

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



СКОПЦОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ
НА ОСНОВЕ ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-1,2-ДИОНОВ**

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Шихалиев Хидмет Сафарович

Воронеж – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Подходы к формированию пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолиновой системы	11
1.1.1 Природные представители пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолинов и их трансформации	11
1.1.2 Получение пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолинов через формирование гидропиридинового цикла.....	13
1.1.3 Получение пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолинов через формирование пиррольного цикла.....	20
1.2 Синтетические возможности пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолинов и их производных .	24
1.2.1 Реакции с участием бензольного цикла пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолина.....	25
1.2.2 Функционализация гидропиридинового цикла пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолина	32
1.2.3 Функционализация пиррольного цикла пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолина.....	38
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	43
2.1 Получение исходных пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-1,2-дионов	44
2.2 Реакции пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-1,2-дионов с участием β -карбонильной группы	46
2.2.1 Реакции пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-1,2-дионов с <i>N</i> -нуклеофилами	47
2.2.1.1 Взаимодействие тиосемикарбазонов с α -бromoацетофенонами.....	51
2.2.1.2 Взаимодействие тиосемикарбазонов с ДМАД.....	57
2.2.2 Реакции пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-1,2-дионов с <i>C</i> -нуклеофилами	62
2.2.3 Оксоилиденовые производные в синтезе новых линейно связанных систем	75
2.2.3.1 Трехкомпонентные реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-2-онов с образованием 1-пирролилпирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-2-онов	76
2.2.3.2 Реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-2-онов с 1,3-диметилмочевинной с образованием 1-имидазолилпирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-2-онов.....	89
2.3 Реакции пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-1,2-дионов с участием бензольного цикла	92

2.3.1	Взаимодействие пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-1,2-диона с хлорсульфоновой кислотой	93
2.3.1.1	Реакции пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-8-сульфонил хлоридов с первичными и вторичными аминами	96
2.3.1.2	Взаимодействие пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-8-сульфонил хлоридов с аммиаком.....	103
2.3.1.3	Взаимодействие пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-8-сульфонил хлоридов с гидразингидратом и дальнейшая функционализация полученных соединений	105
2.4	Функционализация пирроло[3,2,1- <i>ij</i>]хинолин-1,2-дионов с участием β -карбонильной группы и бензольного цикла.....	110
2.5	Направления практического применения полученных соединений.....	116
2.5.1	Результаты исследования антикоагулянтной активности в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa	116
2.5.2	Результаты исследования противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2.....	120
2.5.3	Результаты исследования влияния органических добавок на стабильность раствора, скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий ..	126
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ		132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Непрекращающийся поиск новых подходов к синтезу высокоэффективных и безопасных лекарственных средств является одним из основных направлений развития современной органической химии. В настоящее время среди стратегий создания фармацевтически значимых молекул особенно выделяется концепция гибридных молекул, основанная на интегрировании различных фармакофорных фрагментов в структуру одной молекулы. Данный подход может стать инструментом в разработке и синтезе новых гетероциклических структур, обладающих высокой активностью и сниженной вероятностью проявления побочных эффектов, а также способных воздействовать на несколько целевых биологических мишеней.

В этом отношении особый интерес представляет такая трициклическая азотсодержащая система, как пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин, представленная в структурах веществ природного происхождения, обладающих биологическим действием, а также выступающих в качестве блок-синтонов для получения соединений с измененным профилем активности.

В последнее время в этом аспекте внимание химиков-синтетиков привлекает такое дикарбонильное производное пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина, как пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, являющийся удобной гетерофункциональной матрицей, среди функциональных производных которой уже обнаружены соединения с противотромбозным и противолейкозным действием. Несмотря на возрастающий интерес к данным структурам, многие аспекты, связанные с разработкой методов синтеза новых фармакологически ориентированных гибридных молекул на их основе остается актуальной задачей.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского госуниверситета в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2025-2027 годы, проект № FZGU-2025-0001.

Целью настоящего исследования является разработка доступных методов направленного синтеза новых линейно связанных, в том числе связанных через линкер, гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, изучение свойств, строения и возможности практического применения получаемых соединений.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Обосновать выбор известных фармакофорных фрагментов для конструирования гибридных соединений на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов.
2. Разработать доступные методики для проведения реакций пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с рядом *N*- и *C*-нуклеофилов, предложить пути дальнейшей функционализации полученных соединений.
3. Изучить селективность реакции сульфохлорирования пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и исследовать полученные 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлориды в реакциях с *N*-нуклеофилами.
4. Предложить вероятные схемы образования исследуемых веществ. Изучить свойства и установить строение полученных гетероциклических систем с использованием физико-химических методов анализа.
5. Установить направления практического применения синтезированных соединений и исследовать их в качестве антикоагулянтов крови, противовирусных препаратов и органических добавок для процесса химического никелирования.

Научная новизна.

1. На основе комплекса экспериментальных данных рационализированы методы функционализации β -карбонильной группы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в реакциях с *N*- и *C*-нуклеофилами.
2. Взаимодействием тиосемикарбазонов с α -бromoацетофенонами или диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты были получены новые 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны и метил 2-(2-(2-(2-оксо-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-

илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-илиден)ацетаты. Установлено пространственное строение полученных соединений с использованием, в том числе, метода рентгеноструктурного анализа.

3. Разработан эффективный трехкомпонентный одnoreакторный метод синтеза 1-(*N*-*R*-5-метил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. Предложена вероятная схема взаимодействия 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с *N*-*R*¹-3-оксобутанамидами и аминами.

4. Установлено, что взаимодействие 4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дио́на с хлорсульфоновой кислотой приводит к образованию 4,4,6-триметил-1,2-диоксо-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида и 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида.

5. Изучено взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с первичными и вторичными аминами. Установлены особенности реакций 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с водным раствором аммиака и гидразингидратом. Исследованы нуклеофильные свойства полученного 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразида в реакциях с карбонильными соединениями.

6. Впервые обнаружена противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2 ряда функциональных производных, полученных на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дио́нов; показана ингибирующая активность в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa; а также выявлено стабилизирующее и ускоряющее действие ряда синтезированных веществ в процессах химического никелирования.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработаны препаративно доступные способы модификации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дио́нов с участием β-карбонильной группы и бензольного цикла с получением новых линейно связанных, в том числе связанных через линкер, гибридных молекул. Предложены способы построения тиазольной, пиррольной и имидазолоновой гетероциклических систем, связанных с каркасом пирроло[3,2,1-

ij]хинолина. Найден подход к получению новых сульфонамидных производных. Показаны пути вторичной функционализации получаемых структур, открывающие широкие возможности для синтеза новых гетероциклических ансамблей. В ходе первичного скрининга *in vitro* обнаружены соединения, способные проявлять антикоагулянтные свойства, за счет ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa, а также соединения, обладающие противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Выявлены мультитаргетные структуры, обладающие дуальной активностью. Установлено влияние ряда синтезированных соединений на стабильность растворов химического никелирования, а также на скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Методология и методы исследования.

В ходе выполнения работы использовались классические приемы органического синтеза. Для установления структуры полученных в ходе работы соединений были использованы современные физико-химические методы исследования: ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопия, с привлечением двумерных спектров гомоядерной ^1H - ^1H корреляции (^1H - ^1H NOESY), высокоэффективная хромато-масс-спектрометрия, а также рентгеноструктурный анализ. Оценка ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa полученными соединениями осуществлялась путем измерения кинетики гидролиза специфичных к каждому ферменту хромогенных субстратов. Относительная жизнеспособность клеток оценивалась методом МТТ при наличии и отсутствии вируса SARS-CoV-2 для определения противовирусной активности и цитотоксичности синтезированных веществ, соответственно.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Использование тиосемикарбазонов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов в качестве *S,N*-бинуклеофилов в реакциях с α -бromoацетофенонами или диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты для синтеза 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-

онов и метил 2-(2-(2-(2-оксо-(5,6-дигидро)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-илиден)ацетатов, соответственно.

2. Трехкомпонентный *one-pot* синтез новых линейно связанных 1-(N-R-5-метил-2-фенил-1H-пиррол-3-ил)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов посредством взаимодействия 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с амино- и 1,3-дикарбонильной компонентой.

3. Метод построения линейно связанных 1-(имидазол-4-ил)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, заключающийся в реакции циклоконденсации 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1,3-диметилмочевинной.

4. Модификация пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием бензольного ядра, основанная на использовании пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов, полученных при взаимодействии 4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с хлорсульфоновой кислотой, в синтезе сульфонамидных и сульфоногидразидных производных.

5. Полученные гибридные соединения способны проявлять ингибирующую активность в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa, противовирусное действие в отношении SARS-CoV-2, а также выступать в качестве органических добавок в процессах химического никелирования, позволяющих стабилизировать применяемые растворы и регулировать скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Степень достоверности результатов.

Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается их многократным воспроизведением. Состав и структура описанных соединений подтверждены данными ВЭЖХ-МС анализа, спектроскопии ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C , включая двумерные корреляционные гомоядерные эксперименты, а также данными рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на VIII Международной научно-методической конференции «Фармобразование 2022» (г. Воронеж, 2022 г.), XVIII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные

и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии» (г. Астрахань, 2024 г.), X Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2025 г.), XII Молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии – 2025» (г. Пермь, 2025 г.).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей в журналах из перечня ВАК РФ, 4 статьи, материалов и тезисов докладов конференций.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в научно-исследовательском процессе, включая поиск, анализ, систематизацию литературных данных по теме диссертации, разработку плана исследования. Лично автором осуществлены все синтетические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, подготовку образцов для биологических испытаний; обобщены, обработаны и интерпретированы полученные данные. Принимала участие в обсуждении полученных результатов и подготовке публикаций по материалам исследования совместно с научным руководителем.

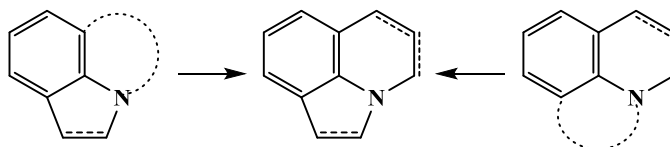
Объем и структура работы. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (131 источник). Работа изложена на 161 странице, содержит 23 рисунка и 44 таблицы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновая матрица широко представлена в структурах разнообразных биологически активных веществ как природного, так и синтетического происхождения. В литературе описаны методы выделения из объектов природного происхождения и изучение потенциальных свойств алкалоидов с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновым скелетом [1,2]. Наряду с этим, внимание химиков-синтетиков было сосредоточено на разработке методов синтеза разнообразных структур с пирролохинолиновым остовом для получения новых соединений, потенциально обладающих фармацевтическим значением.

Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин представляет собой трициклическую систему, построение которой, как правило, осуществляется путем аннелирования гидропиридинового цикла к индолину [1-14] или пиррольного цикла к хинолину [15-25] (схема 1).

Схема 1



Дальнейшая направленная функционализация пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновой системы позволяет получать структуры определенной геометрии, содержащие комбинацию заданных функциональных групп и фармакофорных фрагментов, способствующих связыванию получаемых молекул с активным центром биологической мишени.

В данном обзоре литературы нами будут обобщены экспериментальные данные, описывающие способы получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновой системы, а также представлена ее возможная функционализация по бензольному, гидропиридиновому и пиррольному циклам, приводящая к получению веществ с широким спектром биологической активности. Основные ключевые данные о биологической активности описанных в литературе производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов будут представлены в соответствующих разделах данного обзора.

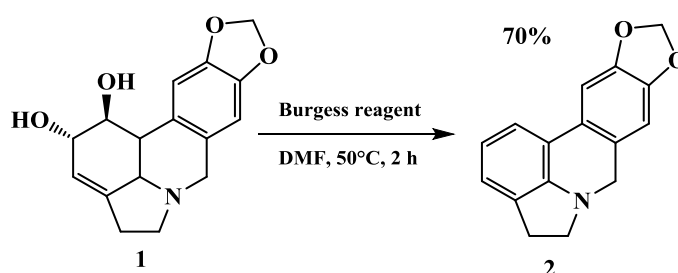
1.1 Подходы к формированию пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновой системы

1.1.1 Природные представители пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов и их трансформации

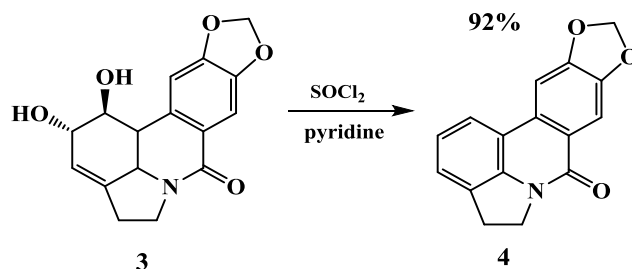
Ядро пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина встречается в структурах природного происхождения. Одной из таких структур является ликорин **1** – пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин содержащий алкалоид, который был впервые выделен из дикого нарцисса (семейство Амариллисовые) еще в 1877 году. Следует отметить, что в этом соединении аннелированный карбоцикл является неароматическим, что часто присуще природным соединениям. Обнаруженный спектр биологической активности представленного алкалоида способствовал широкому изучению данной структуры, а также ее производных. В результате, в литературе представлен ряд работ, посвященных способу получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин содержащих структур за счет формирования ароматического карбоцикла в ликорине и алкалоидах ликоринового ряда.

Так, реакция дегидратации ликорина **1** под действием мягкого водоотнимающего агента – реагента Берджесса, осуществляемая в ДМФА при 50°C, приводит к образованию ароматического производного **2** с выходом 70% (схема 2). Полученное соединение **2** проявляет среднюю ингибирующую способность против вируса гепатита С [26].

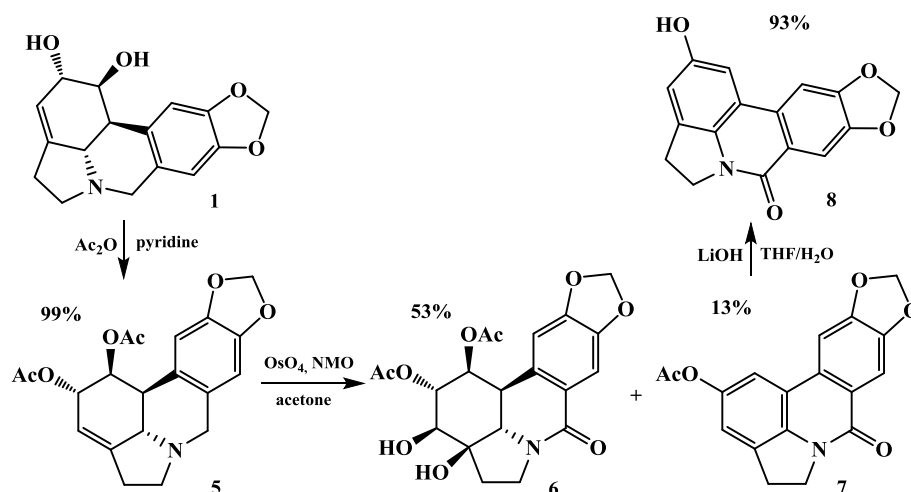
Схема 2



Получение ангидроликорина **4**, описанное в статье [27], представлено на схеме 3. Реакция протекает под действием тионилхлорида в присутствии пиридина при комнатной температуре. Применяемые условия реакции позволяют получать ангидроликорин с выходом 92%.



Также в работе [27] описан способ получения гидроксильного аналога ангидроликоририна, аналогично проходящий путем ароматизации кольца. На первом этапе проводилось ацилирование двух гидроксильных групп ликоририна **1** с использованием уксусного ангидрида в пиридине, приводящее к образованию диацетилликоририна **5** с выходом 99%. Дальнейшее превращение **5** при применении системы OsO_4/N -метилморфолин- N -оксид, используемой для син-дигидроксилирования кратной связи, а также введения карбонильной группы, приводило к образованию ацетата **7** в качестве побочного продукта с выходом 13%. Последующий гидролиз ацетата **7** завершал всю схему превращений с образованием фенольной структуры **8** (схема 4).



Синтезированные продукты **4**, **7**, **8** были оценены *in vitro* в отношении клеточных линий глиомы, карциномы и меланомы, устойчивых к проапоптотическим стимулам, а также чувствительных к апоптозу. Полученные результаты демонстрируют сопоставимую активность в обоих типах клеток, что может свидетельствовать о том, что индукция апоптоза не является основным

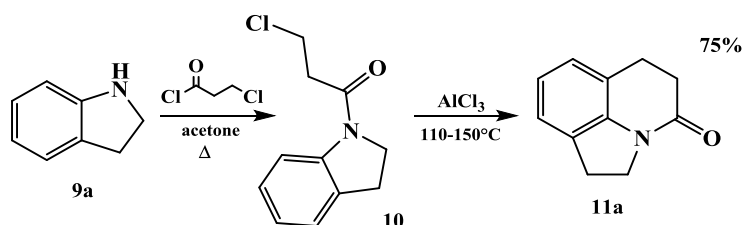
механизмом, ответственным за антипролиферативную активность алкалоидов ликоринового типа.

1.1.2 Получение пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов через формирование гидропиридинового цикла

Формирование пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового скелета возможно за счет аннелирования гидропиридинового кольца к бициклической системе индолина с участием его N¹ и C⁷ положений. Наиболее часто применяемым методом такого построения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового скелета является внутримолекулярная циклизация *N*-замещенных индолинов.

Типичной реакцией образования гидропиридинового цикла пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина является внутримолекулярная циклизация по Фриделю-Крафтсу C⁷-Н индолинов, которая обычно проходит в два этапа, где на первом этапе происходит *N*-алкилирование/ацилирование различных индолинов, а на втором – продукты *N*-алкилирования/ацилирования подвергаются внутримолекулярной циклизации под действием кислот Льюиса. В качестве ацилирующего агента в статьях [3,4] был выбран β-хлорпропионилхлорид, взаимодействие с индолином **9a** проводилось при кипячении в сухом ацетоне. Полученный *N*-(β-хлорпропионил)индолин **10** далее нагревался со стандартной кислотой Льюиса – алюминием хлористым, в результате чего был получен продукт циклизации – целевой пироквилон **11a** (схема 5).

Схема 5

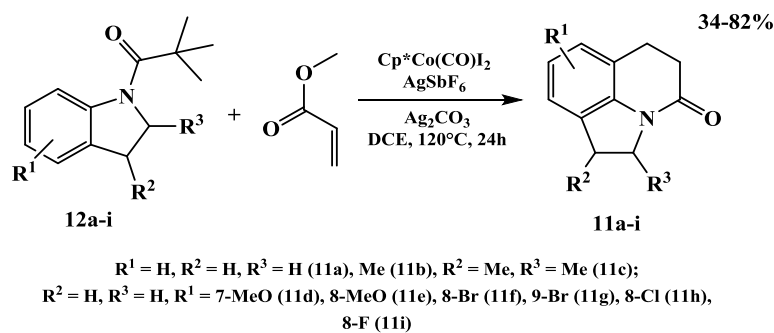


Пироквилон является известным ингибитором биосинтеза меланина, ввиду чего является коммерческим бластицидом, широко применяемым для предотвращения пирикулярноза риса.

Альтернативный подход к построению пиперидинового цикла пироквилона **11a** и его аналогов представлен в работе [5]. Авторами исследована применимость

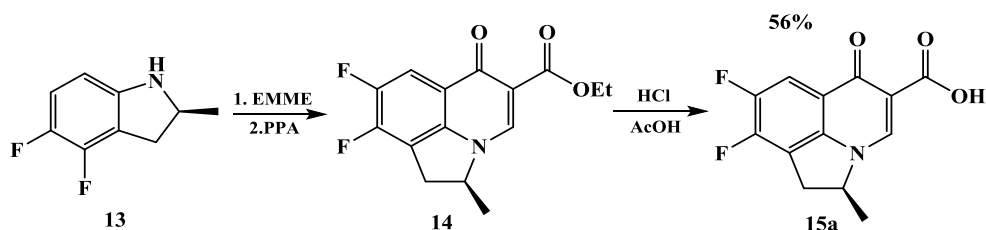
различных систем для проведения селективной C⁷-H функционализации индолина. Отмечается, что в реакциях *N*-пивалоил индолина **12a-i** с метилакрилатом, проводимых при 120°C в дихлорэтано с использованием системы катализаторов – Cp*Co(CO)I₂, AgSbF₆, Ag₂CO₃ – первоначально происходит C–H-активация 7 положения индолина за счет используемой каталитической системы, а также наличия в структуре слабо координирующей направляющей пивалоильной группы. Циклизация при этом проходит за счет последующей атаки NH-группы на сложноэфирный фрагмент в 7 положении (схема 6).

Схема 6



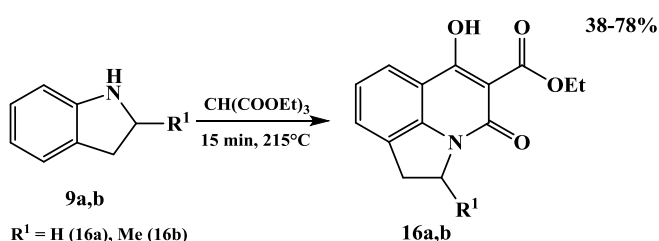
На схеме 7 показан способ получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты **15** [6]. При действии 4,5-дифтор-2-метилиндолина **13** на этоксиметиленмалонат (ЕММЕ) происходит образование промежуточного енаминоэфира. Последующее ацилирование бензольного кольца под действием полифосфорной кислоты (РРА) приводит к продукту циклизации – промежуточному эфиру **14**, кислотный гидролиз которого позволяет получать целевую кислоту **15a** с выходом 56%. Полученная 8,9-дифтор-2-метил-6-оксо-1,2-дигидро-6*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновая кислота **15a** является важным субстратом для дальнейшего получения новых антибактериальных веществ фторхинолонового ряда [6].

Схема 7



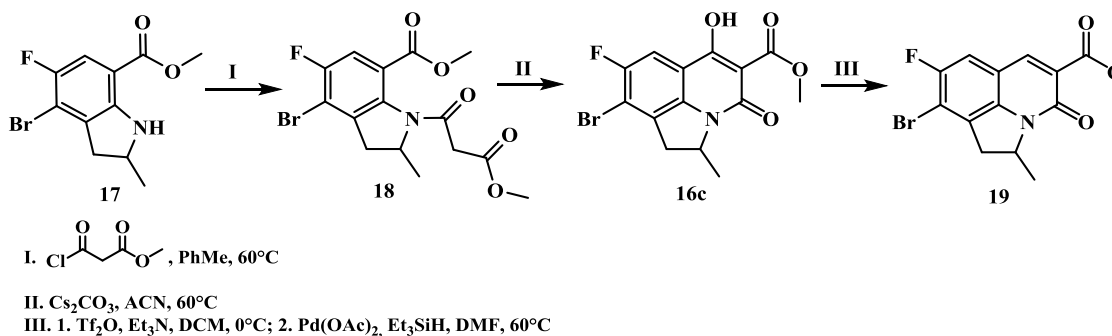
Получение эфиров пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты на основе C⁷-Н индолинов также описано в статьях [7,8]. В качестве ацилирующего агента был применен триэтилметантрикарбоксилат, а наилучших результатов удалось достичь при проведении реакции в инертном высококипящем растворителе – дифениловом эфире [9]. Полученные эфиры **16a,b**, представленные на схеме 8, являются промежуточными продуктами в синтезе веществ с антибактериальной, диуретической и противовоспалительной активностью [7,8].

Схема 8



Эфиры пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты также могут быть получены взаимодействием метилового эфира индолин-7-карбоновой кислоты **17** с метил 3-хлор-3-оксoproпионатом (схема 9). N-ацилирование **17** проводилось при нагревании в толуоле с образованием линейного продукта ацилирования **18**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация в ацетонитриле под действием основания приводила к образованию циклического продукта **16с**, дегидроксилирование которого позволяет получать соединение **19**, используемое при разработке соединений с высокой активностью против резистентных к фторхинолонам грамположительных бактерий [10].

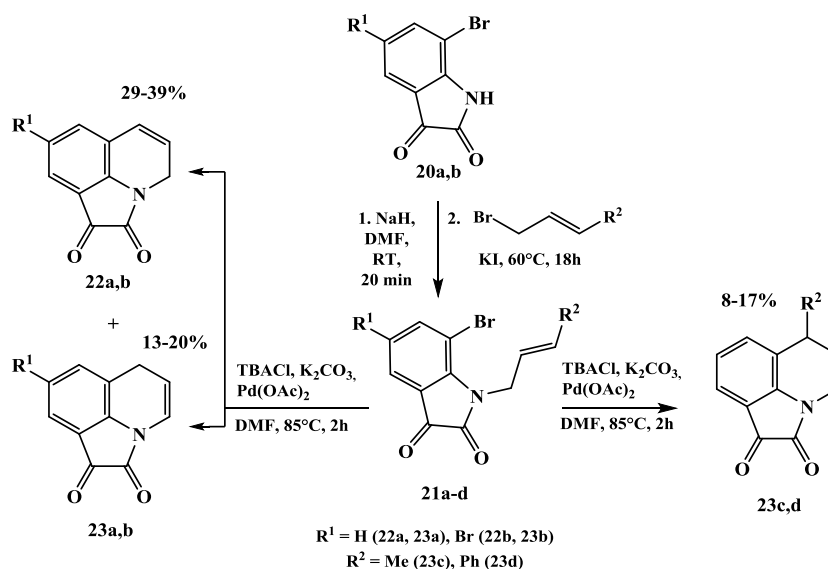
Схема 9



Наличие в 7 положении индолина атома галогена приводит к еще одному способу формирования гидропиридинового цикла – внутримолекулярная конденсация по типу реакции Хека.

Так, группой ученых [11] изучена применимость реакции Хека для образования 1,7-аннелированных изатинов. Для этого на первом этапе изатины **20a,b** вводились в реакцию алкилирования с использованием аллил, кротил или циннамил бромидов в безводном ДМФА с добавлением NaH и KI. Далее полученные 7-бром-*N*-аллилированные изатины **21a-d** подвергались циклизации в условиях реакции Хека под действием ацетата палладия и тетрабутиламмониевой соли при нагревании в ДМФА. Было обнаружено, что в случае *N*-аллил-7-бромизатинов **21a,b** взаимодействие приводит к образованию смеси *4H* и *6H* изомеров **22a,b** и **23a,b** в соотношении 3:1 и 3:2, соответственно, разделение которых возможно с помощью препаративной хроматографии. Преобладающими изомерами являются *4H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **22a,b**. В случае *N*-кротил- и *N*-циннамилзатинов **21c,d** удалось выделить только *6H* изомеры **23c,d** с низкими выходами – 8% и 17%, соответственно (схема 10).

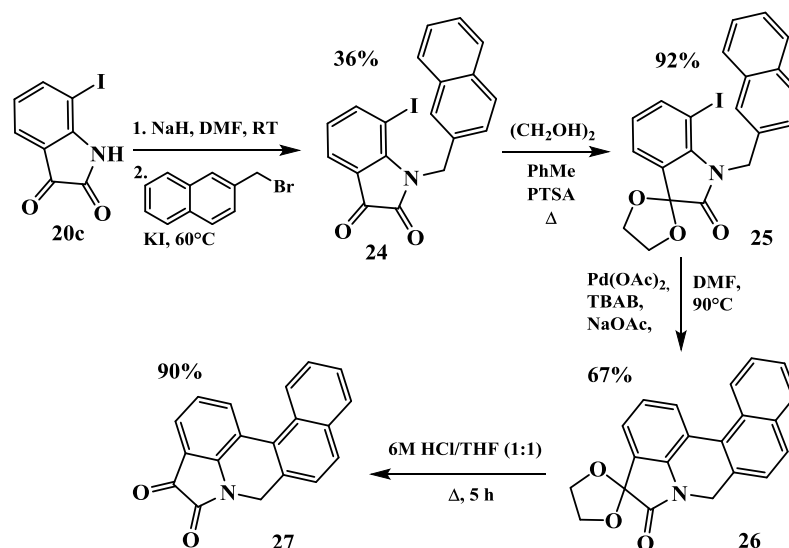
Схема 10



Далее предложенная реакция была распространена для получения бензоконденсированного пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **27**. Для этого в качестве алкилирующего агента был выбран 2-(бромметил)нафталин, который реагировал с 7-иодизатином **20c** в соответствии с выше описанным методом. В

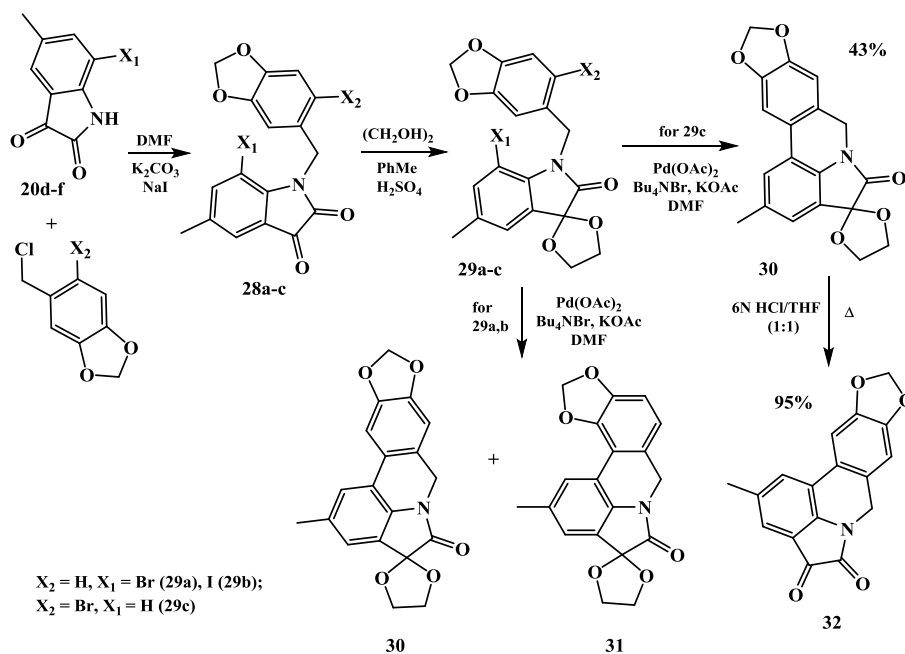
данном случае для проведения дальнейших преобразований высоко реакционноспособная карбонильная группа в 3 положении соединения **24** была переведена под действием этиленгликоля в соответствующий циклический кеталь **25** при кипячении в толуоле с PTSA (*para*-толуолсульфокислота). Проводимая далее Pd-катализируемая биарильная внутримолекулярная циклизация Хека приводила по данным ЯМР ^1H к единственному региоизомерному продукту **26** с выходом 67%. Последующий кислотный гидролиз диоксолановой системы **26** в системе 6М HCl/ТГФ позволил получить целевое соединение **27** с выходом 90% (схема 11).

Схема 11



Исследование антилейкемической активности полученных продуктов **22**, **23**, **27** показало, что наличие атома Br в структуре соединений приводит к росту их активности (**22b**, **23b**), а также отмечается, что *4H* изомеры демонстрируют небольшое увеличение активности в сравнении с *6H* изомерами.

В другой работе [12], направленной на получение алкалоидов ликоринового ряда, был использован тот же четырехступенчатый синтетический подход для получения дикарбонильного синтетического предшественника ангидроликорина **32**. Однако авторами отмечается, что биарильная внутримолекулярная циклизация 7-галогенизатинов **20d,e** имеет низкую региоселективность и приводит к образованию смеси региоизомерных продуктов **30** и **31** в соотношении 1:3 (схема 12). Выделенный основной изомер был идентифицирован как **31**.



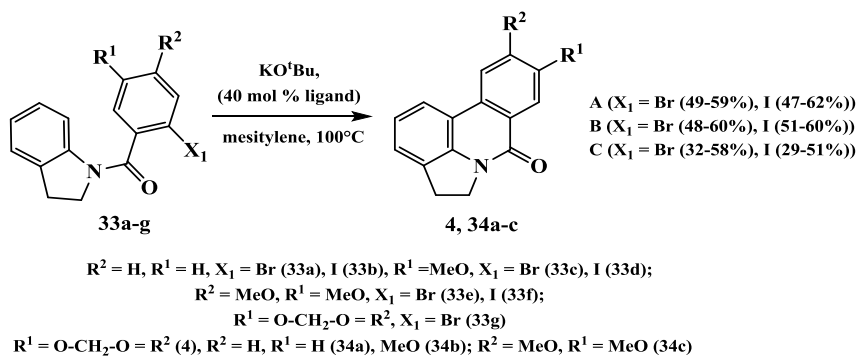
Авторами установлено, что региоселективность данного процесса достигается при выборе в качестве исходных субстратов 7-Н-изатина **20f** и алкилирующего агента, содержащего в бензольном кольце галоген в том *орто*-положении, реакция по которому будет способствовать образованию новой С-С связи с получением заданного изомера. Использование данного метода позволило получить искомое вещество **30** с выходом 43% при 46% конверсии субстрата. Кислотный гидролиз последнего приводил к конечному соединению **32** (схема 12).

Данный подход к региоспецифичной биарильной внутримолекулярной циклизации был использован в ряде работ, также направленных на синтез алкалоидов ликоринового ряда, включая оксоассоанин [13] и ангидроликорин [13,14].

Учеными из Индии [13] была проведена серия экспериментов по оптимизации условий проведения стадии циклизации без использования палладиевого катализатора. В представленном способе биарильного сочетания в качестве промотора используется трет-бутоксид калия в присутствии или отсутствии каталитического количества диаминсодержащего лиганда. Для синтеза целевых структур **4** и **34a-c** были выбраны следующие оптимизированные условия, которые показали сопоставимые результаты выходов целевых

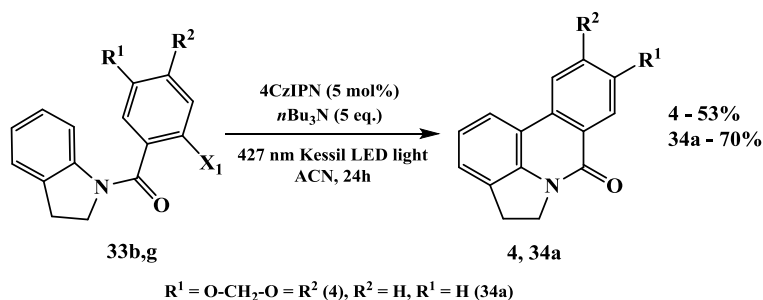
продуктов: KO^tBu с диметилэтилендиамином (А) и фенантролином (В), а также в отсутствии диамина (С) при нагревании в мезитиле. Дополнительно было показано влияние галогена в бензоильном заместителе на выход целевых продуктов (схема 13).

Схема 13



Структуры **4** и **34a** также были получены в недавней работе [14] в ходе фоторедокс-катализируемого процесса переноса атома галогена. Реакции протекали в ацетонитриле при облучении светом с длиной волны 427 нм в присутствии системы фотокатализатор/амин, необходимой для образования α -аминоалкила. Установлено, что наиболее эффективной системой является 4CzIPN (5 mol%)/Bu₃N (5 экв.). В данной работе аналогично [12] обсуждалась региоселективность процессов в зависимости от положения галогенового заместителя. В качестве исходных соединений были выбраны *N*-(орто-галогенбензоил)индолы **33b,g** (схема 14).

Схема 14



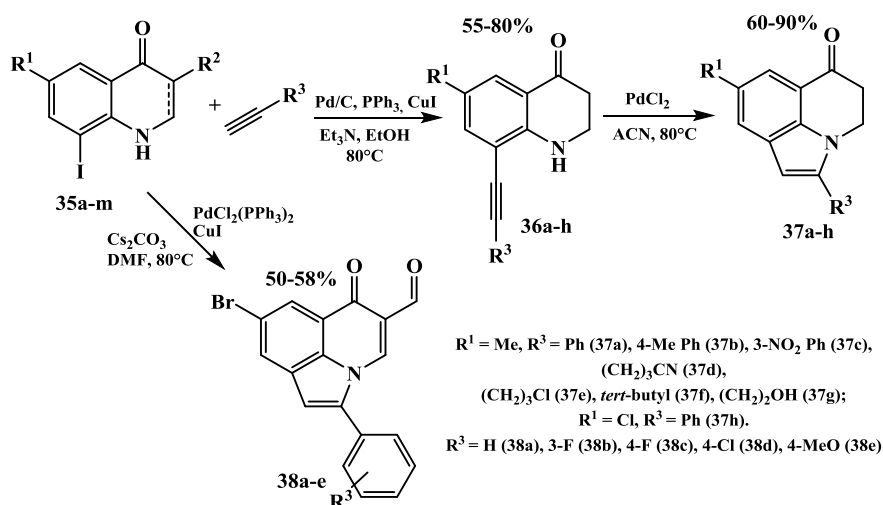
Структура **4** — ангидроликорин — является представителем ряда амариллисовых алкалоидов, известных своей способностью ингибировать холинэстеразу.

1.1.3 Получение пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов через формирование пиррольного цикла

С точки зрения ретросинтетического анализа формирование пиррольного цикла пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина возможно с участием атома азота и 8 положения молекулы хинолина.

В статьях [15, 16] предложены методы синтеза пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина на основе 8-йод-гидрохинолинов **35a-m**. В работах было изучено кросс-сочетание Соногаширы с использованием терминальных алкинов, опосредованное палладий-содержащими катализаторами, приводящее к образованию 8-этинилгидрохинолинов, внутримолекулярная циклизация которых позволяет получать целевые пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины **37a-h** и **38a-e** (схема 15). Авторами [16] описан двустадийный подход к структурам **37a-h** с применением следующих условий на первом этапе: Pd/C, PPh₃, CuI, Et₃N, EtOH; и системы PdCl₂/ACN – на втором этапе. В работе [15] представлен *one-pot* подход последовательных реакций Соногаширы с последующей циклизацией с использованием системы катализаторов PdCl₂(PPh₃)₂ и CuI, Cs₂CO₃ в качестве основания в ДМФА для получения структур **38a-e**. Двухэтапный подход [16] позволил получать целевые пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновые структуры в среднем с более высокими выходами.

Схема 15

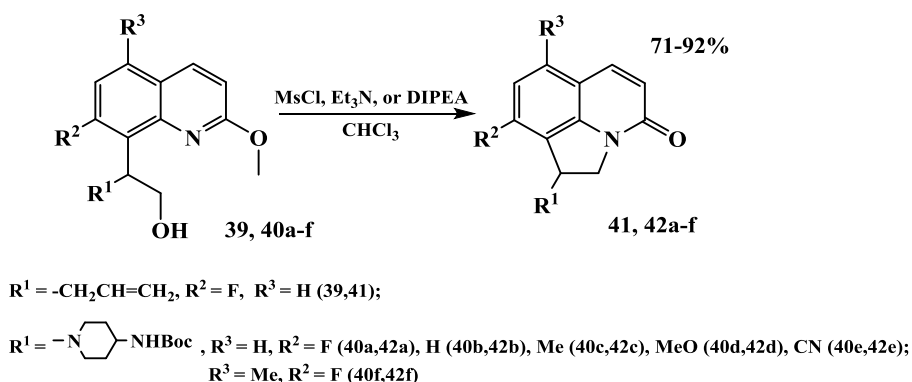


Среди полученных структур, соединение **38e** демонстрирует значительную цитотоксическую активность против двух клеточных линий рака груди (MCF-7 и

MDA-MB-231), а соединение **37f** является эффективным активатором SIRT1 – перспективной мишени в терапии возрастных и метаболических заболеваний.

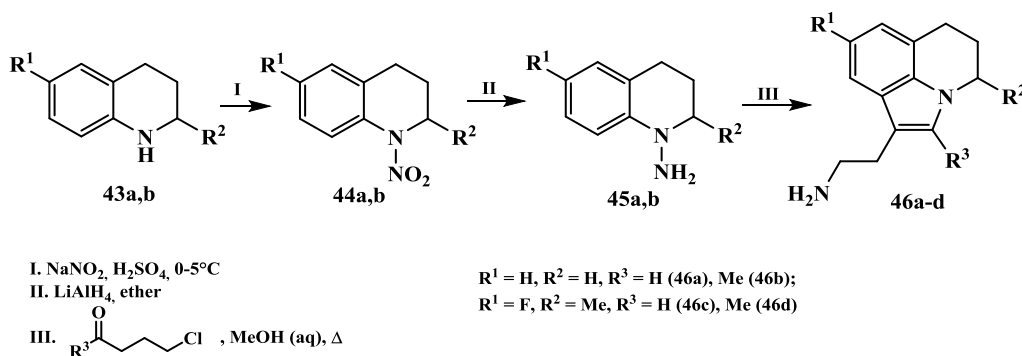
Еще одним способом формирования пиррольного цикла на основе 8-замещенных хинолинов является циклизация ароматических 2-(2-метоксихинолин-8-ил)этан-1-олов **39,40** [17, 18], которые подвергаются активации и последующей циклизации под действием метансульфонилхлорида в присутствии органического основания с образованием азатрициклических систем **41,42** (схема 16). Наличие различных функциональных групп R^1 в алкильной части спирта **39,40**, позволяет дополнительно модифицировать получаемые 1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-оны **41,42a-f** для получения структур, способных ингибировать бактериальные топоизомеразы.

Схема 16



Альтернативным способом получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов является введение в реакции циклизации с образованием пиррольного цикла *N*-замещенных гидрохинолинов.

Так, на схеме 17 представлен синтез пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов **46a-d** из 3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-аминов **45a,b**, полученных действием на хинолины **43a,b** $NaNO_2$ с образованием нитропроизводных **44a,b** и последующим восстановлением $LiAlH_4$. Реакции *N*-аминохинолина **45a,b** с галогенсодержащими карбонильными соединениями проводились по типу синтеза индола по Фишеру в водно-спиртовой среде при кипячении [19].

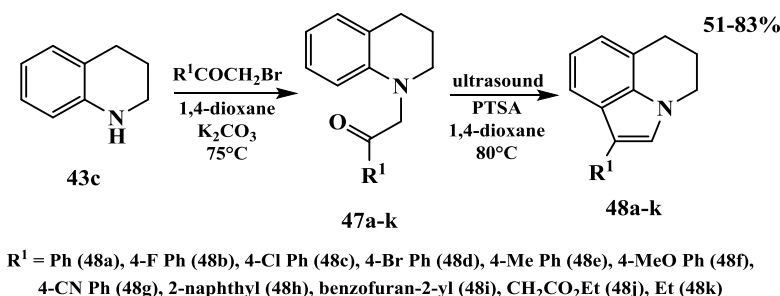


Производное **46с** является мощным и селективным ингибитором рецептора 5-HT_{2c}, что делает его многообещающим кандидатом для профилактического лечения эпилепсии и ожирения.

Использование галогенсодержащих карбонильных соединений в реакции с *N*-незамещенными гидрохинолинами приводит к иному механизму образования пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов.

Авторами работы [20] предложен способ получения 1- R^1 -5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов **48a-k**, в котором первоначально происходит алкилирование хинолина **43с** по атому азота в стандартных условиях с добавлением карбоната калия. Полученный продукт *N*-алкилирования — карбонилсодержащий хинолин **47** — далее подвергается внутримолекулярной циклизации под действием ультразвукового излучения в условиях кислотного катализа по типу реакции Бишлера. Полученные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины **48a-k** были выделены с выходами 51-83% (схема 18).

Схема 18

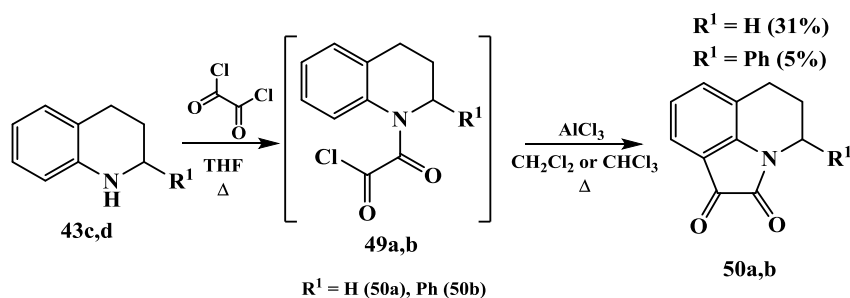


Соединения **48b**, **48e** и **48f** продемонстрировали значительную активность в отношении лейкозных клеток K562, не оказывая, при этом, влияния на исследованные незлокачественные клетки.

Также получение производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина возможно путем ацилирования исходных хинолинов по атому азота с дальнейшей циклизацией промежуточных ацетильных производных. Данный способ нашел широкое применение в синтезе дикарбонильного аналога пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина – пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона.

На схеме 19 изображен двустадийный метод получения 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **50a,b**, предложенный авторами [11]. На первой стадии происходит *N*-ацилирование исходных гидрохинолинов **43c,d** оксалил хлоридом с образованием хлороксалил амидов **49a,b**, дальнейшее ацилирование по Фриделю-Крафтсу в присутствии кислоты Льюиса по C⁸-положению хинолина приводит к образованию пирролдионового цикла **50a,b**. Выходы полученных продуктов в результате двух стадий оказались крайне малы и составили 31% и 5%, соответственно.

Схема 19

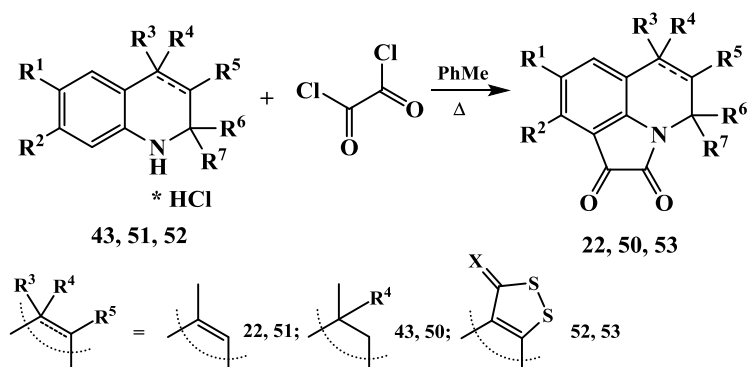


Отечественными авторами [21, 22] утверждается, что использование в данном типе реакций гидрохлоридов гидрохинолинов позволяет избежать как дополнительного использования AlCl_3 , так и образования побочных продуктов димерного строения [21]. Также в отсутствии кислот Льюиса становится возможным использование толуола в качестве растворителя. Таким образом, было определено, что оптимальными условиями взаимодействия гидрохлоридов гидрохинолинов с оксалил хлоридом является кипячение реагентов в толуоле в течение непродолжительного времени.

Предложенный способ получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, позволяющий выделять продукты реакции с выходом до 91% [21], был многократно воспроизведен в ряде работ, направленных, в том числе, на создание

гибридных молекул с разнообразной биологической активностью [23-25]. Реакция в общем виде представлена на схеме 20.

Схема 20



Обнаружено, что дитиоло[3,4-с]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4,5-дионы **53** способны ингибировать протеинкиназу тирозина JAK3. Показано, что значение полуингибирования достигается при концентрации в 1,7 раза ниже, чем у препарата сравнения – сорафениба [23].

Таким образом, анализ опубликованных данных показывает, что синтез разнообразных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов, обладающих биологической активностью, широко представлен в литературе. Также стоит отметить, что немалое количество фармацевтически направленных исследований сконцентрировано на разработке молекул пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионового строения.

1.2 Синтетические возможности пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов и их производных

Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины являются трициклической системой, сочетающей в себе химические особенности бензольного, гидропиридинового и пиррольного циклов, что создает широкие возможности для модификации данной структуры с получением разнообразных гетероциклических ансамблей с каркасом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Стоит отметить, что систематизация данных о реакционной способности различных фрагментов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина является важной составляющей в рамках планирования синтеза целевых

соединений с заданными структурными и фармакологическими характеристиками.

В данном разделе будут представлены и систематизированы основные подходы к химической трансформации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов, позволяющие получать соединения с выраженной биологической активностью. Будет показано, что модификация бензольного цикла основана на типичных реакциях электрофильного замещения, позволяющих вводить в ароматическое ядро различные заместители, которые далее могут быть дополнительно функционализированы [3, 6, 10, 11, 25, 28-35]; а химические преобразования гидропиридинового и пиррольного циклов осуществляются преимущественно с участием имеющихся функциональных групп [3, 7, 8, 17, 18, 25, 36-47]. Также будут представлены комбинации различных подходов к модификации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина, позволяющие конструировать сложные гибридные молекулы с заданными свойствами.

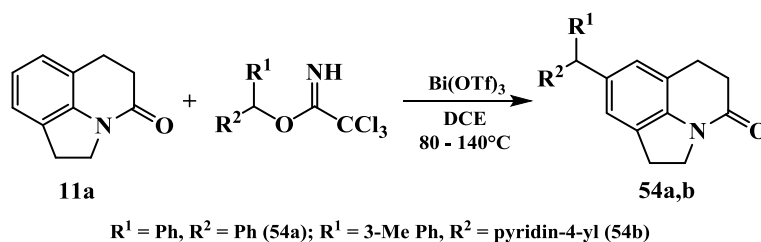
1.2.1 Реакции с участием бензольного цикла пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина

Одним из направлений функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов являются реакции по бензольному кольцу пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового скелета. В рамках данного направления будут рассмотрены реакции электрофильного замещения, включая галогенирование, алкилирование и ацилирование. Получаемые продукты данных реакций также представляют интерес с точки зрения их дальнейшей модификации с целью введения в молекулу различных фармакоформных гетероциклических фрагментов.

Установлено, что введение дополнительных фармакофорных фрагментов в структуру пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина ожидаемо приводит к получению соединений с лучшей или иной активностью [3, 5, 28-31]. Так, авторами работы [28] описан способ получения ингибиторов CYP19 в ходе катализируемого трифлатом висмута (III) селективного алкилирования пироквилона **11a** трихлорацетимидами. Реакции проводились в дихлорметане в атмосфере азота, полученные соединения **54a,b** были выделены с помощью колоночной хроматографии с выходами до 98% (схема 21). Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиноны

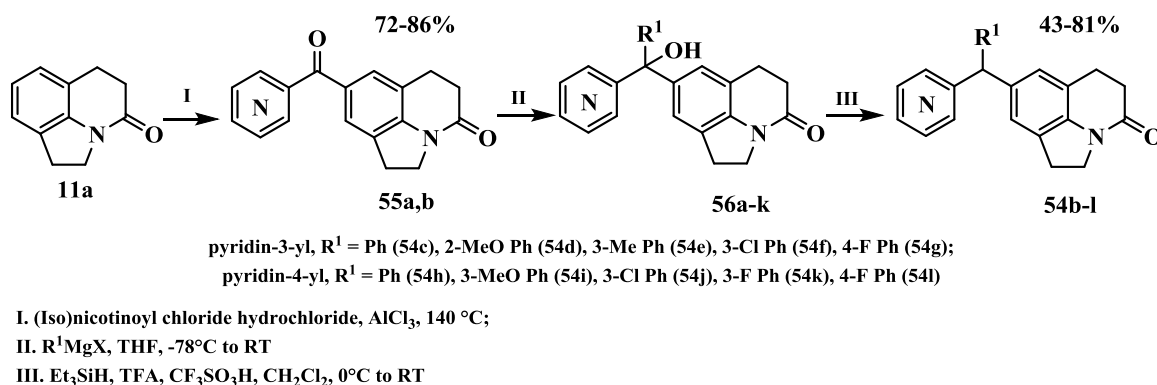
54a,b могут выступать потенциальными кандидатами в терапии гормонозависимых заболеваний.

Схема 21



Иной подход для получения ингибиторов CYP19 по типу соединений **54** представлен в работе [29]. В данном случае получение структур **54b-l** осуществлялось в несколько стадий, где на первой стадии происходило ацилирование бензольного кольца пироквилона **11a** гидрохлоридами хлорангидридов никотиновой и изоникотиновой кислот, протекающее в присутствии AlCl_3 при 140°C. Полученные пиридилил кетоны **55a,b** далее были преобразованы в третичные спирты **56a,b** в реакции с соответствующими реагентами Гриньяра. И, наконец, после удаления гидроксильной группы действием триэтилсилана в кислых условиях были получены целевые молекулы **54b-l** (схема 22).

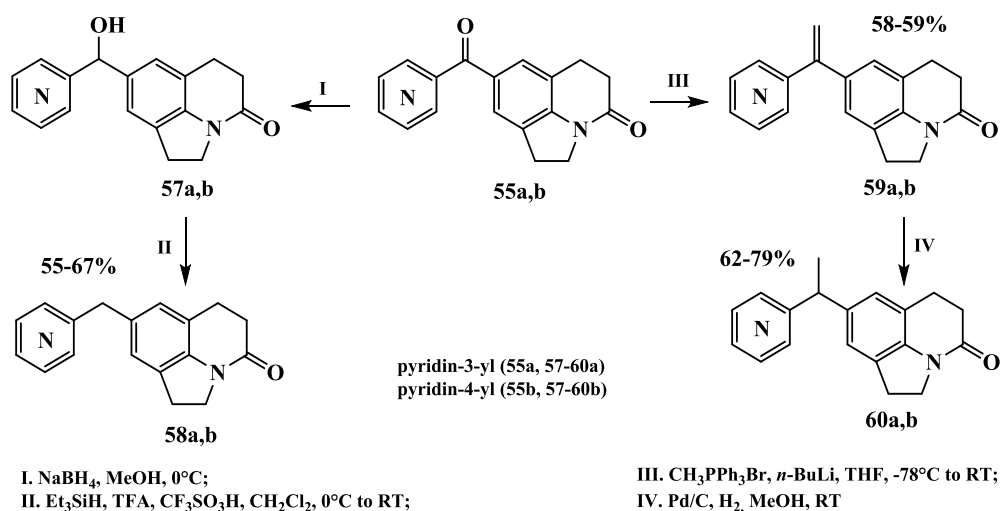
Схема 22



Также в данной работе [29] представлен синтез структурных аналогов соединений **54** – пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-онов **58a,b** и **60a,b**. Для получения вторичных спиртов **57a,b** исходные ацилированные пирролохинолиноны **55a,b** восстанавливались боргидридом натрия в метаноле. Последующая обработка **57** триэтилсиланом в присутствии трифторуксусной и трифторметансульфоновой кислот в дихлорметане приводила к незамещенным аналогам **58a,b**. Также в

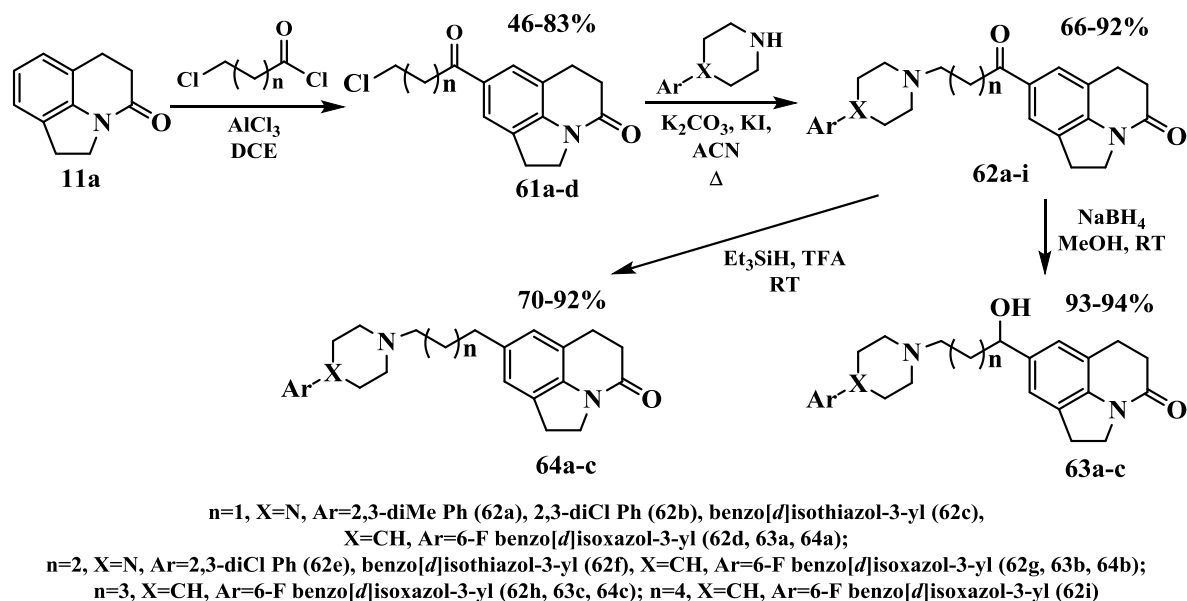
метиленовый мостик данных структур вводилась метилиденовая группа **59a,b** посредством реакции Виттига кетонов **55a,b** с $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ в присутствии $n\text{-BuLi}$ при -78°C в ТГФ, которая затем была гидрирована с использованием Pd/C в качестве катализатора в атмосфере водорода с образованием соединений **60a,b** (схема 23).

