивали 0.014 моль амина **1–3**, 7.5 г (0.035 моль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> при охлаждении до 0–5°C в течение 20 мин. Затем медленно прикапывали 2.6 г (0.014 моль) 4-(хлорметил)бензоил хлорида в 10 мл сухого ТГФ и перемешивали 1 ч при охлаждении и 12–16 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали льдом и прибавляли по каплям 60 мл H<sub>2</sub>O. Образовавшийся осадок бензамида **5–7** отфильтровывали, промывали 1 раз водой, высушивали в сушильном шкафу при температуре 100°C. Выход 90–95%.

**4-(Хлорметил)-N-({4-метил}-[3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид (5).** Выход 95%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. > 200°C (с разл). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3433, 3330, 1670, 1592. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.16 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.78 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.14 д (1H, *J* 8.2 Гц), 7.37 д (1H, *J* 5.2 Гц), 7.43 м (2H), 7.52 д (2H, *J* 8.1 Гц), 7.89 д (2H, *J* 8.1 Гц), 8.03 с (1H), 8.41 д (1H, *J* 7.0 Гц), 8.45 (1H, *J* 5.1 Гц), 8.62 к (1H, *J* 1.3 Гц), 8.95 с (1H), 9.21 д (1H, NH, *J* 1.5 Гц), 10.20 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 17.44 (CH<sub>3</sub>), 45.21 (CH<sub>2</sub>), 107.30 (CH), 116.49 (CH), 116.95 (CH), 123.55 (CH), 127.46 (CH), 127.78 (CH), 128.53 (CH), 129.82 (CH), 131.96,

134.19 (CH), 134.69, 136.85, 137.58, 140.69, 147.96 (CH), 151.15(CH), 159.24(CH), 160.93, 161.36, 164.69 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 429.1  $[M]^+$ . Найдено, %: С 67.13; Н 4.67; Cl 8.45; N 16.59.  $C_{24}H_{20}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 67.05; Н 4.69; Cl 8.25; N 16.29.

**4-(Хлорметил)-*N*-(3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид (6).** Выход 90%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. > 210°C (с разл). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3430, 3350, 1676, 1590. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.85 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32–7.26 м (2H), 7.51–7.48 м (2H), 7.55 д.д (1H,  $J$  7.9, 4.8 Гц), 7.59 д (2H,  $J$  8.2 Гц), 7.98 д (2H,  $J$  8.2 Гц), 8.45 с (1H), 8.60 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 8.62 д.т (1H,  $J$  8.1, 1.9 Гц), 8.71 д.д (1H,  $J$  4.7, 1.6 Гц), 9.37 д (1H,  $J$  1.9 Гц), 9.80 с (1H), 10.28 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 45.22 ( $\text{CH}_2$ ), 107.93 (CH), 111.41 (CH), 114.07 (CH), 114.77 (CH), 123.63 (CH), 126.8, 127.84 (CH), 128.22 (CH), 131.93 (CH), 134.42, 134.71 (CH), 138.98, 140.38, 140.71, 148.05 (CH), 151.26 (CH), 159.14 (CH), 159.99, 161.36, 164.79 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 415.1  $[M]^+$ . Найдено, %: С 66.43; Н 4.36; Cl 8.52; N 16.84.  $C_{23}H_{18}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 66.43; Н 4.36; Cl 8.52; N 16.84.

**4-(Хлорметил)-*N*-(2-метил-5-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид (7).** Выход 95%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. > 190°C (с разл). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3455, 3360, 1679, 1589. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.20 с (3H, Me), 4.85 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21 д (1H,  $J$  8.4 Гц), 7.49 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 7.53 д.д (1H,  $J$  7.7, 4.8 Гц), 7.61–7.58 м (3H), 7.98 уш.с (1H), 8.02 д (2H,  $J$  8.2 Гц), 8.55 уш.д (1H,  $J$  8.0 Гц), 8.59 д (1H,  $J$  4.1 Гц), 8.71 д.д (1H,  $J$  4.7, 1.8 Гц), 9.36 д (1H, NH,  $J$  1.5 Гц), 9.77 с (1H), 9.96 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.20 ( $\text{CH}_3$ ), 45.38 ( $\text{CH}_2$ ), 107.91 (CH), 116.95 (CH), 117.32 (CH), 123.78 (CH), 126.67, 127.94 (CH), 128.76 (CH), 130.01 (CH), 132.11, 134.42 (CH), 136.14, 138.39, 140.91, 148.15 (CH), 151.44 (CH), 159.31 (CH), 160.12, 161.45, 164.80. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 429.1  $[M]^+$ . Найдено, %: С 67.13; Н 4.67; Cl 8.45; N 16.59.  $C_{24}H_{20}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 67.05; Н 4.69; Cl 8.25; N 16.29.

