

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

*На правах рукописи*

Новичихина Надежда Павловна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА  
ОСНОВЕ 4,4,6-ТРИМЕТИЛ-4*H*-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 Х. С.

Воронеж – 2021

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1. Методы получения пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов.....	10
1.2. Химические свойства пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов и их производных .....	18
1.2.1 Функционализация по бензольному кольцу.....	18
1.2.2 Функционализация по гидропиридиновому циклу .....	20
1.2.3 Преобразования пиррольного цикла .....	21
1.2.3.1 Реакции с раскрытием пирролдионового цикла .....	21
1.2.3.2 Реакции рециклизации пирролдионового цикла .....	25
1.2.3.3 Реакции декарбонилирования пирролдионового цикла .....	25
1.2.4 Реакции по $\alpha$ - и $\beta$ -карбонильным группам .....	27
1.2.4.1 Взаимодействие пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с <i>N</i> - и <i>C</i> -нуклеофилами .....	27
1.2.4.2 Реакции пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с бинуклеофилами .....	31
1.2.4.3 Участие $\beta$ -карбонильной группы пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов в трёхкомпонентных реакциях .....	34
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	42
2.1 Синтез 8- $R^1$ , 9- $R^2$ -4,4,6-триметил-4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов....	43
2.2 Реакции 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с участием пирролдионового фрагмента .....	44
2.2.1 Реакции 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-2-онов с <i>H</i> -нуклеофилами .....	45
2.2.2 Реакции 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-2-онов с метилкетонами .....	47
2.2.2.1 Взаимодействие фенацилиден пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-2-онов с ациклическими и циклическими енаминокетонами.....	54
2.2.2.2 Взаимодействие (гет)арилилиденовых производных пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-2-онов с саркозином и параформальдегидом .....	69

2.2.3 Реакции 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с циклическими кетонами .....	73
2.2.4 Реакции 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с <i>N</i> -нуклеофилами .....	79
2.2.4.1 Взаимодействие 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с гидразингидратом.....	79
2.2.4.2 Реакции 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с тиосемикарбазидом и их функционализация .....	85
2.2.4.3 Реакции 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов с <i>N</i> -нуклеофилами, идущие с раскрытием пирролдионового цикла .....	88
2.3 Бромпроизводные 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов и их взаимодействие с <i>N,S,O</i> -нуклеофилами .....	92
2.3.1. Взаимодействие бромпроизводных пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолиндионов с <i>N</i> -, <i>O</i> - и <i>S</i> -нуклеофильными реагентами .....	105
2.4 Модификация 4 <i>H</i> -пирроло[3,2,1- <i>ij</i> ]хинолин-1,2-дионов .....	120
с участием C <sup>1</sup> и C <sup>6</sup> положений гетероцикла .....	120
2.5 Исследование биологической активности синтезированных соединений .....	130
2.5.1 Результаты исследования киназной активности .....	130
2.5.2 Результаты исследований антикоагулянтной активности синтезированных веществ в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa .....	132
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	169

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Конденсированные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины относятся к важному классу азотсодержащих гетероциклических систем, представленных широким рядом соединений, обладающих биологической активностью. За последние десятилетия особое внимание привлекают пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы как соединения, принадлежащие к указанной группе конденсированных гетеросистем. Среди них обнаружены соединения, обладающие антилейкемическими, противодиабетическими, а также антикоагулянтными свойствами. Несмотря на возросший в последнее время объём публикаций по данному классу соединений, целенаправленное их изучение остаётся актуальной задачей. Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, благодаря доступным методам получения и высокой реакционной способности, представляют практический интерес не только как биологически активные соединения, но и как блок-синтоны для построения более сложных гетероциклических систем.

В то же время в последние годы в рациональном дизайне лекарственных средств наметилась тенденция к молекулярной гибридизации, заключающейся в объединении двух и более фармакофорных групп в одной молекуле. Такое сочетание позволяет создать новое гибридное соединение с высокой биологической активностью, изменённым профилем селективности, а также может снизить нежелательные побочные эффекты. В развитие данных исследований нами продолжен поиск новых способов функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с целью построения линейно связанных гибридных гетероциклических систем на их основе и изучения их свойств.

Настоящая работа выполнена в контексте решения вышеуказанных проблем и является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии ВГУ в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020-2022 годы, проект № FZGU-2020-0044.

**Цель настоящего исследования** заключалась в разработке доступных методов функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и синтеза новых линейно связанных гибридных гетероциклических систем на их основе, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений. Изучение свойств, строения и механизмов образования полученных соединений, а также исследование возможностей их дальнейшей модификации и фармакологического применения.

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

1. Разработать оптимальные методы функционализации производных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов.
2. Изучить региоселективность исследуемых реакций.
3. Разработать методы синтеза новых гетероциклических систем на основе продуктов реакции восстановления пирролохинолиндионов, провести функционализацию полученных соединений с использованием доступных реагентов.
4. Изучить селективность процесса бромирования 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и разработать методы построения новых гетероциклических систем на их основе.
5. Предложить вероятные механизмы образования исследуемых процессов, изучить свойства и строение полученных соединений, оценить возможность применения полученных соединений в качестве лекарственных средств.

#### **Научная новизна.**

1. На основе комплекса экспериментальных исследований предложен новый подход в развитии синтетического потенциала пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, заключающийся в использовании их в реакциях с рядом Н-, С- и N- нуклеофилов.
2. Показано, что илиденовые производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов являются удобными блок-синтонами для получения новых спиро- и линейно связанных гибридных гетероциклических систем, с широким спектром диверсификации структурных фрагментов.
3. Найдено, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы селективно восстанавливаются в условиях реакции Вольфа-Кижнера с образованием нового блок-синтона –

пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она, широкие синтетические возможности которого продемонстрированы на примере реакций с карбонильными и другими родственными соединениями.

4. Показано, что тиосемикарбазоны 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов хемоселективно взаимодействуют с 2-бромацетофенонами и этиловым эфиром бромуксусной кислоты и образуют 1-(2-(4-*R*-фенилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны и 2-(2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)тиазол-4(5*H*)-оны.

5. С использованием комплекса спектральных методов, в том числе метода рентгеноструктурного анализа, доказано направление бромирования пирролохинолиндионов в системе NBS/ДМФА. Установлен факт ретро-аллильной перегруппировки 5-бромпроизводного пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона в реакциях нуклеофильного замещения. Предложен вероятный механизм реакции.

6. Разработаны новые синтетические подходы к труднодоступным и ранее неизвестным линейно связанным гетероциклическим системам - 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидам; 6-((*R*<sup>1</sup>,*R*<sup>2</sup>)амино)метил-, 6-(((*gem*)арил)окси метил)- и 6-((гетарил)тио)метил-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионам; 1-иминопроизводным 6-(гетметил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онам и 4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиденовым производным 6-гетметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионам.

7. Впервые обнаружено ингибирующее действие ряда функционально замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в отношении ряда протеинкиназ, а также выявлена антикоагулянтная активность ряда полученных их илиденовых производных, как ингибиторов факторов свертывания крови Ха и XIa.

**Практическая значимость работы.** Разработан ряд доступных и эффективных способов получения функционально замещенных гетероциклических систем на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. Проведенные исследования открывают широкие возможности для модификации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов. Полученные соединения прошли биологические испытания и среди них выявлены

соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении протеинкиназ NPM1-ALK, ALK, JAK3 и факторов свертывания крови Ха и XIa.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Стратегия функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов за счет  $\beta$ -карбонильной группы пиррольного фрагмента и аллильного метила гидрохинолинового фрагмента.
2. Реакции фенилэтилиденовых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с рядом C,N-бинуклеофилов протекают с образованием линейно связанных гетероциклических систем.
3. Эффективный метод построения спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-онов в ходе реакции оксоэтилиденпирролохинолинонов в реакциях 1,3-диполярного присоединения с азометин-идами.
4. Одностадийный метод синтеза 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов на основе реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и аминов.
5. Бромирование 4,4,6-триметилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в четыреххлористом углероде протекает по радикальному механизму с образованием 6-бромметилпроизводных, а в N,N-диметилформамиде – по ионному механизму с образованием 5- бром-6 метиленпроизводных.
6. Проявление ингибирующей активности в отношении линейки протеинкиназ и факторов свертывания крови Ха и XIa ряда функционально замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на следующих конференциях: Менделеев-2017 : 10-я Международная конференция молодых учёных по химии и 2-я школа-конференция "Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами" (Санкт-Петербург, 2017); 10-я Молодежная Школа-конференции по органической химии (Казань, 2017); I Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д. И. Менделеевым «Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования» (Астрахань, 2019); XXIII Всероссийская

конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020); V Всероссийская молодежная конференция "Достижения молодых ученых: химические науки" (Уфа, 2020); Международная научная конференция Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии (Екатеринбург, 2020); VI Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2021).

**Личный вклад соискателя.** Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Лично автором осуществлены все синтетические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, и выращивание их монокристаллов для РСА; подготовлены образцы для биологических испытаний; обработаны и обсуждены полученные данные. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем.

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 8 тезисов и материалов конференций.

**Структура и объем работы.** Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (154 источников) и 5 приложений. Работа изложена на 173 страницах, содержит 7 рисунков, 36 таблиц, 79 схем.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-1,2-ДИОНЫ: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ  
И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Гетероциклические соединения, содержащие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновую кольцевую систему (6-5-6), родственные индолам и изатинам, обладают широким спектром применения. В ряду производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов найдены соединения, обладающие антибактериальными свойствами [1-4], противоопухолевые антибиотики [5], диуретики [6-7], ингибиторы альдостероновой синтетазы, снижающие риск развития онкологических заболеваний [8], агонисты и антагонисты мелатониновых рецепторов [9], а также соединения, перспективные для лечения лимфомы человека [10], диабета [11], астмы [12], эпилепсии и ожирения [13].

Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины могут быть конструированы при взаимодействии индолинов с диэлектрофильными реагентами [4, 14-16], *N*-карбамоилиндолинов с алкинами [17-18], в результате внутримолекулярной циклизации *N*-(алкен-2-ил)-7-галогениндолов [5, 19], *N*-бензилиндолинов [20-21], по реакциям Вильсмайера-Хаака [22], Фишера [9,12-13], каталитических внутримолекулярных циклизаций 8-алкинил-тетрагидрохинолинов [11], реакции гидрохинолинов с оксалилхлоридом [10] и *N*-пропеноилгидрохинолинов с диоксоланом [23].

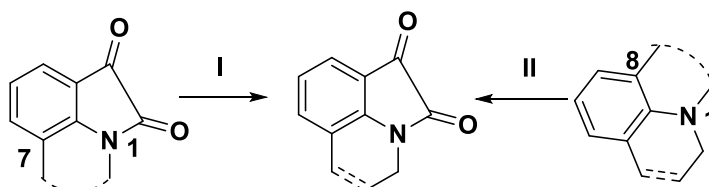
Среди множества производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов особое внимание заслуживают пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, возросший интерес исследователей к которым за последние два десятилетия можно объяснить большим разнообразием химических превращений, обусловленных совмещением в их структуре фрагментов хинолина и изатина – известных гетероциклов для получения широкого спектра лекарственных препаратов [24]. Синтетический потенциал пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов обусловлен наличием нескольких реакционных центров: бензольного кольца, пиридинового цикла, а также фрагмента пирролдиона и, в особенности, его β-карбонильной группы.

В литературном обзоре будут рассмотрены и обобщены методы синтеза, химические и практически полезные свойства известных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их производных.

### 1.1. Методы получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов

Основные принципы построения пирролхинолиндионового каркаса довольно разнообразны и достаточно хорошо описаны в литературных источниках. Выделяют два ключевых метода синтеза данных соединений. Первый метод (I) подразумевает конструирование шестичленного цикла к изатининовому остову. Второй метод (II) основан на аннелировании пятичленного цикла, содержащего две карбонильные группы, к хинолиновому остову [10].

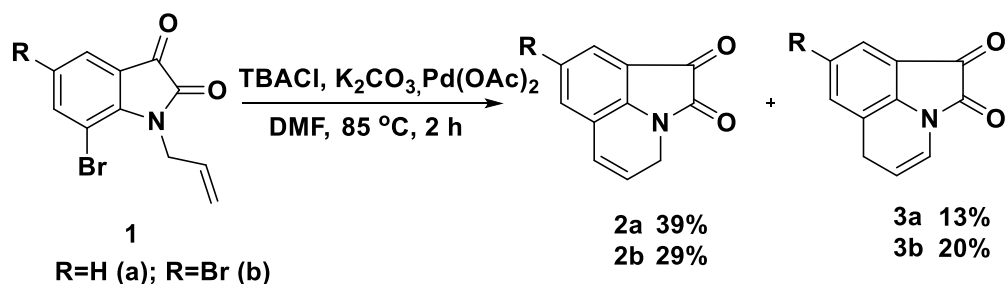
Схема 1



Первую принципиальную схему синтеза пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов (далее ПХД) теоретически можно осуществить несколькими способами: путем внутримолекулярной конденсации Хека, при участии палладиевого катализатора, и внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса.

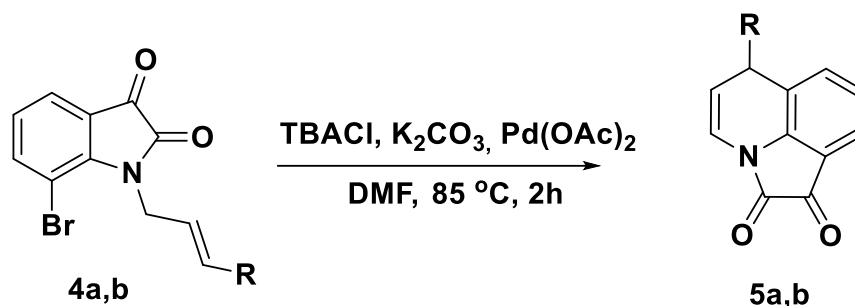
В работе [10] авторами были синтезированы ПХД посредством внутримолекулярной реакции Хека из 7-бром-*N*-замещенных изатининов **1** (схема 2). Было установлено, что в ходе данной *эндо-триг*-циклизации образуется два изомерных продукта: пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2(4*H*)-дион **2** и пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2(6*H*)-дион **3** с преобладанием 4*H*-изомера.

Схема 2



Выбор в качестве исходных реагентов 7-бром-*N*-(бут-2-ен-1-ил)изатина **4a** и 7-бром-*N*-циннамилизатина **4b** позволил получить в качестве продукта реакции исключительно *6H*-изомеры, однако выходы целевых веществ **5a,b** значительно сократились (схема 3).

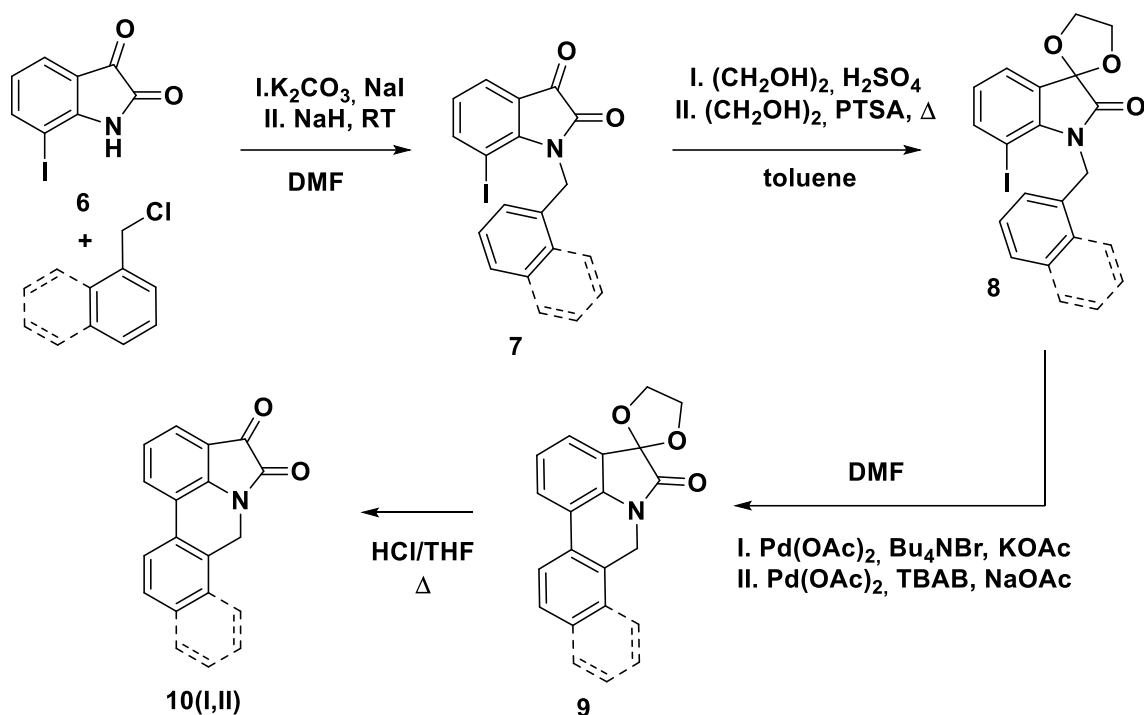
Схема 3



**R = CH<sub>3</sub> (a); R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (b)**

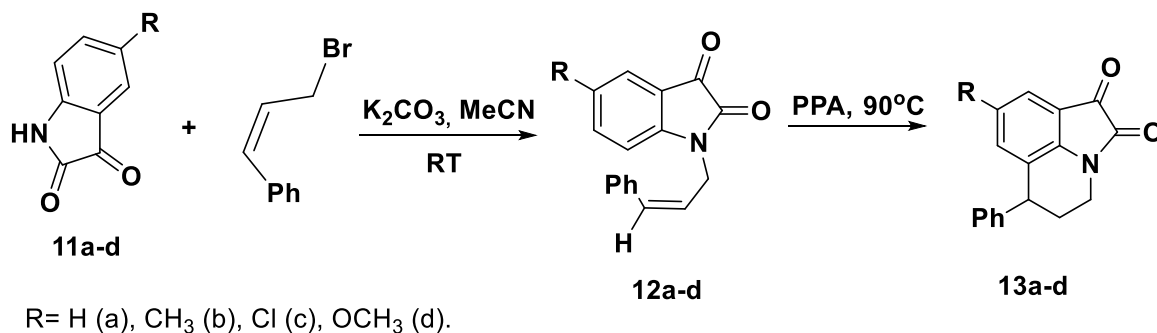
Для получения конденсированных аналогов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в работах [10, 25] был предложен многостадийный синтез, включающий в себя 4 этапа: взаимодействие исходного 7-йод-изатина **6** с замещенным бензилхлоридом [25] или 1-(хлорметил)нафталином [10], превращение кето-группы полученных соединений **7** в спиро-диоксолановую (соединения **8**) для облегчения образования биарильной связи за счет палладиевого катализа, внутримолекулярную циклизацию Хека и гидролиз диоксоланового продукта **9** с получением целевых пирроло[3,2,1-*de*]фенантридин-4,5-дионов **10(I)** и бензо[*i*]пирроло[3,2,1-*de*]фенантридин-4,5-дионов **10(II)**, соответственно (схема 4). Авторами работы [25] было проведено дополнительное исследование региоселективности реакции внутримолекулярной циклизации и доказательства структуры полученных продуктов. Было установлено, что наличие галогенового заместителя в кольце именно бензилхлорида, а не исходного изатина, приводит к образованию одного региоизомерного продукта.

Схема 4



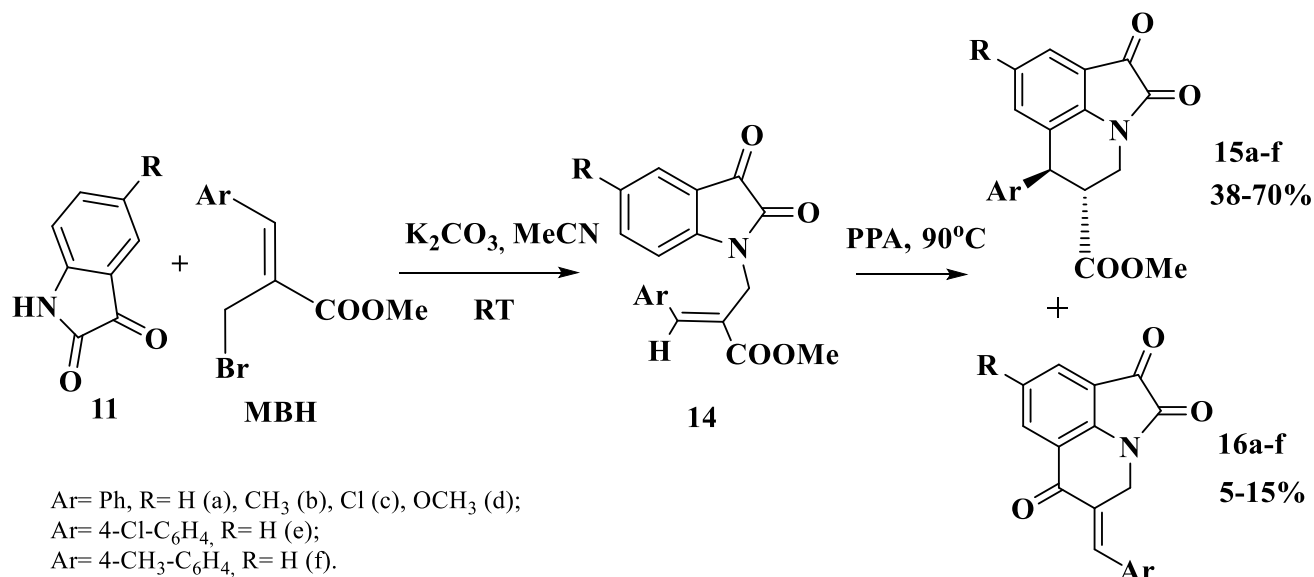
Также возможно получение ПХД посредством внутримолекулярной циклизации Фриделя-Крафтса, осуществленное авторами работы [26] в ходе двухэтапного синтеза, включающего на первом этапе алкилирование изатинов **11a-d** с последующей циклизацией полученных N-аллилированных изатинов. Вначале были проведены реакции изатина с циннамилом бромида в присутствии  $K_2CO_3$  в ацетонитриле при комнатной температуре. В результате чего были получены соединения **12a-d**, которые далее вводились в реакцию циклизации, проводимую при нагревании в полифосфорной кислоте, с образованием целевых продуктов **13a-d** с выходами 41-81% (схема 5).

Схема 5



Замена второго компонента на бромид Морита–Бейлиса–Хиллмана (МВН) позволила диастереоселективно получить соединения **15a-f** с хорошими выходами и с относительной стереохимией между заместителями в положениях 5 и 6, имеющей *транс*-зависимость (схема 6).

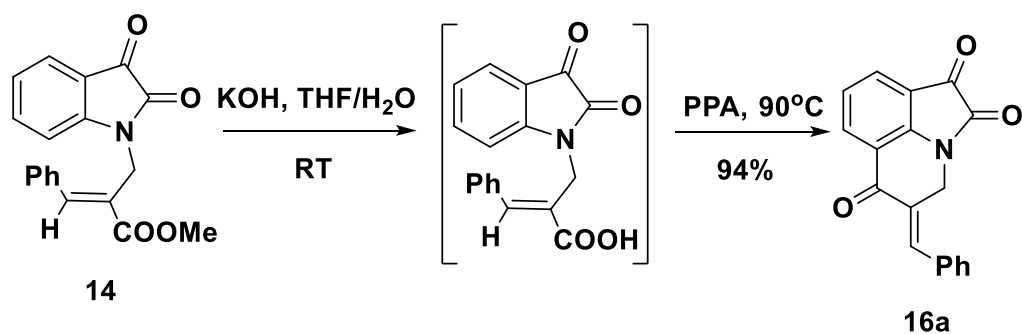
Схема 6



В то же время, наличие карбметоксильного заместителя в промежуточном соединении **14** способствовало также протеканию реакции ацилирования по Фриделю–Крафтса с образованием побочных продуктов **16a-f** с небольшими выходами (схема 6).

5-Бензилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2,6-трион **16a** может быть получен в качестве целевого продукта в результате гидролиза соединения **14** с последующей циклизацией (схема 7).

Схема 7

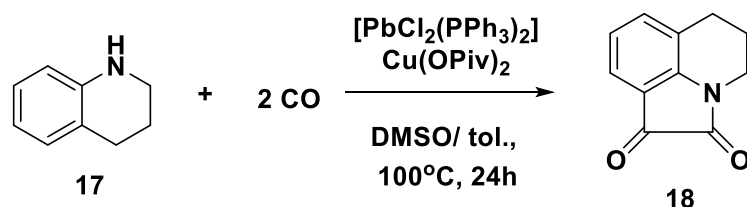


Стоит отметить, что наиболее распространенной является вторая принципиальная схема получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон, которая включает

ся в «достраивании» пятичленного цикла, содержащего две карбонильные группы, к фрагменту хинолина. В роли исходного соединения в данном случае выступают гидрированные производные хинолина: 1,2-дигидрохиолин и 1,2,3,4-тетрагидрохиолин [10, 27-38]. Такой подход к построению дионового цикла реализуется с использованием различных дикарбонилирующих агентов.

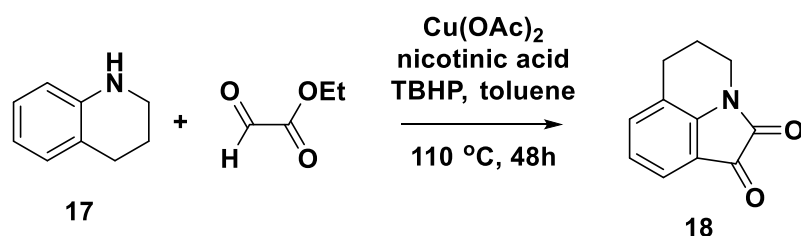
Так, например, авторами работы [30] сообщается о получении 5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-1,2(4*H*)-диона **18** в результате прямого окислительного двойного карбонилирования незамещенного тетрагидрохинолина (ТГХ) **17**, проводимого в атмосфере угарного газа с применением дорогостоящего палладиевого катализатора (схема 8).

Схема 8



Также, пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-1,2(4*H*)-дион **18** был синтезирован авторами работы [31] в ходе катализируемого медью селективного ацилирования исходного ТГХ, используя в качестве дикарбонилирующего агента этилглиоксалат (схема 9). Реакция протекает через ароматическое ацилирование *орто*-положения относительно NH-группы с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой аминогруппы на сложноэфирную. Данный способ получения трициклических ПХД дает более высокие выходы целевого продукта.

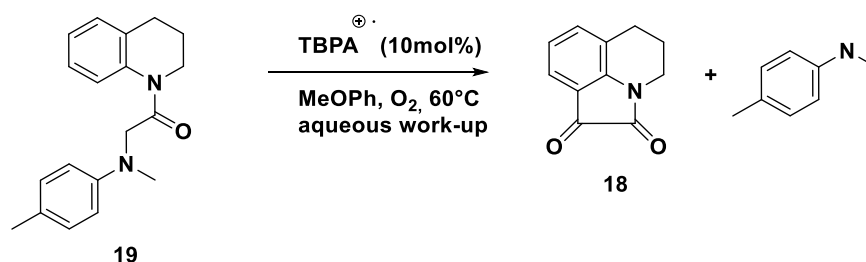
Схема 9



Еще один способ построения пирролхиолиндионовой системы заключается в аэробном окислении активной  $sp^3$  C–H-связи исходного N-арилглицинового амида тетрагидрохинолина **19** с последующей внутримолекулярной циклизацией

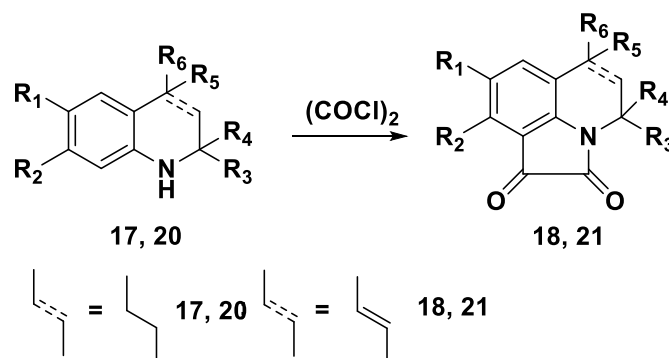
в ПХД, в которой анилиновая группа использовалась в качестве удаляемой вспомогательной группы для обеспечения последовательного процесса. Так, при нагревании до 60°C и использовании анизола в качестве растворителя авторам удалось выделить продукт **18** с 80% выходом [39].

Схема 10



В настоящее время наиболее универсальным методом получения ПХД из производных хинолина является взаимодействие последних с оксалилхлоридом по типу реакции Штолле, где происходит *N*-ацилирование хинолинового ядра с дальнейшей циклизацией в целевые пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы и их конденсированные аналоги [10, 27-29, 32-33, 37-38]. Реакцию проводят при кипячении в безводных ТГФ [10, 33], толуоле [27, 32, 36, 38], дихлорметане [28], четыреххлористом углероде [32] и ДМФА [33]. В работах [10, 32-33] сообщается о применении кислотного катализа, способствующего последующей внутримолекулярной циклизации. Ниже представлена схема взаимодействия в общем виде.

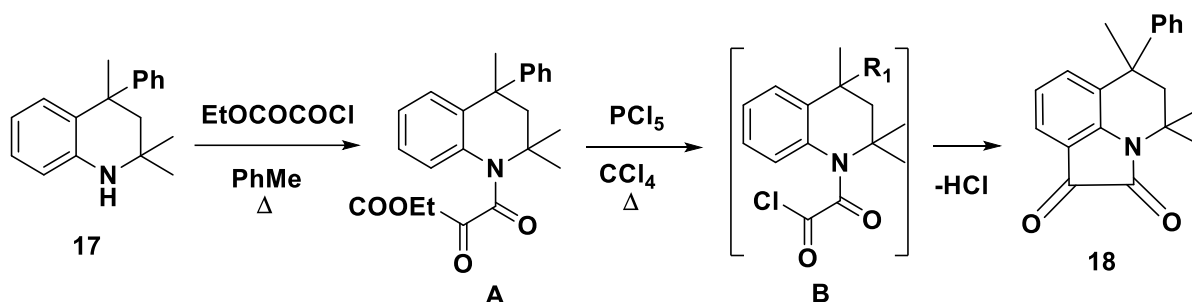
Схема 11



С целью увеличения выхода целевого продукта тетрагидрохинолин **17** вошел в реакцию с этоксалилхлоридом с образованием соединения **18** в ходе двухстадийного модифицированного метода Штолле посредством внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса с использованием в качестве катализатора  $\text{PCl}_5$

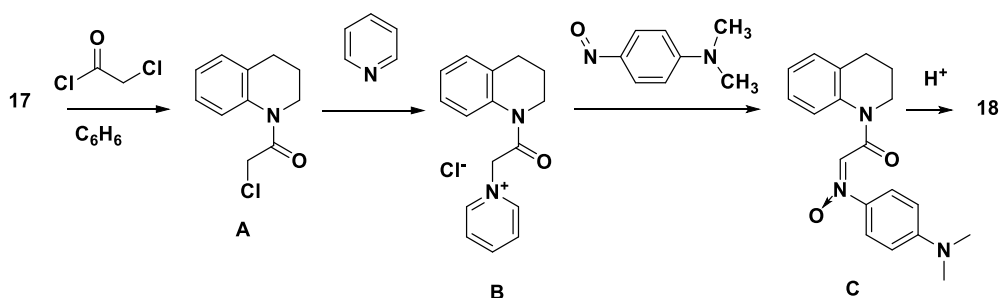
(схема 12). Однако данный способ не давал видимых преимуществ по сравнению с классическим методом прямого взаимодействия **17** с оксалилхлоридом [32].

Схема 12



Также возможно получение ПХД в ходе многостадийного процесса, описанного в работе [34]. В начале этого процесса при реакции тетрагидрохинолина **17** с хлорацетилхлоридом образуется монохлорацетилпроизводное **A**, которое при добавлении пиридина образует хлорид пиридиния **B**. Данная соль легко вступает в дальнейшее взаимодействие с *n*-нитрозо-*N,N*-диметиланилином в присутствии основания. Полученное соединение **C**, при обработке его неорганическими кислотами (например, хлороводородной, разбавленной серной или полифосфорной), циклизуется в целевой пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **18** (схема 13).

Схема 13



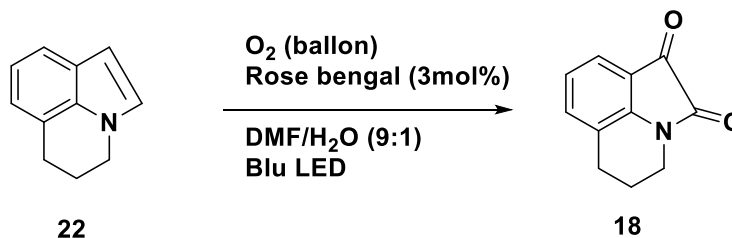
Однако методика синтеза пирролохинолиндионов на основе непосредственно самих производных хинолина, описанная во многих источниках [10, 30-31, 33, 35-36], имеет ряд недостатков, таких как - малый выход целевых продуктов, связанный с осмолением и образованием побочных продуктов (продукты полимеризации и диамид щавелевой кислоты), долгое время синтеза и необходимость использования катализаторов.



В работах [27, 32, 38] авторами была подробно изучена реакция Штолле применительно к гидрохинолинам. Было установлено, что выбор в качестве начальных реагентов гидрохлоридов исходных гидрохинолинов позволяет избежать возникновения побочных процессов, а также не требует применения катализатора.

В литературе [40] описан альтернативный подход к получению пирролохинолиндионов, заключающийся в деароматизации пирролохинолинов **22** (схема 14). Авторами изучалась применимость различных органических красителей для образования под действием видимого света активной формы кислорода – супероксида, который деароматизирует пирролохинолин **22** до соответствующего пирролохинолиндиона **18** в одну стадию. Так, при проведении реакции в атмосфере кислорода с использованием смеси ДМФА/вода в качестве растворителя и с добавлением бенгальского розового при облучении синим светодиодом удалось достичь 79% выхода целевого соединения **18**.

Схема 14



Таким образом, анализ литературных данных показал, что способы синтеза пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов хорошо изучены и представлены множеством примеров. Однако несовершенства многих из этих методов создают необходимость дальнейших исследований и разработок новых способов получения пирролохинолиндионов.

## 1.2. Химические свойства пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их производных

Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионам свойственно большое разнообразие химических превращений, обусловленное присутствием в их структуре нескольких реакционных центров. Наличие бензольного кольца способствует возможности проведения реакций электрофильного замещения, которые направлены в 8 положение ПХД, что подтверждается несколькими примерами [10, 33, 41]. Функционализация гидропиридинового цикла, как сообщается в источниках [42-43], осуществляется за счет дополнительных реакционных центров.

Наиболее подробно изученными способами модификации пирролохинолиндионов являются реакции с участием пирролдионового цикла. Примерами таких превращений могут служить реакции рециклизации и раскрытия цикла, которые могут осуществляться как напрямую через разрыв амидной связи, так и через образование промежуточных продуктов присоединения по карбонильной группе.

Функционализация по  $\alpha$ - и  $\beta$ -карбонильным группам является наиболее разработанным направлением модификации ПХД, поэтому подавляющее количество публикаций по пирролохинолиндионам посвящено данным химическим превращениям. В то же время, показано, что предпочтительнее реакции с нуклеофильными реагентами идут с участием  $\beta$ -карбонильной группы, что объясняется меньшей активностью амидного карбонила ( $\alpha$ -положение).

Таким образом, разнообразие химических свойств ПХД позволяет использовать данные соединения в качестве доступных многофункциональных блоков в практике современного органического синтеза.

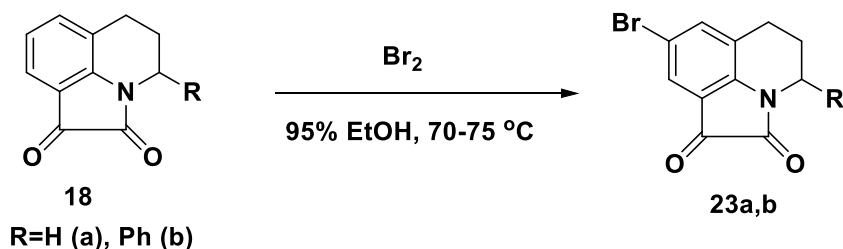
Далее описаны химические реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, которые будут систематизированы по каждому реакционному центру.

### 1.2.1 Функционализация по бензольному кольцу

Наличие бензольного кольца в составе пирролохинолиндиона, способствует проведению различных химических превращений, протекающих с его участием.

Например, в работе [10] сообщается о получении 8-бром-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **23a,b** прямым бромированием ПХД при кипячении в этаноле (схема 15).

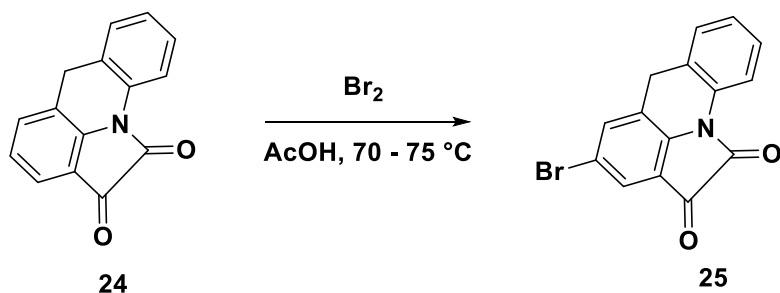
Схема 15



При использовании данных условий удалось достичь высоких выходов целевых продуктов. 8-Br-ПХД **23b** был выделен в виде рацемата вследствие наличия хирального центра в положении 3.