Схема 23



Полученные соединения **54**, **57-60** прошли исследования в качестве дуальных ингибиторов CYP19 и CYP11B2. Среди представленной линейки, соединения **54b,i-k**, в особенности **54b**, показали многообещающие результаты в качестве инновационного подхода к лечению рака молочных желез.

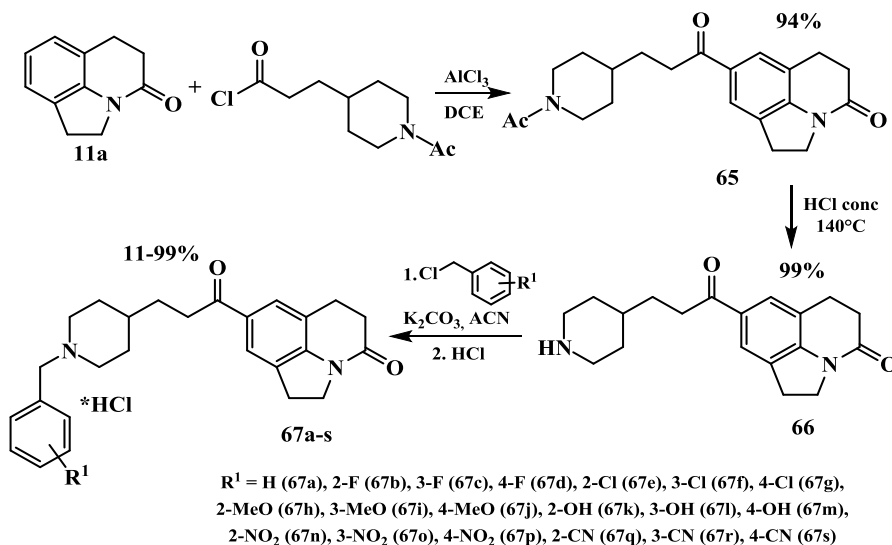
Ацилирование бензольного кольца является удобным промежуточным этапом в синтезе биологически активных веществ. Данный подход был также реализован группой ученых в работе [30]. Ацилирование по Фриделю-Кравцу пироквилона **11a** проводилось в стандартных условиях под действием соответствующих хлоралкилсодержащих хлоридов в присутствии AlCl_3 в дихлорметане. Полученные хлорсодержащие производные **61a-d** далее вводились в реакцию алкилирования (гет)арилзамещенных пиперазинов и пиперидинов (схема 24). Реакция, проводимая при кипячении в ACN с добавлением K_2CO_3 и KI, приводила к образованию целевых молекул **62a-i** с выходами 66-92%.



С целью расширения линейки соединений для скрининговых исследований, а также более точного установления взаимосвязи структура-активность, полученные соединения **62d,g,h** были восстановлены NaBH_4 до соответствующих спиртов **63a-c**, а также триэтилсианом в кислых условиях – до соединений **64a-c** (схема 23).

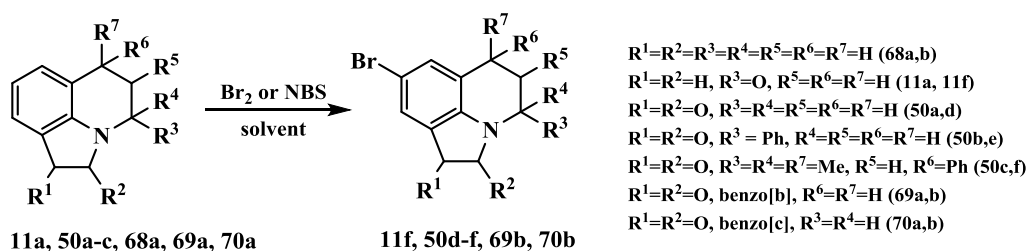
Среди полученных структур, молекула **62h** показала себя как высокоактивный мультирецепторный лиганд, на основе которого может быть получен новый класс атипичных антипсихотических препаратов для лечения шизофрении, его восстановленный аналог **63c** показал несущественное снижение активности.

В другой работе [31] в качестве ацилирующего агента был выбран пропаноил хлорид, уже несущий в своей структуре пиперидиновый цикл. Реакция проводилась в аналогичных условиях, в результате чего был получен промежуточный продукт **65**. Удаление защитной ацетильной группы проводилось кислотным гидролизом с получением 8-(3-(пиперидин-4-ил)пропаноил)-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-она **66**, NH-группа которого далее алкилировалась замещенными бензилхлоридами в ацетонитриле с добавлением K_2CO_3 , с получением серии веществ **67a-s** (схема 25).



Показано, что соединения **64a,c,k,m** обладают высокой активностью в отношении ацетилхолинэстеразы. Исследования соединения **64c** (ТАК-802) *in vivo* на крысах, морских свинках, собаках и обезьянах [32, 33] показали увеличение ритмических сокращений мочевого пузыря, что может стать эффективным лечением дисфункции мочеиспускания, вызванной гипоактивностью детрузора.

Еще одним подходом к синтезу разнообразных гибридных молекул, основанном на реакции электрофильного замещения в бензольном кольце, является реакция галогенирования. В трудах [3, 11, 25, 34, 35] описаны способы бромирования различных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов. В качестве бромирующих агентов выступают Br_2 [11] или *N*-бромсукцинимид (NBS) [3, 25, 34, 35], а в качестве используемых растворителей – MeOH , AcOH , ACN [11] и ДМФА [3, 25, 34, 35]. В зависимости от условий проведения реакций выходы продуктов составляют от 39% [11] до 94% [25]. Вне зависимости от выбранных условий во всех случаях отмечается, что бромирование проходит региоселективно по 8 положению пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Схема в общем виде представлена ниже.

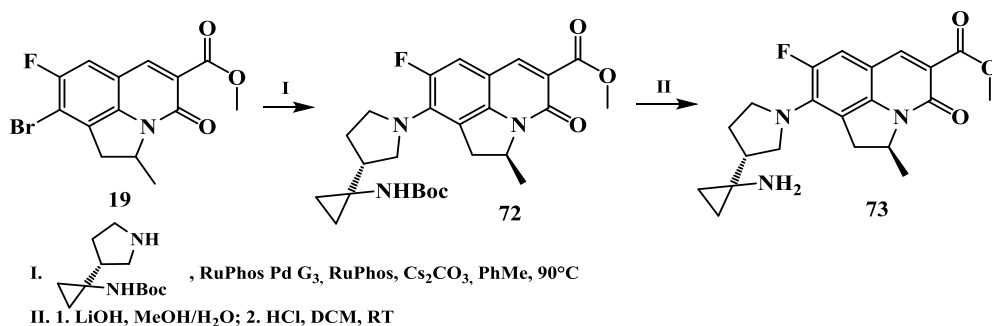


Полученные соединения показали высокую селективную ингибирующую активность в отношении альдостеронсинтазы CYP11B2 – важной мишени для

лечения расстройств, вызванных высоким уровнем альдостерона, таких как гипертония и сердечная недостаточность.

Направленный синтез метил (*S*)-9-((*R*)-3-(1-аминоциклопропил)пирролидин-1-ил)-2-метил-4-оксо-8-фтор-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоксилата **73** (схема 28), с целью получить высокоактивное противомикробное средство, способное воздействовать на резистентные к фторхинолону бактерии, был осуществлен в работе [10]. Одним из этапов десятиступенчатого подхода к **73** являлось сочетание Бухвальда-Хартвига бромзамещенного пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина **19** с NH-Вос (*S*)-1-(пирролидин-3-ил)циклопропан-1-амином, проводимое в толуоле в присутствии эффективной каталитической системы RuPhos, RuPhos Pd G3 и Cs₂CO₃. Последующий гидролиз защитной группы **72** в присутствии моногидрата гидроксида лития приводил к целевому веществу **73**, общий выход которого составлял менее 5%.

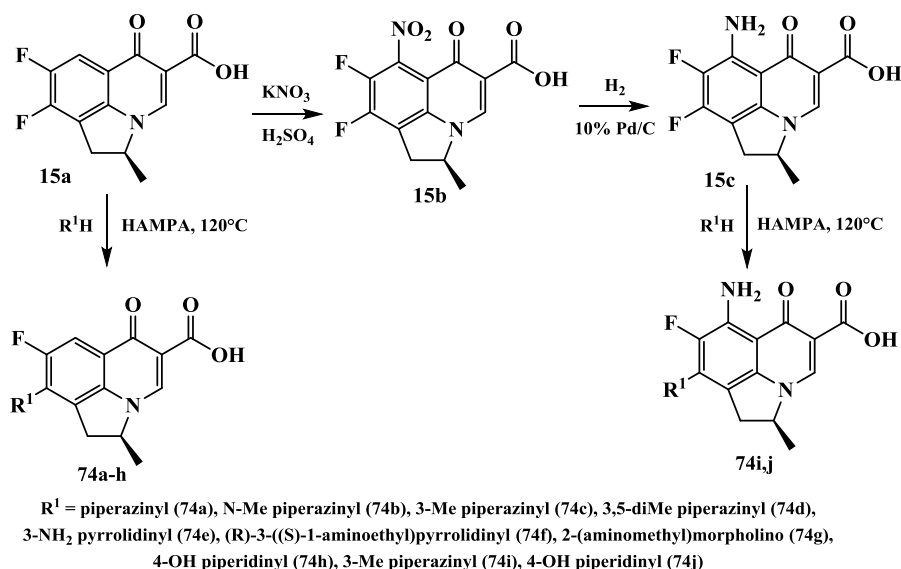
Схема 28



Ранее аналогичный синтетический подход был осуществлен другой группой ученых [6]. В данном случае в реакцию, проводимую с циклическими аминами, вступали фторзамещенные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины **15a,c** в условиях кипячения в гексаметаполе (НМРА). Отмечено, что реакция проходила региоселективно с участием фтора в 9 положении. Выходы продуктов **74** варьировались от 25 до 78% в зависимости от выбранного амина. Исходное соединение **15c** было получено путем нитрования бензольного кольца **15a** с использованием системы KNO₃/H₂SO_{4конц} при нагревании до 70°C. Показано, что в замещенном по 8 и 9 положению пирроло[3,2,1-*ij*]хинолине **15a** реакция проходила по 7 положению. Дальнейшее восстановление нитрогруппы соединения **15b** под давлением H₂ с

использованием 10% Pd/C приводило к целевому полупродукту **15c** с общим выходом 13% (схема 29).

Схема 29



Таким образом, в данном разделе продемонстрированы типичные для бензаннелированных систем взаимодействия, проводимые в стандартных условиях и приводящие к получению новых структур с разнообразной биологической активностью.

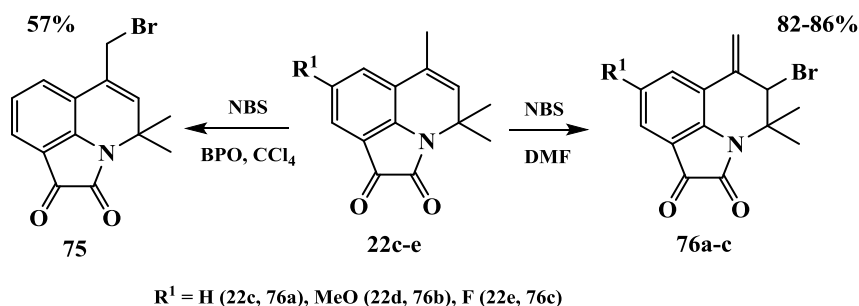
1.2.2 Функционализация гидропиридинового цикла пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина

Различные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиноны представляют большой класс конденсированных азотсодержащих гетероциклических систем и являются широко изученными фрагментами биологически активных веществ.

В работах [36, 37] были изучены реакции бромирования 6-метил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **22**, как способа введения в молекулу дополнительного электрофильного центра. В качестве бромирующего агента выступал *N*-бромсукцинимид (NBS). Было установлено, что в зависимости от выбранных условий проведения реакции возможно образование двух продуктов **75** и **76**. В случае бромирования **22** в стандартных условиях реакции Воля-Циглера (CCl₄ в присутствии бензоилпероксида) образуется 6-бромметильное производное **75**, тогда как использование системы ДМФА/NBS приводит к

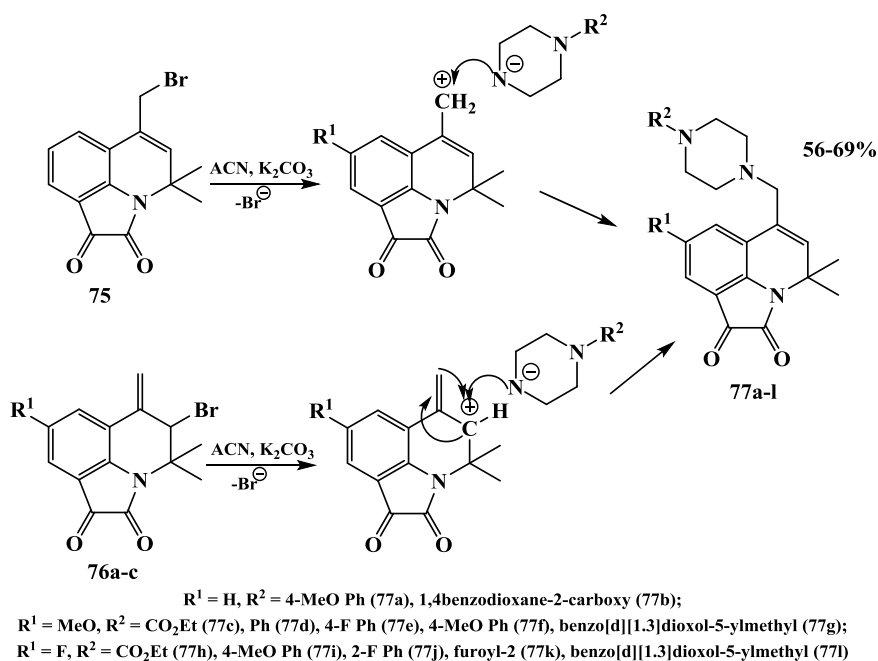
бромированию 5 положения **22** с миграцией кратной связи в 6-экзо-положение с получением структуры **76** (схема 30).

Схема 30



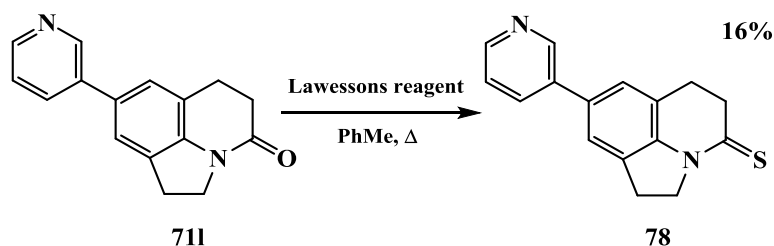
Показано, что вне зависимости от положения бромного заместителя соединений **75** и **76**, они способны алкилировать различные амины с образованием 6-аминометил замещенных производных **77** [37]. Отмечается, что в случае бром-производных **76** реакция протекает через ретро-аллильную перегруппировку. Так в ходе реакций соединений **75** и **76** с *N*-замещенными пиперазинами, проводимых при кипячении в ацетонитриле с добавлением K_2CO_3 и KI, были получены 6-пиперазинилметилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **77a-l** (схема 31) [36-38]. Первичный скрининг ингибирующей активности в отношении ряда протеинкиназ показал, что соединение **77j** способно ингибировать янус-киназу 3 на 77% [36].

Схема 31

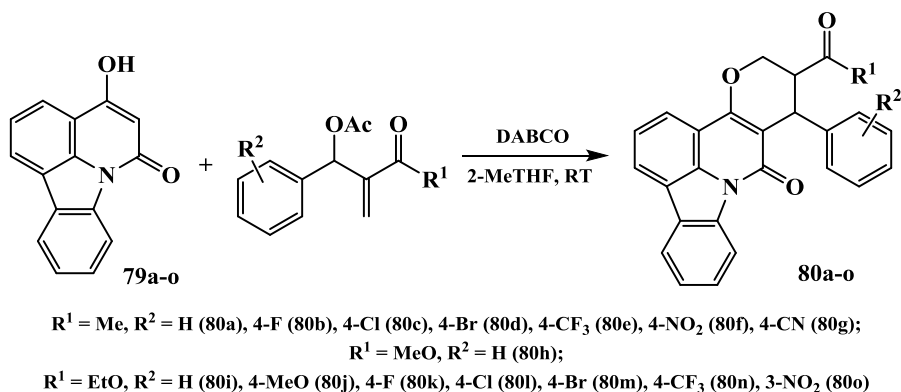


Производное пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-она **71l**, содержащее карбонильную группу в 4 положении, способно вступать в реакцию с реагентом Лавессона при кипячении в толуоле (схема 32). Образующийся пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-тион **78** является селективным ингибитором CYP11B2, способным снижать уровень альдостерона в плазме, что является одним из подходов к лечению сердечной недостаточности и фиброза миокарда [3].

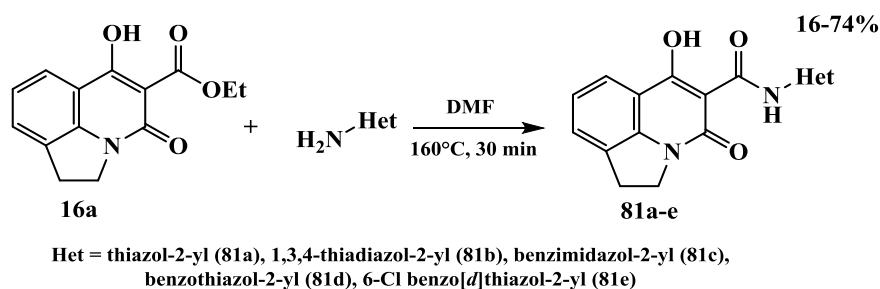
Схема 32



Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-оны, имеющие в 6 положении гидроксильный заместитель **79** способны выступать в качестве *C,O*-бинуклеофилов. Поэтому авторами работы [39] был проведен ряд исследований по определению оптимальных условий диастереоселективного синтеза с получением продуктов [3+3]-аннелирования –пирано[2',3':4,5]пиридо[3,2,1-*jk*]карбазол-8-онов **80a-o**. В качестве 1,3-биэлектрофилов были выбраны арилзамещенные ацетаты Морита-Бейлиса-Хиллмана (МВН) метилвинилкетона и акрилатов. Оптимизированные условия реакции включали использование 2-метилтетрагидрофурана в качестве растворителя и DABCO в качестве органического нуклеофильного основания. Продукты, полученные на основе МВН ацетатов метилвинилкетона **80a-g**, были выделены с высокими выходами (75-81%) и хорошей диастереоселективностью, тогда как соотношение диастереомеров соединений **80h-o**, полученных на основе МВН ацетатов акрилатов оказалось примерно 1:1 (схема 33). При этом этиловые эфиры **80j-o** оказались наиболее эффективны против ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий. Соединения **80j,l,n,o** оказались в два раза более активны или равносильны препарату сравнения – офлоксацину.



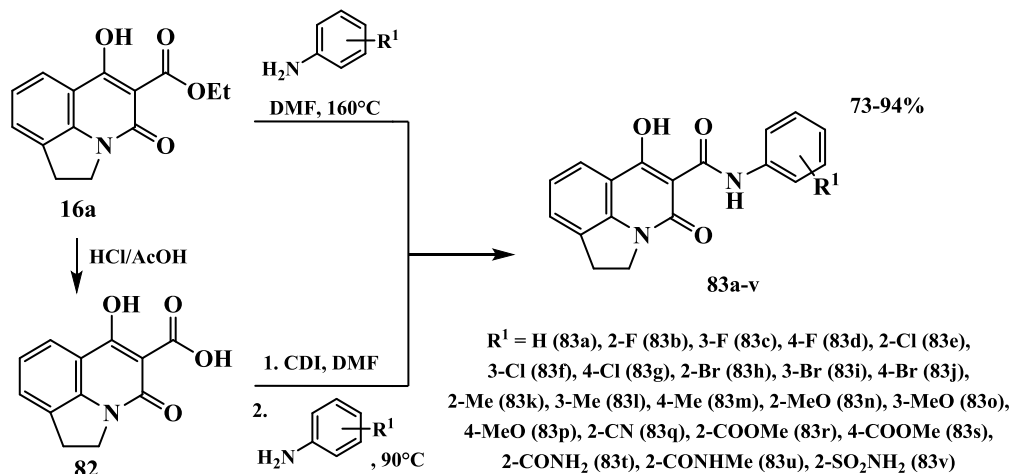
Наличие в 6-гидроксипирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-оне дополнительного реакционного центра в виде сложноэфирной группы позволяет получать на их основе различные амиды [7, 8, 40-45]. Так в работе [8] описан синтез новых соединений, способных ингибировать *Streptococcus pneumoniae*, включая лекарственно-устойчивые штаммы. В качестве исходного субстрата выступал этиловый эфир 6-гидрокси-4-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты **16a**, который вводился в реакцию с гетероциклическими аминами в ДМФА при нагревании до 160°C (схема 34). Выходы целевых амидов **81a-e** варьировались от 16 до 74%.



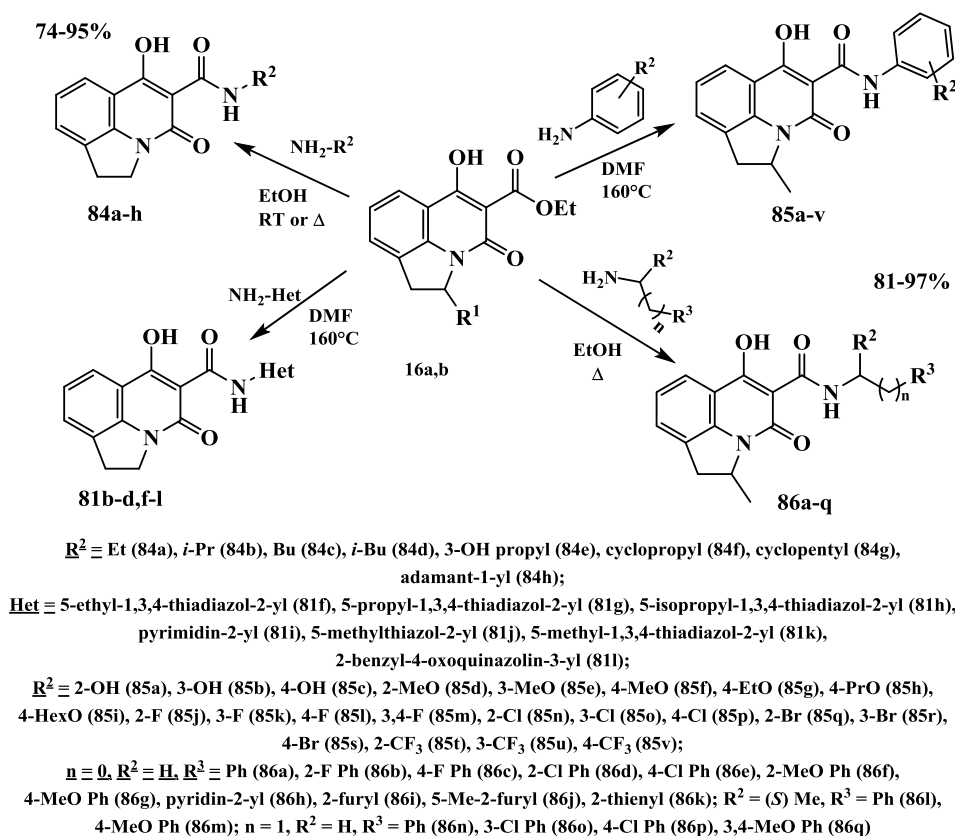
Аналогичный синтетический подход был применен группой ученых [7, 40-45] в комплексном исследовании возможного биологического применения синтезируемых амидов 6-гидрокси-4-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты. Авторами отмечается, что получение целевых молекул возможно на основе как 6-гидрокси-4-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты **82**, так и ее этилового эфира **16a** [40]. Образование кислоты проходит при нагревании соответствующего эфира в смеси AcOH/HCl [40, 41]. Синтез амидов **83a-v** из соответствующей кислоты

осуществляется через активацию карбоксильной группы *N,N'*-карбонилдиимидазолом (CDI) с последующим добавлением аминов и нагреванием реакционной смеси до 90°C в ДМФА (схема 35).

Схема 35

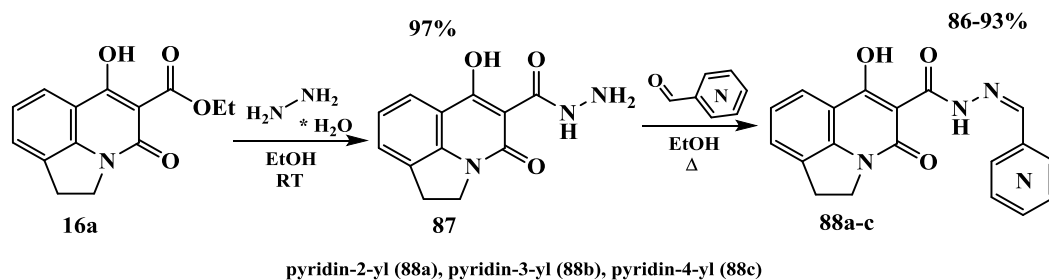


Однако получение амидов через промежуточный этап образования кислоты находит применение в редких случаях, например, при использовании термически неустойчивых аминов, а также анилинов с электроакцепторными заместителями, при ацилировании которых эфирами пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты могут возникать затруднения. Основываясь на данных положениях, получение серии целевых амидов авторами осуществлялось на основе этиловых эфиров **16a,b**. Было установлено, что реакции **16a,b** с алифатическими аминами проходят при кипячении в этаноле [42, 43], тогда как выбор в качестве аминокомпоненты различных ароматических и гетероциклических аминов требует более жестких условий – нагревание реакционной смеси в среде ДМФА до 140-160°C [7, 40, 41, 44, 45] (схема 36). Отмечается, что превышение данного температурного диапазона приводит к деструкции эфира и образованию 6-гидрокси-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-она [7, 44].



Изучение противовоспалительной, противотуберкулезной и диуретической активности полученных соединений показало, что наличие в положении 2 метильного заместителя, а также алифатического фрагмента в амидной части приводит к резкому росту диуретической активности **85f,l,r**, **84a-h** и **86a,l,n,p**; адамант-1-иламид **84h** является противовоспалительным агентом; а среди соединений **81** и **83**, обладающих противотуберкулезной активностью, особенно выделяются соединения с гетероциклическим амидным фрагментом **81c,d,f-h,l**, которые демонстрируют минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) < 1 мкг/мл.

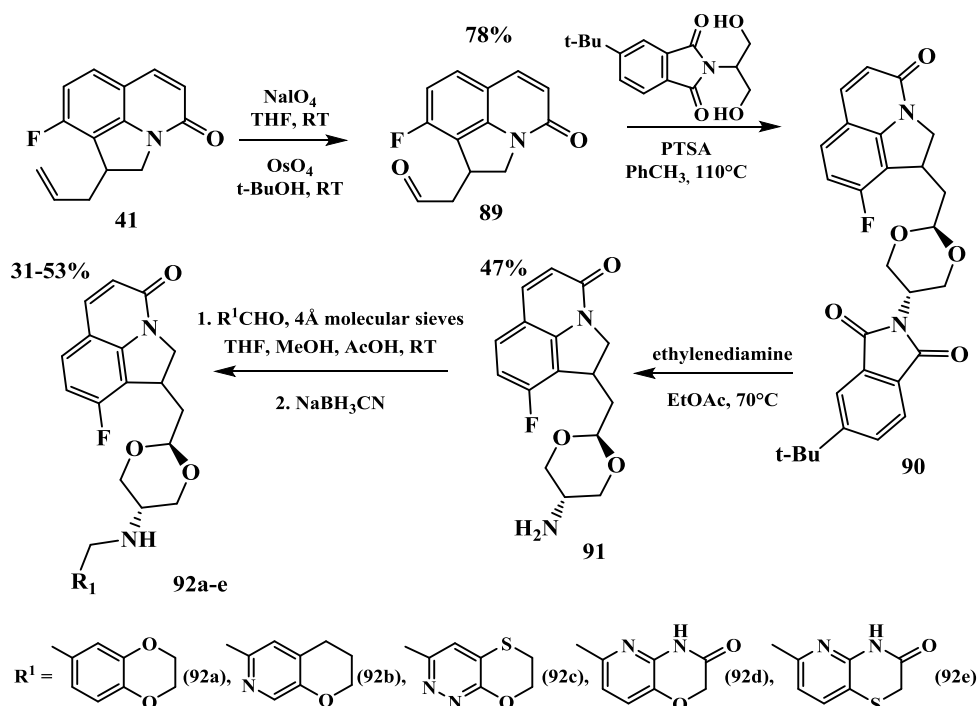
Также в работе [41] был получен гидразид 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **87** с выходом 97%, посредством взаимодействия эфира **16a** с гидразингидратом проводимом в этаноле. Дальнейшие реакции **87** с пиридин содержащими альдегидами позволяли получать с высокими выходами соединения **88a-c** (схема 37), способные ингибировать рост *M. Tuberculosis* вплоть до 100% (**88b,c**) [41].



1.2.3 Функционализация пиррольного цикла пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина

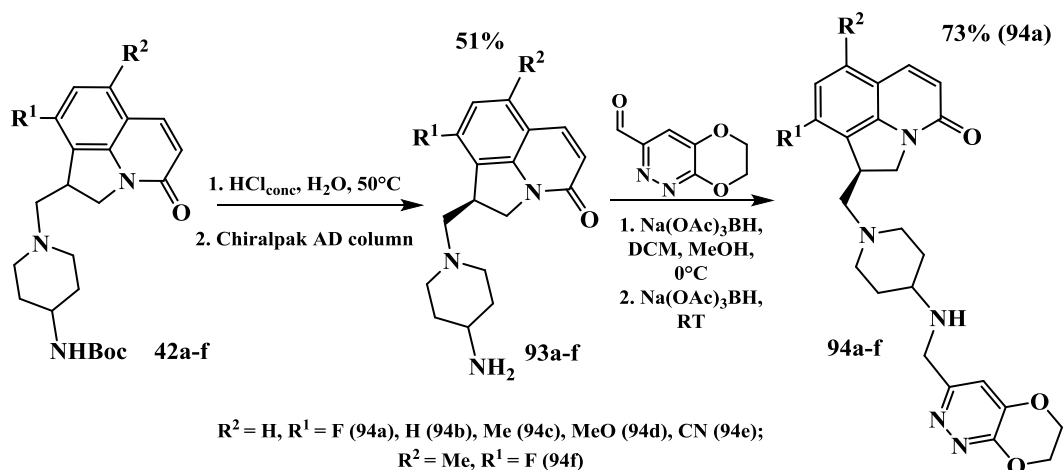
Также как для гидропиридинового цикла, для пиррольного цикла пирролохинолинов возможна функционализация за счет наличия дополнительных реакционных центров.

Так в работе [17] 1-аллилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-он **41** был задействован в серии превращений для получения целевых молекул **92** (схема 38). Для этого аллильная группа подвергалась окислительному расщеплению Лемье-Джонсона под действием системы $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$, позволяющей останавливать реакцию окисления на этапе альдегида **89**. Последний далее вводился в реакцию с фталимидзамещенным пропан-1,3-диолам под действием PTSA с целью образования диоксанового цикла соединения **90**. Снятие защитной фталимидной группы под действие этилендиамина приводило к образованию первичного амина **91**, который вводился в реакции с альдегидами, содержащими различные гетероциклические системы. Последующее восстановление иминогруппы мягким восстанавливающим агентом — цианоборогидридом натрия — приводило к конечным структурам **92a-e**.

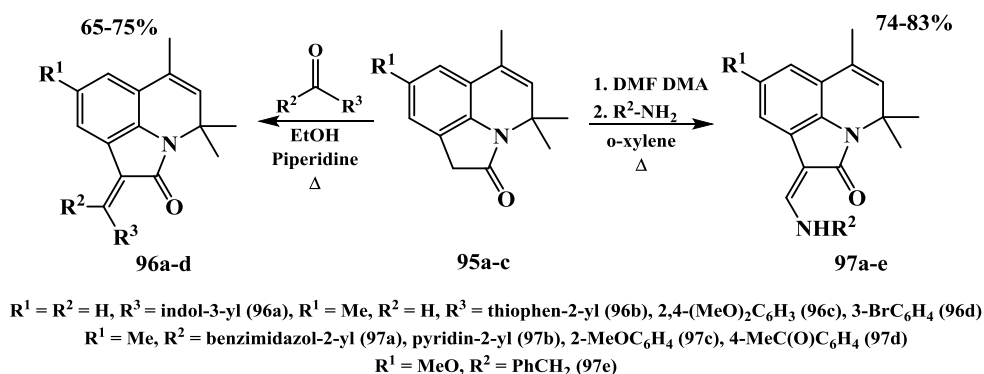


Полученные соединения **92a-e** показали высокую активность в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка за счет способности ингибировать бактериальную топоизомеразу [17, 48].

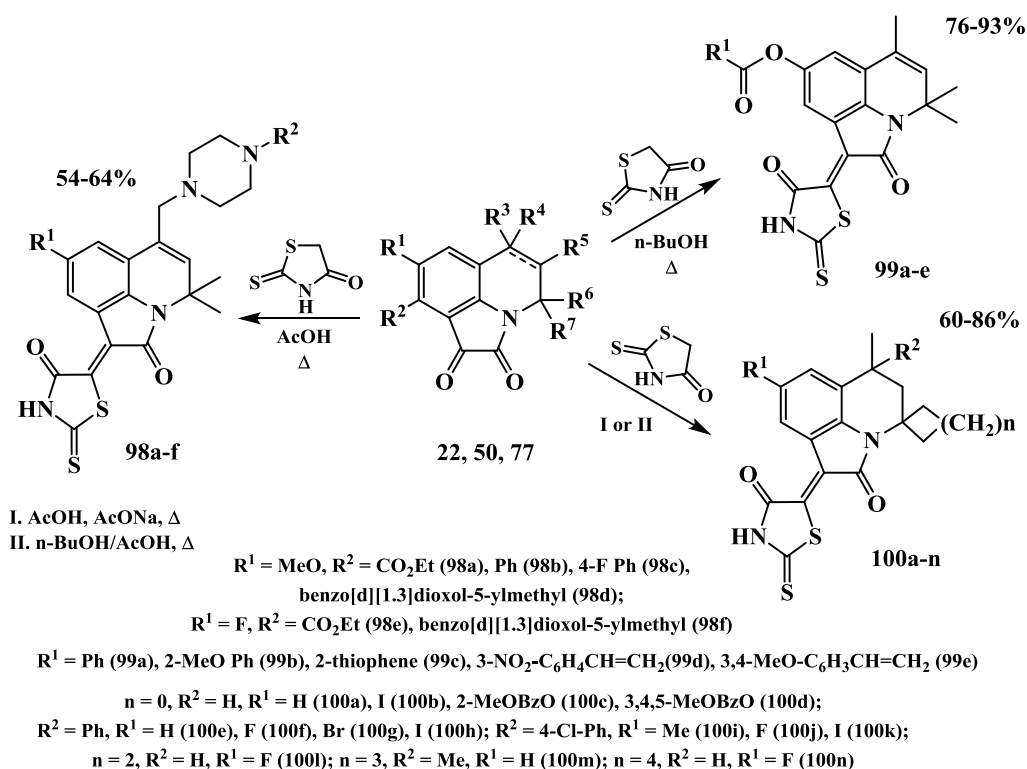
Структурно-схожие молекулы **94** были получены и также изучены в качестве ингибиторов бактериальной топоизомеразы IIa в ходе исследования, проведенного авторами работы [18]. В данном случае для дальнейших реакций использовались соединения **42**, содержащие в качестве заместителя *N*-Вос-аминопиперидин. Снятие защитной группы осуществлялось под действием кислотного гидролиза, полученные NH_2 -незамещенные производные были подвергнуты хиральному разделению с использованием колонки Chiralpak AD для получения оптически чистых *R*-изомеров **93**. Взаимодействие аминов **93** с 6,7-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиридазин-3-карбальдегидом проводили аналогично примеру выше в присутствии восстановителя – $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (схема 39). Полученные продукты **94a-f** были исследованы в качестве антибактериальных агентов. Структура **94a** была рекомендована для фазы I клинических испытаний, однако обнаруженная токсичность привела к паузе дальнейших исследований в пользу структурно схожего трициклического соединения – гепотидацина [18].



В работе [46] показано, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **95** в реакциях с электрофильными агентами выступает в качестве удобной метиленактивной компоненты. Так при взаимодействии с карбонильными соединениями, проводимом при кипячении в спирте в присутствии органического основания, образуются соответствующие илиденовые системы **96** (схема 40). Взаимодействие с ДМА ДМФА, используемого в роли одноуглеродного синтона, также было изучено авторами. Реакция, проводимая при кипячении в *o*-ксилоле, приводила к образованию 1-(диметиламино)метиленов, переаминирование которых с первичными аминами позволяло получать целевые 1-гетариламинометиленпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **97** (схема 39). Отмечается, что данное взаимодействие приводит к образованию смеси геометрических изомеров с преобладанием *Z*-формы. Полученные структуры **96a** и **97b** показали ~50% ингибирование селективно в отношении фактора свертывания крови Ха – важной мишени при разработке эффективных и безопасных антикоагулянтов крови.



Наличие в пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионах дополнительной β -карбонильной группы позволяет вводить данные соединения в реакции с различными нуклеофилами. С целью синтеза молекул, способных ингибировать как фактор Ха, так и фактор Ха, в реакцию с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионами **22**, **50**, **77** вводился известный фармакофорный фрагмент – молекула роданина [25, 38, 47]. Реакции проводились при кипячении в различных системах, в случае пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон **22** – в *n*-бутаноле [47], пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон **77** – в АсОН [38], 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон **50** – в системе *n*-бутанол/АсОН [38] или в АсОН с добавлением АсОНа [25] (схема 41).



Среди полученных соединений **98-100** были обнаружены как селективные, так и дуальные ингибиторы факторов свертывания крови Ха и XIa, что является преимуществом при разработке противотромбозных средств с низким риском кровотечений.

Таким образом, в научной литературе широко представлены как способы построения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового каркаса, так и ключевые направления его функционализации, в том числе, с получением гибридных структур. При этом отмечается разнообразная биологическая активность исследуемых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов, что свидетельствует об актуальности и высокой практической значимости разработок, проводимых в данной области.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обзор литературы показал, что производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина представляют собой важный класс гетероциклических соединений для синтеза фармацевтически значимых кандидатов. Также в литературе представлены синтетические сведения о его дикарбонильном аналоге – пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионе, структурным преимуществом которого является наличие дополнительных реакционных центров, что позволяет ему выступать в качестве удобной матрицы для введения разнообразных гетероциклических фрагментов и размещения различных заместителей.

В контексте развития указанных представлений значительный интерес вызывает создание новых гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона, что может потенциально привести к получению новых мультитаргетных средств, способных связываться с несколькими белками-мишенями. Подобная стратегия позволяет синергизировать биологическую активность, а также снижать общую токсичность исследуемых веществ в сравнении с препаратами на основе отдельных подструктур [49].

С целью создания новых гибридных молекул, объединяющих два и более фармакофорных фрагмента, были реализованы следующие направления функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов:

1. Функционализация по β -карбонильной группе. Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов по β -карбонильной группе являются одним из самых распространенных способов их функционализации [24, 25, 38, 47, 50–53], в том числе с целью создания биологически значимых структур.

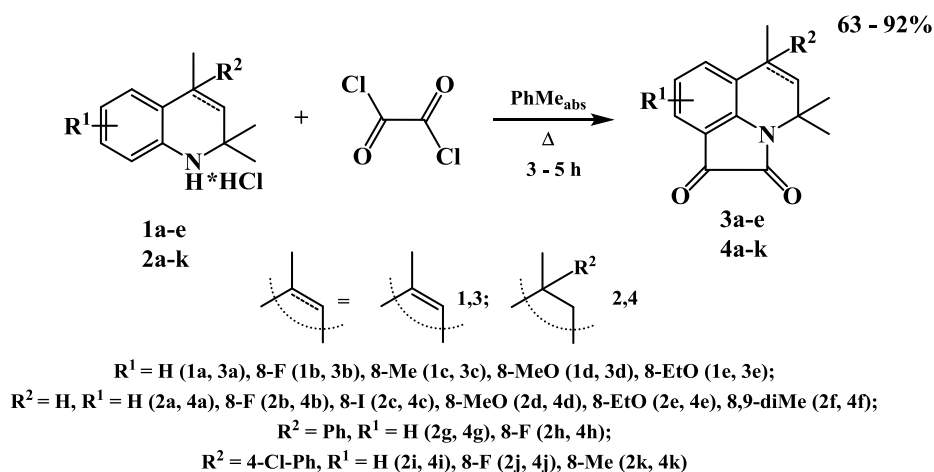
2. Функционализация по бензольному кольцу. Как было показано в обзоре литературы функционализация бензольного ядра пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина является удобным инструментом для разработки новых молекул с разнообразным практическим применением. Однако реакции, проходящие по бензольному циклу именно пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, представлены малым количеством исследований, в основном нацеленных на его галогенирование и нитрование [3,

11, 25, 34, 35]. В этой связи нами будет представлена возможность расширения модификационного потенциала данного фрагмента в рамках разработки новых гетероциклических структур с высокими фармацевтическими перспективами.

2.1 Получение исходных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов

Синтез исходных 8,9- R^1 ,6- R^2 -(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов (ПХД) **3a-e**, **4a-k** осуществлялся действием дихлорангидрида щавелевой кислоты на гидрохинолины **1** и **2** по типу реакции Штолле в соответствии с известной методикой [21, 22]. Реакция, проводимая на основе гидрохлоридов **1** и **2** при кипячении в сухом толуоле, завершалась в течение 3–5 часов и приводила к образованию целевых пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **3a-e** и **4a-k**, включая ранее неописанные **3b,e** и **4b,c,e,f,i,k** [54] (схема 1).

Схема 1

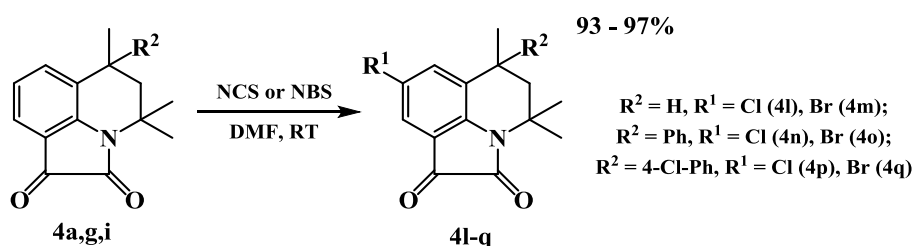


С целью расширения ряда исходных 8- R^1 замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, было изучено селективное галогенирование 8-*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. В литературе [3, 11, 25, 34, 35] описаны различные условия проведения данных взаимодействий, однако наиболее часто применяемой системой, позволяющей достигать около количественных выходов целевых галогенированных продуктов, является система *N*-галогенсукцинимид/ДМФА [25].

Ранее группой ученых [36] было установлено, что взаимодействие 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов по типу соединений **3** с *N*-бромсукцинимидом (NBS) в ДМФА протекает по кратной связи пиридинового

цикла и приводит к бромированию ПХД по 5 положению с одновременной миграцией кратной связи в *экзо*-положение 6. Во избежание данного конкурирующего процесса нами в качестве исходных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов были выбраны гидрированные производные **4a,g,i**. Так, взаимодействием 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **4a,g,i** с NCS (*N*-хлорсукцинимид) и NBS были получены целевые 8-Cl- и 8-Br-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **4l-q** с выходами более 93% [54, 55] (схема 2).

Схема 2



Физико-химические характеристики и выходы полученных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **3a-e**, **4a-q** представлены в таблице 1, спектральные данные большинства из ранее неописанных соединений **3b,e** и **4c,e,l-n,p,q** – в таблице 2.

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений **3a-e**, **4a-q**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
3a	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	228.1020	228.1022	166–168*	69
3b	C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ F	246.0926	246.0922	118–120	83
3c	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	242.1176	242.1182	173–175*	88
3d	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃	258.1126	258.1125	141–143*	92
3e	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	272.1282	272.1286	167–169	86
4a	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	230.1176	230.1177	164–166*	65
4b	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₂	248.1082	248.1085	157–159	82
4c	C ₁₄ H ₁₄ INO ₂	356.0142	356.0146	128–130	82
4d	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	260.1282	260.1278	122–124*	87
4e	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	274.1439	274.1434	170–172	77
4f	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	258.1490	258.1488	151–153	79
4g	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂	306.1490	306.1487	165–167*	63
4h	C ₂₀ H ₁₈ FNO ₂	324.1395	324.1401	155–157*	79
4i	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₂	340.1100	340.1103	138–140	67
4j	C ₂₀ H ₁₇ ClFNO ₂	358.1006	358.1011	147–149*	81
4k	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₂	354.1256	354.1255	182–184	71
4l	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₂	264.0787	264.0783	133–135	97
4m	C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₂	308.0282	308.0288	137–139	95
4n	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₂	340.1100	340.1106	163–165	97
4o	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₂	384.0595	384.0594	171–173*	94

4p	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	374.0710	374.0707	144–146	93
4q	C ₂₀ H ₁₇ BrClNO ₂	418.0205	418.0201	173–175	95

*Лит. Т. пл. **3a** 168–169, **3c** 176–177, **3d** 140–142, **4a** 170–172, **4d** 117–119, **4g** 173–174 [21],

4h 160–162, **4j** 143–145, **4o** 168–170 [25].

Таблица 2. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C соединений **3b,e** и **4c,e,l-n,p,q**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
3b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.60 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.97 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 5.56 (с, 1H, C ⁵ -H), 7.19 (дд, 1H, J = 2.1, 7.3, C _{аром} -H), 7.27 (дд, 1H, J = 2.1, 10.1, C _{аром} -H); ЯМР ¹³ C: 17.6, 27.8, 56.5, 109.1, 109.4, 115.4, 115.5, 117.8, 118.2, 121.8, 121.9, 123.9, 133.0, 144.3, 157.7, 158.1, 160.9, 182.6
3e	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 (т, 3H, J = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 1.58 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.97 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 4.02 (к, 2H, J = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 5.51 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.86 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.95 (с, 1H, C _{аром} -H); ЯМР ¹³ C: 15.0, 17.6, 27.7, 56.2, 64.5, 107.1, 115.0, 119.34, 121.37, 124.2, 132.3, 142.2, 155.6, 158.1, 183.4
4c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.26 – 1.36 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.52 (с, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.67 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.84 (дд, 1H, J = 4.5, 13.7, C ⁵ -H), 2.80 – 2.97 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.63 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.84 (с, 1H, C _{аром} -H); ЯМР ¹³ C: 18.5, 24.8, 25.7, 27.0, 44.6, 54.34, 86.5, 118.2, 129.9, 130.3, 142.6, 147.5, 156.6, 183.1.
4e	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.27 – 1.34 (м, 9H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃ + CH ₃ CH ₂ O), 1.53 (т, 1H, J = 12.0, C ⁵ -H), 1.67 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.84 (дд, 1H, J = 6.0, 15.0, C ⁵ -H), 2.80 – 2.95 (м, 1H, C ⁶ -H), 4.02 (к, 2H, J = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 6.93 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.13 (с, 1H, C _{аром} -H); ЯМР ¹³ C: 15.1, 18.6, 24.5, 25.9, 27.1, 45.0, 54.0, 64.4, 107.4, 116.4, 122.6, 128.5, 142.1, 155.4, 157.2, 184.7
4l	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 – 1.35 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.53 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.68 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.87 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.84 – 2.95 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.41 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.60 (с, 1H, C _{аром} -H); ЯМР ¹³ C: 18.4, 24.7, 25.9, 26.9, 44.6, 54.4, 117.42, 122.0, 127.7, 129.3, 134.2, 146.7, 157.0, 183.4
4m	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.27 – 1.35 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.52 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.67 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.86 (дд, 1H, J = 4.5, 13.7, C ⁵ -H), 2.84 – 2.93 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.51 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.70 (с, 1H, C _{аром} -H); ЯМР ¹³ C: 18.4, 24.7, 25.9, 26.9, 44.6, 54.4, 115.3, 117.8, 124.7, 129.7, 136.9, 147.1, 156.8, 183.2
4n	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 1.58 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 2.08 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.46 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 7.13 (д, 2H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.20 (т, 1H, J = 7.2, C _{аром} -H), 7.29 (т, 2H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.56 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.68 (с, 1H, C _{аром} -H)
4p	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.76 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 1.58 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.69 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 2.08 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.45 (д, 1H, J = 14.7, C ⁵ -H), 7.16 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.35 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.56 (д, 1H, J = 1.8, C _{аром} -H), 7.68 (д, 1H, J = 1.8, C _{аром} -H)
4q	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.76 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 1.58 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 2.07 (д, 1H, J = 14.5, C ⁵ -H), 2.43 (д, 1H, J = 14.5, C ⁵ -H), 7.16 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.35 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.66 (д, 1H, J = 1.3, C _{аром} -H), 7.79 (с, 1H, C _{аром} -H)

2.2 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием β-карбонильной группы

Наличие активной β-карбонильной группы ПХД **3** и **4**, позволяет легко проводить реакции данных соединений с различными нуклеофильными агентами

[24, 25, 38, 47, 50–53]. При этом интересным представляется исследование в качестве атакующих агентов как молекул, позволяющих вводить в структуру пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов дополнительные реакционные центры с целью дальнейшей модификации получаемых соединений для создания комбинаторных библиотек для скрининговых исследований, так и молекул, уже несущих в своей структуре известные фармакофорные фрагменты.

2.2.1 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*-нуклеофилами

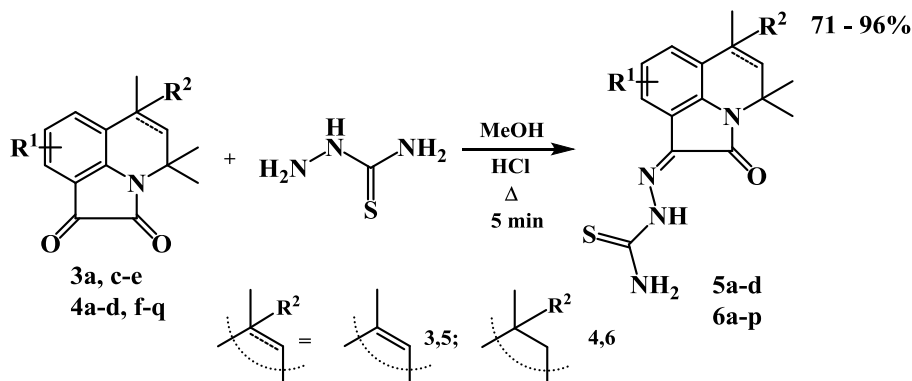
Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с различными *N*-нуклеофилами является распространенным подходом функционализации β -карбонильной группы [22, 52, 53]. В настоящей работе в качестве *N*-нуклеофильного агента был выбран доступный тиосемикарбазид, представляющий синтетический интерес ввиду наличия в его структуре нескольких реакционных центров. Изучение особенностей взаимодействия ПХД **3** с тиосемикарбазидом и структур получаемых соединений ранее было описано в работах [52, 53].

В исследованиях научной группы кафедры органической химии ВГУ [25, 38], направленных на синтез и изучение антикоагулянтной активности функциональных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, было показано, что 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны, и в особенности 6-арил-замещенные, как правило, проявляют более высокую активность в сравнении со своими ненасыщенными аналогами. Поэтому серия тиосемикарбазонов, описанная в статьях [52, 53], была нами расширена на основе ряда 5,6-дигидропирролохинолиндионов **4**.

Опираясь на комплекс литературных данных [52, 56, 57], были оптимизированы условия проведения реакции, которые позволили получать тиосемикарбазоны **5a-d**, **6a-p** с высокими выходами (до 96%) в течение короткого времени. Так, при кипячении до полного растворения исходных **3** или **4** с полуторакратным избытком тиосемикарбазида в метаноле с последующим добавлением 1-2 мл HCl, целевые продукты **5** и **6** выпадают в осадок в течение 5 минут и не требуют дальнейшей очистки, в том числе, методом

перекристаллизации. Таким образом была наработана серия 2-(4,4,6-триметил-2-оксо-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2*H*)-илиден)гидразин-1-карботиоамидов **5a-d**, **6a-p**, включая ранее неописанные **6a-e,g,i-p** (схема 3).

Схема 3



$R^1 = \text{H}$ (**5a**), 8-Me (**5b**), 8-MeO (**5c**), 8-EtO (**5d**);
 $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{H}$ (**6a**), 8-F (**6b**), 8-I (**6c**), 8-Cl (**6d**), 8-Br (**6e**), 8-MeO (**6f**), 8,9-diMe (**6g**);
 $R^2 = \text{Ph}$, $R^1 = \text{H}$ (**6h**), 8-F (**6i**), 8-Cl (**6j**), 8-Br (**6k**);
 $R^2 = 4\text{-Cl-Ph}$, $R^1 = \text{H}$ (**6l**), 8-F (**6m**), 8-Cl (**6n**), 8-Br (**6o**), 8-Me (**6p**)

Состав всех полученных тиосемикарбазонов **5a-d** и **6a-p** был подтвержден на основе данных ВЭЖХ-МС анализа. Соответствующие данные, а также физико-химические характеристики соединений **5** и **6** представлены в таблице 3.