**Общая методика получения бензамидов 8–10.** К смеси растворенных в 30 мл сухого ДМСО

мурайяфолина **1** (0.5 г, 0.002 моль) и бензамида **5–7**, (0.002 моль) при перемешивании при 60°C в течение 70–80 ч порциями прибавляли заранее приготовленный раствор  $\text{CH}_3\text{ONa}$  в метаноле. Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C, контролируя образование продукта реакции методом ТСХ. По окончании реакции, смесь выливали в 50 мл воды и выдерживали при перемешивании 1 час. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из смеси  $\text{CHCl}_3$ –MeOH.

**4-[(1-Метокси-3-метил-9*H*-карбазол-9-ил)-метил]-*N*-{4-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]аминофенил}бензамид (8).** Выход 1.4 г (82%), бежевые кристаллы с розовым оттенком, т.пл. 182°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3420–2918, 1582, 1504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.28 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.86 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74 с (1H), 7.04 с (1H), 7.12 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 7.15–7.23 м (5H), 7.28 с (1H), 7.35 д.д (2H,  $J$  7.8, 2.9 Гц), 7.53 с (1H), 7.69 д (2H,  $J$  8.1 Гц), 7.95 с (1H), 8.04 д (1H,  $J$  7.8 Гц), 8.42–8.45 м (2H), 8.48 с (1H), 8.63 д (1H,  $J$  3.5 Гц), 9.19 д (1H,  $J$  1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.33 ( $\text{CH}_3$ ), 21.40 ( $\text{CH}_3$ ), 48.11 ( $\text{CH}_2$ ), 55.37 ( $\text{OCH}_3$ ), 107.98 (CH), 108.79, 108.86 (CH), 112.5 (CH), 113.0 (CH), 115.12(CH), 118.86 (CH), 120.05 (CH), 122.87, 123.43 (CH), 123.947, 124.65, 125.38 (CH), 126.27 (CH), 127.00 (CH), 127.09, 129.26, 130.41 (CH), 132.34, 133.47 (CH), 134.65 (CH), 136.23, 137.40, 140.68, 143.07, 146.27, 148.10 (CH), 151.0 7(CH), 158.64 (CH), 160.22, 162.36, 165.14. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 604.3  $[M]^+$ . Найдено, %: С 75.78; Н 5.31; N 13.79.  $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 75.48; Н 5.33; N 13.90.

**4-[(1-Метокси-3-метил-9*H*-карбазол-9-ил)-метил]-*N*-{3-[4-(пиридин-3-ил)-пиримидин-2-ил]аминофенил}бензамид (9).** Выход 1.1 г (70%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 145°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3418–2919, 1639, 1611, 1480. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.47 с (3H, Me), 3.90 с (3H, OMe), 5.95 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.92 с (1H), 7.19 т (1H,  $J$  7.4 Гц), 7.27–7.23 м (3H), 7.41 т (1H,  $J$  7.8 Гц), 7.47 м (1H), 7.53 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 7.59–7.55 м (3H), 7.83 д (2H,  $J$  8.3 Гц), 8.12 д (1H,  $J$  7.8 Гц), 8.33 с (1H), 8.41 уш.с (1H), 8.61 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 8.63 д.т (1H,  $J$  7.8, 1.7 Гц), 8.72 д.д (1H,  $J$  4.8, 1.4 Гц), 9.38 д (1H,

$J$  1.7 Гц), 9.78 с (1H), 10.15 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.08 (Me), 47.43 (CH<sub>2</sub>), 55.50 (OCH<sub>3</sub>), 107.88 (CH), 109.26 (CH), 109.545 (CH), 111.32 (CH), 112.38 (CH), 113.88 (CH), 114.62 (CH), 118.81 (CH), 119.98 (CH), 122.26, 123.62 (CH), 124.01, 125.41 (CH), 126.05 (CH), 127.17 (CH), 127.62 (CH), 128.16, 128.89, 131.91, 133.75, 134.40 (CH), 139.03, 140.39, 142.55, 146.05, 148.01 (CH), 151.23 (CH), 159.11 (CH), 159.96, 161.33, 165.09. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 590.2 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 75.30, Н 5.14, N 14.09. C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.24, Н 5.12, N 14.23.