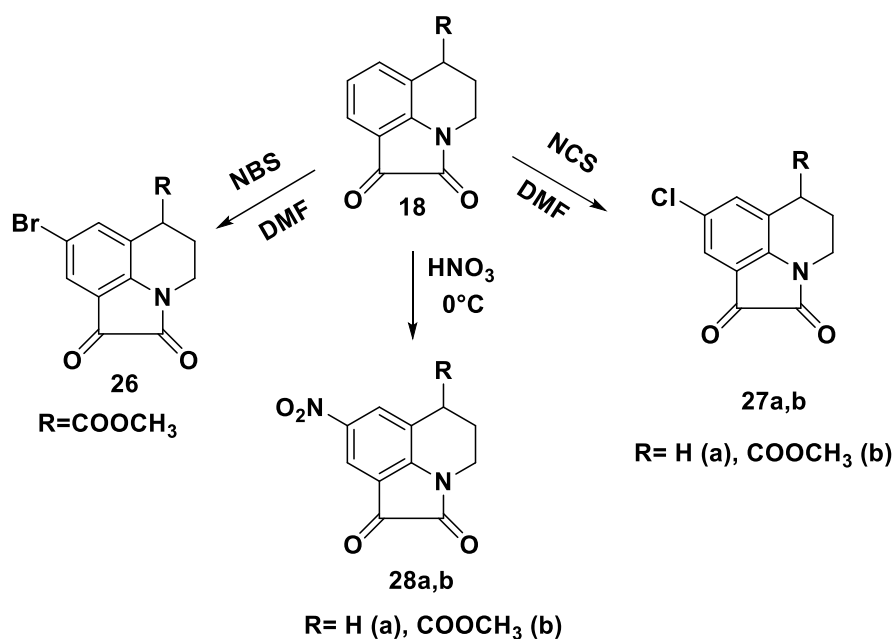
Исследование *in vitro* биологической активности соединений, полученных авторами [10], позволило установить, что 4-бром-пирроло[3,2,1-*de*]акридин-1,2-дион **25** (схема 16), являющийся конденсированным аналогом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона, показал высокую цитотоксичность в отношении клеток лимфомы человека (IC<sub>50</sub> 3.01 μM), что делает его потенциально привлекательным субстратом для получения антилейкемических препаратов.

Схема 16



Авторы патентов [42, 43] также сообщают о возможности галогенирования и нитрования дигидропирролохинолиндионов по 8 положению (схема 17). В данном случае в качестве галогенирующих агентов были выбраны *N*-бромсукцинимид и *N*-хлорсукцинимид.

Схема 17



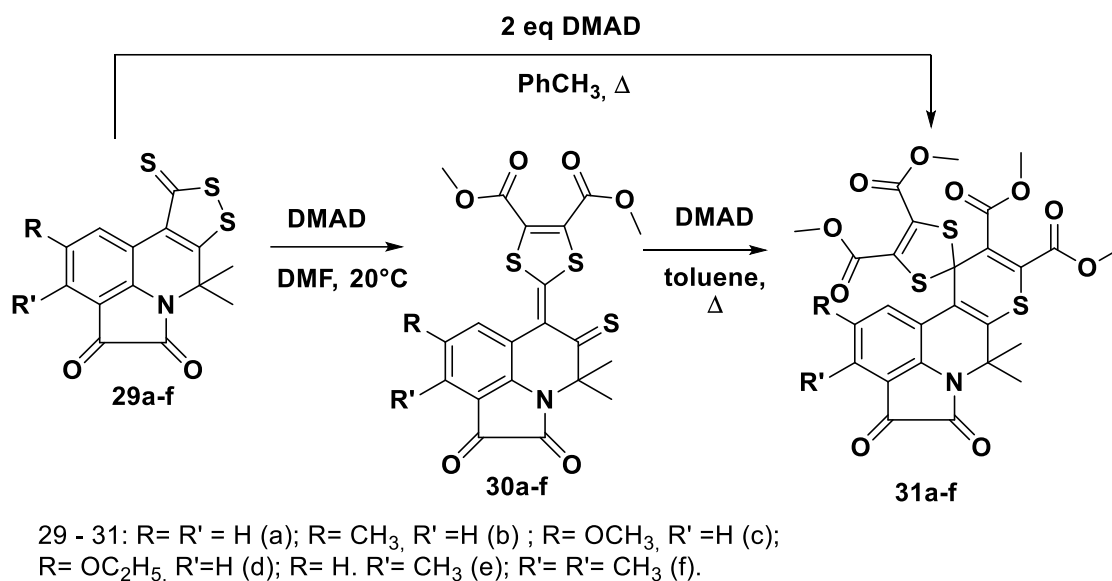
Полученные в результате взаимодействия при нагревании в ДМФА 8-бром-5,6-дигидро-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **26** и 8-хлор-5,6-дигидро-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **27a,b** выделяются экстракцией хлороформом с отличными выходами. Для введения в 8 положение исходных дионов **18** NO<sub>2</sub>-группы была использована дымящая азотная кислота.

Таким образом, превращения пирролохинолиндионов по бензольному кольцу на данный момент ограничиваются лишь несколькими примерами галогенирования и нитрования, однако полученные соединения могут рассматриваться в качестве синтетически перспективных с точки зрения их дальнейшей функционализации.

### 1.2.2 Функционализация по гидропиридиновому циклу

Наличие 1,2-дитиолтионового кольца в структуре поликонденсированных систем **29**, получаемых осернением хинолинов с последующим достраиванием кето-лактамого цикла, позволяет модифицировать данные соединения, в частности, с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [42-43].

Схема 18



Было обнаружено, что **29** с легкостью вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметилацетилендикарбоксилатом в ДМФА даже при комнатной температуре с образованием диметил 2-(1,2-диоксо-5-тиоксопирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-илиден)-1,3-дитиол-4,5-дикарбоксилатов **30a-f**. При увеличении температуры происходит формирование конкурирующего продукта **31**, который может быть получен при кипячении в толуоле из **30** добавлением 1 эквивалента ДМАД. Соединения **31a-f** также возможно синтезировать в одну стадию реакцией **29** с двукратным избытком ДМАД в кипящем толуоле. Оба пути дают одинаково высокие выходы продуктов **31a-f** (схема 18).

### 1.2.3 Преобразования пиррольного цикла

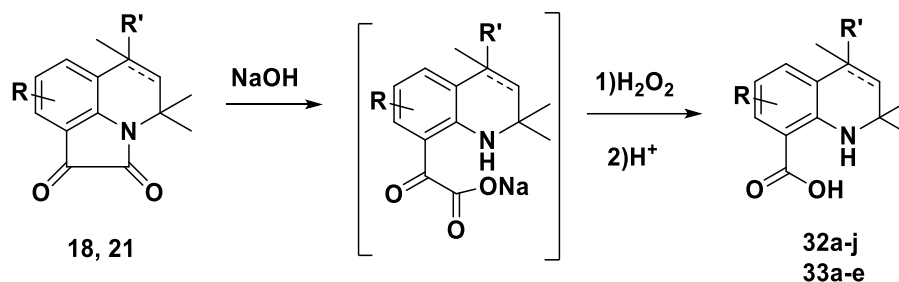
Наличие высокоактивного пирролдионового цикла в составе ПХД обуславливает возможность их участия в разнообразных превращениях. Примерами таких превращений могут служить реакции раскрытия цикла, которые протекают преимущественно в основных условиях, реакции селективной окислительной рециклизации, а также реакции декарбонирования.

#### 1.2.3.1 Реакции с раскрытием пирролдионового цикла

Известно, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы могут вступать в химические превращения, протекающие в присутствии основания с раскрытием пирролдионового цикла.

К примеру, окисление пирролохинолиндионов **21** и дигидропирролохинолиндионов **18** пероксидом водорода, проходящее в водно-щелочной среде, приводит к образованию циклических производных антраниловой кислоты **32a-j** и **33a-e**, являющихся аналогами природного антибиотика *Helquinoline* [44].

Схема 19

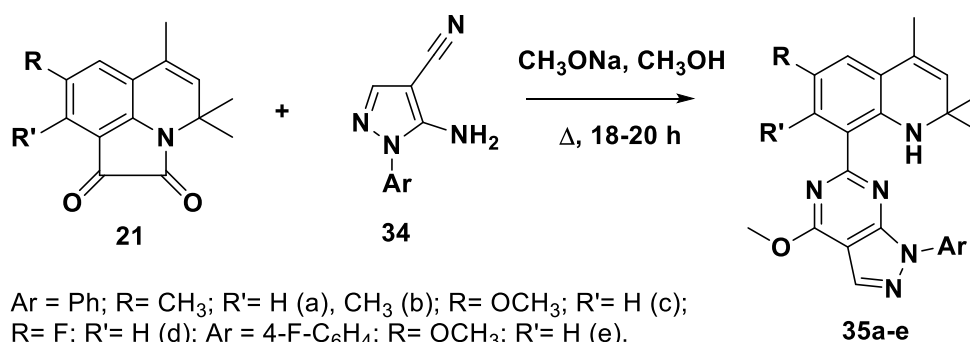


32: R'= H, R=H (a), R= CH<sub>3</sub> (b), R= OCH<sub>3</sub> (c), R= F (d), R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (e)  
 R'= Ph, R=H (f), R= CH<sub>3</sub> (g), R= OCH<sub>3</sub> (h), R= F (i), R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (j)  
 33: R'=H, R= H (a), R= CH<sub>3</sub> (b), R= OCH<sub>3</sub> (c), R= F (d), R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (e)

Было установлено, что реакция протекает через раскрытие пирролдионного цикла с последующим декарбоксилированием (схема 19). Реакция проходит селективно, не подвергая аналогичным превращениям кратную связь хинолинового фрагмента.

В недавней работе [45] авторами были получены новые соединения **35a-e** посредством трехкомпонентной каскадной реакции, проходящей с раскрытием пирролдионного фрагмента (схема 20).

Схема 20



Ar = Ph; R= CH<sub>3</sub>; R'= H (a), CH<sub>3</sub> (b); R= OCH<sub>3</sub>; R'= H (c);  
 R= F; R'= H (d); Ar = 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R= OCH<sub>3</sub>; R'= H (e).

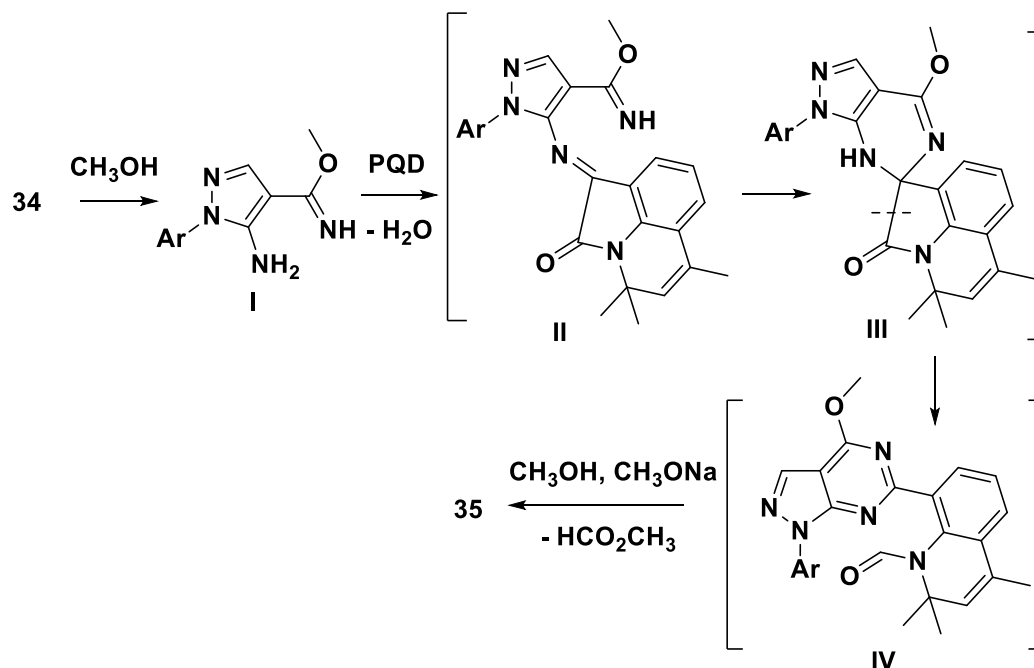
При взаимодействии пирролохинолиндионов **21** с 5-амино-1-арил-1H-пиразол-4-карбонитрилами **34** и метилатом натрия, проходящем при кипячении в метаноле, происходит формирование пиразоло[3,4-d]пиримидинового фрагмента,

известного своей высокой биологической активностью вследствие структурной схожести с пуриновыми основаниями.

Проведение масс-спектрометрического мониторинга совместно с жидкостной хроматографией, а также возможность выделения промежуточного продукта **III** позволили предположить механизм данной реакции (схема 21).

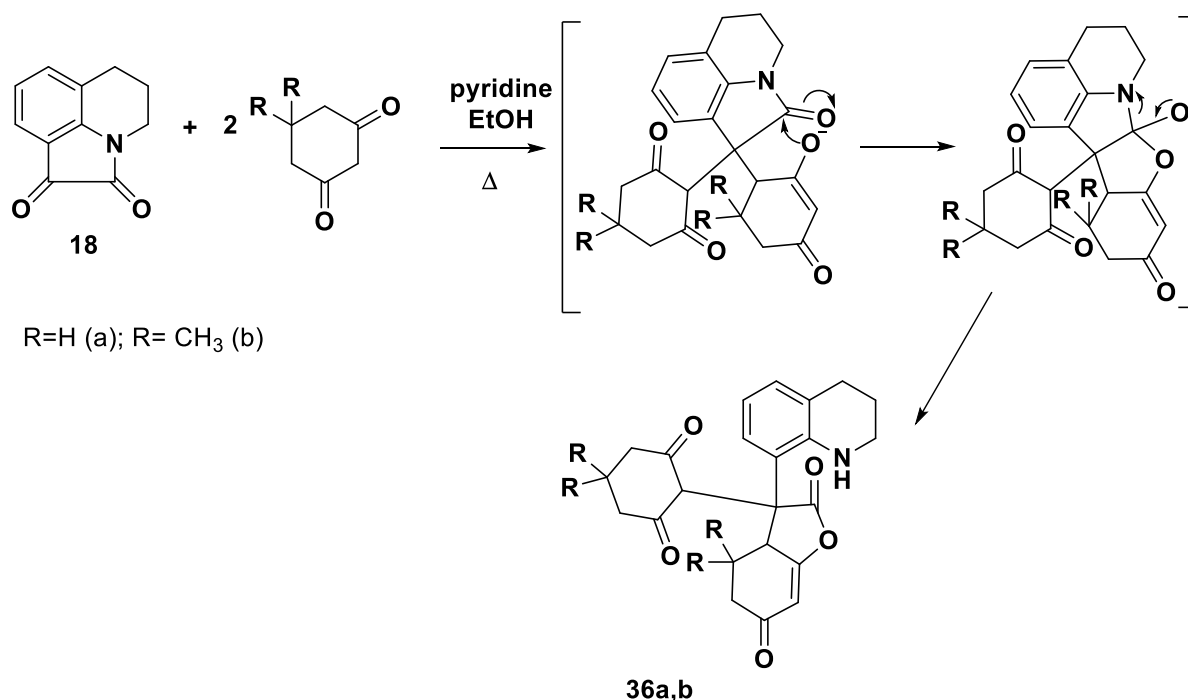
Маршрут реакции включает конденсацию  $\beta$ -карбонильной группы ПХД **21** с аминогруппой интермедиата **I** и дальнейшим переходом имина **II** в спиросоединение **III**. Последующее преобразование **III** протекает с раскрытием пирролонового цикла, что дает интермедиат **IV**, основной алкоголиз амидной группы которого приводит к образованию целевого продукта **35**.

Схема 21



В другой статье [46] также было показано, что применение основного катализа при взаимодействии ПХД с 1,3-дикетонами приводит к раскрытию пирролдионового цикла, тогда как кислотный катализ сопровождается образованием спиросоединений, которые будут описаны в разделе 1.2.4.3.

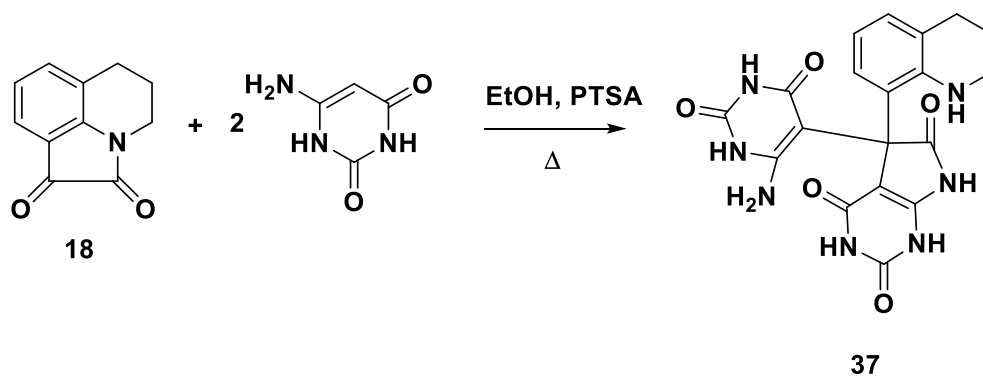
Схема 22



Реакция **18** с двукратным избытком циклогексан-1,3-диона или димедона протекает через двойное присоединение, конечные 3-(2,6-диоксоциклогексил)-3-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3,3a,4,5-тетрагидробензофуран-2,6-дионы **36a,b** являются результатом последующего раскрытия цикла пятичленного лактама посредством внутримолекулярной атаки енолят-иона (схема 22).

Аналогичные превращения описаны в [47], где в качестве второй компоненты был выбран 6-аминоурацил (схема 23). Однако в данном случае сообщается об удачном применении кислотного катализа для получения продуктов **37** с выходом 83%.

Схема 23





Полученные соединения **37** далее могут подвергаться внутримолекулярной циклизации с получением новых спирогетероциклических тетрагидробензо[*if*]хинолизинов.

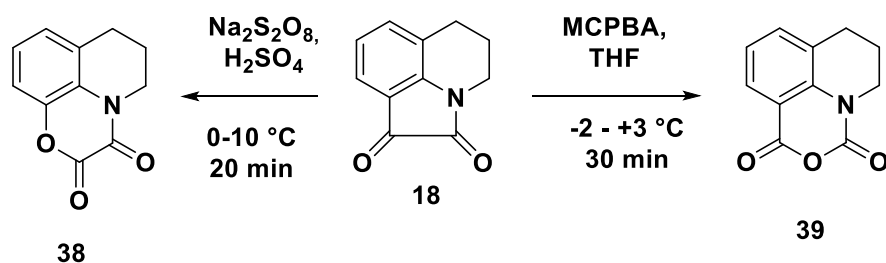
Продемонстрировано, что реакции с раскрытием пиррольного цикла пирролохинолиндионов являются перспективными с точки зрения получения гибридных биологически активных соединений с известным фармакофорным фрагментом – хинолином.

### 1.2.3.2 Реакции рециклизации пирролдионового цикла

В литературе имеются сведения о том, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы могут подвергаться окислительной рециклизации, что позволяет получать достаточно известные, но труднодоступные оксазинохинолиндионы в одну стадию и с хорошими выходами [36].

Основная задача, поставленная перед авторами [36] заключалась в подборе оптимальных условий для селективного получения 1,3- и 2,3-оксазинохинолиндионов действием различных окислителей на пирролохинолиндионы. Было установлено, что при окислении **18** пероксидисульфатом натрия, проводимом в серной кислоте, образуется 6,7-дигидро-5*H*-[1,4]оксазино[2,3,4-*ij*]хинолин-2,3-дион **38**, а при действии *m*-хлорнадбензойной кислоты получают его изомер – 6,7-дигидро-1*H*,3*H*,5*H*-[1,3]оксазино[5,4,3-*ij*]хинолин-1,3-дион **39** (схема 24).

Схема 24



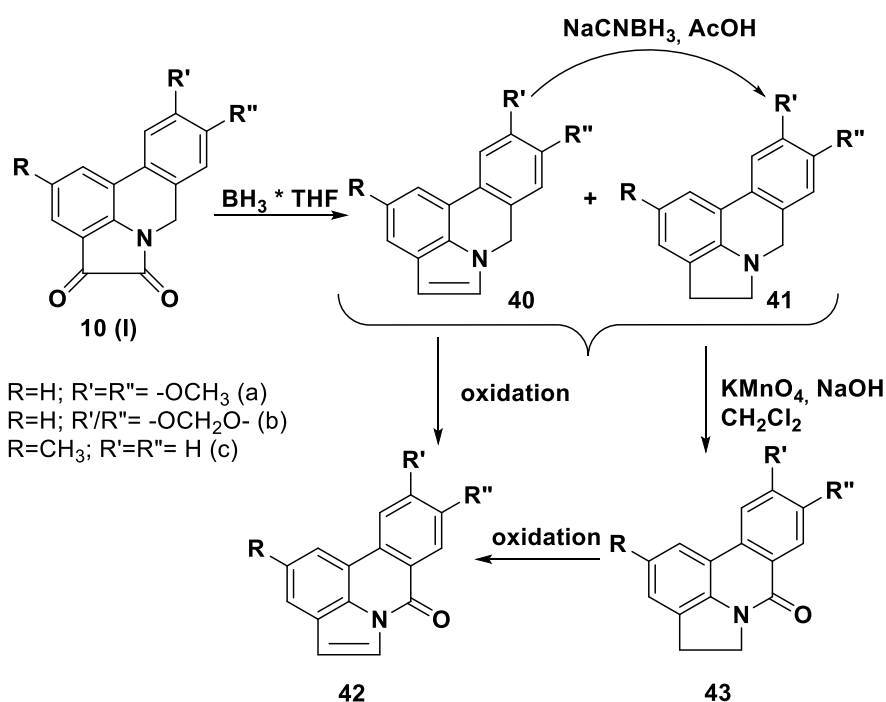
### 1.2.3.3 Реакции декарбонилирования пирролдионового цикла

Структура многих природных алкалоидов растительного происхождения содержит фрагмент пирролохинолина и его функциональных производных. Реак-

ция декарбонилирования пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов является простым синтетическим путем получения аналогов данных веществ.

Так в работе [25] была синтезирована целая серия производных ликорина – алкалоида, проявляющего противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее эффекты, а также обладающего противоопухолевыми свойствами. Восстановление пирроло[3,2,1-*de*]фенантридин-4,5-диона **10(I)c** раствором  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  дает единственный продукт **40c**, тогда как восстановление **10(I)a** и **10(I)b** приводит к смеси негидрированных и гидрированных продуктов **40a,41a** и **40b,41b**, соответственно. Поэтому для получения продуктов **42** достаточно было подвергнуть образовавшуюся смесь окислению, тогда как для образования соединений **43** предварительно было необходимо восстановить **40** в **41**, а уже затем окислить до конечного **43** (схема 25). Также было обнаружено, что смеси **40a/41a** и **40b/41b** начинают темнеть при комнатной температуре под действием атмосферы. Скорее всего, это связано с окислением исследуемых веществ, поскольку известно, что ассоанин **41a** и ангидроликорин **41b** подвергаются самоокислению в присутствии воздуха.

Схема 25



Таким образом, в ходе различных преобразований пиррольного цикла могут быть получены 8-замещенные хинолины, сложносинтезируемые классическим замещением хинолинового ядра, а также 1,3- и 2,3-оксазинохинолиндионы и конденсированные аналоги пирролохинолинов.

#### 1.2.4 Реакции по $\alpha$ - и $\beta$ -карбонильным группам

ПХД содержит в своей структуре две карбонильные группы. Однако, известно, что  $\beta$ -карбонильная группа наиболее активна в реакциях нуклеофильного присоединения. В связи с чем, реакции с различными моноклеофильными реагентами идут в своем большинстве селективно по  $\beta$ -карбонильной группе. В то же время, реакции с бинуклеофильными реагентами могут идти как исключительно по  $\beta$ -карбонильной группе, так и с участием обеих групп одновременно.

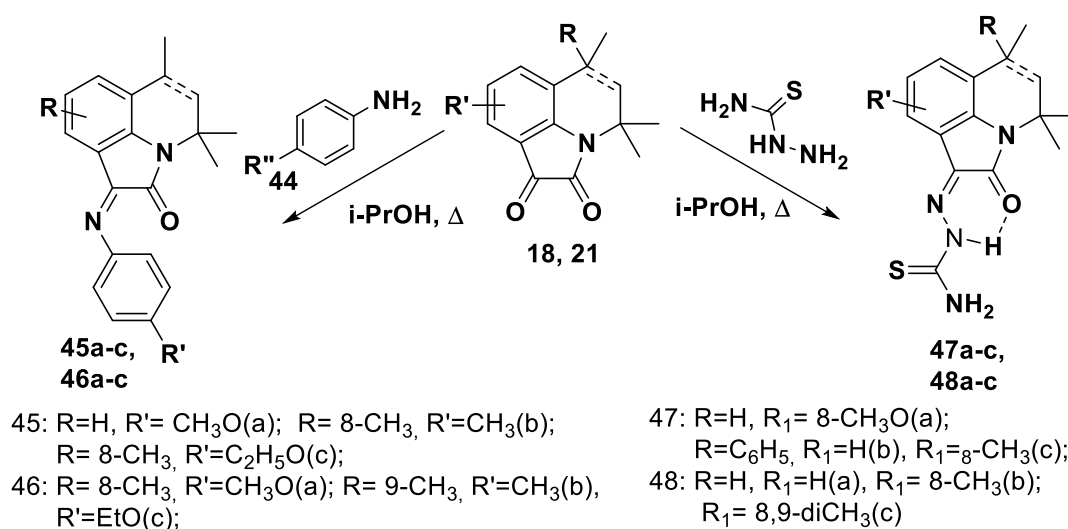
Разнообразие и доступность многих биологически активных соединений, обладающих нуклеофильными свойствами, позволяют вовлекать их в реакции с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионом с получением новых фармацевтически привлекательных гетероциклических систем.

##### 1.2.4.1 Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*- и *C*-нуклеофилами

Ввиду наличия в пирролдионовом цикле активной  $\beta$ -карбонильной группы, пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы способны вступать в реакции конденсации с различными циклическими и ациклическими *N*- и *C*-нуклеофильными агентами. Данные превращения широко представлены в литературе [38, 42, 48-53].

В качестве *N*-нуклеофилов чаще всего используются первичные амины, например, в работах [38, 42] сообщают о применении различных ариламинов **44** и тиосемикарбазида в реакциях конденсации с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионом **21** и их гидрированными аналогами **18** (схема 26) в условиях кипячения в изопропиловом спирте. В работе [48] говорится о возможности проведения взаимодействий с ариламином в кипящем метаноле с добавлением уксусной кислоты.

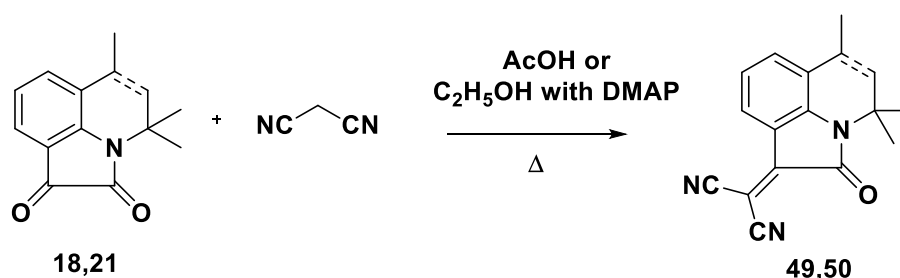
Схема 26



Структура полученных арилиминопроизводных **45a-c**, **46a-c** и тиосемикарбазонов **47a-c**, **48a-c** была подтверждена комплексом спектральных данных, и было установлено, что тиосемикарбазоны существуют исключительно в виде *син*-изомеров, что обусловлено возможностью образования внутримолекулярной водородной связи, тогда как арилимины **45a-c**, **46a-c** существуют в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров.

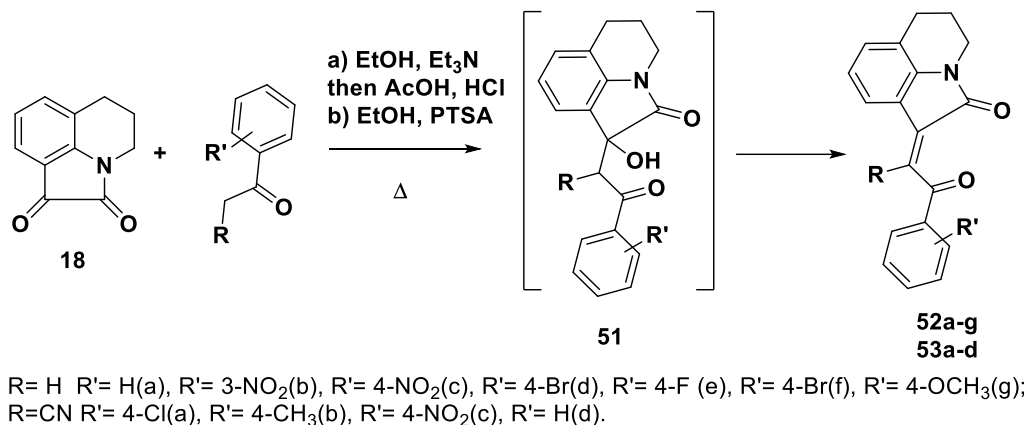
Наиболее интересным и, как следствие, наиболее изученным направлением является образование новой С-С-связи. В ряде статей описано взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с различными линейными [37, 49-52] и гетероциклическими метиленактивными соединениями [37, 48; 53]. Так, авторами статей [37, 42, 51] были получены новые оксо-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-илиденмалоннитрилы **49**, **50** при сочетаниях ПХД **18**, **21** и малоннитрила, которые проходили при кипячении в уксусной кислоте [38, 44] или при комнатной температуре в этаноле с добавлением ДМАП в качестве катализатора (схема 27) [51].

Схема 27



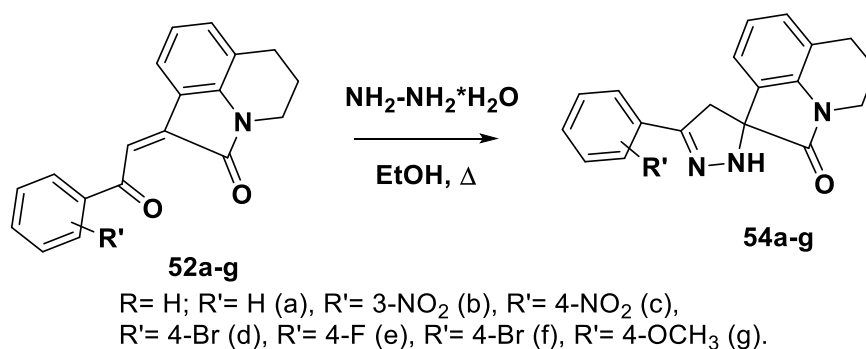
В недавних работах были описаны методы получения илиденовых производных при действии на 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **18** замещенных ацетофенонов [49] и бензоилацетонитрилов [50, 52]. Образование илиденов **52a-g**, **53a-d** происходило за счет дегидратации промежуточно образующихся гидроксипроизводных **51** (схема 28).

Схема 28



Авторами источника [49] показана возможность дальнейшей функционализации полученных фенацилиденовых производных **52a-g** на примере их взаимодействия с таким бинуклеофильным агентом, как гидразин (схема 29). При проведении реакции в кипящем этиловом спирте образуются 5-арил-спиро[пиразол-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-оны **54a-g**.

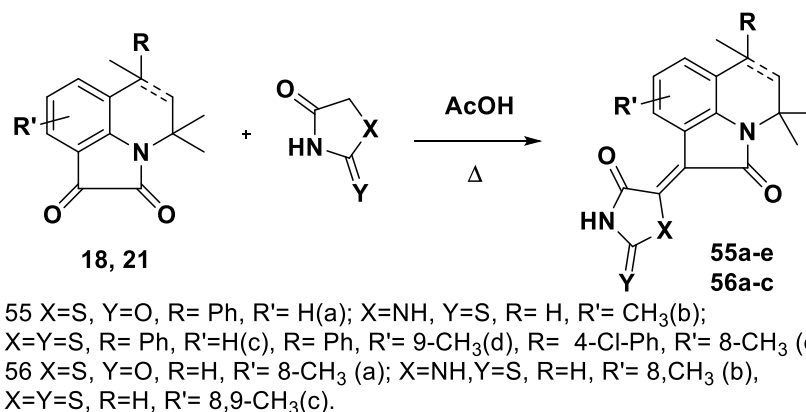
Схема 29



В качестве гетероциклических метиленактивных соединений авторами работы [38] были выбраны тиазолидин-2,4-дион, тиогидантоин и роданин. Введение данных *S*-нуклеофильных агентов во взаимодействие с дионами приводит к образованию 1-(5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинонов **55a**, **56a**, 2-тиоксо-5-(2-оксопирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-

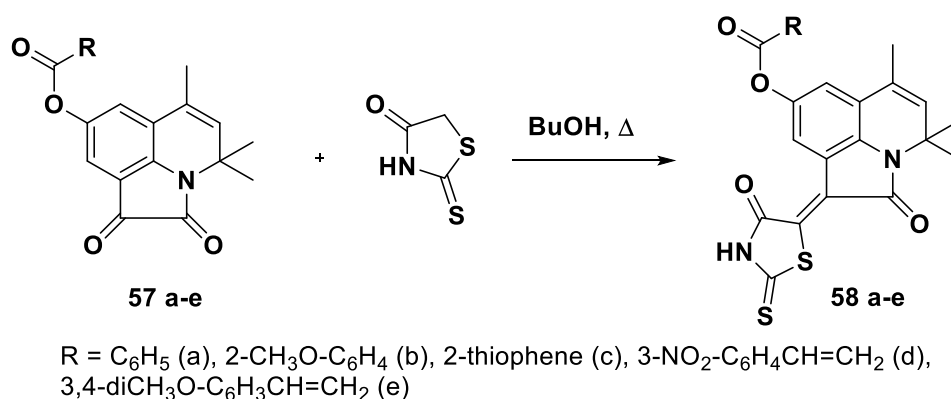
илиден)тиазолидин-4-онов **55b**, **56b** и 5-(2-оксо-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)тиазолидин-2,4-дионов **55c-d**, **56c**, соответственно (схема 30). Оптимальными условиями реакции являются кипячение в уксусной кислоте [38, 42].

Схема 30



Для целенаправленного поиска соединений, обладающих антикоагулянтными свойствами авторами исследований [21, 28] были проведены реакции замещенных аналогов ПХД исключительно с роданином – известным фармакофорным фрагментом (схема 31). Дизайн новых соединений был основан на принципе молекулярной гибридизации, который подразумевает, что комбинация структурных особенностей известных активных молекул используется для оптимизации фармакологических характеристик получаемых веществ.

Схема 31

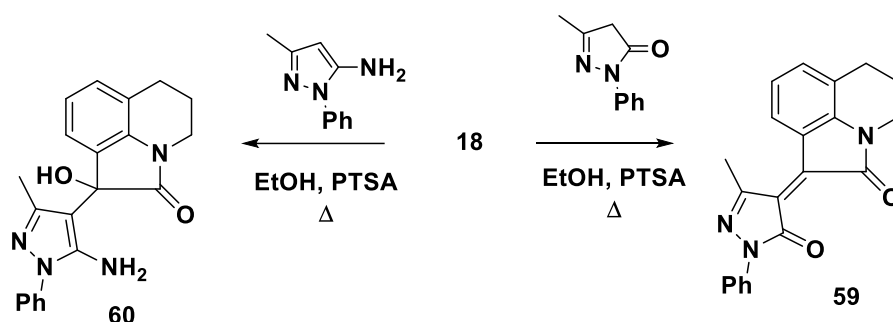


При действии роданина на дионы **57** в кипящем *n*-бутаноле были получены новые илиденные системы **58a-e**, исследование которых *in vitro* показало, что

**58e,d** проявляют высокую антикоагулянтную активность по отношению к фактору свертывания крови Ха [48].

На примере пиразол-5-она и пиразол-5-амина, которые также являются гетероциклическими *C*-нуклеофилами, авторами статьи [53] была показана возможность образования как илиденовых **59**, так и линейно связанных производных дигидропирролохинолиндиона **60** (схема 32).

Схема 32



Таким образом, показано, что взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диононов с различными циклическими и ациклическими *N*- и *C*-нуклеофилами приводят к образованию ряда имино- и илиденовых производных пирролохинолин-2-она. Показана перспективность данных реакций в синтезе биологически активных соединений.

#### 1.2.4.2 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диононов с бинуклеофилами

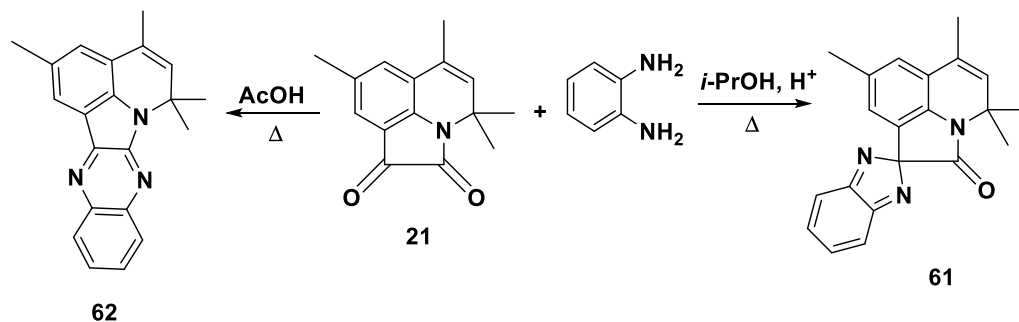
В ходе взаимодействий пирролохинолиндионов с различными бинуклеофильными агентами чаще всего образуются новые спирогетероциклические системы [42, 48, 54], однако применение более жестких условий позволяет получать поликонденсированные системы, что подтверждается литературными данными [37, 42].