Таблица 3. Физико-химические характеристики тиосемикарбазонов **5a-d** и **6a-p**

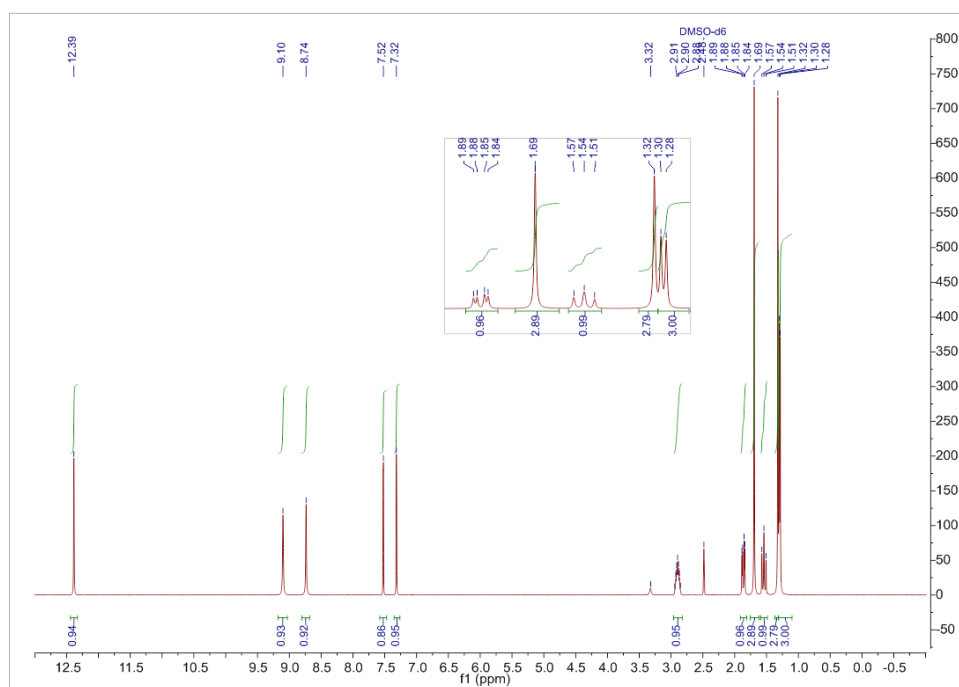
Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
5a	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS	301.1118	301.1122	268–270*	71
5b	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS	315.1275	315.1271	275–277*	75
5c	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	331.1224	331.1226	258–260*	77
5d	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	345.1381	345.1375	248–250*	77
6a	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ OS	303.1275	303.1277	252–254	81
6b	C ₁₅ H ₁₇ FN ₄ OS	321.1181	321.1185	262–264	92
6c	C ₁₅ H ₁₇ IN ₄ OS	429.0241	429.0238	253–255	96
6d	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ OS	337.0885	337.0882	268–270	94
6e	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₄ OS	381.0380	381.0383	271–273	81
6f	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	333.1381	333.1377	238–240*	86
6g	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ OS	331.1588	331.1582	278–280	83
6h	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ OS	379.1588	379.1584	246–248*	76
6i	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ OS	397.1494	397.1491	264–266	86
6j	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ OS	413.1198	413.1199	262–264	88
6k	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₄ OS	457.0693	457.0691	259–261	83
6l	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ OS	413.1198	413.1196	246–248	88
6m	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₄ OS	431.1104	431.1108	219–221	83
6n	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ OS	447.0809	447.0804	243–245	84
6o	C ₂₁ H ₂₀ BrClN ₄ OS	491.0303	491.0308	242–244	82
6p	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ OS	427.1355	427.1352	269–271	79

*Лит. Т. пл. **5a** 268-270, **5b** 275-277, **6f** 245–247, **6h** 238-240, [52], **5c** 258-260, **5d** 248–250 [53].

Структура новых соединений **6** также была подтверждена с помощью данных ЯМР спектроскопии. Так, в спектрах ^1H ЯМР наблюдается характерный для всех структур **6** набор сигналов. Сигналы протонов метильных групп у C^4 и C^6 наблюдаются в диапазоне 0.69–1.70 м.д., сигналы протонов $\text{C}^5\text{-H}$ обнаруживаются при ~ 1.55 и 1.86 м.д. для соединений с $\text{R}^2 = \text{H}$ и при ~ 2.11 и 2.45 м.д. для соединений с $\text{R}^2 = \text{Ar}$. Для структур $\text{R}^2 = \text{H}$ сигнал $\text{C}^6\text{-H}$ представляет собой мультиплет в области 2.79–3.01 м.д. Ароматические протоны наблюдаются в области 7.05–7.84 м.д. в виде синглетов, дублетов и триплетов в зависимости от соответствующих заместителей. Сигналы двух аминогрупп обнаруживаются при ~ 8.7 , 9.1 м.д и ~ 12.4 м.д. Спектральные данные ряда новых производных **6a,b,d,i,k-o** описаны в таблице 4. ЯМР ^1H спектр соединения **6d** представлен на рисунке 1.

Таблица 4. Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C соединений **6a,b,d,i,k-o**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
6a	ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, $J/\text{Гц}$): 1.29 – 1.34 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.56 (т, 1H, $J = 12.8$, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.71 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.86 (дд, 1H, $J = 4.3$, 13.7, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.81 – 2.98 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.12 (т, 1H, $J = 7.7$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.40 (д, 1H, $J = 7.8$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.48 (д, 1H, $J = 7.4$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 8.75 (с, 1H, NH_2), 9.12 (с, 1H, NH_2), 12.44 (с, 1H, NH)
6b	ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, $J/\text{Гц}$): 1.19 – 1.41 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.54 (т, 1H, $J = 12.9$, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.70 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.87 (дд, 1H, $J = 4.0$, 13.6, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.79 – 3.01 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.16 (д, 1H, $J = 10.3$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.27 (д, 1H, $J = 7.3$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 8.68 (с, 1H, NH_2), 9.09 (с, 1H, NH_2), 12.46 (с, 1H, NH); ЯМР ^{13}C : 18.3, 24.8, 26.1, 26.9, 45.3, 54.7, 105.7, 105.9, 114.4, 114.7, 119.3, 119.4, 128.1, 128.2, 131.6, 131.6, 136.0, 158.2, 160.5, 179.2
6d	ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, $J/\text{Гц}$): 1.29 (д, 3H, $J = 6.7$, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 1.32 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.54 (т, 1H, $J = 12.9$, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.69 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.86 (дд, 1H, $J = 4.5$, 13.7, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.83-2.96 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.32 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.52 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 8.74 (с, 1H, NH_2), 9.10 (с, 1H, NH_2), 12.39 (с, 1H, NH); ЯМР ^{13}C : 18.2, 24.9, 26.0, 26.9, 45.2, 54.9, 118.5, 119.9, 127.3, 127.5, 128.2, 131.0, 138.5, 160.4, 179.2
6i	ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, $J/\text{Гц}$): 0.69 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.61 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.67 (с, 3H, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 2.11 (д, 1H, $J = 14.4$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.42 – 2.55 (м, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.06 (д, 2H, $J = 7.8$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.16 (т, 1H, $J = 7.0$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.24 (т, 2H, $J = 7.6$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.29 (дд, 1H, $J = 2.4$, 10.5, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.46 (дд, 1H, $J = 2.3$, 7.8, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 8.76 (с, 1H, NH_2), 9.14 (с, 1H, NH_2), 12.43 (с, 1H, NH); ЯМР ^{13}C : 25.2, 28.1, 30.7, 40.3, 51.1, 54.7, 106.6, 106.9, 116.0, 116.2, 120.1, 120.2, 126.7, 126.9, 128.7, 128.8, 131.4, 131.5, 136.1, 147.7, 158.1, 160.4, 179.2
6k	ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, $J/\text{Гц}$): 0.71 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.61 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.68 (с, 3H, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 2.10 (д, 1H, $J = 14.4$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.42 – 2.53 (м, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.05 (д, 2H, $J = 7.8$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.16 (т, 1H, $J = 7.2$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.25 (т, 2H, $J = 7.6$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.54 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 7.84 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 8.81 (с, 1H, NH_2), 9.12 (с, 1H, NH_2), 12.35 (с, 1H, NH); ЯМР ^{13}C : 25.3, 28.1, 30.5, 40.3, 51.2, 54.8, 115.3, 121.0, 122.1, 126.7, 126.9, 128.7, 129.4, 130.8, 131.5,



Структурной особенностью соединений **5** и **6** является наличие экзо-связи, что приводит к возможности существования полученных миккарбазонов в виде *E/Z*-изомеров. Согласно данным ВЭЖХ-МС анализа, а

также ЯМР-спектроскопии, установлено, что все полученные соединения были выделены в виде единственного из возможных изомеров. Согласно литературным данным [52, 56, 58], *Z*-конфигурация является более стабильной конфигурацией для схожих структур, за счет возможности образования внутримолекулярной водородной связи между NH и C=O фрагментом в положении 2. На основании этого мы предполагаем, что получаемые нами тиосемикарбазоны **5** и **6** также представляют собой *Z*-изомеры.

2.2.1.1 Взаимодействие тиосемикарбазонов с α -бromoацетофенонами

В свою очередь, полученные тиосемикарбазоны **5** и **6**, благодаря наличию в своей структуре гидразинкарботиоамидного фрагмента, могут быть использованы в качестве субстратов для образования различных *N*- и *S*-содержащих гетероциклов [53, 56–59].

Ранее было показано, что молекулы, объединяющие в своей структуре фрагменты пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она и тиазола, проявляют себя как селективные, так и дуальные ингибиторы факторов свертывания крови Ха и XIa [25, 38, 47]. В продолжение исследований, направленных на поиск соединений с антикоагулянтной активностью, мы также сконцентрировались на объединении описанных фрагментов в структуре одной молекулы.

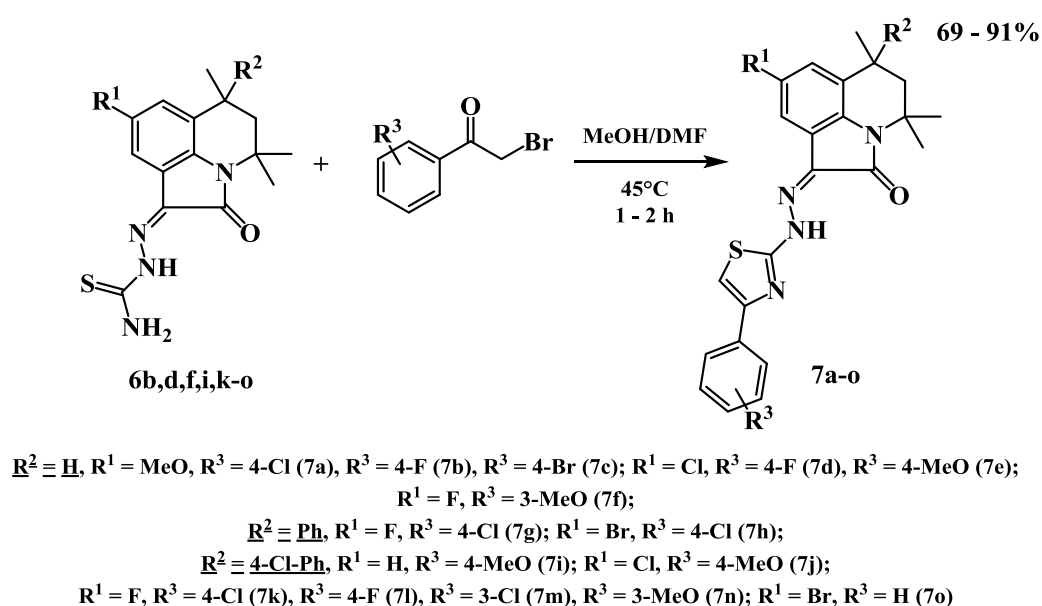
Так, взаимодействием тиосемикарбазонов с α -галогенкетонами в условиях реакции Ганча может быть достигнуто построение тиазольного цикла, который является фармакофорным блоком многих биологически активных соединений [60], а также представлен в структуре Эдоксабана – препарата с выраженной ингибирующей активностью в отношении фактора свертывания крови Ха. В качестве α -галогенкетонов нами были выбраны замещенные α -бromoацетофеноны с целью дополнительного введения арильного заместителя в структуру молекулы для потенциально лучшего связывания получаемых молекул с активным центром белков-мишеней – факторов Ха и XIa [61, 62].

Согласно литературным данным реакции α -галогенкетонов с различными тиоамидами, как правило, проводят в спиртах при нагревании в течение короткого времени, что приводит к целевым тиазолам с хорошими выходами [63–

65]. Также для подавления побочных процессов в реакционную систему часто вводятся различные органические [66–68] и неорганические [69, 70] акцепторы выделяющегося галогенводорода.

В нашем случае [71] в качестве растворителя был выбран метанол, дополнительное использование ДМФА позволило улучшить растворимость исходных компонентов и значительно сократить время реакции. Таким образом, использование системы метанол/ДМФА (v/v 5:1) и небольшое нагревание до 45°C оказалось наиболее удобным способом получения целевых структур **7** с высокими выходами (до 91%). Ряд целевых 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **7a-o** был получен в результате проведенной серии экспериментов (схема 4). Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в таблице 5.

Схема 4

Таблица 5. Физико-химические характеристики соединений **7a-o**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
7a	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S	467.1304	467.1308	211–213	81
7b	C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	451.1600	451.1604	204–206	91
7c	C ₂₄ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S	511.0799	511.0794	207–209	84
7d	C ₂₃ H ₂₀ ClFN ₄ OS	455.1104	455.1106	244–246	86
7e	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S	467.1304	467.1303	230–232	79
7f	C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	451.1600	451.1595	209–211	82
7g	C ₂₉ H ₂₄ ClFN ₄ OS	531.1417	531.1417	148–150	77
7h	C ₂₉ H ₂₄ BrClN ₄ OS	591.0617	591.0612	286–288	81
7i	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ S	543.1617	543.1613	206–208	77

7j	C ₃₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	577.1228	577.1223	264–266	85
7k	C ₂₉ H ₂₃ Cl ₂ FN ₄ OS	565.1027	565.1025	284–286	78
7l	C ₂₉ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ OS	549.1323	549.1327	254–256	71
7m	C ₂₉ H ₂₃ Cl ₂ FN ₄ OS	565.1027	565.1026	238–240	69
7n	C ₃₀ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂ S	561.1523	561.1521	231–233	73
7o	C ₂₉ H ₂₄ BrClN ₄ OS	591.0617	591.0612	265–267	81

Структура целевых молекул **7a-o** была охарактеризована комплексом данных. Так, в спектрах ¹H ЯМР **7a-o** наблюдается ряд дополнительных сигналов относительно исходных соединений **6**: синглет метинового протона тиазола при ~ 6.88–7.70 м.д., и сигналы протонов арильного заместителя при тиазольном цикле в области 6.91–7.95 м.д., а также обнаруживается исчезновение сигналов протонов NH₂-группы (таблица 6). В качестве типичного на рисунке 2 представлен спектр ЯМР ¹H соединения **7d**.

Таблица 6. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C тиазол-2-илгидразинилиденов **7a-o**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
7a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 (д, 3H, J = 6.5, C ⁶ -CH ₃), 1.35 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.58 (т, 1H, J = 12.8, C ⁵ -H), 1.75 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.85 (дд, 1H, J = 4.4, 13.7, C ⁵ -H), 2.83 – 2.96 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.76 (с, 3H, CH ₃ O), 6.80 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.89 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.38 (д, 2H, J = 8.4, C _{аром} -H), 7.51 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.85 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 13.49 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.4, 24.8, 26.1, 27.1, 45.9, 54.5, 56.1, 103.0, 107.5, 113.7, 118.5, 127.1, 127.7, 128.9, 132.6, 132.7, 132.9, 133.2, 150.3, 156.4, 161.2, 166.5
7b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.31 (д, 3H, J = 6.5, C ⁶ -CH ₃), 1.35 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.53 – 1.63 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.74 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.89 (дд, 1H, J = 4.5, 13.8, C ⁵ -H), 2.82 – 2.97 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.78 (с, 3H, CH ₃ O), 6.88 (д, 1H, J = 2.2, C _{аром} -H), 6.93 (д, 1H, J = 2.2, C _{аром} -H), 7.25 (т, 2H, J = 8.8, C _{аром} -H), 7.60 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.92 (дд, 2H, J = 5.7, 8.5, C _{аром} -H), 13.50 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.5, 24.9, 26.1, 27.1, 45.6, 54.6, 56.3, 103.0, 107.1, 114.0, 115.9, 116.1, 118.5, 127.5, 128.2, 128.2, 131.0, 132.7, 132.8, 150.5, 154.9, 156.5, 161.1, 161.2, 163.5, 166.5
7c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 (д, 3H, J = 6.5, C ⁶ -CH ₃), 1.35 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.53 – 1.63 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.74 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.88 (дд, 1H, J = 4.4, 14.0, C ⁵ -H), 2.83 – 2.97 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.78 (с, 3H, CH ₃ O), 6.88 (д, 1H, J = 1.4, C _{аром} -H), 6.93 (д, 1H, J = 2.2, C _{аром} -H), 7.60 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.69 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.84 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 13.51 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.4, 24.8, 26.1, 27.1, 45.6, 54.6, 56.2, 103.0, 108.2, 114.0, 118.5, 121.5, 127.5, 128.1, 132.1, 132.7, 132.9, 133.6, 141.4, 150.3, 156.4, 161.2
7d	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.32 (д, 3H, J = 6.8, C ⁶ -CH ₃), 1.36 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.55 – 1.63 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.75 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.91 (дд, 1H, J = 4.4, 13.6, C ⁵ -H), 2.89–2.99 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.25 (т, 2H, J = 8.8, C _{аром} -H), 7.35 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.38 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.64 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.93 (дд, 2H, J = 5.7, 8.6, C _{аром} -H), 13.41 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.3, 25.0, 26.1, 27.0, 45.3, 54.9, 107.6, 115.9, 116.2, 117.3, 119.5, 126.8, 127.6, 128.2, 128.3, 128.3, 130.2, 130.3, 131.0, 131.4, 137.4, 150.5, 152.6, 161.1
7e	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.37 (д, 3H, J = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.43 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.66 (т, 1H, C ⁵ -H), 1.78 – 1.88 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.89 – 2.99 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.84 (с, 3H, CH ₃ O), 6.88 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 6.93 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 7.16 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.43 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.76 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 13.47 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.2, 25.0, 26.1, 27.1, 46.1, 54.7, 55.4, 103.7, 114.0, 117.8, 117.9, 119.7, 126.0, 126.9, 127.2, 127.3, 128.2,

	130.7, 136.8, 151.7, 159.5, 161.2, 166.4
7f	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.36 (д, 3H, J = 6.8, C ⁶ -CH ₃), 1.44 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.67 (т, 1H, C ⁵ -H), 1.79 – 1.90 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.89 – 3.00 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.88 (с, 3H, CH ₃ O), 6.87 (дд, 1H, J = 2.5, 8.1, C _{аром} -H), 6.92 (д, 1H, J = 10.1, C _{аром} -H), 7.03 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.17 (дд, 1H, J = 2.3, 7.9, C _{аром} -H), 7.31 (т, 1H, J = 7.9 Hz, C _{аром} -H), 7.40 (д, 1H, J = 7.7 Hz, C _{аром} -H), 7.43 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.52 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.2, 24.9, 26.2, 27.1, 46.1, 54.6, 55.3, 105.0, 105.2, 105.8, 111.0, 112.8, 113.1, 114.3, 118.2, 126.9, 129.6, 131.3, 134.4, 135.6, 151.9, 158.4, 159.9, 160.8, 161.4, 166.4
7g	ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.66 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.69 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.46 – 2.54 (м, 1H, C ⁵ -H), 7.06 (д, 2H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.16 (т, 1H, J = 6.0, C _{аром} -H), 7.20 – 7.28 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.32 (дд, 1H, J = 2.3, 7.8, C _{аром} -H), 7.44 (д, 2H, J = 8.6, C _{аром} -H), 7.68 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.89 (д, 2H, J = 8.6, C _{аром} -H), 13.44 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 25.3, 28.2, 31.1, 40.3, 51.2, 54.7, 105.7, 105.9, 108.4, 112.1, 112.2, 124.2, 126.7, 126.9, 127.8, 128.6, 129.1, 129.3, 131.8, 132.9, 133.2, 135.0, 147.7, 150.3, 158.1, 161.1, 166.3
7h	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.88 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60 – 1.83 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 2.16 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.39 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 7.00-7.08 (м, 3H, C _{тиазол} -H + C _{аром} -H), 7.20 (т, 1H, J = 7.2, C _{аром} -H), 7.23 – 7.30 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.37 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.39 (д, 1H, J = 1.8, C _{аром} -H), 7.70 (д, 1H, J = 1.7, C _{аром} -H), 7.77 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 13.49 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 25.4, 28.3, 30.74, 40.1, 52.3, 54.8, 106.0, 115.7, 120.6, 121.3, 121.4, 126.5, 127.2, 127.3, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 130.7, 130.8, 132.5, 133.8, 137.4, 147.13, 150.7, 160.9, 166.7
7i	ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆ , J/Гц): 0.78 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.67 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃ +C ⁶ -CH ₃), 2.16 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.45 – 2.54 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.77 (с, 3H, CH ₃ O), 6.95 (д, 2H, J = 8.8, C _{аром} -H), 7.08 (д, 2H, J = 8.6, C _{аром} -H), 7.19 (т, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.28 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 7.37 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.42 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.51 (д, 1H, J = 7.4, C _{аром} -H), 7.80 (д, 2H, J = 8.8, C _{аром} -H), 13.38 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 25.5, 28.2, 30.8, 39.7, 51.1, 54.6, 55.5, 105.2, 114.4, 118.5, 118.7, 123.3, 126.5, 127.2, 127.5, 128.5, 129.0, 131.3, 132.1, 138.5, 141.5, 147.3, 151.4, 159.5, 161.2, 166.2
7j	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.92 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.67 – 1.76 (м, 6H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁶ -CH ₃), 2.16 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.34 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 3.84 (с, 3H, CH ₃ O), 6.91 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 6.94 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 6.99 (д, 2H, J = 8.6, C _{аром} -H), 7.20 (д, 1H, J = 1.8, C _{аром} -H), 7.23 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.57 (д, 1H, J = 1.8, C _{аром} -H), 7.77 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 13.50 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 25.6, 28.2, 30.8, 39.8, 52.2, 54.7, 55.4, 103.7, 114.1, 118.7, 120.4, 127.3, 127.4, 127.4, 127.7, 122.0, 128.4, 128.6, 128.6, 132.4, 136.9, 145.8, 146.9, 159.7, 160.9, 166.7
7k	ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆ , J/Гц): 0.77 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.62 – 1.72 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 2.15 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.45 – 2.56 (м, 1H, C ⁵ -H), 7.10 (д, 2H, J = 8.6, C _{аром} -H), 7.32 – 7.24 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.34 (дд, 1H, J = 2.5, 8.0, C _{аром} -H), 7.45 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.70 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.90 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 13.43 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 25.5, 28.1, 30.6, 40.1, 52.4, 54.7, 108.5, 115.1, 115.2, 119.4, 119.5, 122.8, 122.9, 127.8, 128.6, 128.9, 129.1, 129.3, 131.3, 131.4, 132.9, 133.2, 146.8, 150.3, 158.2, 160.5, 161.1, 166.3
7l	ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆ , J/Гц): 0.76 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.63 – 1.71 (м, 6H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁶ -CH ₃), 2.15 (д, 1H, J = 14.8, C ⁵ -H), 2.46 – 2.56 (м, 1H, C ⁵ -H), 7.11 (д, 2H, J = 8.6, C _{аром} -H), 7.24 (т, 2H, J = 8.8, C _{аром} -H), 7.27 – 7.39 (м, 4H, C _{аром} -H), 7.64 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.92 (дд, 2H, J = 5.6, 8.7, C _{аром} -H), 13.42 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 25.5, 28.1, 30.6, 40.1, 50.9, 54.7, 105.8, 106.1, 107.6, 115.3, 115.5, 115.9, 116.1, 119.8, 119.9, 128.2, 128.3, 128.6, 129.0, 130.9, 131.0, 131.2, 131.4, 131.7, 131.7, 134.9, 146.8, 150.5, 158.2, 160.5, 161.1, 166.3
7m	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.91 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.74 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.17 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.35 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 6.95 (дд, 1H, J = 2.3, 10.1, C _{аром} -H), 6.99 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.06 (с, 1H, C _{тиазол} -H), 7.23 (д, 2H, J = 8.3, C _{аром} -H), 7.27 – 7.38 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.71 (д, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.83 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.52 (с,

	^1H , NH); ЯМР ^{13}C : 25.6, 28.3, 30.8, 39.9, 52.2, 54.6, 106.7, 114.4, 114.6, 120.1, 120.2, 124.0, 124.1, 126.0, 126.2, 127.2, 127.3, 128.0, 128.2, 128.3, 130.0, 131.3, 132.4, 134.5, 134.6, 135.8, 145.8, 150.5, 158.3, 160.6, 161.2, 166.7
7n	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 0.78 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.67 (с, 6H, $\text{C}^4\text{-CH}_3 + \text{C}^6\text{-CH}_3$), 2.14 (д, 1H, $J = 15.1$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.43 – 2.56 (м, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 6.85 (д, 1H, $J = 8.8$, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.08 (д, 2H, $J = 7.7$, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.21 (д, 1H, $J = 9.7$, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.24 – 7.51 (м, 6H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.61 (с, 1H, $\text{C}_{\text{тиазол-H}}$), 13.43 (с, 1H, NH); ЯМР ^{13}C : 25.5, 28.1, 30.7, 40.5, 51.1, 54.6, 55.5, 105.8, 106.0, 107.9, 111.4, 114.2, 115.0, 115.3, 118.4, 119.8, 119.9, 128.5, 128.6, 128.8, 130.1, 131.5, 134.8, 135.7, 146.6, 151.5, 158.1, 160.0, 161.1, 166.0
7o	ЯМР ^1H (CDCl_3 , $J/\text{Гц}$): 0.92 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.58 – 1.83 (м, 6H, $\text{C}^4\text{-CH}_3 + \text{C}^6\text{-CH}_3$), 2.16 (д, 1H, $J = 14.3$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.34 (д, 1H, $J = 14.3$, $\text{C}^5\text{-H}$), 6.99 (д, 2H, $J = 8.0$, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.06 (с, 1H, $\text{C}_{\text{тиазол-H}}$), 7.15 – 7.28 (м, 2H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.28 – 7.37 (м, 2H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.41 (т, 2H, $J = 7.2$, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.71 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.84 (д, 2H, $J = 7.3$, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 13.47 (с, 1H, NH); ЯМР ^{13}C : 25.7, 28.3, 30.8, 39.8, 52.2, 54.7, 105.8, 115.7, 120.8, 121.4, 126.0, 127.9, 128.0, 128.1, 128.6, 128.7, 130.3, 130.3, 132.4, 134.1, 137.2, 145.8, 152.0, 160.9, 166.4

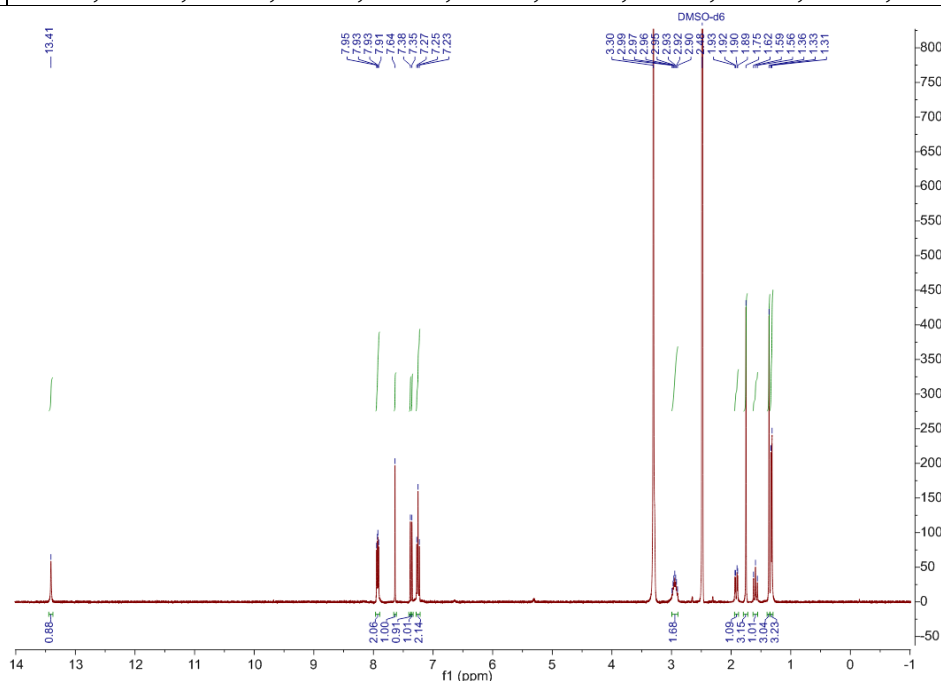
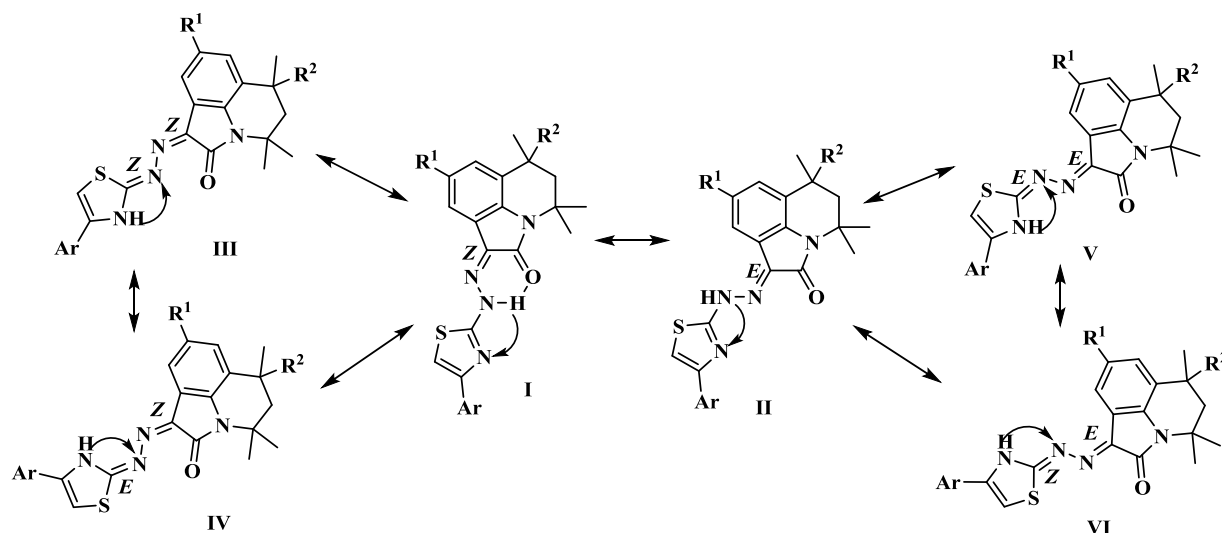


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H соединения **7d**

Аналогично исходным тиосемикарбазонам **6**, особенностью структуры целевых соединений **7a-o** также является возможность образования геометрических изомеров при связи $\text{C}=\text{N}$. Кроме того, для схожих структур изатинового ряда описана вероятность прототропной таутомерии в виду миграции протона между атомами азота тиазольного цикла и гидразона [56, 72]. Структуры вероятных форм **I-VI** соединений **7a-o** изображены на схеме 5. При этом отмечается, что для форм **III-VI** при *экзо*-связи $\text{C}=\text{N}$ тиазольного цикла также возможно возникновение *E/Z*-изомеров.



В соответствии с данными ВЭЖХ-МС анализа, а также ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, соединения, получаемые нами, представляют собой один из возможных изомеров, о чем свидетельствует, в том числе, отсутствие дублирования характеристических сигналов для всех соединений **7a-o** в ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектрах. С целью однозначного определения пространственного строения соединений **7a-o** был проведен рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **7d** (рис. 3). На рисунке 3 показано, что в данных молекулах действительно образуется внутримолекулярная водородная связь между NH-группой гидразона с C=O фрагментом пирролохинолинона ($\text{N}\cdots\text{O}$ 2.693(2) Å, NHO 137(3)°), которая, вероятно, способствует дополнительной стабилизации Z-конфигурации молекулы. Таким образом, показано, что соединения **7a-o** представлены формой **I**, с *эндо*-связью C=N в цикле тиазола и Z-конфигурацией *экзо*-связи C=N при пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оне.

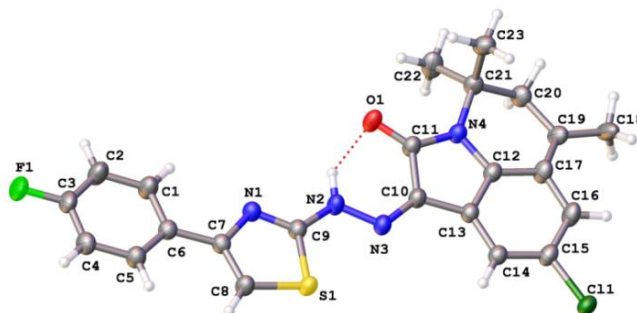


Рис. 3. Общий вид соединения **7d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$.

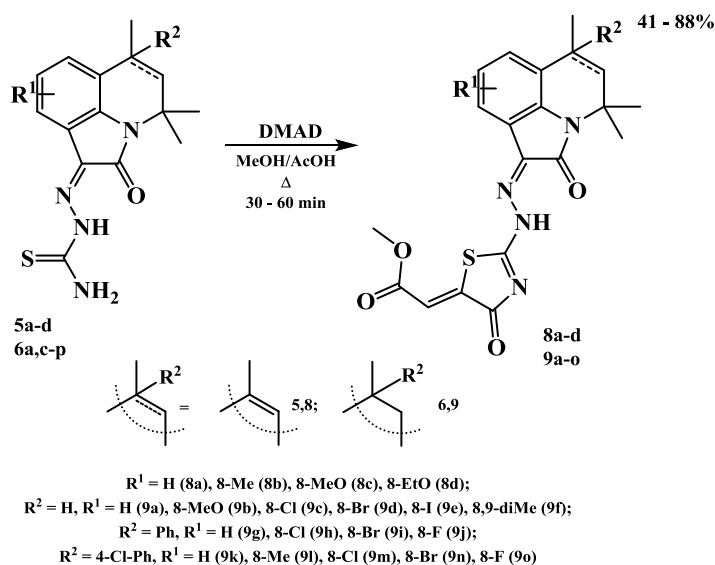
Таким образом, нами была получена серия новых 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **7a-o** реакцией тиосемикарбазонов с α -бромацетофенонами. Было показано, что реакции, проводимые в системе метанол/ДМФА, приводят к образованию изомерно чистых продуктов, окончательная пространственная структура которых была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

2.2.1.2 Взаимодействие тиосемикарбазонов с ДМАД

Также с целью получения новых гибридных молекул, в которых ядро пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она было бы дополнительно связано с функционализированным тиазолидиноном, являющимся привилегированным *N,S*-содержащим гетероциклическим фрагментом с универсальными фармакологическими свойствами [73–76], нами была изучена реакция циклоконденсации тиосемикарбазонов **5** и **6** с таким α,β -ненасыщенным карбонильным соединением, как диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД).

Для реакции гидразинокрботиоамидов **5** и **6** с ДМАД использовались условия, описанные ранее в литературе для схожих систем. При проведении реакции исключительно в спирте [72, 77, 78] не удалось достичь полной конверсии реагентов. Дополнительное использование кислотного катализа по аналогии с работами [73, 75] также было нами исследовано. Установлено, что применение системы MeOH/AcOH (v/v 4:1) приводило к сокращению времени реакции и увеличению выхода продуктов **8a-d** и **9a-o**.

Таким образом, проведение реакции исходных тиосемикарбазонов **5** и **6** с ДМАД при кипячении в метаноле с добавлением уксусной кислоты в течение 30–60 минут позволило получить серию новых гибридных метил 2-оксо-(5,6-дигидро)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-илиден)ацетатов **8a-d** и **9a-o** с выходами до 88% [79, 80] (схема 6).



Синтезированные вещества **8a-d** и **9a-o** представляют собой ярко окрашенные порошки от желтого до красного цвета, физико-химические характеристики которых представлены в таблице 7.

Таблица 7. Физико-химические характеристики структур **8a-d** и **9a-o**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
8a	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	411.1123	411.1120	238–240	41
8b	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	425.1279	425.1274	245–247	61
8c	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	441.1228	441.1226	259–261	79
8d	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	455.1385	455.1390	264–266	79
9a	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	413.1279	413.1282	285–287	80
9b	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	443.1385	443.1389	232–234	77
9c	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	447.0889	447.0884	285–287	69
9d	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₄ O ₄ S	491.0384	491.0381	185–187	71
9e	C ₂₀ H ₁₉ IN ₄ O ₄ S	539.0246	539.0242	175–177	76
9f	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	441.1592	441.1590	273–275	86
9g	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	489.1592	489.1590	232–234	88
9h	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S	523.1203	523.1198	165–167	84
9i	C ₂₆ H ₂₃ BrN ₄ O ₄ S	567.0697	567.0699	208–210	67
9j	C ₂₆ H ₂₃ FN ₄ O ₄ S	507.1498	507.1502	171–173	77
9k	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S	523.1203	523.1199	165–167	76
9l	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S	537.1359	537.1360	193–195	86
9m	C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	557.0813	557.0810	210–212	79
9n	C ₂₆ H ₂₂ BrClN ₄ O ₄ S	601.0308	601.0303	208–210	81
9o	C ₂₆ H ₂₂ ClFN ₄ O ₄ S	541.1108	541.1111	181–183	85

Структура полученных соединений **8a-d** и **9a-o** также была охарактеризована комплексом спектрометрических и спектроскопических данных. Так, в спектрах ¹H ЯМР **8a-d** и **9a-o** наблюдается ряд дополнительных

сигналов относительно исходных тиосемикарбазонов **5a-d**, **6a,c-p**, а именно синглет метинового протона экзо-связи C=CH при ~ 6.7 м.д. и синглет протонов MeO-группы при ~ 3.8 м.д. Аналогично структурам **7**, наблюдается исчезновение сигналов протонов NH₂-группы при $\delta \sim 9$ м.д. (таблица 8). Спектр ¹H ЯМР соединения **9c** представлен на рисунке 4.

Таблица 8. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C тиазол-2-илгидразинилиденов **8a-d** и **9a-o**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
8a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь изомеров): 1.60, 1.64* (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 – 1.99 (м, 3H, C ⁶ -CH ₃), 3.80, 3.81* (с, 3H, CH ₃ O), 5.44, 5.46* (д, 1H, J = 1.5, C ⁵ -H), 6.74, 6.75* (с, 1H, C=CH), 6.97 – 7.01 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.21 – 7.23 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.37 – 7.37, 7.91 – 7.93* (м, 1H, C _{аром} -H), 13.38 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 17.1, 27.1, 27.3*, 52.5, 56.2, 113.5, 115.6, 115.8*, 118.8, 122.3, 124.2, 125.8, 126.3, 127.0, 130.6, 141.1, 141.8, 149.6, 163.1, 165.6, 165.8*, 167.2
8b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.60 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.97 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.30 (с, 3H, C ⁸ -CH ₃), 3.80 (с, 3H, CH ₃ O), 5.42 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.73 (с, 1H, C=CH), 7.04 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.18 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.40 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 16.9, 20.6, 27.0, 52.5, 56.1, 115.3, 115.5, 116.5, 118.5, 120.4, 124.2, 126.6, 130.8, 131.7, 138.2, 142.0, 146.8, 157.1, 165.8, 166.1
8c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь изомеров): 1.60, 1.62* (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 3.79 – 3.82 (м, 6H, CH ₃ O), 5.48 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.75 (с, 1H, C=CH), 6.82 (д, 1H, J = 1.9, C _{аром} -H), 6.89 (д, 1H, J = 1.9, C _{аром} -H), 13.36 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 17.0, 17.0*, 26.9, 27.1*, 52.5, 55.9, 56.1*, 62.0, 111.9, 113.5, 115.4, 116.8, 119.5, 119.8, 124.0, 124.2, 131.4, 134.7, 134.5, 155.5, 155.8, 157.0, 165.8
8d	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.33 (т, 3H, J = 6.9, OCH ₂ CH ₃), 1.62 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.97 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O), 4.01 (к, 2H, J = 6.9, OCH ₂ CH ₃), 5.48 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.75 (с, 1H, C=CH), 6.81 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.58 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.32 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 14.6, 17.0, 27.1, 52.5, 56.0, 63.9, 112.8, 113.6, 113.8, 115.7, 116.6, 119.1, 119.4, 124.2, 124.2, 131.3, 134.1, 155.2, 154.7, 162.9, 165.7
9a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 – 1.34 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 1.56 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.70 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.86 (дд, 1H, J = 4.5, 13.7, C ⁵ -H), 2.86 – 2.93 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.80 (с, 3H, CH ₃ O), 6.72 (с, 1H, C=CH), 7.04 (т, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.37 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.41 (д, 1H, J = 7.4, C _{аром} -H), 13.35 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.0, 24.0, 25.3, 26.6, 45.2, 52.5, 53.7, 115.3, 117.9, 119.2, 122.3, 125.3, 129.4, 139.9, 140.8, 142.1, 147.2, 156.4, 165.8
9b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.29 – 1.32 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 1.54 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.68 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.82 – 1.87 (м, 1H, C ⁵ -H), 2.82 – 2.91 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.79 (с, 6H, CH ₃ O), 6.73 (с, 1H, C=CH), 6.92 – 6.93 (м, 1H, C _{аром} -H), 6.95 – 6.96 (м, 1H, C _{аром} -H), 13.47 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 18.0, 23.8, 25.5, 26.5, 45.2, 52.5, 53.6, 55.7, 104.0, 112.0, 115.3, 115.6, 116.1, 118.3, 126.6, 134.9, 142.1, 147.5, 155.5, 156.3, 165.8
9c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.31 – 1.33 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 1.56 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.69 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.87 (д, 1H, J = 4.5, 13.7, C ⁵ -H), 2.82 – 2.93 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.80 (с, 3H, CH ₃ O), 6.75 (с, 1H, C=CH), 7.36 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.42 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.45 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 17.8, 24.1, 25.5, 26.4, 44.9, 52.5, 53.9, 115.5, 118.5, 119.5, 126.6, 127.5, 128.8, 139.5, 141.9, 146.1, 155.9, 165.7, 166.2
9d	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 – 1.33 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 1.55 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.69 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.85 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.88 – 2.93 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.80 (с, 3H, CH ₃ O), 6.73 (с, 1H, C=CH), 7.46 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.52 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.45 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 17.8, 24.1, 25.5, 26.4, 44.9, 52.5, 53.9, 114.2, 115.5, 119.9,

	121.2, 127.8, 131.4, 139.9, 141.8, 145.9, 155.8, 165.7, 166.1, 167.3
9e	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь изомеров 0.9:0.1): 1.27 – 1.32 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 1.33* (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.53 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.67, 1.70* (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.82, 1.82 – 1.86* (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.84 – 2.91 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.79, 3.80* (с, 3H, CH ₃ O), 6.71, 6.73* (с, 1H, C=CH), 7.59 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.64 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.45 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 17.8, 24.1, 24.3*, 25.4, 26.4, 26.6*, 44.8*, 44.9, 52.6, 53.9, 85.3, 115.5, 115.8*, 120.2, 126.8, 128.1, 133.7, 137.2, 137.6*, 140.3, 141.9, 145.8, 155.6, 165.7, 166.0
9f	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.28 – 1.32 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ +C ⁴ -CH ₃), 1.51 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.69 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.80 – 1.85 (м, 1H, C ⁵ -H), 2.24 (с, 3H, C ⁸ -CH ₃), 2.47 (с, 3H, C ⁹ -CH ₃), 2.78 – 2.86 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.79 (с, 3H, CH ₃ O), 6.71 (с, 1H, C=CH), 7.14 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.37 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 15.0, 18.2, 18.8, 23.9, 25.1, 26.7, 45.6, 52.4, 53.6, 115.5, 115.6, 122.2, 130.2, 130.8, 131.5, 132.8, 138.9, 142.1, 142.5, 156.7, 165.7
9g	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.61 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.13 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.46 – 2.51 (1H, м, C ⁵ -H), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O), 6.75 (с, 1H, C=CH), 7.10 (д, 2H, J = 7.5, C _{аром} -H), 7.15 – 7.19 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.24 – 7.28 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.45 (д, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.56 (д, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 13.34 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 24.6, 27.7, 30.4, 51.0, 52.5, 53.8, 115.4, 119.0, 119.9, 122.4, 122.7, 126.1, 126.5, 128.1, 129.4, 131.3, 140.7, 142.1, 147.7, 147.8, 156.2, 160.2, 165.8
9h	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.71 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.11 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.45 – 2.51 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.82 (с, 3H, CH ₃ O), 6.76 (с, 1H, C=CH), 7.10 (д, 2H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.17 – 7.21 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.26 – 7.31 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.48 – 7.51 (м, 2H, C _{аром} -H), 13.35 (уш.с, 1H, NH)
9i	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.71 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.11 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.46 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 3.82 (с, 3H, CH ₃ O), 6.76 (с, 1H, C=CH), 7.10 (д, 2H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.19 (т, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 7.28 (т, 2H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.60 – 7.62 (м, 2H, C _{аром} -H), 13.44 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 24.5, 24.6, 27.5, 30.0, 50.9, 52.5, 54.0, 114.3, 115.6, 115.6, 120.6, 122.0, 126.2, 126.5, 128.3, 128.7, 133.0, 139.9, 141.9, 145.9, 147.3, 155.6, 165.8
9j	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.69 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.68 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.10 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.44 – 2.51 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.80 (с, 3H, CH ₃ O), 6.72 (с, 1H, C=CH), 7.11 (д, 2H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.18 (т, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 7.24-7.36 (м, 4H, C _{аром} -H), 13.43 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 24.5, 27.6, 30.2, 50.8, 52.5, 53.8, 106.9, 107.1, 115.5, 117.5, 117.7, 119.6, 119.7, 126.2, 126.4, 127.8, 127.9, 128.2, 137.1, 141.9, 146.6, 147.3, 155.9, 157.3, 159.7, 165.7, 166.1, 167.1
9k	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.75 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.62 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.68 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.13 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.47 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O), 6.75 (с, 1H, C=CH), 7.13 (д, 2H, J = 8.4, C _{аром} -H), 7.17 (т, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.32 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.45 (д, 1H, J = 7.9, C _{аром} -H), 7.56 (д, 1H, J = 7.4, C _{аром} -H), 13.43 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 24.7, 27.6, 30.2, 39.1, 50.7, 52.5, 53.7, 115.3, 118.7, 120.0, 122.5, 125.5, 128.1, 128.5, 130.8, 131.1, 140.6, 142.1, 146.9, 147.0, 156.1, 165.8, 166.2
9l	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь изомеров 0.8:0.2): 0.75, 0.77* (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.59, 1.62* (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.67 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.10 (д, 1H, J = 14.5, C ⁵ -H), 2.33*, 2.37 (с, 3H, C ⁸ -CH ₃), 2.43, 2.44* (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O), 6.73 (с, 1H, C=CH), 7.10 – 7.14*, 7.11 – 7.15 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.26 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.32 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 7.37 (с, 1H, C _{аром} -H), 13.33 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 20.7, 20.8, 24.7, 24.7, 27.6, 27.8*, 30.2, 51.0, 52.4, 52.6, 53.5*, 53.6, 115.1, 115.4*, 118.7, 120.4, 125.2*, 125.4, 127.6*, 128.1, 128.6, 130.7, 131.3*, 131.4, 131.7, 138.5, 139.1*, 142.4, 147.0, 156.2, 162.0, 165.9, 166.5
9m	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.75 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.69 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.11 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.46 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O), 6.75 (с, 1H, C=CH), 7.14 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 7.34 (д, 2H, J = 8.8, C _{аром} -H), 7.48 – 7.51 (м, 2H, C _{аром} -H), 13.34 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 24.7, 24.7, 27.5, 30.0, 50.7, 52.5, 52.6,

	53.9, 115.6, 115.6, 119.4, 119.5, 120.4, 126.8, 127.6, 128.2, 128.5, 130.2, 130.2, 130.9, 139.5, 141.9, 146.0, 146.3, 155.7, 165.8, 166.2, 167.4
9n	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.75 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.69 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.11 (д, 1H, J = 14.6, C ⁵ -H), 2.45 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O), 6.75 (с, 1H, C=CH), 7.14 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.34 (д, 2H, J = 8.5, C _{аром} -H), 7.59 – 7.62 (м, 2H, C _{аром} -H), 13.49 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 24.7, 24.8, 27.5, 29.9, 50.7, 52.5, 52.6, 53.9, 114.4, 115.6, 115.6, 120.8, 122.2, 128.2, 128.5, 130.9, 132.9, 139.9, 141.9, 145.8, 146.4, 155.6, 165.8, 166.2
9o	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь изомеров 0.8:0.2): 0.74, 0.76* (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.60, 1.63* (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.68 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.11, 2.12* (д, 1H, J = 14.5, C ⁵ -H), 2.46, 2.47* (д, 1H, J = 14.5, C ⁵ -H), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O), 6.72, 6.74* (с, 1H, C=CH), 7.13*, 7.14 (д, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 7.30 – 7.37 (м, 4H, C _{аром} -H), 13.49 (уш.с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 24.6, 24.9*, 27.5, 27.7*, 30.1, 50.5*, 50.7, 52.5, 52.6*, 53.7*, 53.8, 107.0, 107.3, 113.9*, 114.2*, 115.5, 115.8*, 117.3, 117.5, 117.7*, 117.9*, 119.8, 119.9, 127.0*, 127.2, 127.3, 128.1, 128.5, 130.9, 137.0, 137.7*, 142.0, 146.4, 155.9, 156.9*, 157.3, 159.3*, 159.7, 161.7, 165.7, 166.2, 167.2

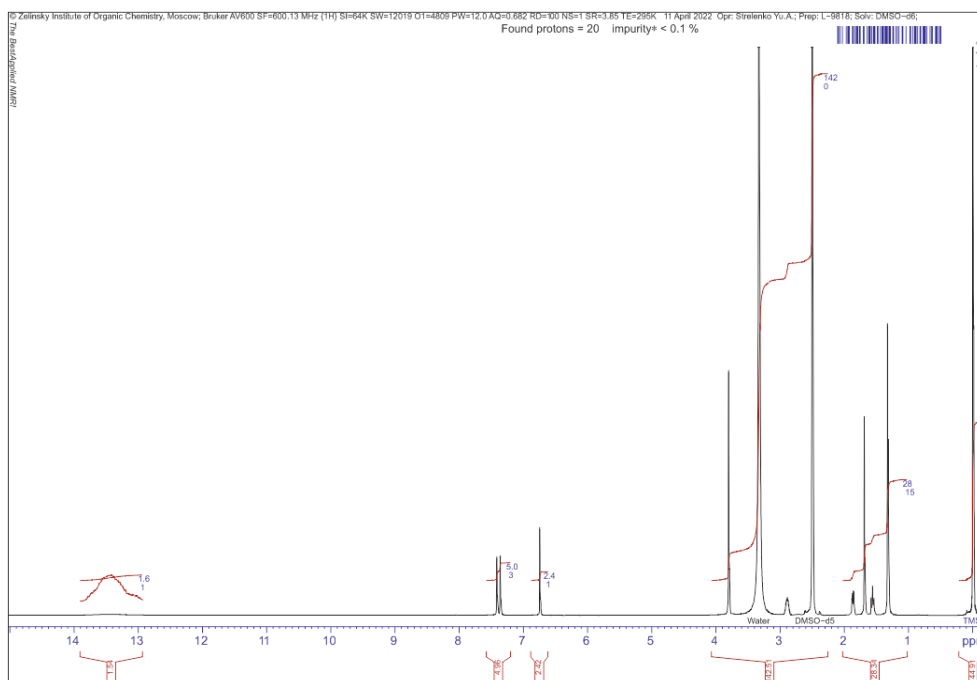


Рис. 4. Спектр ЯМР ¹H соединения **9c**

Стоит отметить, что в отличие от соединений серии **7**, выделенных исключительно в виде единственного из возможных изомеров, на основе данных ВЭЖХ-МС анализа, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, обнаружено, что среди полученных нами соединений серии **8** и **9** – структуры **8b,d** и **9a-d,f-k,m-n** представляют собой единственный изомер, а **8a,c** и **9e,l,o** были выделены в виде смеси двух изомеров.

Наличие двойной связи C=N, аналогично соединениям **7** и исходным **5**, **6**, а также экзоциклической двойной связи C=C при тиазольном цикле обуславливает

возможность существования структур **8** и **9** в виде геометрических изомеров. Как было показано на примере соединения **7d**, получаемые тиазол-2-илгидразинилидены имеют *Z*-конфигурацию двойной связи C=N из-за возможности образования внутримолекулярной водородной связи с C=O группой пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онового фрагмента. Мы предполагаем, что соединения **8** и **9** также преимущественно имеют *Z*-конфигурацию *экзо*-связи C=N. Что косвенно подтверждается данными спектров ЯМР ^1H для структур **8** и **9**, в которых, аналогично спектрам ЯМР ^1H соединений **7**, резонирование протона NH-группы наблюдается в слабом поле при $\delta \sim 13.5$ м.д., что характерно для образования внутримолекулярной водородной связи, и, как следствие, сильному дезэкранированию NH протона.

Конфигурация экзоцикличной связи C=C при тиазольном цикле была определена нами, как *Z*-изомер на основе литературных данных для схожих систем [78]. Предложенная *Z*-конфигурация также согласуется с сообщенным механизмом транс-присоединения SH-группы к тройной связи в ДМАД [81].

На основе вышесказанного мы предполагаем, что единственным изомером в случае соединений **8b,d** и **9a-d,f-k,m-n** и основным изомером для соединений **8a,c** и **9e,l,o** является *Z,Z*-форма.

2.2.2 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *C*-нуклеофилами

Нам также представлялось целесообразным изучение и проведение реакций пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с различными *C*-нуклеофилами, так как формирование новой связи углерод-углерод играет ключевую роль в построении сложных молекул, в том числе фармацевтического назначения.

Альдольно-котоновая конденсация является одним из основных способов формирования новой C-C связи и одним из подходов в молекулярном дизайне разнообразных гибридных молекул [25, 38, 47, 50, 82]. Поэтому нами в качестве *C*-нуклеофилов были выбраны ацетильные производные известных фармакофоров.

Кумарин является известной, широко распространенной в природе молекулой и представляет собой мощный фармакофор из-за наличия у его

производных широкого спектра активности [83]. В частности, ядро кумарина представлено в структурах коммерчески доступных не прямых антикоагулянтов, например, варфарина, а такое производное 4-гидроксикумарина, как дикумарин, стало первым лекарственным препаратом представленной группы противотромбозных средств. Также сообщается, что введение фрагмента кумарина в молекулу приводит к снижению ее токсичности [83], что является несомненным преимуществом при конструировании лекарственных препаратов.