**4-[(1-Метокси-3-метил-9H-карбазол-9-ил)-метил]-N-{2-метил-5-[4-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]аминофенил}бензамид (10).** Выход 0.9 г (60%), желто-бежевые кристаллы, т.пл. 163°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3476–2918, 1644, 1582, 1482. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.89 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.92 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 с (1H), 7.18–7.16 м (2H), 7.20 д (2H,  $J$  5.2 Гц), 7.38 т.д (1H,  $J$  8.0, 0.8 Гц), 7.47 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 7.49 д.д (1H,  $J$  7.8, 4.8 Гц), 7.57–7.54 м (3H), 7.85 д (2H,  $J$  8.1 Гц), 7.91 д (1H,  $J$  1.5 Гц), 8.08 д (1H,  $J$  7.7 Гц), 8.52 д.т (1H,  $J$  8.0, 2.0 Гц), 8.56 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 8.67 д.д (1H,  $J$  4.7, 1.6 Гц), 9.32 д (1H,  $J$  1.8 Гц), 9.72 с (1H), 9.77 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.13 (CH<sub>3</sub>), 21.24 (CH<sub>3</sub>), 47.58 (CH<sub>2</sub>), 55.66 (OCH<sub>3</sub>), 107.85 (CH), 109.41 (CH), 109.69 (CH), 112.54 (CH), 112.80 (CH), 117.12 (CH), 118.97 (CH), 120.14 (CH), 122.41, 123.75, 124.16 (CH), 125.58, 126.27 (CH), 126.53, 127.33 (CH), 127.73, 129.05 (CH), 129.92 (CH), 132.09, 133.34 (CH), 134.69, 136.18, 138.32, 140.47, 142.77, 146.21, 148.12 (CH), 151.40 (CH), 159.28 (CH), 160.09, 161.43, 164.94. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 604.5 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 75.60; Н 5.32; N 13.89. C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.48; Н 5.33; N 13.90.

**4-(Метоксиметил)-N-{3-[4-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]амино}фенил}бензамид (12).** Выход 20%, бежевые кристаллы, т.пл. > 190°C (с разл). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.34 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.30–7.28 м (2H), 7.46–7.49 м (2H), 7.51 д (1H,  $J$  4.1 Гц), 7.56 д.д (2H,  $J$  7.6, 4.1 Гц), 7.98 д (2H,  $J$  8.1 Гц), 8.45 с (1H), 8.61 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 8.63 д.т (1H,  $J$  8.0, 1.0 Гц), 8.72 д.д (1H,  $J$  4.5, 1.2 Гц), 9.38 д (1H,  $J$  1.7 Гц), 9.79

с (1H), с 10.24 (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 57.46 (OCH<sub>3</sub>), 72.81 (CH<sub>2</sub>), 107.91 (CH), 111.54 (CH), 114.09 (CH), 114.69 (CH), 123.62 (CH), 126.87, 127.61 (CH), 128.17 (CH), 131.92, 133.84 (CH), 134.41 (CH), 139.03, 140.33, 141.71, 148.04 (CH), 151.25 (CH), 159.13 (CH), 159.98, 161.35, 164.96 (C=O). Найдено, %: С 70.43; Н 5.16; 8.52; N 16.94. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.06; Н 5.14; N 17.02.