Значительный вклад в принципы построения и изучение данных систем внесли авторы работ [54], которыми был проведен ряд исследований в данной области. В данной работе были исследованы реакции дионов с *N,N*-, *N,O*-, *C,N*- и *N,S*-, а также *O,O*- 1,2- и 1,3-бинуклеофилами.

В результате реакции трициклического изатина **21** с *o*-фенилендиамином [42] было обнаружено, что при кипячении в изопропиловом спирте с добавлением

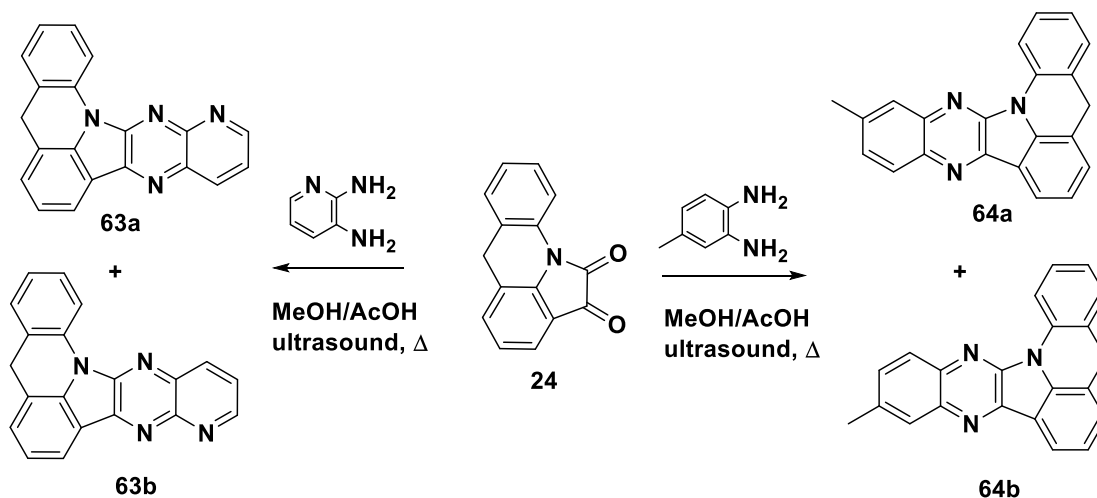
каталитических количеств уксусной кислоты атака бинуклеофила направлена исключительно на  $\beta$ -карбонильную группу, что приводит к образованию спиробензо[*d*]имидазола **61**; тогда как для образования конденсированного пирроло[3',2',1':7,1]индоло[2,3-*b*]хиноксалина **62** необходимо кипячение реагентов в ледяной уксусной кислоте (схема 33).

Схема 33



В статье [37] также были изучены реакции дионов с *N,N*-бинуклеофилами с получением конденсированных систем. Обнаружено, что при выборе несимметричных бинуклеофилов реакция протекает с образованием смеси изомеров в равном соотношении. Так при взаимодействии пирроло[3,2,1-*de*]акридин-1,2-диона **24** с пиридин-2,3-диамином или замещенным *o*-фенилендиамином происходит образование соответствующих конденсированных систем **63** и **64** (схема 34). Реакции проводят при кипячении и ультразвуковом облучении в смеси метанол/уксусная кислота.

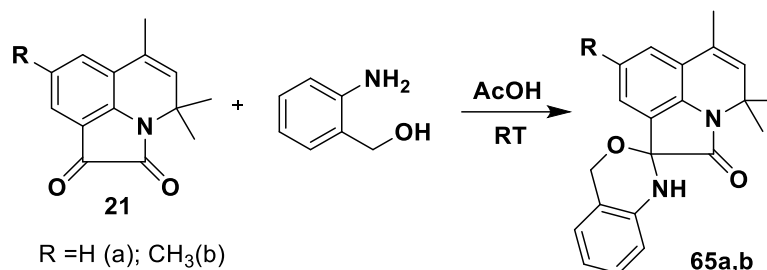
Схема 34





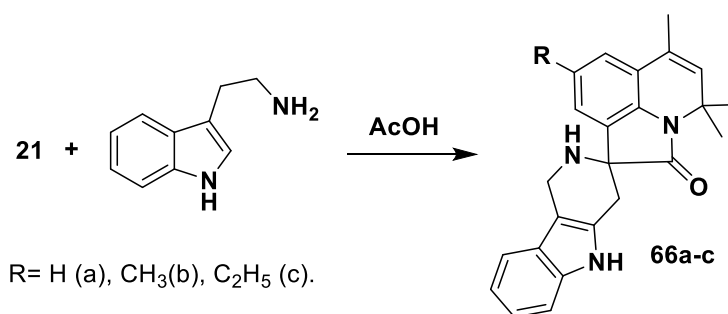
С *N,O*-бинуклеофилом, таким как (2-аминофенил)метанол, ПХД реагируют при перемешивании исходных веществ при комнатной температуре в уксусной кислоте, что приводит к образованию спиро[бензо[*d*][1,3]оксазин-2,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-онов **65** [42, 54].

Схема 35



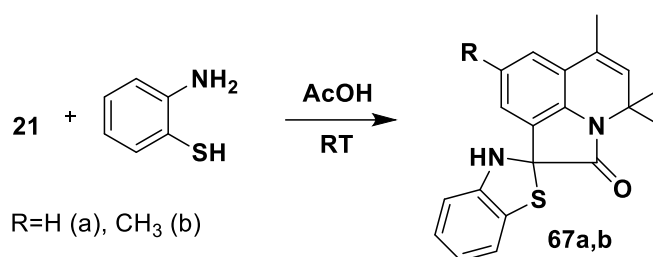
В качестве *C,N*-бинуклеофила в работах [42, 48, 54] был выбран триптамин – известный моноаминный алкалоид. При перемешивании реактивов в AcOH образуются спиро[пиридо[4,3-*b*]индол-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-оны **66** с хорошими выходами (схема 36). Найдено, что соединение **66с** обладает умеренной антикоагулянтной активностью.

Схема 36



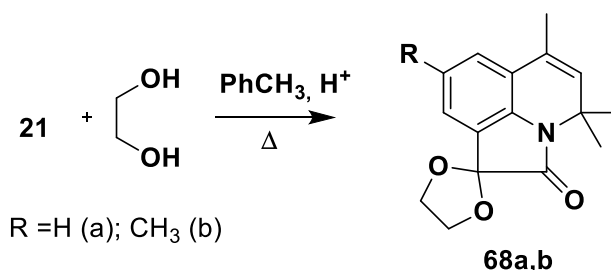
Примером взаимодействия ПХД с *S,N*-бинуклеофилами может служить реакция первых с *o*-аминотиофенолом, которая проходит в ледяной уксусной кислоте при перемешивании без нагревания с образованием спиро[бензо[*d*]тиазол-2,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-онов **67** [42, 54].

Схема 37



Этиленгликоль, являясь доступным *O,O*-бинуклеофильным агентом, также был введен в реакцию с ПХД. В результате данного взаимодействия, проводимого в кипящем толуоле, могут быть получены новые спиро[пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2'-[1,3]диоксолан]-2-оны **68a,b**.

Схема 38



Таким образом, анализ литературных источников показывает, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы активно вступают в реакции с различными бинуклеофилами с образованием спиросоединений или конденсированных систем, получение которых варьируется условиями проведения реакций.

#### 1.2.4.3 Участие $\beta$ -карбонильной группы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в трёхкомпонентных реакциях

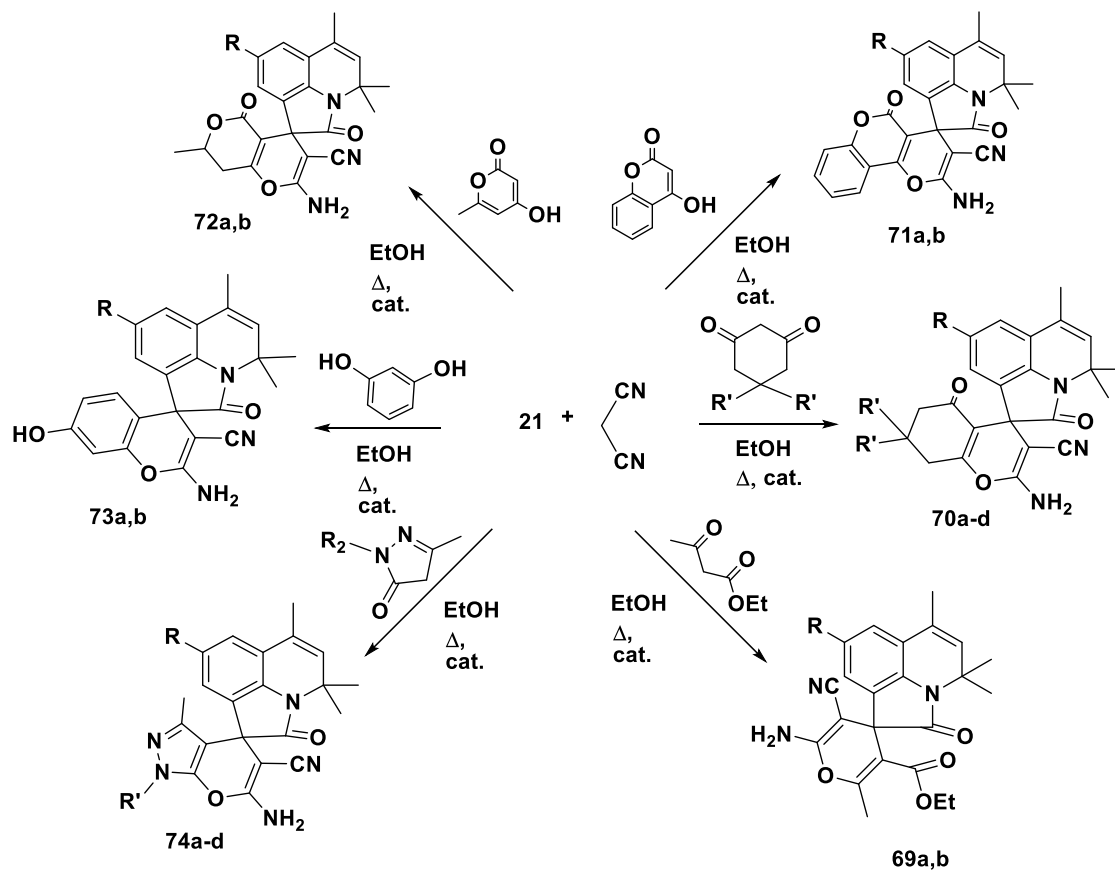
Интерес к многокомпонентным реакциям вызван преимущественно возможностью получения соединений, содержащих несколько фрагментов, каждый из которых обладает своим фармакотерапевтическим профилем.

В литературе подробно описаны случаи использования пирролохинолиндионов в трехкомпонентных реакциях совместно с разнообразными метиленактивными соединениями в качестве второй компоненты и *C,O*-бинуклеофилами в качестве третьей. Наиболее часто встречающимися реагентами для данных реакций являются: малонитрил [42, 51-52, 54-55], этилцианоацетат [42, 51-52, 54-55], цианометиларилкетоны [50-51], различные циклоалкандионы [42, 46-47, 52, 54-

56], пиразоламины [50, 53, 56] и урацилы [47, 53]. Варьированием описанных участников трехкомпонентных реакций с ПХД достигается получение разнообразных спирогетероциклических структур с фрагментом пирролохинолинона.

Для осуществления ряда трехкомпонентных реакций в исследованиях [42, 54] использовались две постоянные составляющие – ПХД и малонитрил, а третий компонент, выбор которого основывался на наличии карбонильной и метиле-нактивной групп, менялся (схема 39). Вне зависимости от используемых реактивов подобранные условия проведения реакции, такие как кипячение в этаноле с добавлением *N*-метилпиперазина в качестве катализатора, были успешно применены для всех случаев.

Схема 39



69, 71-73: R = H (a), Me (b);  
 70: R = R' = H (a); R = Me, R' = H (b); R = H, R' = Me (c); R = R' = Me (d);  
 74: R = R' = H (a); R = Me, R' = H (b); R = H, R' = Ph (c); R = Me, R' = Ph (d).

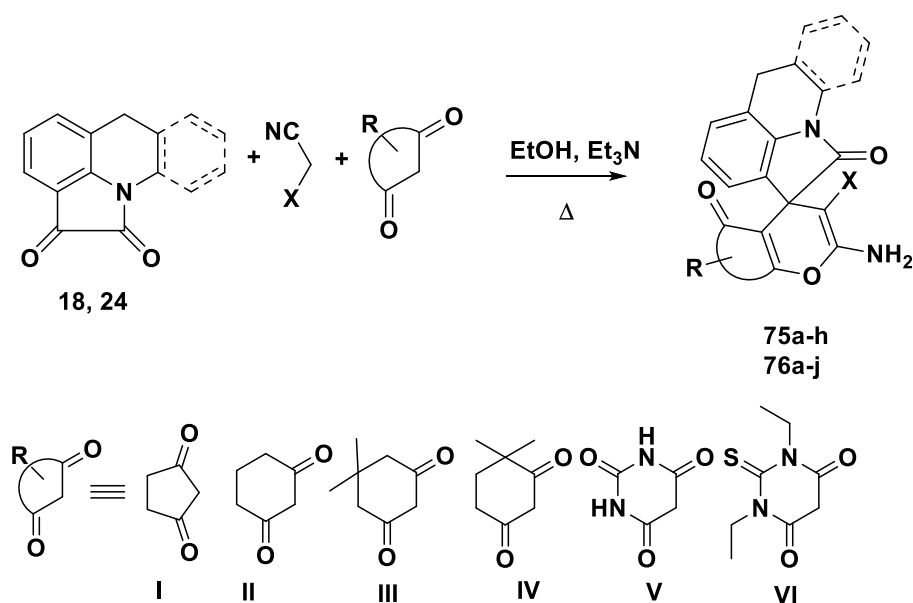
При использовании такого линейного *C,O*-бинуклеофила, как этилацетоацетат, реакция протекает всего за 15 минут, приводя к соединениям **69a,b**. Циклические 1,3-дикарбонильные соединения являются удобными реагентами для данных

реакций, ввиду возможности енолизации и высокой С-Н кислотности этих соединений, что облегчает этап конденсации. Реакции ПХД и малонитрила с незамещенным 1,3-циклогександионом или димедоном завершаются за 5—10 минут с образованием продуктов **70a-d**.

Применение полностью енолизированных кетонов неоднозначно влияет на протекание реакций. Реакции с метиленактивными лактонами завершаются также быстро, образуя **71a,b** и **72a,b** с высокими выходами, а использование резорцина приводит к увеличению времени реакции и снижению выходов целевых продуктов **73a,b**. Также увеличивает время реакции до 40 минут и уменьшает выходы продуктов **74a-d** использование гетероциклического карбонилсодержащего соединения – пиразолона (схема 39).

Малонитрил и его синтетический аналог – этилцианоацетат были также использованы авторами статей [51-52, 55] в качестве второй компоненты. Так в работах [52, 55] описаны трехкомпонентные взаимодействия дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **18** или пирроло[3,2,1-*de*]акридин-1,2-диона **24** с малонитрилом или этилцианоацетатом и различными циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями (схема 40).

Схема 40

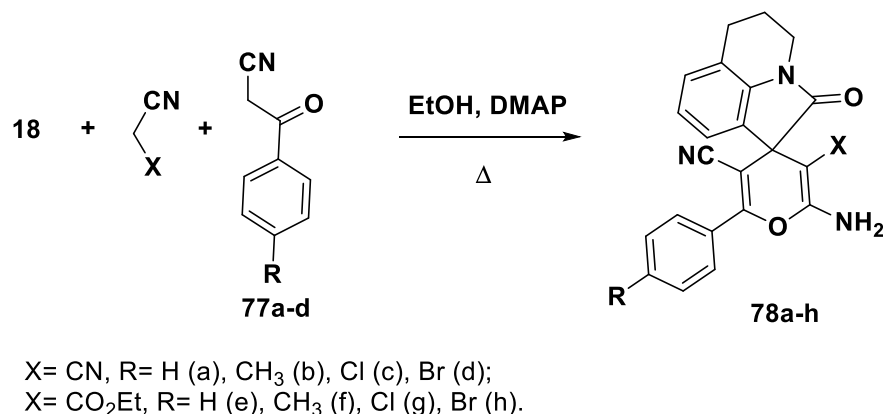


- 75: X= CN, R= I (a), R= II (b), R= III (c), R= IV (d);  
 X= CO<sub>2</sub>Et, R= I (e), R= II (f), R= III (g), R= IV (h).  
 76: X= CN, R= II (a), R= III (b), R= IV (c), R= V (d), R= VI (e);  
 X= CN, R= II (f), R= III (f), R= IV (g), R= V (i), R= VI (j).

Кипячением исходных соединений в этаноле с добавлением триэтиламина были получены конечные структуры **75a-h**, **76a-j**. В целом, выходы спиро[пиран-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-онов **75** оказались выше, чем у их конденсированных аналогов – спиро[пиран-4,2'-пирроло[3,2,1-*de*]акридин]-1'-онов **76**.

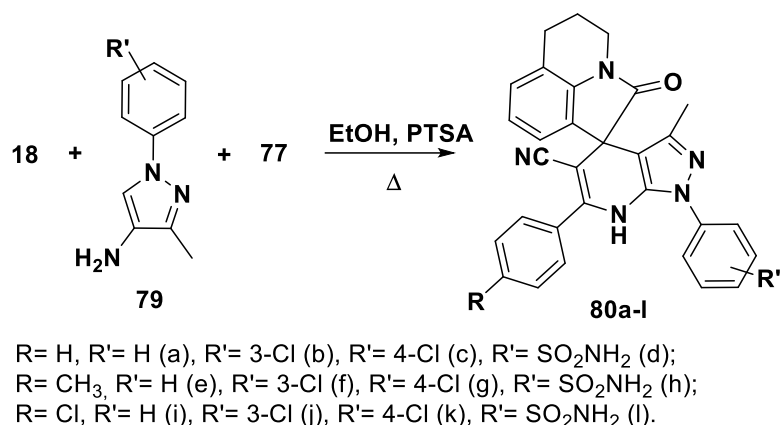
Аналогично вышеописанным примерам в работе других исследователей [52] в качестве метиленактивных соединений использовали малононитрил или этилцианоацетат, однако в роли третьей компоненты использовались линейные цианометиларилкетоны **77**. Взаимодействие в этаноле в присутствии ДМАП в качестве основного катализатора дает тетрациклические спиропродукты **78** с выходами 75-91% (схема 41). Авторы сообщают, что кислотный катализ неприменим для данных реакций, так как приводит к разложению продуктов и образованию смолы.

Схема 41



Цианометиларилкетоны **77** в свою очередь также были использованы авторами другой статьи [50] в трехкомпонентном взаимодействии с дигидропирролохинолиндионом и 1-арил-3-метилпиразол-5-аминами (схема 42). Кипячение исходных веществ в этаноле и использование PTSA в качестве кислотного катализатора позволили получить новые спирогетероциклические системы с фрагментом пиразоло[3,4-*b*]пиридина **80a-l**.

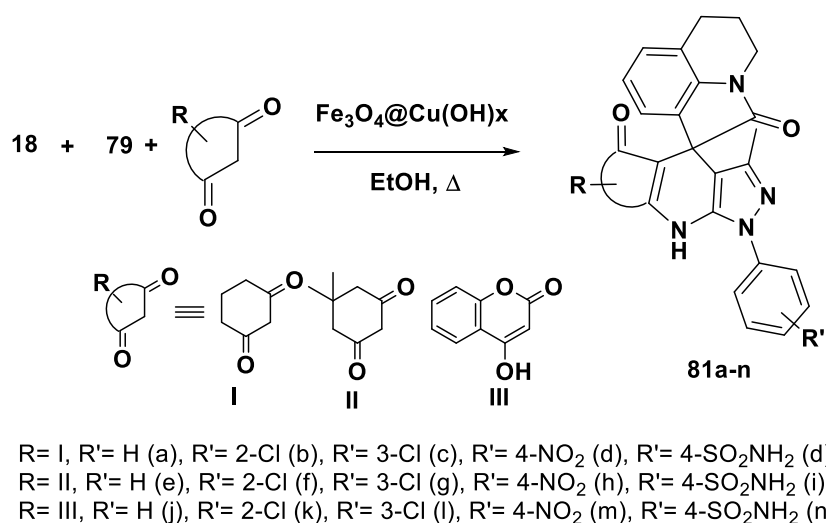
Схема 42



Исследователям удалось выделить промежуточные продукты и на основании полученных данных предположить механизм реакции, заключающийся в начальном сочетании **18** в качестве электрофила с атомом углерода в 4 положении пиразол-5-амина **79** и последующим алкилированием полученного соединения цианометилкетонем **77**.

Для получения спиросистем с фрагментом конденсированного пиразоло[3,4-*b*]пиридина в работах [56] также были использованы замещенные пиразоламины, третья компонента была представлена циклическими *C,O*-бинуклеофилами (схема 43).— циклоалкандионами, 4-оксикумарином [56], аминорауцилом, тиаминоурацилом, барбитуровой и тиобарбитуровой кислотами (схема 44) [52].

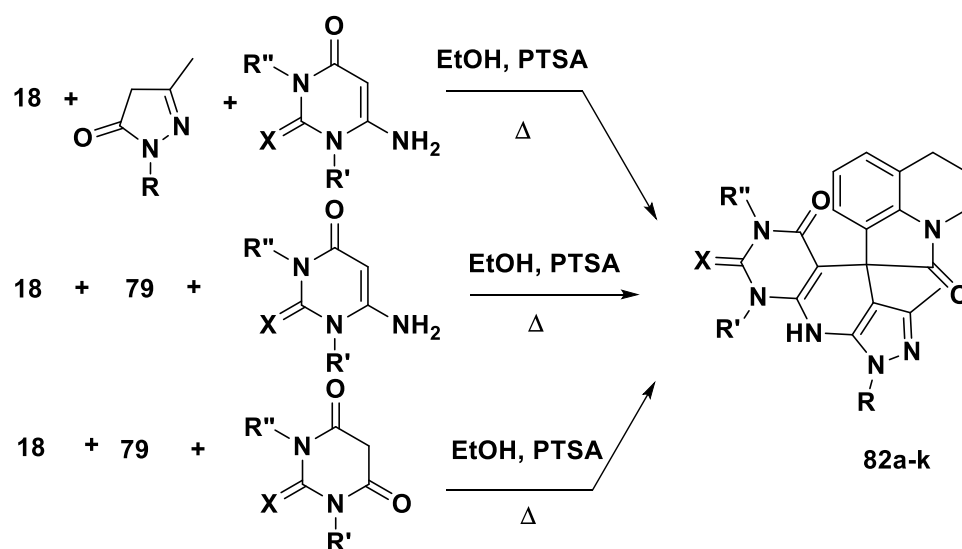
Схема 43



Так дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **18** участвует в трехкомпонентных взаимодействиях, проводимых в кипящем этаноле в условиях наноманитного гетерогенного катализа, с 1-арил-3-метилпиразол-5- аминами **79** и циклическими 1,3-дикетонами с образованием гексациклических спиропродуктов **81a-n** с выходами 76-87% [56].

Группой ученых [53] были использованы аминокетон, тиоаминокетон, барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты в качестве *C,O*-бинуклеофилов в виду известности данных структур как биологически активных. При этом в роли метиленактивных соединений использовались пиразоламины. Комбинацией различных вторых и третьих компонент были получены схожие спиро[пиразоло[4',3':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-оны **82a-k** (схема 44).

Схема 44

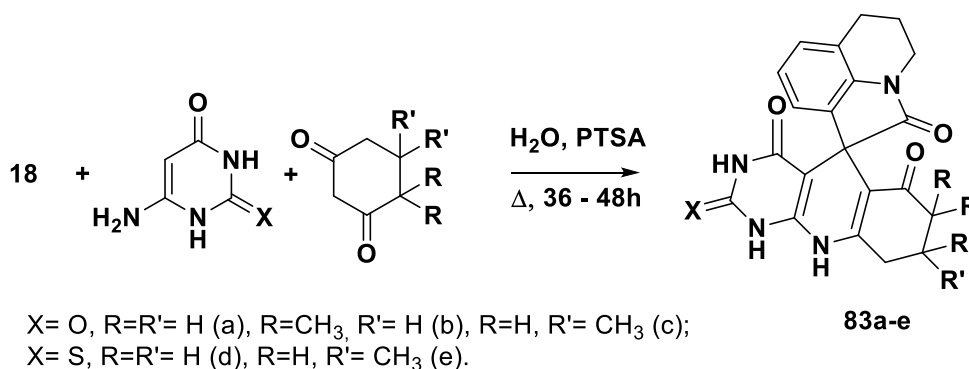


X= O, R= H, R'= H, R''= H (a), R'= CH<sub>3</sub>, R''= H (b), R''= CH<sub>3</sub> (c);  
 X= S, R= H, R'= H, R''= H (d);  
 X= O, R= Ph, R'= H, R''= H (e), R'= CH<sub>3</sub>, R''= H (f), R''= CH<sub>3</sub> (g);  
 X= S, R= Ph, R'= H, R''= H (h);  
 X= O, R= 3-Cl-Ph, R'= H, R''= H (i), R'= CH<sub>3</sub>, R''= H (j), R''= CH<sub>3</sub> (k).

Также 6-аминоурацилы и 6-амино-2-тиоурацилы были введены в трехкомпонентные взаимодействия с **18** и циклическими шестичленными 1,3-дикетонами авторами исследования [47]. В данном случае в качестве растворителя была выбрана вода, что значительно увеличило время реакции, однако выходы целевых

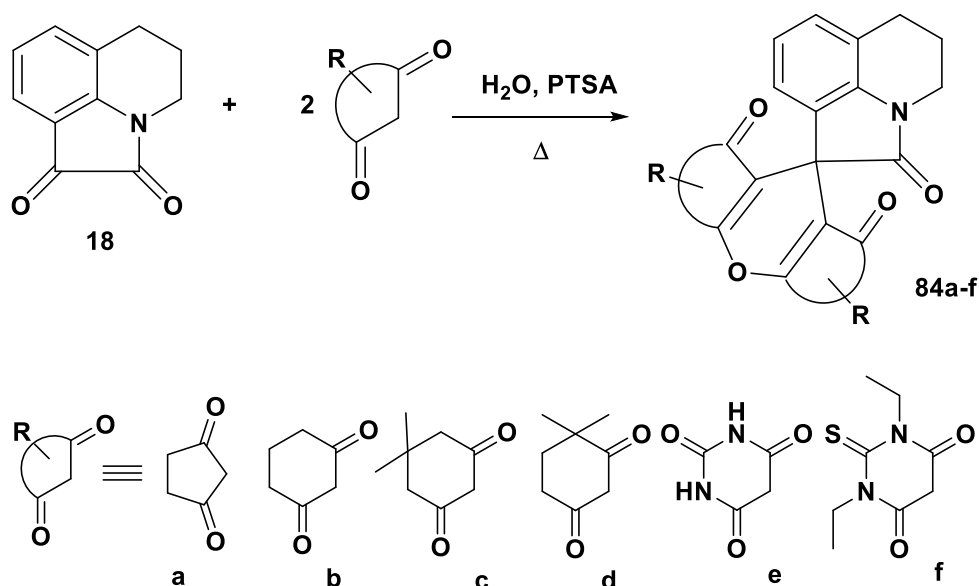
спиро[пиримидо[4,5-*b*]хинолин]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинонов **83a-e** оставались достаточно высоки (схема 45).

Схема 45



Различные циклические 1,3-дикарбонильные соединения могут выступать в реакции с ПХД как в качестве метиленактивной составляющей, так и *C,O*-бинуклеофильной. Поэтому в работе [46] проводили реакции дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с двумя эквивалентами циклических 1,3-дикетонов при кислотном катализе, что приводило к получению новых спиросистем с фрагментом пирана **84a-f** (схема 46).

Схема 46



Хотелось бы отметить, что основной катализ реакции приводит к двойному присоединению дикетонов к ПХД, раскрытию пиррольного цикла и образованию производных хинолинов **38**, описанных в разделе 1.2.3.1.



В настоящем литературном обзоре были подробно описаны и систематизированы основные методы получения, химические превращения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их функциональных производных за последние 20 лет.

На известных в литературе примерах было показано, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы являются удобным остовом для построения новых полизамещенных гетероциклических соединений, потенциально обладающих биологической активностью и рядом других практически значимых свойств.

Нарастающий объем публикационной активности по химии пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их функциональных производных свидетельствует о перспективности и целесообразности проведения дальнейших исследований.

## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

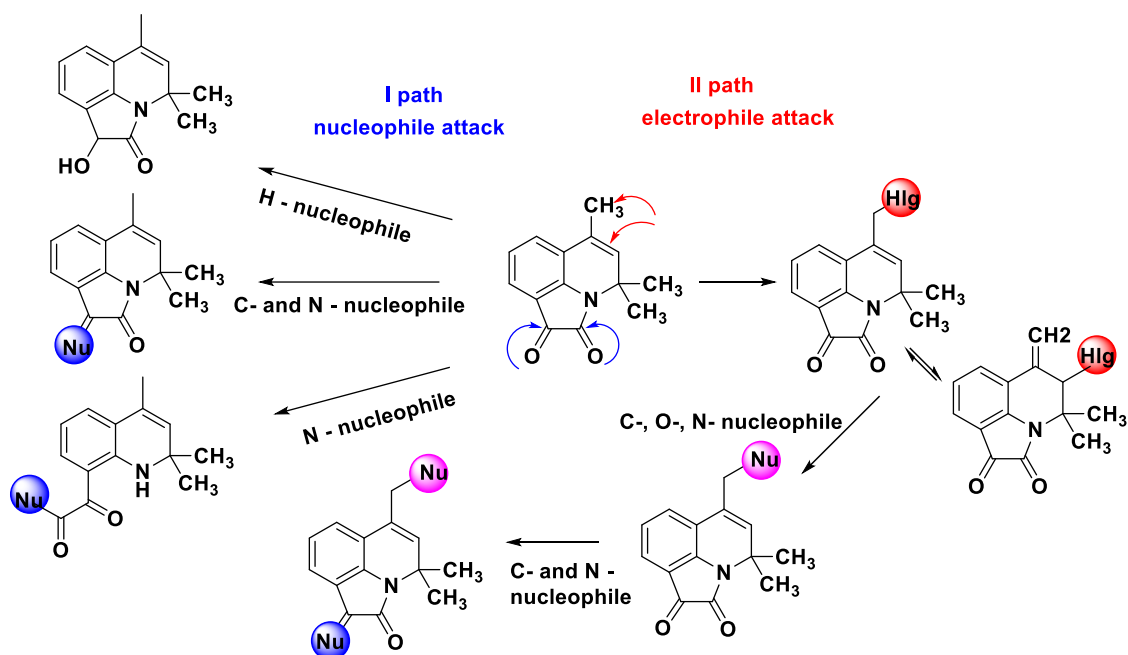
В литературном обзоре было показано, что способы получения и многие свойства пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов достаточно подробно изучены. Однако синтетический потенциал ПХД далеко не исчерпан. Остаются вопросы селективности и выбора подходящих условий реакций, обсуждения механизмов превращений, региостроения, таутомерии и дальнейшей модификации полученных систем. Так, несмотря на большое разнообразие реакций, представленных в литературе, вторичная функционализация получаемых соединений почти не изучена.

В синтетической стратегии дизайна комбинаторных библиотек органических веществ выбор второго реагента должен предусматривать возможность дальнейших химических преобразований полученных с его помощью продуктов. В этой связи в качестве реагентов нами были выбраны известные и доступные реактивы (метил(гет)арилкетоны, тиосемикарбазид, *N*-бромсукцинимид), которые позволяют вводить в структуру ПХД один или несколько дополнительных реакционных центров, действием на которые могут быть получены новые линейно связанные и спирогетероциклические системы, потенциально обладающие фармакологически значимыми свойствами. Перспективным представлялась модификация ПХД с участием ключевых реакционных центров молекулы ПХД - пирролдионового цикла и аллильного метила при C<sup>6</sup>.

В этой связи в ходе данного исследования нами была изучена реакционно-способность ПХД при атаке нуклеофильными и электрофильными реагентами с участием двух наиболее важных реакционных центров, указанных на схеме 47:

1. Реакции с участием пирролдионового фрагмента (I path).
2. Реакции с участием аллильного метила в положении 6 (II path).

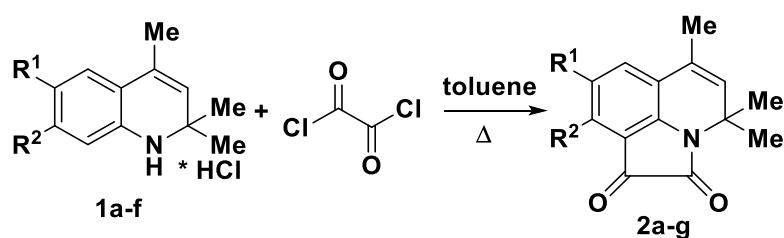
Схема 47



## 2.1 Синтез 8- $R^1$ , 9- $R^2$ -4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов

Исходные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы получали по известной методике [31] – при кипячении гидрохлоридов 1,2-дигидрохинолинов **1a-f**<sup>1</sup> со свеже-перегнанным оксалилхлоридом в сухом толуоле в течение 1-5 часов. Преимущества данной методики синтеза ПХД заключаются, в первую очередь, в препаративном удобстве и доступности исходных производных гидрохинолина.

Схема 48



$R^1 = R^2 = H$  (a),  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$  (b);  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = H$  (c),  $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2 = H$  (d);  $R^1 = OC_2H_5$ ,  $R^2 = H$  (e);  $R^1 = F$ ,  $R^2 = H$  (f),  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$  (g)

ПХД **2a-g** выделены с хорошим выходами и представляют собой ярко окрашенные кристаллические вещества различных оттенков красного цвета. Фи-

<sup>1</sup> В главах 1 и 2 принята независимая нумерация соединений.

зико-химические характеристики полученных соединений представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Физико-химические характеристики соединений **2a-g**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
<b>2a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	227.1381	227.1384	161-163*	54
<b>2b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	242.1182	242.1177	171-173*	82
<b>2c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	258.1126	258.1121	142-144*	75
<b>2d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	256,1333	256,1329	118-120*	72
<b>2e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	272.1282	272.1286	174-176	81
<b>2f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> F	246.0925	246.0922	155-157	74
<b>2g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	242.1176	242.1172	158-160*	68

\*Лит. Т. пл. **2a** 168-169, **2b** 176-177, **2c** 140-142, **2d** 114-116, **2g** 157-159 [33].

## 2.2 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием пирролдионного фрагмента

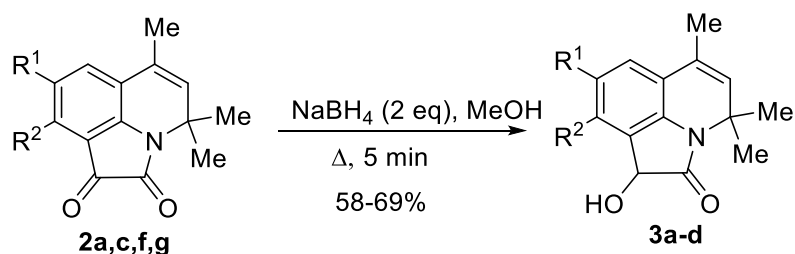
4*H*-Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы представляют собой полифункциональные соединения, содержащие несколько карбонильных групп в составе пирролдионного цикла, что придает им высокую реакционную способность по отношению к нуклеофильным реагентам. Наиболее типичными для пирролохинолиндионов являются реакции нуклеофильного присоединения и замещения. Описанные в литературе достаточно многочисленные превращения ПХД с участием пирролдионного цикла в основном составляют реакции по активной β-карбонильной группе [38, 42, 48-56]. В данном разделе работы нами были изучены некоторые функционализации ПХД, которые ранее не исследовались или были ограничены единичными примерами.

### 2.2.1 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с *H*-нуклеофилами

Представлялось целесообразным изучить взаимодействие ПХД с *H*-нуклеофилами, в качестве которых широкое применение находят гидриды металлов. Наиболее известными и коммерчески доступными гидридными реагентами являются боргидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ), боргидрид лития ( $\text{LiBH}_4$ ) и алюмогидрид лития ( $\text{LiAlH}_4$ ). Обладая сильными восстановительными свойствами, рассматриваемые нами гидриды металлов способны отдавать гидрид-ион карбонильному атому углерода, и поэтому использоваться для восстановления полярных соединений, имеющих двойные связи углерод-гетероатом [57]. Восстановление карбонильных соединений до спиртов - важное преобразование в синтетической органической химии. Реакционная способность и селективность гидридных реагентов хорошо известны.

С целью селективного восстановления ПХД до спиртов мы использовали подход, предложенный для 1,2-диоксо-1,2-дигидро-4*H*-бензо[4,5]азоцино[3,2,1-*hi*]индола [58], который структурно аналогичен 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионам. Он заключался в восстановлении пирролохинолиндионов **2** с помощью  $\text{NaBH}_4$  (2 экв.) при кипячении в метаноле в течение 5 мин. В результате были получены 1-гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **3a-d** (схема 49) с выходами 58-69%. Во избежание образования побочных продуктов и снижения выхода целевых продуктов реакцию смесь по истечении 5 мин кипячения сразу выливали в охлажденную воду и экстрагировали этилацетатом.