На основании вышеуказанного, в качестве *C*-нуклеофилов нами были выбраны замещенные ацетилкумарины. Нашей научной группой ранее было показано [50, 51], что различные ацетильные производные способны вступать в реакцию с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионом в этиловом спирте с применением основного катализа (диэтиламина). Показано, что взаимодействие протекает при кипячении в течение 4-6 часов [50], а при комнатной температуре в течение суток [51]. В результате чего происходит альдольное присоединение с образованием соответствующих третичных спиртов, последующая дегидратация которых проходит в смеси AcOH и HCl с получением целевых илиденовых систем [50].

Применимость предложенного подхода была нами исследована для реакций пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с 3-ацетилкумарином. Было установлено, что использование диэтиламина приводит к образованию побочных продуктов, что снижает выход целевых соединений и затрудняет их очистку. При этом использование этанола в качестве растворителя оказалось применимо и для наших систем, однако в виду низкой растворимости ряда исходных соединений, реакции протекали длительное время, при этом полная конверсия достигалась не всегда.

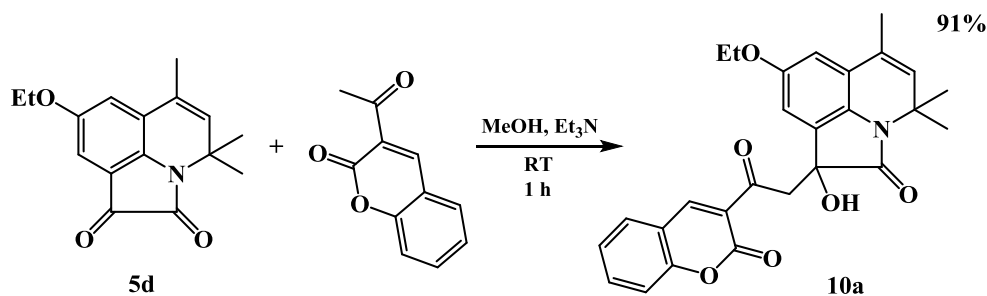
С целью поиска наиболее подходящих условий взаимодействия была исследована модельная реакция 8-этоксипирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **3e** и незамещенного 3-ацетилкумарина. С помощью ВЭЖХ-МС мониторинга было изучено влияние различных систем на конверсию исходного соединения **3e** и время протекания реакции (таблица 9).

Таблица 9. Результаты мониторинга

Условия	Время, ч	Конверсия, %	Выход продукта 10a , %
MeOH, Et ₃ N, RT	1	100	91
MeOH, Et ₃ N, Δ	7	86	-
ACN, Et ₃ N, RT	7	67	-
MeOH/ДМФА (v/v 3:1), RT	7	6	-

Было установлено, что при использовании системы ACN, Et₃N наряду со средней конверсией исходного **3e** происходило образование побочных продуктов. Наилучшие результаты были достигнуты при комнатной температуре в полярном протонном растворителе – метаноле – и с добавлением Et₃N в качестве основного катализатора. В этих условиях полная конверсия **3e** достигалась в течение 1 часа и приводила к получению 1-гидрокси-1-(2-оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **10a** с высоким выходом 91% [54] (схема 7). При использовании выбранной системы – MeOH, Et₃N – в условиях кипячения наряду с третичным спиртом **10a** наблюдалось образование продукта дегидратации, а также ряда побочных продуктов, при этом полная конверсия ПХД **3e** не достигалась даже спустя 7 часов кипячения реакционной смеси.

Схема 7



Структура соединения **10a** была подтверждена данными ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ¹H в отличие от исходного **3e** наблюдается ряд дополнительных сигналов: сигналы протонов метиленовой группы в виде дублетов при 3.60 м.д. и 4.03 м.д., синглет протона ОН-группы при 6.13 м.д., а также сигналы, соответствующие кумариновому фрагменту – синглет метинового протона при 8.46 м.д. и сигналы ароматических протонов в области 6.55–7.87 м.д. (рис. 5).

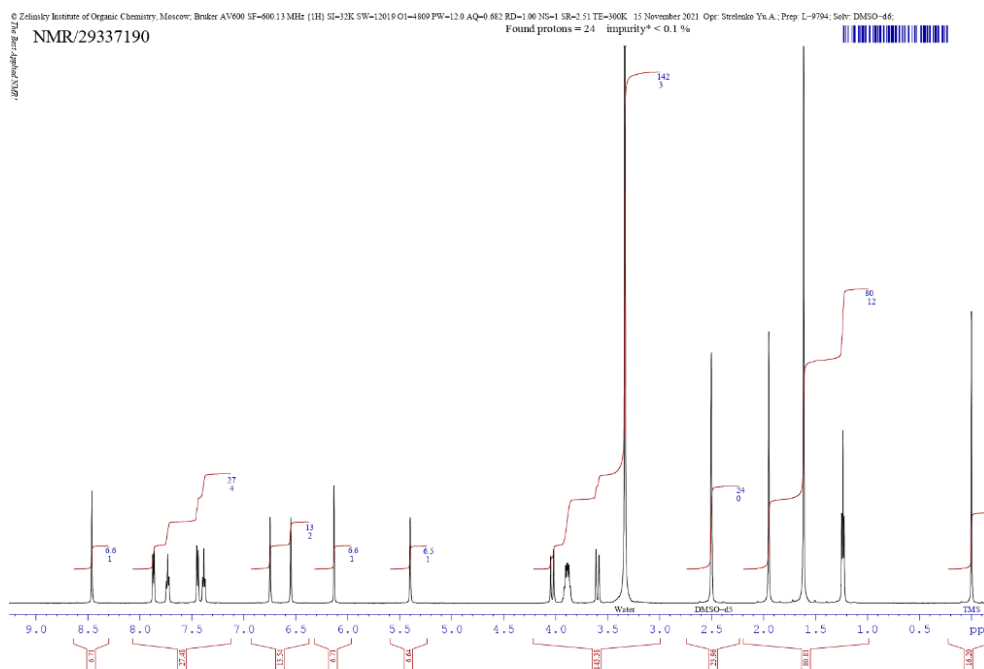
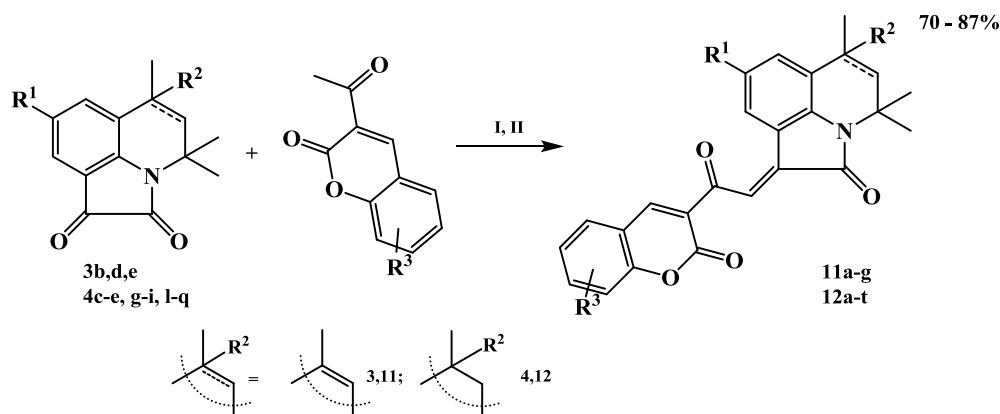


Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H соединения **10a**

Полученные результаты были применены для синтеза серии кумаринсодержащих пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **11** и **12** в результате двухэтапного процесса. Стоит отметить, что при использовании 3-ацетил-7-гидроксикумарина время реакции увеличивалось до 8-10 часов. Гидроксильные производные, образующиеся в результате протекания первой стадии реакции между ПХД **3**, **4** и 3-ацетилкумаринами, выпадали в осадок по мере прохождения реакции, по завершении которой отфильтровывались и вводились во вторую стадию альдольно-кетоновой конденсации без дополнительной очистки. Для этого к выделенному третичному спирту добавляли AcOH , несколько капель HCl и перемешивали полученную смесь 2-4 часа при $60\text{--}70^\circ\text{C}$. Образующиеся при этом 1-(2-оксо-2-(R^3 -2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этилиден)-4,4,6-триметил-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **11a-g** и **12a-t** были выделены с 70-87% выходами в виде ярко окрашенных порошкообразных веществ [54, 55] (схема 8).



$R^3 = H, R^1 = EtO$ (11a), MeO (11b), F (11c); $R^3 = 8-MeO, R^1 = EtO$ (11d), MeO (11e); $R^3 = 7-OH, R^1 = EtO$ (11f), F (11g);
 $R^2 = H, R^3 = H, R^1 = MeO$ (12a), Br (12b), Cl (12c), $R^3 = 8-MeO, R^1 = EtO$ (12d), MeO (12e), I (12f), $R^3 = 7-OH, R^1 = MeO$ (12g);
 $R^2 = Ph, R^3 = H, R^1 = F$ (12h), $R^3 = 8-MeO, R^1 = H$ (12i), Cl (12j), Br (12k), $R^3 = 7-OH, R^1 = H$ (12l), Br (12m);
 $R^2 = 4-Cl-Ph, R^3 = H, R^1 = H$ (12n), Cl (12o), Br (12p), $R^3 = 8-MeO, R^1 = H$ (12q), Cl (12r), Br (12s), $R^3 = 7-OH, R^1 = H$ (12t)

I: $MeOH, Et_3N, \Delta \rightarrow RT, 20 \text{ min} - 10 \text{ h}$
 II: $AcOH, HCl, 60-70^\circ C, 2 - 4 \text{ h}$

Физико-химические характеристики выделенного промежуточного спирта **10a** и целевых илиденовых соединений **11a-g** и **12a-t** представлены в таблице 10.

Таблица 10. Физико-химические характеристики соединений **10a**, **11a-g** и **12a-t**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
10a	C ₂₇ H ₂₅ NO ₆	460.1756	460.1759	179–181	91
11a	C ₂₇ H ₂₃ NO ₅	442.1650	442.1652	230–232	80
11b	C ₂₆ H ₂₁ NO ₅	428.1494	428.1497	253–255	79
11c	C ₂₅ H ₁₈ FNO ₄	416.1294	416.1291	234–236	83
11d	C ₂₈ H ₂₅ NO ₆	472.1756	472.1758	205–207	81
11e	C ₂₇ H ₂₃ NO ₆	458.1600	458.1596	239–241	82
11f	C ₂₇ H ₂₃ NO ₆	458.1600	458.1603	273–275	79
11g	C ₂₅ H ₁₈ FNO ₅	432.1243	432.1242	311–313	72
12a	C ₂₆ H ₂₃ NO ₅	430.1650	430.1654	231–233	78
12b	C ₂₅ H ₂₀ BrNO ₄	478.0650	478.0647	209–211	87
12c	C ₂₅ H ₂₀ ClNO ₄	434.1155	434.1152	214–216	80
12d	C ₂₈ H ₂₇ NO ₆	474.1913	474.1910	165–167	79
12e	C ₂₇ H ₂₅ NO ₆	460.1756	460.1760	220–222	85
12f	C ₂₆ H ₂₂ INO ₅	556.0617	556.0613	246–248	79
12g	C ₂₆ H ₂₃ NO ₆	446.1600	446.1598	275–277	71
12h	C ₃₁ H ₂₄ FNO ₄	494.1764	494.1761	225–227	83
12i	C ₃₂ H ₂₇ NO ₅	506.1964	506.1968	186–188	81
12j	C ₃₂ H ₂₆ ClNO ₅	540.1574	540.1569	154–156	79
12k	C ₃₂ H ₂₆ BrNO ₅	584.1069	584.1070	147–149	83
12l	C ₃₁ H ₂₅ NO ₅	492.1807	492.1810	287–289	72
12m	C ₃₁ H ₂₄ BrNO ₅	570.0912	570.0916	299–301	70
12n	C ₃₁ H ₂₄ ClNO ₄	510.1468	510.1470	202–204	77
12o	C ₃₁ H ₂₃ Cl ₂ NO ₄	544.1078	544.1082	193–195	75
12p	C ₃₁ H ₂₃ BrClNO ₄	588.0573	588.0570	234–236	76
12q	C ₃₂ H ₂₆ ClNO ₅	540.1574	540.1572	142–144	79

12r	C ₃₂ H ₂₅ Cl ₂ NO ₅	574.1184	574.1184	178–180	78
12s	C ₃₂ H ₂₅ BrClNO ₅	618.0679	618.0674	170–172	81
12t	C ₃₁ H ₂₄ ClNO ₅	526.1417	526.1421	260–262	73

В ЯМР ¹H спектрах соединений **11a-g** и **12a-t** наблюдается характерный для всех структур набор сигналов, отличных от исходных ПХД **3** и **4**: синглет протона оксоилиденового фрагмента в области 7.83–8.00 м.д., синглет метинового протона кумаринового фрагмента при $\delta \sim 8.78$ –8.93 м.д., а также сигналы протонов бензольного кольца кумарина в виде синглетов, дублетов или триплетов в области 6.74–8.04 м.д. Спектры соединений **11f,g** и **12g,l,m,t** с 7-гидроксикумариновым фрагментом содержат сигналы ОН-группы при $\delta \sim 11.3$ м.д., а соединения с 8-метоксикумариновым фрагментом **11d,e** и **12d-f,i-k,q-s** – синглет протонов метоксильной группы при ~ 3.95 м.д. (таблица 11).

Таблица 11. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C соединений **10a**, **11a-g** и **12a-t**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
10a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.24 (т, 3H, <i>J</i> = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 1.62 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.95 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 3.60 (д, 1H, <i>J</i> = 17.7, C(O)CH _{2a}), 3.87 – 3.91 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ O), 4.03 (д, 1H, <i>J</i> = 17.7, C(O)CH _{2b}), 5.40 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.13 (с, 1H, OH), 6.55 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.75 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.39 (т, 1H, <i>J</i> = 7.5, C _{аром} -H), 7.45 (д, 1H, <i>J</i> = 8.3, C _{аром} -H), 7.73 (т, 1H, <i>J</i> = 7.6, C _{аром} -H), 7.87 (д, 1H, <i>J</i> = 7.6, C _{аром} -H), 8.46 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 15.1, 17.5, 27.1, 27.9, 49.9, 56.1, 64.1, 74.5, 109.4, 110.2, 116.5, 118.6, 119.1, 124.5, 125.2, 125.3, 128.7, 131.2, 131.3, 133.4, 135.0, 147.5, 155.0, 155.1, 158.8, 176.8, 194.1
11a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.34 (т, 3H, <i>J</i> = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 1.62 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 4.02 (к, 2H, <i>J</i> = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 5.48 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.83 (д, 1H, <i>J</i> = 2.3, C _{аром} -H), 7.46 (т, 1H, <i>J</i> = 7.5, C _{аром} -H), 7.51 (д, 1H, <i>J</i> = 8.4, C _{аром} -H), 7.75 (д, 1H, <i>J</i> = 2.3, C _{аром} -H), 7.77 – 7.81 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.87 (с, 1H, C=CH), 8.00 – 8.03 (м, 1H, C _{аром} -H), 8.86 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 14.7, 17.1, 27.2, 56.1, 63.9, 11.7, 114.1, 116.3, 117.0, 118.4, 119.4, 124.4, 125.1, 127.9, 128.8, 131.0, 131.1, 135.0, 135.7, 136.8, 148.7, 154.3, 154.9, 158.7, 166.9, 187.4
11b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.63 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.99 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 3.78 (с, 3H, CH ₃ O), 5.49 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.85 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.46 (т, 1H, <i>J</i> = 7.4, C _{аром} -H), 7.51 (д, 1H, <i>J</i> = 8.3, C _{аром} -H), 7.75 – 7.82 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.87 (с, 1H, C=CH), 8.03 (д, 1H, <i>J</i> = 7.7, C _{аром} -H), 8.86 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 17.1, 27.2, 55.7, 56.1, 111.0, 113.4, 116.3, 117.0, 118.4, 119.4, 124.4, 125.1, 128.0, 131.0, 131.2, 135.0, 135.7, 136.7, 148.7, 154.9, 155.2, 158.7, 159.3, 166.9, 187.4
11c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.64 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 5.55 (с, 1H, C ⁵ -H), 7.14 (д, 1H, <i>J</i> = 9.8, C _{аром} -H), 7.46 (т, 1H, <i>J</i> = 7.4, C _{аром} -H), 7.52 (д, 1H, <i>J</i> = 8.3, C _{аром} -H), 7.78 – 7.82 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.84 (д, 1H, <i>J</i> = 9.6, C _{аром} -H), 7.94 (с, 1H, C=CH), 8.02 (д, 1H, <i>J</i> = 7.8, C _{аром} -H), 8.87 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 17.1, 27.2, 56.4, 112.0, 112.2, 113.4, 113.6, 116.3, 117.0, 118.4, 120.0, 123.9, 124.9, 125.2, 129.1, 131.1, 131.8, 135.1, 135.6, 138.0, 148.9, 154.9, 157.4, 158.7, 159.0, 166.8, 187.4
11d	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.34 (т, 3H, <i>J</i> = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 1.62 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 4.02 (к, 2H, <i>J</i> = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 5.48 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.83 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.38 (т, 1H, <i>J</i> = 7.9, C _{аром} -H), 7.47 (д, 1H, <i>J</i> = 8.4, C _{аром} -H), 7.55 (д, 1H, <i>J</i>

	= 7.8, C _{аром} -H), 7.75 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.87 (с, 1H, C=CH), 8.83 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 15.2, 17.5, 27.6, 56.6, 56.7, 64.4, 99.9, 112.2, 114.6, 117.4, 119.4, 119.8, 122.4, 124.8, 125.5, 125.7, 128.4, 131.6, 137.2, 138.3, 144.6, 146.8, 149.4, 154.8, 167.3, 175.7, 187.9
11e	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.62 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.99 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 3.77 (с, 3H, CH ₃ O), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 5.49 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.85 (д, 1H, J = 1.9, C _{аром} -H), 7.38 (т, 1H, J = 7.9, C _{аром} -H), 7.47 (д, 1H, J = 7.8, м), 7.56 (д, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.77 (д, 1H, J = 2.0, C _{аром} -H), 7.88 (с, 1H, C=CH), 8.84 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 17.6, 27.6, 56.2, 56.6, 56.7, 111.5, 113.9, 117.4, 117.5, 119.4, 119.8, 122.3, 124.8, 125.5, 125.6, 128.3, 131.6, 136.2, 137.2, 145.0, 146.8, 149.4, 155.6, 158.8, 167.3, 187.8
11f	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.34 (т, 3H, J = 6.0, CH ₃ CH ₂ O), 1.62 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 4.01 (к, 2H, J = 6.0, CH ₃ CH ₂ O), 5.47 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.80 (с, 2H, C _{аром} -H), 6.90 (д, 1H, J = 7.4, C _{аром} -H), 7.72 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.86 (д, 1H, J = 9.0, C _{аром} -H), 7.92 (с, 1H, C=CH), 8.80 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H), 11.28 (уш. с, 1H, OH); ЯМР ¹³ C: 15.2, 17.5, 27.6, 56.5, 64.4, 102.4, 111.7, 112.2, 114.2, 115.0, 117.6, 119.8, 120.3, 124.9, 129.1, 131.5, 133.6, 135.9, 136.6, 150.0, 154.8, 158.1, 159.6, 165.3, 167.4, 187.5
11g	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.64 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.99 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 5.55 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.77 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.87 (дд, 1H, J = 1.9, 9.9, C _{аром} -H), 7.13 (дд, 1H, J = 1.9, 9.9, C _{аром} -H), 7.79 – 7.87 (м, 2H, C _{аром} -H), 8.00 (с, 1H, C=CH), 8.80 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H), 11.23 (уш. с, 1H, OH)
12a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.32 (д, 3H, J = 6.8, C ⁶ -CH ₃), 1.33 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.55 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.87 (дд, 1H, J = 4.7, 13.8, C ⁵ -H), 2.87 – 2.91 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.77 (с, 3H, CH ₃ O), 6.97 (д, 1H, J = 2.4, C _{аром} -H), 7.45 (т, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.51 (д, 1H, J = 8.4, C _{аром} -H), 7.77 – 7.81 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.83 (с, 1H, C=CH), 7.85 (д, 1H, J = 2.4, C _{аром} -H), 8.01 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 8.85 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 18.2, 24.2, 25.8, 26.9, 45.3, 53.5, 55.7, 110.7, 116.1, 116.3, 118.4, 118.6, 125.1, 125.2, 126.0, 127.3, 131.0, 134.9, 136.2, 137.6, 148.6, 154.8, 155.0, 158.6, 165.8, 187.5
12b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.32 (д, 3H, J = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.35 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.57 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.86 – 1.92 (м, 1H, C ⁵ -H), 2.90 – 2.95 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.46 (т, 1H, J = 7.5, C _{аром} -H), 7.51 (д, 1H, J = 8.3, C _{аром} -H), 7.53 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.79 (т, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.92 (с, 1H, C=CH), 8.01 (д, 1H, J = 7.2, C _{аром} -H), 8.32 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.88 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 18.0, 24.4, 25.7, 26.7, 44.8, 54.0, 113.9, 116.3, 118.4, 119.8, 125.0, 125.2, 127.0, 127.7, 128.9, 131.1, 132.1, 135.1, 135.7, 141.4, 149.0, 154.9, 158.7, 165.6, 187.5
12c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.33 (д, 3H, J = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.35 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.54 – 1.60 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.87 – 1.91 (м, 1H, C ⁵ -H), 2.88 – 2.96 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.42 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.46 (т, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.51 (д, 1H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.77 – 7.81 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.93 (с, 1H, C=CH), 8.01 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 8.17 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.88 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 18.0, 24.4, 25.8, 26.7, 44.8, 54.0, 116.3, 118.4, 119.3, 124.2, 124.9, 125.2, 126.1, 127.2, 128.8, 129.3, 131.1, 135.1, 135.8, 141.1, 149.0, 154.9, 158.6, 165.7, 187.5
12d	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.31 (д, 3H, J = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.32 – 1.35 (м, 6H, C ⁴ -CH ₃ + CH ₃ CH ₂ O), 1.54 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.71 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.86 (дд, 1H, J = 4.5, 13.6, C ⁵ -H), 2.85 – 2.90 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 4.01 (к, 2H, J = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 6.96 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.38 (т, 1H, J = 8.0, C _{аром} -H), 7.47 (д, 1H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.54 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.83 – 7.85 (м, 2H, C=CH + C _{аром} -H), 8.82 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 15.2, 18.6, 24.6, 26.2, 27.3, 45.8, 54.0, 56.7, 64.2, 111.8, 117.3, 117.3, 119.0, 119.4, 122.3, 125.5, 125.8, 126.5, 127.7, 136.6, 138.1, 144.6, 146.8, 149.3, 154.6, 158.8, 166.2, 187.9
12e	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.31 – 1.34 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.55 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.87 (дд, 1H, J = 4.3, 13.6, C ⁵ -H), 2.84 – 2.92 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.76 (с, 3H, CH ₃ O), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 6.97 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.38 (т, 1H, J = 7.9, C _{аром} -H), 7.47 (д, 1H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.55 (д, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.84 (с, 1H, C=CH), 7.85

	(с, 1H, C _{аром} -H), 8.82 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 18.6, 24.6, 26.2, 27.3, 45.7, 54.0, 56.1, 56.7, 111.2, 116.5, 117.3, 119.0, 119.4, 122.3, 125.5, 125.8, 126.5, 127.7, 136.6, 138.0, 144.6, 146.8, 149.3, 155.4, 158.8, 166.2, 187.9
12f	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.28 – 1.37 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.56 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.82 – 1.92 (м, 1H, C ⁵ -H), 2.85 – 2.97 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.96 (с, 3H, CH ₃ O), 7.39 (т, 1H, J = 8.0, C _{аром} -H), 7.48 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.55 (д, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.68 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.91 (с, 1H, C=CH), 8.52 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.87 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H); ЯМР ¹³ C: 18.5, 24.8, 26.0, 27.2, 45.3, 54.4, 56.8, 85.6, 117.5, 119.4, 120.7, 122.4, 125.5, 128.5, 129.0, 133.2, 136.1, 138.2, 142.3, 144.7, 146.8, 149.6, 158.8, 165.9, 187.9
12g	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.31 (д, 3H, J = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.32 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.54 (т, 1H, J = 12.9, C ⁵ -H), 1.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.86 (дд, 1H, J = 4.4, 13.6, C ⁵ -H), 2.85 – 2.89 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.75 (с, 3H, CH ₃ O), 6.79 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.88 (д, 1H, J = 8.7, C _{аром} -H), 6.94 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.81 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.85 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.88 (с, 1H, C=CH), 8.78 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H), 11.29 (уш.с, 1H, OH); ЯМР ¹³ C: 18.6, 24.6, 26.2, 27.3, 45.8, 53.9, 56.1, 102.4, 111.4, 111.6, 115.0, 116.1, 119.1, 120.4, 126.3, 128.5, 133.5, 136.4, 137.3, 149.9, 155.4, 158.0, 159.5, 165.3, 166.3, 187.6
12h	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.63 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.49 – 2.53 (м, 1H, C ⁵ -H), 7.10 (д, 2H, J = 7.4, C _{аром} -H), 7.17 – 7.21 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.28 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.36 – 7.41 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.45 – 7.49 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.52 (д, 1H, J = 8.4, C _{аром} -H), 7.78 – 7.83 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.93 (с, 1H, C=CH), 8.03 (дд, 1H, J = 1.5, 7.8, C _{аром} -H), 8.05 – 8.08 (м, 1H, C _{аром} -H), 8.90 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12i	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.64 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.49 – 2.53 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 7.09 (д, 2H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.13 (т, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.17 (т, 1H, J = 7.2, C _{аром} -H), 7.26 (т, 2H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.39 (т, 1H, J = 8.0, C _{аром} -H), 7.44 – 7.49 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.56 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.85 (с, 1H, C=CH), 8.28 (д, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 8.83 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12j	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.63 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.71 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.13 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.49 – 2.52 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 7.09 (д, 2H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.19 (т, 1H, J = 7.2, C _{аром} -H), 7.28 (т, 2H, J = 7.5, C _{аром} -H), 7.40 (т, 1H, J = 8.0, C _{аром} -H), 7.49 (д, 1H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.52 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.57 (д, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.96 (с, 1H, C=CH), 8.30 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.89 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12k	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.63 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.71 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.13 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.48 – 2.52 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 7.09 (д, 2H, J = 7.9, C _{аром} -H), 7.19 (т, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 7.28 (т, 2H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.40 (т, 1H, J = 8.0, C _{аром} -H), 7.49 (д, 1H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.57 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.63 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.95 (с, 1H, C=CH), 8.45 (д, 1H, J = 0.8, C _{аром} -H), 8.90 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12l	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.64 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.69 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.13 (д, 1H, J = 14.3, C ⁵ -H), 2.48 – 2.51 (м, 1H, C ⁵ -H), 6.81 (д, 1H, J = 2.2, C _{аром} -H), 6.90 (дд, 1H, J = 2.3, 8.6, C _{аром} -H), 7.08 (д, 2H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.11 (т, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.16 (т, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 7.25 (т, 2H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.43 (д, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.86 – 7.89 (м, 2H, C _{аром} -H + C=CH), 8.22 (д, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 8.81 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H), 11.29 (уш.с, 1H, OH)
12m	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.73 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.62 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.71 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.12 (д, 1H, J = 14.4, C ⁵ -H), 2.47 – 2.51 (м, 1H, C ⁵ -H), 6.80 (д, 1H, J = 2.3, C _{аром} -H), 6.91 (дд, 1H, J = 2.3, 8.6, C _{аром} -H), 7.08 (д, 2H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.19 (т, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 7.28 (т, 2H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.60 (д, 1H, J = 1.8, C _{аром} -H), 7.88 (д, 1H, J = 8.7, C _{аром} -H), 7.99 (с, 1H, C=CH), 8.41 (д, 1H, J = 1.9, C _{аром} -H), 8.88 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H), 11.33 (уш.с, 1H, OH)
12n	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.78 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.65 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.69 (с, 3H, C ⁶ -

	CH ₃), 2.14 (д, 1H, $J = 14.4$, C ⁵ -H), 2.47 – 2.52 (м, 1H, C ⁵ -H), 7.10 – 7.15 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.32 (д, 2H, $J = 8.7$, C _{аром} -H), 7.43 – 7.48 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.52 (д, 1H, $J = 8.3$, C _{аром} -H), 7.78 – 7.82 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.85 (с, 1H, C=CH), 8.01 – 8.04 (м, 1H, C _{аром} -H), 8.28 (д, 1H, $J = 7.7$, C _{аром} -H), 8.86 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12o	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , $J/\text{Гц}$): 0.77 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.64 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, $J = 14.5$, C ⁵ -H), 2.47 – 2.52 (м, 1H, C ⁵ -H), 7.13 (д, 2H, $J = 8.5$, C _{аром} -H), 7.34 (д, 2H, $J = 8.6$, C _{аром} -H), 7.47 (т, 1H, $J = 7.5$, C _{аром} -H), 7.51 – 7.54 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.78 – 7.83 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.96 (с, 1H, C=CH), 8.03 (д, 1H, $J = 6.9$, C _{аром} -H), 8.30 (д, 1H, $J = 1.5$, C _{аром} -H), 8.92 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12p	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , $J/\text{Гц}$): 0.78 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.63 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, $J = 14.5$, C ⁵ -H), 2.46 – 2.51 (м, 1H, C ⁵ -H), 7.12 (д, 2H, $J = 8.7$, C _{аром} -H), 7.34 (д, 2H, $J = 8.7$, C _{аром} -H), 7.47 (т, 1H, $J = 7.5$, C _{аром} -H), 7.52 (д, 1H, $J = 8.3$, C _{аром} -H), 7.62 – 7.63 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.79 – 7.83 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.95 (с, 1H, C=CH), 8.03 (дд, 1H, $J = 1.5, 7.8$, C _{аром} -H), 8.44 (д, 1H, $J = 1.8$, C _{аром} -H), 8.93 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12q	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , $J/\text{Гц}$): 0.77 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.65 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.69 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, $J = 14.4$, C ⁵ -H), 2.48 – 2.52 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 7.10 – 7.15 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.32 (д, 2H, $J = 8.5$, C _{аром} -H), 7.39 (т, 1H, $J = 8.0$, C _{аром} -H), 7.44 – 7.49 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.56 (д, 1H, $J = 7.7$, C _{аром} -H), 7.85 (с, 1H, C=CH), 8.28 (д, 1H, $J = 7.7$, C _{аром} -H), 8.83 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12r	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , $J/\text{Гц}$): 0.76 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.63 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, $J = 14.5$, C ⁵ -H), 2.48 – 2.52 (м, 1H, C ⁵ -H), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 7.12 (д, 2H, $J = 8.0$, C _{аром} -H), 7.34 (д, 2H, $J = 8.2$, C _{аром} -H), 7.40 (т, 1H, $J = 7.9$, C _{аром} -H), 7.49 (д, 1H, $J = 8.1$, C _{аром} -H), 7.53 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.57 (д, 1H, $J = 7.7$, C _{аром} -H), 7.96 (с, 1H, C=CH), 8.30 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.89 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12s	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , $J/\text{Гц}$): 0.77 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.63 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.70 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.13 (д, 1H, $J = 14.4$, C ⁵ -H), 2.48 (д, 1H, $J = 14.4$, C ⁵ -H), 3.95 (с, 3H, CH ₃ O), 7.12 (д, 2H, $J = 8.4$, C _{аром} -H), 7.34 (д, 2H, $J = 8.4$, C _{аром} -H), 7.40 (т, 1H, $J = 8.0$, C _{аром} -H), 7.48 (д, 1H, $J = 8.1$, C _{аром} -H), 7.56 (д, 1H, $J = 7.8$, C _{аром} -H), 7.63 (д, 1H, $J = 1.7$, C _{аром} -H), 7.95 (с, 1H, C=CH), 8.44 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.90 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H)
12t	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , $J/\text{Гц}$): 0.76 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.64 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.68 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.13 (д, 1H, $J = 14.4$, C ⁵ -H), 2.46 – 2.51 (м, 1H, C ⁵ -H), 6.79 (д, 1H, $J = 1.8$, C _{аром} -H), 6.89 (дд, 1H, $J = 2.0, 8.6$, C _{аром} -H), 7.09 – 7.12 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.31 (д, 2H, $J = 8.6$, C _{аром} -H), 7.42 (д, 1H, $J = 7.8$, C _{аром} -H), 7.86 (д, 1H, $J = 8.6$, C _{аром} -H), 7.88 (с, 1H, C=CH), 8.22 (д, 1H, $J = 7.7$, C _{аром} -H), 8.79 (с, 1H, C ⁴ _{кум} -H), 11.31 (уш.с, 1H, OH)

Наличие *экзо*-связи C=C у пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онового фрагмента приводит к возможности существования соединений **11** и **12** в виде *E,Z*-изомеров. Анализ спектров ЯМР ¹H и ВЭЖХ-МС показал, что полученные нами соединения были выделены в виде единственного изомера. Для определения пространственной изомерии структур **11** и **12** был проанализирован двумерный спектр NOESY (рис. 6) соединения **11e**, в котором не наблюдается кросс-пика при 7.77/7.88 м.д., что говорит об отсутствии пространственного сближения протона C⁹-H с протоном *экзо*-связи C=CH и свидетельствует о существовании данных структур в виде *E*-изомеров. Полученные результаты также согласуются с литературными данными для схожих систем [50].

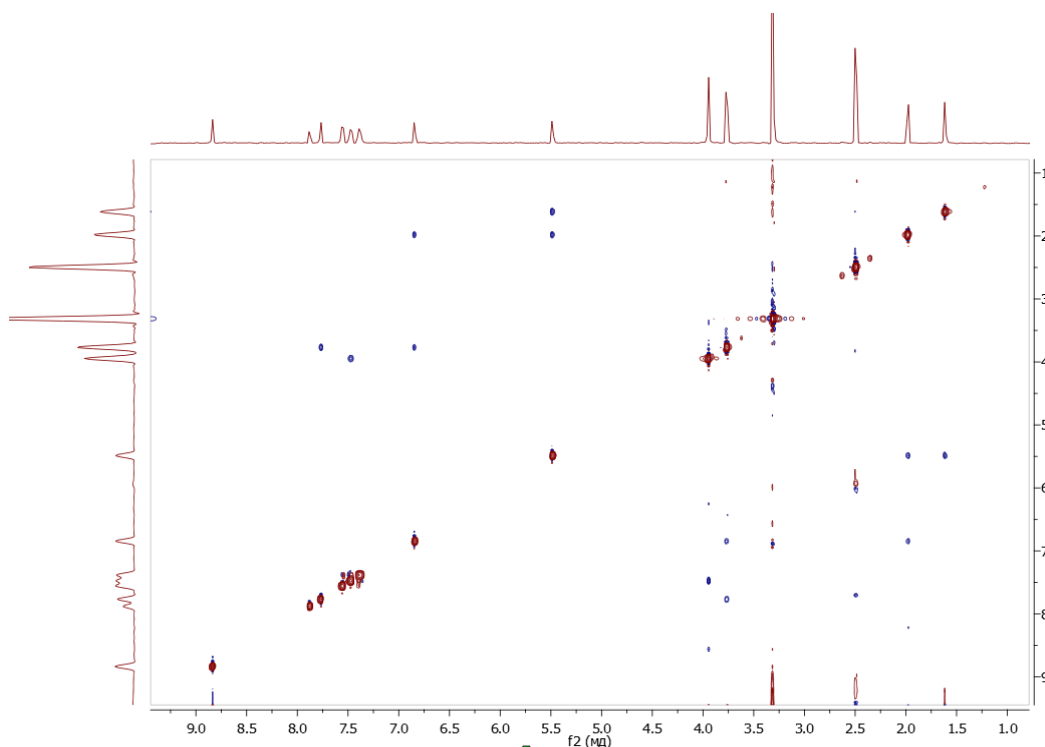


Рис. 6. Спектр NOESY ^1H - ^1H соединения **11e**

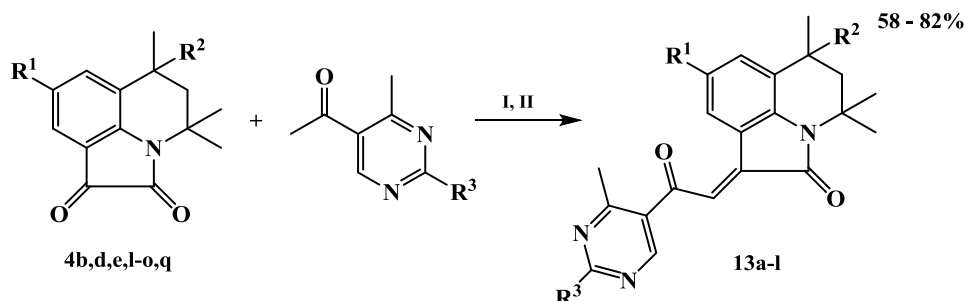
Еще одним *C*-нуклеофилом, взаимодействие которого с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионами было нами изучено, является 5-ацетилпиримидин. Цикл пиримидина широко представлен в природе, а также входит в структуру известных средств с ярко выраженными противовирусными, противопаразитарными, противоопухолевыми, противовоспалительными, успокоительными, и антигипертензивными свойствами [60].

Для расширения серии гибридных молекул и получения целевых 1-(2-(4-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоэтилиден)-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов исходные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **4** вводились в реакцию с 2-*R*₃-5-ацетилпиримидинами. Аналогично ранее описанным соединениям **11** и **12**, реакцию получения целевых пиримидинсодержащих молекул осуществляли в две стадии.

На первом этапе смесь диона **4** и соответствующего ацетилпиримидина непродолжительное время кипятилась в метаноле до растворения исходных веществ, а далее перемешивалась при комнатной температуре с добавлением Et₃N с образованием третичных спиртов. Для проведения второй стадии выделения промежуточных гидроксильных производных не требовалось. Остаток

реакционной массы после удаления растворителя вводился в стадию дегидратации, проводимую в уксусной кислоте с добавлением HCl при перемешивании при 70°C (схема 9). Очистка полученных соединений от примесей проводилась перекристаллизацией из этилацетата или при помощи колоночной хроматографии с использованием системы хлороформ/метанол (10:1) в качестве элюента. Выделенные 1-(2-(2-R³-4-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоэтилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **13a-l** представляют собой ярко окрашенные порошки красного и коричневого цветов, растворимые в полярных органических растворителях.

Схема 9



$R^3 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{F}$ (13a);
 $R^3 = \text{pyrrolidin-1-yl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{F}$ (13b), EtO (13c), $R^2 = 4\text{-Cl-Ph}$, $R^1 = \text{Br}$ (13d);
 $R^3 = \text{piperidin-1-yl}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Cl}$ (13e), Br (13f);
 $R^3 = \text{morpholino}$, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{F}$ (13g), Cl (13h);
 $R^3 = 4\text{-methylpiperazin-1-yl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{F}$ (13i); MeO (13j);
 $R^3 = 3,4\text{-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{Br}$ (13k); F (13l)

I: MeOH, Et₃N, $\Delta \rightarrow \text{RT}$, 4 - 10 h

II: AcOH, HCl, 70°C, 4 - 5 h

Структуры полученных соединений **13a-l** подтверждаются данными спектров ВЭЖХ-МС и ЯМР ¹H. Физико-химические характеристики **13a-l**, а также спектральные данные представлены в таблице 12 и в таблице 13, соответственно.

Таблица 12. Физико-химические характеристики оксоилиденов **13a-l**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
13a	C ₂₇ H ₂₄ FN ₃ O ₂	442.1927	442.1924	138–140	60
13b	C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂	435.2192	435.2196	143–145	66
13c	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃	461.2549	461.2553	211–213	72
13d	C ₃₁ H ₃₀ BrClN ₄ O ₂	605.1315	605.1312	214–216	75
13e	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₄ O ₂	541.2366	541.2369	118–120	71
13f	C ₃₂ H ₃₃ BrN ₄ O ₂	585.1861	585.1865	195–197	82
13g	C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₃	451.2141	451.2146	158–160	59
13h	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	467.1846	467.1849	148–150	58

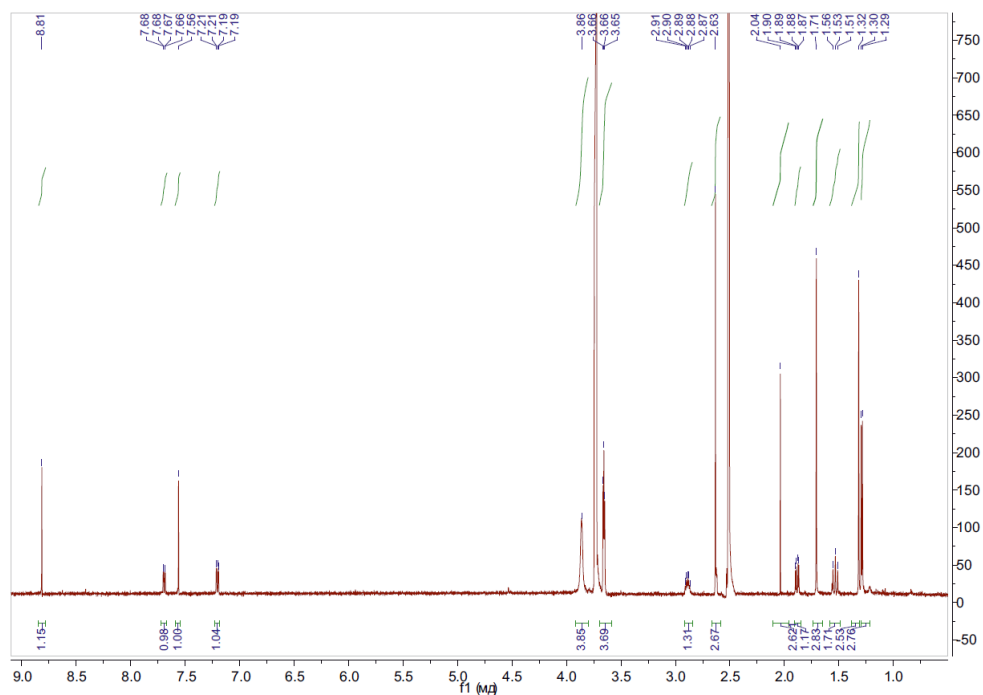
13i	C ₂₆ H ₃₀ FN ₅ O ₂	464.2458	464.2454	216–218	68
13j	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₃	476.2658	476.2655	210–212	64
13k	C ₃₀ H ₂₉ BrN ₄ O ₂	557.1548	557.1547	181–183	68
13l	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₂	497.2349	497.2352	137–139	69

В ЯМР ¹H спектрах полученные соединений **13** наблюдается ряд дополнительных сигналов относительно исходных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **4**: сигнал илиденового протона при $\delta \sim 7.6$ м.д., сигналы пиримидинового заместителя – протона в 6 положении в области 8.77 – 9.22 м.д. и метильной группы при $\delta \sim 2.7$ м.д., а также сигналы метиленовых протонов циклического заместителя во 2 положении пиримидина в соответствующей области алифатических протонов (рис. 7).

Таблица 13. Спектры ЯМР ¹H оксоилиденов **13a-k**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
13a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.31 (д, 3H, <i>J</i> = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.34 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.52 – 1.59 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.72 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.90 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.6, 13.8, C ⁵ -H), 2.79 (с, 3H, C _{пирим} -CH ₃), 2.86 – 2.95 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.28 (дд, 1H, <i>J</i> = 2.6, 10.4, C _{аром} -H), 7.55 – 7.62 (м, 4H, C=CH + C _{аром} -H), 7.84 (дд, 1H, <i>J</i> = 2.5, 9.2, C _{аром} -H), 8.46 (д, 2H, <i>J</i> = 6.5, C _{аром} -H), 9.22 (с, 1H, C _{пирим} -H)
13b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.29 (д, 3H, <i>J</i> = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.32 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.50 – 1.58 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.62 – 1.67 (м, 4H, C _{пирр} -H), 1.71 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.88 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.6, 13.5, C ⁵ -H), 2.65 (с, 3H, C _{пирим} -CH ₃), 2.85 – 2.93 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.03 – 3.11 (м, 4H, C _{пирр} -H), 7.16 – 7.22 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.55 (с, 1H, C=CH), 7.66 (дд, 1H, <i>J</i> = 2.1, 9.4, C _{аром} -H), 8.77 (с, 1H, C _{пирим} -H)
13c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 (д, 3H, <i>J</i> = 6.9, C ⁶ -CH ₃), 1.33 – 1.38 (м, 6H, C ⁴ -CH ₃ + CH ₃ CH ₂ O), 1.53 (т, 1H, <i>J</i> = 11.8, C ⁵ -H), 1.61 – 1.72 (м, 7H, C _{пирр} -H + C ⁴ -CH ₃), 1.87 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.6, 13.6, C ⁵ -H), 2.72 (с, 3H, C _{пирим} -CH ₃), 2.85 – 2.92 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.10 – 3.18 (м, 4H, C _{пирр} -H), 4.02 (к, 2H, <i>J</i> = 6.7, CH ₃ CH ₂ O), 7.21 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.57 (с, 1H, C=CH), 7.74 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.80 (с, 1H, C _{пирим} -H)
13d	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 0.77 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.56 – 1.64 (м, 7H, C ⁴ -CH ₃ + C _{пирр} -H), 1.69 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.12 (д, 1H, <i>J</i> = 14.4, C ⁵ -H), 2.43 – 2.48 (м, 1H, C ⁵ -H), 2.69 (с, 3H, C _{пирим} -CH ₃), 3.18 – 3.25 (м, 4H, C _{пирр} -H), 7.12 (д, 2H, <i>J</i> = 8.6, C _{аром} -H), 7.28 – 7.37 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.58 (с, 1H, C=CH), 7.92 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.84 (с, 1H, C _{пирим} -H)
13e	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.84 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.58 – 1.82 (м, 12H, C _{пипер} -H + C ⁴ -CH ₃ + C ⁶ -CH ₃), 2.15 (д, 1H, <i>J</i> = 14.0, C ⁵ -H), 2.38 (д, 1H, <i>J</i> = 14.1, C ⁵ -H), 2.76 (с, 3H, C _{пирим} -CH ₃), 3.83 – 3.96 (м, 4H, C _{пипер} -H), 7.01 (д, 2H, <i>J</i> = 7.3, C _{аром} -H), 7.21 (т, 1H, <i>J</i> = 7.1, C _{аром} -H), 7.26 – 7.37 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.56 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.65 (с, 1H, C=CH), 8.11 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.82 (с, 1H, C _{пирим} -H)
13f	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц) (смесь изомеров 0.8:0.2): 0.89 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.23 – 1.32*, 1.50 – 1.83 (м, 12H, C _{пипер} -H + C ⁴ -CH ₃ + C ⁶ -CH ₃), 2.14 (д, 1H, <i>J</i> = 14.1, C ⁵ -H), 2.38, 2.43* (д, 1H, <i>J</i> = 14.2, C ⁵ -H), 2.77 (с, 3H, C _{пирим} -CH ₃), 3.75 – 3.83*, 3.89 – 4.05 (м, 4H, C _{пипер} -H), 7.08 (д, 2H, <i>J</i> = 7.2, C _{аром} -H), 7.17 – 7.33 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.63 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.68*, 7.72 (с, 1H, C=CH), 8.01*, 8.19 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.80 (с, 1H, C _{пирим} -H)
13g	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.31 (д, 3H, <i>J</i> = 6.8, C ⁶ -CH ₃), 1.35 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.47 – 1.52 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.71 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.89 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.5, 13.8, C ⁵ -H), 2.64 (с, 3H, C _{пирим} -CH ₃), 2.86 – 2.91 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.60 – 3.67 (м, 4H, C _{морф} -H), 3.82 – 3.91 (м, 4H,

	С _{морф} -Н), 7.17 (дд, 1Н, $J = 1.8, 10.0$, С _{аром} -Н), 7.58 (дд, 1Н, $J = 2.5, 9.1$, С _{аром} -Н), 7.59 (с, 1Н, С=СН), 8.88 (с, 1Н, С _{пирим} -Н)
13h	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.29 (д, 3Н, $J = 6.8$, С ⁶ -СН ₃), 1.32 (с, 3Н, С ⁴ -СН ₃), 1.51 – 1.56 (м, 1Н, С ⁵ -Н), 1.71 (с, 3Н, С ⁴ -СН ₃), 1.88 (дд, 1Н, $J = 13.9, 4.6$, С ⁵ -Н), 2.63 (с, 3Н, С _{пирим} -СН ₃), 2.85 – 2.92 (м, 1Н, С ⁶ -Н), 3.66 (т, 4Н, $J = 4.9$, С _{морф} -Н), 3.83 – 3.89 (м, 4Н, С _{морф} -Н), 7.19 (с, 1Н, С _{аром} -Н), 7.49 (с, 1Н, С _{аром} -Н), 7.56 (с, 1Н, С=СН), 8.81 (с, 1Н, С _{пирим} -Н)
13i	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.29 (д, 3Н, $J = 6.7$, С ⁶ -СН ₃), 1.32 (с, 3Н, С ⁴ -СН ₃), 1.53 (т, 1Н, $J = 12.9$, С ⁵ -Н), 1.71 (с, 3Н, С ⁴ -СН ₃), 1.88 (дд, 1Н, $J = 4.6, 13.9$, С ⁵ -Н), 2.04 (с, 3Н, N _{пипер} -СН ₃), 2.63 (с, 3Н, С _{пирим} -СН ₃), 2.85 – 2.93 (м, 1Н, С ⁶ -Н), 3.62 – 3.68 (м, 4Н, С _{пипер} -Н), 3.83 – 3.90 (м, 4Н, С _{пипер} -Н), 7.20 (дд, 1Н, $J = 1.8, 10.0$, С _{аром} -Н), 7.56 (с, 1Н, С=СН), 7.67 (дд, 1Н, $J = 2.5, 9.1$, С _{аром} -Н), 8.81 (с, 1Н, С _{пирим} -Н)
13j	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.29 – 1.35 (м, 6Н, С ⁶ -СН ₃ + С ⁴ -СН ₃), 1.53 (т, 1Н, $J = 12.8$, С ⁵ -Н), 1.70 (с, 3Н, С ⁴ -СН ₃), 1.88 (дд, 1Н, $J = 4.6, 13.8$, С ⁵ -Н), 2.11 (с, 3Н, N _{пипер} -СН ₃), 2.68 (с, 3Н, С _{пирим} -СН ₃), 2.86 – 2.90 (м, 1Н, С ⁶ -Н), 3.58 – 3.64 (м, 4Н, С _{пипер} -Н), 3.78 (с, 3Н, СН ₃ О), 3.82 – 3.91 (м, 4Н, С _{пипер} -Н), 7.04 (д, 1Н, $J = 1.9$, С _{аром} -Н), 7.57 (д, 1Н, $J = 2.0$, С _{аром} -Н), 7.63 (с, 1Н, С=СН), 8.80 (с, 1Н, С _{пирим} -Н)
13k	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.30 – 1.37 (м, 6Н, С ⁶ -СН ₃ + С ⁴ -СН ₃), 1.54 (т, 1Н, $J = 12.9$, С ⁵ -Н), 1.70 (с, 3Н, С ⁴ -СН ₃), 1.89 (дд, 1Н, $J = 4.5, 13.8$, С ⁵ -Н), 2.65 (с, 3Н, С _{пирим} -СН ₃), 2.68 – 2.82 (м, 2Н, С _{изохин} -Н), 2.84 – 2.90 (м, 1Н, С ⁶ -Н), 3.32 – 3.38 (м, 2Н, С _{изохин} -Н), 4.29 – 4.36 (м, 2Н, С _{изохин} -Н), 7.18 – 7.32 (м, 4Н, С _{аром} -Н), 7.41 (м, 1Н, С _{аром} -Н), 7.66 (с, 1Н, С=СН), 7.78 (с, 1Н, С _{аром} -Н), 8.89 (с, 1Н, С _{пирим} -Н)

Рис. 7. Спектр ЯМР ^1H соединения **13i**.

Аналогично оксолиденам **11** и **12** структурной особенностью полученных структур **13** является возможность возникновения *E/Z*-изомерии. Единственный пик на хроматограммах ВЭЖХ, а также отсутствие дублирования ключевых сигналов в спектрах ^1H ЯМР соединений **13a-e,i-l**, свидетельствуют о

существовании данных соединений в условиях снятия спектров в форме единственного изомера. На спектрах ^1H ЯМР резонирование протона в 9 положении пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онового фрагмента наблюдается при более высоких значениях химического сдвига относительно протона в 7 положении, нежели в исходных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионах **4**, вероятно, ввиду влияния эффекта дезэкранирования близкорасположенной карбонильной группы оксоилиденного фрагмента (рис. 8). Аналогичное явление наблюдалось также для ранее описанных молекул **11** и **12**. На основании чего мы предполагаем, что соединения **13a-e,i-l**, также представляют собой *E*-изомер, а структура **13f** – смесь *E/Z*-изомеров с преобладанием *E*-формы.

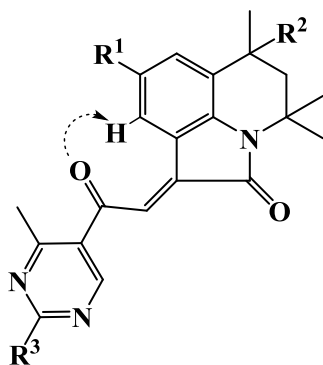


Рис. 8. Пространственное взаимодействие карбонильной группы и протона в 9 положении пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **13**

Таким образом, было показано, что взаимодействие замещенных ацетилпиримидинов с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионами проходит в две стадии и завершается образованием новых 1-(2-(2- R^3 -4-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоэтилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов [84, 85].

2.2.3 Оксоилиденовые производные в синтезе новых линейно связанных систем

Получаемые оксоилиденовые системы являются привлекательными гетерофункциональными субстратами для осуществления вторичной модификации. Известно, что подобные структуры находят применение в синтезе широкого спектра различных гетероциклов [50, 86–88]. В частности на основе аналогичных соединений [87, 88] достигается конструирование новых линейно связанных гетероциклических систем.

В качестве субстратов для дальнейшей функционализации, содержащих оксоилиденовый фрагмент, нами были выбраны более простые 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны. Ранее было показано [50], что ПХД в реакциях с замещенными ацетофенонами образуют соответствующие фенацилидены, представляющие собой *E*-изомеры.

С целью изучения синтетического потенциала, а также получения новых систем, содержащих ковалентно связанные фармакофорные группы, нами были получены исходные 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны в соответствии с методикой, описанной в работе [50].

2.2.3.1 Трехкомпонентные реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с образованием 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов

Ранее нами было показано [88], что образование таких линейно связанных азагетероциклических систем, как 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны, возможно в результате двухкомпонентных реакций соответствующих 1-оксоилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с различными енаминокетонами. Однако в практике тонкого органического синтеза в последние годы большое значение приобретает разработка новых методик получения биологически активных и практически значимых структур на основе мультикомпонентных реакций, неоспоримым преимуществом которых является возможность конструирования сложных гетероциклических ансамблей, исключая длительные многостадийные процессы и выделение полупродуктов.