## ВЫВОДЫ

Алкилированием 1-метокси-3-метилкарбазола **1** пиримидинзамещенными амидами хлорметилфенилкарбоновой кислоты **5–7** в присутствии метилата натрия получены новые производные мурайяфолина **8–10**, потенциальные противоопухолевые соединения, в структуре которых сочетаются два фармакофора – 2-аминопиримидин и мурайяфолин. Ключевые интермедиаты синтеза – амиды **5–7** – получали ацилированием 2-ариламиноаминопиримидинов 4-хлорметилбензоилхлоридом. В результате побочно протекающей нуклеофильной реакции с метилатом натрия ключевые интермедиаты **5–7** частично превращались в метиловые эфиры **11–13**.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Своей успешной судьбой в органической химии Е. В. Королева (доктор химических наук, главный научный сотрудник Института химии новых материалов НАН Беларуси) обязана своему учителю, профессору химического факультета Ленинградского (Санкт-Петербургского) университета Б. В. Иоффе, столетие со дня его рождения отмечается в этом году.

Б. В. Иоффе является для меня примером преданного и высокопрофессионального служения науке и делу воспитания будущих поколений ученых.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X20B-001.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Королева Елена Вадимовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0300-8011>

Игнатович Жанна Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0259-4140>

Ермолинская Анастасия Леонидовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7228-1900>

Синютюч Юлия Вячеславовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0259-4140>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Королева Е.В., Игнатович Ж.И., Синютюч Ю.В., Гусак К.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 159–196. [Koroleva E.V., Ignatovich Zh.I., Sinyutich Yu.V., Gusak K.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 139–177.] doi 10.1134/S1070428016020019
2. Morphy R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1413–1437. doi 10.1021/jm901132v
3. Королева Е.В., Гусак К.Н., Игнатович Ж.И. *Усп. хим.* **2010**, *79*, 720–746. [Koroleva E.V., Gusak K.N., Ignatovich Zh.V. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 655–681.] doi 10.1070/RC2010v079n08ABEH004116
4. Shah S.A., Potter M.W., McDade T.P., Ricciardi R., Perugini R.A., Elliott P.J., Adams J., Callery M.P. *J. Cell. Biochem.* **2001**, *82*, 110–122. doi 10.1002/jcb.1150
5. Cuong N.M., Hung T.Q., Van Sung T., Taylor W.C. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1175–1178. doi 10.1248/cpb.52.1175
6. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Синютюч Ю.В., Барановский А.В., Махнач С.А. *Изв. НАН Беларуси. сер. хим. наук.* **2013**, 79–84. [Koroleva E.V., Ignatovich Zh.I., Ermolinskaya A.L., Sinyutich Yu.V., Baranovskii A.V., Makhnach S.A. *Izvestiya NAN Belarusi. Ser. Khim. Nauk.* **2013**, 79–84.]
7. Quoc Toan, Tran. *Vietnam J. Sci. Technol.* **2016**, *54*, 530–536. doi 10.15625/2525-2518/54/2C/11884

# Synthesis of New Derivatives of 1-Methoxy-3-methylcarbazole – Murayafolin-A Alkaloid

E. V. Koroleva<sup>a, \*</sup>, Zh. V. Ignatovich<sup>a</sup>, A. L. Ermolinskaya<sup>a</sup>,  
Yu. V. Sinyutich<sup>a</sup>, and Quoc Toan Tran<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Chemistry of New Materials, NAS of Belarus, ul. F. Skoriny, 36, Minsk, 220141 Belarus*

*\*e-mail: evk@ichnm.basnet.by*

<sup>b</sup> *Institute of Natural Products Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology,  
18 Hoang Quoc Viet St., 010000 Ha Noi, Vietnam*

Received June 25, 2021; revised July 17, 2021; accepted July 19, 2021

The paper presents the results of a study on the synthesis of new derivatives of the alkaloid Murajafoline, potential inhibitors of tumor processes, in the structure of which two pharmacophores, 2-aminopyrimidine and murayafoline, are combined. Key synthesis intermediates – pyrimidine-substituted chloromethylphenylcarboxylic acid amides **5–7** – are obtained by acylation of 2-arylaminoaminopyrimidine with 4-chloromethylbenzoyl chloride. Subsequent alkylation of 1-methoxy-3-methylcarbazole **1** with pyrimidine substituted chloromethylphenylcarboxylic acid amide in the presence of sodium methoxide gave new murayafoline derivatives in 60–80% yields. As a result of a side nucleophilic reaction with sodium methoxide, the key intermediates are partially converted into methyl esters.

**Keywords:** murayafolin, pyrimidine derivatives, carbazole, synthesis, enzyme inhibitors