Схема 49



**2a,c,e,f:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$  (**a**),  $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**c**),  $\text{R}^1 = \text{F}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**f**),  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (**g**); **3a-d:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$  (**a**),  $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**b**),  $\text{R}^1 = \text{F}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**c**),  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (**d**)

Строение полученных производных **3a-d** доказано с помощью спектральных данных. Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений **3a-d** появляются дублеты протонов  $\text{C}^1$  и гидроксильной группы в диапазонах 4.78-4.82 и 6.06 – 6.31 м.д., соответственно. Анализ ИК-спектров продуктов **3a-d** показал наличие амидного карбонила  $\text{N-C=O}$  в виде интенсивной полосы поглощения при 1685-1697  $\text{cm}^{-1}$ , а также широкую полосу сильной интенсивности, характерную для валентных колебаний  $\text{O-H}$ -группы при 3287-3320  $\text{cm}^{-1}$ . Физико-химические характеристики 1-гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **3a-d** представлены в таблице 2, спектральные характеристики – в таблице 3.

**Таблица 2.** Физико-химические характеристики соединений **3a-d**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+$	Найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$	$T_{\text{пл}}$ , °C	Выход, %
<b>3a</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	230,1176	230,0904	136-138	58
<b>3b</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	260,1282	260,1457	153-155	65
<b>3c</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$	248.1082.	248.1085	158–160	69%
<b>3d</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	244,1333	244,1329	128-130	60

**Таблица 3.** Спектральные данные ИК-, ЯМР $^1\text{H}$  соединений **3a-d**

Соединение	Спектральные данные
<b>3a</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 3287 ш ( $\text{O-H}$ ), 1690 с ( $\text{C=O}$ ). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.54 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.59 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.95 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 4.79 д (1H, 1-H, $J$ 7.6 Гц), 5.34 с (1H, 5- $\text{H}_{\text{хинол}}$ ), 6.18 д (1H, OH, $J$ 7.6 Гц), 6.90 т (1H, 8- $\text{H}_{\text{хинол}}$ , $J$ 7.5 Гц), 7.04 д (1H, 7- $\text{H}_{\text{хинол}}$ , $J$ 7.7 Гц), 7.11 д (1H, 9- $\text{H}_{\text{хинол}}$ , $J$ 7.3 Гц).
<b>3b</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 3279 ш ( $\text{O-H}$ ), 1685 с ( $\text{C=O}$ ). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.53 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.59 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.96 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.73 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.79 д (1H, 1-H, $J$ 7.6 Гц), 5.38 с (1H, 5- $\text{H}_{\text{хинол}}$ ), 6.24 д (1H, OH, $J$ 7.6 Гц), 6.65 д (1H, 7- $\text{H}_{\text{хинол}}$ , $J$ 2.3 Гц), 6.78 д (1H, 9- $\text{H}_{\text{хинол}}$ , $J$ 2.2 Гц).
<b>3c</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 3301 ш ( $\text{O-H}$ ), 1707 с ( $\text{C=O}$ ), 861 с ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц ( $\text{DMCO-}d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.53 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.58 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.93 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 4.82 д (1H, 1-H, $J$ 7.6 Гц), 5.43 с (1H, 5- $\text{H}_{\text{хинол}}$ ), 6.3 (1H, OH, д, $J$ 7.7 Гц), 6.91 д (1H,

	7-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 10.2 Гц), 6.97 д (1Н, 9-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.9 Гц).
<b>3d</b>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 3320 ш (О-Н), 1697 с (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup> Н (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.53 с (3Н, 4-СН <sub>3</sub> ), 1.57 с (3Н, 4-СН <sub>3</sub> ), 1.92 с (3Н, 6-СН <sub>3</sub> ), 2.23 с (3Н, 9-СН <sub>3</sub> ), 4.81 д (1Н, 1-Н, $J$ 8.1 Гц), 5.26 с (1Н, 5-Н <sub>хинол</sub> ), 6.06 д (1Н, ОН, $J$ 8.1 Гц), 6.67 д (1Н, 7-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.9 Гц), 6.94 д (1Н, 8-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.8 Гц).

Таким образом, было показано, что реакция ПХД с боргидридом натрия при кратковременном кипячении в метаноле протекает селективно с участием  $\beta$ -карбонильной группы и не затрагивает ни амидный карбонил, ни кратную связь в положении С<sup>5</sup>-С<sup>6</sup> дигидрохинолинового фрагмента. В числе недостатков данного подхода следует указать относительно невысокие выходы 1-гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **3a-d** (58-69%).

### 2.2.2 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с метилкетонами

В литературе нами найдено лишь 3 сообщения о синтезе 1-замещенных 1-гидрокси-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов в реакциях альдольного присоединения 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с замещенными ацетофенонами и 5-амино-1-арил-3-метил-1*H*-пиразолами [48, 50, 53]. В то же время, данные соединения представляют интерес как потенциальные физиологически активные вещества, являясь структурными аналогами 3-замещенных 3-гидроксииндолин-2-онов [59], обладающих антиоксидантной [60, 61], противоопухолевой [62] и противосудорожной активностью [63, 64], а также свойствами ингибиторов моноаминоксидазы [65]. Это определило наш интерес к синтезу аналогичных соединений на основе замещенных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов.

В целях конструирования потенциальных биологически активных соединений мы изучили взаимодействие ПХД **2** с такими метилкетонами как ацетон, ацетофенон и ацетил-2-тиофен.

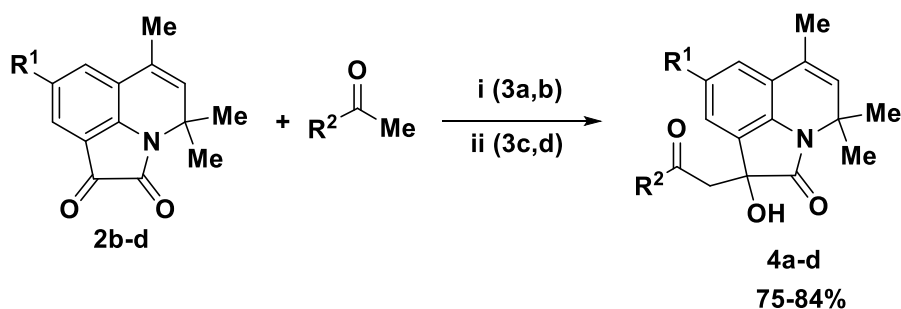
Установлено, что взаимодействие ПХД **2c,d** с ацетоном в присутствии основного катализатора – диэтиламина (Et<sub>2</sub>NH) или триэтиламина (Et<sub>3</sub>N) приводит к образованию 1-гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксопропил)-4*H*-пирроло[3,2,1-

*ij*]хинолин-2-онов **4a,b** (схема 49). В то же время, было найдено, что ПХД **2b** неоднозначно ведет себя в реакциях альдольного присоединения с ацетофеноном и ацетил-2-тиофеном. Так реакции в присутствии диэтиламина ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ) или триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), при комнатной температуре идут медленно, и для полной конверсии реагентов требуется нагревание реакционной смеси до температуры кипения растворителя. Однако при кипячении соединения **2b** с метилкетонами в реакционной массе, наряду с третичными спиртами, образовывались и продукты их дегидратации.

В связи с этим нами были проведены исследования по оптимизации методики синтеза 1-гидроксипроизводных пирролохинолиндионов и установлено, что максимальные выходы целевых продуктов достигаются при использовании следующей препаративной процедуры: реагенты смешивали, доводили до кипения, добавляли 1 мл основного катализатора – диэтиламина ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ) или триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре до обесцвечивания раствора в течение 1-4 часов.

1-Гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **4a-d** были выделены в виде белых или светло-желтых кристаллов с высокими выходами (75-84%) и при необходимости очищены перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат без дополнительной хроматографической обработки.

Схема 50



**Условия:** *i*: ацетон,  $\text{Et}_2\text{NH}$ , *rt*; *ii*: этиловый спирт,  $\text{Et}_3\text{N}$  или  $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $\Delta \rightarrow \text{rt}$

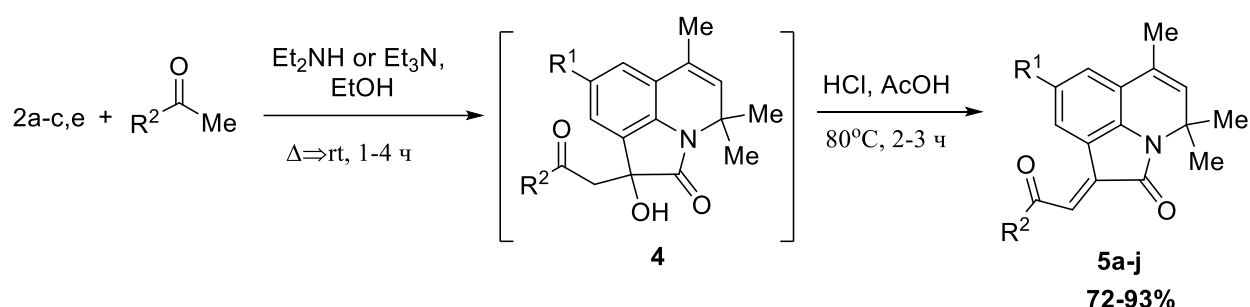
**4a-d:**  $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (**a**),  $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (**b**),  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$  (**c**),  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{тиофен-2-ил}$  (**d**)

Особый интерес представляют получаемые в ходе дегидратации гидрокси-производных **4b,d** (2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-



оны, которые могут выступать в качестве универсальных синтетических полупродуктов для синтеза разнообразных гетероциклических соединений. Причем для целенаправленного синтеза илиденовых производных выделение промежуточных гидроксипроизводных **4** не обязательно. По завершении первой стадии реакции, остаток реакционной массы после удаления растворителя вводится в стадию дегидратации при нагревании в смеси уксусной и соляной кислот в соотношении 5:1. Выходы продуктов варьируются в диапазоне от 72-93%, дополнительной очистки во многих случаях не требуется. При необходимости очистка от примесей проводилась перекристаллизацией из уксусной кислоты. (2-Оксо-2-(гет)арилэтилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **5a-j** представляют собой игольчатые кристаллы коричневого ( $R^1=H, CH_3$ ) и темно-фиолетового ( $R^1=OCH_3, OCH_2CH_3$ ) цвета. Физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ представлены в таблицах 4 и 5.

Схема 51



**5a-j**,  $R^1=H, R^2=C_6H_5$  (**a**), пиридин-2-ил (**b**), тиофен-2-ил (**c**),  $R^1=CH_3, R^2=C_6H_5$  (**d**), 4-Br- $C_6H_4$  (**e**), 4- $CH_3O-C_6H_4$  (**f**), тиофен-2-ил (**g**),  $R^1=OCH_3, R^2=C_6H_5$  (**h**), пиридин-2-ил (**i**),  $R^1=OCH_2CH_3, R^2=C_6H_5$  (**j**).

Структура соединений **4a-d** и **5a-j** подтверждена данными ИК- спектроскопии и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии. В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H гидроксисоединений **4a,b** по сравнению со спектрами исходных пирролохинолиндионов **2** появляется синглет ацильного метила (C(O)CH<sub>3</sub>) при 1.98 м.д., сигналы метиленовой группы CH<sub>2</sub>C(O) в виде 2 дублетов с константами *J* 16.6-16.7 Гц при 2.99 и 3.25 м.д., а также сигнал гидроксильной группы в виде синглета при 5.93-5.96 м.д. Для производных **4c,d** сигналы протонов метиленовой группы зафиксированы в диапа-

зоне 3.4-3.91 м.д. в виде 2 дублетов с константами  $J$  16.6 и 16.8 Гц, соответственно, сигнал группы ОН зарегистрирован при 6.09-6.11 м.д., в диапазоне 6.5-8.0 м.д. появляются сигналы ароматических протонов. ИК-спектры соединений **4a-d** содержат характерные полосы валентных колебаний О-Н группы ( $\nu$  3320-3344  $\text{cm}^{-1}$ ) и двух карбонильных групп в виде полос сильной интенсивности ( $\nu$  1691-1694  $\text{cm}^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  оксоэтилиденов **5a-j** зафиксировано отсутствие сигналов метиленовой и гидроксильной групп, а также появление характерного пика илиденового протона  $\sim 7.00$  м.д., что свидетельствует о протекании реакции дегидратации и подтверждает их структуру.

Соединения **5a-j** могут существовать в виде *E*, *Z*-изомеров. Данные ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК спектроскопии и ВЭЖХ-МС позволяют предположить, что в нашем случае образуется один из возможных изомеров. Результаты исследования стереохимии структурных аналогов соединений **5** - 3-ацилиден-2-оксиндолов показывают, что предпочтительным является *E*-изомер, а образование *Z*-изомера происходит только при наличии заместителя в положении 4 изатина [66]. В пирролохинолин-1,2-дионах **2** этому положению эквивалентно положение 9 и попытки получить илидены **5** с 9-замещенным 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионом к успеху не привели. В пользу образования именно *E*-изомера свидетельствуют и данные эксперимента NOESY соединения **5h** (см. Приложение 1). Так в спектре отсутствует кросс-пик 7.44/7.73, отвечающий пространственному сближению этилиденового протона с протоном в положении 9 и возможный только для *Z*-изомера. Преимущественное образование *E*-изомера с формально *транс*-расположением карбонильных групп возможно обусловлено и энергетическим фактором, т.к. в случае *Z*-изомера пространственно сближенными оказались бы более объемные атомы кислорода карбонильных групп.

Таблица 4. Физико-химические характеристики соединений **4a-d**, **5a-j**.

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
<b>4a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	316.1545	316.1546	152-153	75
<b>4b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	314.1752	314.1748	124-126	84
<b>4c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	362,1752	362,1749	190-192	81
<b>4d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	368,1316	368,1320	170-172	79
<b>5a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	330,1490	330,1494	162-164	88
<b>5b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	331,1442	331,1440	198-200	78
<b>5c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	336,1053	336,1049	165–167	72
<b>5d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	344,1646	344,1643	212-214	89
<b>5e</b>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>2</sub>	422,0751	422,0755	184–186	82
<b>5f</b>	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	347,1752	347,1755	181–183	79
<b>5g</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	350,1210	350,1208	190-192	83
<b>5h</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	360,1595	360,1590	183-185	92
<b>5i</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	361,1548	361,1544	209–211	78
<b>5j</b>	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	374,1752	374,1757	149-151	90

Таблица 5. Данные спектров ИК и ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4a-d**, **5a-j**.

Соединение	Спектральные характеристики
<b>4a</b>	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> : 3344 с (О-Н), 1691 с (2 С=О), 1488 с (С=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 1.53 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.58 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.95 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 1.98 с [3H, С(О)CH <sub>3</sub> ], 2.99 д ([1H, CH <sub>2a</sub> С(О)], <i>J</i> 16.7 Гц), 3.25 д ([1H, CH <sub>2b</sub> С(О)], <i>J</i> 16.7 Гц), 3.7 с (3H, ОСН <sub>3</sub> ), 5.36 с (1H, 5-Н <sub>хинол</sub> ), 5.96 с (1H, ОН), 6.59 д (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.2 Гц), 6.75 д (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.2 Гц).
<b>4b</b>	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> : 3321 с (О-Н), 1690 с (2 С=О), 1484 с (С=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 1.13 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.6 Гц), 1.54 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.58 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.95 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 1.98 с [3H, С(О)CH <sub>3</sub> ], 2.50–2.54 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , (ДМСО)), 2.98 д [1H, CH <sub>2a</sub> С(О)], <i>J</i> 16.6 Гц], 3.25 д [1H, CH <sub>2b</sub> С(О)], <i>J</i> 16.6 Гц], 5.32 с (1H, 5-Н <sub>хинол</sub> ), 5.93 с (1H, ОН), 6.86 с (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 6.95 с (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> ).

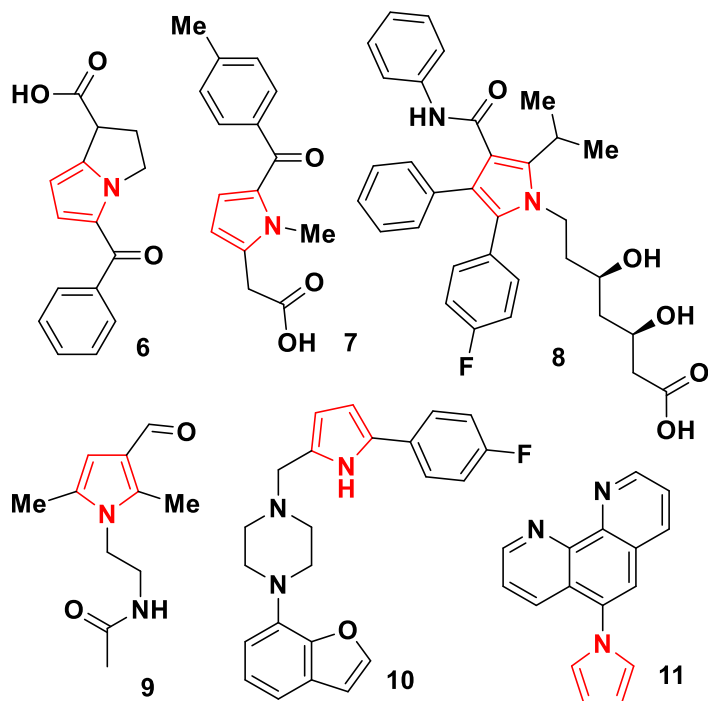
<b>4c</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 3296 с (О-Н), 1691 с (2 С=О). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.62 с (6Н, 2 4-СН <sub>3</sub> ), 1.98 с (3Н, 6-СН <sub>3</sub> ), 2.23 с (3Н, 8-СН <sub>3</sub> ), 3.48 д (1Н, СН <sub>2a</sub> , $J$ 16.6 Гц), 3.87 д (1Н, СН <sub>2b</sub> , $J$ 16.6 Гц), 5.41 с (1Н, 5-Н <sub>хинол</sub> ), 6.09 с (1Н, ОН), 6.87 с (1Н, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 6.97 с (1Н, 9-Н <sub>хинол</sub> ), 7.22 с (1Н, Н <sub>аром</sub> ), 7.57–7.61 м (2Н, Н <sub>аром</sub> ), 7.96-7.99 м (2Н, Н <sub>аром</sub> ).
<b>4d</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 3286 ш (О-Н), 1694 с (2 С=О). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.56 с (3Н, 4-СН <sub>3</sub> ), 1.61 с (3Н, 4-СН <sub>3</sub> ), 1.96 д (3Н, 6-СН <sub>3</sub> , $J$ 1.3 Гц), 2.19 (3Н, с, 8-СН <sub>3</sub> ), 3.50 д (1Н, СН <sub>2a</sub> , $J$ 16.8 Гц), 3.91 д (1Н, СН <sub>2b</sub> , $J$ 16.8 Гц), 5.35 д (1Н, 5-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 1.4 Гц), 6.11 с (1Н, ОН), 6.85 с (1Н, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 6.95 с (1Н, 9-Н <sub>хинол</sub> ), 7.21–7.23 м (1Н, Н <sub>тиоф</sub> ), 7.95-7.99 м (2Н, Н <sub>тиоф</sub> ).
<b>5a</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 1705 с (С=О), 1655 с (NCO), 1614 (С=С), 1598 ср (СОС=С). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.65 с (6Н, 2 4-СН <sub>3</sub> ), 1.99 д (3Н, 6-СН <sub>3</sub> , $J$ 1.4 Гц), 5.46 д (1Н, 5-СН, $J$ 1.4 Гц), 6.93 т (1Н, 8-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.8 Гц), 7.21 д (1Н, 7-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.7 Гц), 7.61 т (2Н, Н <sub>аром</sub> , $J$ 7.6 Гц), 7.73 т (1Н, Н <sub>аром</sub> , $J$ 7.6 Гц), 7.75 с (1Н, С(О)СН), 7.80 д (1Н, 9-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.7 Гц), 8.08 д (2Н, Н <sub>аром</sub> , $J$ 7.3 Гц).
<b>5b</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 1704 с (С=О), 1655 с (NCO), 1612 ср (С=С), 1597 ср (СОС=С). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.65 с (6Н, 2 4-СН <sub>3</sub> ), 2.00 д (3Н, 6-СН <sub>3</sub> , $J$ 1.4 Гц), 5.46 д (1Н, 5-СН, $J$ 1.4 Гц), 7.0 т (1Н, 8-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.8 Гц), 7.25 д (1Н, 7-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.6 Гц), 7.74 д.д.д (1Н, 4-Н <sub>пирид</sub> , $J$ 1.3, 4.7 и 7.5 Гц), 8.11 т.д (1Н, 5-Н <sub>пирид</sub> , $J$ 1.7, 7.5 Гц), 8.17 д.т (1Н, 3-Н <sub>пирид</sub> , $J$ 1.2, 7.8 Гц), 8.25 д (1Н, 9-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.7 Гц), 8.40 с (1Н, С(О)СН), 8.82 д.т (1Н, 6-Н <sub>пирид</sub> , $J$ 1.2, 4.6 Гц).
<b>5c</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 1709 с (С=О), 1649 с (NCO), 1612 ср (С=С), 1600 ср (СОС=С). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д. (Bruker AM-300): 1.64 с (6Н, 2 4-СН <sub>3</sub> ), 1.99 с (3Н, 6-СН <sub>3</sub> ), 5.46 с (1Н, 5-СН), 6.96 т (1Н, 8-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.8 Гц), 7.22 д (1Н, 7-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.6 Гц), 7.32 т (1Н, Н <sub>тиоф</sub> , $J$ 4.3 Гц), 7.67 с (1Н, С(О)СН), 8.08 д (1Н, 9-Н <sub>хинол</sub> , $J$ 7.8 Гц), 8.13-8.18 м (2Н, Н <sub>тиоф</sub> ).
<b>5d</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 1701 с (С=О), 1653 с (NCO), 1618 ср (С=С), 1602 ср (СОС=С). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6Н, 2 4-СН <sub>3</sub> ), 1.98 д (3Н, 6-СН <sub>3</sub> , $J$ 1.0 Гц), 2.24 с (3Н, 8-СН <sub>3</sub> ), 5.45 с (1Н, 5-СН), 7.05 с (1Н, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 7.61 т (2Н, Н <sub>аром</sub> , $J$ 7.7 Гц), 7.66 с (1Н, С(О)СН), 7.71–7.75 м (Н <sub>аром</sub> , 9-Н <sub>хинол</sub> ), 8.08 д (2Н, Н <sub>аром</sub> , $J$ 7.3 Гц).
<b>5e</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ : 1702 с (С=О), 1654 с (NCO), 1617 ср (С=С), 1602 ср (СОС=С). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.62 с (6Н, 2

	4-CH <sub>3</sub> ), 1.98 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 2.23 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> ), 5.44 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 7.05 с (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 7.69 с (1H, С(О)СН), 7.70 с (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> ), 7.81 д (2H, Н <sub>аром</sub> , <i>J</i> 8.6 Гц), 8.01 д (2H, Н <sub>аром</sub> <i>J</i> 8.6 Гц).
<b>5f</b>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 1706 с (C=O), 1654 с (NCO), 1615 с <sub>p</sub> (C=C), 1594 с (COC=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH <sub>3</sub> ), 1.98 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 2.23 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> ), 3.88 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.44 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 7.03 с (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 7.12 д (2H, Н <sub>аром</sub> , <i>J</i> 8.9 Гц), 7.63 с (1H, С(О)СН), 7.70 с (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> ), 8.07 д (2H, Н <sub>аром</sub> , <i>J</i> 8.9 Гц).
<b>5g</b>	1703 с (C=O), 1648 с (NCO), 1614 с <sub>p</sub> (C=C), 1600 с <sub>p</sub> (COC=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH <sub>3</sub> ), 1.98 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 2.27 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> ), 5.44 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 7.06 с (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 7.32 д.д (1H, Н <sub>тиофен</sub> , <i>J</i> 1.0, 4.9 Гц), 7.64 с (1H, С(О)СН), 7.95 с (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> ), 8.15 д.д (1H <sub>тиоф</sub> , <i>J</i> 1.0, 4.9 Гц), 8.16 д.д (1H <sub>тиоф</sub> , <i>J</i> 1.0, 4.9 Гц).
<b>5h</b>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 1702 с (C=O), 1652 с (NCO), 1604 с <sub>p</sub> (COC=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH <sub>3</sub> ), 1.98 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 3.70 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.49 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 6.81 д (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.4 Гц), 7.44 д (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.4 Гц), 7.61 т (2H, Н <sub>аром</sub> , <i>J</i> 7.9 Гц), 7.71-7.75 м (2H, Н <sub>аром</sub> , С(О)СН), 8.08 д (2H, Н <sub>аром</sub> , <i>J</i> 7.2 Гц).
<b>5i</b>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 1699 с (C=O), 1658 с (NCO), 1604 с <sub>p</sub> (COC=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH <sub>3</sub> ), 1.99 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 3.79 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.49 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 6.85 д (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.4 Гц), 7.74 д.д.д (1H, 4-Н <sub>пирид</sub> , <i>J</i> 1.2, 4.5 и 7.5 Гц), 7.92 д (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.4 Гц), 8.10 т.д (1H, 5-Н <sub>пирид</sub> , <i>J</i> 1.7, 7.5 Гц), 8.18 д.т (1H, 3-Н <sub>пирид</sub> , <i>J</i> 1.2, 7.8 Гц), 8.39 с (1H, С(О)СН), 8.82 д.т (1H, 6-Н <sub>пирид</sub> , <i>J</i> 1.2, 4.6 Гц).
<b>5j</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.30 (3H, т, <i>J</i> 6.9 Гц, OCH <sub>2</sub> СН <sub>3</sub> ); 1.64 (6H, с, 2 4-CH <sub>3</sub> ); 1.98 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ); 3.96 (2H, к, <i>J</i> 6.9 Гц, OCH <sub>2</sub> СН <sub>3</sub> ); 5.49 (1H, с, 5-CH); 6.81 (1H, д, <i>J</i> 2.2 Гц, 7-Н <sub>хинол</sub> ); 7.45 (1H, д, <i>J</i> 2.2 Гц, 9-Н <sub>хинол</sub> ); 7.59-7.63 (2H, м, Н-3,5 Ph); 7.71-7.76 (2H, м, Н-4 Ph, [C(О)СН=C]); 8.09-8.10 (2H, м, Н-2,6 Ph).

### 2.2.2.1 Взаимодействие фенацилиден пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с ациклическими и циклическими енаминокетонами

В рамках изучения возможностей функционализации оксоэтилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов представлялось перспективным построение в комбинации с 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинами линейно связанных с ними пиррольных систем. Фармакофорность этих фрагментов подтверждается наличием пиррола в структуре многих действующих и разрабатываемых лекарственных препаратов (рис. 1).

Действительно, пиррольный гетероцикл является центром структуры таких популярных нестероидных противовоспалительных препаратов, как кеторолак **6** [67, 68] и толметин **7** [67, 69], гиполипидемического препарата аторвастатин **8** [70]. Препарат алорацетам **9** эффективен в лечении болезни Альцгеймера, а элопипразол **10** обладает мощным антипсихотическим действием [71]. Высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеткам печени проявляет соединение **11** [71, 72].



**Рис. 1.** Биологически активные пирролы.

Одним из способов формирования пиррольного гетероцикла является взаимодействие  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений с енаминонами. На

первой стадии этого процесса происходит присоединение по Михаэлю с последующим замыканием гетероцикла при взаимодействии амина- и карбонильной группы и дегидратацией. Этот подход ранее был реализован для целого ряда илиденовых оксиндолов и енаминонов [73-78]. В некоторых случаях енаминон формировался *in situ* [79-81].

Анализ литературных источников показал, что подобные реакции являются региоспецифичными, и присоединение енаминона протекает исключительно по экзо-атому углерода илиденовой связи оксиндоловых производных. Этот результат также согласуется с данными квантово-химических расчетов распределения заряда NBO активированной двойной C=C-связи оксоэтилидениндолинонов и энергии промежуточно образующихся недоциклизованных продуктов, описанными в работе [82].

Реакция может протекать в отсутствие катализатора [74, 77, 80], однако чаще всего используется кислотный катализ. В качестве катализатора могут быть использованы протонные кислоты: уксусная [79], *n*-толуолсульфокислота (PTSA [73, 75] или кислоты Льюиса: SnCl<sub>4</sub> [76], NiCl<sub>2</sub> [78], или ZnCl<sub>2</sub> [81].

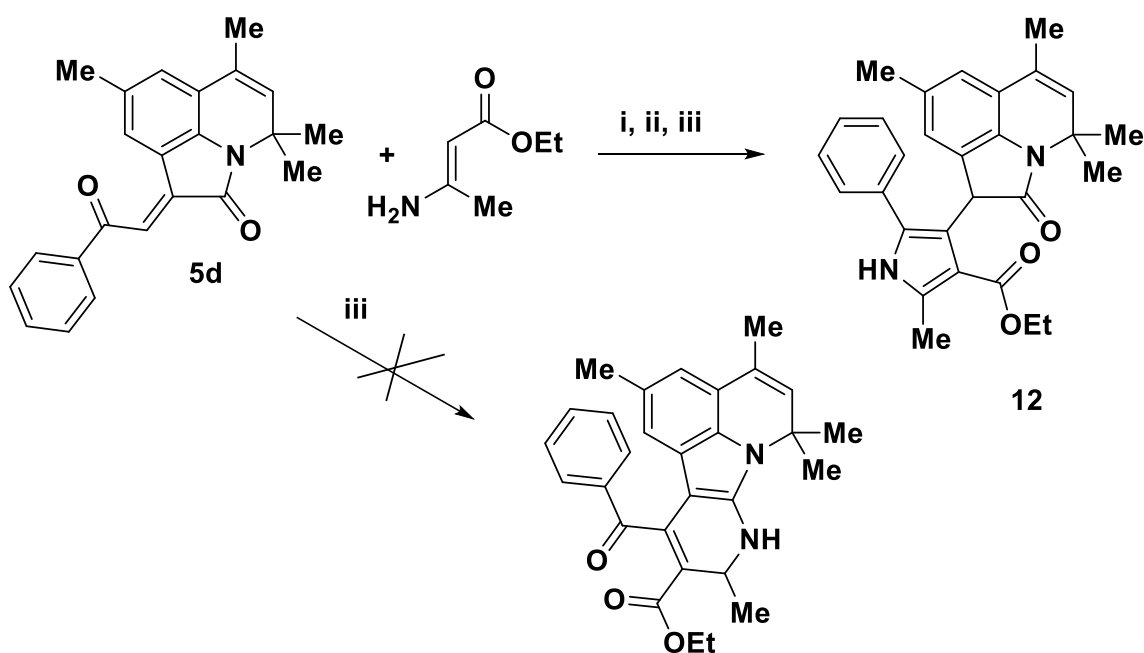
Следует отметить, что для взаимодействия 3-ароилиден-2-оксииндола с *N*-арильным аналогом енаминона обнаружено иное направление гетероциклизации [83]. В этом случае вторичная аминогруппа конденсируется с амидным карбонилем в положении 2 индольного фрагмента и приводит к образованию аннелированного пиридинового цикла. Реакция протекает в условиях микроволнового облучения при 110 °C в течение 12 мин в присутствии эквимольного количества EtONa.

В связи с противоречивыми литературными данными, нами был проведен ряд модельных экспериментов по подбору условий взаимодействия коммерчески доступных представителей енаминокетонов (этиламинокротоната, его замещенных аналогов и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она) с 2-оксо-2-фенилэтилиденовыми производными 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **5**.

Во-первых, нами была изучена реакция этиламинокротоната с фенацилиденпирролохинолин-2-оном **5d** в некаталитических и в каталитических услови-

ях (схема 51). Было установлено, что при кипячении реагентов в этаноле в отсутствие катализатора время реакции составило 9 часов, а выход продукта 67%. Далее, с целью изучения влияния характера среды на процесс циклизации мы осуществили взаимодействие 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **5d** с этиламинокротонатом в присутствии как PTSA в этаноле, так и в присутствии Et<sub>3</sub>N в этаноле (схема 52).

Схема 52



*i*: EtOH, Δ, 9 h; *ii*: EtOH, PTSA, Δ, 7h, *iii*: EtOH, Et<sub>3</sub>N, Δ, 14h

Как оказалось, во всех случаях происходило образование соединения **12**. В присутствии триэтиламина в этаноле выход составил 79% при времени реакции 14 часов. В присутствии *n*-толуолсульфокислоты выходы составили 74% за 7 часов реакции. Также были опробованы условия проведения реакции с использованием микроволновой активации – кипячение реагентов в течение 12 минут при 110 °С в этиловом спирте в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, *t*-BuOK, EtONa, о которых сообщалось в работе [83]. Оказалось, что во всех вышеперечисленных системах наблюдается образование ключевого пиррольного продукта в отличие от соединений, описанных в работе [83], но реакции в присутствии NaOH, *t*-BuOK и EtONa сопровождались рядом побочных процессов. В системе этанол-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> побочных примесей было значительно меньше, однако, так же как и в других условиях



реакции с использованием микроволновой активации, остаются исходные субстраты. Таким образом, наиболее выгодными условиями реакции 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **5d** с этиламинокротонатом оказалось кипячение реагентов в среде этилового спирта в присутствии триэтиламина. О применении для этого превращения системы этанол - Et<sub>3</sub>N ранее не сообщалось.

Вовлечение в реакцию с фенацилиденпирролохинолин-2-онами 5 *N*-замещенных енаминокетонов и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она, показало, что кипячение реагентов в этиловом спирте без добавления катализатора, не приводит к желаемому результату даже по истечении 50 ч нагревания реагентов. Добавление триэтиламина сильно не повлияло на ход процесса. Оказалось, что в этих случаях наиболее оптимальным является использование кислотного катализа, системы толуол-PTSA.

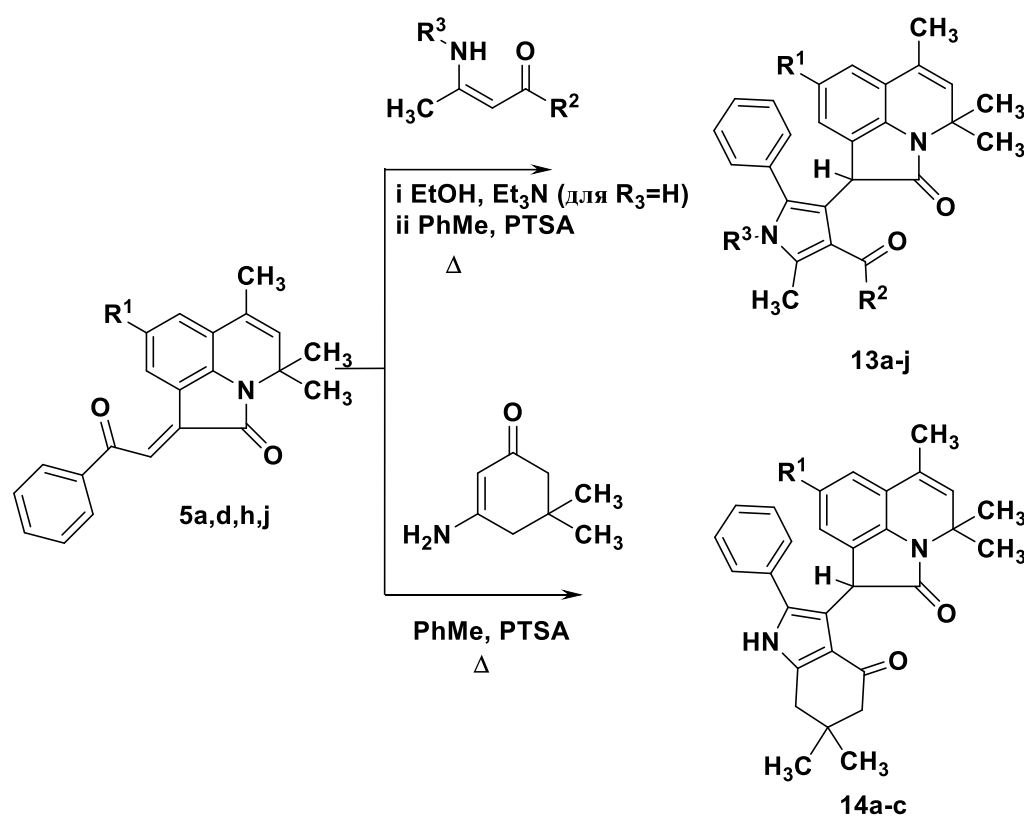
Также были опробованы условия проведения реакции с использованием микроволновой активации, описанные в работе [83], применительно к циклическому енаминокетону - 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-ону. Обнаружено, что наиболее выгодными условиями реакции является кипячение реагентов в системе EtOH-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при использовании которой наблюдалось быстрое осветление реакционной массы и по данным LCMS-анализа содержались незначительные примеси.

На основании полученных экспериментальных данных нами было показано, что реакции фенацилиденпирролохинолин-2-онов в присутствии основных катализаторов идут с образованием целевых 1-пиррол-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. Однако для *N*-замещенных енаминокетонов и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она подбор оптимальных условий в присутствии основания на данном этапе работы остается открытым вопросом. В дальнейшем, планируется уделить особое внимание применению микроволновой активации в ходе данных реакций.

Таким образом, на данном этапе работы взаимодействие фенацилиденпирролохинолин-2-онов с замещенными аминокротонатами проводили при кипячен-

нии в этаноле в присутствии триэтиламина, с *N*-замещенными енаминокетонами и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном осуществляли при кипячении эквивалентных количеств реагентов в системе толуол/PTSA (схема 53). Полученные 1*H*-пиррол-3-ил-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **13a-j** и 1-(6,6-диметил-4-оксо-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-3-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **14a-c** представляют собой белые порошкообразные вещества. Строение продуктов **12**, **13a-j** и **14a-c** подтверждено методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК- спектроскопии.