Известно, что енаминоны образуются в ходе реакций 1,3-дикетонов с аммиаком или аминами. Поэтому во избежание дополнительных стадий процесса и соответствующих потерь нами был предложен одnoreакторный трехкомпонентный подход к синтезу ранее неописанных 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов на основе 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, 1,3-дикарбонильной компоненты и аммиака (в виде его синтетического эквивалента – ацетата аммония).

При этом основная задача состоит в том, чтобы провести трехкомпонентное сочетание таким образом, чтобы последовательность реакций, приводящая к

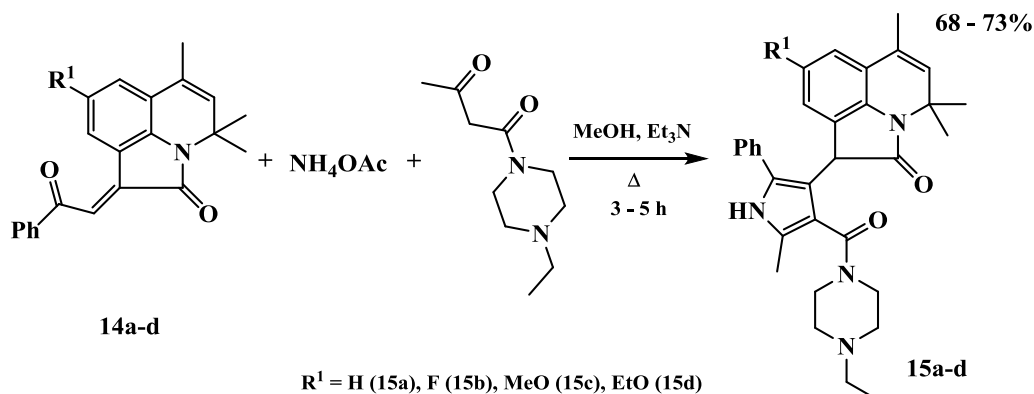
целевому продукту, была единственной или преимущественной в целях снижения количества побочных продуктов.

В литературе [89–91] показано, что подобные реакции проходят в различных спиртах и с использованием, как правило, кислотного катализа. В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие фенацилиденового производного пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **14c** с 1-пиперазинилбутан-1,3-дионом и ацетатом аммония. Для проведения взаимодействия нами были исследованы следующие условия (таблица 14).

Таблица 14. Изучение влияния условий реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **14c**, 1-пиперазинилбутан-1,3-диона и ацетата аммония на время реакции и выход целевого продукта

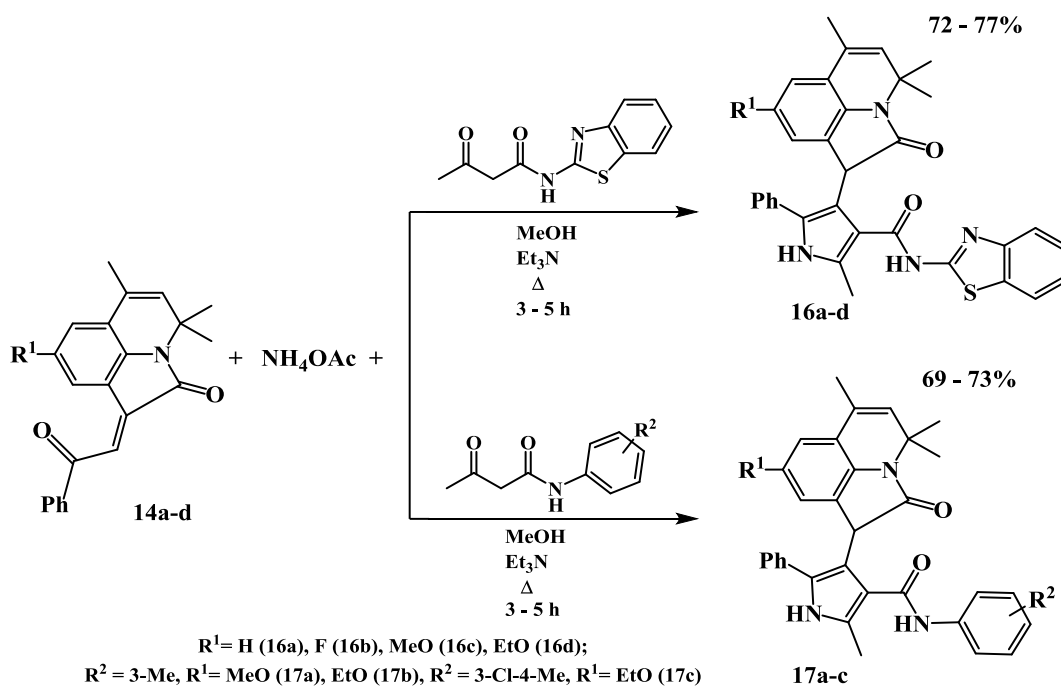
Растворитель	T, C°	Катализатор	Время реакции, ч.	Выход, %
EtOH	Δ	PTSA	>20	39
EtOH	Δ	AcOH	>15	46
EtOH	Δ	Et ₃ N	10	57
MeOH	Δ	Et ₃ N	3	73
MeOH	RT	Et ₃ N	>15	-

Опытным путём было установлено, что использование кислотного катализа также способствует протеканию побочных процессов, что снижает выход целевого продукта. Определено, что подходящими условиями для трехкомпонентной реакции является кипячение реагентов в мольном соотношении 1:1,1:3 в среде метанола с добавлением основного катализатора – Et₃N. Используя данный препаративный подход, нами была наработана серия новых линейно связанных производных – 8-*R*¹-1-(4-(4-этилпиперазин-1-карбонил)-5-метил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов **15a-d** [92] с хорошими выходами (схема 10).



Для расширения серии 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов были проведены трехкомпонентные реакции оксоэтилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **14** с ацетатом аммония и замещенными 3-оксобутанамидами.

Реакцию 1-фенацилиденпирролохинолин-2-она (1 eq), *N*-*R*-3-оксобутанамида (1.1 eq) и ацетата аммония (3 eq) осуществляли в соответствии с вышеописанной методикой. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) образующееся твердое вещество отфильтровывали и при необходимости перекристаллизовывали из метанола с получением серии новых 2-метил-5-фенил-4-(8- R^1 -4,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-ил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамидов **16a-d** и **17a-c** (схема 11).



Полученные 1-(5-метил-2-фенил-пиррол-3-ил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **15a-d**, **16a-d**, **17a-c** представляют собой белые порошкообразные вещества, физико-химические характеристики которых представлены в таблице 15.

Таблица 15. Физико-химические характеристики 1-пирролил-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **15a-d**, **16a-d**, **17a-c**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
15a	C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₂	509.2913	509.2915	165-167	71
15b	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₂	527.2819	527.2814	168-170	68
15c	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₃	539.3019	539.3017	173-175	73
15d	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₃	553.3175	553.3179	157-159	70
16a	C ₃₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	545.2007	545.2003	314-316	72
16b	C ₃₃ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	563.1913	563.1916	316-318	72
16c	C ₃₄ H ₃₀ N ₄ O ₃ S	575.2113	575.2111	303-305	77
16d	C ₃₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ S	589.2270	589.2271	262-264	75
17a	C ₃₄ H ₃₃ N ₃ O ₃	532.2596	532.2591	161-163	71
17b	C ₃₅ H ₃₅ N ₃ O ₃	546.2753	546.2757	154-156	69
17c	C ₃₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₃	580.2363	580.2358	155-157	73

Состав синтезированных соединений **15a-d**, **16a-d**, **17a-c** подтверждается данными ВЭЖХ-МС (ионизация ESI). Строение полученных соединений описано на основе данных ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C спектроскопии (таблица 16). В ЯМР ¹H спектрах соединений **15–17** наблюдается характерный для всех структур набор сигналов, свидетельствующих об образовании линейно связанного пиррольного цикла: синглет метильной группы в 5 положении пиррола в области 2.09 – 2.68 м.д., протона NH группы в области 8.26 – 9.12 м.д., и протона в 1 положении пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она при δ ~ 5.1 м.д. (рис. 9).

Таблица 16. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C 1-пирролил-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **15a-d**, **16b-d**, **17a-c**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
15a	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.14 (т, 3H, J = 7.1, <u>CH</u> ₃ CH ₂ N), 1.82 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.96 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.09 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 2.38 – 2.60 (м, 5H, C _{пипер} -H + CH ₃ <u>CH</u> ₂ N), 3.35 – 3.71 (м, 4H, C _{пипер} -H), 5.05 (с, 1H, C ¹ -H), 5.30 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.61 (д, 1H, J = 7.5, C _{аром} -H), 6.63 – 6.69 (м, 1H, C _{аром} -H), 6.87 (д, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.24 (т, 1H, J = 6.3, C _{аром} -H), 7.39 (т, 2H, J = 6.1, C _{аром} -H), 7.58 (д, 2H, J = 5.9, C _{аром} -H), 9.11 (с, 1H, NH)
15b	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.12 (т, 3H, J = 7.1, <u>CH</u> ₃ CH ₂ N), 1.74 – 1.90 (м, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.99 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.10 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 2.40 – 2.72 (м, 5H, C _{пипер} -H + CH ₃ <u>CH</u> ₂ N), 3.37 – 3.86 (м, 4H, C _{пипер} -H), 5.00 (с, 1H, C ¹ -H), 5.29 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.36 – 6.52 (м, 1H, C _{аром} -H), 6.64 (д, 1H, J = 9.3, C _{аром} -H), 7.22 – 7.31 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.34 – 7.49 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.54 – 7.78 (м, 2H, C _{аром} -H), 9.12 (с, 1H, NH)

15c	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.08 – 1.17 (м, 3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ N), 1.79 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.83 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.95 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.09 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 2.36 – 2.59 (м, 5H, C _{пипер} -H + CH ₃ <u>CH</u> ₂ N), 3.30 – 3.62 (м, 4H, C _{пипер} -H), 3.59 (с, 3H, MeO), 5.11 (с, 1H, C ¹ -H), 5.31 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.21 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.50 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.25 – 7.35 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.43 (т, 2H, J = 6.3, C _{аром} -H), 7.60 (д, 2H, J = 5.6, C _{аром} -H), 9.11 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 9.9, 11.7, 17.1, 21.6, 26.4, 27.5, 44.7, 50.9, 51.2, 55.6, 106.5, 108.3, 109.8, 113.7, 118.4, 125.0, 127.7, 128.0, 128.34, 128.6, 129.1, 130.9, 131.8, 132.2, 133.5, 136.6, 155.5, 164.4, 176.0
15d	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.94 (т, 3H, J = 6.7, <u>CH</u> ₃ CH ₂ N), 1.21 (т, 3H, J = 6.9, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 1.80 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.84 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.96 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.10 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 2.34 – 2.59 (м, 5H, C _{пипер} -H + CH ₃ <u>CH</u> ₂ N), 3.32 – 3.70 (м, 6H, C _{пипер} -H + CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 5.12 (с, 1H, C ¹ -H), 5.32 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.21 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.49 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.32 (т, 1H, J = 7.1, C _{аром} -H), 7.44 (т, 2H, J = 7.2, C _{аром} -H), 7.63 (д, 2H, J = 6.8, C _{аром} -H), 9.12 (с, 1H, NH)
16b	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.79 – 1.90 (м, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.68 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 5.09 (с, 1H, C ¹ -H), 5.36 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.17 – 6.26 (м, 1H, C _{аром} -H), 6.41 – 6.50 (м, 1H, C _{аром} -H), 6.80 – 6.98 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.01 – 7.14 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.37 – 7.49 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.55 (т, 1H, J = 7.5, C _{аром} -H), 7.84 (д, 2H, J = 6.0, C _{аром} -H), 8.26 (с, 1H, NH), 12.53 (с, 1H, NH)
16c	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.85 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.66 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.44 (с, 3H, MeO), 5.05 (с, 1H, C ¹ -H), 5.33 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.04 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.32 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.87 (д, 2H, J = 7.1, C _{аром} -H), 6.99 (т, 2H, J = 7.4, C _{аром} -H), 7.05 (д, 1H, J = 7.2, C _{аром} -H), 7.26 – 7.32 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.42 (т, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.85 (т, 2H, J = 8.7, C _{аром} -H), 8.33 (с, 1H, NH), 12.77 (с, 1H, NH)
16d	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.12 – 1.31 (м, 3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 1.85 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.65 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.61 (к, 2H, J = 11.9, CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 5.04 (с, 1H, C ¹ -H), 5.32 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.03 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.33 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.81 – 7.10 (м, 4H, C _{аром} -H), 7.36 – 7.54 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.57 – 7.96 (м, 3H, C _{аром} -H), 8.38 (с, 1H, NH), 12.75 (с, 1H, NH)
17a	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.79 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.85 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.37 (с, 3H, C _{аром} -CH ₃), 2.56 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.43 (с, 3H, MeO), 5.04 (с, 1H, C ¹ -H), 5.30 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.04 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.32 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.86 (д, 2H, J = 7.0, C _{аром} -H), 6.90 (д, 1H, J = 7.5, C _{аром} -H), 6.93 – 7.04 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.23 (т, 1H, J = 7.8, C _{аром} -H), 7.57 (д, 1H, J = 7.9, C _{аром} -H), 7.72 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.48 (с, 1H, NH), 10.66 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 12.1, 17.0, 21.2, 26.7, 27.2, 45.5, 55.5, 56.7, 108.1, 108.7, 110.5, 116.4, 119.1, 119.4, 119.9, 123.6, 124.3, 124.8, 126.7, 127.0, 127.2, 128.3, 130.1, 132.0, 132.3, 132.6, 138.2, 139.2, 155.8, 164.0, 177.3
17b	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.23 (т, 3H, J = 6.9, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 1.71 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.79 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.97 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.45 (с, 3H, C _{аром} -CH ₃), 2.55 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.51 – 3.75 (м, 2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 5.11 (с, 1H, C ¹ -H), 5.27 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.11 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.35 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.87 (д, 2H, J = 7.1, C _{аром} -H), 6.94 – 7.04 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.09 (т, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 7.20 – 7.27 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.78 (д, 1H, J = 8.0, C _{аром} -H), 8.37 (с, 1H, NH), 10.05 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 12.3, 14.4, 17.0, 18.1, 26.9, 27.2, 45.6, 56.6, 63.8, 109.0, 109.5, 110.8, 118.9, 119.1, 124.3, 124.4, 124.4, 124.8, 125.7, 126.7, 127.0, 127.3, 128.12, 130.0, 130.3, 130.8, 132.1, 132.5, 132.7, 136.3, 155.0, 164.4, 177.1
17c	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.21 (т, 3H, J = 6.9, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 1.80 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.85 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.97 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.34 (с, 3H, C _{аром} -CH ₃), 2.56 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.47 – 3.73 (м, 2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 5.00 (с, 1H, C ¹ -H), 5.30 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.03 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.34 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.86 (д, 2H, J = 7.3, C _{аром} -H), 6.92 – 7.05 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.17 (д, 1H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.55 (д, 1H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.95 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.35 (с, 1H, NH), 10.79 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 12.1, 14.3, 17.0, 19.0, 26.7, 27.2, 45.5, 56.7, 63.8, 109.0, 109.4, 110.4, 117.5, 119.2, 119.2, 119.7, 124.1, 124.8, 126.8, 127.0, 127.2, 128.4,

130.0, 130.1, 130.4, 131.9, 132.4, 132.5, 133.9, 138.2, 155.1, 164.0, 177.4

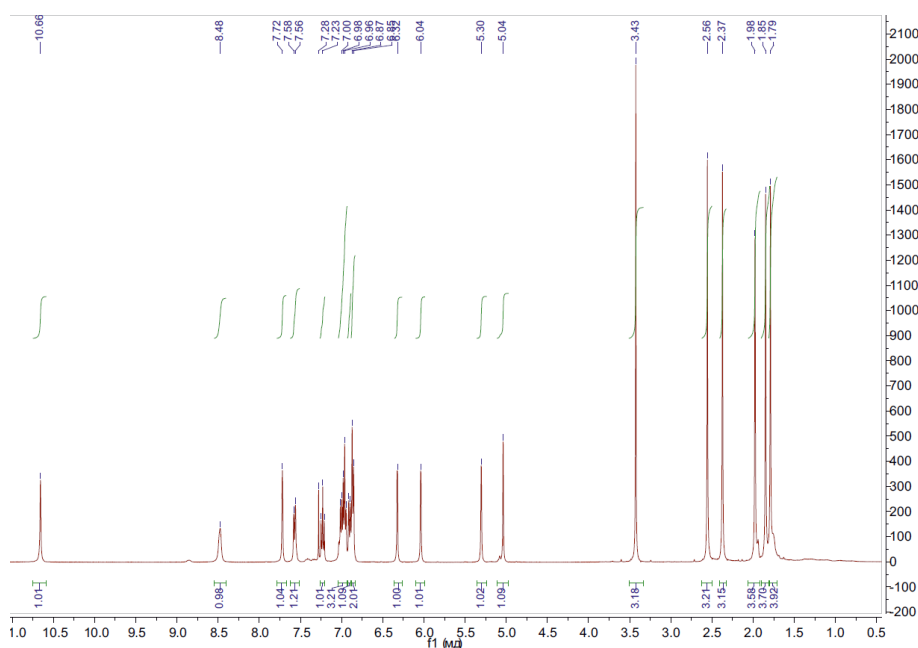


Рис. 9. Спектр ЯМР ^1H соединения **17a**

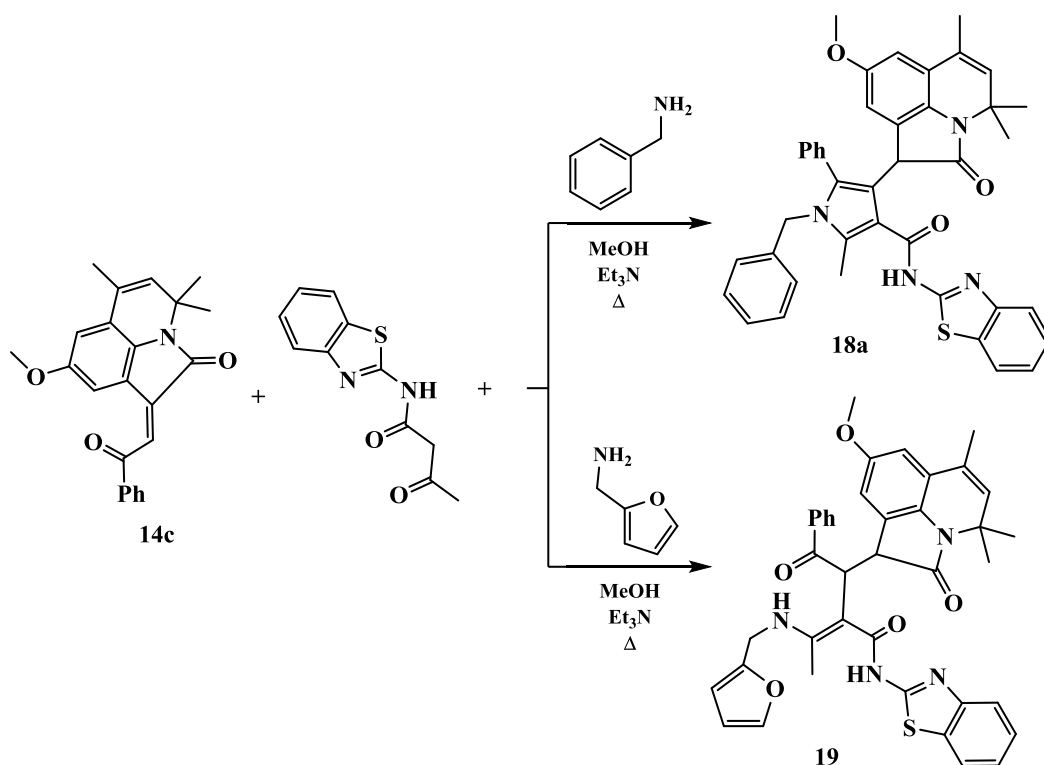
Таким образом, продемонстрирован удобный трехкомпонентный подход к синтезу новых 1-(5-метил-2-фенил-пиррол-3-ил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **15a-d**, **16a-d**, **17a-c** посредством реакции, осуществляемой *one-pot*, оксоэтилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1-пиперазинилбутан-1,3-дионом/3-оксобутанамидами и ацетатом аммония в условиях основного катализа.

В рамках достижения структурного разнообразия 1-пирролил-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с целью создания комбинаторных библиотек перспективных биологически активных соединений мы сосредоточились также на введении в данную реакцию первичных аминов.

Так, в изученные трехкомпонентные реакции 1-фенацилиденпирролохинолин-2-она с 3-оксобутанамидом нами вводились различные (*gem*)арилсодержащие амины. Взаимодействие проводили в условиях, описанных ранее, однако в данном случае соотношение реагентов было следующим: оксоилиден **14c** (1 eq), 3-оксобутанамид (1.1 eq) и амин (1.3 eq) (схема 12). По достижении полной конверсии исходного соединения **14c** (контроль методом ТСХ) белый порошкообразный осадок, образующийся по мере

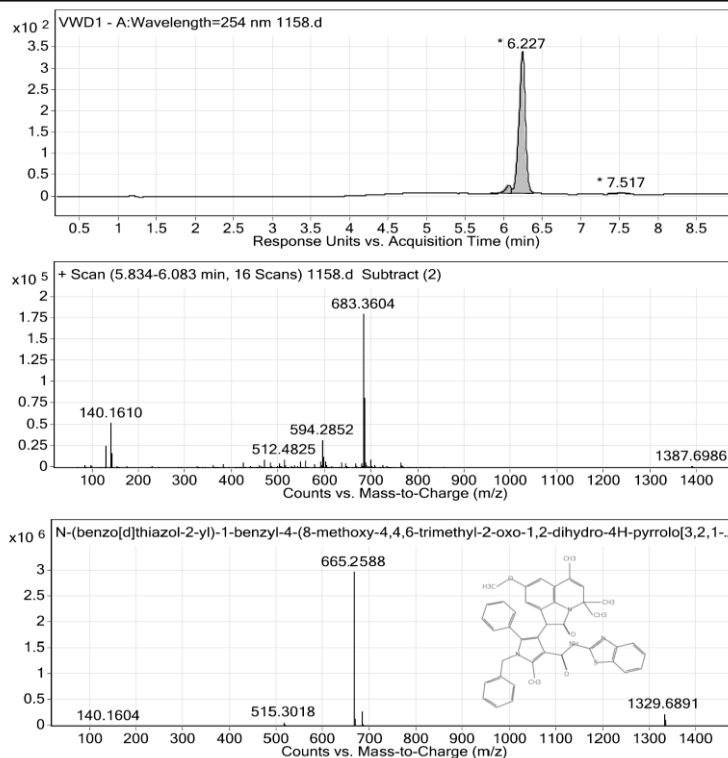
протекания реакции, отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси MeOH/CHCl₃.

Схема 12

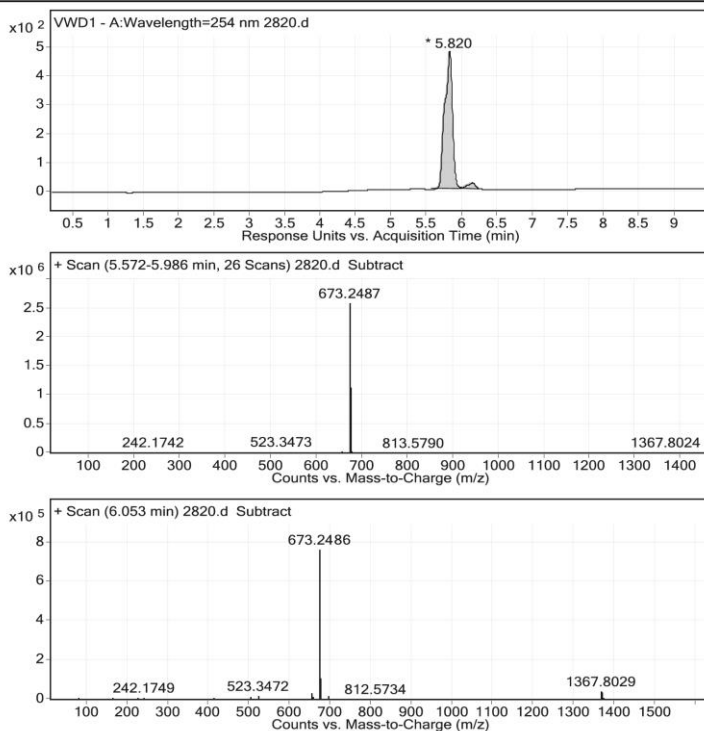


При исследовании получаемых в ходе реакции продуктов были получены неоднозначные результаты. Отмечено, что при использовании бензиламина в качестве NH₂-содержащей составляющей по данным LCMS анализа было выделено целевое вещество циклического строения **18a** с 6% содержанием незаиклизованного продукта (рис. 10). Тогда как при использовании фурфуриламина было выделено соединение линейного строения **19** (рис. 11), что является продуктом присоединения енаминона к илидену **14c**. Получение линейного продукта **19** с выходом 74% позволяет предположить, что в данных условиях реакция останавливается на стадии его образования, сопровождающегося кристаллизацией последнего, что, вероятно, препятствует дальнейшей внутримолекулярной циклоконденсации.

User Chromatograms

Рис. 10. Данные ВЭЖХ-МС анализа соединения **18a**.

User Chromatograms

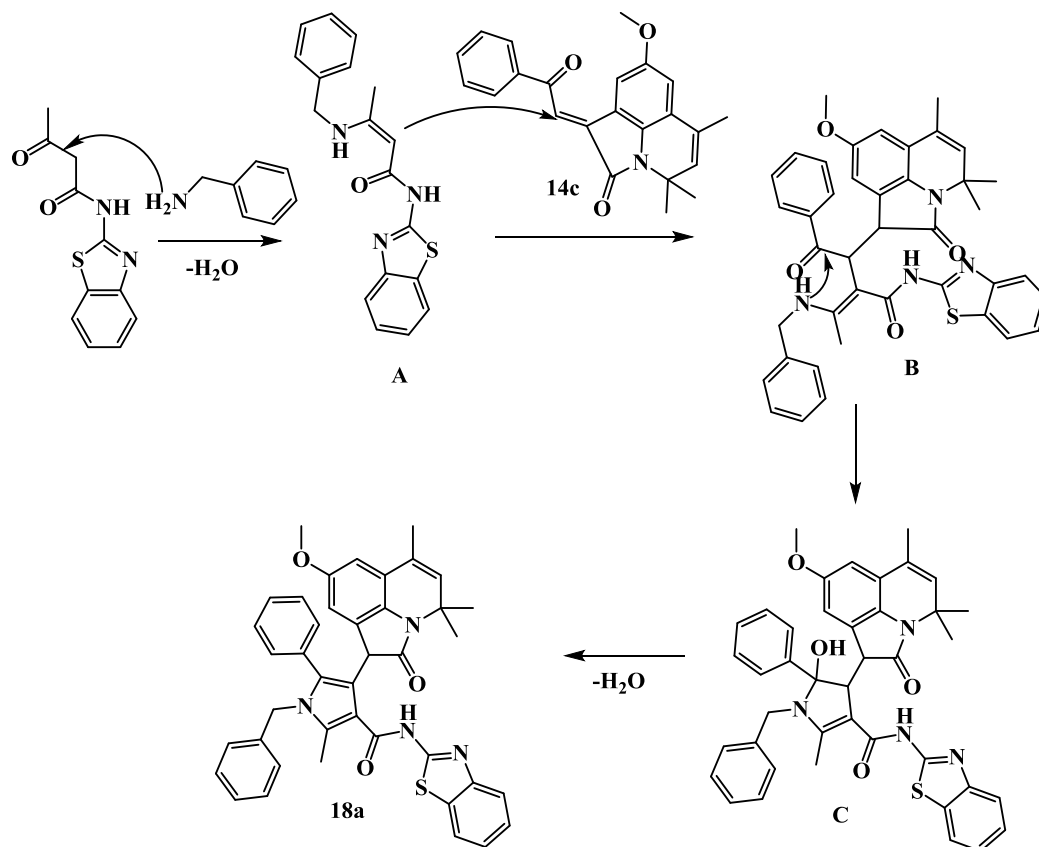
Рис. 11. Данные ВЭЖХ-МС анализа соединения **19**.

Как известно, многокомпонентные реакции состоят из последовательности элементарных стадий, протекающих в определенном порядке. Установление этого

порядка является важным условием для понимания и успешной реализации данных мультикомпонентных процессов.

В ряде работ представлены два варианта возможного маршрута трехкомпонентной реакции оксоилидениндолинонов с 1,3-дикетонами и аминами или ацетатом аммония. Первый маршрут [89, 93], основывается на первоначальном образовании енаминона при действии амина на 1,3-дикетон и последующим его присоединением по Михаэлю к атому углерода в *экзо*-положении илидена, взаимодействие завершается циклизацией и ароматизацией пиррольного цикла. Второй маршрут основан на присоединении по Михаэлю 1,3-дикарбонильной компоненты к углероду в *экзо*-положении кратной связи илидена, с последующей конденсацией Пааля-Кнорра полученного дикетона с амином [90, 91].

На основе данных LCMS анализа, полученных для соединения **18a**, содержащего примесь линейного полупродукта, нами был предложен вероятный маршрут протекания катализируемого основанием трехкомпонентного *one-pot* взаимодействия 1-фенацилиденпирролохинолин-2-онов, 1,3-дикарбонильной компоненты и аминов, заключающийся в первоначальной атаке амина по активированной карбонильной группе 3-оксобутанамида с образованием енаминона **A**. Затем нуклеофильная атака енаминона **A** по оксоилиденовому фрагменту соединения **14c** приводит к промежуточному продукту линейного строения **B**. Внутримолекулярная атака аминогруппы на атом углерода C=O с последующей циклизацией проходит с образованием соединения **C**, отщепление молекулы воды от которого приводит к конечной структуре **18a** (схема 13).



С целью получения в качестве основного продукта целевых линейно связанных азагетероциклических систем – 1-пирролил-пирролохинолинонов – нами был осуществлен подбор условий проведения реакции с использованием кислотного катализа, применимость которого ранее была исследована для реакций с участием ацетата аммония (таблица 17).

Таблица 17. Выбор условий проведения реакции фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **14c** с фурфуриламином и *N*-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-оксобутанамидом

Условия	Продукт/реакция	Выход, %	Т _{пл} , °С
MeOH, PTSA, Δ	19	57%	160-162
MeOH, AcOH, Δ	18b	65%	230-232
Толуол, PTSA, Δ	Низкая конверсия исходного илидена	-	-
AcOH, Δ	Сложно разделяемая смесь продуктов	-	-

На основе представленных данных, можно сказать, что использование в качестве растворителя толуола и пара-толуолсульфокислоты в качестве катализатора [88] приводит к низкой конверсии исходного илидена **14c** (контроль методом ТСХ). При выборе метанола в качестве растворителя с добавлением PTSA по данным LSMC был выделен продукт линейного строения **19**, тогда как

замена PTSA на AcOH в качестве катализатора позволила получить искомый продукт **18b** с выходом 65% (схема 14), при этом проведение реакции исключительно в AcOH приводило к образованию сложно разделяемой смеси продуктов. ВЭЖХ-МС анализ целевого продукта **18b**, а также спектр ЯМР ^1H представлены на рисунке 12 и рисунке 13, соответственно.

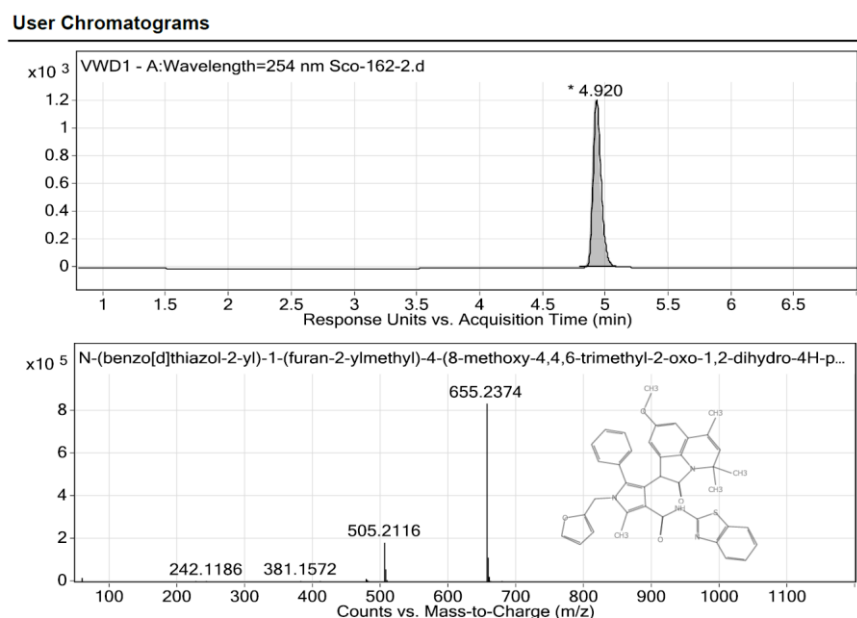


Рис. 12. Данные ВЭЖХ-МС анализа соединения **18b**, синтезированного в условиях катализа AcOH

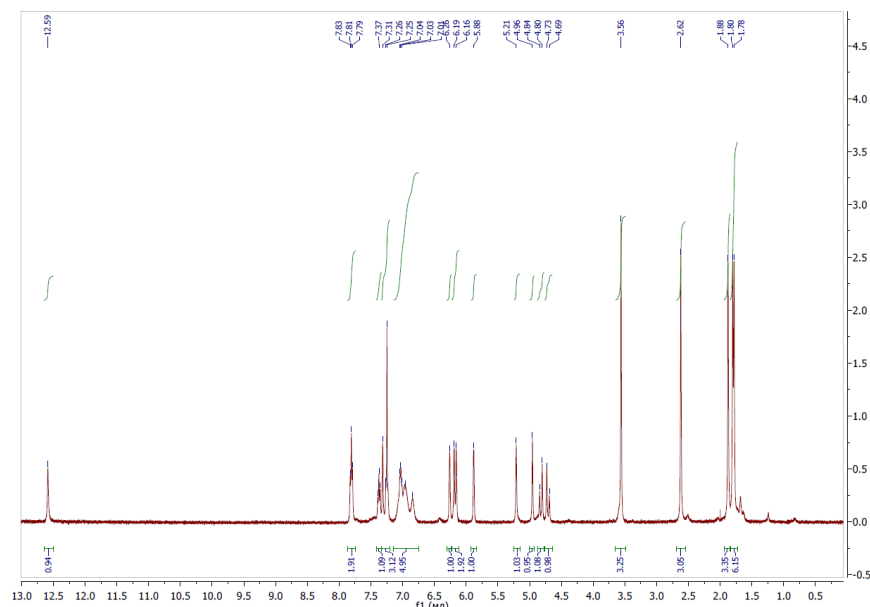
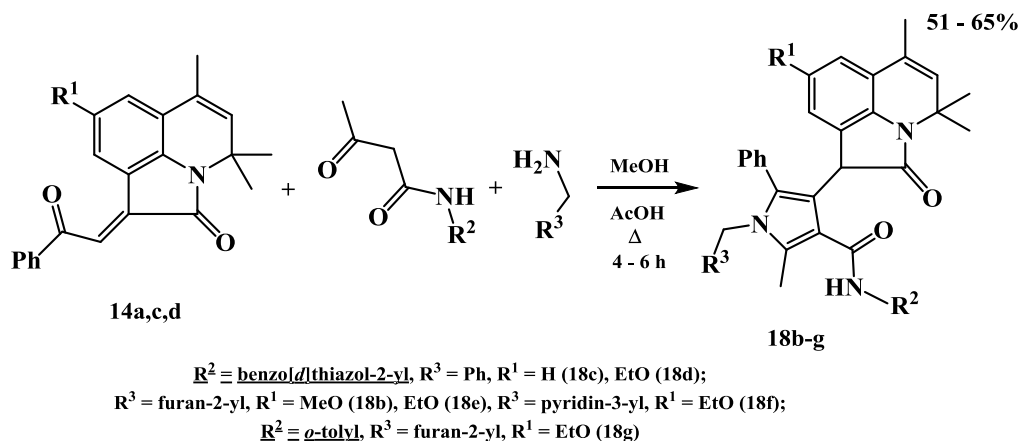


Рис. 13. Спектр ЯМР ^1H соединения **18b**, синтезированного в условиях катализа AcOH

Используя полученные результаты, была синтезирована серия новых *N*-замещенных 1-пирролил-пироллохинолинонов **18b-g** со средними выходами (51-

65%) (схема 14). Полученные продукты представляют собой белые порошкообразные вещества, чистота, состав и структура которых подтверждаются данными ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР спектроскопии. Физико-химические и спектральные характеристики соединений **18a-g** представлены в таблицах 18 и 19.

Схема 14



В спектрах ЯМР ^1H в сравнении со структурами **16** и **17** наблюдается исчезновение сигнала протона NH группы пиррольного цикла при $\sim 8.3 - 8.5$ м.д. и появление ряда новых сигналов: протонов CH_2 в виде дублетов в области $4.71 - 4.97$ м.д., а также дополнительных ароматических протонов.

Таблица 18. Физико-химические характеристики N- CH_2R^3 -пирролил-пироллохинолинонов **18a-g**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
18a	C ₄₁ H ₃₆ N ₄ O ₃ S	665.2583	665.2588	171-173	68
18b	C ₃₉ H ₃₄ N ₄ O ₄ S	655.2375	655.2374	228-230	65
18c	C ₄₀ H ₃₄ N ₄ O ₂ S	635.2477	635.2478	178-180	59
18d	C ₄₂ H ₃₈ N ₄ O ₃ S	679.2739	679.2737	274-276	53
18e	C ₄₀ H ₃₆ N ₄ O ₄ S	669.2232	669.2233	227-229	60
18f	C ₄₁ H ₃₇ N ₅ O ₃ S	680.2692	680.2697	257-259	51
18g	C ₄₀ H ₃₉ N ₃ O ₄	626.3015	626.3010	178-180	54

Таблица 19. Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C N- CH_2R^3 -пирролил-пироллохинолинонов **18b-g**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
18b	ЯМР ^1H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.73 – 1.84 (м, 6H, J = 8.7, C ⁴ -CH ₃), 1.88 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.62 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.56 (с, 3H, MeO), 4.71 (д, 1H, J = 17.0, CH _{2a}), 4.82 (д, 1H, J = 16.6, CH _{2b}), 4.96 (с, 1H, C ¹ -H), 5.21 (с, 1H, C ⁵ -H), 5.88 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.17 (д, 2H, J = 12.7, C _{аром} -H), 6.26 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.75 – 7.14 (м, 5H, C _{аром} -H), 7.21 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.37 (т, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.81 (т, 2H, J = 6.9, C _{аром} -H), 12.59 (с, 1H, NH); ЯМР ^{13}C :

	11.1, 16.9, 27.0, 40.9, 45.1, 55.4, 56.7, 107.5, 107.7, 109.5, 110.0, 119.2, 120.6, 120.8, 122.9, 124.2, 124.4, 125.3, 126.9, 127.7, 127.8, 130.0, 130.5, 131.2, 131.8, 132.6, 134.7, 137.5, 142.0, 149.5, 155.6, 158.6, 163.9, 177.5
18c	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.83 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.92 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.48 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 4.81 (д, 1H, J = 16.9, CH _{2a}), 4.94 (д, 1H, J = 16.5, CH _{2b}), 5.07 (с, 1H, C ¹ -H), 5.21 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.46–7.07 (м, 10H, C _{аром} -H), 7.16 – 7.52 (м, 5H, C _{аром} -H), 7.84 (м, 2H, C _{аром} -H), 12.50 (с, 1H, NH)
18d	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.31 (т, 3H, J = 6.9, CH ₃ CH ₂ O), 1.75 – 1.86 (м, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.90 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.48 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.69 – 3.82 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ O), 4.84 (д, 1H, J = 17.0, CH _{2a}), 4.97 (д, 1H, J = 17.0, CH _{2b}), 5.04 (с, 1H, C ¹ -H), 5.24 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.19 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.23 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.85 – 7.03 (м, 7H, C _{аром} -H), 7.22 – 7.35 (м, 4H, C _{аром} -H), 7.41 (т, 1H, J = 7.4, C _{аром} -H), 7.84 (т, 2H, J = 6.9, C _{аром} -H), 12.65 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 11.1, 14.5, 17.0, 27.0, 45.2, 47.2, 56.7, 63.7, 108.3, 110.1, 112.0, 116.3, 119.1, 120.6, 120.8, 122.8, 124.2, 124.5, 125.2, 125.3, 126.9, 126.9, 127.6, 128.4, 130.0, 130.6, 131.5, 131.9, 132.5, 134.5, 136.8, 154.9, 158.6, 164.0, 177.5
18e	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.33 (т, 3H, J = 6.2, CH ₃ CH ₂ O), 1.81 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.90 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.64 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.77 (к, 2H, J = 1.0, 6.6, CH ₃ CH ₂ O), 4.73 (д, 1H, J = 16.4, CH _{2a}), 4.84 (д, 1H, J = 16.4, CH _{2b}), 4.99 (с, 1H, C ¹ -H), 5.23 (с, 1H, C ⁵ -H), 5.90 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.14 – 6.35 (м, 3H, C _{аром} -H), 6.81 – 7.17 (м, 5H, C _{аром} -H), 7.21 – 7.38 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.40 (т, 1H, J = 7.1, C _{аром} -H), 7.83 (д, 2H, J = 7.5, C _{аром} -H), 12.62 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 11.1, 14.5, 17.0, 27.0, 40.9, 45.1, 56.7, 63.7, 107.6, 108.4, 110.0, 110.1, 111.9, 116.2, 119.1, 120.6, 120.8, 122.9, 124.2, 124.5, 125.3, 126.9, 127.8, 130.0, 130.5, 131.2, 131.8, 132.5, 134.6, 142.0, 148.8, 149.5, 154.9, 158.6, 163.9, 177.5
18f	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.34 (т, 3H, J = 6.7, CH ₃ CH ₂ O), 1.85 (с, 6H, C ⁴ -CH ₃), 1.99 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.62 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.73 (к, 2H, J = 11.9, CH ₃ CH ₂ O), 4.80 (д, 1H, J = 16.9, CH _{2a}), 4.94 (д, 1H, J = 17.0, CH _{2b}), 5.04 (с, 1H, C ¹ -H), 5.28 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.05 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.35 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.79 – 7.08 (м, 4H, C _{аром} -H), 7.10 – 7.19 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.41 – 7.47 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.55 – 7.96 (м, 3H, C _{аром} -H), 8.42 – 8.54 (м, 2H, C _{аром} -H), 12.60 (с, 1H, NH)
18g	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.35 (т, 3H, J = 6.8, CH ₃ CH ₂ O), 1.64 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.76 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.89 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.44 (с, 3H, C _{аром} -CH ₃), 2.60 (с, 3H, C _{пирр} -CH ₃), 3.70 – 3.92 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ O), 4.74 (д, 1H, J = 16.1, CH _{2a}), 4.84 (д, 1H, J = 16.4, CH _{2b}), 5.03 (с, 1H, C ¹ -H), 5.18 (с, 1H, C ⁵ -H), 5.96 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.19 – 6.37 (м, 2H, C _{аром} -H), 6.79 – 7.49 (м, 10H, C _{аром} -H), 7.82 (д, 1H, J = 6.9, C _{аром} -H), 9.90 (с, 1H, NH); ЯМР ¹³ C: 10.9, 14.6, 17.0, 18.1, 26.9, 40.8, 45.4, 56.4, 63.8, 107.6, 108.4, 109.9, 110.0, 111.7, 118.4, 118.9, 124.1, 124.3, 124.7, 125.8, 126.9, 127.5, 129.7, 130.2, 130.4, 130.6, 130.9, 132.4, 132.9, 136.4, 141.9, 149.9, 154.8, 164.6, 177.4

Таким образом, нами были изучены трёхкомпонентные реакции 1-фенацилиденпирролохинолин-2-онов с 1,3-дикарбонильными компонентами и ацетатом аммония/аминами, приводящие к образованию 1-(5-метил-2-фенилпиррол-3-ил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. Было продемонстрировано применение основного и кислотного катализа в данных процессах. Проведение масс-спектрометрического анализа совместно с жидкостной хроматографией, позволили предположить маршрут реакции, который включает первоначальное образование енаминона, его присоединение по Михаэлю к фенацилидену, с

последующей внутримолекулярной циклоконденсацией с образованием целевых продуктов.

2.2.3.2 Реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1,3-диметилмочевинной с образованием 1-имидазолилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов

Известно, что имидазолоновые производные являются активным веществом в составе лекарственных средств, обладающих гипотензивным, миорелаксантным, противомикробным и кардиотоническим действиями [60]. Разнообразие биологической активности в подобных структурах создает интерес дальнейших разработок и исследования новых соединений с фрагментом имидазолана. В связи с этим мы предположили, что сочетание молекул имидазолана и пирролохинолин-2-она в структуре одной молекулы позволит наработать ряд новых гетероциклических систем для оценки их возможного фармацевтического потенциала.

Наличие в структуре исходных молекул **14** активного оксоэтилиденового фрагмента позволяет включать данные соединения в реакции с различными бинуклеофильными агентами с образованием линейно связанных систем. Простым путем получения новых имидазолоновых производных на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов является действие на илидены **14** такого 1,3-*N,N*-бинуклеофила, как *N,N'*-диметилмочевина.

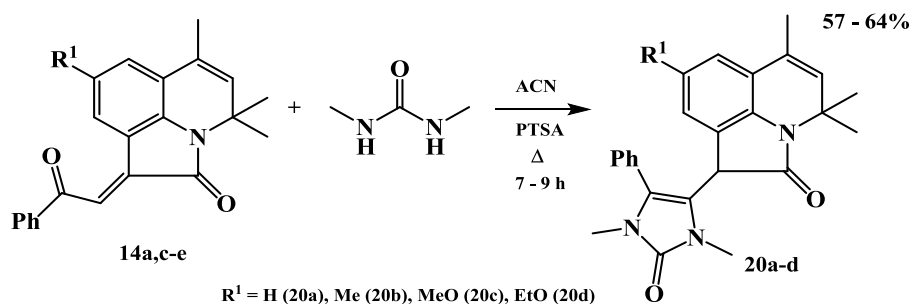
В литературе описан всего один пример получения схожих структур реакцией 1,3-диметилмочевинной с илиденовыми производными оксиндола [87]. Подбор условий реакции, проведенный авторами, показал, что применение кислотного катализа наиболее предпочтительно для образования данных систем. Варьирование различных растворителей привело к пониманию, что наиболее подходящими условиями проведения взаимодействия являются кипячение реагентов в соотношении 1:1,2 в ACN с добавлением PTSA в течение 2-3 часов [87].

Распространение описанных условий для наших систем показало, что при использовании соотношения реагентов 1:1,2 полного превращения исходных

илиденов **14** в продукты реакции не происходит даже при длительном кипячении до 40-50 часов. При этом полная конверсия достигается за 7-9 часов, при проведении взаимодействия в мольном соотношении реагента **14** и *N,N'*-диметилмочевины – 1:10 [94, 95].

Таким образом, нами установлено, что реакция оксоэтилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **14** с десятикратным избытком 1,3-диметилмочевины в условиях кипячения в ACN в присутствии PTSA приводит к образованию со средними выходами (57-64%) 1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов **20a-d** (схема 15), физико-химические характеристики которых представлены в таблице 20.

Схема 15



Состав и структура соединений **20a-d** были подтверждены данными ВЭЖХ-МС анализа и ^1H ЯМР спектроскопии. На основании данных ЯМР спектроскопии, показано, что продукты **20a-d** могут существовать в растворе ДМСО- d_6 в виде изомеров, о чем свидетельствует дублирование сигналов ключевых протонов. Мы предполагаем, что соединения **20a-d** в растворе подвергаются кето-енольной таутомеризации, на что может указывать наличие синглета при 4.96 м.д., вероятно соответствующего протону ОН-группы енольной формы. Отнесение интегральных интенсивностей сигналов протонов позволяет определить содержание соответствующих таутомеров как 5:1 с преобладанием кето-формы.

В таблице 21 описаны сигналы протонов имидазолилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **20**, соответствующих кето-форме. Аналогично структурам **15-18** в ^1H ЯМР спектрах соединений **20** отсутствует сигнал протона *экзо*-связи $\text{C}=\text{CH}$ исходного фенацилидена [50], при этом наблюдается сигнал протона $\text{C}^1\text{-H}$

при 4.6 м.д., а также дополнительные сигналы двух аминометильных групп при ~ 2.6 и 3.1 м.д. (рис. 14).

Таблица 20. Физико-химические характеристики 1-имидазолил-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **20a-d**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
20a	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂	400.2021	400.2018	162-164	57
20b	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂	414.2177	414.2181	189-191	60
20c	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃	430.2127	430.2125	181-183	64
20d	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃	444.2283	444.2281	187-189	62

Таблица 21. Спектры ЯМР ¹H 1-имидазолил-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **20a-d**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
20a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь таутомеров 0.8:0.2): 1.58 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.61 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.61 (с, 3H, N-CH ₃), 3.10 (с, 3H, N-CH ₃), 4.60 (с, 1H, C ¹ -H), 5.42 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.62 (т, 1H, J = 7.1, C _{аром} -H), 6.69 (д, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 6.75 (д, 1H, J = 7.3, C _{аром} -H), 7.50 – 7.57 (м, 5H, C _{аром} -H)
20b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь таутомеров 0.8:0.2): 1.59 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.62 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.26 (с, 3H, C ⁸ -CH ₃), 2.60 (с, 3H, N-CH ₃), 3.10 (с, 3H, N-CH ₃), 4.60 (с, 1H, C ¹ -H), 5.40 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.88 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.96 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.51 – 7.55 (м, 5H, C _{аром} -H)
20c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь таутомеров 0.8:0.2): 1.59 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.62 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.99 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.61 (с, 3H, N-CH ₃), 3.10 (с, 3H, N-CH ₃), 3.72 (с, 3H, OCH ₃), 4.60 (с, 1H, C ¹ -H), 5.45 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.67 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.71 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.50 – 7.58 (м, 5H, C _{аром} -H)
20d	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц) (смесь таутомеров 0.8:0.2): 1.27 (т, 3H, J = 6.6, OCH ₂ CH ₃), 1.58 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.62 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.98 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃), 2.61 (с, 3H, N-CH ₃), 3.09 (с, 3H, N-CH ₃), 3.96 – 4.00 (м, 2H, OCH ₂ CH ₃), 4.59 (с, 1H, C ¹ -H), 5.44 (с, 1H, C ⁵ -H), 6.65 (с, 1H, C _{аром} -H), 6.70 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.49 – 7.58 (м, 5H, C _{аром} -H)

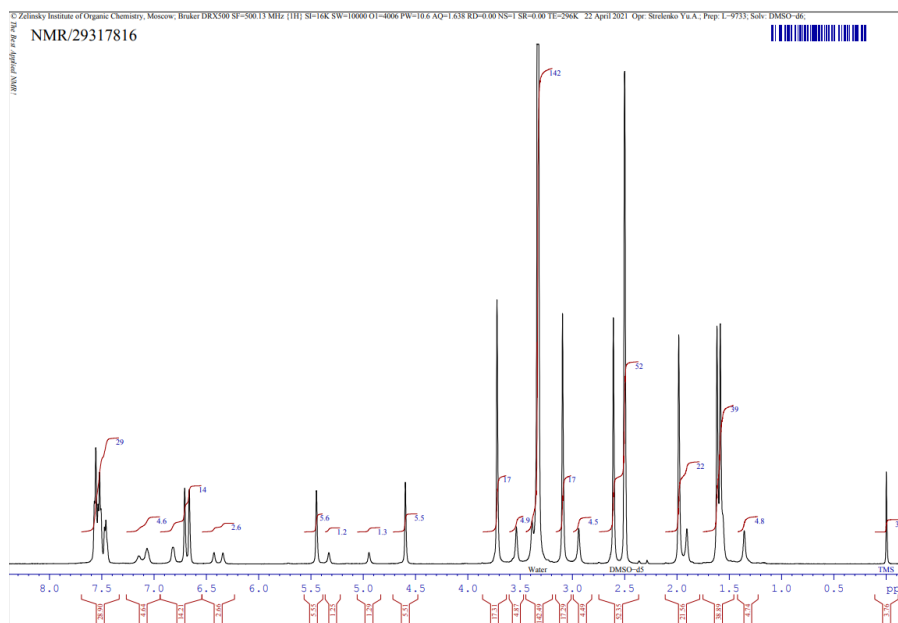


Рис. 14. Спектр ЯМР ¹H соединения **20c**

Таким образом, продемонстрирован удобный подход к синтезу новых 1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенилимидазол-4-ил)-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **20a-d** посредством реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1,3-диметилмочевинной. Также была показана способность получаемых веществ претерпевать кето-енольную таутомерию в растворе ДМСО-*d*₆ [94, 95]. Однако представленный подход к синтезу имидазолилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов был применен только в отношении 1,3-диметилмочевинной. Поэтому данное направление остаётся открытым для дальнейших разработок.

2.3 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием бензольного цикла

Как было показано в обзоре литературы функционализация по бензольному ядру пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового скелета является удобным инструментом для разработки разнообразных фармацевтически значимых молекул путем введения в молекулу различных биоактивных фрагментов. При этом функционализация бензольного кольца, проводимая именно на пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диолах, ограничивается несколькими публикациями, описывающими галогенирование и нитрование данного фрагмента. При этом существенное расширение синтетического потенциала бензольного кольца пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она возможно за счет введения в его структуру дополнительных высокореакционноспособных групп.

В литературе широко представлены современные исследования различных сульфонамидных производных в качестве биологически активных веществ с заданными свойствами. Так, среди данных структур найдены соединения с выраженной антибактериальной [96-99], противоопухолевой [100, 101], нейропротекторной [102, 103] и иммуномодулирующей [99] активностями. В том числе среди сульфонамидных производных изатина обнаружены молекулы, проявляющие ингибирующее действие в отношении коронавируса, связанного с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV) [104, 105].

Опираясь на вышесказанное, в рамках данного направления нами была изучена возможность интегрирования сульфонамидного фрагмента в структуру

пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с целью разработки и синтеза нового ряда сульфонамидных производных, потенциально обладающих противовирусным действием в отношении SARS-CoV-2.

2.3.1 Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с хлорсульфоновой кислотой

В литературе описаны различные подходы к синтезу сульфонамидных производных [96, 97, 100, 102, 104]. При этом стоит отметить, что наиболее используемым подходом является взаимодействие соответствующих высокореакционноспособных сульфохлоридов с аминами [96, 100, 102].

Введение хлорсульфонового фрагмента в бензольное кольцо структурного предшественника пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона – изатина – описано в литературе [96, 98, 100-103]. Показано, что получение сульфохлоридов изатина может достигаться как напрямую из изатина под действием хлорсульфоновой кислоты [96, 98, 102, 103], так и при действии хлорирующих агентов на сульфокислоту изатина или ее солей [100, 101, 103].