Схема 53

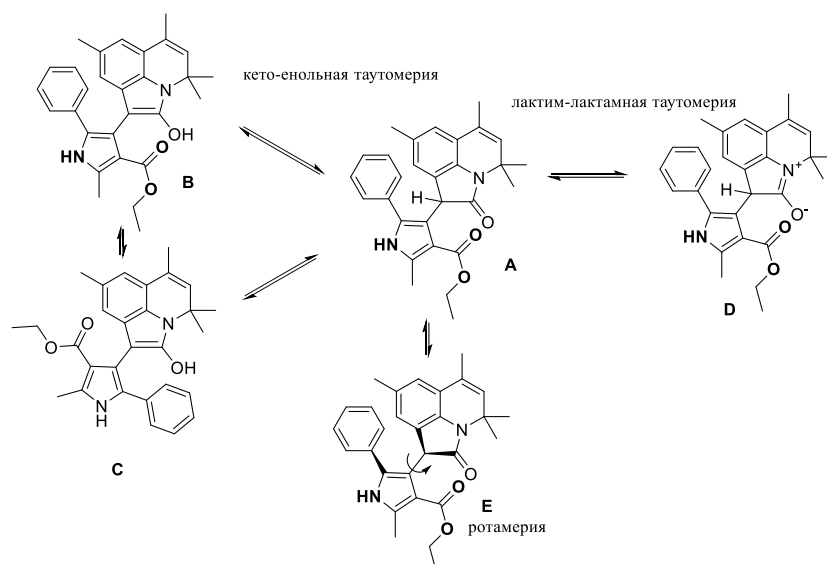


**13a-j**: **a** R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=H; **b** R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=H; **c** R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=cyclohexyl; **d** R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=H; **e** R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=H; **f** R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=cyclohexyl; **g** R<sup>1</sup>=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=H; **h** R<sup>1</sup>=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=H; **i** R<sup>1</sup>=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=H; **j** R<sup>1</sup>=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **14a-c**: **a** R<sup>1</sup>=H; **b** R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **c** R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>.

Большинство авторов в своих работах [74, 78, 81, 84, 85] сообщают о производных пирролооксиндолах, которые выделены в виде кето-енольных таутомеров с предпочтением кето-формы (90%). Эту кето-енольную таутомерию можно было

наблюдать в спектрах ЯМР как удвоение сигналов. Однако когда ампулу для ЯМР нагревали до 125 ° С, спектры  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  показывали только один набор сигналов. Правдоподобное объяснение сдвига в сторону кето-формы можно найти в увеличении стерических затруднений в плоской енольной форме. В енольной форме хиральный атом углерода становится  $sp^2$ -гибридизированным, что способствует расположению индольного и пиррольного циклов в одной плоскости с этим атомом. Такая молекулярная геометрия увеличивает деформацию и снижает возможность  $\pi$ -стэкинга между фенильным кольцом и оксиндолом. В кето-форме же, наоборот, хиральный атом углерода находится в состоянии  $sp^3$ -гибридизации, что позволяет фенильному кольцу вращаться в направлении оксиндола, обеспечивая возможность  $\pi$ -стэкинга [77]. Так, в работе других авторов [80] 3-(1*H*-пиррол-3-ил)индолин-2-оны описаны как смеси конформеров (ротамеров) из-за ограниченного вращения вокруг пиррол-оксиндольной связи. В то же время, в недавних работах [75, 86] авторы провели высокотемпературные ЯМР  $^1\text{H}$ -эксперименты схожих с нашими объектами соединений и показали, что при высоких температурах вместо двух наборов сигналов остается один. На основании этого авторы констатировали, что в растворе ДМСО исследуемые продукты существуют в виде лактим-лактаминных таутомеров. Однако, следует отметить, что не только различные таутомеры при снятии ЯМР-спектров в условиях нагревания могут показывать 1 набор сигналов [75, 76, 86], но и ротамеры [87-89]. Для последних это становится возможным в случае если при исследуемой температуре преодолевается энергетический барьер вращения вокруг одинарной связи.

В нашем случае для 1-пиррол-пирролохинолин-2-онов **12**, **13a-j** и **14a-c** мы также в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , снятых в ДМСО, наблюдали двойной набор для большинства сигналов в соотношении около 0.8:0.2. Таким образом, основываясь на противоречивых литературных данных, можно предположить, что в нашем случае теоретически возможно существование продуктов в виде следующих изомерных или таутомерных форм, представленных на рис. 2 на примере соединения **12**.



**Рис. 2.** Вероятные таутомерные формы соединения **12**.

Для того чтобы разобраться с чем мы имеем дело – кето-енольными или лактим-лактаманными таутомерами, или ротамерами, нами был проведен ряд экспериментов на примере соединения **12**. Для решения данной задачи были сняты и проанализированы спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в ДМСО- $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$ , проведен температурный эксперимент в обоих растворителях для ЯМР  $^1\text{H}$  спектра; сигналы в спектрах ЯМР были отнесены с помощью двумерного спектра ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, а также был проведен эксперимент DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), который позволяет различить сигналы четвертичных, метиновых, метиленовых и метильных атомов углерода в спектре  $^{13}\text{C}$ .

Как и ожидалось, при проведении высокотемпературного ЯМР  $^1\text{H}$  эксперимента для соединения **12** в ДМСО при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  мы зафиксировали в спектре 1 набор сигналов. В случае дейтерохлороформа мы наблюдали следующее: помимо двух наборов мажорного и минорного сигналов с практически тем же, что и в ДМСО, соотношением 10:3, появились сигналы низкой интенсивности дополнительного изомера или таутомера. При увеличении температуры до  $50$  градусов при снятии спектра соотношение сигналов 3-х форм не менялось. Такое различие спектров в 2-х растворителях позволяет нам предположить, что с высокой степенью вероятности в нашем случае соединение **12** в растворе ДМСО существует в виде 2-х ротамеров, а в дейтерохлороформе – и ротамеров и таутомеров.

Спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) (см. Приложение 2) показывает прямые корреляции атомов углерода со связанными с ними протонами и позволяет, имея расшифрованный протонный спектр, отнести спектр  $^{13}\text{C}$ . На основании данного спектра, снятого в растворе ДМСО, нами найдена корреляция между двумя сигналами метинового протона при 4.5 и 5.5 м.д. и углеродным сигналом при 45 м.д. Это позволило нам отнести последний к атому  $\text{C}^1$  пиррольного фрагмента. На основании эксперимента DEPT спектра  $^{13}\text{C}$  в ДМСО соединения **12** проведено соотнесение сигналов четвертичных, метиновых, метиленовых и метильных атомов углерода в спектре  $^{13}\text{C}$ . И было установлено, что сигнал метинового атома углерода  $\text{C}^1$  при 45 м.д. наблюдается в виде двойного набора (рис. 3). Однако в случае кето-енольной таутомерии для соединения **12** в ДМСО мы должны были наблюдать данный сигнал в единичном виде и появление дополнительного сигнала четвертичного атома углерода, что также не было выявлено.

Таким образом, исследование строения полученных 1*H*-пиррол-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов на примере соединения **12** с привлечением метода 2D ЯМР спектроскопии –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и DEPT (см. Приложение 2) эксперимента подтверждает соответствие структурной формуле и подтверждает наше предположение о существовании данных веществ в растворах не в виде кето-енольных таутомеров, а в зависимости от природы растворителей в виде смеси ротамеров и таутомеров. Дополнительным косвенным подтверждением того факта, что исследуемые соединения в полярных растворителях существуют в виде смеси ротамеров, а не таутомеров, является то, что в их спектрах ВЭЖХ МС, снятых в виде растворов с ацетонитриле, наблюдается один пик. Установление на основе анализа всего комплекса ЯМР экспериментов какой из типов таутомерии, описанных для схожих систем в литературе, кето-енольная или лактим-лактаманная осуществляется в нашем случае оказался невозможен.

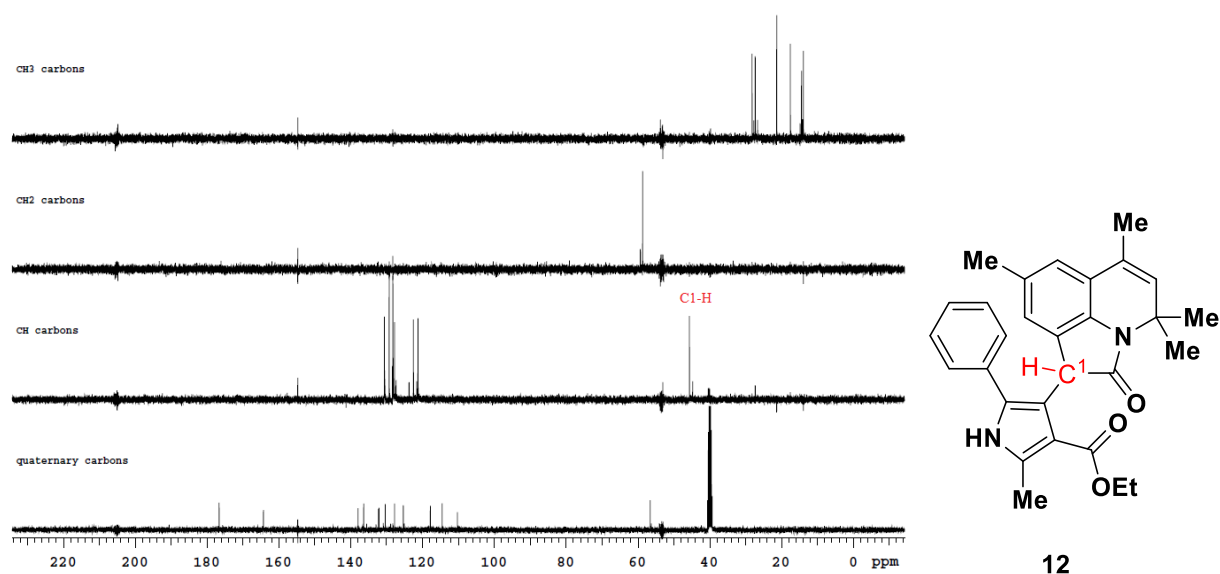


Рис. 3. Эксперимент DEPT соединения **12**.

В описании спектральных данных (табл. 7) полученные 1*H*-пиррол-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **12**, **13a-j** и 1-(6,6-диметил-4-оксо-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-3-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **14a-c** охарактеризованы нами как смеси ротамеров.

Таблица 6. Физико-химические характеристики соединений **12**, **13a-j**, **14a-c**.

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
<b>12</b>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	455,2336	455,2331	214-216	82
<b>13a</b>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	425,2225	425,2220	248-250	68
<b>13b</b>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	441,2174	441,2178	162-164	71
<b>13c</b>	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	507,3008	507,3013	198-200	62
<b>13d</b>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	457,2123	457,2126	212-214	72
<b>13e</b>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	471,2280	471,2283	147-149	74
<b>13f</b>	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	523,2957	523,2955	208-210	67
<b>13g</b>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	455,2331	455,2327	245-247	65
<b>13h</b>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	471,2280	471,2283	241-243	72
<b>13i</b>	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	485,2437	485,2432	246-248	76
<b>13j</b>	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	499,2593	499,2591	238-240	57

<b>14a</b>	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	451,2382	451,2384	182-184	68
<b>14b</b>	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	465,2538	465,2541	278-280	65
<b>14c</b>	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	481,2487	481,2485	289-291	67

**Таблица 7.** Данные спектров ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений **12**, **13a-j**, **14a-c**.

Соединение	Спектральные характеристики
<b>12</b>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 3241 с (N-H), 1687с (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: мажорный ротамер: 0.92 (3H, т, $J = 7.2$ Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.56 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.60 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.95 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ); 2.17 (3H, с, 8-CH <sub>3</sub> ); 2.42 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> пиррол); 3.69-3.77 (1H, м, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.88-3.96 (1H, м, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.28 (1H, с, C(1)H); 5.31 (1H, с, H-5); 6.57 (1H, с, H-7); 6.79 (1H, с, H-9); 7.32 (1H, т, $J = 7.2$ Гц, H Ph); 7.44-7.51 (4H, м, H Ph); 11.56 (1H, с, NH); минорный ротамер: 1.27 (3H, т, $J = 7.2$ Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.06 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.43 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 4.18-4.28 (2H, м, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.18 (1H, с, H-5); 5.58 (1H, с, C(1)H); 6.68 (1H, с, H-7); 6.82 (1H, с, H-9); 7.07-7.13 (5H, м, H Ph); 11.42 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.75:0.25. Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 126 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 12.90, 14.42, 17.52, 21.33, 27.33, 28.21, 45.66, 56.56, 58.67, 110.29, 114.52, 117.82, 121.24, 122.52, 125.34, 127.79, 128.26, 129.26, 130.36, 130.60, 132.12, 132.27, 136.35, 137.96, 162.30, 176.62.
<b>13a</b>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 3265 с (N-H), 1691 с (C=O), 1640 с (C=O), 1488 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: мажорный ротамер: 1.59 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.60 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.95 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ); 2.12 (3H, с, 8-CH <sub>3</sub> ); 2.14 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> пиррол); 2.52 (3H, с, C(O)CH <sub>3</sub> ); 4.40 (1H, с, C(1)H); 5.30 (1H, с, H-5 хинолин); 6.47 (1H, с, H-7); 6.69-6.77 (1H, м, H-9); 7.32-7.38 (1H, м, H Ph); 7.43-7.52 (4H, м, H Ph); 11.53 (1H, с, NH); минорный ротамер: 1.01 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.02 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.40 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ); 5.18 (1H, с, H-5); 5.75 (1H, с, C(1)H); 6.60 (1H, с, H-7); 6.77 (1H, м, H-9); 7.06-7.18 (5H, м, H Ph); 11.41 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.9:0.1. Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 126 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 15.15, 17.50, 21.34, 27.37, 28.27, 30.43, 45.70, 56.59, 110.00, 114.52, 117.66, 120.65, 121.16, 122.25, 125.27, 127.24, 127.84, 128.35, 129.25, 130.00, 130.78, 132.03, 132.36, 135.81, 138.42, 176.64, 192.01.
<b>13b</b>	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 3225 с (N-H), 1701 с (C=O), 1685 с (C=O), 1448 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: мажорный

	<p>ротамер, 1.59 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.64 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.98 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.19 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 2.43 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 3.27 (3H, с, C(O)OCH<sub>3</sub>); 4.53 (1H, с, C(1)H); 5.35 (1H, с, H-5); 6.58 (1H, с, H-7); 6.81 (1H, с, H-9); 7.37 (1H, т, <i>J</i> 7.3 Гц, H-4 Ph); 7.46-7.50 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.53-7.55 (2H, м, H-2,6 Ph); 11.62 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.08 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.46 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.97 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 2.54 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 3.77 (3H, с, C(O)OCH<sub>3</sub>); 5.23 (1H, с, H-5); 5.60 (1H, уш.с., C(1)H); 6.67-6.68 (1H, м, H-7); 6.74-6.75 (1H, м, H-9); 6.84 (1H, с, H-4 Ph); 7.11-7.13 (4H, м, H Ph); 11.46 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.8:0.2. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 126 МГц (DMCO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: 13.29, 17.14, 20.95, 27.02, 27.82, 45.25, 49.84, 56.16, 109.50, 113.92, 117.38, 120.89, 122.09, 124.94, 127.43, 127.82, 127.92, 128.88, 130.08, 130.18, 131.70, 131.98, 136.37, 137.43, 164.41, 176.28.</p>
<b>13c</b>	<p>ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1696 с (C=O), 1640 с (C=O), 1486 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 400 МГц (DMCO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: мажорный ротамер, 1.01 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.03 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.06 уш.с. (2H, уш.с., CH<sub>2</sub> циклогексил); 1.53 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 1.65-1.71 (4H, уш. м, 2CH<sub>2</sub> циклогексил); 1.75-1.83 (4H, уш. м, 2CH<sub>2</sub> циклогексил); 1.91 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 2.14 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 2.61 (3H, с, C(O)CH<sub>3</sub>); 3.70-3.80 (1H, м, CH циклогексил); 4.31 (1H, д, <i>J</i> = 4.2, C(1)H); 5.25 (1H, с, H-5); 6.46 (1H, с, H-7); 6.70 (1H, с, H-9); 7.29-7.54 (5H, м, H Ph); минорный ротамер, 1.56 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.12 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.19 (1H, уш.с, H); 5.40 (1H, уш.с., C(1)H), остальные сигналы не различимы. Соотношение ротамеров 0.9:0.1. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 101 МГц (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 14.63, 17.48, 21.37, 25.26, 25.33, 26.36, 26.38, 26.93, 28.04, 30.65, 32.49, 46.37, 56.79, 57.98, 64.38, 115.40, 117.96, 121.06, 122.10, 125.17, 127.11, 128.12, 128.41, 128.74, 130.49, 131.23, 132.24, 134.03, 137.67, 177.54, 194.11.</p>
<b>13d</b>	<p>ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3249 с (N-H), 1702 с (C=O), 1684 с (C=O), 1449 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 500 МГц (DMCO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: мажорный ротамер, 1.59 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.64 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.99 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.43 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 3.26 (3H, с, C(O)OCH<sub>3</sub>); 3.65 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.53 (1H, с, C(1)H); 5.40 (1H, с, H-5); 6.33-6.34 (1H, м, H-7 хинолин); 6.58 (1H, с, H-9); 7.35-7.38 (1H, м, H-4 Ph); 7.46-7.50 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.54-7.57 (2H, м, H-2,6, Ph); 11.60 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.14 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.48 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.96 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> пиррол); 2.53 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 3.62 (3H, с,</p>



	<p>C(O)OCH<sub>3</sub>); 3.77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.28 (1H, с, H-5 Ph); 5.60 (1H, уш.с., C(1)H); 6.41 (1H, с, H-7); 6.77-6.78 (1H, м, H-9); 7.08-7.15 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.35-7.38 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 11.44 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.77:0.23. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 126 МГц (DMCO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: 13.25, 17.15, 26.97, 27.72, 45.50, 49.82, 55.68, 56.16, 106.20, 108.14, 109.52, 113.65, 118.07, 124.85, 127.45, 127.82, 127.95, 128.40, 128.88, 130.88, 131.67, 132.07, 133.34, 136.36, 155.40, 164.44, 175.93.</p>
13e	<p>ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3530, 3387, 3253 сл (N-H), 1680 с (C=O), 1656 с (C=O), 1463 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 500 МГц (DMCO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: мажорный ротамер, 0.95 (3H, т, <i>J</i> = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.59 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.62 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.98 (3H, м, 6-CH<sub>3</sub>); 2.44 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 3.65 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.73-3.78 (1H, м, OCH<sub>2a</sub>CH<sub>3</sub>); 3.90-3.94 (1H, м, OCH<sub>2b</sub>CH<sub>3</sub>); 4.51 (1H, с, C(1)H); 5.37 (1H, м, H-5); 6.35 (1H, с, H-7); 6.57-6.59 (1H, м, H-9); 7.36-7.38 (1H, м, H-4 Ph); 7.46-7.49 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52-7.54 (2H, м, H-2,6 Ph); 11.57 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.13 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.29 (3H, т, <i>J</i> = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.48 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.96 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.54 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.63 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.21-4.29 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.29 (1H, с, H-5); 5.60 (1H, уш.с., C(1)H); 6.41 (1H, с, H-7); 6.76-6.78 (1H, м, H-9); 7.08-7.15 (2H, м, H Ph); 7.36-7.38 (3H, м, H Ph); 11.44 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.67:0.33. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 101 МГц (DMCO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: 176.27, 175.35, 165.83, 164.32, 155.91, 155.75, 136.36, 135.58, 133.88, 132.86, 132.62, 132.36, 132.06, 131.28, 131.22, 129.27, 129.00, 128.74, 128.69, 128.31, 128.26, 128.18, 127.79, 127.38, 125.25, 124.97, 119.17, 118.48, 115.20, 114.23, 111.94, 110.27, 109.10, 108.62, 107.49, 106.61, 62.58, 62.45, 59.32, 58.70, 56.56, 56.26, 56.13, 56.07, 45.89, 45.02, 28.09, 27.61, 27.24, 26.63, 25.92, 17.54, 17.47, 14.82, 14.45, 14.15, 13.90. DEPT-135 <sup>13</sup>C: мажорный ротамер, 13.37, 13.93, 17.01, 26.72, 27.56, 45.38, 55.61, 58.17 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 106.10, 108.12, 127.27, 127.75, 128.75, 130.77; минорный ротамер, 13.62, 14.29, 16.93, 26.11, 27.09, 44.51, 55.55, 58.79 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 106.97, 108.61, 127.68, 127.78, 130.68.</p>
13f	<p>ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1702 с (C=O), 1648 с (C=O), 1474 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 500 МГц (DMCO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: мажорный ротамер, 0.89-1.19 (4H, уш. м, 2CH<sub>2</sub>); 1.55 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.59 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.71 (2H, уш.с, CH<sub>2</sub>); 1.84 (4H, уш.с, CH<sub>2</sub>); 1.95 (3H, с, 6-</p>

	<p>CH<sub>3</sub>); 2.15 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 2.62 (3H, с, C(O)CH<sub>3</sub>); 3.65 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.92 (1H, уш. с, CH); 4.23 (1H, с, C(1)H); 5.32 (1H, с, H-5); 6.25 (1H, с, H-7); 6.51 (1H, с, H-9); 7.37 (1H, д, <math>J = 6.8</math> Гц, H Ph); 7.42-7.56 (4H, м, H Ph); минорный ротамер, 1.40 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.15 (1H, с, H-5); 5.44 (1H, уш. с, C(1)H); 6.48-6.57 (2H, уш. м, H); 6.9.-7.01 (1H, м, H Ph); 7.19-7.25 (4H, м, H Ph). Соотношение ротамеров 0.87:0.13.</p>
<b>13g</b>	<p>ИК спектр, <math>\nu</math>, см<sup>-1</sup>: 3204 с (N-H), 1677 с (C=O), 1618 с (C=O), 1472 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 500 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), <math>\delta</math>, м.д.: мажорный ротамер, 1.23 (3H, т, <math>J = 6.7</math> Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.62 (6H, с, 2 4-CH<sub>3</sub>); 1.98 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.16 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 2.54 (3H, с, C(O)CH<sub>3</sub>); 3.85-3.92 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.43 (1H, с, C(1)H); 5.37 (1H, с, H-5); 6.24 (1H, с, H-7); 6.54 (1H, с, H-9); 7.35-7.40 (1H, м, H Ph); 7.46-7.53 (4H, м, H Ph); 11.58 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.13 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.47 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 3.78 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.27 (1H, с, H-5); 5.81 (1H, уш.с., C(1)H); 6.38 (1H, с, H-7); 6.67 (1H, с, H-9); 6.75-6.79 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.1-7.17 (3H, уш. м, H-3,4,5 Ph); 11.44 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.84:0.16. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 126 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), <math>\delta</math>, м.д.: 15.19, 17.50, 25.93, 27.26, 28.15, 30.40, 45.90, 56.60, 64.15, 107.24, 109.16, 110.00, 114.30, 118.23, 120.70, 125.22, 127.86, 128.36, 129.25, 131.40, 131.99, 132.45, 134.40, 135.71, 154.69, 176.34, 192.08.</p>
<b>13h</b>	<p>ИК спектр, <math>\nu</math>, см<sup>-1</sup>: 3279 с (N-H), 1692 с (C=O), 1468 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 400 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), <math>\delta</math>, м.д.: мажорный ротамер, 1.21 (3H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.57 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.62 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.96 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.41 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub> пиррол); 3.24 (3H, с, C(O)OCH<sub>3</sub>); 3.80-3.92 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.51 (1H, с, C(1)H); 5.37 (1H, с, H-5); 6.30 (1H, с, H-7); 6.55 (1H, с, H-9); 7.30-7.38 (1H, м, H-4 Ph); 7.42-7.49 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.50-7.57 (2H, м, H-2,6 Ph); 11.58 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.03 (3H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.11 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.47 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.93 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.74 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.30 (2H, уш.с., OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.26 (1H, с, H-5); 5.58 (1H, с., C(1)H); 6.38 (1H, с, H-7); 6.74-6.77 (2H, м, H-9, H-4 Ph); 7.06-7.13 (4H, м, H Ph); 11.43 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.79:0.21. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 126 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), <math>\delta</math>, м.д.: 13.59, 15.13, 17.51, 27.38, 28.13, 45.90, 50.17, 56.54, 64.18, 107.52, 109.20, 109.92, 114.03, 118.48, 125.25, 127.81, 128.34, 128.73, 129.23, 131.21, 132.08, 132.45, 133.72, 136.70, 154.93, 164.82, 176.31.</p>

13i	<p>ИК спектр, <math>\nu</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3218 с (N-H), 1686 с (C=O), 1471 с (C=C). Спектр ЯМР <math>^1\text{H}</math>, 500 МГц (ДМСО-<math>d_6</math>), <math>\delta</math>, м.д.: мажорный ротамер, 0.95 (3H, т, <math>J = 7.0</math> Гц, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 1.24 (3H, т, <math>J = 6.9</math> Гц, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 1.59 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.62 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.98 (3H, с, 6-<math>\text{CH}_3</math>); 2.45 (3H, с, 5-<math>\text{CH}_3</math> пиррол); 3.72-3.79 (2H, м, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 3.84-3.97 (2H, м, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 4.52 (1H, с, C(1)H); 5.38 (1H, с, H-5); 6.35 (1H, с, H-7); 6.58 (1H, с, H-9); 7.35-7.39 (1H, м, H-4 Ph); 7.46-7.51 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52-7.55 (2H, м, H-2,6 Ph); 11.61 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.07 (3H, т, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 1.12 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.26 (3H, т, <math>J = 7.0</math> Гц, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 1.48 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.96 (3H, с, 6-<math>\text{CH}_3</math>); 2.50 (3H, с, 5-<math>\text{CH}_3</math> пиррол); 4.19-4.31 (4H, м, 2 <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 5.29 (1H, с, H-5); 5.61 (1H, с, C(1)H); 6.42 (1H, с, H-7); 6.76-6.79 (2H, м, H-9, H-4 Ph); 7.09-7.17 (4H, м, H Ph); 11.46 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.72:0.28. Спектр ЯМР <math>^{13}\text{C}</math>, 126 МГц (ДМСО-<math>d_6</math>), <math>\delta</math>, м.д.: 13.85, 14.44, 15.15, 17.51, 27.27, 28.11, 45.93, 56.55, 58.67, 64.23, 107.55, 109.35, 114.23, 118.50, 125.28, 127.78, 128.21, 128.29, 128.70, 129.24, 131.23, 132.08, 132.37, 133.88, 136.33, 164.32, 176.28, 187.27.</p>
13j	<p>ИК спектр, <math>\nu</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3332 с (N-H), 1672 с (C=O), 1640 с (C=O), 1476 с (C=C). Спектр ЯМР <math>^1\text{H}</math>, 500 МГц (ДМСО-<math>d_6</math>), <math>\delta</math>, м.д.: мажорный ротамер, 1.24 (3H, т, <math>J = 7.0</math> Гц, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 1.57 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.60 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.94 (3H, с, 6-<math>\text{CH}_3</math>); 2.17 (3H, с, 5-<math>\text{CH}_3</math> пиррол); 2.57 (3H, с, C(O)CH<sub>3</sub>); 3.59-3.73 (1H, м, CH<sub>2</sub>OH); 3.82-3.96 (6H, м, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3 + 2\text{CH}_2</math>); 4.93 (1H, с, C(1)H); 5.32 (1H, с, H-5); 6.22 (1H, с, H-7); 6.49 (1H, с, H-9); 7.39-7.57 (5H, м, H Ph); минорный ротамер, 1.06 (3H, т, <math>J = 7.0</math> Гц, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3</math>); 1.41 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.86 (3H, с, 6-<math>\text{CH}_3</math>); 3.41-3.48 (6H, м, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_3 + 2\text{CH}_2</math>); 5.13 (1H, с, H-5); 5.52 (1H, с, C(1)H); 6.38 (1H, с, H-7); 6.44 (1H, с, H-9); 7.05 - 7.20 (5H, м, H Ph). Соотношение ротамеров 0.87:0.13. Спектр ЯМР <math>^{13}\text{C}</math>, 126 МГц (ДМСО-<math>d_6</math>), <math>\delta</math>, м.д.: 13.42, 15.20, 17.45, 27.18, 28.14, 30.84, 46.25, 46.67, 56.52, 60.54, 64.16, 107.00, 109.50, 115.33, 118.15, 120.34, 125.18, 127.87, 129.13, 131.32, 131.68, 134.08, 135.52, 135.94, 154.70, 176.20, 192.42.</p>
14a	<p>ИК спектр, <math>\nu</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3410, 3214 с (N-H), 1686 с (C=O), 1615 с (C=O), 1453 с (C=C). Спектр ЯМР <math>^1\text{H}</math>, 500 МГц (ДМСО-<math>d_6</math>), <math>\delta</math>, м.д.: мажорный ротамер, 0.94 (3H, с, 6-<math>\text{CH}_3</math> циклогексанон); 1.03 (3H, с, 6-<math>\text{CH}_3</math> циклогексанон); 1.62 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.65 (3H, с, 4-<math>\text{CH}_3</math>); 1.97-2.10 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.99 (3H, с, 6-<math>\text{CH}_3</math>); 2.61-2.72 (2H, м,</p>

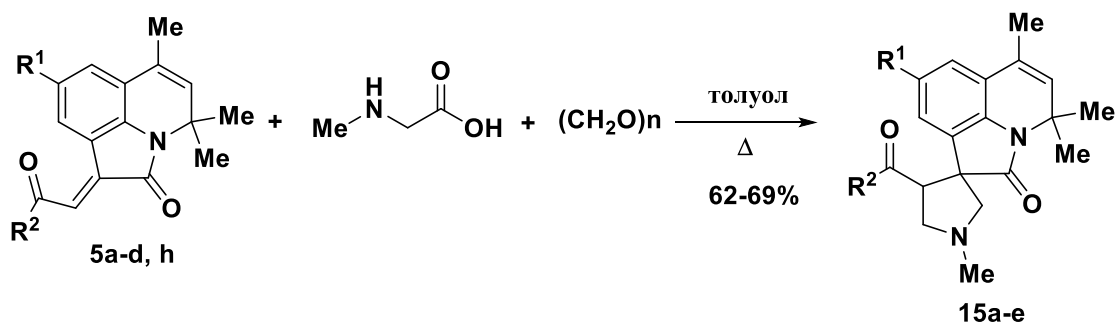
	<p>CH<sub>2</sub>); 4.54 (1H, с, C(1)H); 5.35 (1H, с, H-5); 6.71 (1H, д, <math>J = 7.3</math> Гц, H-7); 6.76 (1H, т, <math>J = 7.5</math> Гц, H-8); 6.97 (1H, д, <math>J = 7.5</math> Гц, H-9); 7.14 (1H, уш.с., H-4 Ph); 7.47-7.51 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52-7.56 (2H, м, H-2,6 Ph); 11.66 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.12 (3H, с, CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.13 (3H, с, CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.21 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.52 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.30-2.40 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.70-2.80 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5.30 (1H, с, H-5); 5.78 (1H, с, C(1)H); 6.79-6.84 (2H, м, H-7,8); 7.02 (1H, д, <math>J = 7.6</math> Гц, H-9); 7.13 (1H, уш.с., H Ph); 7.36-7.39 (4H, м, H Ph); 11.59 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.64:0.36. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 126 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: 17.49, 27.59, 28.24, 28.30, 28.91, 35.39, 36.53, 44.93, 52.14, 56.74, 111.76, 117.12, 118.09, 121.01, 121.39, 122.08, 125.13, 127.06, 127.67, 127.86, 128.08, 128.49, 129.33, 130.73, 132.02, 133.48, 140.85, 143.36, 176.41, 191.28.</p>
<b>14b</b>	<p>ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3226 с (N-H), 1678 с (C=O), 1651 с (C=O), 1485 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 500 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: мажорный ротамер, 0.96 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.02 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.60 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.63 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.98 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.01-2.12 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.16 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 2.65-2.70 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.51 (1H, с, C(1)H); 5.33 (1H, с, H-5); 6.54 (1H, с, H-7); 6.79 (1H, с, H-9); 7.36-7.40 (1H, м, H-4 Ph); 7.46-7.51 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52-7.56 (2H, м, H 2,6 Ph); 11.65 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.06 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.13 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.18 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.54 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 1.99 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.18 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 2.30-2.39 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.70-2.78 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5.28 (1H, с, H-5); 5.75 (1H, с, C(1)H); 6.60 (1H, с, H-7); 6.79-6.82 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 6.86 (1H, с, H-9); 7.13-7.15 (2H, м, H-2,6 Ph); 11.59 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.63:0.37. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, 126 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: 21.33, 27.52, 28.18, 28.44, 28.83, 35.39, 36.54, 45.01, 52.18, 56.68, 111.90, 117.14, 117.83, 121.47, 122.63, 125.18, 126.06, 127.02, 127.60, 127.83, 128.07, 128.50, 129.32, 130.13, 130.80, 132.04, 133.44, 138.55, 143.32, 176.26, 191.25.</p>
<b>14c</b>	<p>ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3131, 3057 ср (N-H), 1691 с (C=O), 1662 с (C=O), 1481 с (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 500 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: мажорный ротамер, 0.95 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.03 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.61 (6H, с, 2 4-CH<sub>3</sub>); 1.98 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 1.90-2.12 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.61-2.82 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.62 (3H, с,</p>

<p>OCH<sub>3</sub>); 4.51 (1H, с, C(1)H); 5.36 (1H, с, H-5); 6.28 (1H, с, H-7); 6.57 (1H, с, H-9); 7.11-7.18 (1H, м, H Ph); 7.49-7.61 (4H, м, H Ph); 11.64 (1H, с, NH); минорный ротамер, 1.05 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.13 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub> циклогексанон); 1.24 (6H, с, 2 4-CH<sub>3</sub>); 1.51 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.34 (1H, с, H-5); 5.78 (1H, с, C(1)H); 6.32 (1H, с, H-7); 6.61 (1H, с, H-9); 6.83-6.86 (1H, м, H Ph); 7.39-7.43 (4H, м, H Ph); 11.48 (1H, с, NH). Соотношение ротамеров 0.7:0.3. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, 126 МГц (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>), δ, м.д.: 17.51, 27.43, 28.09, 28.22, 29.00, 35.37, 36.54, 39.80, 45.24, 52.14, 56.06, 56.69, 106.73, 108.78, 11.69, 117.17, 118.45, 125.14, 127.68, 127.85, 128.12, 128.43, 129.33, 131.45, 132.01, 133.56, 134.57, 143.34, 155.59, 175.96, 191.24.</p>
--

### 2.2.2.2 Взаимодействие (гет)арилилиденовых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с саркозином и параформальдегидом

Одним из основных синтетических подходов к формированию пирролидинов является взаимодействие азометинилилидов с алкенами [90]. Для формирования спиропирролидинового фрагмента, связанного с ядром пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она, (гет)арилилиден-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **5a-d,h** вводились нами в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве диполярофилов. Реакционными партнерами в этом случае выступали азометинилилиды, получаемые *in situ* при взаимодействии пары саркозин-параформальдегид (схема 54) [91-93].

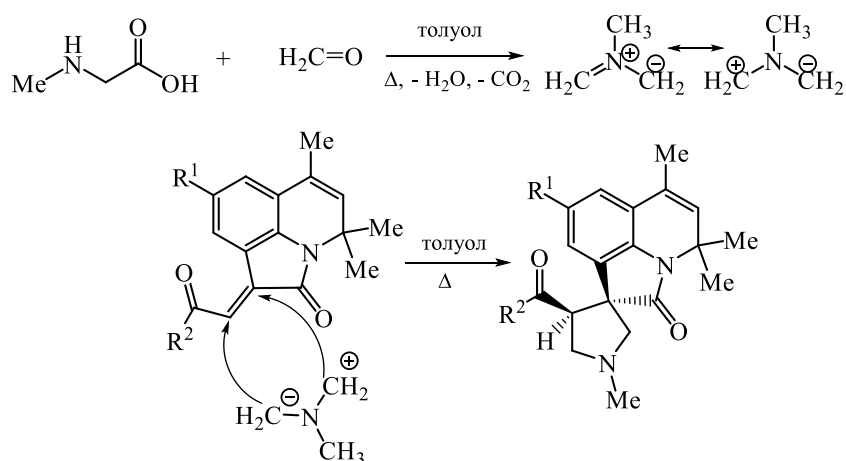
Схема 54



**15a-e**, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**), пиридин-2-ил (**b**), тиофен-2-ил (**c**), R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**d**), R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**e**).

В результате небольшого цикла предварительных экспериментов нами установлено, что кипячение именно в толуоле вышеперечисленного набора для мультикомпонентного процесса ((гет)арилилиден)-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **5a-d,h** саркозина и параформальдегида) приводит к желаемому синтетическому результату. А именно: в ходе быстрой деполимеризации параформальдегида, декарбоксилирования саркозина и образования соответствующего иллада, последующей им атаки активированной *экзо*-двойной связи соединения **3** образуются соответствующие 4-ароил-8'-R<sup>1</sup>-1,4',4',6'-тетраметил-4'*H*-спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-оны **15a-e** (схема 55). Учитывая то, что двойная связь в исходных (гет)арилилиденовых производных **5** находится в *E*-конфигурации, по-видимому, образуется только один из возможных диастереомеров. В этом случае ацильный фрагмент R<sup>2</sup> и бензольное кольцо пирролохинолиновой части молекулы расположены в *cis*-положении. Образование только одного из возможных оптических изомеров подтверждается и данными ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Во всех случаях мы наблюдаем единственные сигналы, соответствующие отдельным протонам. Продукты **15** были выделены в виде порошкообразных веществ белого цвета, температуры плавления которых варьируются в диапазоне 134-184°C. Физико-химические характеристики **15a-e** представлены в таблице 3.

Схема 55



Структура полученных 4-((гет)арил-2-карбонил)-спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-онов **15a-e** подтверждается данными ЯМР-, ИК-спектроскопии и ВЭЖХ МС.

Так, анализ данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектров показал отсутствие сигнала илиденового протона исходных соединений **5** в области  $\sim 7.00$  м.д. Наряду с этим, появляются сигналы дополнительного метила при 2.36 м.д., а также характерные сигналы метиновой (в виде триплета при  $\sim 2.7$  м.д.) и метиленовых групп (в виде дублетов в области 2.6 и 2.8 м.д. и дублета дублетов при 3.6 и 4.5 м.д.) нового пирролидинового цикла. Стоит отметить, что геминальные  $\text{CH}_3$ -группы при С-4 в продуктах **15a-e** расходятся отдельными сигналами в виде синглетов, чего не наблюдается в спектрах исходных соединений. Наличие характерных сигналов пирролидинового цикла также зафиксировано в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **15d**. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  метильные группы в положении 4 представлены сигналами 25.61 и 27.01 м.д., атомы углерода метиленовых групп – сигналами 53.25 и 67.71 м.д., карбонильные атомы углерода – сигналами 177.00 и 197.82 м.д. ИК спектры соединений **15a-e** характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний аминометильной группы в области  $2769\text{--}2798\text{ см}^{-1}$  ( $\text{N-CH}_3$ ), карбонильных групп в области  $1652\text{--}1687\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NCO}$ ),  $1698\text{--}1703\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ), связи  $\text{C=C}$  дигидрохинолинового цикла при  $1614\text{--}1615\text{ см}^{-1}$ . Описание спектральных данных представлено в таблице 9.

**Таблица 8.** Физико-химические характеристики соединений **15a-e**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+$	Найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
<b>15a</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$	387,2068	387,2066	173-175	65
<b>15b</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	388,2021	388,2025	150-152	62
<b>15c</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	393,1633	393,1629	159-161	66
<b>15d</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$	401,2225	401,2228	182-184	69
<b>15e</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$	417,2174	417,2170	134-136	67

Таблица 9 Данные спектров ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (для **15d**) соединений **15a-e**

Соединение	Спектральные характеристики
<b>15a</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 2769 ср (N-CH <sub>3</sub> ), 1703 с (C=O), 1687 с (NCO), 1614 ср (C=C). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.31 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.51 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.81 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 2.36 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.63 д (1H, CH, <i>J</i> 8.7 Гц), 2.71 т (1H, CH, <i>J</i> 8.8 Гц), 2.78 д (1H, CH, <i>J</i> 8.7 Гц), 3.60 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.5, 9.1 Гц), 4.50 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.5, 8.5 Гц), 5.18 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 6.81 т (1H, 8-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 7.6 Гц), 6.85 д.д (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 1.2, 7.7 Гц), 6.93 д.д (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 1.2, 7.3 Гц), 7.24-7.31 м (4H, H <sub>аром</sub> ), 7.41-7.44 м (1H, H <sub>аром</sub> ).
<b>15b</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 2798 ср (N-CH <sub>3</sub> ), 1699 с (C=O), 1652 ср (NCO), 1615 ср (C=C). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: (Bruker AM-300) 1.52 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.62 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.77 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 2.36 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.52-2.73 м (3H, CH), 3.59 уш.с. (1H, CH), 4.70 уш.с. (1H, CH), 5.21 с (1H, 5-CH), 6.62-6.82 м (3H, H <sub>хинол</sub> ), 7.35-7.46 м (2H, H <sub>пирид</sub> ), 7.70 т (1H, H <sub>пирид</sub> , <i>J</i> 7.2 Гц), 8.45 уш.с. (1H, H <sub>пирид</sub> ).
<b>15c</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 2769 ср (N-CH <sub>3</sub> ), 1703 с (C=O), 1665 с (NCO), 1614 сл (C=C). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.46 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.59 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.84 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 2.35 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.64 д (1H, CH, <i>J</i> 8.7 Гц), 2.69 т (1H, CH, <i>J</i> 8.9 Гц), 2.78 д (1H, CH, <i>J</i> 8.7 Гц), 3.55 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.7, 9.1 Гц), 4.36 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.5, 8.5 Гц), 5.25 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 6.82 т (1H, 8-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 6.88 д (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 7.6 Гц), 6.96 д (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 7.05 т (1H, H <sub>тиоф</sub> , <i>J</i> 4.1 Гц), 7.42 д.д. (1H, H <sub>тиоф</sub> , <i>J</i> 1.1, 3.9 Гц), 7.80 д (1H, H <sub>тиоф</sub> , <i>J</i> 5.0 Гц).
<b>15d</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 2788 ср (N-CH <sub>3</sub> ), 1702 с (C=O), 1686 с (NCO), 1614 сл (C=C). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.30 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.50 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.79 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц), 2.19 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> ), 2.36 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.62 д (1H, CH, <i>J</i> 8.7 Гц), 2.68 т (1H, CH, <i>J</i> 8.8 Гц), 2.75 д (1H, CH, <i>J</i> 8.7 Гц), 3.60 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.4, 9.1 Гц), 4.50 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.4, 8.4 Гц), 5.15 д (1H, 5-CH, <i>J</i> 1.4 Гц), 6.68 с (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> ), 6.76 с (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> ), 7.24-7.32 м (4H, H <sub>аром</sub> ), 7.40-7.44 м (1H, H <sub>аром</sub> ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.: 16.87, 21.04, 26.61, 27.07, 41.58, 53.25, 56.06, 56.43, 57.12, 67.71, 117.38, 121.71, 124.48, 124.58, 127.33, 128.36, 129.63, 130.64, 132.47, 135.37, 137.24, 177.00, 197.82.
<b>15e</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 2780 ср (N-CH <sub>3</sub> ), 1698 с (C=O), 1680 с (NCO),



1614 см (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: (Bruker AM-300) 1.30 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.50 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.80 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 2.37 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.62-2.77 м (3H, CH), 3.61 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.3, 9.1 Гц), 3.68 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.50 д.д (1H, CH, <i>J</i> 5.3, 8.3 Гц), 5.20 с (1H, 5-CH), 6.44 д (1H, 7-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.0 Гц), 6.53 д (1H, 9-Н <sub>хинол</sub> , <i>J</i> 2.0 Гц), 7.24-7.36 м (4H, Н <sub>аром</sub> ), 7.43 т (1H, Н <sub>аром</sub> , <i>J</i> 7.0 Гц).
---

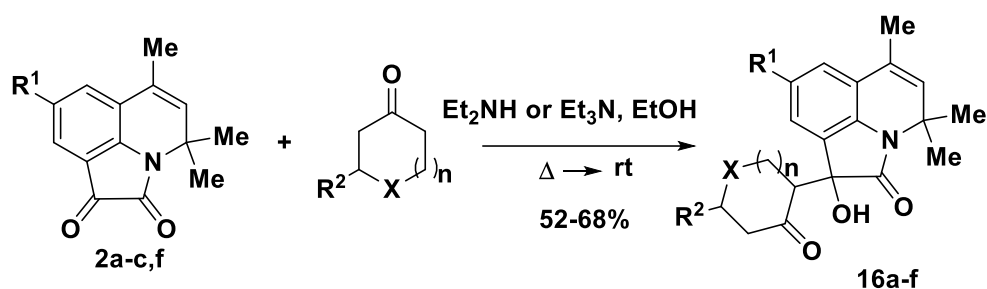
Таким образом, изучена возможность участия оксоэтилиденпирролохинолинонов в реакциях 1,3-диполярного присоединения с азометин-илидом и получены новые 4-((гет)арил-2-карбонил)-спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-оны **15a-e**, структура которых подтверждена с помощью спектральных данных.

### 2.2.3 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с циклическими кетонами

В продолжение исследований нами было изучено взаимодействие ПХД **2** с циклическими кетонами. Известно, что реакция *N*-алкилизатинов с циклогексаном при комнатной температуре в течение нескольких часов или суток в присутствии органокатализаторов протекает стереоселективно и в зависимости от природы катализатора приводит к *R,R*-, *R,S*-, *S,R*-изомерам *N*-замещенных 3-гидрокси-3-(2-оксоциклогексил)индолин-2-онов [94-96].

Нами установлено, что аналогичное взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **2** с циклическими кетонами – циклопентаном, циклогексанонами, тетрагидро-4*H*-пиран-4-оном и циклогептаном – при нагревании реагентов в этиловом спирте с последующим добавлением каталитических количеств Et<sub>2</sub>NH или Et<sub>3</sub>N, охлаждением и выдерживанием при комнатной температуре в течение нескольких часов – ожидаемо приводит к получению 1-гидроксипроизводных пирролохинолин-2-онов с фрагментом циклоалканонов **16a-f** с выходами 52-68%. Установлено, что реакции ПХД с циклопентаном, циклогептаном и тетрагидро-4*H*-пиран-4-оном идут стереоселективно, о чем свидетельствуют данные ВЭЖХ МС и ЯМР <sup>1</sup>H спектров соответствующих продуктов.

Схема 56

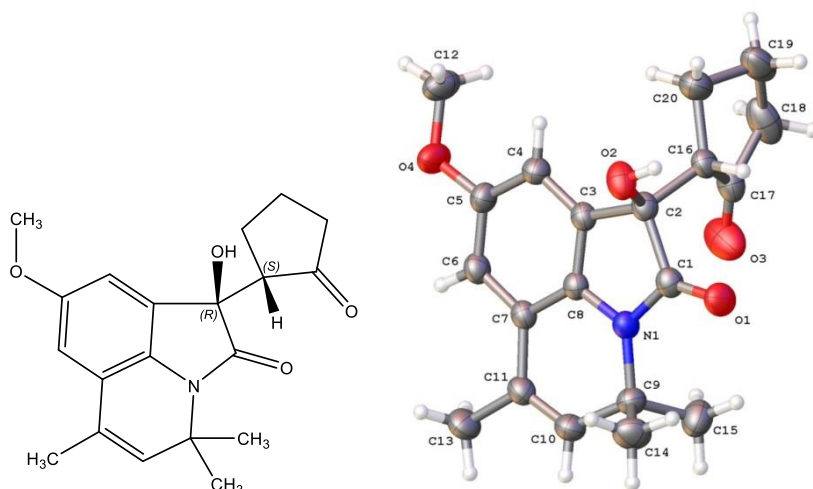


**2a,c-e:** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub> (**a**), CH<sub>3</sub> (**c**), H (**d**), F (**e**); **16a-f:** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 0 (**a**), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 1 (**b**), R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, X = CH<sub>2</sub>, n = 1 (**c**), R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, X = O, n = 1 (**d**), R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 0 (**e**), R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 2 (**f**).

Продукты взаимодействия пирролохинолиндионов с циклогексаноном и 3-метилциклогексаноном представляют собой смеси диастереомеров, конфигурации которых нами не были установлены, в соотношениях 0.9:0.1 (**16b**) и 0.6:0.4 (**16c**), соответственно, что подтверждается данными ВЭЖХ МС высокого разрешения. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **16b** регистрируется 2 набора сигналов, что также указывает на существование продукта **16b** в ДМСО-d<sub>6</sub> в виде смеси 2 стереоизомеров. Для соединения **16c**, помимо двойного набора сигналов, появляются дополнительные синглеты ОН группы (5.84 м.д.) и ароматических протонов 7-Н (6.86 м.д.) и 9-Н (6.96 м.д.), что, вероятно, связано с появлением еще одного стереоизомера. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **16a,d-f**, наряду с сигналами пирролохинолинового фрагмента, зафиксированы соответствующие сигналы циклических кетонов в диапазоне 1.7- 4.56 м.д., а также сигнал ОН-группы в виде синглета при 6.01-6.19 м.д. ИК спектры продуктов **16a-f** содержат полосу валентных колебаний О-Н группы при ν 3287-3319 см<sup>-1</sup> и карбонильных групп в виде полосы поглощения сильной интенсивности при ν 1686-1692 см<sup>-1</sup>.

Абсолютная конфигурация 1-гидрокси-1-(2-оксоциклоалкил)-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов **16a,d-f** была определена на примере соединения **16a** (рис. 4), для которого удалось вырастить монокристалл. По данным рентгеноструктурного анализа (РСА) установлено, что стереогенный атом углерода, содержащий гидроксигруппу, имеет R-конфигурацию, а хиральный центр циклопентанона – S-конфигурацию, фрагмент циклопентанона находится в более вы-

годной конформации “полукресло”. Основные кристаллографические данные приведены в описании экспериментальной части.

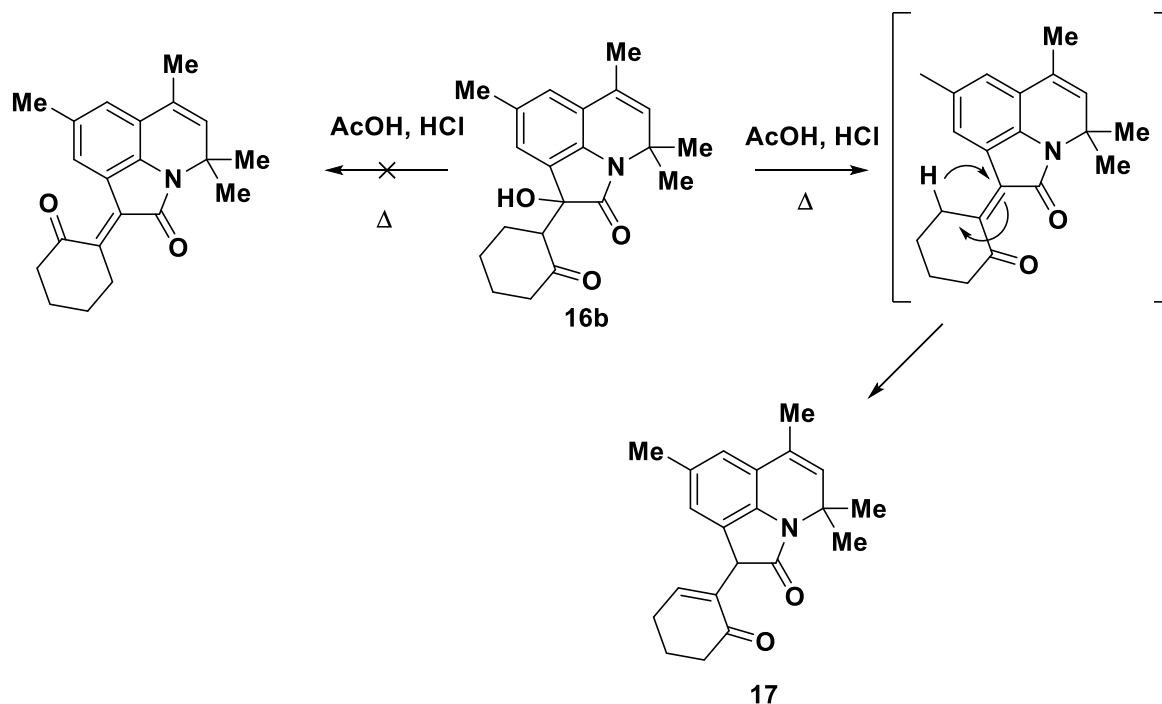


**Рис. 4.** Общий вид молекулы 1-гидрокси-8-метокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксоциклопентил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она (**16a**) в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ( $p = 50\%$ ).

С целью получения соответствующего илиденового продукта 1-гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксоциклогексил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он был вовлечен в реакцию дегидратации по методике, описанной ранее в работе[98]. Стоит отметить, что в литературе приведены разные структуры продуктов дегидратации, полученные на примере 3-гидрокси-3-(2-оксоциклоалкил)-2-онов в ходе одинаковой процедуры [98-100]. Однако нами установлено, что при кипячении 1-гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксоциклогексил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она в  $\text{AcOH}$  с добавлением небольшого количества  $\text{HCl}$  образуется единственный продукт светло-желтого цвета с выходом 67%, который по данным ЯМР  $^1\text{H}$  и ВЭЖХ  $\text{MS}$  выделен в индивидуальном виде. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  зафиксировано появление триплета метинового протона циклогексенового цикла при 7.08 м.д., синглета пиррольного протона С-1 при 4.16 м.д. Присутствуют мультиплеты соответствующих метиленовых групп циклогексена в области 1.86-1.92, 2.28-2.32 и 2.40-2.44 м.д. Таким образом, по данным протонного спектра было установлено, что вместо ожидаемого продукта 4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксоциклогексил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она нами был выделен 4,4,6,8-тетраметил-1-(6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он **17**. Характеристики

соединений **16a-f** представлены в таблице 10, данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии – в таблице 11.

Схема 57

Таблица 10. Физико-химические характеристики соединений **16a-f**, **17**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+$	Найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
<b>16a</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	342.1705	342.1701	206-208	61
<b>16b</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	340.1908	340.1914	195-197	62
<b>16c</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$	354.2065	354.2062	170-172	68
<b>16d</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	328.1547	328.1544	183-185	52
<b>16e</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$	330.1504	330.1501	205-207	53
<b>16f</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$	358.1811	358.1814	217-219	57
<b>17</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	322.1802	322.1805	153-155	67

Таблица 11. Данные спектров ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **16a-f**, **17**

Соединение	Спектральные характеристики
<b>16a</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3290 ш (O-H), 1691 с (2 C=O). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.59 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.60 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.68–1.72 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.69–1.76 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.77–1.86 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.89–1.91 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.94 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 2.03–2.13 м (1H, CH <sub>цикл</sub> ), 2.19–2.27 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 2.84–2.90 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 3.70 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.37 с (1H, 5-H <sub>хинол</sub> ), 6.01 с (1H, OH), 6.61 д (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , $J$ 1.9 Гц), 6.79 д (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , $J$ 1.9 Гц).
<b>16b</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3287 ш (O-H), 1685 с (2 C=O), 1484 с (C=C). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д., (смесь диастереоизомеров 0.9:0.1): 1.46-1.48 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.51 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , мажорный диастереомер), 1.51 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , минорный диастереомер), 1.58 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , минорный диастереомер), 1.60 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , мажорный диастереомер), 1.66-1.68 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.80 д.д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 13.9, 2.9 Гц), 1.91-1.94 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.96 неразр. с. (3H, 6-CH <sub>3</sub> , минорный диастереомер), 1.96 неразр. с. (3H, 6-CH <sub>3</sub> , мажорный диастереомер), 2.02-2.05 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 2.17 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> , мажорный диастереомер), 2.21 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> , минорный диастереомер), 2.29-2.35 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 2.55-2.59 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 3.04-3.08 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 3.2-3.22 м (1H, H <sub>цикл</sub> , минорный диастереомер), 5.37 неразр.с. (1H, 5-H, минорный диастереомер), 5.39 неразр.с. (1H, 5-H, мажорный диастереомер), 5.79 с (1H, OH, минорный диастереомер), 5.87 с (1H, OH, мажорный диастереомер), 6.59 д (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , $J$ 2.4 Гц, минорный диастереомер), 6.62 д (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , $J$ 2.3 Гц, мажорный диастереомер), 6.65 д (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , $J$ 2.3 Гц, мажорный диастереомер), 6.83 д (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , $J$ 2.3 Гц, минорный диастереомер).
<b>16c</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д., (смесь диастереоизомеров 0.6:0.4): 0.76 д (3H, CH <sub>3</sub> цикл, $J$ 7.1 Гц, минорный диастереомер), 0.94 д (3H, CH <sub>3</sub> цикл, $J$ 6.4 Гц, мажорный диастереомер), 1.35-1.38 м (1H, H <sub>цикл</sub> , минорный диастереомер), 1.4-1.43 м (1H, H <sub>цикл</sub> , мажорный диастереомер), 1.52 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , мажорный диастереомер), 1.55 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , минорный диастереомер), 1.57 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , минорный диастереомер), 1.59 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> , мажорный диастереомер), 1.66-1.72 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.79-1.85 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.90-1.93 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.95 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , $J$ 1.3 Гц, минорный диастереомер), 1.96 д (3H, 6-CH <sub>3</sub> , $J$ 1.3 Гц, мажорный диастереомер), 2.02-2.15 м (2H, H <sub>цикл</sub> ), 2.21 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> , мажорный диастереомер), 2.22 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> , минорный диастереомер), 2.52-2.54 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 3.0-3.02 д.д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 13.4, 5.4 Гц, мажорный диастереомер), 3.14-3.16 м (1H, H <sub>цикл</sub> , минорный диастереомер), 5.32 неразр.с. (1H, 5-H <sub>хинол</sub> , минорный диастереомер), 5.33

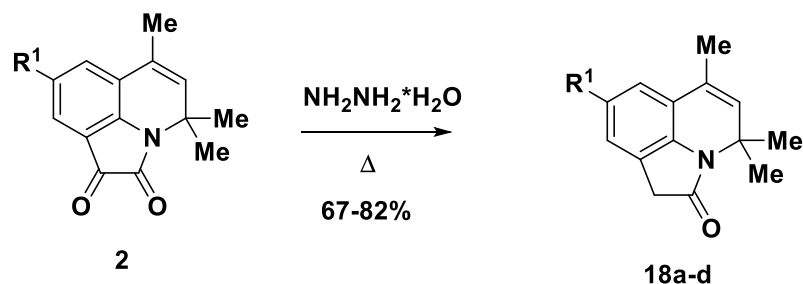
	неразр.с. (1H, 5-H <sub>хинол</sub> , мажорный диастереомер), 5.74 с (1H, OH, минорный диастереомер), 5.82 с (1H, OH, мажорный диастереомер), 5.84 с (1H, OH, минорный диастереомер), 6.84 с (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , минорный диастереомер), 6.85 с (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , мажорный диастереомер), 6.86 с (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , минорный диастереомер), 6.88 с (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , мажорный диастереомер), 6.92 с (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , минорный диастереомер), 6.96 с (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , минорный диастереомер).
<b>16d</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3314 с (O–H), 1686 с (2 C=O), 1456 с (C=C). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.57 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.62 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.97 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 2.03 д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 15.2 Гц), 2.56–2.58 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 3.23 д.д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 10.47, 6.4 Гц), 3.53–3.58 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 4.02 т (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 10.9 Гц), 4.07–4.11 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 4.54 д.д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 11.1, 6.3 Гц), 5.49 с (1H, 5-H <sub>хинол</sub> ), 6.1 с (1H, OH), 6.85 т (1H, 8-H <sub>хинол</sub> , $J$ 7.6 Гц), 7.05 д (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , $J$ 7.7 Гц), 7.10 д (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , $J$ 7.4 Гц).
<b>16e</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3307 ш (O–H), 1692 с (2 C=O), 879 ср (C–F). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.61 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.63 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.71–1.76 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.78–1.86 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.94 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 2.08 д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 7.8 Гц), 2.1–2.17 м (2H, H <sub>цикл</sub> ), 2.24–2.29 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 2.92 д.д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 11.3 и $J$ 8.8 Гц); 5.49 с (1H, 5-H <sub>хинол</sub> ), 6.19 с (1H, OH), 6.91 д.д (1H, 7-H <sub>хинол</sub> , $J$ 10.2, 2.3 Гц), 7.08 д.д (1H, 9-H <sub>хинол</sub> , $J$ 8.5, 2.3 Гц).
<b>16f</b>	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3319 ш (O–H), 1687 с (2 CO), 875 ср (C–F). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.30–1.35 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.45–1.48 м (2H, 2CH <sub>цикл</sub> ), 1.52 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.60 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.62–1.66 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.69–1.70 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.86–1.88 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 1.95 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 1.97–1.98 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 2.23–2.24 м (1H, H <sub>цикл</sub> ), 2.25 д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 4.8 Гц), 2.42–2.46 (1H, H <sub>цикл</sub> ), 3.15 д.д (1H, H <sub>цикл</sub> , $J$ 10.98, 2.4 Гц), 5.44 с (1H, 5-H <sub>хинол</sub> ), 6.15 с (1H, OH), 6.88–6.93 м (2H, 7-H <sub>хинол</sub> , 9-H <sub>хинол</sub> ).
<b>17</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.53 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.60 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 1.86–1.92 м (2H, 2CH <sub>цикл</sub> ), 1.94 неразр.д. (3H, 6-CH <sub>3</sub> ), 2.18 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> ), 2.28–2.32 м (2H, 2CH <sub>цикл</sub> ), 2.40–2.44 м (2H, 2CH <sub>цикл</sub> ), 4.16 с (1H, 1-H <sub>пиррол</sub> ), 5.32 с (1H, 5-H <sub>хинол</sub> ), 6.61 с (1H, 7-H), 6.78 с (1H, 9-H), 7.08 т (1H, H <sub>циклогексен</sub> , $J$ 8.2 Гц).

## 2.2.4 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*-нуклеофилами

### 2.2.4.1 Взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с гидразингидратом

Перспективным направлением для структурной модификации ПХД является восстановление  $\beta$ -карбонильной группы. В разделе 2.2.1 нами сообщалось о восстановлении ПХД боргидридом натрия, которое приводит к селективному образованию вторичных спиртов на их основе.  $\beta$ -Карбонильная группа может быть также селективно восстановлена до метиленовой по реакции Вольфа-Кижнера, хорошо известной для изатина и его алкилпроизводных [101-104]. Нами было установлено, что кипячение ПХД **2** с 25% избытком гидразингидрата в течение 2 часов приводит к образованию 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **18a-d** с выходами 67-82% (схема 58). Как и в случае предшественников ПХД реакция протекает селективно с участием  $\beta$ -карбонила, не затрагивая амидную карбонильную группу гетероцикла.

Схема 58



**18a**  $R^1 = \text{H}$ ; **18b**  $R^1 = \text{CH}_3$ ; **18c**  $R^1 = \text{CH}_3\text{O}$ ; **18d**  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$

Полученные соединения представляют собой белые или светло-желтые вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ацетоне, изопропиловом спирте, диметилформамиде. Характеристики ПХ-2-онов **18a-d** представлены в таблице 12, данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии – в таблице 13.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **18a-d** по сравнению с исходными ПХД **2** наблюдается появление сигналов протонов метиленовой группы в виде синглета в области  $\sim 3.43$ - $3.45$  м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **18b,d** зафиксировано исчезновение сигнала  $\beta$ -карбонильной группы при 160 м.д. и появление сигнала  $\text{CH}_2$  группы при 56 м.д. Особо следует отметить, что в случае соединений **18a-d**,

структурно схожих с соединениями **13-15**, ни в одном случае в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , снятых в ДМСО, не наблюдалось наличие двойных сигналов. Это является еще одним косвенно-структурным подтверждением того, что кето-енольная таутомерия в таких системах мало реализуема.

**Таблица 12.** Физико-химические характеристики соединений **18a-d**.

Соединение	Брутто-формула	Вычислено	Найдено	Тпл, °С	Выход, %
		$[\text{M}+\text{H}]^+$	$[\text{M}+\text{H}]^+$		
<b>18a</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$	214.1227	214.1232	117-120	75
<b>18b</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$	228.1384	228.1379	107-109	67
<b>18c</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	244.1333	244.1336	112-115	82
<b>18d</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$	242,1540	242,1544	135-137	78

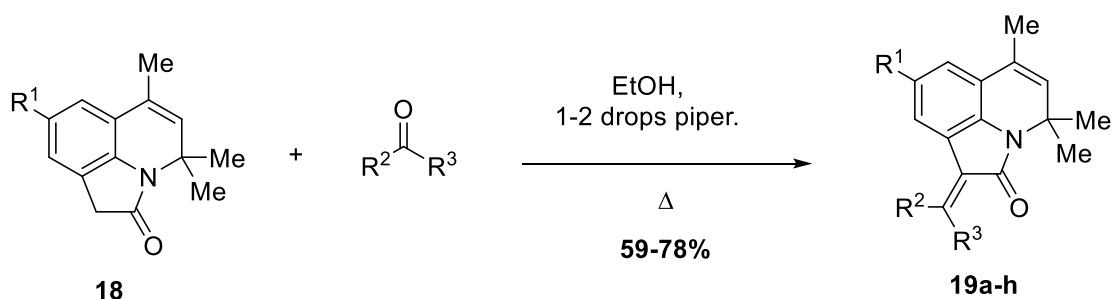
**Таблица 13** Спектральные данные соединений **18a-d**.

Соединение	Химический сдвиг $\delta$ , м.д.; $J$ , Гц (ДМСО- $d_6$ )
<b>18a</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.55 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.93 неразр.д. (3H, 6- $\text{CH}_3$ , $J$ 1.2 Гц); 3.41 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.29 неразр.д. (1H, H-5, $J$ 1.2 Гц); 6.82 д.д. (1H, H-9, $J$ 7.3 и 1.2 Гц), 6.85 д.д. (1H, H-9, $J$ 7.2 и 1.1 Гц), 7.03 т (1H, H-8, $J$ 7.5 Гц).
<b>18b</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.58 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.95 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.24 с (3H, 8- $\text{CH}_3$ ); 3.44 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.32 с (1H, H-5); 6.87 с (1H, H-7), 6.88 с (1H, H-9). ЯМР $^{13}\text{C}$ 125 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 174.63, 137.98, 130.45, 130.11, 124.82, 124.06, 121.73, 121.24, 117.87, 56.13, 36.38, 27.15, 20.93, 16.94.
<b>18c</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.54 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.97 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.44 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.73 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 5.32 с (1H, H-5); 6.89 с (1H, H-7), 7.06 с (1H, H-9).
<b>18d</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.13 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.6 Гц), 1.56 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.94 неразр.д. (3H, 6- $\text{CH}_3$ , $J$ 1.2 Гц); 2.51 кв (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.7 Гц); 3.43 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.30 неразр.д. (1H, H-5, $J$ 1.2 Гц); 6.84 с (1H, H-7), 6.89 с (1H, H-9). ЯМР $^{13}\text{C}$ 101 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 175.07, 138.62, 137.68, 130.49, 125.26, 123.36, 122.14, 120.62, 118.29, 56.53, 36.83, 28.65, 27.59, 17.36, 16.72.



Структурные особенности 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, в частности наличие метиленактивной группы, позволяет вводить их в реакции конденсации с различными карбонильными соединениями по аналогии с работами [101-103, 105-108]. Нами на основании этого опыта изучено взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **18** с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, а также ацетоном. Взаимодействия проводили при кипячении реагентов в среде этилового спирта в присутствии пиперидина в качестве основного катализатора. В результате в течение 2-5 часов нагревания после стандартных препаративных процедур были получены 1-((*gem*)арилиден)- и 1-(пропан-2-илиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **19a-g** (схема 59). Полученные соединения **19a-h** выделены в виде ярко окрашенных порошков красного и оранжевого цвета с хорошими выходами (59-78%). Физико-химические характеристики и описание спектральных данных арилилиденов **19a-h** представлены в таблицах 14 и 15 соответственно.

Схема 59

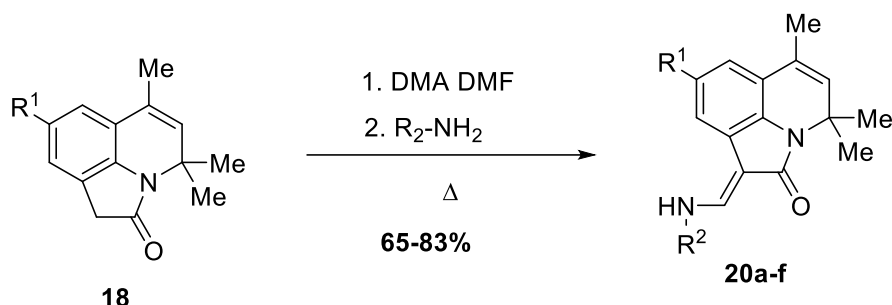


**19a-h:** R<sup>1</sup>=H R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=индолин-3-ил(**a**); R<sup>1</sup>=Me R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=тиофен-2-ил(**b**); R<sup>1</sup>=Me R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=пиридин-3-ил(**c**); R<sup>1</sup>=Me R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(**d**); R<sup>1</sup>=Me R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**); R<sup>1</sup>=MeO R<sup>2</sup>=H R<sup>3</sup>=тиофен-2-ил(**f**); R<sup>1</sup>=Me R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me(**g**); R<sup>1</sup>=MeO R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me (**h**)

Одним из широко используемых строительных блоков для построения гетероциклических систем является димилацеталь *N,N*-диметилформаида (ДМА ДМФА), который представляет собой источник одноуглеродного синтона. Нами это было использовано в реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с ДМА ДМФА. При этом установлено, что при кипячении реагентов в *o*-ксилоле образуются диметиламинометиленапроизводные, которые легко переаминируются первичными

аминами с образованием 1-(((гет)ариламино)метилден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **20a-f**. Реакции с аминами проводили при кипячении в *o*-ксилоле в присутствии уксусной кислоты в качестве катализатора (схема 60).

Схема 60



**20a-f**: R<sup>1</sup>=MeO R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>Ph(**a**); 2,4-ди-*F*-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(**b**); R<sup>1</sup>=Me R<sup>2</sup>=бензимидазол-2-ил (**c**); 2-*MeO*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**d**); 4-*MeO*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**e**); пиридин-2-ил (**f**).

Установлено, что реакция протекает нестереоселективно, и приводит к образованию продуктов переаминирования **20a-f**, большинство из которых были выделены в виде смеси *Z/E* изомеров, согласно данным ВЭЖХ МС и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н, наряду с сигналами, характерными для ПХД, появляются дополнительные сигналы остатка соответствующих аминов в области ароматики, сигнал илиденового протона и дублет NH-группы в области 9-11 м.д.