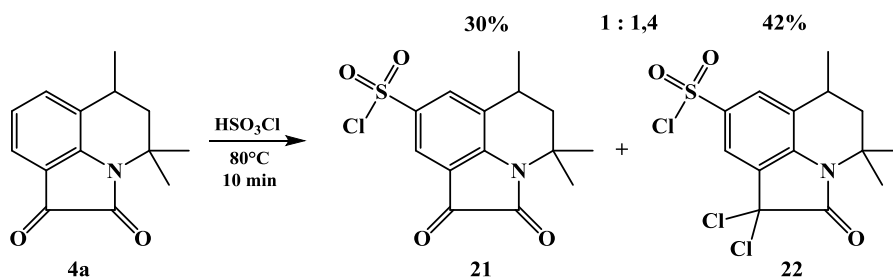
Во избежание проведения дополнительной стадии получения сульфокислоты пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона нами в качестве сульфохлорирующего агента была выбрана хлорсульфоновая кислота. В литературе показана возможность образования различных продуктов реакции при использовании в данном типе взаимодействий HSO_3Cl [98, 103, 104].

Поэтому на первом этапе нами была изучена реакция сульфохлорирования 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4a**, незамещенного по 8 положению, а также не содержащего дополнительных реакционных центров в виде кратной связи в пиридиновом цикле или арильного заместителя в 6 положении. Для данного взаимодействия обычно применяется большой избыток HSO_3Cl , часто реакцию проводят непосредственно в самой хлорсульфоновой кислоте [98, 102-104].

Было установлено, что наиболее подходящими условиями проведения данной реакции для наших систем является перемешивание исходного 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4a** в хлорсульфоновой кислоте при

80°C в течение 10 минут. В ходе изучаемого взаимодействия наблюдается образование двух продуктов реакции ввиду наличия в пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионе **4a** активной β -карбонильной группы, способной в процессе реакции подвергаться хлорированию, что приводит к образованию *гем*-дихлорного заместителя. При этом реакция сульфохлорирования бензольного цикла проходит селективно по 8 положению ПХД **4a** (схема 16).

Схема 16



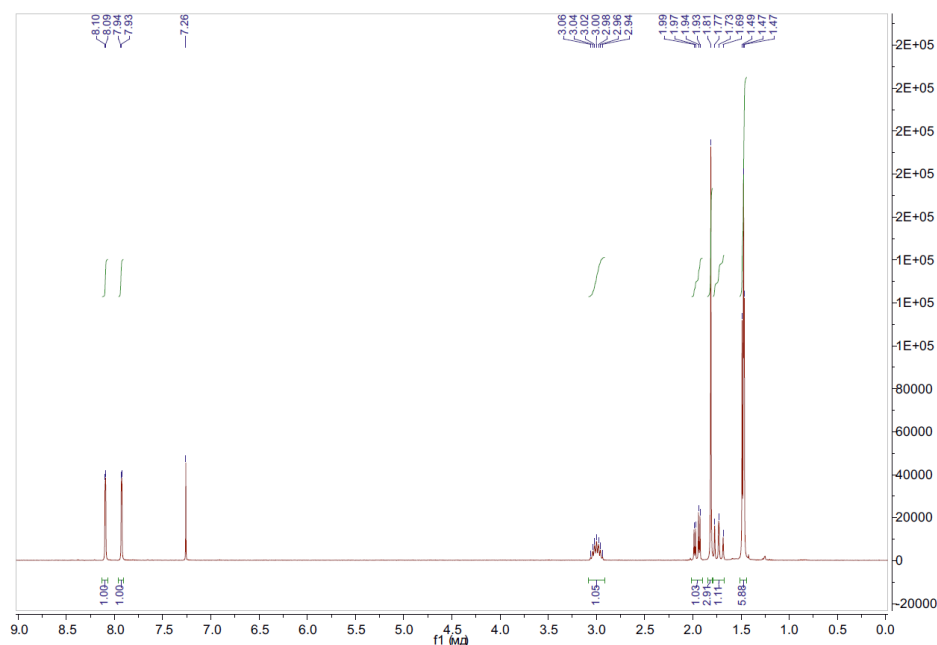
Таким образом, в результате реакции происходит образование смеси хлорсульфоновых производных **21** и **22** в мольном соотношении 1:1,4. Варьирование температурного и временного режима не сказывается на соотношении и выходах продуктов реакции.

Получаемая смесь 4,4,6-триметил-1,2-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида **21** и 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида **22** может вводиться в реакции с аминами для получения заданных сульфонамидных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона без разделения [104]. Однако с целью идентификации полученные продукты **21** и **22** были выделены в индивидуальном виде с помощью метода препаративной колоночной хроматографии (элюент – хлороформ) в виде оранжевого и белого порошков легко растворимых в органических растворителях. Физико-химические характеристики сульфонил хлоридов **21** и **22** представлены в таблице 22.

Таблица 22. Физико-химические характеристики сульфонил хлоридов **21** и **22**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
21	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄ S	328.0406	328.0407	193-195	30
22	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ S	381.9834	381.9839	175-177	42

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
21	ЯМР ^1H (CDCl_3 , $J/\text{Гц}$): 1.48 – 1.54 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.68 – 1.79 (м, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.85 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.97 (дд, 1H, $J = 4.7, 14.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.96 – 3.11 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 8.06 – 8.11 (м, 2H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$)
22	ЯМР ^1H (CDCl_3 , $J/\text{Гц}$): 1.44 – 1.51 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.68 – 1.79 (м, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.81 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.96 (дд, 1H, $J = 4.6, 14.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.91 – 3.08 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.94 (д, 1H, $J = 1.1$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$), 8.09 (д, 1H, $J = 1.2$, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$)



Таким образом, была изучена реакция сульфохлорирования 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона, протекающая селективно в 8

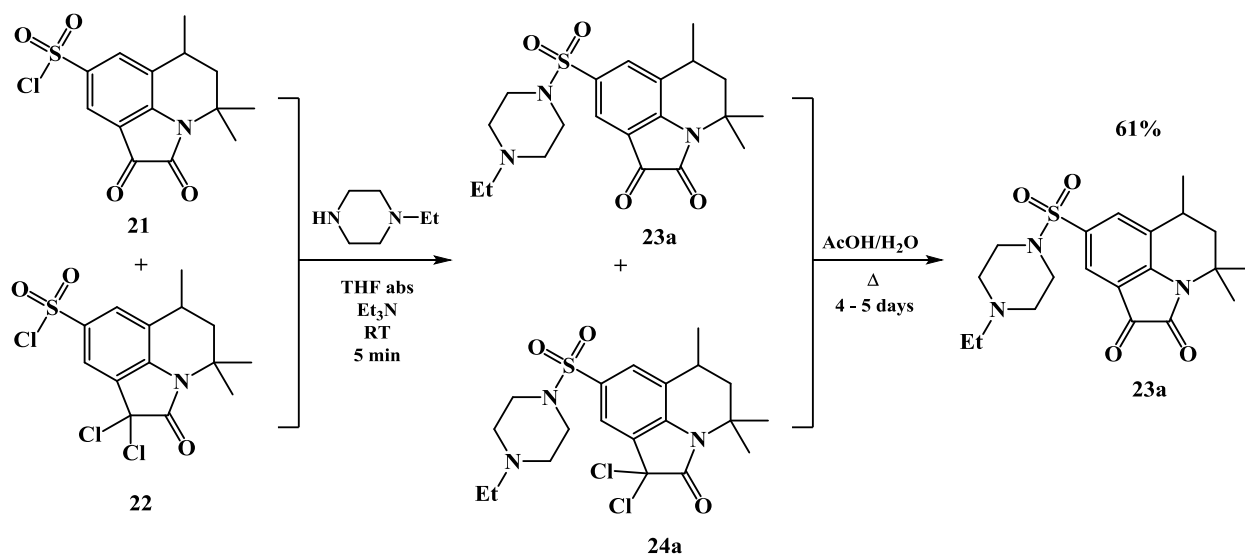
положение. При этом показано, что взаимодействие проходит с образованием двух продуктов – сульфохлорида пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и сульфохлорида 1,1-дихлорпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она в мольном соотношении 1:1.4.

2.3.1.1 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с первичными и вторичными аминами

Как было обозначено ранее, сульфонил хлориды **21** и **22** могут вступать в реакции с аминами с получением соответствующих сульфонамидов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она без разделения. Поэтому полученная ранее смесь **21** и **22** нами была использована для модельной реакции с вторичным амином – *N*-этилпиперазином.

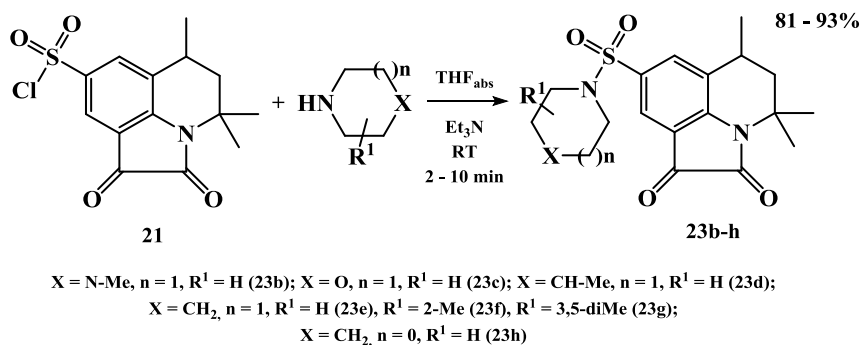
Ввиду высокой реакционной способности хлорсульфонового фрагмента подбор условий реакции основывался на выборе в качестве растворителя и основания, выступающего акцептором выделяющегося в ходе реакции HCl, веществ не способных взаимодействовать с исходными соединениями **21** и **22**. Наиболее препаративно-удобной системой для взаимодействия сульфонилхлоридов с вторичными аминами оказалась система ТГФ_{а6с}/Et₃N.

Было показано, что взаимодействие смеси хлорсульфонов **21** и **22** с *N*-этилпиперазином, проводимое при перемешивании при комнатной температуре в системе ТГФ_{а6с}/Et₃N завершается в течение 5 минут и приводит к образованию также смеси сульфонамидов **23a** и **24a** (схема 17). Полученная смесь **23a** и **24a** в ходе кислотного гидролиза *gem*-дихлорного фрагмента соединения **24a**, проводимого при кипячении в системе уксусная кислота/вода (v/v 1:1), приводит к образованию сульфонида пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **23a** в качестве основного продукта. Полученное целевое вещество **23a** было выделено с выходом 61% в виде ярко-оранжевого порошка.

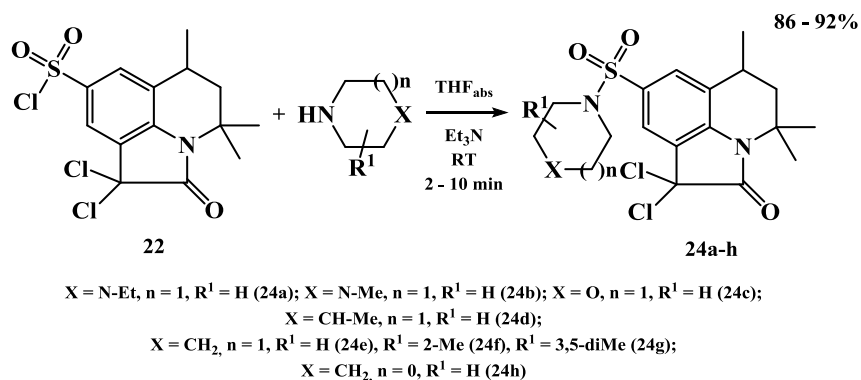


Стоит отметить, что стадия гидролиза была продолжительной и завершалась в течение 4-5 дней кипячения. При этом по данным ТСХ, именно на стадии гидролиза происходило образование ряда побочных продуктов, что значительно снижало выход целевого соединения **23a**. Поэтому нами было принято решение разделять смесь исходных сульфонил хлоридов **21** и **22** с использованием колоночной хроматографии и вводить каждое из соединений **21** или **22** в реакции с аминами независимо друг от друга. Данный подход позволяет исключить длительную стадию гидролиза, дополнительно приводящую к образованию побочных продуктов, а также расширить библиотеку веществ для проведения скрининговых исследований.

При использовании системы ТГФ_{абс}/Et₃N, изученной ранее, нами была синтезирована серия сульфонамидных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **23b-h** действием на сульфохлорид пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **21** различных циклических аминов (схема 18). Выбранные условия позволили получать целевые молекулы **23** с выходом до 93%.



Аналогичным образом была синтезирована серия сульфонамидных производных **24a-h** на основе 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида **22** и с использованием в качестве азотсодержащей составляющей ранее выбранных циклических аминов (схема 19). Целевые соединения были выделены с выходами 81-93% в виде белых порошкообразных веществ хорошо растворимых в органических растворителях и частично растворимых в воде.



Состав и структура полученных продуктов **23a-h** и **24a-h** была подтверждена данными ВЭЖХ-МС анализа и ^1H ЯМР спектроскопии. Физико-химические характеристики **23a-h** и **24a-h**, а также спектральные данные представлены в таблице 24 и таблице 25, соответственно.

Таблица 24. Физико-химические характеристики сульфонамидов **23a-h** и **24a-h**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
23a	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	406.1797	406.1801	167-169	61
23b	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	392.164	392.1635	154-156	83
23c	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	379.1324	379.1329	195-197	92
23d	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	391.1688	391.1686	131-133	90
23e	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	377.1531	377.1529	147-149	93

23f	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	391.1688	391.1693	136-138	81
23g	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄ S	405.1844	405.1846	150-152	91
23h	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	363.1374	363.1376	90-92	89
24a	C ₂₀ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	460.1224	460.1229	123-125	86
24b	C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	446.1068	446.1063	172-174	90
24c	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	433.0751	433.0754	192-194	89
24d	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	445.1115	445.1113	190-192	89
24e	C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	431.0959	431.0954	189-191	92
24f	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	445.1115	445.1119	143-145	91
24g	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	459.1272	459.1276	166-168	90
24h	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	417.0802	417.0806	181-183	87

Таблица 25. Спектры ЯМР ¹H сульфонамидов **23a-h** и **24a-h**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
23a	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.93 (т, 3H, J = 7.1, CH ₃ CH ₂ N), 1.30 – 1.47 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.58 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.70 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.93 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.31 (к, 2H, J = 7.1, CH ₃ CH ₂ N), 2.38 – 2.49 (м, 4H, Спипер-Н), 2.82 – 3.06 (м, 5H, Спипер-Н + C ⁶ -H), 7.56 (с, 1H, Саром-Н), 7.74 (с, 1H, Саром-Н)
23b	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.30 – 1.46 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.64 – 1.80 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.92 (дд, 1H, J = 4.7, 13.7, C ⁵ -H), 2.18 (с, 3H, N-CH ₃), 2.31 – 2.48 (м, 4H, Спипер-Н), 2.82 – 3.09 (м, 5H, Спипер-Н + C ⁶ -H), 7.57 (с, 1H, Саром-Н), 7.74 (с, 1H, Саром-Н)
23c	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.32 – 1.45 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.59 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.71 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.94 (дд, 1H, J = 4.5, 13.7, C ⁵ -H), 2.91 (т, 4H, J = 4.0, Сморф-Н), 2.93 – 3.02 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.65 (т, 4H, J = 4.1, Сморф-Н), 7.58 (с, 1H, Саром-Н), 7.76 (с, 1H, Саром-Н)
23d	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.87 (д, 3H, J = 6.3, Спипер-CH ₃), 1.06 – 1.23 (м, 2H, Спипер-Н), 1.24 – 1.43 (м, 7H, Спипер-Н + C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.57 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.64 – 1.76 (м, 5H, Спипер-Н + C ⁴ -CH ₃), 1.93 (дд, 1H, J = 4.6, 13.8, C ⁵ -H), 2.23 (т, 2H, J = 11.7, Спипер-Н), 2.90 – 3.06 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.63 (д, 2H, J = 11.6, Спипер-Н), 7.56 (с, 1H, Саром-Н), 7.75 (с, 1H, Саром-Н)
23e	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.25 – 1.39 (м, 8H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃ + Спипер-Н), 1.46 – 1.58 (м, 5H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.66 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.89 (дд, 1H, J = 4.5, 13.8, C ⁵ -H), 2.81 – 2.90 (м, 4H, Спипер-Н), 2.89 – 3.00 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.52 (с, 1H, Саром-Н), 7.71 (с, 1H, Саром-Н)
23f	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.05 (дд, 3H, J = 2.9, 6.9 Спипер-CH ₃), 1.14 – 1.29 (м, 1H, Спипер-Н), 1.31 – 1.40 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.40 – 1.63 (м, 6H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.70 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.92 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.89 – 3.06 (м, 2H, C ⁶ -H + Спипер-Н), 3.53 – 3.68 (м, 1H, Спипер-Н), 4.08 – 4.21 (м, 1H, Спипер-Н), 7.62 (с, 1H, Саром-Н), 7.83 (с, 1H, Саром-Н)
23g	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 0.40 – 0.58 (м, 1H, Спипер-Н), 0.74 – 0.87 (м, 6H, Спипер-CH ₃), 1.30 – 1.41 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.50 – 1.78 (м, 9H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃ + Спипер-Н), 1.92 (дд, 1H, J = 4.5, 13.7, C ⁵ -H), 2.91 – 3.02 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.58 – 3.68 (м, 2H, Спипер-Н), 7.57 (с, 1H, Саром-Н), 7.75 (с, 1H, Саром-Н)
23h	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.34 – 1.42 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.57 (т, 1H, J = 13.0, C ⁵ -H), 1.66 – 1.76 (м, 7H, Спипер-Н + C ⁴ -CH ₃), 1.93 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.92 – 3.04 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.15 (т, 4H, J = 6.7, Спипер-Н), 7.63 (с, 1H, Саром-Н), 7.83 (с, 1H, Саром-Н)

	Саром-Н)
24a	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 0.94 (т, 3H, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.33 – 1.45 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.63 – 1.79 (м, 4H, $\text{C}^5\text{-H} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.8, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.23 – 2.49 (м, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N} + \text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 2.83 – 2.97 (м, 4H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 2.97 – 3.08 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.66 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.80 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)
24b	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.31 – 1.46 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.65 – 1.80 (м, 4H, $\text{C}^5\text{-H} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.8, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.16 (с, 3H, N-CH_3), 2.32 – 2.48 (м, 4H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 2.82 – 2.98 (м, 4H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 2.98 – 3.10 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.66 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.80 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)
24c	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.33 – 1.45 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.66 – 1.79 (м, 4H, $\text{C}^5\text{-H} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.8, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.87 – 2.95 (м, 4H, $\text{С}_{\text{морф-Н}}$), 2.97 – 3.09 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.60 – 3.71 (м, 4H, $\text{С}_{\text{морф-Н}}$), 7.67 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.82 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)
24d	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 0.83 (д, 3H, $J = 6.4$, $\text{С}_{\text{пипер-CH}_3}$), 1.03 – 1.19 (м, 2H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 1.30 – 1.38 (м, 7H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3 + \text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 1.59 – 1.73 (м, 6H, $\text{C}^4\text{-CH}_3 + \text{С}_{\text{пипер-Н}} + \text{C}^5\text{-H}$), 1.95 (дд, 1H, $J = 4.4$, 14.0, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.18 (т, 2H, $J = 12.0$, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 2.93 – 3.05 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.63 (д, 2H, $J = 11.1$, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 7.63 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.76 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)
24e	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.33 – 1.46 (м, 8H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3 + \text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 1.50 – 1.62 (м, 4H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 1.64 – 1.77 (м, 4H, $\text{C}^5\text{-H} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.86 – 2.98 (м, 4H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 2.98 – 3.09 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.66 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.79 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)
24f	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.05 (д, 3H, $J = 6.9$, $\text{С}_{\text{пипер-CH}_3}$), 1.13 – 1.30 (м, 1H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 1.31 – 1.41 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.41 – 1.61 (м, 5H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 1.62 – 1.70 (м, 4H, $\text{C}^5\text{-H} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.98 (дд, 1H, $J = 4.7$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.90 – 3.10 (м, 2H, $\text{C}^6\text{-H} + \text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 3.58 – 3.71 (м, 1H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 4.10 – 4.21 (м, 1H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 7.75 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.86 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)
24g	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 0.45 – 0.63 (м, 1H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 0.83 (д, 6H, $J = 6.0$, $\text{С}_{\text{пипер-CH}_3}$), 1.32 – 1.45 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.56 – 1.83 (м, 9H, $\text{С}_{\text{пипер-Н}} + \text{C}^4\text{-CH}_3 + \text{C}^5\text{-H}$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.96 – 3.08 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.67 (д, 2H, $J = 9.0$, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 7.68 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.81 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)
24h	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.31 – 1.45 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.62 – 1.79 (м, 8H, $\text{C}^5\text{-H} + \text{С}_{\text{пипер-Н}} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.97 – 3.08 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.17 (т, 4H, $J = 6.6$, $\text{С}_{\text{пипер-Н}}$), 7.74 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$), 7.87 (с, 1H, $\text{С}_{\text{аром-Н}}$)

В спектрах ЯМР ^1H сульфонамидных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **23** и **24** в сравнении со спектрами исходных хлорсульфоновых производных **21** и **22** наблюдаются дополнительные сигналы метиленовых и метиновых протонов циклического заместителя сульфонамидного фрагмента в области 0.40 – 4.21 м.д., а также сигналы протонов метильных групп в области 0.83 – 2.18 м.д. Спектр ЯМР ^1H продуктов реакции представлен на рисунке 16 на примере соединения **23c**.

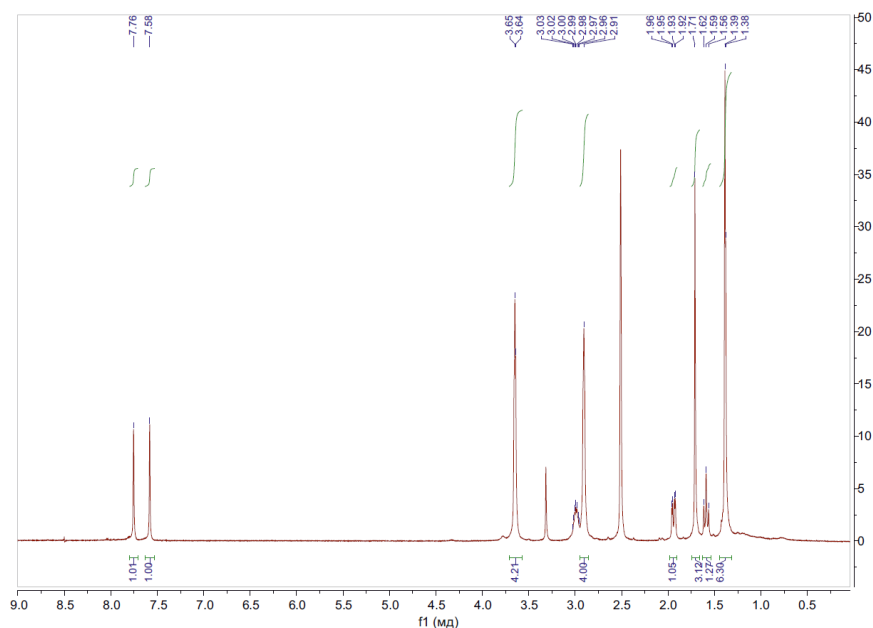
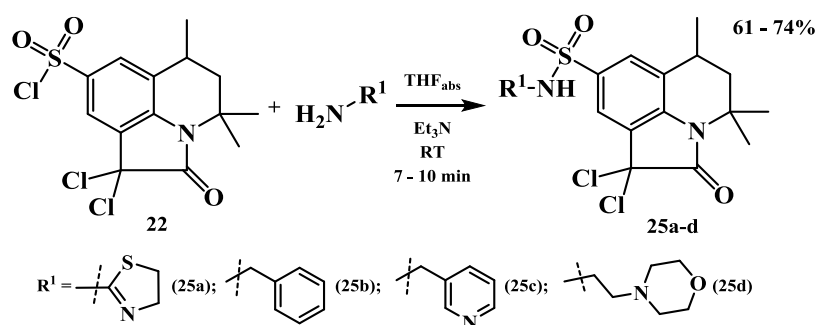


Рис. 16. Спектр ЯМР ^1H соединения **23c**

С целью расширения серии сульфонамидных производных 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она нами в реакции с сульфонил хлоридами были также введены соединения, содержащие первичную аминогруппу. Было установлено, что введение в реакцию с первичными аминами сульфохлорида **21** приводит к образованию смеси продуктов, вероятно, в виду возможности дополнительного нуклеофильного присоединения по активному электрофильному центру в виде β -карбонильной группы. Вследствие чего серия сульфонамидов на основе первичных аминов нами была наработана с использованием сульфонил хлорида **22** с 1,1-дихлорным заместителем.

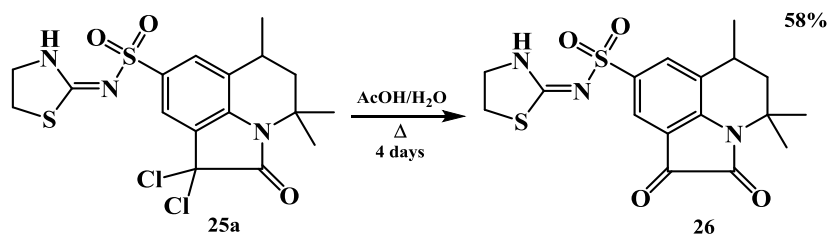
Так, при взаимодействии сульфонил хлорида **22** с рядом первичных аминов, проводимом при комнатной температуре в системе ТГФ_{абс}/Et₃N, в течение нескольких минут происходит образование соответствующих пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамидов **25a-d** с выходами 61-74% (схема 20).

Схема 20



Получение сульфонамидных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионового строения может достигаться путем гидролиза соответствующих 1,1-дихлорсодержащих структур. Данная возможность была показана на примере образования 1,2-диоксопирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамида **26**, полученного в результате кислотного гидролиза соединения **25a** с выходом 58% (схема 21).

Схема 21



Физико-химические свойства полученных продуктов **25a-d** и **26** продемонстрированы в таблице 26. Данные ^1H ЯМР спектроскопии структур **25b,c** и **26**, представленные в таблице 27, показывают, что в случае соединений **25b,c** сигнал CH_2 протонов обнаруживается при $\delta \sim 4.1$ м.д., сигнал протона NH группы – при $\delta \sim 8.4$ м.д. (рис. 17). По данным ^1H ЯМР спектроскопии соединение **26** в условиях снятия спектра представляет собой *N*-(тиазолидин-2-илиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамид с *экзо*-двойной связью $\text{C}=\text{N}$, изображенный на схеме 21, о чем свидетельствует сигнал протона NH -группы в виде триплета при 8.08 м.д.

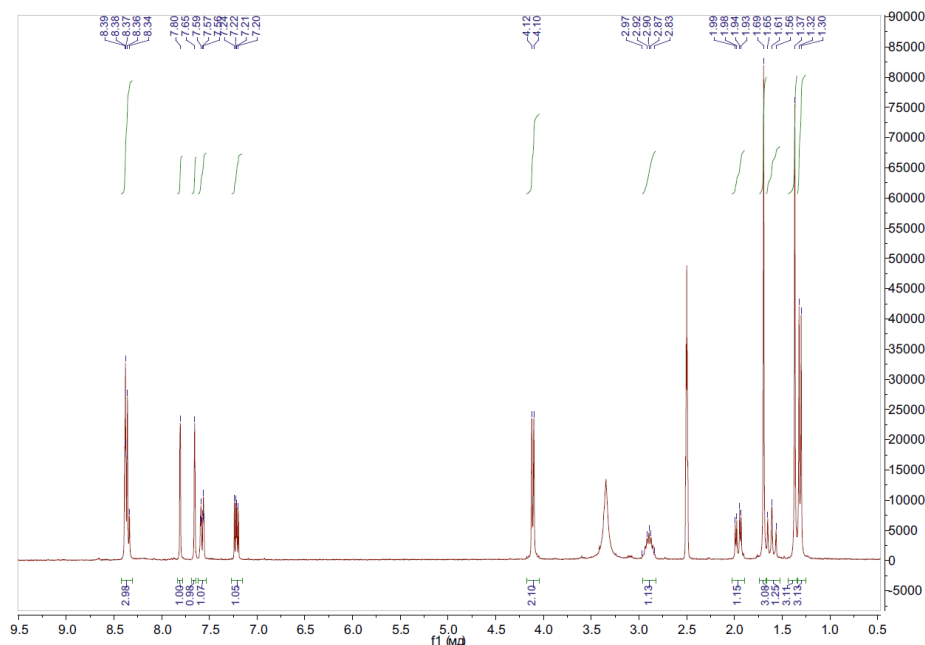
Таблица 26. Физико-химические характеристики сульфонамидов **25a-d** и **26**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
25a	C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ S ₂	448.0319	448.0315	161-163	63
25b	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	453.0802	453.0803	138-140	74
25c	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	454.0755	454.0751	150-152	71
25d	C ₂₀ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	476.1174	476.1169	120-122	61
26	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	394.0891	394.0895	121-123	58

Таблица 27. Спектры ЯМР ^1H сульфонамидов **25b,c** и **26**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
25b	ЯМР ^1H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 – 1.41 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.59 – 1.74 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.98 (дд, 1H, J = 4.6, 13.9, C ⁵ -H), 2.92 – 3.03 (м, 1H, C ⁶ -H), 4.14 (д, 2H, J = 6.4 Hz, CH ₂), 7.14 – 7.27 (м, 3H, C _{аром} -H), 7.34 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.57 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.76 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.37 – 8.41 (м, 1H, NH)
25c	ЯМР ^1H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.31 (д, 3H, J = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.37 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.52 – 1.66 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.69 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.96 (дд, 1H, J = 4.5, 13.8, C ⁵ -H), 2.82–2.96

	(м, 1H, C ⁶ -H), 4.11 (д, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH ₂), 7.22 (дд, 1H, $J = 4.8, 7.8$, C _{аром} -H), 7.58 (дт, 1H, $J = 1.9, 7.8$, C _{аром} -H), 7.65 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.80 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.31–8.43 (м, 3H, C _{аром} -H + NH)
26	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Γ ц): 1.29 – 1.38 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.53 (т, 1H, $J = 13.5$, C ⁵ -H), 1.66 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.89 (дд, 1H, $J = 4.4, 13.4$, C ⁵ -H), 2.88 – 2.98 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.00 – 3.15 (м, 4H, C _{тиазол} -H), 7.65 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.86 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.08 (т, 1H, $J = 5.7$, NH)

Рис. 17. Спектр ЯМР ¹H соединения 25с

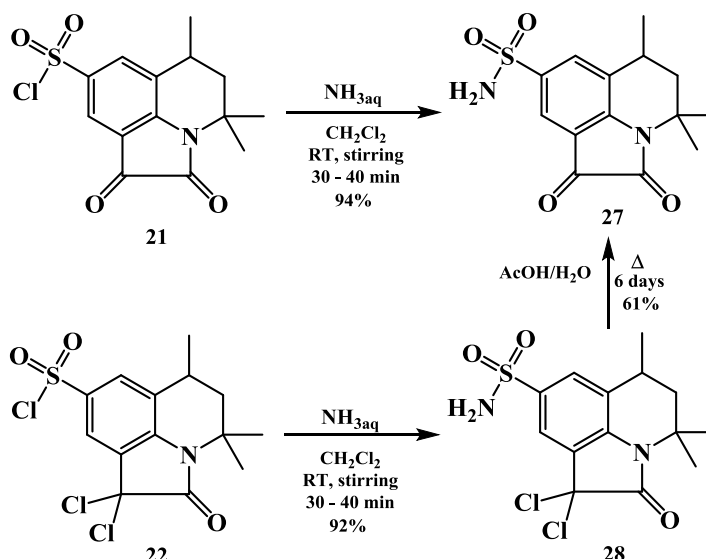
2.3.1.2 Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с аммиаком

Важным с точки зрения разработки биологически активных веществ является получение сульфонамидов с незамещенным атомом азота (–SO₂NH₂). Представленный фрагмент встречается в известных широкодоступных фармацевтических препаратах, таких как стрептоцид, фуросемид, гидрохлоротиазид, индапамид, зонисамид, топирамат, ацетазоламид и других.

Поэтому нами была исследована возможность введения в структуру 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона фрагмента –SO₂NH₂ с использованием в качестве исходных молекул сульфонил хлоридов **21** и **22**. Было установлено, что целевые структуры могут быть достигнуты при взаимодействии сульфонил хлоридов с водным раствором аммиака. Однако изученная ранее система ТГФ_{а6с}/Et₃N в меньшей степени применима для данной реакции, так как предложенная комбинация реактивов в большей мере способствует гидролизу

хлорсульфонового фрагмента. В результате небольшой серии экспериментов было установлено, что проведение реакции в дихлорметане в отсутствие дополнительного основания приводит к целевым продуктам с отличными выходами. Таким образом, реакция пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов **21** и **22** с водным раствором аммиака, проводимая при активном перемешивании в CH_2Cl_2 при комнатной температуре, завершается образованием 1,2-диоксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамида **27** и 2-оксо-1,1-дихлор-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамида **28** в течение 30–40 минут. Показано, что структура **27** также может быть получена кислотным гидролизом сульфонамида **28** при кипячении в смеси уксусная кислота–вода (v/v 1:1) с выходом 61% (схема 22).

Схема 22



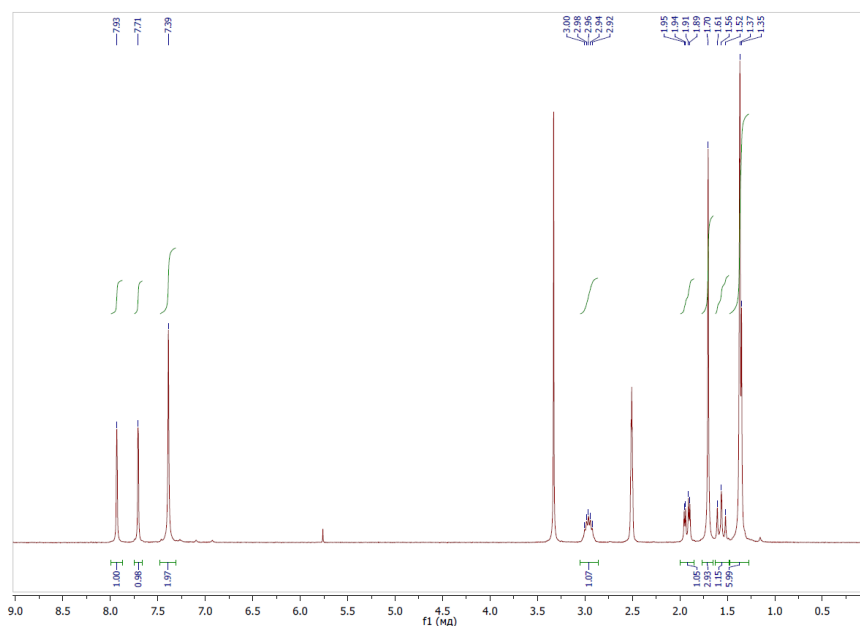
Структура полученных сульфонамидов **27** и **28** подтверждается данными ВЭЖХ-МС анализа и ^1H ЯМР спектроскопии. Соответствующие данные представлены в таблицах 28 и 29. На ^1H ЯМР спектрах соединений наблюдается дополнительный синглет при $\delta \sim 7.4$ м.д., соответствующий протонам NH_2 группы (рис. 18).

Таблица 28. Физико-химические характеристики сульфонамидов **27** и **28**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
27	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	309.0905	309.0909	265–267	94
28	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	363.0332	363.0333	208–210	92

Таблица 29. Спектры ЯМР ^1H сульфонамидов **27** и **28**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
27	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.26 – 1.41 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.56 (т, 1H, $J = 13.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.70 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.92 (дд, 1H, $J = 4.5$, 13.7, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.86 – 3.05 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.39 (с, 2H, NH_2), 7.71 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.93 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$)
28	ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , $J/\text{Гц}$): 1.31 – 1.43 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.61 – 1.76 (м, 4H, $\text{C}^5\text{-H} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.94 – 3.09 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.44 (с, 2H, NH_2), 7.82 – 7.88 (м, 1H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$), 7.92 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-H}}$)

Рис. 18. Спектр ЯМР ^1H соединения **27**

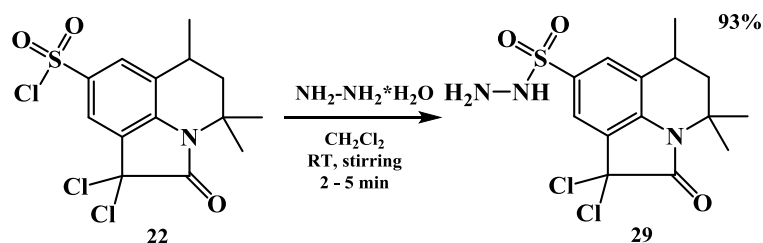
2.3.1.3 Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с гидразингидратом и дальнейшая функционализация полученных соединений

Помимо различных сульфонамидных производных на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов также могут быть получены сульфоногидразиды, представляющие собой ценный класс веществ, способных подвергаться дальнейшей функционализации за счет активной NH_2 -группы. Среди разнообразных сульфоногидразидов была обнаружена антибактериальная [106, 107], противоастматическая [108], противоопухолевая [101, 106, 109], противовоспалительная [110] активность, что делает этот класс органических соединений привлекательным с целью разработки новых биологически активных гибридных молекул.

Сульфоногидразиды могут быть получены по аналогии с сульфонамидами **27** и **28** в случае выбора в качестве атакующего нуклеофильного агента –

гидразингидрата. Было установлено, что в ходе реакции сульфонил хлорида **21** с гидразингидратом, осуществляемой при перемешивании в дихлорэтано, по данным ВЭЖХ-МС анализа происходит формирование продукта с массой молекулярного иона, соответствующего структуре димерного строения, в образовании которой, вероятно, задействована активная β -карбонильная группа. В случае взаимодействия хлорсульфонового производного **22** с гидразингидратом, проводимом в аналогичных условиях, в течение 2 минут образуется единственный продукт реакции – целевой 1,1-дихлор-4,4,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразид **29** с выходом 93% (схема 23).

Схема 23



Структура полученного продукта **29** была подтверждена на основе данных ВЭЖХ-МС анализа и ^1H ЯМР спектроскопии (таблица 30, таблица 31). В ЯМР ^1H спектре наблюдаются сигналы протонов, соответствующих исходному сульфохлориду **22**, а также дополнительные уширенные сигналы протонов NH_2 и NH групп при $\delta = 3.20$ и 5.78 м.д., соответственно (рис. 19).

Таблица 30. Физико-химические характеристики сульфогидразида **29**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
29	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	378.0441	378.0444	190-192	93

Таблица 31. Спектры ЯМР ^1H сульфогидразида **29**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
29	ЯМР ^1H (CDCl ₃ , J/Гц): 1.36 – 1.53 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.72 (т, 1H, J = 13.1, C ⁵ -H), 1.82 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.94 (дл, 1H, J = 4.5, 13.9, C ⁵ -H), 2.81 – 3.06 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.20 (уш.с., 2H, NH ₂), 5.78 (уш.с., 1H, NH), 7.85 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.00 (с, 1H, C _{аром} -H)

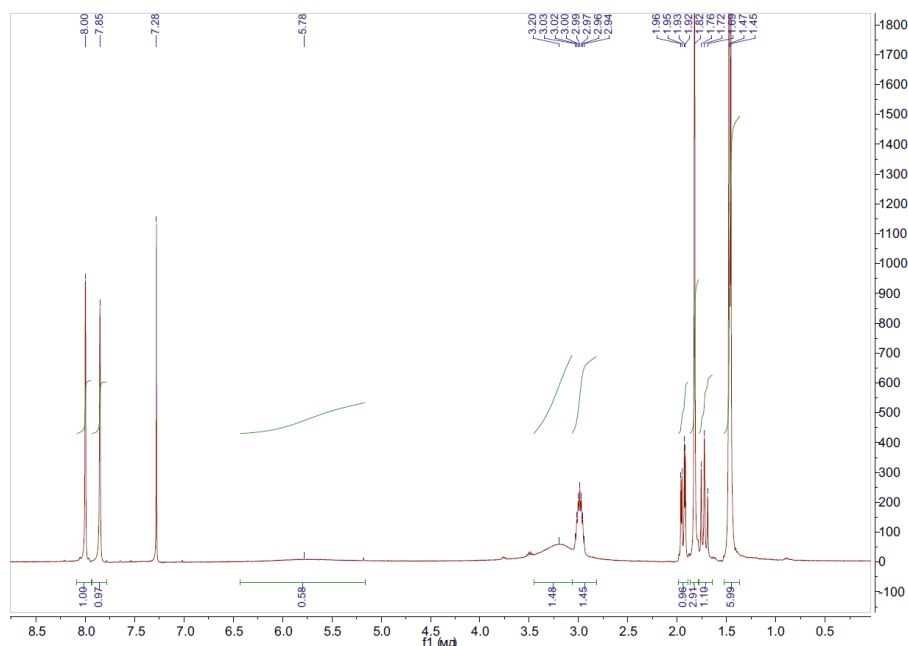
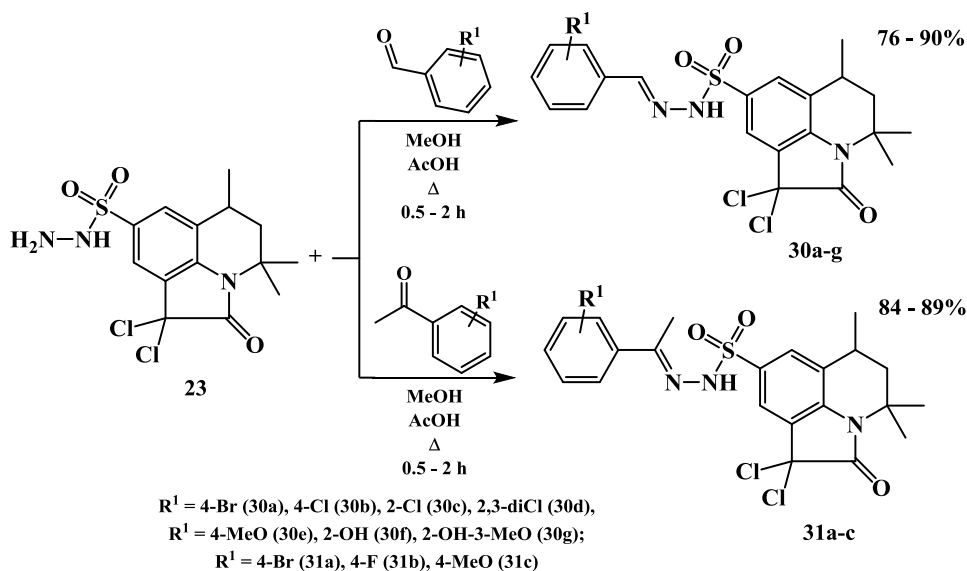


Рис. 19. Спектр ЯМР ^1H соединения **29**

Дальнейшая модификация полученного сульфоногидразида **29** представлена на примере реакций активной NH_2 -группы сульфоногидразидного фрагмента с различными арилсодержащими альдегидами и кетонами в качестве электрофильной компоненты (схема 24).

Схема 24



Реакции проводились в стандартных для данного типа взаимодействий условиях – кипячение исходных реагентов в метаноле в условиях кислотного катализа (с добавлением 1 мл AcOH) в течение 0.5–2 часов. В результате чего с высокими выходами были получены целевые структуры **30a-h** и **31a-c** в виде

белых порошкообразных веществ с температурой плавления 167-240°C (таблица 32).

Таблица 32. Физико-химические характеристики сульфоногидразидов **30a-g**, **31a-c**

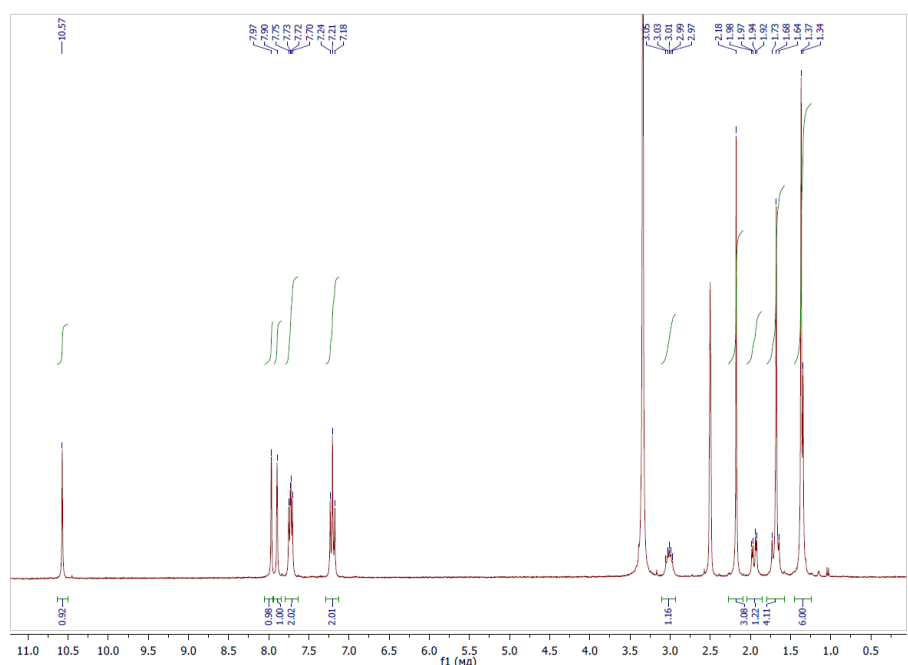
Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
30a	C ₂₁ H ₂₀ BrCl ₂ N ₃ O ₃ S	543.9860	543.9858	231-233	84
30b	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O ₃ S	500.0365	500.0361	228-230	90
30c	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O ₃ S	500.0365	500.0363	212-214	84
30d	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₄ N ₃ O ₃ S	533.9975	533.9979	328-240	88
30e	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	496.0860	496.0864	198-200	85
30f	C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	482.0704	482.0700	233-235	80
30g	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	512.0810	512.0815	167-169	76
31a	C ₂₂ H ₂₂ BrCl ₂ N ₃ O ₃ S	558.0016	558.0018	230-232	89
31b	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ S	498.0817	498.0819	212-214	87
31c	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	510.1017	510.1015	218-220	84

Анализ спектральных данных ЯМР ¹H показал наличие дополнительных ароматических протонов в области 6.73 – 7.72 м.д., а также сигнала метинового протона соединений **30** при δ ~ 8.2 м.д. и протонов дополнительной метильной группы соединений **31** при δ ~ 2.2 м.д. (таблица 33). Спектр соединения **31b** представлен на рисунке 20.

Таблица 33. Спектры ЯМР ¹H сульфоногидразидов **30a-f** и **31a-c**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
30a	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.28 – 1.41 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.56 – 1.73 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.95 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.89 – 3.01 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.30 (д, 2H, J = 8.1, C _{аром} -H), 7.69 (д, 2H, J = 8.0, C _{аром} -H), 7.83 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.91 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.21 (с, 1H, N=C-H), 10.20 (с, 1H, NH)
30b	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.27 – 1.42 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.55 – 1.73 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.97 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.92 – 3.05 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.33 (д, 2H, J = 8.3, C _{аром} -H), 7.60 (д, 2H, J = 8.3, C _{аром} -H), 7.79 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.92 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.18 (с, 1H, N=C-H), 10.23 (с, 1H, NH)
30c	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.29 – 1.41 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.54 – 1.73 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.95 (дд, 1H, J = 4.6, 13.8, C ⁵ -H), 2.90 – 3.03 (м, 1H, C ⁶ -H), 6.99 (д, 1H, J = 7.5, C _{аром} -H), 7.06 – 7.12 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.26 (т, 1H, J = 7.7, C _{аром} -H), 7.51 (дд, 1H, J = 1.5, 7.9, C _{аром} -H), 7.81 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.89 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.22 (с, 1H, N=C-H), 10.19 (с, 1H, NH)
30d	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.28 – 1.47 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.55 – 1.75 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.96 (дд, 1H, J = 4.5, 13.9, C ⁵ -H), 2.95 – 3.09 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.01 (т, 1H, J = 7.6, C _{аром} -H), 7.13 (д, 1H, J = 7.5, C _{аром} -H), 7.31 – 7.36 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.85 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.96 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.24 (с, 1H, N=C-H), 10.21 (с, 1H, NH)
30e	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.25 – 1.42 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.57 – 1.72 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.96 (дд, 1H, J = 4.6, 13.7, C ⁵ -H), 2.89 – 3.02 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.79 (с, 3H, MeO), 7.31 (д, 2H, J = 8.2, C _{аром} -H), 7.71 (д, 2H, J = 8.2, C _{аром} -H), 7.75 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.86 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.25 (с, 1H, N=C-H), 10.23 (с, 1H, NH)
30f	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆ , J/Гц): 1.26 – 1.44 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.57–1.76 (м, 4H, C ⁵ -H

	+ C ⁴ -CH ₃), 1.94 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.6, 13.8, C ⁵ -H), 2.89 – 3.11 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.36 (сигнал перекрывается H ₂ O, 1H, OH), 6.73 – 6.91 (м, 2H, C _{аром} -H), 7.13 – 7.30 (м, 1H, C _{аром} -H), 7.53 (дд, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.8, C _{аром} -H), 7.83 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.91 (с, 1H, C _{аром} -H), 8.19 (с, 1H, N=C-H), 10.16 (с, 1H, NH)
31a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , <i>J</i> /Гц): 1.30 – 1.46 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.60 – 1.65 (м, 1H, C ⁵ -H), 1.71 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.94 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.6, 13.5, C ⁵ -H), 2.20 (с, 3H, N=C-CH ₃), 2.86 – 3.03 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.27 (д, 2H, <i>J</i> = 8.4, C _{аром} -H), 7.55 (д, 2H, <i>J</i> = 8.4, C _{аром} -H), 7.88 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.94 (с, 1H, C _{аром} -H), 10.61 (с, 1H, NH)
31b	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , <i>J</i> /Гц): 1.25 – 1.45 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.60 – 1.81 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.95 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.5, 13.7, C ⁵ -H), 2.18 (с, 3H, N=C-CH ₃), 2.91 – 3.09 (м, 1H, C ⁶ -H), 7.21 (т, 2H, <i>J</i> = 8.8, C _{аром} -H), 7.72 (дд, 2H, <i>J</i> = 5.6, 8.8, C _{аром} -H), 7.90 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.97 (с, 1H, C _{аром} -H), 10.57 (с, 1H, NH)
31c	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , <i>J</i> /Гц): 1.27 – 1.45 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.64 – 1.72 (м, 4H, C ⁵ -H + C ⁴ -CH ₃), 1.92 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.5, 13.6, C ⁵ -H), 2.21 (с, 3H, N=C-CH ₃), 2.88 – 3.01 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.78 (с, 3H, CH ₃ O), 7.14 (д, 2H, <i>J</i> = 8.4, C _{аром} -H), 7.38 (д, 2H, <i>J</i> = 8.4, C _{аром} -H), 7.85 (с, 1H, C _{аром} -H), 7.92 (с, 1H, C _{аром} -H), 10.56 (с, 1H, NH)

Рис. 20. Спектр ЯМР ¹H соединения **31b**

Таким образом, было реализовано новое направление модификации 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона посредством введения сульфонамидного и сульфоногидразидного фрагментов в бензольное кольцо. Продемонстрирован удобный подход к данным структурам и показаны препаративно-доступные условия процесса их получения.

2.4 Функционализация пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием β -карбонильной группы и бензольного цикла

Как известно, тромбоэмболические нарушения стали одним из наиболее серьезных клинических проявлений COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2. Возникающие тромботические осложнения приводили не только к усугублению течения заболевания, но и к повышению смертности [111, 112]. Данные нарушения являлись результатом сложной воспалительной и тромботической реакции, приводящей к усилению и распространению дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами, включая активацию тромбоцитов и каскада свертывания крови [111-113].

Поэтому разработка потенциальных кандидатов, обладающих дуальной активностью в отношении SARS-CoV-2 и факторов свертывания крови, находящихся на разных путях каскада коагуляции, может стать новым подходом в лечении тяжелых проявлений заболеваний, вызванных коронавирусом.

Современные подходы к созданию гибридных молекул, которые могли бы стать перспективными мультитаргетными средствами, основаны на стратегии комбинирования в рамках одной структуры нескольких фармакофорных фрагментов. В данном контексте перспективным представляется функционализация 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием как активной β -карбонильной группы, так и бензольного цикла.

По данным молекулярного докинга, проведенного для соединений серии 9 [79], в котором были показаны возможные режимы связывания представленных структур в активном центре белков-мишеней – факторах свертывания крови Ха и XIa, было выдвинуто предположение, что введение в структуру данных веществ кольцевых заместителей при C⁸ или C⁹ положениях пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она может способствовать дополнительному связыванию полученных ингибиторов в активном центре фактора XIa.

На основе данного факта, а также подробного анализа проведенных биологических исследований полученных ранее структур, результаты которых представлены в разделах 2.5.1 и 2.5.2, нами в рамках молекулярной гибридизации

с целью получения соединений с дуальной активностью была реализована следующая последовательность ранее исследованных взаимодействий:

1. Введение в структуру пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона сульфонамидного фрагмента, построенного на основе циклических аминов;
2. Функционализация β -карбонильной группы полученных соединений с образованием тиосемикарбазонов и последующей циклоконденсацией, приводящей к целевым тиазол-содержащим структурам.

Для получения целевых гибридных молекул, синтезированные нами ранее сульфонамиды **23**, содержащие β -карбонильную группу, вводились в изученную реакцию конденсации с тиосемикарбазидом (схема 25). Показано, что применяемые ранее условия, а именно, кипячение реагентов в метаноле в мольном соотношении 1:1,5 до растворения с последующим добавлением 1-2 мл HCl, приводят к быстрому формированию в виде ярко окрашенного осадка желто-оранжевого цвета соединений **32a-e**, физико-химические свойства которых представлены в таблице 34.