Таблица 14. Физико-химические характеристики соединений **19a-h**, **20a-f**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено	Найдено	Тпл, °С	Выход, %
		[M+H] <sup>+</sup>	[M+H] <sup>+</sup>		
<b>19a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	341.1649	341.1645	123-125	65
<b>19b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NOS	322.1261	322.1264	200-202	75
<b>19c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	317.1649	317.1647	136-138	59
<b>19d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	376.1908	376.1905	166-168	67
<b>19e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrNO	394.0802	394.0806	120-122	73
<b>19f</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	338.1211	338.1215	131-133	62
<b>19g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	268.1897	268.1895	150-152	78
<b>19h</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	284.1646	284.1649	163-165	71
<b>20a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	361.1912	361.1910	134-137	74

<b>20b</b>	$C_{22}H_{20}F_2N_2O_2$	383.1566	383.1569	162-164	65
<b>20c</b>	$C_{23}H_{22}N_4O$	371.1867	371.1872	232-234	77
<b>20d</b>	$C_{23}H_{24}N_2O_2$	361.1912	361.1907	250-252	83
<b>20e</b>	$C_{23}H_{24}N_2O_2$	361.1912	361.1909	264-266	77
<b>20f</b>	$C_{21}H_{21}N_3O$	332.1758	332.1763	220-222	81

**Таблица 15.** Данные ЯМР  $^1H$  спектроскопии соединений **19a-e,h** и **20c-f**

Соединение	Данные спектрального анализа
<b>19a</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.71 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.00 неразр.д. (3H, 6-CH <sub>3</sub> , $J$ 1.3 Гц); 5.41 неразр.д. (1H, H-5, $J$ 1.5 Гц); 6.95 т (1H, H-8, $J$ 7.5 Гц); 6.99 неразр.д.д (1H, Ar, $J$ 6.7 Гц); 7.24-7.26 м (2H, Ar); 7.52-7.55 м (1H, Ar); 7.72 д.д (1H, Ar, $J$ 7.4, $J$ 1.08 Гц); 8.15 с (1H, Ar); 8.16-8.18 м (1H, Ar); 9.45 д (1H, Ar, $J$ 2.9 Гц); 12.1 с (1H, NH)
<b>19b</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.99 неразр.д. (3H, 6-CH <sub>3</sub> , $J$ 1.1 Гц); 2.33 с (6H, 8-CH <sub>3</sub> ); 5.43 неразр.д. (1H, H-5, $J$ 1.5 Гц); 6.99 с (1H, H), 7.31 д.д. (1H, $J$ 5.1, 3.7 Гц), 7.78 с (1H, Ar); 7.79-7.80 м (1H, Ar); 7.81-7.82 м (1H, Ar); 8.0 д (1H, H Ar, $J$ 5 Гц).
<b>19c</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.98 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ); 2.31 с (6H, 8-CH <sub>3</sub> ); 5.39 с (1H, H-5); 6.92 с (1H, H), 7.36 с (1H, H, H Ar), 7.48 д.д. (1H, H Ar, $J$ 7.8, 5.1 Гц), 7.75 с (1H, H Ar); 8.58 д (1H, H Ar, $J$ 4.1 Гц); 8.83-8.85 м (1H, H Ar); 9.15 неразр.д (1H, H Ar, $J$ 1.9 Гц).
<b>19d</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.97 неразр.д. (3H, 6-CH <sub>3</sub> , $J$ 1.2 Гц); 2.19 с (6H, 8-CH <sub>3</sub> ); 3.869 с (3H, CH <sub>3</sub> O); 3.873 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 5.41 неразр.д. (1H, H-5, $J$ 1.5 Гц); 6.69-6.72 м (1H, H Ar); 6.70 с (1H, H), 6.9 с (1H, H Ar); 7.18 с (1H, H Ar); 7.64 с (1H, H Ar); 7.65-7.68 м (1H, H Ar).
<b>19e</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.63 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.97 неразр.д. (3H, 6-CH <sub>3</sub> , $J$ 1.3 Гц); 2.17 с (6H, 8-CH <sub>3</sub> ); 5.43 неразр.д. (1H, H-5, $J$ 1.5 Гц); 6.95 с (1H, H), 7.08 с (1H, H Ar); 7.50 т (1H, H Ar, $J$ 7.9 Гц), 7.59 с (1H, H Ar); 7.68-7.69 м (1H, H Ar); 7.7 д (1H, H Ar, $J$ 7.8 Гц),); 7.89 с (1H, H Ar)
<b>19h</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.60 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.97 с (3H, 6-CH <sub>3</sub> ); 2.29 с (6H, 2 CH <sub>3</sub> ); 3.75 с (3H,

	CH <sub>3</sub> O), 5.40 с (1H, H-5); 6.65 неразр.д. (1H, H-7, <i>J</i> 1.95 Гц), 6.93 неразр.д. (1H, H-9, <i>J</i> 1.9 Гц). ЯМР <sup>13</sup> C 125 МГц (DMCO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 166.91, 155.43, 155.03, 131.13, 130.56, 124.69, 122.95, 120.38, 118.06, 109.14, 107.11, 55.79, 27.12, 24.79, 22.19, 17.14.
<b>20c</b> смесь изо- меров 4:1	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (DMCO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 1.63 и 1.68 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.97 и 1.99 с. (3H, 6-CH <sub>3</sub> ); 2.32 и 2.39 с (3H, 8-Me); 5.34 и 5.40 с (1H, H-5); 6.8 с (1H, H); 7.09-7.12 м (2H, Ar); 7.29 с (1H, H Ar); 7.41 д (1H, Ar, <i>J</i> 7 Гц); 7.44.д (1H, Ar, <i>J</i> 7.1 Гц); 7.6* с (1H, H Ar); 8.2* с (1H, H Ar); 8.3* с (1H, H Ar); 8.5 д (1H, Ar, <i>J</i> 11.4 Гц); 11.14 д (1H, NH, <i>J</i> 11.8 Гц); 11.9 с (1H, NH <sub>бензимидазол</sub> .)
<b>20d</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (DMCO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 1.65 с (6H, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.98 неразр.д. (3H, 6-CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 1.3 Гц); 2.29 с (3H, 8-Me); 3.93 с (3H, OCH <sub>3</sub> ); 5.37 неразр.д. (1H, H-5, <i>J</i> 1.5 Гц); 6.7 с (1H, H); 7.00-7.02 м (1H, Ar); 7.03 т (1H, H Ar, <i>J</i> 1.9 Гц); 7.06 д.д (1H, Ar, <i>J</i> 7.4, <i>J</i> 1.7 Гц); 7.11 д.д (1H, Ar, <i>J</i> 7.9, <i>J</i> 1.6 Гц); 7.64 д.д (1H, Ar, <i>J</i> 7.8, <i>J</i> 1.8 Гц); 8.60 д (1H, Ar, <i>J</i> 12.8 Гц); 10.88 д (1H, NH, <i>J</i> 12.8 Гц)
<b>20e</b> смесь изо- меров 7:1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMCO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ, м.д.: 1.61 и 1.65 с (6H, 4-Me <sub>2</sub> ); 1.97 и 1.98 неразр.д. (3H, 6-Me, <i>J</i> 1.2 Гц); 2.29 и 2.33 с (3H, 8-Me); 3.80 и 3.81 с (3H, OCH <sub>3</sub> ); 5.34 и 5.37 неразр.д. (1H, 5-H, <i>J</i> 1.4 Гц); 6.64 и 6.67 д.д. (1H, H Ar, <i>J</i> 8.2 и 2.3 Гц); 6.71 и 6.76 с (1H, H); 6.95 и 6.97 д.д (1H, H Ar, <i>J</i> 8 и 2.2 Гц); 7.04 т (1H, H Ar, <i>J</i> 2.2 Гц); 7.25 с (1H*, H Ar); 7.27-7.29 м (2H, 2H Ar); 7.75 д (1H*, H Ar, <i>J</i> 13.6 Гц); 8.56 д (1H*, H Ar, <i>J</i> 12.6 Гц); 9.3 и 10.68 д (1H, NH, <i>J</i> 12.6 Гц).
<b>20f</b> Смесь изо- меров 4:1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMCO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ, м.д.: 1.59 и 1.64 с (6H, 4-Me <sub>2</sub> ); 1.96 неразр.д. (3H, 6-Me); 2.27 и 2.32 с (3H, 8-Me); 5.33 и 5.36 неразр.д. (1H, 5-H); 6.73 и 6.76 с (1H, H Ar); 7.04-7.07 м (1H, H Ar); 7.23 с (1H, H Ar); 7.34 д (1H, <i>J</i> 8 Гц, H Ar); 7.68 с и 7.77 т (1H, <i>J</i> 4 Гц H Ar); 8.31 и 8.33 д.д. (1H, <i>J</i> 8 и 4 Гц, H Ar); 8.56 и 8.72 д (1H, <i>J</i> 12 Гц, H Ar); 9.74 и 10.86 д (1H, <i>J</i> 8 Гц, NH).

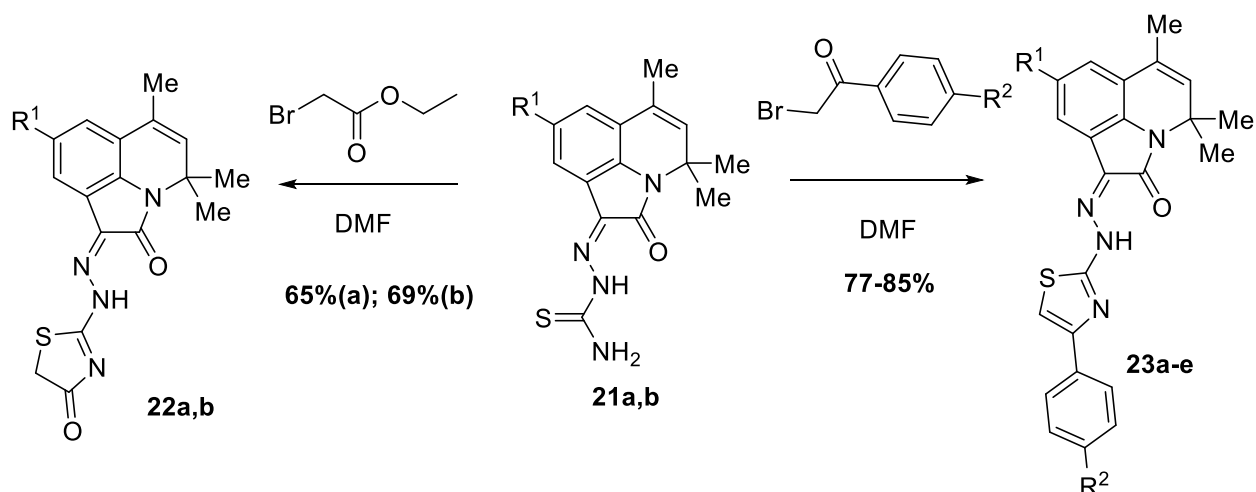
Таким образом, была изучена реакция селективного восстановления β-карбонильной группы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диононов с образованием производных 4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-ононов – удобных скаффолдов для конструирования гибридных молекул на их основе, и исследованы пути их дальнейшей функционализации.

### 2.2.4.2 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с тиосемикарбазидом и их функционализация

Известно, что тиосемикарбазиды и их продукты конденсации с *N*-нуклеофилами представляют значительный интерес для синтетической органической химии. Благодаря наличию нескольких реакционных центров они широко используются для синтеза разнообразных *N*- и *S*-содержащих гетероциклических систем [109-113]. Ранее было показано [38], что ПХД в реакции с тиосемикарбазидом образуют соответствующие тиосемикарбазоны, которые существуют исключительно в виде *син*-изомеров, что обусловлено возможностью образования внутримолекулярной водородной связи.

С целью изучения синтетических возможностей синтезированных нами по известной методике [38] тиосемикарбазонов **21a,b**, а также получения новых линейно связанных гетероциклических систем, перспективных в качестве потенциально биологически активных соединений, мы исследовали их взаимодействие с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями на примере реакций с различными фенацилбромидами и этиловым эфиром бромуксусной кислоты (схема 61).

Схема 61



**21a,b**, **22a,b** R<sup>1</sup>= H(**a**); R<sup>1</sup>=8-MeO(**b**); **23a-e** R<sup>1</sup>= H R<sup>2</sup>=Br(**a**); F(**b**); R<sup>1</sup>=8-MeO R<sup>2</sup>=Br(**c**); NO<sub>2</sub>(**d**); Cl(**e**)

Установлено, что тиосемикарбазоны **21** с легкостью вступают в реакции с этил-2-бромацетатом и замещенными фенацилбромидами с участием тиамидной

группы с образованием новых производных 4,4,6-триметил-1-(2-(4-фенилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин -2-онов **22a,b** и 2-(2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2Н)-илиден)гидразинил)тиазол-4(5Н)-он **23a-e**, соответственно.

Полученные соединения представляют собой ярко окрашенные порошки оранжевого или красного цвета. Структура и состав продуктов подтверждаются спектральными данными ЯМР  $^1\text{H}$  и ВЭЖХ МС. Физико-химические и спектральные характеристики соединений **22a,b** и **23a-e** представлены в таблицах 15 и 16.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **22** наряду с исчезновением сигналов тиоамидной группы в диапазоне 8-9 м.д., появляется синглет протонов  $\text{CH}_2$ -группы при 4.08-4.12 м.д. Для соединений **23a-e** зафиксированы дополнительные сигналы ароматических протонов в области 6.6-7.8 м.д. соответствующей мультиплетности и синглет метиновой группы тиазольного цикла при 7.6-7.7 м.д.

**Таблица 15.** Физико-химические характеристики соединений **22a,b; 23a-e**.

Соединение	Брутто-формула	Вычислено	Найдено	Тпл, °С	Выход, %
		[M+H] <sup>+</sup>	[M+H] <sup>+</sup>		
<b>22a</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	341.1067	341.1069	259-261	65
<b>22b</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	371.1173	371.1178	244-246	69
<b>23a</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{OS}$	479.0537	479.0534	226-228	81
<b>23b</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OS}$	419.1337	419.1339	201-203	85
<b>23c</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$	509.0642	509.0645	230-232	79
<b>23d</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	476.1388	476.1387	271-273	84
<b>23e</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	465.1148	465.1151	218-220	77

**Таблица 16.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии соединений **22a,b** и **23a-e**.

Соединение	Данные ЯМР $^1\text{H}$ спектроскопии
<b>22a</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.66 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> ); 1.99 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 4.08 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.49 с (1H, H-5); 6.88 д (1H, H-7, $J$ 7.6 Гц); 7.04 т (1H, H -8, $J$ 7.1 Гц); 7.35 д (1H, H-9, $J$ 7.6 Гц); 10.78 с (1H, NH)

<b>22b</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.62 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.98 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.81 с (3H, $\text{OCH}_3$ ); 4.12 с (2H, $\text{CH}_2$ ); 5.48 с (1H, H-5); 6.59 с (1H, H-7); 6.81 с (1H, H-9); 10.65 с (1H, NH)
<b>23a</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.64 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.02 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 5.51 с (1H, H-5); 6.67 с (1H, H-8); 6.98 м (1H, H-7); 7.01 с (1H, H-9); 7.29 д (2H, H Ar, $J$ 8.2 Гц); 7.44 с (1H, H <sub>тиазол</sub> ); 7.56 д (2H, H Ar, $J$ 8.2 Гц); 12.8 с (1H, NH)
<b>23b</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.62 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.99 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 5.48 с (1H, H-5); 6.61 с (1H, H-8); 7.01 т (1H, H Ar, $J$ 7.1 Гц); 7.09 с (1H, H-9); 7.35 д (2H, H Ar, $J$ 8.5 Гц); 7.61 с (1H, H <sub>тиазол</sub> ); 7.77 д (2H, H Ar, $J$ 8.5 Гц); 13.1 с (1H, NH)
<b>23c</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.64 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.01 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.81 с (3H, $\text{OCH}_3$ ); 5.49 с (1H, H-5); 6.72 с (1H, H-7); 6.9с (1H, H-9); 7.38 д (2H, H Ar, $J$ 8.4 Гц); 7.71 с (1H, H <sub>тиазол</sub> ); 7.88 д (2H, H Ar, $J$ 8.4 Гц); 13.18 с (1H, NH)
<b>23d</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.66 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.98 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.81 с (3H, $\text{OCH}_3$ ); 5.5 с (1H, H-5); 6.74 с (1H, H-7); 6.89 с (1H, H-9); 7.41 д (2H, H Ar, $J$ 8.1 Гц); 7.71 с (1H, H <sub>тиазол</sub> ); 7.85 д (2H, H Ar, $J$ 8.2 Гц); 12.9 с (1H, NH)
<b>23e</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.66 с (6H, 4-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 1.99 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.80 с (3H, $\text{OCH}_3$ ); 5.51 с (1H, H-5); 6.78 с (1H, H-7); 6.92с (1H, H-9); 7.46 д (2H, H Ar, $J$ 8.5 Гц); 7.67 с (1H, H <sub>тиазол</sub> ); 7.91 д (2H, H Ar, $J$ 8.5 Гц); 13.4 с (1H, NH)

Таким образом, нами продемонстрирована возможность конструирования на основе тиосемикарбазонов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она ранее не описанных тиазол-содержащих гибридных молекул в ходе изученных превращений. Структурное разнообразие может быть достигнуто варьированием заместителей и введением различных фармакофорных групп с целью создания комбинаторных библиотек перспективных биологически активных соединений.

### 2.2.4.3 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*-нуклеофилами, идущие с раскрытием пирролдионового цикла

Большой интерес в органической химии представляют глиоксиламиды, которые входят в состав многих биологически активных молекул. Большое число публикаций посвящено гетарилглиоксиламидам, которые обладают широким спектром противоопухолевых свойств [114-118], а также противомикробным [119], антиастматическим, противоаллергическим и иммуномодулирующим действием [120]. Известно, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы могут вступать в химические превращения, протекающие в присутствии основания с раскрытием пирролдионового цикла [44-46]. Мы предположили, что 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, подобно структурным предшественникам изатинам [121-122], способны вступать при действии различных аминов в реакции, идущие с раскрытием дионового цикла по  $\alpha$ -карбонильной группе с образованием ранее не известных гетарилглиоксиламидов.

В рамках настоящего исследования нами изучено взаимодействие пирролохинолиндионов **2** со следующими аминами: 40%-ным водным раствором метилamina, морфолином, пиперидином и *N*-метилпиперазином.

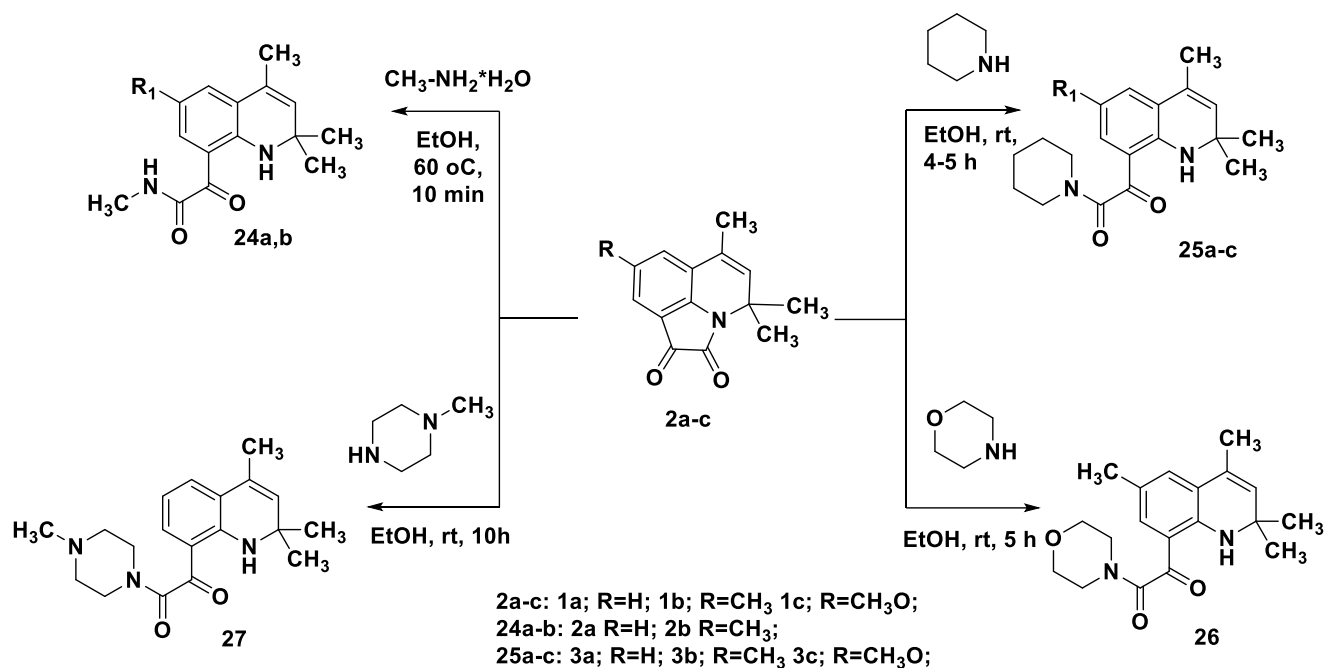
Установлено, что взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **2a-c** с 5-кратным избытком амина в водно-спиртовой среде этилового спирта при 25-60° С приводит к образованию соответствующих 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов **24-27** (схема 62).

Образование ациклических продуктов подтверждено данными ЯМР- и ИК-спектроскопии. Индивидуальность полученных соединений подтверждена данными анализа ВЭЖХ-МС. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **24a,b** зафиксирован дополнительный сигнал метильной группы в виде дублета при 2.74 м.д. с *J* 4.7 Гц, а также дублет при  $\delta$  8.65-8.68 м.д. с *J* 4.5 - 4.6 Гц и синглет при  $\delta$  8.75-8.87 м.д. аминогруппы ацетамидного протона и дигидрохинолинового фрагмента соответственно. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C содержат характерные сигналы C=O групп при  $\delta$  166 и 192 м.д. ИК-спектр соединения **24a** характеризуется наличием полос поглощения



при 3735-3392  $\text{cm}^{-1}$ , характерных для валентных колебаний N – H, а также карбонильных групп в области 1659 (C=O) и 1615 (NCO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Схема 62

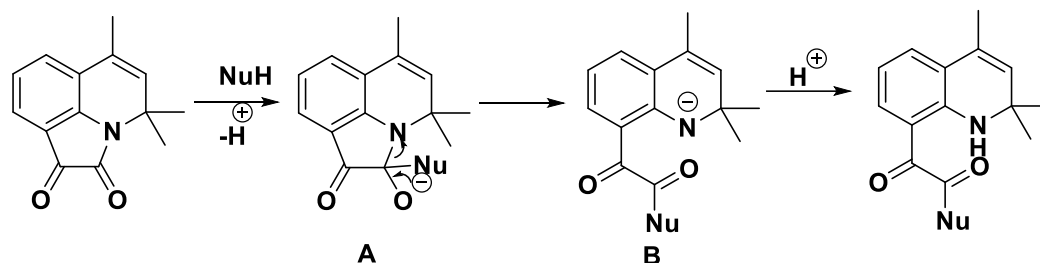


Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **25a-c**, **26** и **27** содержат характерные мультиплеты метиленовых групп пиперидинового, морфолинового и пиперазинового фрагментов в диапазоне 1.42-3.59, 3.20-3.68 и 2.21-3.59 м.д. соответственно, а также сигнал в области 8.70-8.82, соответствующий аминогруппе дигидрохинолина. Кроме того, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  глиоксиламидов **25a-c**, **26** и **27** показали сигналы при 165 и 193 м.д., характерные атомам углерода карбонильной группы. ИК спектры соединений **25a-c**, **26** и **27** содержат полосу валентных колебаний N-H группы при  $\nu$  3296-3387  $\text{cm}^{-1}$  и карбонильных групп в виде полосы поглощения сильной интенсивности при  $\nu$  1615-1660  $\text{cm}^{-1}$ . Физико-химические характеристики и спектральные данные 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов **24-27** представлены в таблицах 17 и 18.

Рециклизация пирролдионного кольца 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **2** под действием нуклеофилов, вероятно, протекает следующим образом [122]: на первой стадии реакции происходит нуклеофильная атака на карбонильную группу в положении С-2 с образованием энергетически выгодного интермедиата **A**. Далее в результате перераспределения электронной плотности происхо-

дит разрыв связи C – N с образованием аддукта **В**. Последующее протонирование интермедиата **В** приводит к конечному продукту реакции 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламиду (схема 63).

Схема 63

Таблица 17. Физико-химические характеристики соединений **24-27**.

Соединение	Брутто-формула	Вычислено	Найдено	Тпл, °С	Выход, %
		[M+H] <sup>+</sup>	[M+H] <sup>+</sup>		
<b>24a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	259.1442	259.1446	152-154	71
<b>24b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	273.1599	273.1604	132-134	78
<b>25a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	313.1912	313.1917	109-111	73
<b>25b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	327.2068	327.2074	149-151	81
<b>25c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	343.2018	343.2023	142-144	78
<b>26</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	329.1861	329.1867	125-127	82
<b>27</b>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	328.2021	328.2026	180-182	78

Таблица 18. Данные спектров <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений **24-27**.

Соединение	Данные спектрального анализа соединений <b>24-27</b>
<b>24a</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 1.33 с (6H, 2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.93 неразр. д (3H, <i>J</i> 1.3 Гц, 4-CH <sub>3</sub> ), 2.74 д (3H, <i>J</i> 4.7 Гц, NH-CH <sub>3</sub> ), 5.49 с (1H, H-3), 6.49 т (1H, <i>J</i> 7.7 Гц, H-6), 7.20 д (1H, <i>J</i> 7.2 Hz, H-5), 7.37 д (1H, <i>J</i> 8.2 Гц, H-7), 8.68 д (1H, <i>J</i> 4.6 Гц, NH-CH <sub>3</sub> ), 8.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 125 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 192.23, 166.63, 147.81, 132.83, 129.25, 128.40, 126.59, 121.56, 113.99, 111.07, 51.99, 32.49, 25.14, 18.56. ИК-спектр (KBr, cm <sup>-1</sup> ): ν 3735 (NH), 3392(NH), 2360, 2342 (C-N), 1659 (C=O), 1615 (C=O), 1489 (C=C), 1206, 1174, 742.

<b>24b</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.31 с (6H, 2-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.93 неразр. д (3H, $J$ 1.2 Гц, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.14 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.74 д (3H, $J$ 4.7 Гц, $\text{NH-CH}_3$ ), 5.49 с (1H, H-3), 7.06 д (1H, $J$ 1.6 Гц, H-5), 7.16 с (1H, H-7), 8.65 д (1H, $J$ 4.5 Гц, $\text{NH-CH}_3$ ), 8.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 192.72, 166.71, 146.21, 131.60, 130.80, 128.74, 126.59, 122.15, 121.78, 110.96, 51.85, 32.36, 25.15, 20.09, 18.59.
<b>25a</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.34 с (6H, 2-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.42-1.44 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1.56-1.58 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1.60-1.63 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1.93 неразр. д (3H, $J$ 0.8 Гц, 4- $\text{CH}_3$ ), 3.18-3.20 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.54-3.57 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 5.51 с (1H, H-3), 6.53 т (1H, $J$ 7.7 Hz, H-6), 7.15 д.д (1H, $J$ 8.7, 1.1 Гц, H-5), 7.22 д (1H, $J$ 7.1 Гц, H-7), 8.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 18.52, 23.83, 25.08, 25.83, 32.43, 41.11, 46.40, 52.06, 111.27, 114.40, 121.83, 126.52, 128.67, 129.42, 132.07, 147.53, 164.64, 193.73. ИК-спектр (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu$ 3287 (NH), 1638 (C=O), 1615 (C=O), 1581 (C=C), 1201, 1162, 760, 644.
<b>25b</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.32 с (6H, 2-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.42-1.45 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1.56-1.58 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1.61-1.63 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1.93 неразр. д (3H, $J$ 1.2 Гц, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.15 с с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.17-3.20 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.55-3.58 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 5.51 с (1H, H-3), 6.91 д (1H, $J$ 0.7 Гц, H-5), 7.08 д (1H, $J$ 1.6 Гц, H-7), 8.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 193.47, 164.71, 145.93, 131.00, 130.73, 129.03, 126.52, 122.67, 126.59, 122.09, 111.18, 51.92, 46.40, 41.13, 32.29, 25.85, 25.17, 23.86, 20.05, 18.55. ИК-спектр (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu$ 3277 (NH), 1639 (C=O), 1570 (C=C), 1203, 1176, 1127, 988, 733, 665.
<b>25c</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.30 с (6H, 2-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.91 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.15 с с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.20-3.24 уш.м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.48-3.52 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 3.58-3.62 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 3.64-3.68 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 5.49 с (1H, H-3), 6.95 с (1H, H-5), 7.06 с (1H, H-7), 8.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 101 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 193.10, 165.37, 146.47, 131.57, 131.08, 129.43, 126.87, 123.24, 122.47, 111.44, 66.57, 66.38, 52.38, 46.29, 41.28, 32.70, 20.41, 18.96. ИК-спектр (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu$ 3283 (NH), 2359 (C-N), 1645 (C=O), 1615 (C=O), 1574 (C=C), 1205, 1175, 1110,

	993, 792, 582.
26	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.33 с (6H, 2-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.55-1.58 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 1.61-1.64 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 1.94 д (3H, $J$ 0.9 Гц, 4- $\text{CH}_3$ ), 3.20-3.23 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 3.57-3.59 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 3.66 с (3H, 8- $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.59 с (1H, H-3), 6.57 д (1H, $J$ 2.8 Гц, H-5), 6.93 д (1H, $J$ 2.8 Гц, H-7), 8.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 192.85, 164.56, 148.28, 143.43, 130.29, 126.30, 123.79, 119.87, 111.67, 110.45, 55.50, 51.89, 46.29, 41.05, 32.08, 25.89, 25.22, 23.73, 18.42. ИК-спектр (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu$ 3272 (NH), 1634 (C=O), 1605 (C=O), 1579 (C=C), 1497, 1192, 1060, 753, 732.
27	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 1.33 с (6H, 2-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.91 д (3H, $J$ 1.2 Гц, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.18 с (3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.21-2.24 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 2.34-2.38 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 3.19-3.22 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 3.56-3.59 м ( $\text{CH}_2$ , 2H), 5.49 с (1H, H-3), 6.52 т (1H, $J$ 8.1 Гц, H-6), 7.13 д.д (1H, $J$ 8, 1.2 Гц, H-5), 7.19д (1H, $J$ 7.2 Гц, H-7), 8.8 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.: 192.85, 164.56, 148.28, 143.43, 130.29, 126.30, 123.79, 119.87, 111.67, 110.45, 55.50, 51.89, 46.29, 41.05, 32.08, 25.89, 25.22, 23.73, 18.42. ИК-спектр (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu$ 3272 (NH), 1634 (C=O), 1605 (C=O), 1579 (C=C), 1497, 1192, 1060, 753, 732.

Таким образом, в этой части исследования нами разработан новый, удобный одностадийный способ синтеза 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов с использованием доступных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и аминов.

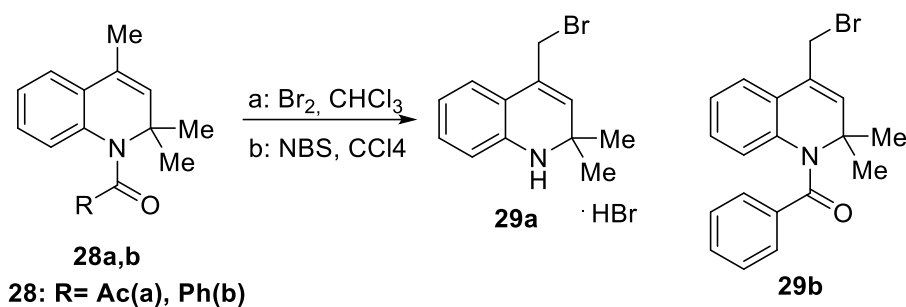
### 2.3 Бромпроизводные 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их взаимодействие с *N*, *S*, *O*-нуклеофилами

Существенное расширение синтетических возможностей 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов возможно в результате создания дополнительного электрофильного реакционного центра в их структуре. Как известно, реакция галогенирования является наиболее простым способом введения электрофильного центра в молекулу органического соединения. В ходе данного этапа исследования нами были изучены особенности бромирования ПХД, а также изу-

чена возможность функционализации полученных бромопроизводных на их основе.

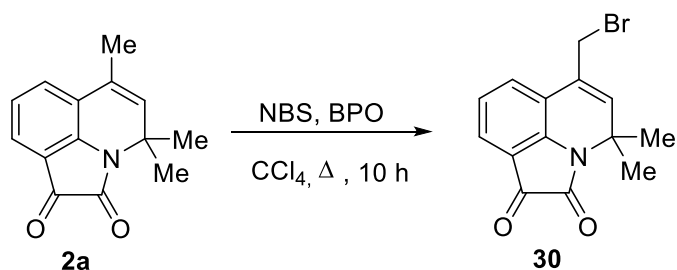
Ранее Дж.Брауном было установлено, что бромирование 1-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **28a** бромом в хлороформе [123] или 1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **28b** NBS в  $\text{CCl}_4$  [124] приводили к 4-бромметильным производным **29a** и **29b**, соответственно (схема 64). Наши попытки осуществить бромирование 8-R-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **2** действием  $\text{Br}_2$  в хлороформе приводили, по данным ВЭЖХ-МС, к смеси нескольких моно- и дибромпроизводных в соотношении 2:1, которые мы не стали разделять.

Схема 64



При бромировании ПХД **2a** в условиях реакции Воля-Циглера (бромирование NBS в  $\text{CCl}_4$  в присутствии пероксида бензоила) в реакционной массе методом ВЭЖХ-МС было обнаружено единственное соединение, для которого  $m/z = 306.0127$ , что соответствует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  для монобромпроизводного  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}_2$ . С помощью препаративной колоночной хроматографии это вещество было выделено (с выходом 57%) и охарактеризовано как 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **30** (схема 65).

Схема 65



Наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглета при 4.55 м.д., отвечающего протонам группы  $-\text{CH}_2-$ , и синглета при 5.99 м.д., соответствующего протону в положении 5, подтверждают структуру 6-бромметильного производного. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  атому углерода, связанному с атомом Br, соответствует сигнал при 31.4 м.д.

Следует отметить, что система NBS/ДМФА широко использовалась нашими предшественниками для бромирования различных субстратов [125] с получением совершенно противоречивых результатов. Так, известно, что в присутствии NBS бромирование стирола не происходит, однако при добавлении ДМФА образуется дибромстирол с 30% выходом. Метилстирол в этих условиях дает только монобромпроизводное. Это может указывать на то, что в ДМФА присоединение брома к двойной связи имеет преимущество перед замещением, хотя в случае  $\alpha$ -метилстирола не было обнаружено дибромзамещенных продуктов [126]. В системе NBS–ДМФА происходит мягкое селективное электрофильное бромирование ароматических соединений [127-128], а также имидазо[1,2-*a*]пиридина [129] с образованием монобромпроизводных. Эта система была использована для бромирования стильбенов, стиролов [130] и пент-4-еновой кислоты [131]. Как оказалось, диметилформамид является не просто растворителем, но и образует комплекс с NBS [132]. В связи с чем, предположение авторов о том, что в системе NBS–ДМФА протекает не замещение, а присоединение брома по двойной связи с последующим дегидробромированием, что и приводит к винилбромидной структуре кажется весьма правдоподобным [126].

Как оказалось, в нашем случае бромирование ПХД при комнатной температуре в системе NBS/ДМФА приводит к селективному бромированию ненасыщенного атома углерода в пятом положении с одновременным переносом двойной связи в экзо-положение 6 по типу аллильной перегруппировки (схема 66).

## Схема 66



$R^1 = R^2 = H$  (**a**),  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$  (**b**);  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = H$  (**c**),  $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2 = H$  (**d**);  $R^1 = F$ ,  $R^2 = H$  (**e**),  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$  (**f**)

Ранее аналогичная структура была доказана для тетрабромпроизводного, полученного бромированием дигидрохинолина в метаноле [133]. Предложенная нами структура (на примере соединения **31a**) подтверждается магнитной неэквивалентностью протонов метильных групп в положении 4 (1.3 и 1.9 м.д.) и протонов при экзоциклическом атоме углерода в положении 6 (5.6 и 5.9 м.д.) в спектрах ЯМР  $^1H$ . В спектре NOESY соединения **31a** наблюдаются кросс-пики 5.20/5.52 и 5.89/7.98, свидетельствующие о пространственном сближении протонов  $H^a$  и  $H^b$  с протонами в положениях 5 и 7 соответственно, что возможно только для экзо-расположения кратной связи. Отнесение протонов сделано на основании корреляций в спектрах HSQC и HMBC (табл. 19, 20, Приложение 3, 4).

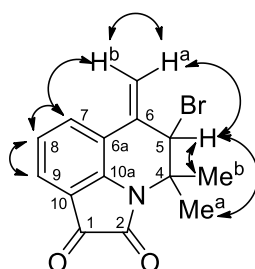


Рис. 5. Данные эксперимента NOESY соединения **31a**

**Таблица 19.** Корреляции и координаты кросс-пиков в спектре HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона (**31a**)

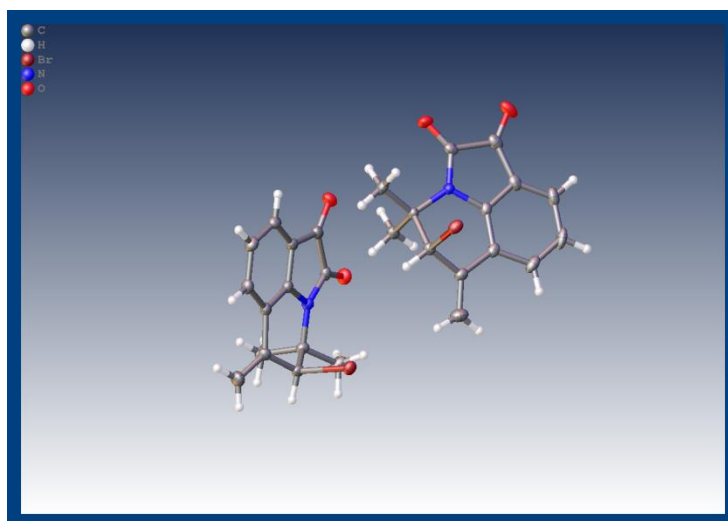
Атомы $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д.)	Атомы $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.)
Me <sup>a</sup> (1.31)	Me <sup>a</sup> (22.95)
Me <sup>b</sup> (1.89)	Me <sup>b</sup> (25.60)
CHBr (5.20)	CHBr (60.29)
=CH <sup>a</sup> (5.52) -	=CH <sup>a</sup> (114.30)
=CH <sup>b</sup> (5.89) -	=CH <sup>a</sup> (114.30)
H(8) (Ph)	C(8) (123.67)
H(9) (Ph)	C(9) (124.61)
H(7) (Ph)	C(7) (133.04)

**Таблица 20.** Корреляции и координаты кросс-пиков в спектре HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона (**31a**)

Атомы $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д.)	Атомы $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.)
Me <sup>a</sup> (1.31)	Me <sup>b</sup> (25.60), C(4) (58.32), C(5)
Me <sup>b</sup> (1.89)	Me <sup>a</sup> (25.60), C(4) (58.32), C(5)
CHBr (5.20)	=CH <sup>a</sup> (114.30), C(6a) (117.91), C(6)
=CH <sup>a</sup> (5.52)	C(5) (60.29), C(6a) (117.91), C(6)
=CH <sup>b</sup> (5.89)	C(5) (60.29), C(6a) (117.91), C(6)
H(8) (Ph)	C(10) (116.71), C(6a) (117.91), C(7)
H(9) (Ph)	C(7) (133.04), C(10a) (145.44), C=O
H(7) (Ph)	C(9) (124.61), C(6) (136.64), C(10a)

Строение 5-бромо-4,4-диметил-6-метилен-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31a** было подтверждено данными РСА (рис. 6). Гидропиридиновый цикл при этом имеет форму конверта, на клапане которого и расположен атом брома в *R*-конфигурации. Экзоциклическая двойная связь копланарна ароматическому и пиррольному циклам.

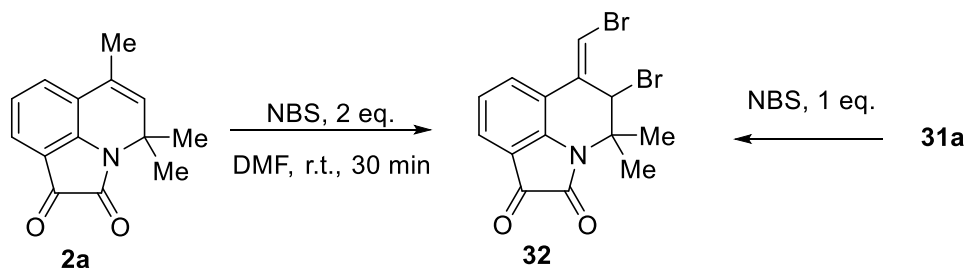




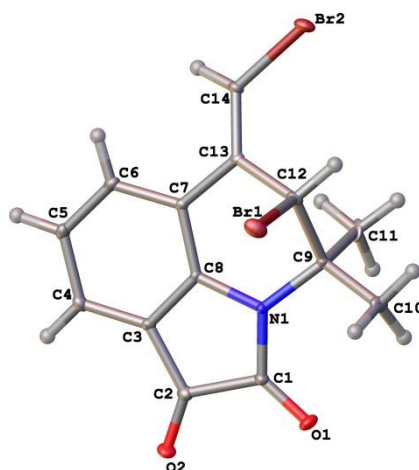
**Рис. 6.** Структура соединения **31a** (данные РСА).