Схема 25

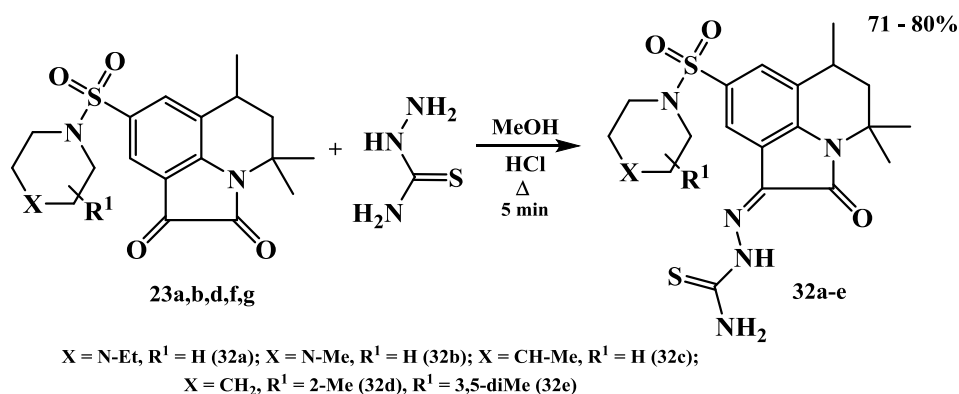


Таблица 34. Физико-химические характеристики тиосемикарбазонов сульфонамидов **32a-e**

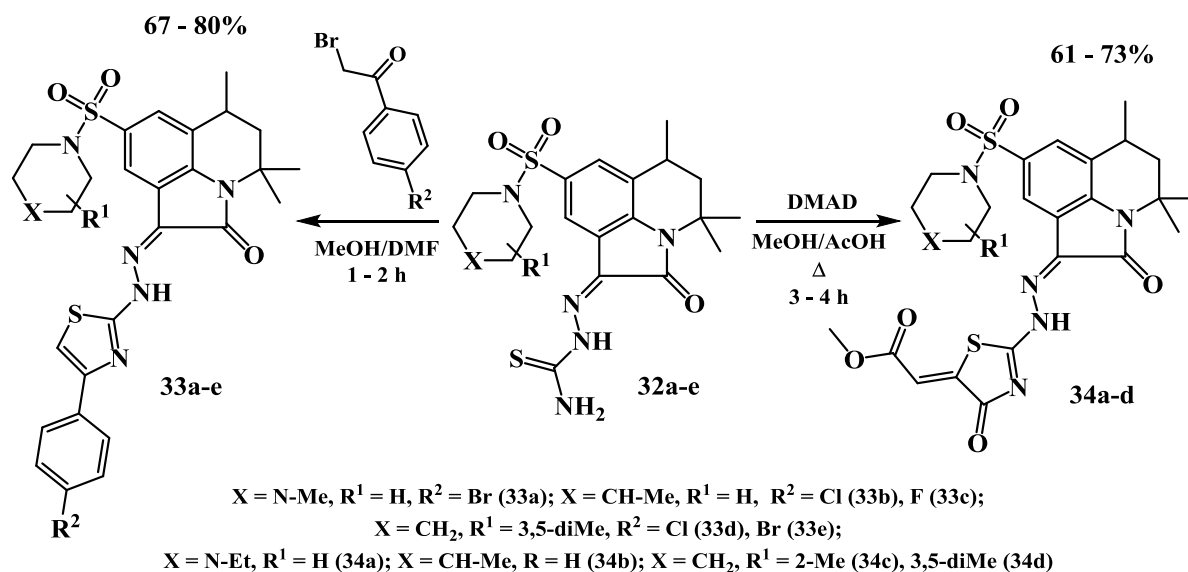
Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
32a	C ₂₁ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂	479.1895	479.1891	298-300	77
32b	C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₃ S ₂	465.1738	465.1741	269-271	71
32c	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂	464.1786	464.1787	289-291	79
32d	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂	464.1786	464.1784	276-278	80
32e	C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ₂	478.1943	478.1948	269-271	76

Структура полученных продуктов **32** также охарактеризована на основе ВЭЖХ-МС анализа и ^1H ЯМР спектров, в которых наблюдаются сигналы, соответствующие протонам исходных сульфонамидов **23**, а также дополнительные синглеты, соответствующие протонам NH_2 и NH групп в области 7.62 – 12.93 м.д. (таблица 35). Аналогично изученным ранее тиосемикарбазонам **5** и **6**, соединения **32** были получены и выделены в виде единственного геометрического изомера.

Таблица 35. Спектры ЯМР ^1H тиосемикарбазонов сульфонамидов **32a-e**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
32a	ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, $J/\text{Гц}$): 1.21 (т, 3H, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.35 – 1.45 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.62 (т, 1H, $J = 12.9$, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.76 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.99 (дд, 1H, $J = 4.3$, 13.8, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.73 – 2.89 (м, 2H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 2.96 – 3.20 (м, 5H, $\text{C}^6\text{-H} + \text{C}_{\text{пипер-Н}} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 – 3.63 (м, 2H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 3.70 – 3.86 (м, 2H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 7.63 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 8.00 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 8.98 (с, 1H, NH_2), 9.19 (с, 1H, NH_2), 12.41 (с, 1H, NH)
32b	ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, $J/\text{Гц}$): 1.33 – 1.47 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.62 (т, 1H, $J = 13.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.75 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.98 (дд, 1H, $J = 4.4$, 13.8, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.63 – 2.90 (м, 5H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}} + \text{N-CH}_3$), 2.95 – 3.09 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.09 – 3.26 (м, 2H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 3.40 – 3.56 (м, 2H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 3.68 – 3.88 (м, 2H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 7.63 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 7.99 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 8.97 (с, 1H, NH_2), 9.19 (с, 1H, NH_2), 12.41 (с, 1H, NH)
32c	ЯМР ^1H (CDCl_3 , $J/\text{Гц}$): 0.92 (д, 3H, $J = 5.0$, $\text{C}_{\text{пипер-CH}_3}$), 1.24 – 1.37 (м, 3H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 1.39 – 1.49 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.63 – 1.75 (м, 3H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}} + \text{C}^5\text{-H}$), 1.82 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.90 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.28 (т, 2H, $J = 10.4$, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 2.91 – 3.05 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.63 (д, 2H, $J = 10.8$, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 6.64 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 7.59 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 7.62 (с, 1H, NH_2), 7.78 (с, 1H, NH_2), 12.92 (с, 1H, NH)
32d	ЯМР ^1H (CDCl_3 , $J/\text{Гц}$): 1.12 (дд, 3H, $J = 2.0$, 6.9, $\text{C}_{\text{пипер-CH}_3}$), 1.38 – 1.48 (м, 7H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3 + \text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 1.52 – 1.73 (м, 6H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}} + \text{C}^5\text{-H}$), 1.81 (с, 3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.89 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.94 – 3.04 (м, 2H, $\text{C}^6\text{-H} + \text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 3.61 – 3.78 (м, 1H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 4.19 – 4.33 (м, 1H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 6.63 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 7.57 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 7.70 (с, 1H, NH_2), 7.86 (с, 1H, NH_2), 12.92 (с, 1H, NH)
32e	ЯМР ^1H (CDCl_3 , $J/\text{Гц}$): 0.42 – 0.60 (м, 1H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 0.87 (д, 6H, $J = 4.7$, $\text{C}_{\text{пипер-CH}_3}$), 1.37 – 1.50 (м, 6H, $\text{C}^6\text{-CH}_3 + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.63 – 1.85 (м, 9H, $\text{C}_{\text{пипер-Н}} + \text{C}^5\text{-H} + \text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.90 (дд, 1H, $J = 4.6$, 13.9, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.91 – 3.07 (м, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.73 (д, 2H, $J = 7.9$, $\text{C}_{\text{пипер-Н}}$), 6.64 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-Н}}$), 7.54 – 7.68 (м, 2H, $\text{C}_{\text{аром-Н}} + \text{NH}_2$), 7.78 (с, 1H, NH_2), 12.93 (с, 1H, NH)

Далее полученные сульфонамиды **32a-e**, содержащие гидразинкарботиоамидный фрагмент, были введены в реакции циклоконденсации с α -бromoацетофенонами и диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (схема 26).



Реакции **32** с α -бромоацетофенонами проводили аналогично получению структур **7** при нагревании в системе MeOH/ДМФА, в результате чего была синтезирована серия соединений **33a-e** с хорошими выходами (таблица 36). Структура полученных соединений была подтверждена данными ^1H ЯМР спектроскопии. В спектрах наблюдается исчезновение синглетов NH_2 группы, при этом наблюдаются дополнительные сигналы ароматических протонов в виде дублетов в области 7.12 – 7.90 м.д., а также синглет протона тиазольного цикла при $\delta \sim 7.1$ м.д. (таблица 37). Спектр соединения **33d** представлен на рисунке 21.

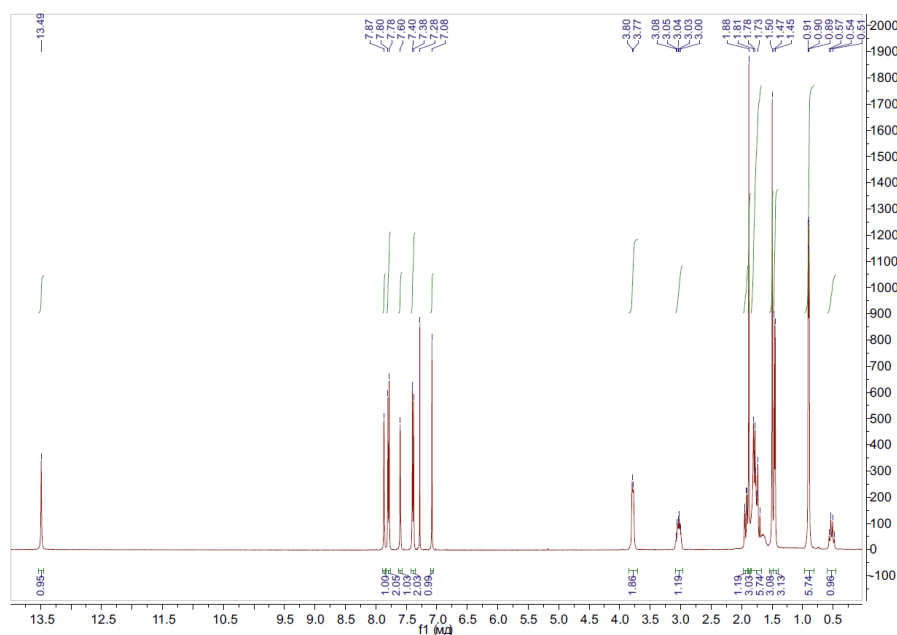


Рис. 21. Спектр ЯМР ^1H соединения **33d**

Для получения гибридных молекул **34** в реакцию с исходными тиамидами **32** вводился диметилацетилен дикарбоксилат. Так, при кипячении исходных реагентов в системе MeOH/AcOH в течение 3-4 часов с выходами 61-73% были получены целевые структуры **34a-d** (таблица 36). В ^1H ЯМР спектрах полученных продуктов **34a-d** также наблюдается исчезновение синглетов, соответствующих протонам NH_2 группы в области 7.62 – 9.19 м.д., при этом фиксируются дополнительные синглеты протонов *экзо*-связи $\text{C}=\text{CH}$ при $\delta \sim 7.0$ м.д. и CH_3O -заместителя при ~ 3.9 м.д. (таблица 37). Аналогично структурам **8a,c** и **9e,l,o**, полученные производные **34a-d** по данным ^1H ЯМР спектроскопии были выделены в виде смеси двух геометрических изомеров, о чем свидетельствует двойной набор сигналов протонов (рис. 22). Вероятно, в данных системах реализуются те же закономерности, что и в случае соединений **8** и **9**, и наиболее предпочтительным изомером является *Z,Z*-форма. В таблице 37 представлены сигналы мажорного изомера.

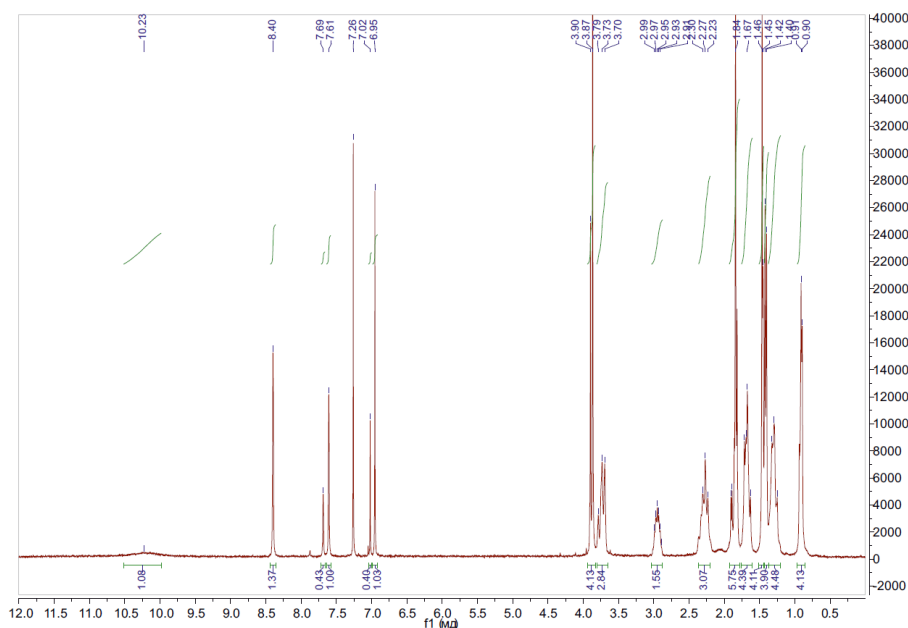


Рис. 22. Спектр ЯМР ^1H соединения **34b**

Таблица 36. Физико-химические характеристики гибридных молекул **33a-e**, **34a-d**

Соед.	Брутто-формула	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	T _{пл} , °C	Выход, %
33a	C ₂₈ H ₃₁ BrN ₆ O ₃ S ₂	643.1157	643.1161	270-272	72
33b	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₅ O ₃ S ₂	598.1709	598.1708	266-268	76
33c	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₃ S ₂	582.2005	582.2002	243-245	68
33d	C ₃₀ H ₃₄ ClN ₅ O ₃ S ₂	612.1866	612.1868	270-272	67
33e	C ₃₀ H ₃₄ BrN ₅ O ₃ S ₂	656.1361	656.1366	272-274	80

34a	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₆ S ₂	589.1899	589.1903	225-227	71
34b	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₆ S ₂	574.1790	574.1794	283-285	66
34c	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₆ S ₂	574.1790	574.1791	288-290	61
34d	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₆ S ₂	588.1947	588.1945	160-162	73

Таблица 37. Спектры ЯМР ¹H гибридных молекул **34a-e**, **35a-d**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
33a	ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆ , J/Гц): 1.30 – 1.46 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.63 (т, 1H, <i>J</i> = 12.9, C ⁵ -H), 1.76 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.99 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.5, 13.9, C ⁵ -H), 2.60 – 2.89 (м, 5H, Спипер-Н + N-CH ₃), 2.92 – 3.05 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.11 – 3.25 (м, 2H, Спипер-Н), 3.43 – 3.56 (м, 2H, Спипер-Н), 3.62 – 3.85 (м, 2H, Спипер-Н), 7.11 (с, 1H, Стиазол-Н), 7.57 (д, 2H, <i>J</i> = 8.7, Саром-Н), 7.70 – 7.80 (м, 3H, Саром-Н), 7.81 – 7.87 (м, 1H, Саром-Н), 13.51 (с, 1H, NH)
33b	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.95 (д, 3H, <i>J</i> = 4.8, Спипер-CH ₃), 1.30 – 1.41 (м, 3H, Спипер-Н), 1.46 (д, 3H, <i>J</i> = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.50 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.66 – 1.81 (м, 3H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.86 – 1.99 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.32 (т, 2H, <i>J</i> = 10.7, Спипер-Н), 2.94 – 3.10 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.81 (д, 2H, <i>J</i> = 10.8, Спипер-Н), 7.08 (с, 1H, Стиазол-Н), 7.39 (д, 2H, <i>J</i> = 8.6, Саром-Н), 7.61 (с, 1H, Саром-Н), 7.79 (д, 2H, <i>J</i> = 8.6, Саром-Н), 7.87 (с, 1H, Саром-Н), 13.48 (с, 1H, NH)
33c	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.95 (д, 3H, <i>J</i> = 4.6, Спипер-CH ₃), 1.30 – 1.41 (м, 3H, Спипер-Н), 1.46 (д, 3H, <i>J</i> = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.50 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.67 – 1.80 (м, 3H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.86 – 2.00 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.32 (т, 2H, <i>J</i> = 10.2, Спипер-Н), 2.95 – 3.10 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.81 (д, 2H, <i>J</i> = 10.7, Спипер-Н), 7.02 (с, 1H, Стиазол-Н), 7.12 (т, 2H, <i>J</i> = 8.7, Саром-Н), 7.61 (с, 1H, Саром-Н), 7.78 – 7.90 (м, 3H, Саром-Н), 13.48 (с, 1H, NH)
33d	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.45 – 0.59 (м, 1H, Спипер-Н), 0.81 – 0.97 (м, 6H, Спипер-CH ₃), 1.46 (д, 3H, <i>J</i> = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.50 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.68 – 1.84 (м, 6H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.88 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.93 (дд, 1H, <i>J</i> = 4.5, 13.8, C ⁵ -H), 2.97 – 3.08 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.70 – 3.85 (м, 2H, Спипер-Н), 7.08 (с, 1H, Стиазол-Н), 7.39 (д, 2H, <i>J</i> = 8.3, Саром-Н), 7.60 (с, 1H, Саром-Н), 7.79 (д, 2H, <i>J</i> = 8.3, Саром-Н), 7.87 (с, 1H, Саром-Н), 13.49 (с, 1H, NH)
33e	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц): 0.45 – 0.61 (м, 1H, Спипер-Н), 0.90 (д, 6H, <i>J</i> = 4.5, Спипер-CH ₃), 1.46 (д, 3H, <i>J</i> = 6.8, C ⁶ -CH ₃), 1.50 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.71 – 1.86 (м, 6H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.87 – 1.99 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.96 – 3.12 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.79 (д, 2H, <i>J</i> = 7.8, Спипер-Н), 7.10 (с, 1H, Стиазол-Н), 7.55 (д, 2H, <i>J</i> = 8.6, Саром-Н), 7.61 (с, 1H, Саром-Н), 7.74 (д, 2H, <i>J</i> = 8.5, Саром-Н), 7.87 (с, 1H, Саром-Н), 13.49 (с, 1H, NH)
34a	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц) (смесь изомеров 0.7:0.3): 1.23 (т, 3H, <i>J</i> = 7.1, CH ₃ CH ₂ N), 1.31 – 1.44 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.60 (т, 1H, <i>J</i> = 12.9, C ⁵ -H), 1.80 – 1.93 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.71 – 2.83 (м, 2H, Спипер-Н), 2.92 – 3.18 (м, 5H, C ⁶ -Н + Спипер-Н + CH ₃ CH ₂ N), 3.42 – 3.56 (м, 2H, Спипер-Н), 3.68 – 3.84 (м, 2H, Спипер-Н), 3.90 (с, 3H, CH ₃ O), 7.03 (с, 1H, C=CH), 7.63 (с, 1H, Саром-Н), 7.85 (с, 1H, Саром-Н), 10.56 (уш.с, 1H, NH)
34b	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц) (смесь изомеров 0.7:0.3): 0.90 (д, 3H, <i>J</i> = 5.0, Спипер-CH ₃), 1.26 – 1.37 (м, 3H, Спипер-Н), 1.41 (д, 3H, <i>J</i> = 6.7, C ⁶ -CH ₃), 1.46 (с, 3H, C ⁴ -CH ₃), 1.64 – 1.76 (м, 3H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.83 – 1.94 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.28 (т, 2H, <i>J</i> = 10.4, Спипер-Н), 2.87 – 3.03 (м, 1H, C ⁶ -H), 3.71 (д, 2H, <i>J</i> = 11.3, Спипер-Н), 3.87 (с, 3H, CH ₃ O), 6.95 (с, 1H, C=CH), 7.61 (с, 1H, Саром-Н), 8.40 (с, 1H, Саром-Н), 10.23 (уш.с, 1H, NH)
34c	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц) (смесь изомеров 0.7:0.3): 1.10 (д, 3H, <i>J</i> = 6.8, Спипер-CH ₃), 1.31 – 1.50 (м, 7H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃ + Спипер-Н), 1.51 – 1.74 (м, 6H, Спипер-Н + C ⁵ -H), 1.82 – 1.93 (м, 4H, C ⁴ -CH ₃ + C ⁵ -H), 2.86 – 3.11 (м, 2H, C ⁶ -Н + Спипер-Н), 3.59 – 3.74 (м, 1H, Спипер-Н), 3.87 (с, 3H, CH ₃ O), 4.16 – 4.31 (м, 1H, Спипер-Н), 6.97 (с, 1H, C=CH), 7.69 (с, 1H, Саром-Н), 8.45 (с, 1H, Саром-Н), 10.21 (уш.с, 1H, NH)
34d	ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , J/Гц) (смесь изомеров 0.7:0.3): 0.47 – 0.58 (м, 1H, Спипер-Н), 0.82 – 0.96 (м, 6H, Спипер-CH ₃), 1.40 – 1.52 (м, 6H, C ⁶ -CH ₃ + C ⁴ -CH ₃), 1.65 – 1.88 (м, 9H,

	С _{пипер} -Н + С ⁵ -Н+ С ⁴ -СН ₃), 1.92 (дд, 1Н, <i>J</i> = 4.1, 13.2, С ⁵ -Н), 2.93 – 3.05 (м, 1Н, С ⁶ -Н), 3.76 – 3.84 (м, 2Н, С _{пипер} -Н), 3.93 (с, 3Н, СН ₃ О), 7.06 (с, 1Н, С=СН), 7.70 (с, 1Н, С _{аром} -Н), 7.90 (с, 1Н, С _{аром} -Н), 10.16 (уш.с, 1Н, NH)

Таким образом, было показано, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион обладает значительным потенциалом структурных преобразований, затрагивающих как карбонильную функцию, так и бензольный цикл. На основе данного подхода была создана библиотека новых гибридных структур с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она для проведения, в том числе, скрининговых фармакологических исследований.

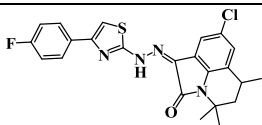
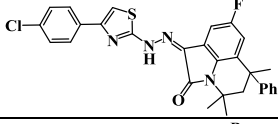
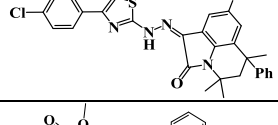
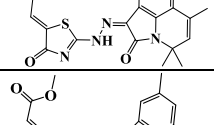
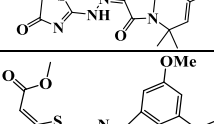
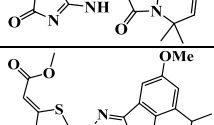
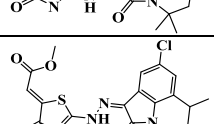
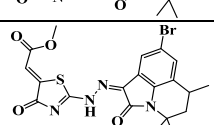
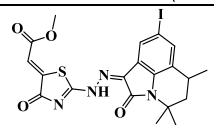
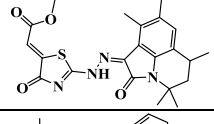
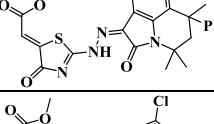
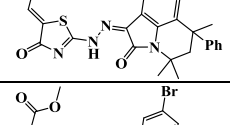
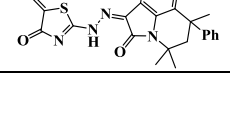
2.5 Направления практического применения полученных соединений

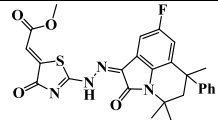
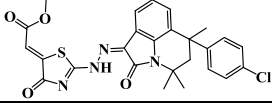
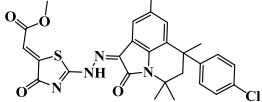
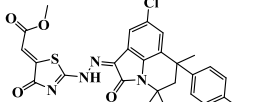
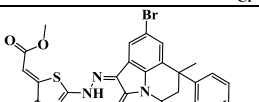
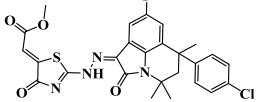
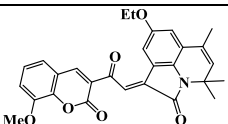
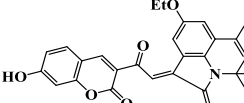
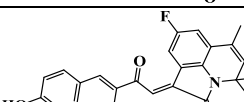
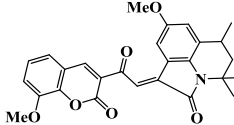
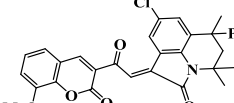
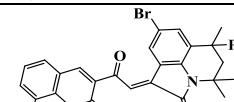
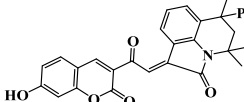
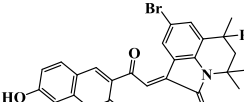
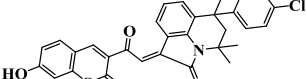
2.5.1 Результаты исследования антикоагулянтной активности в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa

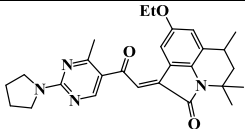
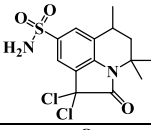
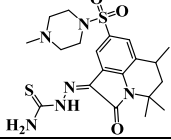
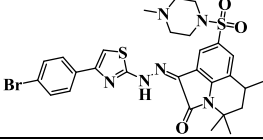
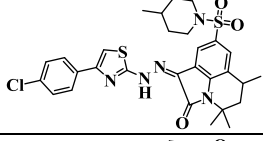
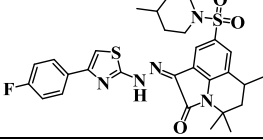
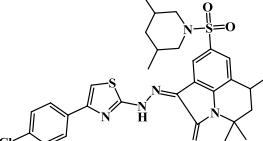
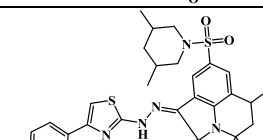
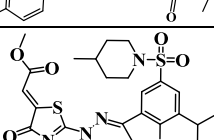
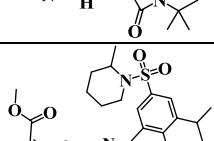
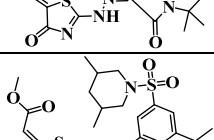
Тромбоэмболические заболевания являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном мире [114]. Наличие недостатков и ограничений имеющейся терапии привело к новым подходам в разработке противотромбозных средств. Создание антикоагулянтов, действие которых направлено на специфические сериновые протеазы, участвующие в каскаде свертывания крови, стала одним из таких подходов. В частности, внимание исследователей сосредоточилось на низкомолекулярных ингибиторах, воздействующих на фактор Ха – фермента, занимающего центральное положение на пересечении трех путей каскада свертывания крови [61]; а также на фактор XIa, преимущество которого является ограниченное влияние на нормальный гемостаз [115].

Большинство из полученных целевых соединений прошли испытания *in vitro* в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa с целью установления структур-лидеров и определения их относительной ингибирующей активности. Также для ряда соединений, демонстрирующих высокую активность, было оценено значение IC₅₀. Результаты соединений-лидеров представлены в таблице 38.

Таблица 38. Ингибирующая активность соединений в отношении FXa и FXIa

Соед.	Формула	% ингибирования мишени при 30 μ M (n=3) $\pm$ SEM		IC ₅₀ , μ M $\pm$ SEM	
		Фактор Ха	Фактор XIa	Фактор Ха	Фактор XIa
7d		98 $\pm$ 1	99	5.43 $\pm$ 0.02	7.70 $\pm$ 0.05
7g		51 $\pm$ 18	76 $\pm$ 3		
7h		99 $\pm$ 1	100	5.75 $\pm$ 0.02	7.66 $\pm$ 0.08
8a		86 $\pm$ 1	20 $\pm$ 4		
8b		43 $\pm$ 2	74 $\pm$ 2		
8c		69 $\pm$ 2	45 $\pm$ 1		
9b		91 $\pm$ 11	60 $\pm$ 9	5.76 $\pm$ 1.08	8.10 $\pm$ 0.20
9c		87 $\pm$ 4	93 $\pm$ 1	2.84 $\pm$ 0.04	12.20 $\pm$ 0.20
9d		77 $\pm$ 6	96 $\pm$ 1		
9e		99 $\pm$ 1	100	4.23 $\pm$ 0.31	8.03 $\pm$ 0.68
9f		90 $\pm$ 1	87 $\pm$ 4	4.02 $\pm$ 0.60	7.97 $\pm$ 0.63
9g		93 $\pm$ 1	85 $\pm$ 5	1.86 $\pm$ 0.07	11.46 $\pm$ 0.98
9h		87 $\pm$ 3	90 $\pm$ 2	1.34 $\pm$ 0.16	7.21 $\pm$ 0.22
9i		83 $\pm$ 5	97 $\pm$ 2	1.83 $\pm$ 0.05	3.87 $\pm$ 0.33

9j		85 ± 5	84 ± 1		
9k		87 ± 5	65 ± 3		
9l		64 ± 18	83 ± 1		
9m		95	79 ± 1	1.17 ± 0.26	4.59 ± 0.54
9n		92 ± 2	90	1.74 ± 0.21	3.61 ± 1.70
9o		63 ± 7	16 ± 9		
11d		43 ± 1	-1 ± 4		
11f		43 ± 1	16 ± 4		
11g		58 ± 3	67 ± 2		12.53 ± 0.24
12e		45 ± 2	-2 ± 5		
12j		48 ± 2	9 ± 9		
12k		44 ± 2	13 ± 10		
12l		64 ± 2	76 ± 2	4.22 ± 2.25	4.43 ± 0.26
12m		63 ± 1	81 ± 1	3.46 ± 0.06	1.94 ± 0.41
12t		52 ± 2	75 ± 3		2.81 ± 0.15

13c		38 ± 5	14 ± 2		
28		32 ± 2	42 ± 11		
32b		58 ± 3	80 ± 6		
33a		50 ± 3	62 ± 5		
33b		84 ± 2	95 ± 1		
33c		82 ± 2	79 ± 17		
33d		85 ± 1	91 ± 3		
33e		89 ± 1	82 ± 13		
34b		84 ± 12	68 ± 6		
34c		97 ± 1	79 ± 16		
34d		82 ± 9	7 ± 4		
Ривароксабан		94 ± 1	8 ± 5	0.007 ± 0.001	

На основе полученных данных можно сделать вывод, что среди исследованной библиотеки полученных соединений антикоагулянтной активностью обладают структуры, в которых ядро пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-она

связано через оксоэтилиденновый линкер с фрагментом кумарина **11**, **12**, и через гидразиновый линкер – с тиазольным циклом **7–9**, **33**, **34**.

Среди соединений **11** и **12** наблюдается зависимость ингибирующих свойств веществ от заместителя в кумариновом фрагмента. Так, молекулы с незамещенным кумарином не проявляют антикоагулянтной активности (**11a-c**, **12a-c,h,n-p**), с C⁸-MeO заместителем проявляют активность исключительно в отношении фактора Ха (**11d,f**, **12e,j,k**), с C⁷-ОН заместителем выступают в качестве ингибиторов обоих факторов, однако значения ингибирования FXIa являются более высокими (**11g,l,m,t**). Обнаруженная особенность демонстрирует возможность дальнейшей оптимизации структур, которая может быть нацелена как на разработку селективных ингибиторов фактора Ха, так и веществ с дуальной активностью в отношении обеих мишеней.

Ряд соединений, содержащих тиазольный цикл **7–9** и **33–34**, оказался основной антикоагулянтной серией веществ. Подавляющее большинство соединений представляют собой эффективные ингибиторы факторов свертывания крови Ха и XIa. Можно отметить, что структуры **8**, содержащие ненасыщенный хинолиновый фрагмент обладают незначительно меньшей степенью ингибирования в сравнении с их насыщенными аналогами **9**, в особенности, 6-арилзамещенными.

Структуры соединений серий **15-18**, **20**, **23**, **25**, **26** не проявили антикоагулянтной активности, среди веществ серии **13** самый высокий процент ингибирования проявляет **13c** в отношении FXa – 38%.

2.5.2 Результаты исследования противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2

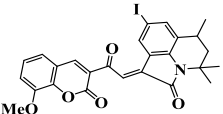
Пандемия COVID-19, вызванная распространением SARS-CoV-2, оказалась серьезной угрозой для общественного здравоохранения и экономики многих стран. В пик пандемии (2020-2021 годы) во всем мире было зарегистрировано более 140 миллиона подтвержденных случаев заражения COVID-19, в том числе более 3 миллиона смертей [116]. В этих условиях расширение арсенала эффективных противовирусных препаратов, способных эффективно ингибировать

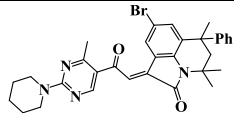
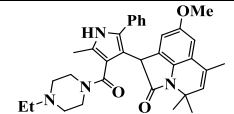
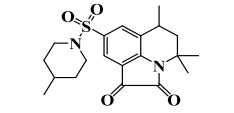
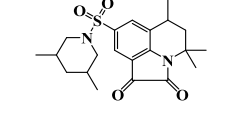
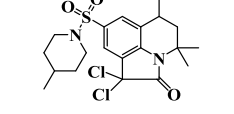
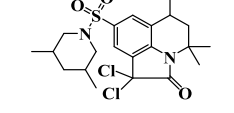
SARS-CoV, приобрело особую актуальность. Исследование и выявление перспективных для дальнейшей оптимизации соединений является необходимым этапом разработок для борьбы с COVID-19 и другими коронавирусными инфекциями.

С целью оценки противокоронавирусного потенциала синтезированных веществ в отношении SARS-CoV-2 были проведены серии экспериментов по установлению, как противовирусной активности соединений, так и определению их цитотоксичности в условиях эксперимента *in vitro*. Для этого оценивалась жизнеспособность клеток в присутствии комбинации вирус/синтезированное вещество и в присутствии только синтезированного вещества, соответственно.

Исследование противовирусной эффективности проводилось с использованием двух подходов, реализованных для разных соединений. Лучшие результаты, полученные по методу А, основанном на проведении скрининга при конечной концентрации веществ (50 μM) и сравнении полученных значений оптической плотности с экспериментом, в котором использовался коммерчески доступный препарат «Ремдесивир» в той же концентрации, представлены в таблице 39. Для соединений, демонстрирующих сравнимые показатели противовирусной активности и токсичности со значениями контрольного эксперимента, были дополнительно определены значения 50% цитотоксической концентрации (CC_{50}) и концентрации 50% ингибирования (IC_{50}), рассчитан индекс селективности (SI) $\text{SI} = \text{CC}_{50} / \text{IC}_{50}$ (таблица 39).

Таблица 39. Результаты оценки противовирусной активности соединений в отношении SARS-CoV-2 (метод А)

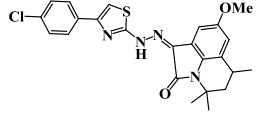
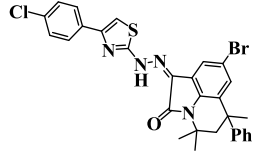
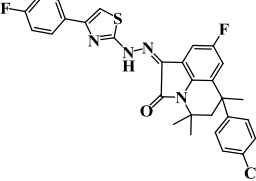
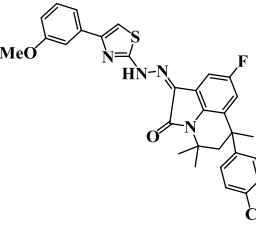
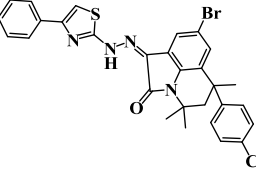
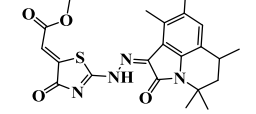
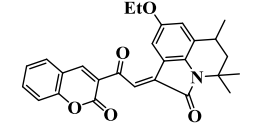
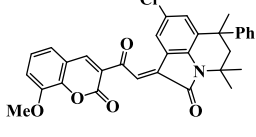
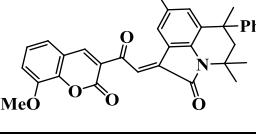
Соед.	Формула	Токсичность		Противовирусная активность		CC_{50} , μM	IC_{50} , μM	SI
		ОП ср.зн.	Отн. жизне- способность клеток, $\text{ОП}_n / \text{ОП}_{\text{ремд}}$	ОП ср.зн.	Отн. защита клеток, $\text{ОП}_n / \text{ОП}_{\text{ремд}}$			
12f		0.360	1.2	0.175	0.6			

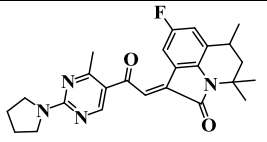
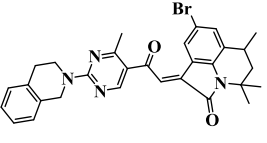
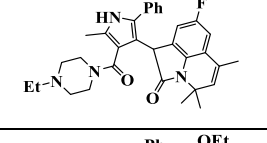
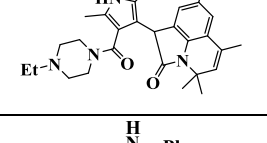
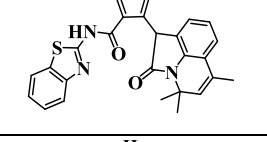
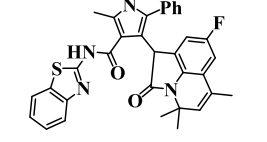
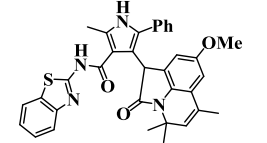
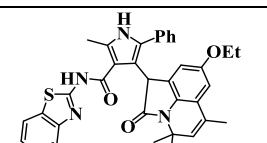
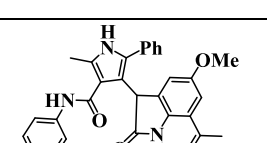
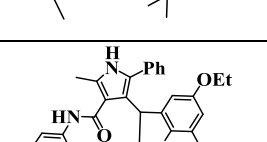
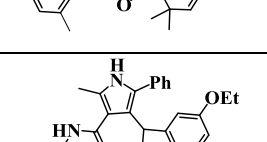
13f		0.539	1.9	0.378	1.3	≥100	4.9	>20.41
15c		0.297	1.0	0.161	0.6	82	-	-
23d		0.297	1.0	0.448	1.6	≥100	≥100	
23g		0.397	1.4	0.301	1.1	23,14	≥100	
24d		0.266	0.9	0.190	0.7	68,0	≥100	
24g		0.233	0.8	0.248	0.9	95.0	3.2	29.69
Ремдесивир		0.290	1.0	0.282	1.0	≥100	2.82	>35.51

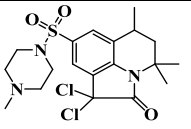
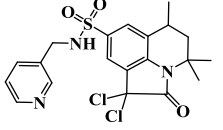
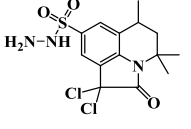
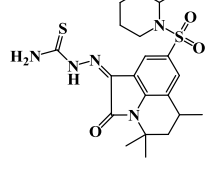
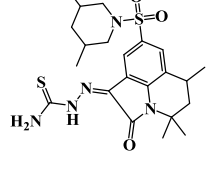
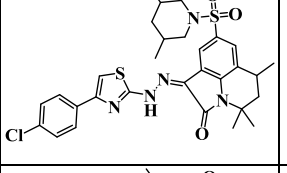
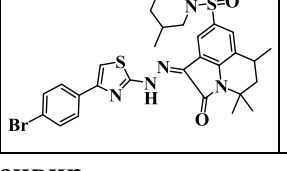
По результатам проведенного исследования было установлено, что ряд пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, в структуре которых присутствует сульфонамидный фрагмент, демонстрирует значения противовирусной активности и цитотоксичности при 50 μM сравнимые с ремдесивиром, что может свидетельствовать о перспективности данного направления в разработке противовирусных средств, способных воздействовать на SARS-CoV-2. Определение значений IC_{50} , CC_{50} и SI позволило выявить структуры-лидеры **13f** и **24g**, соединение **13f** было выбрано в качестве препарата для оценки его эффективности *in vivo*.

Таблица 40 содержит результаты оценки активных соединений, исследованных по методу Б. Полученные значения жизнеспособности клеток (%) представлены для эффективной концентрации веществ – концентрации, при которой было достигнуто оптимальное соотношение цитотоксичности и противовирусной активности исследуемых соединений.

Таблица 40. Результаты оценки противовирусной активности соединений в отношении SARS-CoV-2 (метод Б)

Соед	Формула	C, μM	Отн. жизнеспособность клеток, %		IC ₅₀ , μM	CC ₅₀ , μM	SI	% отн. выживаемости клеток при концентрации близкой к МПК
			Токсич- ность	Противо- вирусная активность				
7a		250	101.5	49.1				
7h		250	88.9	46.4		>300		
7l		250	93.7	40.8				
7n		250	133.3	48.1				
7o		250	125.9	48.6				
9f		50	66.2	50.2	11	~100	9.1	59.7
12a		250	99.3	92.1				
12j		50	83.7	43.6				
12k		250	93.1	45.2				

13b		10	99.7	67.2				
13k		50	98.5	47.1				
15b		10	100.3	76.5	5.4	25.2	4.7	105
15d		10	117.4	57.3	3.4	22.4	6.6	103.4
16a		250	148.1	102.7		>300		
16b		10	104.9	43.2				
16c		250	126.6	102.6		>300		
16d		50	112.8	44.4				
17a		250	103	90.8	10.8	93.6	8.7	58.9
17b		50	92.9	91.2	11	106.6	9.7	88
17c		50	128.3	86	9.1			-

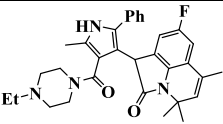
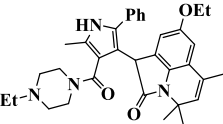
24b		10	115.2	45.3				
25c		10	79.2	82.8		11.9		
29		10	87.6	53.8		>300		
32d		50	78.3	75.9	12.4	-		58.4
32e		250	70.2	67				
33d		250	86.7	43.3				
33e		250	69.8	40.5				
Ремдесивир					4.2	>384	95.5	101.1

В представленном эксперименте (таблица 40) было показано, что наиболее предпочтительными сериями веществ для дальнейших разработок являются 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **15-17**, а также различные производные, содержащие сульфонамидный фрагмент **24, 25, 29, 32, 33**.

Для соединений **15b,d**, проявивших в данном тесте лучшую активность, были также проведены исследования противовирусной активности при профилактической (соединение вносят в лунку до внесения вируса) и лечебной (соединение вносят в лунку после внесения вируса) схемах применения. Структуры **15b,d** продемонстрировали сопоставимую с препаратом сравнения «Ремдесивир» противовирусную эффективность *in vitro* при обеих схемах

применения, но при более низких значениях индекса селективности, что связано с большей цитотоксичностью представленных соединений (таблица 41).

Таблица 41. Противовирусная активность **15b,d** для двух схем применения в отношении коронавируса SARS-CoV-2 и цитотоксичность для культуры клеток

Соед.	Формула	CC ₅₀ , μM	Лечебная схема		Профилактическая схема	
			IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI
15b		19.3	4.1	4.7	3.8	1.1
15d		12.5	3.9	3.2	2.6	1.5
Ремдесивир		>300	5.7		3.5	

Стоит отметить, что в результате проведенных исследований антикоагулянтной и противокоронавирусной активности несколько соединений проявили дуальную активность – **7h**, **9f**, **12j**, **12k**, **33d**, **33e**.

Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего изучения модификационного потенциала пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона в рамках структурно-ориентированного подхода к созданию биологически активных соединений.

2.5.3 Результаты исследования влияния органических добавок на стабильность раствора, скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий

Никелевые покрытия, получаемые методом химического осаждения, позволяют равномерно покрывать сложнопрофильные поверхности частично или полностью. Метод также обеспечивает прямое осаждение на поверхностно-активированные диэлектрики и позволяет получать менее пористые и более устойчивые к коррозии покрытия. Несмотря на изученные преимущества, процесс химического никелирования продолжает совершенствоваться, в частности, за счёт применения различных органических добавок. Последние могут выполнять множество функций, в частности, стабилизировать раствор от саморазложения, увеличивать скорость осаждения, влиять на содержание фосфора в сплаве, а

главное – воздействовать на микроструктуру и морфологию поверхности покрытия, что напрямую может сказываться на его защитных и механических свойствах.

В предыдущих исследованиях [117–121] было установлено, что каталитическое воздействие характерно для серосодержащих соединений при низких концентрациях, сопровождающееся сдвигом стационарного потенциала в отрицательную сторону, что может быть связано с модификацией поверхности и изменением энергии связи металл–водород.

Таким образом серосодержащие органические соединения в определенном диапазоне концентраций проявляют ускоряющий эффект на поверхностную реакцию. На основании этого, для дальнейшего исследования нами были выбраны серосодержащие производные **23b**, **26**, **32b**. Влияние добавок на скорость осаждения покрытий Ni-P изучалось в диапазоне концентраций $3.16 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

На основании результатов, представленных в таблице 42, можно сделать вывод, что соединение **32b** оказывало более выраженный ускоряющий эффект: при минимальной концентрации ($3.16 \cdot 10^{-7}$ моль/л) скорость осаждения увеличивалась до 13,7 мкм/ч, достигая максимума при $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л (15,5 мкм/ч). В отличие от **32b**, структура **26** при той же минимальной концентрации обеспечивала увеличение скорости до 13,1 мкм/ч, с максимумом при $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л (14,9 мкм/ч). При дальнейшем росте концентрации до $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л для **26** наблюдалось снижение каталитической активности. Дальнейшее повышение концентрации **26** и **32b** до $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л приводило к полному ингибированию процесса. Напротив, добавка **23b** не оказывала статистически значимого влияния на кинетику процесса осаждения. В изученном диапазоне концентраций ($3.16 \cdot 10^{-7}$ – $3.16 \cdot 10^{-4}$ моль/л) скорость осаждения оставалась практически постоянной, варьируясь в узком диапазоне от 12,7 до 13,1 мкм/ч, что сопоставимо со скоростью в базовом электролите (12,7 мкм/ч). Полученные данные указывают на инертность добавки **23b** по отношению к исследуемому процессу.

Таблица 42. Влияние концентрации соединений **23b**, **26**, **32b** на скорость осаждения покрытий Ni-P

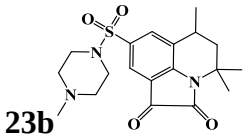
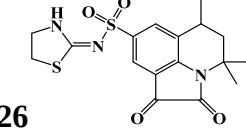
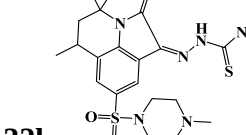
Скорость осаждения Ni,P-покрытия, мкм/ч							
Концентрация добавки, LgC (моль/л)	0	-6.5	-6.0	-5.5	-5.0	-4.5	-4.0
23b	12.7	12.7	12.9	12.9	12.7	13.1	12.9
26		13.1	14.0	14.4	14.9	14.6	0
32b		13.7	13.9	14.0	14.9	15.5	0

Химическое никелирование представляет собой автокаталитический процесс осаждения никеля. Процесс характеризуется способностью протекать как на поверхности изделия, так и в объеме раствора, что может вызывать его саморазложение. Для регулирования этих процессов объемной реакции вводят стабилизирующие добавки, которые должны подавлять образование зародышей в растворе, минимально влияя на скорость осаждения на поверхности. Определение эффективных концентраций, обеспечивающих стабильность электролита при сохранении приемлемой скорости осаждения, является важной задачей для промышленного применения химического никелирования.

Соли палладия широко применяются для инициирования реакции осаждения в объеме электролитов [122, 123]. При этом отмечается, что увеличение количества соли палладия, необходимого для инициирования осаждения, свидетельствует о повышении эффективности добавки как ингибитора. Результаты испытаний, представленные в таблице 43, показывают, что при концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л всех исследованных добавок для запуска объемной реакции осаждения требовалась минимальная концентрация инициатора. Однако с ростом концентрации добавки **26** и **32b** показали монотонное усиление эффекта. Так увеличение концентрации добавок до $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л приводило к улучшению стабильности раствора (требовалось 3-4 мг/л PdCl_2). Максимальный стабилизирующий эффект наблюдался при концентрации $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л, для преодоления которого требовалось 16-17 мг/л PdCl_2 .

Дальнейшее увеличение содержания добавок **26** и **32b** не имеет практического значения, так как поверхностная скорость осаждения начинает стремительно снижаться до полного ингибирования (таблица 42). Напротив, добавка **23b** не проявила ингибирующей активности во всем диапазоне концентрации вплоть до $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Таблица 43. Минимальная концентрация PdCl_2 , при которой происходит разложения электролита

LgC, моль/л			-6.0	-5.0	-4.5	-4.0
Минимальная концентрация PdCl_2 (мг/л)	23b 	1	1	1	1	1
	26 		1	3	16	—
	32b 		1	4	17	—

Наблюдаемое увеличение скорости осаждения с последующим снижением согласуется с тем, что серосодержащие соединения могут действовать как ускорители или ингибиторы в зависимости от их концентраций в используемом растворе [119, 125, 126].

Считается, что лимитирующей реакцией химического осаждения сплавов Ni-P является окисление гипофосфита, контролируемое адсорбцией гипофосфит-ионов на каталитических центрах поверхности [127]. При этом соединения, содержащие атомы серы, способствуют поляризации и дальнейшему разрыву связи P–H в гипофосфит-ионах, что увеличивает скорость осаждения Ni–P покрытия [119]. Однако с ростом концентрации добавка полностью вытесняет с поверхности ионы гипофосфита, что приводит к снижению процесса осаждения вплоть до полного прекращения. Из полученных результатов можно сделать вывод, что из серии **23b**, **26**, **32b**, только соединения, содержащие двухвалентную

серу **26** и **32b**, проявляют ускоряющий и ингибирующий эффекты в малом диапазоне концентраций.

Помимо этого, было проведено сравнительное исследование морфологии поверхности покрытий Ni-P, осажденных в присутствии соединений **23b**, **26**, **32b** в диапазоне концентраций от $1 \cdot 10^{-6}$ до $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Анализ СЭМ-микрофотографий (рис. 23) выявил существенные различия в их влиянии на процесс кристаллизации. Покрытие, полученное из базового электролита (контрольный образец), характеризуется типичной сферической узелковой структурой с выраженным рельефом. Введение добавки **23b** приводило к значительному сглаживанию поверхности. Уже при концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л наблюдается уменьшение среднего размера узелков и увеличение плотности их упаковки. При повышении концентрации до $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л формируется однородная поверхность с минимальной шероховатостью, что свидетельствует о подавлении трехмерного роста кристаллитов и переходе к слоевому механизму роста. Добавки **26** и **32b** демонстрируют иной характер воздействия. При концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л обе способствуют формированию слабо выраженной узелковой структуры, которая усиливается с увеличением концентрации до 10^{-5} моль/л. Дальнейшее повышение концентрации до $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л приводит к полному исчезновению мелких зерен и формированию плотной упаковки. Для **26** также наблюдается появление редких вкраплений крупных глобул.

LgC, моль/л	23b	26	32b
—			
- 6,0			

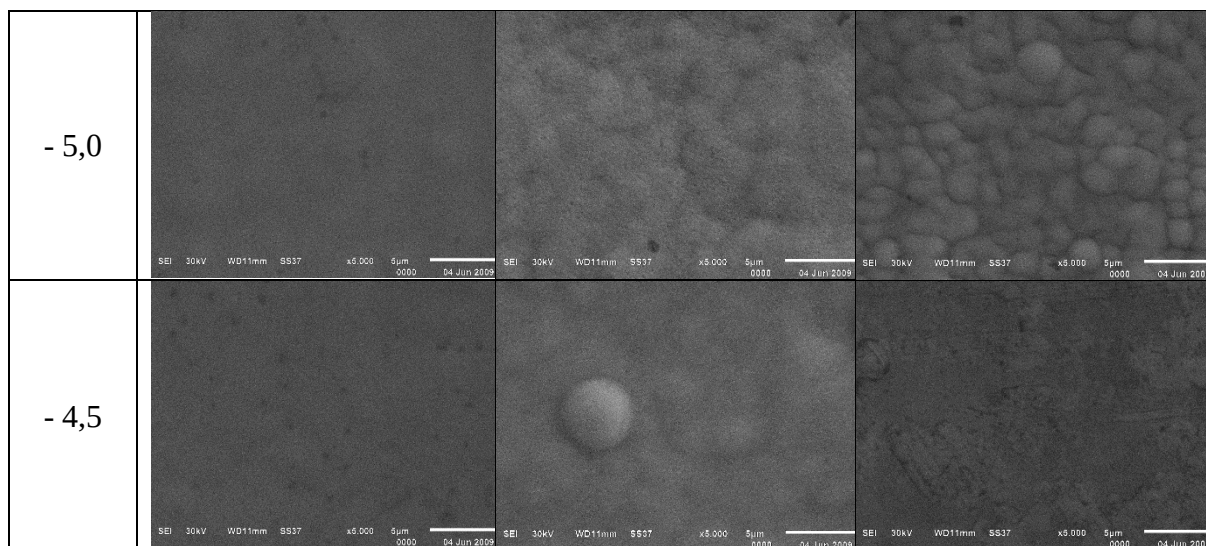


Рис. 23. Сравнительный анализ SEM микрофотографий поверхности Ni,P-покрытий, осажденных с использованием добавок **23b**, **26** и **32b** при увеличении x5000

Выявленные закономерности открывают возможности для целенаправленного регулирования морфологии и функциональных свойств покрытий Ni-P путем селективного подбора типа и концентрации модифицирующих добавок.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Основные физико-химические методы, использованные в работе

Индивидуальность исходных реагентов и синтезируемых веществ, а также анализ реакционных смесей отслеживали методом ТСХ на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) с использованием хлороформа, метанола, этилацетата, *n*-гексана или их смесей в качестве элюента. Хроматограммы проявляли с помощью УФ-облучения или обработкой парами йода. Температуры плавления соединений определяли на приборе «Stuart SMP30». Хромато-масс-спектрометрический анализ осуществлялся на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity, оборудованном УФ-детектором в сочетании с времяпролётным масс-спектрометром Agilent 6230 TOF LC/MS (метод ионизации – электроспрей, сканирование в положительной полярности, капиллярное напряжение 4 кВ, напряжение на фрагменторе 191 В, на скиммере 66 В). Колонка Poroshell 120 EC-S18 (4,6x50мм; 2,7 мкм), элюирование линейное градиентное –ACN (0,1% муравьиной кислоты) – H₂O (0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 0,4 мл/мин, температура колонки 40°C. Спектры ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР были зарегистрированы на спектрометрах «Bruker AM300» (300.13 и 75.47 МГц, соответственно), Agilent-400MR-vnmrs400 (400.16 and 100.63 МГц), Bruker AV400 (400.16 и 100.63 МГц, соответственно), Bruker DRX-500 (500.13 МГц) и Bruker AV600 (600.13 и 150.90 МГц, соответственно) при 20°C в DMSO-*d*₆ или CDCl₃ с Me₄Si в качестве внутреннего стандарта. Для синтетических целей были использованы коммерчески доступные растворители и реагенты (БЕКТОН, SigmaAldrich, Merck, Acros Organics).

Данные рентгеновской дифракции соединения **7d** были получены при температуре 100 К на четырехкружном дифрактометре Rigaku Synergy S, оснащённом двухкоординатным детектором HyPix6000HE (каппа-геометрия, беззатворный метод ω -сканирования), с использованием монохроматического Cu-K α -излучения. Данные об интенсивности были интегрированы и скорректированы с учетом поглощения и затухания с помощью программы CrysAlisPro [127]. На основе OLEX2 [128], структура была расщифрована с использованием программы

SHELXT [129] и уточнена с помощью SHELXL-2018 [130] методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом водорода NH-группы был найден с помощью разностного Фурье-синтеза и уточнен в изотропном приближении. Положения других атомов водорода были рассчитаны и уточнены в изотропном приближении в модели *наездника*. Данные о кристаллах и параметры уточнения структуры приведены в таблице 41. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2393399) [131].

Таблица 44. Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры соединения **7d**

Брутто-формула	C ₂₃ H ₂₀ ClFN ₄ OS
Молярная масса, г/моль	454.94
T, K	100
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁ /n
Z	4
a, Å	14.6644(2)
b, Å	9.44790(10)
c, Å	16.2028(2)
α , °	90
β , °	111.423(2)
γ , °	90
V, Å ³	2089.76(5)
D _{выч} (г/см ⁻³)	1.446
μ (см ⁻¹)	28.3
F(000)	944
2 θ _{max} , °	161.5
Число измеренных отражений	23975
Число независимых отражений	4567
Число наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$]	4381
Параметры	311
R1	0.0451
wR2	0.1171
GOF	1.066
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.466/-0.312

Исследование антикоагулянтной активности

Для исследования ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa синтезированными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных субстратов в присутствии тестируемых веществ. В случае фактора Ха

использовали специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA•2HCl), для фактора XIa – субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA•HCl). Скорость гидролиза субстрата оценивали по накоплению *p*-нитроанилина (*p*NA) с помощью планшетного ридера Eppendorf AF2200 на длине волны 405 нм.

В лунки 96-луночного планшета вносили буфер, содержащий 140 mM NaCl, 20 mM HEPES, 0.1% ПЭГ (6000), pH=8.0, добавляли фактор Ха или XIa (конечная концентрация 5 нМ), субстрат S2765 или S2366 (конечная концентрация – 200 μ M) соответственно, а также ингибиторы в концентрации 30 μ M, ДМСО не более 2%. С помощью микропланшетного ридера THERMOmax Microplate Reader была измерена кинетика образования *p*-нитроанилина (*p*NA) по поглощению конечным раствором света с длиной волны 405 нм. Начальная скорость расщепления субстрата была определена по начальному наклону кривой образования *p*NA. Процент ингибирования был рассчитан по формуле:

*% ингибирования = 100 * (1 – начальная скорость расщепления субстрата в присутствии ингибитора / начальная скорость расщепления субстрата в отсутствии ингибитора)*

Обработка результатов осуществлялась с помощью программ GraphPad Prism и OriginPro 8. Работа проводилась в ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (ЦТП ФХФ РАН).

Исследование противовирусной активности

Клеточная культура: культура клеток *Vero E6*, с посадочной концентрацией 150 тыс. кл/мл, 0.15 мл/лунку, суточный монослой в 96-луночных культуральных планшетах (Eppendorf) конфлюэнтностью не менее 90%, ростовая среда ДМЕМ (Биолот) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, (Биолот)). Поддерживающая среда – ИглаМЕМ (Биолот) с добавлением 1% эмбриональной телячьей сыворотки, антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, (Биолот)).

Вирус. Коронавирус SARS-CoV-2 штамм nCov/Victoria/1/2020, 5 пассаж в культуре клеток *Vero E6*. Штамм вируса был получен из Государственной

коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Рабочая доза вируса 100 ТЦД₅₀/лунку.

Схема внесения – «лечебно-профилактическая» (2 ч инкубации с препаратом, 1 ч адсорбции вируса, удаление инокулята, внесение препарата).

Жизнеспособность клеток оценивали методом МТТ (1 мг/мл).

МЕТОД А. На монослой культуры клеток наносили растворы соединений в концентрации 50 μ М в качестве поддерживающей среды, 2 ч инкубации при 37°C, затем удаляли внесенный раствор соединений и инокулировали вирус в дозе 100 ТЦД₅₀/лунка, 1 ч инкубации при 37°C с 5%-ным содержанием CO₂, удаляли инокулят с вирусом и вносили поддерживающую среду с 50 μ М соединения. Культуральные планшеты инкубировали при 37°C в среде с 5%-ным содержанием CO₂ в течение 3 суток, затем окрашивали МТТ (1 мг/мл). После добавления МТТ планшет инкубировали в течение 90 мин при 37°C. Супернатант полностью удаляли, а клетки фиксировали 4% формальдегидом в течение 30 мин. Кристаллы МТТ растворяли в 1 мл EtOH и с помощью многофункционального спектрофотометра xMark (Bio-Rad, USA) измеряли экстинкцию при 560 нм. Учет результатов проводили на планшетном анализаторе (ThermoScientificMultiskanFC). Исследование цитотоксичности соединений (при 50 μ М) проводили аналогичным образом, но без внесения в лунки вируса. В качестве положительного контроля использовали значения референсного препарата Ремдесивира в той же концентрации, полученные в аналогичных опытах.

Концентрацию, необходимую для подавления репликации вируса на 50% (IC₅₀), цитотоксическую концентрацию (ТС₅₀) определяли методом пробит-регрессионного анализа с использованием программного обеспечения Statgraphics plus 5.0 («Statistical Graphics Inc.»).

МЕТОД Б. На монослой культуры клеток наносили разведения соединений в диапазоне концентраций 10-1250 μ М в двух повторах (четыре последовательные пятикратных разведений), затем вносили поддерживающую среду без вируса (для определения цитотоксичности соединений) или жидкость, содержащую вирус в

дозе 100 ТЦД₅₀ (для определения вирус-ингибирующей активности соединений). Культуральные планшеты инкубировали при 37°C в течение 3 суток, затем окрашивали МТТ (1 мг/мл). Отбор перспективных соединений для дальнейшего изучения проводили при сохранности монослоя не менее 50% по сравнению с контролем на основании визуальной оценки результатов и показателя оптической плотности (ОП). Противовирусную активность рассчитывали для эффективной концентрации каждого соединения и выражали как процент, на который ОП инфицированных клеток (ОП_и), обработанных препаратом, отличается от среднего ОП неинфицированных клеток (ОП_н) при той же концентрации препарата:

$$\% \text{ противовирусной активности} = 100 * (ОП_{\text{обработанных препаратом}} - ОП_{\text{необработанных препаратом}}) / (ОП_{\text{обработанных препаратом}} - ОП_{\text{необработанных препаратом}}).$$

Для некоторых соединений было изучено влияние максимально переносимой концентрации (МПК) на репродукцию вируса. Для этого через 3 суток после инфицирования отбирали аликвоты из лунок планшетов и титровали. Титрование проводили на монослой культуры клеток Vero E6. Через 1 час экспозиции монослой трехкратно промывали культуральной средой ИглаМЕМ с добавлением антибиотиков, затем добавляли поддерживающую среду. Культуральные планшеты инкубировали в течение 4 суток, затем окрашивали раствором генцианвиолета. Оценку противовирусной активности соединений в отношении коронавируса SARS-CoV-2 проводили по степени ингибирования редукции вируса. Для расчета вирусной редукции использовали формулу: $R = (\lg_{10} A_0) - (\lg_{10} A_n)$, где A_0 – титр вируса/0,1мл в образце культуральной жидкости после инфицирования культуры клеток необработанных соединением, A_n – титр вируса/0,1мл в образце культуральной жидкости после инфицирования культуры клеток обработанных соединением. Работа проводилась в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Исследование органических добавок в химическом осаждении покрытий Ni-P

Для оценки влияния органических добавок на скорость осаждения покрытий, стабильность раствора, а также их влияние на состав и морфологию Ni,P-покрытий был использован базовый раствор следующего состава: $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – 20 г/л, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ – 15 г/л, $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – 10 г/л, $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – 25 г/л, органическая добавка – $3.16 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л., дистиллированная вода – до 1 л.

Температуру раствора для нанесения покрытия поддерживали на уровне $80 \pm 1^\circ\text{C}$ на протяжении всего эксперимента с использованием водяной бани (LOIP LB-140), pH раствора регулировали на уровне 5.50 добавлением гидроксида натрия (иономер лабораторный И-160МИ). Осаждение покрытия проводили в термостойком стакане емкостью 100 мл, который погружали в водяную баню. В стакан добавляли 75 мл раствора для химического нанесения покрытия. Когда температура достигала заданного значения, предварительно обработанную подложку из медной фольги погружали в раствор. Химическое никелирование индуцировали каталитически на поверхности меди путем прикосновения к подложке стальным стержнем. Через 30 мин образец вынимали, промывали дистиллированной водой, сушили в атмосфере аргона при температуре $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 3-5 минут и взвешивали на аналитических весах.

Скорость осаждения Ni,P-покрытия ($V_{\text{п}}$, мкм/ч) определяли гравиметрическим методом и рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{m_2 - m_1}{7.85 \cdot 10^{-3} \cdot t \cdot S} \quad (1)$$

где m_1 - масса образца до осаждения, г; m_2 - масса образца после осаждения, г; t - время никелирования, ч; S - площадь покрываемой поверхности, дм^2 ; $7.85 \cdot 10^{-3} \text{ г/дм}^2\text{ч} = 1 \text{ мкм/ч}$.

Испытания стабильности раствора для химического никелирования в присутствии органических добавок проводились при температуре $80 \pm 1^\circ\text{C}$. К 25 мл тестируемого раствора при непрерывном перемешивании добавляли катализатор в виде водного раствора PdCl_2 . Количество катализатора подбиралось таким образом, чтобы время разложения раствора составляло 15-20 секунд, после чего раствор становился непрозрачным с темно-зеленой окраской. С целью минимизировать разбавление раствора добавляемый объем соли палладия не

превышал 300 мкл. Для этого использовались растворы с различными концентрациями PdCl_2 : 0.25, 1.00, 4.00 и 8.00 г/л.

Работа была проведена в Лаборатории органических добавок для процессов химического и электрохимического осаждения металлов и сплавов, применяемых в электронной промышленности, ФГБОУ ВО «ВГУ». Микрофотографии поверхности исследуемых никель-фосфорных покрытий были получены на растровом электронном микроскопе JSM-6510LV JEOL в ЦКП НО ВГУ.

4,4,6-Триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (3*a-e*, 4*a-k*) получали согласно описанной методике [21].

8-*Hal*-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (4*l-q*) были получены по аналогии с методикой, описанной в [25, 34, 35]. 0.02 Моль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4a,g,i** растворяли в 20 мл ДМФА и при перемешивании постепенно добавляли 0.021 моль NBS или NCS. Реакцию проводили при комнатной температуре до полного исчерпания исходного ПХД **4**, контроль методом ТСХ (элюент: гексан/этилацетат 4:1). По завершении реакции полученную смесь суспендировали в воде. Выпадающий осадок целевого вещества **4l-q** отфильтровывали и при необходимости перекристаллизовывали из пропан-2-ола.

2-(4,4,6-Триметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2*H*)-илиден)гидразин-1-карбатиоамиды (5*a-d*, 6*a-p*, 32*a-e*) (общая методика) Смесь 5 ммоль ПХД **3,4**, или **23** и 7.5 ммоль тиосемикарбазида кипятили в 20 мл метанола в течение 5 минут до полного растворения исходных реагентов, в полученный раствор добавляли 1-2 мл HCl . Выпадающий осадок отфильтровывали, промывали метанолом, затем горячей водой и высушивали.

1-(2-(4-Арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-оны (7*a-o*, 33*a-e*). Растворяли смесь тиосемикарбазона **6** или **32** (1 ммоль) и соответствующего α -бромацетофенона (1.1 ммоль) в системе метанол/ДМФА (*v/v* 5:1). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1-2 часов до полного исчерпания исходного **6** или **33** (контроль методом ТСХ: элюент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1) и образования осадка,

который затем отфильтровывали, промывали 3 мл метанола и 10 мл воды, затем высушивали. При необходимости перекристаллизацию проводили в ДМФА.

Метил 2-(2-(2-(4,4,6-триметил-2-оксо-(5,6-дигидро)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2H)-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)ацетаты (8a-d, 9a-o, 34a-d) (*общая методика*). К суспензии тиосемикарбазона **5**, **6** или **32** (1 ммоль) в 12 мл метанола добавляли ДМАД (1.1 ммоль) и 3 мл AcOH и кипятили полученную смесь в течение 0.5–4 часа. По завершении реакции (контроль методом ТСХ: элюент CHCl₃/MeOH 10:1) полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, образующийся осадок отфильтровывали, высушивали, при необходимости перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH/AcOH (v/v 2:1).

1-Гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)этил)-8-этокси-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (10a). Смесь 1.1 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диола **5d** и 1.15 ммоль 3-ацетилкумарина в 10 мл метанола кипятили до растворения исходных соединений, добавляли 2-3 капли Et₃N и оставляли перемешиваться при комнатной температуре до выпадения в осадок образующегося продукта **10a**. Полученный осадок отфильтровывали и промывали MeOH.

4,4,6-Триметил-1-(2-оксо-2-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)этилиден)-(5,6-дигидро)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-оны (11a-g, 12a-t) (*общая методика*). Синтез соединения **11a-g** и **12a-t** проводили в две стадии. На первой стадии смесь 1.1 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диола **5d** и 1.15 ммоль 3-ацетилкумарина в 10 мл метанола кипятили до растворения исходных соединений, добавляли 2-3 капли Et₃N и оставляли перемешиваться при комнатной температуре до выпадения в осадок образующегося промежуточного продукта альдольного присоединения, который отфильтровывали и вводили во вторую стадию реакции без дополнительной очистки. Для этого последний растворяли в 10 мл AcOH, добавляли 5-6 капель HCl и оставляли перемешиваться при 60-70°C на 2-4 часа. Выпадающее в осадок целевое вещество **11a-g**, **12a-t** отфильтровывали и при необходимости перекристаллизовывали из AcOH.

4,4,6-Триметил-1-(2-(4-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоэтилиден)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-оны (13a-l) (*общая методика*). 1.1 Ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4** и 1.11 ммоль соответствующего ацетилпиримидина растворяли в MeOH при кипячении в течение 5 минут, затем добавляли каталитическое количество Et₃N и перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходных **4** (контроль методом ТСХ: элюент CHCl₃/MeOH 9:1). Из полученной смеси удаляли растворитель при помощи ротационного испарителя, в колбу добавляли AcOH в качестве растворителя и 4-5 капель HCl для проведения стадии дегидратации, полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 4-5 часов. Выпадающие в осадок продукты отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата или выделяли и очищали при помощи препаративной колоночной хроматографии (элюент хлороформ–метанол, 10:1).

(E)-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-оны (14a-e) получены по методике [50].

4,4,6-Триметил-1-(5-метил-2-фенил-1H-пиррол-3-ил)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (15a-d, 16a-d, 17a-c) (*общая методика*). Трехкомпонентное взаимодействие 1.0 ммоль **14a-d** с 1.1 ммоль 1-пиперазинилбутан-1,3-диона или *N*-R-3-оксобутанамида и 3.0 ммоль ацетата аммония проводили при кипячении в течение 3-5 часов в 15 мл метанола с добавлением 1 мл Et₃N. Контроль завершения реакции осуществляли с помощью ТСХ (элюент хлороформ–метанол, 10:1). По мере протекания реакции или при остывании реакционной массы наблюдалось выпадения целевого вещества в виде белого хлопьевидного осадка, который отфильтровывали и высушивали. При необходимости проводили перекристаллизацию из MeOH.

***N*-R²-2-метил-5-фенил-1-((*gem*)арилметил)-4-(4,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-ил)-1H-пиррол-3-карбоксамида 18b-g** (*общая методика*). Трехкомпонентное взаимодействие 1.0 ммоль **14a,c,d** с 1.1 ммоль *N*-R-3-оксобутанамида и 1.3 ммоль соответствующего амина проводили при кипячении в течение 4-6 часов в 15 мл метанола с добавлением 1 мл AcOH.

Контроль завершения реакции осуществляли по обесцвечиванию раствора, выпадению белого осадка, а также с помощью ТСХ. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали, при необходимости перекристаллизовывали из смеси MeOH/CH₃Cl (4:1).

1-(1,3-Диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-оны (20a-d). К 1,5 ммоль 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **14a,c-e** добавляли 15-20 ммоль 1,3-диметилмочевины и 0,5 ммоль PTSA. Растворяли полученную смесь в 20 мл ацетонитрила и кипятили реакционную массу с обратным холодильником 7-9 часов до обесцвечивания раствора и полного израсходования реагента **14**. По завершении реакции растворитель полностью отгоняли при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде, чтобы удалить избыток непрореагировавшей 1,3-диметилмочевины. Образующийся осадок продукта очищали перекристаллизацией из смеси гексан/этилацетат (4:1), получая белое порошкообразное вещество.

4,4,6-Триметил-1,2-диоксо-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонилхлорид (21) и 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонилхлорид (22). К 7 ммоль ПХД **4a** осторожно приливали 8 мл хлорсульфоновой кислоты, предварительно установив колбу в ледяную баню. После добавления всего объема HSO₃Cl, реакционную массу нагревали до 80°C и перемешивали в течение 10-15 минут. Полноту прохождения реакции определяли методом ТСХ (элюент гексан/этилацетат 4:1). По окончании реакции реакционную смесь выливали в лед, после чего отфильтровывали и высушивали полученный осадок, содержащий смесь **21** и **22**. При необходимости полученную смесь разделяли при помощи колоночной хроматографии, элюент – хлороформ.

4,4,6-Триметил-8-((4-этилпиперазин-1-ил)сульфонил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион (23a). 0.3 г смеси исходных сульфохлоридов **21** и **22** растворяли в 7 мл осушенного ТГФ. К полученной смеси добавляли раствор 0.11 г этилпиперазина и 1 мл Et₃N в 3 мл осушенного ТГФ.

Перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 5 минут, наблюдая выпадения осадка гидрохлорида триэтиламина, который по завершении реакции (контроль методом ТСХ: элюент – хлороформ) отфильтровывали. Из полученного раствора удаляли растворитель при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 10 мл водного раствора уксусной кислоты в соотношении 1:1 для проведения стадии гидролиза. Смесь кипятили в течение 4-5 дней, прохождение реакции отслеживали методом ТСХ (элюент – хлороформ). В остывшую смесь постепенно добавляли 5 г NaHCO_3 . Затем продукт экстрагировали этилацетатом, промывали водой и сушили над MgSO_4 . Целевое соединение **23a** далее кристаллизовали из диэтилового эфира и отфильтровывали.

8-(Амин-1-илсульфонил)-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (23b-h), 8-(амин-1-илсульфонил)-4,4,6-триметил-1,1-дихлор-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (24a-h) и N-R-4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамиды (25a-d) (*общая методика*). К раствору 1 ммоль исходного сульфохлорида **21** или **22** в 7 мл осушенного ТГФ добавляли раствор 1.1 ммоль амина и 1 мл триэтиламина в 3 мл ТГФ. После перемешивания реакционной массы при комнатной температуре в течение 2-10 минут наблюдали образование осадка гидрохлорида триэтиламина, который далее отфильтровывали. Из полученного раствора удаляли растворитель при пониженном давлении, кристаллизовали осадок из диэтилового эфира и отфильтровывали.

4,4,6-Триметил-1,2-диоксо-N-(тиазолидин-2-илиден)-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамид (26) и 4,4,6-триметил-1,2-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамид (27) (*общая методика*). Для получения соединений **26** и **27** исходные вещества **25a** и **28**, соответственно, подвергались кислотному гидролизу при кипячении в смеси 5 мл AcOH и 5 мл H_2O на протяжении 4-6 дней. По завершении реакции осадок целевого соединения **27** отфильтровывали, а в остывшую реакционную смесь, содержащую соединения **26** постепенно добавляли 5 г NaHCO_3 , продукт

экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили над MgSO_4 , далее кристаллизовали из диэтилового эфира и отфильтровывали.

4,4,6-Триметил-1,2-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамид (27), 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамид (28) и 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразид (29) (общая методика). К раствору 0.3 г сульфохлорида **21** или **22** в 8 мл дихлорметана приливали 1.5 мл водного аммиака или 0.5 мл гидразингидрата и активно перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2-40 минут. По достижении полной конверсии (ТСХ: элюент – хлороформ) в случае **27** образующийся осадок отфильтровывали, в случае **28** и **29** продукт экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили над MgSO_4 , кристаллизовали из петролейного эфира (40/70) и отфильтровывали.

1,1-Дихлор-4,4,6-триметил-2-оксо-*N'*-(арилметилен)-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразиды (30а-г) и 1,1-дихлор-4,4,6-триметил-2-оксо-*N'*-(1-(арилэтилиден)-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразиды (31а-с) (общая методика). Смесь 1 ммоль сульфоногидразида **30** и 1.15 ммоль соответствующего карбонильного соединения кипятили в 10 мл MeOH с добавлением 1 мл AcOH в течение 0.5 – 2 часов. Образующийся осадок, выпадающий по мере прохождения реакции или при охлаждении смеси, отфильтровывали, промывали *i*-PrOH и высушивали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что разработка методов направленного синтеза новых гибридных молекул, в которых фрагмент пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она линейно или через дополнительный линкер сочетается с известными гетероциклическими фармакофорными фрагментами, является перспективным направлением для получения веществ, способных проявлять разнообразную заданную биологическую активность.

По результатам работы можно сделать следующие **выводы**:

1. Найдено, что реакция циклоконденсации тиосемикарбазонов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с α -бromoацетофенонами или ДМАД приводит к формированию тиазольного цикла, связанного с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она через гидразиновый линкер. Пространственное строение продуктов доказано с помощью рентгеноструктурного анализа.

2. Изучена реакционная способность пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в реакциях с рядом *C*-нуклеофилов. Показано, что реакция протекает исключительно по β -карбонильной группе в основных условиях через промежуточное образование третичного спирта, дегидратация которого в кислотных условиях приводит к новым оксоэтилиденовым производным пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, которые по данным эксперимента NOESY представляют собой *E*-изомеры.

3. Показано, что в ходе трехкомпонентных взаимодействий оксоэтилиденовых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с amino- и 1,3-дикарбонильной составляющей происходит конструирование пиррольного цикла, линейно связанного с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она. Предложена вероятная схема образования продуктов при использовании основного катализа, показано, что превращение протекает через первичное взаимодействие amino- и 1,3-дикарбонильной компонент.

4. Установлено, что образования имидазольного цикла, линейно связанного с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она, можно достичь в реакциях 1-(оксоэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1,3-*N,N*-бинуклеофилами,

проводимых при кипячении в ацетонитриле с использованием паратолуолсульфокислоты.

5. Определена хемоселективность реакции сульфохлорирования пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой. Показано, что на основе синтезированных сульфонил хлоридов в реакциях с различными аминоксодержащими агентами возможно получение различных сульфонамидных и сульфоногидразидных производных, представляющих интерес в качестве потенциальных физиологически активных веществ.

6. Выявлена способность ряда соединений ингибировать факторы свертывания крови Ха и XIa. Определены соединения, способные подавлять коронавирус SARS-CoV-2. Представлены новые гибридные структуры, обладающие дуальной биологической активностью. Установлено влияние ряда синтезированных соединений на стабильность используемых растворов химического никелирования, а также на скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Перспективы дальнейшей разработки темы могут быть связаны с поиском новых областей применения синтезированных соединений, в том числе в качестве биологически активных молекул, а также с использованием разработанных методик для получения новых гибридных молекул, содержащих пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновый каркас, и изучением их практически значимых свойств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cyclopiamines C and D: epoxide spiroindolinone alkaloids from penicillium sp. CML 3020 / Z.-H. Zheng, D.-L. Li, J. Bai [et al.] // J. Nat. Prod. – 2018. – Vol. 81. – P. 785–790
2. Jin Z. Amaryllidaceae and Sceletium alkaloids / Z. Jin // Nat. Prod. Rep. – 2007. – Vol. 24. – №. 4. – P. 886-905
3. Fine-tuning the selectivity of aldosterone synthase inhibitors: structure–activity and structure–selectivity insights from studies of heteroaryl substituted 1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one derivatives / S. Lucas, M. Negri, R. Heim [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54, No. 7. – P. 2307-2319
4. Synthesis and biological evaluation of fused tricyclic heterocycle piperazine (piperidine) derivatives as potential multireceptor atypical antipsychotics / X. Cao, Y. Zhang, Y. Chen [et al.] // J. Med. Chem. – 2018. – Vol. 61, No. 22. – P. 10017-10039
5. Banjare S. K. Cobalt-catalyzed one-step access to pyroquilon and C-7 alkenylation of indoline with activated alkenes using weakly coordinating functional groups / S. K. Banjare, P. Biswal, P. C. Ravikumar // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85, No. 8. – P. 5330-5341
6. Tsuji K. Synthesis and antibacterial activities of optically active substituted 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acids / K. Tsuji, H. Tsubouchi, H. Ishikawa // Chem. Pharm. Bull. – 1995. – Vol. 43, No. 10. – P. 1678-1682.
7. 4-Гидроксихинолоны-2. 197*. Поиск новых диуретиков в ряду галогензамещённых анилидов 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-5-карбоновой кислоты / И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, А. Л. Шемчук [и др.] // Хим. гетероцикл. соед. – 2011. – Т. 47, № 7. – С. 1009-1017.
8. Discovery of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines as potential inhibitors of *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains / S. Huddar, C. M. Park, H. J. Kim [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020. – Vol. 30, No. 9. – P. 127071
9. 4-Гидроксихинолоны-2. 194*. Алкиламида 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты. Синтез, строение

и биологические свойства / И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, К. В. Андреева, О. В. Горохова // Хим. гетероцикл. соед. – 2010. – Т. 46, № 12. – С. 1806-1815

10. Discovery and optimization of DNA gyrase and topoisomerase IV inhibitors with potent activity against fluoroquinolone-resistant gram-positive bacteria / G. Lapointe, C. K. Skepper, L. M. Holder [et al.] // J. Med. Chem. – 2021. – Vol. 64, No. 9. – P. 6329-6357

11. Synthesis and anti-leukaemic activity of pyrrolo[3,2,1-hi]indole-1,2-diones, pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones and other polycyclic isatin derivatives / L. Matesic, J. M. Locke, K. L. Vine [et al.] // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68, No. 34. – P. 6810-6819.

12. Torres J. C. Application of a catalytic palladium biaryl synthesis reaction, via C-H functionalization, to the total synthesis of Amaryllidaceae alkaloids / J. C. Torres, A. C. Pinto, S. J. Garden // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60, No. 44. – P. 9889-9900.

13. Intramolecular direct dehydrohalide coupling promoted by KO^tBu: total synthesis of amaryllidaceae alkaloids anhydrolycorinone and oxoasosanine / De S. Ghosh, S. Bhunia, S. Sheikh [et al.] // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14, No. 17. – P. 4466-4469

14. A Visible-light-induced α -aminoalkyl-radical-mediated halogen-atom transfer process: modular synthesis of phenanthridinone alkaloids / K. Mondal, S. Mallik, S. Sardana, M. Baidya // Org. Lett. – 2023. – Vol. 25, No. 10. – P. 1689-1694

15. Synthesis, crystal structure, cytotoxicity and evaluation of the 6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carbaldehydes for inhibitory effect against protein kinases (VEGFR-2 and EGFR) and cyclooxygenase-2 (COX-2) activities / M. J. Mphahlele, M. M. Maluleka, S. T. Lerooibaaki, Y. S. Choong // J. Mol. Struct. – 2020. – Vol. 1222. – P. 128907.

16. Transition metal mediated construction of pyrrole ring on 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one: synthesis and pharmacological evaluation of novel tricyclic heteroarenes / M. Layek, A. D. Rao, M. Alvala [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2011. – Vol. 9, No. 4. – P. 1004-1007

17. 1,3-Dioxane-linked novel bacterial topoisomerase inhibitors: expanding structural diversity and the antibacterial spectrum / Y. Lu, C. A. Mann, S. Nolan [et al.] // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2022. – Vol. 13, No. 6. – P. 955-963
18. Novel tricyclics (e.g., GSK945237) as potent inhibitors of bacterial type IIA topoisomerases / T. J. Miles, A. J. Hennessy, B. Bax [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, No. 10. – P. 2464-2469
19. Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline derivatives, a 5-HT_{2c} receptor agonist with selectivity over the 5-HT_{2a} receptor: potential therapeutic applications for epilepsy and obesity / M. Isaac, A. Slassi, A. O'Brien [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10, No. 9. – P. 919-921
20. Ultrasound mediated synthesis of 6-substituted 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline derivatives and their pharmacological evaluation / M. S. Rao, M. Haritha, N. Chandrasekhar [et al.] // *Arabian J. Chem.* – 2019. – Vol. 12, No. 8. – P. 2697-2703
21. Лещева Е. В. Синтез 4,4,6-триметил-8-*R*-4H-пирроло(3,2,1-*ij*)хинолин-1,2-дионов // *Журн. орг. фарм. хімії.* – 2014. – № 2. – P. 15-20
22. Новые гетероциклические системы на основе замещенных 3,4-дигидро-1H-спиро[хинолин-2,1'-циклоалканов] / С. М. Медведева, М. Ю. Крысин, Ф. И. Зубков [и др.] // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2014. – № 9. – С. 1388-1399
23. Medvedeva S. M. Synthesis of 4,5-dihydro-1H-[1,2]dithiolo[3,4-*c*]quinoline-1-thione derivatives and their application as protein kinase inhibitors / S. M. Medvedeva, K. S. Shikhaliev // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, No. 13. – P. 4033
24. Appendix A. Dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies / V. Kartsev, K. S. Shikhaliev, A. Geronikaki [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 175. – P. 201-214.
25. New hybrid tetrahydropyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones as new inhibitors of factor Xa and factor XIa: design, synthesis, and in silico and experimental evaluation / N. P. Novichikhina, A. S. Shestakov, S. M. Medvedeva [et al.] // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, No. 9. – P. 3851

26. Design, synthesis and structure-activity relationship optimization of lycorine derivatives for HCV inhibition / D. Chen, J. Cai, J. Cheng [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 14972

27. In search of a cytostatic agent derived from the alkaloid lycorine: Synthesis and growth inhibitory properties of lycorine derivatives / N. M. Evdokimov, D. Lamoral-Theys, V. Mathieu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19, No. 23. – P. 7252-7261

28. Bismuth(III)-catalyzed regioselective alkylation of tetrahydroquinolines and indolines towards the synthesis of bioactive core-biaryl oxindoles and CYP19 inhibitors / N. Prusty, L. K. Kinthada, R. Meena [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19, No. 4. – P. 891-905

29. Yin L. Tetrahydropyrroloquinolinone type dual inhibitors of aromatase/aldosterone synthase as a novel strategy for breast cancer patients with elevated cardiovascular risks / L. Yin, Q. Hu, R. W. Hartmann // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56, No. 2. – P. 460-470

30. Synthesis and biological evaluation of fused tricyclic heterocycle piperazine (piperidine) derivatives as potential multireceptor atypical antipsychotics / X. Cao, Y. Zhang, Y. Chen [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61, No. 22. – P. 10017-10039

31. Novel acetylcholinesterase inhibitor as increasing agent on rhythmic bladder contractions: SAR of 8-{3-[1-(3-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]propanoyl}-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (TAK-802) and related compounds / Y. Ishichi, M. Sasaki, M. Setoh [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13, No. 6. – P. 1901-1911

32. Effects of TAK-802, a novel acetylcholinesterase inhibitor, on distension-induced rhythmic bladder contractions in rats and guinea pigs / H. Nagabukuro, S. Okanishi, S. Imai [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 485, No. 1-3. – P. 299-305.

33. Disposition of the new potent acetylcholinesterase inhibitor 8-[3-[1-[(3-fluorophenyl)methyl]-4-piperidinyl]-1-oxopropyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-

ij]quinolin-4-one (ТАК-802) in rats, dogs and monkeys / M. Kakehi, Y. Tagawa, T. Kondo, S. Asahi // *Drug Res.* – 2013. – Vol. 63, No. 6. – P. 293-299.

34. Kohno Y. Cyclic anthranilic acid carboxylic acid derivatives and medical therapeutic use thereof : pat. 5112836. USA / Y. Kohno and E. Kojima. – 1992.

35. Kojima E. Therapeutic agents of metabolic bone disease : pat. 5124325 USA / E. Kojima and K. Saito. – 1992

36. Синтез 4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов, содержащих фрагмент пиперазина, и исследование их ингибирующих свойств по отношению к протеинкиназам / Н. П. Новичихина, А. С. Шестаков, А. Ю. Потапов [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2020. – № 4. – С. 787-792

37. Новичихина Н. П. Синтез и свойства новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов : дисс. канд. хим. наук / Н. П. Новичихина ; Воронежский государственный университет – Воронеж, 2021. – 173 с.

38. Synthesis, docking, and in vitro anticoagulant activity assay of hybrid derivatives of pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-one as new inhibitors of factor Xa and factor XIa / N. Novichikhina, I. Ilin, A. Tashchilova [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No. 8. – P. 1889

39. Metal-free based domino approach to pyrano-fused-pyrido[3,2,1-jk]carbazolones: antibacterial and molecular docking studies / M. Ahuja, D. Majee, P. Sharma [et al.] // *ChemistrySelect.* – 2019. – Vol. 4, No. 31. – P. 9096-9101

40. 4-Hydroxy-2-quinolones. 138*. Synthesis and study of structure-biological activity relationships in a series of 1-hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid anilides / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. L. Bereznyakova, O. I. Naboka // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2007. – Vol. 43. – P. 1532-1539

41. 4-Гидроксихинолоны-2. 126*. Гидразид 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты и его производные / И. В. Украинец, А. А. Ткач, Е. В. Моспанова, Е. Н. Свечникова [и др.] // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2007. – № 8. – С. 1196-1203

42. Ukrainets I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 121*. Synthesis and biological properties of 1-hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid alkylamides / I. V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, E. V. Mospanova // Chem. Heterocycl. Compd. – 2007. – Vol. 43. – P. 856-862

43. The study of the structure-diuretic activity relationship in a series of new N-(arylalkyl)-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxamides / I. V. Ukrainets, M. Y. Golik, L. V. Sidorenko [et al.] // Sci. Pharm. – 2018. – Vol. 86, No. 3. – P. 31

44. Ukrainets I. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 122*. 1-Hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid hetarylamides as potential antitubercular agents / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, L. V. Sidorenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2007. – Vol. 43. – P. 863-870

45. 4-Hydroxy-2-quinolones. 201*. Synthesis, structure, and diuretic activity of hydroxy- and alkoxy-anilides of 6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acid / I. V. Ukrainets, N. Y. Golik, A. L. Shemchuk, V. N. Kravchenko [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – Vol. 47. – P. 1122-1127

46. Синтез и антикоагулянтная активность новых функционально замещенных 4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов / Н. П. Новичихина, З. Э. Ашрафова, И. В. Леденева [и др.] // Журн. орг. химии. – 2022. – Т. 58, № 9. – С. 965-974

47. Synthesis, docking, and anticoagulant activity of new factor-Xa inhibitors in a series of pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones / S. M. Medvedeva, A. Y. Potapov, I. V. Gribkova [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2018. – Vol. 51. – P. 975-979

48. Novel bacterial topoisomerase inhibitors: unique targeting activities of amide enzyme-binding motifs for tricyclic analogs / C. A. Mann, J. J. Carvajal Moreno, Y. Lu [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2023. – Vol. 67, No. 10. – P. e00482-23

49. Mishra S. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals / S. Mishra, P. Singh // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 124. – P. 500-536

50. Синтез и антикоагулянтная активность новых этилиденовых и спиропроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов / Н.П. Новичихина, А.А. Скопцова, А.С. Шестаков [и др.] // Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56, № 9. – С. 1376-1384

51. Синтез новых производных 1-гидрокси-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1Н)-она / Н.П. Новичихина, А.С. Шестаков, А.А. Скопцова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2021. – Т. 57, № 10. – С. 1393-1402

52. Новые функциональные производные 4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон / Е. В. Лещева, Х. С. Шихалиев, Г. В. Шаталов, Г. И. Ермолова // Хим. Хим. технология. – 2003. – Т. 46, № 5. – С. 105-108.

53. Синтез и свойства новых гибридных молекул, содержащих фрагменты 4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она и тиазола / Н. П. Новичихина, З. Э. Ашрафова, Н. В. Столповская [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2022. – Т. 71, № 9. – С. 1969-1975

54. Новые гибридные соединения, содержащие фрагменты пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она и кумарина: синтез и оценка антикоагулянтных свойств / А. А. Скопцова, Н. П. Новичихина, Е. А. Кошелева [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. – Т. 72, № 12. – С. 2898–2907

55. Synthesis and study of new anticoagulant candidates based on 6-aryl-5,6-dihydro-4Н-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones / А. А. Skoptsova, N. P. Novichikhina, E. A. Kosheleva [et al.] // Russ. J. Gen. Chem. – 2023. – Vol. 93, Suppl. 1. – P. S115-S123

56. Novel 2-indolinone thiazole hybrids as sunitinib analogues: Design, synthesis, and potent VEGFR-2 inhibition with potential anti-renal cancer activity / K. Mahmoud, T. A. Farghaly, H. G. Abdulwahab [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 208. – P. 112752

57. (3Z)-3-(2-[4-(Aryl)-1,3-thiazol-2-yl]hydrazin-1-ylidene)-2,3-dihydro-1H-indol-2-one derivatives as dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase / R. Meleddu, S. Distinto, A. Corona [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 93. – P. 452-460

58. SiO₂-supported HClO₄ catalyzed synthesis of (Z)-thiazolylhydrazonoindolin-2-ones and their electrochemical properties / S. Shaik, R. M. R. Sirigireddy, K. Godugu [et al.] // *Chemosphere*. – 2022. – Vol. 309. – P. 136667
59. Efficient "on water" green route heterocyclization of thiosemicarbazones with DMAD / R. Singla, D. Gautam, P. Gautam, R. P. Chaudhary // *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* – 2016. – Vol. 191, No. 5. – P. 740-745
60. Носова, Э. В. Биологически активные вещества гетероциклической природы : учеб. Пособие / Э. В. Носова. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2019. – 144 с.
61. Contemporary developments in the discovery of selective factor Xa inhibitors: A review / N. R. Patel, D. V. Patel, P. R. Murumkar, M. R. Yadav // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 121. – P. 671-698
62. Comprehensive Medicinal Chemistry III : в 7 т. / M. L. Quan, P. W. Glunz, J. M. Smallheer. – Vol. 7 : Advances in Anticoagulants. – Oxford, 2017. – P. 600-627
63. Влияние строения α-галоидкетонров и тиоамидов на синтез тиазолов и тиазоло[5,4-b]индолов по реакции Ганча. Дегидратация 4-ацетил-2-метил-3а,8b-дигидро-8b-гидрокси-2H-тиазоло[5,4-b]индола в условиях основного катализа / А. Ю. Лепешкин, К. Ф. Турчин, А. Л. Седов, В. С. Вележева // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2007. – № 7. – С. 1388-1393
64. Synthesis, molecular modeling studies and evaluation of antifungal activity of a novel series of thiazole derivatives / C. I. Lino, I. G. de Souza, B. M. Borelli [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 151. – P. 248-260
65. Bharti S. K. Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzylidene-2-(4-phenylthiazol-2-yl)hydrazines as potential anti-inflammatory agents / S. K. Bharti, S. K. Singh // *Med. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 23. – P. 1004-1015
66. Synthesis, molecular docking, ctDNA interaction, DFT calculation and evaluation of antiproliferative and anti-Toxoplasma gondii activities of 2,4-diaminotriazine-thiazole derivatives / K. Z. Łączkowski, J. Anusiak, M. Świtalska [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2018. – Vol. 27. – P. 1131-1148

67. Hydrazinyl arylthiazole based pyridine scaffolds: Synthesis, structural characterization, in vitro α -glucosidase inhibitory activity, and in silico studies / F. Ali, K. M. Khan, U. Salar [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 138. – P. 255-272

68. Diastereoselective synthesis of new thiazolyl-indazole derivatives from R-carvone: a combined experimental and theoretical study / A. N'Ait Ousidi, M. Y. Ait Itto, A. Auhmani [et al.] // *Tetrahedron*. – 2021. – Vol. 78. – P. 131830

69. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-Trypanosoma cruzi agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation / M. V. de Oliveira Cardoso, L. R. P. de Siqueira, E. B. da Silva [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 86. – P. 48-59

70. Suwunwong T. Synthesis, fluorescence, TGA and crystal structure of thiazolyl-pyrazolines derived from chalcones / T. Suwunwong, S. Chantrapromma, H. K. Fun // *Opt. Spectrosc.* – 2015. – Vol. 118. – P. 563-573

71. Design, synthesis, and in vitro and in silico study of new hybrid 1-(2-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazineylidene)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones as factor Xa and factor XIa inhibitors / A. A. Skoptsova, A. Geronikaki, A. Petrou [et al.] // *Molecules*. – 2025. – Vol. 30, No. 17. – P. 3544

72. In vivo screening and toxicity studies of indolinone incorporated thiosemicarbazone, thiazole and piperidinosulfonyl moieties as anticonvulsant agents / E. A. Fayed, A. Ragab, R. R. E. Eldin [et al.] // *Bioorg. Chem.* – 2021. – Vol. 116. – P. 105300

73. Asghari S. Synthesis, characterization, and evaluation of antioxidant and antibacterial activities of novel indole-hydrazono thiazolidinones / S. Asghari, M. Pourshab, M. Mohseni // *Monatsh. Chem.* – 2018. – Vol. 149. – P. 2327-2336

74. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazolo-oxothiazolidine derivatives as antiproliferative agents against human lung cancer cell line A549 / S. Yakaiah, P. S. V. Kumar, P. B. Rani [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 28. – P. 630-636

75. A facile one pot multi component synthesis of alkyl 4-oxo-coumarinyl ethylidene hydrazono-thiazolidin-5-ylidene acetates and their antiviral activity / K.

Vaarla, V. Vishwapathi, K. Vermeire [et al.] // J. Mol. Struct. – 2022. – Vol. 1249. – P. 131662

76. Semi-synthesis, antibacterial and antifungal activities of three novel thiazolidin-4-one by essential oil of *Anethum graveolens* seeds as starting material / Z. Ahani, M. Nikbin, M. T. Maghsoodlou [et al.] // J. Iran. Chem. Soc. – 2018. – Vol. 15. – P. 2423–2430

77. Venkateswarlu P. Synthesis of 3-substituted pyrido[1,2-a]pyrimidinethylenedihydrazinylthiozole derivatives from pyridine-2-amines / P. Venkateswarlu, P. K. Dubey // Asian J. Chem. – 2017. – Vol. 29. – P. 2387–2390

78. Reactions of dimethyl ethynedicarboxylate with (substituted ethylidene) hydrazinecarbothioamides / A. A. Hassan, Y. R. Ibrahim, A. A. Aly, E. M. El-Sheref // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – Vol. 50, No. 3. – P. 473–477.

79. Design, synthesis, and evaluation of new hybrid derivatives of 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-one as potential dual inhibitors of blood coagulation factors Xa and XIa / A. A. Skoptsova, A. Geronikaki, N. P. Novichikhina [et al.] // Molecules. – 2024. – Vol. 29, No. 2. – P. 373

80. Синтез и антикоагулянтная активность метил-2-{2-[2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1(2Н)-илиден)гидразенил]4-оксотиазол-5(4Н)-илиден}ацетатов в отношении факторов свертываемости крови Ха, XIa и тромбина / А. Ю. Потапов, А. А. Скопцова, Н. П. Новичихина [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2024. – Т. 73, № 9. – С. 2765–2771

81. Данилкина Н.А. Конденсация тиамидов с производными ацетиленкарбоновых кислот / Н. А. Данилкина, Л. Е. Михайлов, Б. А. Ивин // Журн. орг. химии. – 2006. – Т. 42, № 6. – С. 807–839

82. Synthesis and anticancer evaluation of O-alkylated (E)-chalcone derivatives: a focus on estrogen receptor inhibition / A. R. Al-Ghamdi, W. U. Ahmed, R. I. Al-Wabli [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, No. 2. – P. 833

83. Dorababu A. Pharmacological report of recently designed multifunctional coumarin and coumarin-heterocycle derivatives / A. Dorababu // Arch. Pharm. – 2022. – Vol. 355, No. 2. – P. 2100345

84. Синтез новых 2-оксоэтилиденпирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов - потенциальных ингибиторов фактора свертывания крови Ха / А. А. Скопцова, О. Ндимурукундо, М. Ю. Крысин [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2024. – № 3. – С. 22–29

85. Разработка новых ингибиторов фактора свертывания крови Ха на основе пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-она: синтез и исследование антикоагулянтной активности / А. А. Скопцова, О. Ндимурукундо, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев // Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии : материалы XVIII Международной научно-практической конференции. – Астрахань, 2024. – С. 102–104

86. Spiro[3H-pyrazole-3,3'-oxindoles] derived from 1,2,3,4-tetrahydroquinoline / F. Mazaheri, B. E. Saatluo, M. M. Baradarani, J. A. Joule // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – Vol. 54, No. 1. – P. 147-150

87. Brønsted acid catalyzed selective cyclization reaction: an efficient and facile synthesis of polysubstituted imidazole and pyrrole derivatives / L. Dai, P. Shu, Z. Wang [et al.] // Synthesis. – 2017. – Vol. 49, No. 3. – P. 637-646

88. Reaction of 1-phenacylidene pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2-ones with cyclic/acyclic enamines and the anticoagulant activity of synthesized pyrrole-quinoline derivatives / A. A. Skoptsova, A. S. Shestakov, I. V. Ledenyova [et al.] // ChemistrySelect. – 2022. – Vol. 7, No. 46. – P. e202200730.

89. Jiang Y. H. Three-component reaction for the convenient synthesis of functionalized 3-{1-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl}indolin-2-ones / Y. H. Jiang, C. G. Yan // Synthesis. – 2016. – Vol. 48, No. 18. – P. 3057-3064

90. Shanthi G. InCl₃-catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3'-yloxindoles / G. Shanthi, P. T. Perumal // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, No. 27. – P. 3959-3962

91. Synthesis, characterization, and anti-inflammatory activity of novel isoxazolyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-3-indolyl)pyrrole-3-carboxylates / R. Saini, N. Dharavath, R. Eligeti, S. R. Malladi // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – Vol. 54, No. 5. – P. 2830–2837

92. Трехкомпонентный синтез новых 1-пирролилпирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов / А. А. Скопцова, М. Г. Чаплыгина, И. С. Зотова, Х. С. Шихалиев // Достижения молодых ученых: химические науки : сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2025. – С. 134–136

93. Nikoofar K. Ultrasound-assisted synthesis of 3-(1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-aryl-6,6-dimethyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl)indolin-2-ones by novel core-shell bio-based nanocatalyst anchoring sulfonated L-histidine on magnetized silica ($\text{SO}_3\text{H-L-His@SiO}_2\text{-nano Fe}_3\text{O}_4$) / K. Nikoofar, S. S. Peyroverbaghi // J. Chin. Chem. Soc. – 2020. – Vol. 67, No. 7. – P. 1303-1313

94. Получение новых замещённых имидазолоновых производных на основе 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов / А. А. Скопцова, Н. П. Новичихина, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 4–10

95. Синтез новых гибридных молекул на основе 1-фенацилиден-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1Н)-онов / А. А. Скопцова, Н. П. Новичихина, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2022». – Воронеж, 2022. – С. 480-484

96. Design, synthesis, molecular modeling, and antimicrobial potential of novel 3-[(1H-pyrazol-3-yl)imino]indolin-2-one derivatives as DNA gyrase inhibitors / A. Y. Alzahrani, Y. A. Ammar, M. A. Salem [et al.] // Arch. Pharm. – 2022. – Vol. 355, No. 1. – P. 2100266

97. Identification and further development of thiazolidinones spiro-fused to indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B / V. V. Vintonyak, K. Warburg, B. Over [et al.] // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67, No. 35. – P. 6713–6729

98. Synthesis and antibacterial activity of 1,5-disubstituted indolin-2-one derivatives containing sulfonamides / Q. X. Liang, L. Liao, J. Luo [et al.] // Asian J. Chem. – 2015. – Vol. 27, No. 8. – P. 2959 – 2963

99. One-pot synthesis and molecular docking of some new spiropyranindol-2-one derivatives as immunomodulatory agents and in vitro antimicrobial potential with DNA gyrase inhibitor / M.A. Salem, A. Ragab, A.A. Askar [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 188. – P. 111977

100. Inhibitors of Src homology-2 domain containing protein tyrosine phosphatase-2 (Shp2) based on oxindole scaffolds / H.R. Lawrence, R. Pireddu, L. Chen [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, No. 16. – P. 4948–4956

101. Phenyl benzenesulfonylhydrazides exhibit selective indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition with potent in vivo pharmacodynamic activity and antitumor efficacy / S. Y. Lin, T. K. Yeh, C.C. Kuo [et al.] // J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 59, No. 1. – P. 419-430

102. Efficient synthesis, biological evaluation, and docking study of isatin based derivatives as caspase inhibitors / L. Firoozpour, L. Gao, S. Moghimi [et al.] // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2020. – Vol. 35, No. 1. – P. 1674–1684

103. Potent and selective nonpeptide inhibitors of caspases 3 and 7 / D. Lee, S. A. Long, J. H. Murray [et al.] // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44, No. 12. – P. 2015–2026

104. Synthesis, modification and docking studies of 5-sulfonyl isatin derivatives as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors / W. Liu, H. M. Zhu, G. J. Niu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – Vol. 22, No. 1. – P. 292–302

105. One-pot synthesis and molecular modeling studies of new bioactive spiro-oxindoles based on uracil derivatives as SARS-CoV-2 inhibitors targeting RNA polymerase and spike glycoprotein / S. A. El-Kalyoubi, A. Ragab, O. A. Abu Ali [et al.] // Pharmaceuticals. – 2022. – Vol. 15, No. 3. – P. 376

106. New bioactive silver(I) complexes: Synthesis, characterization, anticancer, antibacterial and anticonic anhydrase II activities / U. O. Ozdemir, N. Ozbek, Z. K. Genc [et al.] // J. Mol. Struct. – 2017. – Vol. 1138. – P. 55–63

107. Design, synthesis, molecular docking and 3D-QSAR studies of potent inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase as potential antimycobacterial agents / U. A. More, S. D. Joshi, T. M. Aminabhavi [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 71. – P. 199-218.

108. Discovery of sulfonyl hydrazone derivative as a new selective PDE4A and PDE4D inhibitor by lead-optimization approach on the prototype LASSBio-448: in vitro and in vivo preclinical studies / I.K. da Costa Nunes, E.T. de Souza, I.R.R. Martins [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 204. – P. 112492

109. Discovery of benzoylsulfonohydrazides as potent inhibitors of the histone acetyltransferase KAT6A / D.J. Leaver, B. Cleary, N. Nguyen [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 62, No. 15. – P. 7146–7159.

110. Hit-to-lead optimization of phenylsulfonyl hydrazides for a potent suppressor of PGE₂ production: synthesis, biological activity, and molecular docking study / M. Kim, S. Lee, E. B. Park [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, No. 1. – P. 94–99

111. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 / J. E. Gomez-Mesa, S. Galindo-Coral, M. C. Montes, A. J. M. Martin // *Current Problems in Cardiology.* – 2021. – Vol. 46, No. 3. – P. 100742.

112. Sutanto H. Risk of thrombosis during and after a SARS-CoV-2 infection: pathogenesis, diagnostic approach, and management / H. Sutanto, G. Soegiarto // *Hematol. Rep.* – 2023. – Vol. 15, No. 2. – P. 225-243.

113. Is COVID-19 coagulopathy a thrombotic microangiopathy? A prospective, observational study / M. Silingardi, F. Zappulo, A. Dormi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – Vol. 26, No. 11. – P. 5395

114. Jackson S.P. Arterial thrombosis—insidious, unpredictable and deadly / S. P. Jackson // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, No. 11. – P. 1423–1436

115. Lewis B.S. Factor XIa inhibitors: collecting the clinical evidence / B.S. Lewis, K. Hasegawa // *Eur. Heart J.:Cardiovasc. Pharmacother.* – 2024. – Vol. 10, No. 1. – P. 5–6

116. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2021. – URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 24.01.2022)
117. Effect of organic additives on the corrosion resistance properties of electroless nickel deposits / H .P. Liu, N. Li, S. F. Bi [et al.] // Thin solid films. – 2008. – Vol. 516, No. 8. – P. 1883-1889
118. Rahimi A. R. Study on morphology and corrosion resistance of electroless Ni–P coatings / A. R. Rahimi, H. Modarres, M. Abdouss // Surf. Eng. – 2009. – Vol. 25, No. 5. – P. 367-371
119. Wang K. Investigation into the roles of sulfur-containing amino acids in electroless nickel plating bath / K. Wang, L. Hong, Z. L. Liu // Ind. Eng. Chem. Res. – 2008. – Vol. 47, No. 17. – P. 6517-6524
120. Gezerman A.O. 2-Mercaptobenzimidazole, 2-mercaptobenzothiazole, and thioglycolic acid in an electroless nickel-plating bath / A. O. Gezerman, B. D. Çorbacioğlu // J. Chem. – 2015. – Vol. 2015, No. 1. – P. 872516
121. Influence of organosulphur additives on autocatalytic copper thin film deposition / P. Balaramesh, S. Jayalakshmi, S.A.Fdo [et al.] // Mater. Today: Proc. – 2021. – Vol. 47. – P. 2020-2024
122. Effect of additives on plating rate and bath stability of electroless deposition of nickel-phosphorus-boron on aluminum / S. S. Abd El-Rehim, M. Shaffei, N. El-Ibiari, S. A. Halem // Met. Finish. – 1996. – Vol. 94, No. 12. – P. 29-33.
123. Gad M. R. Additives for electroless nickel alloy coating processes / M. R. Gad, A. El-Magd // Met. Finish. – 2001. – Vol. 99, No. 2. – P. 77-83
124. Kinetics of electroless plating of Ni–P alloys with organic additives containing–S–S–fragments / N. V. Sotskaya, E. I. Ryabinina, T. A. Kravchenko, K.S. Shikhaliev // Prot. Met. – 2003. – Vol. 39. – P. 250-254
125. Anodic oxidation of hypophosphite on a nickel–phosphorus electrode in the presence of some organic compounds / N. V. Sotskaya, T. A. Kravchenko, E. I. Ryabinina, O. V. Bocharova // Russ. J. Electrochem. – 2003. – Vol. 39, No. 9. – P. 960-966

126. Touhami M. E. Modelisation of Ni–P electroless deposition in ammoniacal solutions / M. E. Touhami, E. Chassaing, M. Cherkaoui // *Electrochim. Acta.* – 2003. – Vol. 48, No. 24. – P. 3651-3658
127. CrysAlisPro. Version 1.171.41.106a / Rigaku Oxford Diffraction. – 2021
128. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea [et al.] // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 42, No. 2. – P. 339-341
129. Sheldrick G.M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A:Found. Adv.* – 2015. – Vol. 71, No. 1. – P. 3-8
130. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. C:Struct. Chem.* – 2015. – Vol. 71, No. 1. – P. 3-8
131. Cambridge Structural Database, Cambridge Crystallographic Data Center: Cambridge, UK, Ver. 5.33, 2010