Установлено, что бромирование 5-бromo-4,4-диметил-6-метилен-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31a** вторым эквивалентом NBS, а также бромирование ПХД **2a** двукратным количеством NBS в ДМФА приводит к образованию одного и того же дибромпроизводного **32** (схема 67) с винильным расположением второго атома брома и без ретромиграции кратной связи.

Схема 67



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  5-бром-6-(бромметилен)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **32** содержит характерный сигнал протона при  $\text{C}^5$  при 5.32 м. д., а также синглет протона =CHBr при 7.61 м. д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы атомов углерода связанных с бромом при 55.4 (CHBr) и 109.5 (=CHBr). Структура соединения **32** подтверждена данными РСА (рис. 7). Обращает на себя внимание тот факт, что второй атом брома при экзо-кратной связи находится в *транс*-положении к бензольному кольцу гидрохинолинового фрагмента.

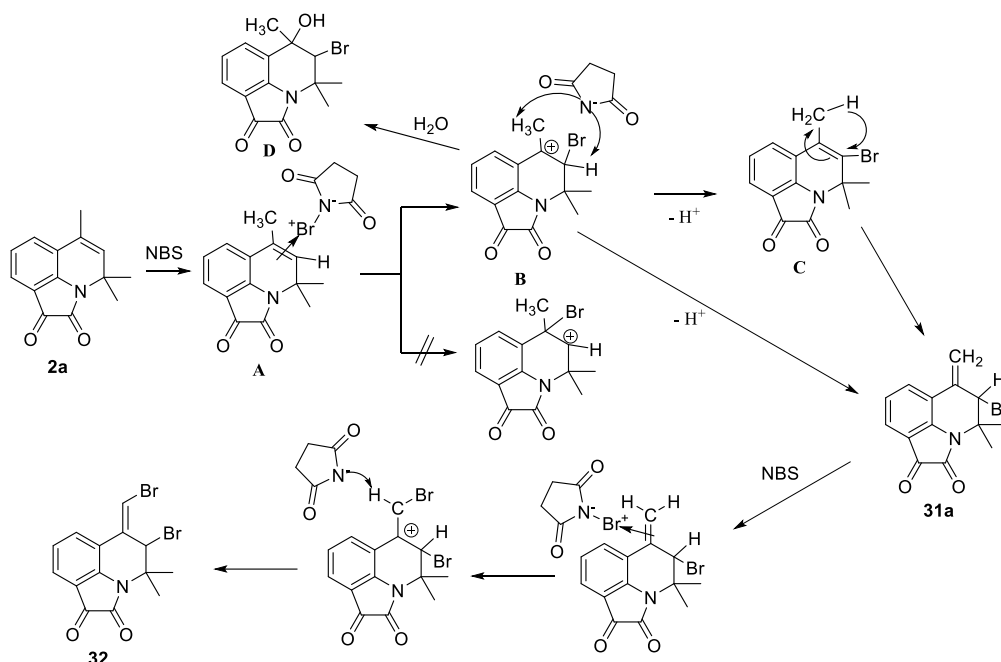


**Рис. 7.** Структура соединения 5-бром-6-(бромметил)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **32** (данные РСА) (см. Приложение 5).

Если предположить, что бромирование в системе NBS/ДМФА ПХД-онов протекает по электрофильному механизму, то механизм образования продукта можно представить следующим образом (схема 68): в поляризованном действии ДМФА *N*-бромсукцинимиде возрастает электрофильность атома брома и он взаимодействует с кратной связью  $C_5=C_6$  с образованием  $\pi$ -комплекса **A**, который переходит в более устойчивый третичный карбокатион **B**. В пользу образования этого интермедиата говорят данные исследования реакционной массы методом ВЭЖХ МС при бромировании в водном ДМФА. На хроматограмме наряду с пиками соответствующими протонированным ионам исходного соединения **1a**  $m/z = 228.0883$  и монобромпроизводного  $m/z = 305.9962$  наблюдается пик соединения с молекулярной массой  $[M+H]^+$   $m/z = 324.0077$ , соответствующей бромгидрину **8**. Высокоосновный атом азота в образовавшемся сукцинимидном анионе способен к отрыву протона как у атома углерода в положении 5, так и у метильной группы в положении 6. В первом случае образуется интермедиат **C**, в котором сопряжение двойной связи с ароматическим ядром нарушено вследствие неплоскостной конфигурации гидропиридинового цикла. В последующем происходит миграция протона метильной группы в положение 5 (1,3-прототропная или аллильная перегруппировка) и двойная связь оказывается в одной плоскости с бензольным циклом, что способствует ее большему сопряжению с бензольным кольцом и в целом

увеличивает термодинамическую стабильность молекулы **31a**. Во втором случае стерически более предпочтительном происходит отрыв протона от метильной группы, что в одну стадию также приводит к соединению **31a**.

Схема 68

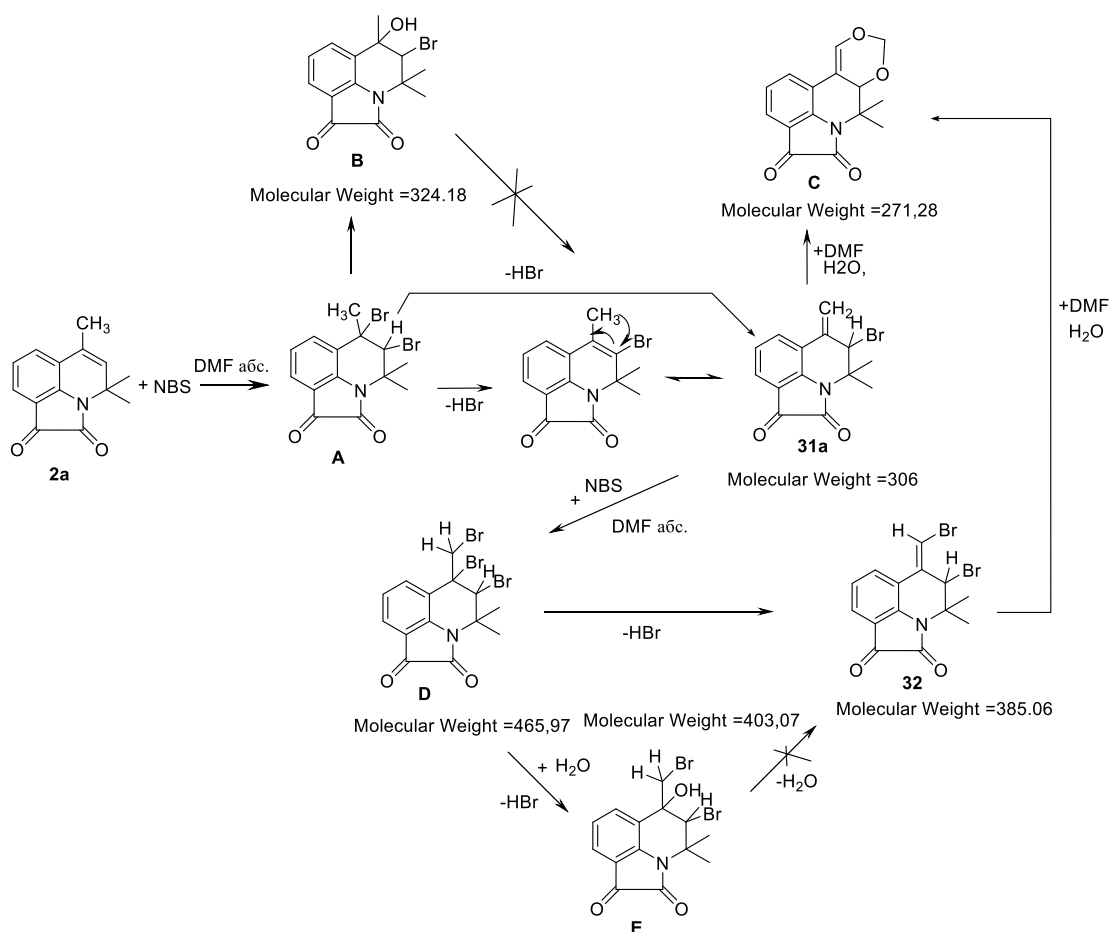


При использовании двукратного избытка NBS цикл повторяется уже с участием экзоциклической двойной связи. В этом случае она атакуется NBS со стороны бензольного кольца, которое стерически менее затруднено. С этой же стороны происходит последующий отрыв протона с образованием *E*-изомера **32** (схема 68).

Нами также рассматривается и альтернативный механизм реакции бромирования ПХД в системе NBS-ДМФА по аналогии с работой [126], основанный на первоначальном присоединении молекулы брома к двойной связи с образованием промежуточного дибромпроизводного **A**, который затем самопроизвольно отщепляет молекулу HBr с образованием целевого продукта. Предполагается, что с увеличением полярности растворителя, используемого в реакции бромирования NBS, возможность аллильного бромирования по радикальному механизму уменьшается, и присоединение брома к двойной связи становится основной реакцией (схема 69).

С целью установления механизма реакции нами проведен мониторинг бромирования ПХД **31a** эквимольным количеством NBS в ДМФА на свету и в темноте, в присутствии воды и ее отсутствии. С помощью ВЭЖХ-МС-анализа было выявлено, что при проведении реакции в сухом диметилформамиде мы зафиксировали образование соединения с массой молекулярного иона  $M+H=324$ , которое соответствует бромгидрину (структура **B**). В системе ДМФА/ $H_2O$  он образуется и в колбе и в процессе элюирования, и этот процесс образования бромгидрина **B** является побочным и может осуществляться только через гидролиз интермедиата **A**. Что в свою очередь может являться косвенным доказательством того, что в нашем случае в системе NBS/ДМФА осуществляется механизм бромирования через присоединение-отщепление. Добавление второго эквивалента NBS также хорошо согласуется с полученными результатами.

Схема 69



Характеристики и выходы полученных моно и ди- бромпроизводных ПХД **30**, **31a-f** и **32** представлены в таблице 21, описание ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров приведено в таблице 22.

В продолжение данного исследования нами подробно изучены реакции бромирования 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **30** вторым эквивалентом *N*-бромсукцинимидом как в радикальных, так и в электрофильных условиях взаимодействия (схема 70). Ожидалось, что бромирование соединения **30** вторым эквивалентом *N*-бромсукцинимидом в условиях реакции Воля-Циглера приведет к образованию 6-(дибромометил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **33**. Однако, по данным анализа ВЭЖХ МС было установлено, что в ходе реакции образуется смесь нескольких ди- и трибромпроизводных, мажорным продуктом которой является 5-бром-6-(бромметилен)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **32**, который был выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 43%. К такому же результату мы пришли при изучении взаимодействия ПХД **2a** с двумя эквивалентами NBS в условиях реакции Воля-Циглера. Выход соединения **32**, выделенного с помощью препаративной хроматографии, при этом составил 35%.

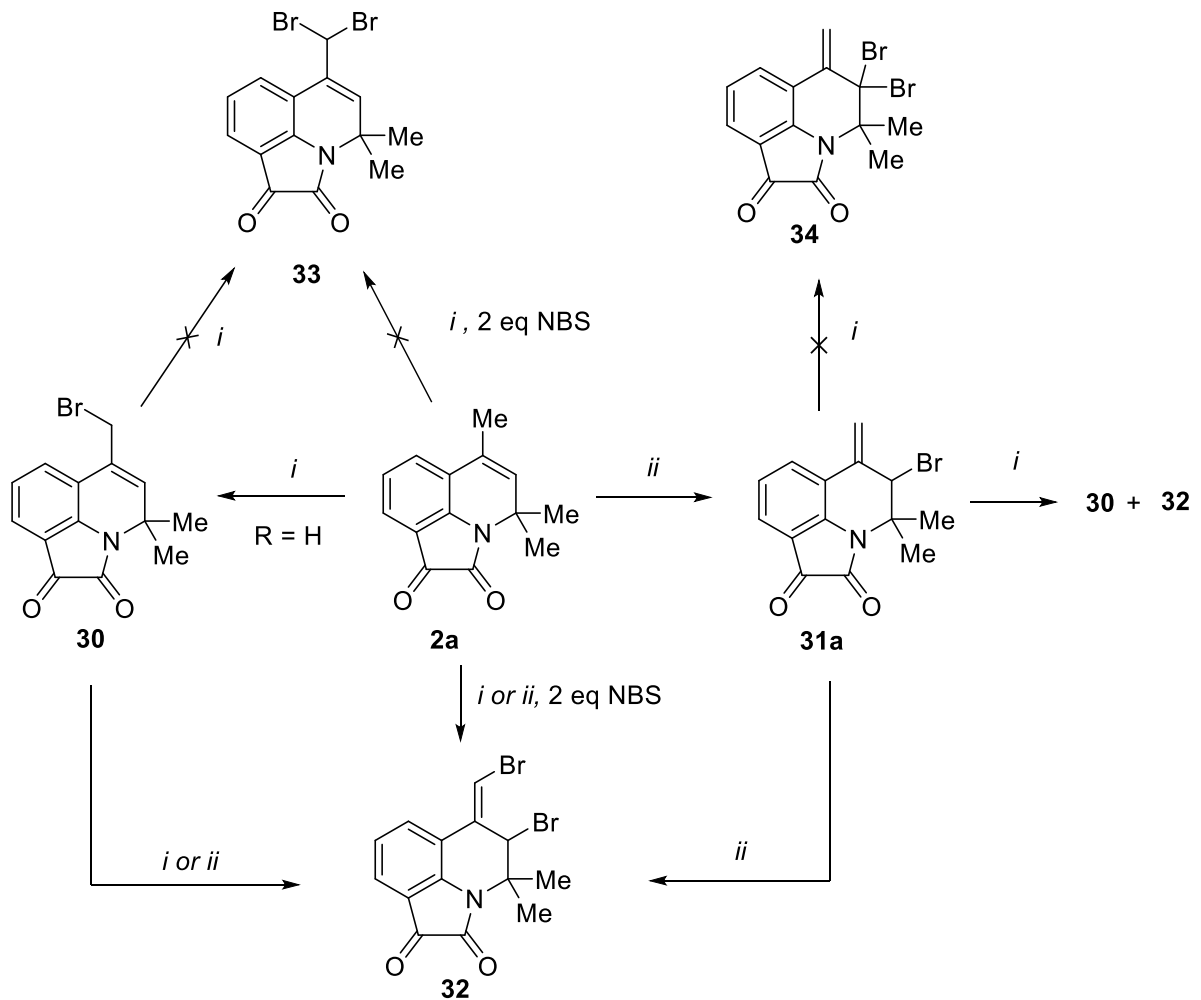
Бромирование 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **30** эквимольным количеством NBS в ДМФА в течение часа также приводит к образованию 5-бром-6-(бромметилен)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **32** с выходом 63%.

Интересно было изучить бромирование 5-бromo-4,4-диметил-6-метилен-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31a** в радикальных условиях. С помощью ВЭЖХ МС анализа реакционной массы взаимодействия **31a** с эквимольным количеством NBS в  $\text{CCl}_4$  в присутствии бензоила пероксида было обнаружено, что в ходе реакции образуется смесь 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **30** и 5-бром-6-(бромметилен)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **32**.

Данный результат, позволил нам предположить, что при нагревании в  $\text{CCl}_4$  в присутствии бензоила пероксида 5-бromo-4,4-диметил-6-метилен-5,6-дигидро-

4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **31a** переходит в изомерный 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **30**. Этот факт был нами подтвержден кипячением 5-бromo-4,4-диметил-6-метилден-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона в CCl<sub>4</sub> с ВРО без добавления бромлирующего агента. После часа нагревания 5-бromo-4,4-диметил-6-метилден-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **31a** полностью перешел в 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **30**.

Схема 70



**Реагенты и условия:** *i*, NBS, перекись бензоила, CCl<sub>4</sub>, Δ, 67%;

*ii*, NBS, DMF, 0.5 ч, к.т., 64-95%.

На основании полученных результатов мы предположили, что изомеры **30** и **31a** при нагревании в полярных и неполярных растворителях обратимо превращаются друг в друга, что и было подтверждено нами методом ВЭЖХ МС при нагревании соединения **31a** в четыреххлористом углероде в присутствии ВРО, в

ацетонитриле и ДМФА. Таким образом, в неполярном растворителе перегруппировка протекает по радикальному механизму, а в полярных растворителях – по ионному.

**Таблица 21.** Физико-химические характеристики соединений **30**, **31a-f** и **32**.

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	T <sub>п</sub> , °C	Выход, %
<b>30</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> <sup>79</sup> BrNO <sub>2</sub>	306.0124.	306.0127	190-192	57
<b>31a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> <sup>79</sup> BrNO <sub>2</sub>	306.0124	306.0122	138-140	87
<b>31b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> <sup>79</sup> BrNO <sub>2</sub>	320.0281	320.0287	158-160	81
<b>31c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> <sup>79</sup> BrNO <sub>3</sub>	336.0230	336.0232	148-150	84
<b>31d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> <sup>79</sup> BrNO <sub>2</sub>	334.0438	334.0442	158-160	75
<b>31e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> <sup>79</sup> BrFNO <sub>2</sub>	324.0032	326.0013	212-214	83
<b>31f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> <sup>79</sup> BrNO <sub>2</sub>	320.0281	320.0287	155-157	79
<b>32</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	383,9230	383,9861	214-216	81

**Таблица 22.** Данные ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии **30**, **31a-c**, **e-f** и **32**.

Соединение	Спектральные данные
<b>30a</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (ДМСО), δ, м.д.: 1.63 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 4.55 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.99 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.05 т (1H, J 7.6 Гц, H <sup>8</sup> ), 7.37 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.5 Гц), 7.55 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 125 МГц (ДМСО), δ, м.д.: 26.9 (2Me), 31.4 (CH <sub>2</sub> Br), 56.1 (C-4), 115.2, 116.3, 122.7, 123.5, 125.7, 131.2, 135.0, 147.7, 157.7 (NC=O), 182.5 (C=O)
<b>31a</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (ДМСО), δ, м.д.: 1.31 с (3H, C(4)Me <sub>a</sub> ) <i>транс</i> - к бром, 1.90 с (3H, C(4)Me <sub>b</sub> ) <i>цис</i> - к бром, 5.21 с (1H, H <sup>5</sup> ), 5.54 с (1H, =CH <sub>2a</sub> ) <i>транс</i> - к фенилу, 5.87 с (1H, =CH <sub>2b</sub> ) <i>цис</i> - к фенилу, 7.19 т (1H, H <sup>8</sup> , J 7.6 Гц), 7.57 д (1H, H <sup>9</sup> , J 7.3 Гц), 7.98 д. (1H, H <sup>7</sup> , J 7.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 125 МГц (ДМСО), δ, м.д.: 22.95 (Me <sub>a</sub> ), 25.60 (Me <sub>b</sub> ), 58.32 (C-4), 60.29 (C-5), 114.30 (=CH <sub>2</sub> ), 116.71 (C-9a), 117.91 (C-6a), 123.67 (C-8), 124.61 (C-9), 133.04 (C-7), 136.64 (C-6), 145.44 (C-9b), 157.60 (NC=O), 182.70 (C=O).
<b>31b</b>	ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц), DMSO-d <sub>6</sub> , δ, м.д.: 1.29 (3H, с, 4-Me), 1.87 (3H, с, 4-Me), 2.33 (3H, с, 8-Me), 5.18 (1H, с, H-5), 5.51 (1H, с, =CH) <i>транс</i> - к фенилу, 5.84 (1H, с, =CH) <i>цис</i> - к фенилу, 7.39

	(1H. с, Н-9), 7.81 (1H. с, Н-7). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 20.2 (8-Me), 22.8 (Me), 25.5 (Me), 58.2 (C-4), 60.5 (C-5), 114.0 (=CH <sub>2</sub> ), 116.6 (C-9a), 117.6 (C-6a), 125.0 (CH), 133.15 (CH), 133,18 (C-8), 136.6 (C-6), 143.3 (C-9b), 157.5 (C-2), 182.9 (C-1).
<b>31c</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.29 с (3H, C(4)Me <sub>a</sub> ), 1.87 с (3H, C(4)Me <sub>b</sub> ), 3.82 с (3H, OMe), 5.19 с (1H, H <sup>5</sup> ), 5.54 с (1H, =CH <sub>2a</sub> ), 5.93 с (1H, =CH <sub>2b</sub> ), 7.18 м (1H, $J$ 2.5 Гц, H <sup>9</sup> ), 7.56 д (1H, $J$ 2.5 Гц, H <sup>7</sup> ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 23.1 (4-Me), 26.0 (4-Me), 56.6 (OMe), 58.6 (C-4), 61.0 (C-5), 110.8, 115.4, 117.7, 118.5, 119.3, 136.9, 139.8; 156.7 и 158.0 (C-2 и C-8); 183.3 (C=O).
<b>31e</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., $J/\text{Гц}$ ): 1.29, 1.88 (оба с, по 3 H, C(4)Me <sub>2</sub> ); 5.22 (с, 1H, H(5)); 5.58 (с, 1 H, <u>CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub></u> ); 5.94 (с, 1 H, <u>CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub></u> ); 7.49 (д.д, 1 H, H(9), $J = 7.1, J = 2.5$ ); 7.93 (д.д, 1 H, H(7), $J = 10.2, J = 2.5$ ).
<b>31f</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , $\delta$ , м.д.): 1.29 (3H, с, 4-Me) <i>транс-к бром</i> , 1.88 (3H, с, 4-Me) <i>цис-к бром</i> , 2.48 (3H, с, 9-Me), 5.17 (1H, с, H-5), 5.47 (1H, с, =CH) <i>транс-к фенилу</i> , 5.79 (1H, с, =CH) <i>цис-к фенилу</i> , 6.99 (1H. д, 8.0 Hz, H-8), 7.83 (1H. д, 8.0 Hz, H-7). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 17.4 (9-Me), 22.8 (4-Me), 25.6 (4-Me), 58.2 (C-4), 60.5 (C-5), 113.3 (=CH <sub>2</sub> ), 114.6 (C-9a), 115.2 (C-6a), 125.7 (CH), 132.5 (CH), 136.6 (C-6), 139.8 (C-9), 145.2 (C-9b), 157.4 (C-2), 183.2 (C-1).
<b>32</b>	1.31 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 1.95 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 5.31 (1H, с, C=CH), 7.19 (1H, т, $J = 7.7$ , H <sub>аром</sub> ), 7.58-7.62 (2H, м, H <sub>аром</sub> ), 7.97-7.99 (1H, дд, $J = 7.9, 0.77$ , H <sub>аром</sub> )

В ходе данного этапа работы нами изучены особенности реакции бромирования 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионо в условиях реакции Воля-Циглера и в системе NBS/ДМФА. Полученные бромосодержащие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы могут подвергаться различным дальнейшим модификациям как по атому брома в реакциях нулеофильного замещения, так и по активной  $\beta$ -карбонильной группе в реакциях конденсации с нуклеофильными агентами.



### 2.3.1. Взаимодействие бромпроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиндиононов с *N*-, *O*- и *S*-нуклеофильными реагентами

Распространенным приёмом поиска новых типов лекарственных средств в настоящее время является соединение различных фармакофорных групп, в том числе гетероциклов, в одной молекуле. Иногда это позволяет создать новое гибридное соединение с более высокой биологической активностью, изменённым профилем селективности, а также может снизить нежелательные побочные эффекты [134-141]. Одним из способов объединения фармакофорных фрагментов является функционализация метильных групп, связанных с гетероциклом, с образованием (или введением) реакционноспособных заместителей и последующее их взаимодействие с реакционными центрами второго фармакофора. Такой подход используется, в частности, при селективном бромировании различных метилаза-гетероциклов (пиридина, пиримидина, хинолина и хиназолина) с последующим введением бромметильных производных в реакции с различными *N*-, *O*-, *S*-, *C*-нуклеофилами [142-150].

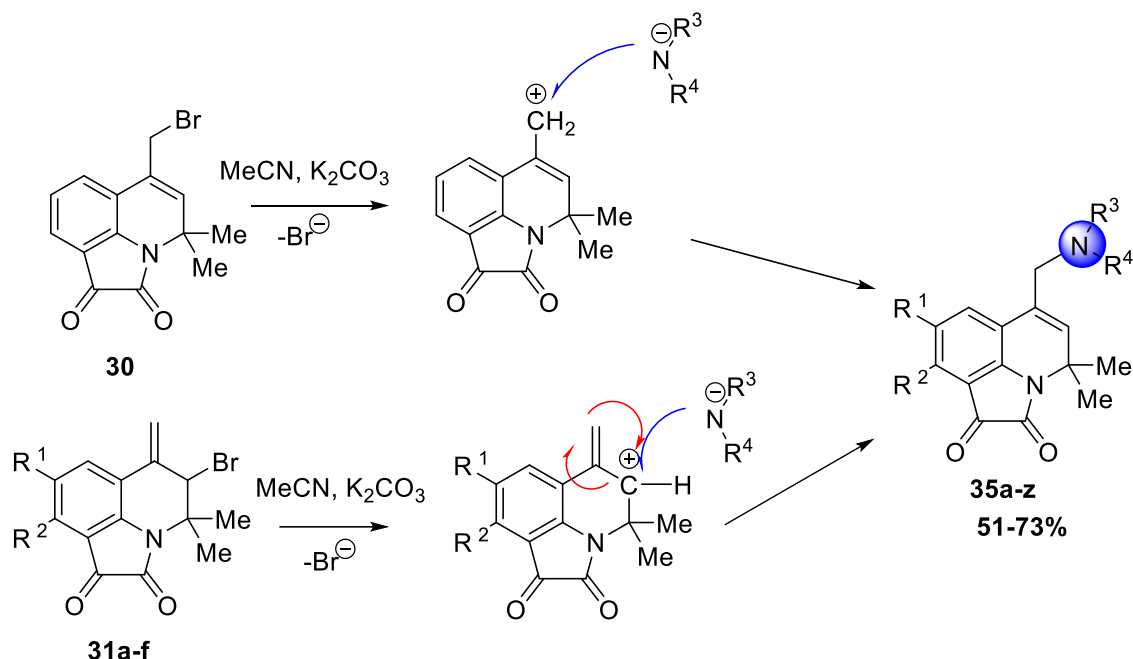
В этой связи нами подробно изучено поведение полученных монобромпроизводных ПХД в реакциях с рядом с широким спектром *N*-, *O*- и *S*-нуклеофильных реагентов.

Установлено, что взаимодействие бромпроизводных **30** и **31a-f** пирролохинолиндиононов с рядом вторичных аминов (с замещенными пиперазинами, пиперидином и его производными, а также с морфолином) в безводном ацетонитриле в присутствии карбоната калия приводит к образованию 6-амино замещенных метилпирролохинолиндиононов **35a-z** (схема 71). Оказалось, что реакции 5-бром-6-метилпроизводных пирролохинолиндиононов **31a-f** с аминами сопровождаются ретро-аллильной перегруппировкой и приводят к образованию 6-(аминометил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диононов **35**.

Причем, стоит отметить, что реакции с *N*-нуклеофилами в случае использования 5-бромпроизводных **31** идут медленнее, чем с 6-бромметилпроизводным **30**. Мы считаем, что в нашем случае предпочтительно осуществляется классический

$S_N1$  механизм нуклеофильного замещения. И вышеуказанный факт может быть связан с меньшей стерической доступностью атома брома для сольватации и последующего отщепления бромид-иона в первом случае, чем во втором.

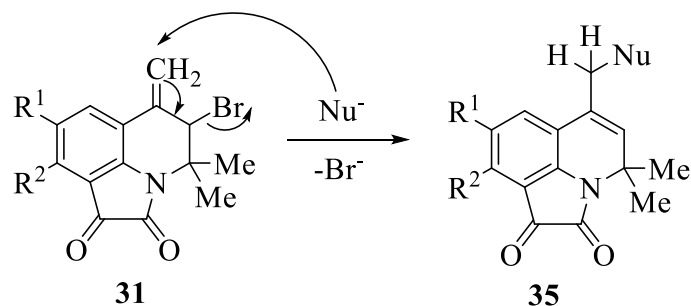
Схема 71



**35a-z**,  $R_1=H$  NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-пиперазин-1-ил(а); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-пиперазин-1-ил(б); 1,4-бензодиоксан-2-карбоксо-пиперазин-1-ил(с); пиперидин-1-ил(д); 3-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-пиперидин-1-ил(е);  $R_1=8-MeO$  NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=Ph-пиперазин-1-ил(ф); 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-пиперазин-1-ил(г); N(COOEt)-пиперазин-1-ил(х); (4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)пиперазин-1-ил(и); (1,4-бензодиоксан-2-карбоксо)-пиперазин-1-ил(ж); (бензо[d][1,3]диоксолан-5-илметил)-пиперазин-1-ил(к); 2,6-диметилпиперидин-1-ил(л), 4-бензилпиперидин-1-ил(м), тетрагидроизохинолин-1-ил(н);  $R_1=8-Me$  R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=2-Me-индолин-1-ил(о);  $R_1=8-F$  R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-пиперазин-1-ил(п); (4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-пиперазин-1-ил(к); (2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-пиперазин-1-ил(р); фуроил-2-пиперазин-1-ил (с); N(COOEt)-пиперазин-1-ил (т); (бензо[d][1,3]диоксолан-5-илметил) пиперазин-1-ил (у); 4-Me-пиперидин-1-ил(в);  $R_1=9-Me$  R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=4-Me-пиперидин-1-ил(в), 2,6-диметилпиперидин-1-ил(х), 4-CO(NH<sub>2</sub>)-пиперидин-1-ил(у), морфолин-1-ил(з).

В этой же связи мы считаем, менее вероятным механизм ретро-аллильной перегруппировки через сопряженный процесс нуклеофильного присоединения по активированной пирролдионовым фрагментом экзоциклической связи C=C с одновременным отщеплением бромид-аниона (схема 72).

Схема 72



Физико-химические характеристики и выходы полученных продуктов **35** алкилирования бромпроизводными представлены в табл. 23, описание ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров приведено в таблице 24. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы *гем*-диметильных групп имеют вид синглета при 1.59-1.61 м.д., появляется синглет б-метиленовой группы при 3.17-3.30 м.д., а также имеется синглет в области 5.50-5.73 м.д., отвечающий протону при атоме C-5 пирролохинолиндиона. Соответствующий набор сигналов протонов метиленовых групп аминов зарегистрирован в виде мультиплетов и синглетов в области 1.1-3.5 м.д., ароматических протонов - в области 6.49-7.6 м.д.

**Таблица 23.** Физико-химические характеристики б-аминометилен-ПХД **35**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
<b>35a</b>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	418.2127	418.2123	190-192	60
<b>35b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	406.1927	406.1929	167-169	71
<b>35c</b>	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	474.2025	474.2027	114-116	57
<b>35d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	311.1755	311.1761	154-156	53
<b>35e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	383.1965	383.1967	102-104	57
<b>35f</b>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	418.2126	418.2129	184-186	61
<b>35g</b>	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	448.2232	448.2234	162-164	68

<b>35h</b>	$C_{22}H_{27}N_3O_5$	414.2025	414.2027	124-126	55
<b>35k</b>	$C_{27}H_{29}N_3O_5$	476.2182	476.2187	175-177	61
<b>35l</b>	$C_{22}H_{29}N_2O_3$	369.2173	369.2168	212-214	73
<b>35m</b>	$C_{27}H_{31}N_2O_3$	431.2330	431.2328	108-110	56
<b>35n</b>	$C_{24}H_{24}N_2O_3$	389.1861	389.1856	144-146	61
<b>35o</b>	$C_{24}H_{25}N_2O_2$	373.1911	373.1909	197-199	57
<b>35p</b>	$C_{25}H_{26}FN_3O_3$	436.2036	436.2032	168-170	56
<b>35r</b>	$C_{24}H_{23}F_2N_3O_2$	424.1832	424.1834	172-174	63
<b>35s</b>	$C_{23}H_{22}FN_3O_4$	424.1668	424.1662	179-181	58
<b>35t</b>	$C_{21}H_{24}FN_3O_4$	402.1823	402.1828	123-125	70
<b>35u</b>	$C_{26}H_{26}FN_3O_4$	464.1982	464.1987	161-163	65
<b>35v</b>	$C_{20}H_{23}FN_2O_2$	343.1818	343.1823	181-182	51
<b>35w</b>	$C_{21}H_{27}N_2O_2$	339.2067	339.2063	118-120	59
<b>35x</b>	$C_{22}H_{29}N_2O_2$	353.2224	353.2227	212-214	68
<b>35y</b>	$C_{21}H_{25}N_3O_3$	368.1970	368.1964	244-246	53
<b>35z</b>	$C_{19}H_{22}N_2O_3$	327.1703	327.1701	143-145	65

**Таблица 24.** Данные ИК-, ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии 6-аминометилен-ПХД **35**

Соединение	Спектральные данные
<b>35a</b>	ИК-спектр, $\nu/cm^{-1}$ : 1731 (C=O); 1643 (C=C); 1595 (N-C=O). Спектр ЯМР $^1H$ ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.64 (с, 6 H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 2.55–2.58 (м, 4 H, 2 CH <sub>2</sub> <sub>пипер</sub> ), 2.99–3.01 (м, 4 H, 2 CH <sub>2</sub> <sub>пипер</sub> ), 3.29 (с, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 3.67 (с, 3 H, OMe), 5.63 (с, 1 H, H(5)), 6.79–6.81 (м, 2H, Ar), 6.86–6.89 (м, 2 H, Ar), 7.00 (д.д, 1H, Ar, J = 7.7, J = 7.7), 7.31 (д, 1 H, Ar, J = 6.7), 7.67 (д, 1 H, Ar, J = 6.9). Спектр ЯМР $^{13}C$ ( $\delta$ , м.д.): 27.64, 50.09, 52.05, 55.53, 56.34, 59.58, 114.59, 114.66, 115.11, 117.78, 118.82, 122.99, 123.27, 124.69, 132.41, 133.77, 145.76, 148.01, 153.27, 158.20, 183.12.
<b>35c</b>	ИК-спектр, $\nu/cm^{-1}$ : 1724 (C=O); 1645 (C=C); 1595 (N-C=O). Спектр ЯМР $^1H$ ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.64 (с, 6 H, C(4)Me <sub>2</sub> ); 2.35–2.40 (м, 2 H, C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 2.41–2.49 (м, 2 H, C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 3.29 (с, 2 H, CH <sub>2</sub> ); 3.38–3.43 (м, 2 H, C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 3.54–3.60 (м, 2H, C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 4.17 (1 H, д.д, C <sub>diox</sub> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> = 11.8, J <sub>AX</sub> = 6.5); 4.36 (д.д, 1 H, C <sub>diox</sub> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> =

	11.8, $J_{\text{BX}} = 2.6$ ); 5.20-5.22 (м, 1 H, $C_{\text{dioxH}}$ ); 5.61 (с, 1 H, H(5)); 6.82–6.87 (м, 2 H, Ar); 6.89-6.91 (м, 2 H, Ar); 7.00 (д.д, 1 H, Ar, $J = 7.7$ , $J = 7.7$ ); 7.32 (д, 1 H, Ar, $J = 7.7$ ); 7.67 (д, 1 H, Ar, $J = 7.6$ ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 27.14, 41.37, 44.95, 51.98, 52.59, 55.88, 58.75, 64.60, 69.29, 114.65, 116.75, 116.90, 118.26, 121.24, 121.34, 122.55, 122.84, 123.97, 131.94, 133.51, 142.76, 142.94, 147.55, 157.72, 164.56, 182.63.
<b>35e</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.12 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.1 Гц), 1.39-1.53 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1.63 с (7H, $\text{C}(4)\text{Me}_2$ и $\text{CH CH}_2\text{a}$ ), 1.70-1.72 м (1H, $\text{CH}_2\text{b}$ ), 2.15 уш.с (1H, $\text{CH}_2$ ), 2.36 уш.с (1H, $\text{CH}_2$ ), 2.51 уш.с (1H, $\text{CH}_2$ ), 2.57 уш.с (1H, $\text{CH}_2$ ), 2.78-2.80 м (1H, $\text{CH}_2$ ), 3.22 с (2H, $(\text{C}-6)\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.97 дкв (1H, $J$ 10.8 и 7.1 Гц) и 4.01 дкв (1H, $J$ 10.8 и 7.1 Гц) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.58 с (1H, $\text{H}^5$ ), 6.97 т (1H, $J$ 7.4 Гц, H-8), 7.30 д (1H, $J$ 7.4 Гц, H-9), 7.60 д (1H, $J$ 7.4 Гц, H-7). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 13.9 (Me от этила), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 (4-Me), 27.2 (4-Me), 40.8 ( $\text{CH}_{\text{тип}}$ ), 52.9 ( $\text{CH}_2$ ), 54.9 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 (C-4), 59.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 59.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 114.7 ( $\text{C}_{\text{ар}}$ ), 118.4 ( $\text{C}_{\text{ар}}$ ), 122.5 (C-8), 122.8 (C-9), 124.4 (C-6), 132.1 (C-7), 133.2 (C-5), 147.6 (C-9a), 157.8 (C-2), 173.1 (COO), 183.7 (C-1).
<b>35f</b>	ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1731 (C=O); 1643 (C=C); 1593 (N-C=O). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., $J/\text{Гц}$ ): 1.62 (с, 6 H, $\text{C}(4)\text{Me}_2$ ); 2.54-2.56 (м, 4 H, 2 $\text{C}_{\text{ppH}_2}$ ); 3.12 (с, 4 H, 2 $\text{C}_{\text{ppH}_2}$ ); 3.30 (с, 2 H, $\text{CH}_2$ ); 3.73 (с, 3 H, OMe); 5.67 (с, 1 H, H(5)); 6.76 (д.д, 1 H, Ar, $J = 7.2$ , $J = 7.2$ ); 6.90-6.93 (м, 3 H, Ar); 7.18-7.21 (м, 2 H, Ar); 7.32 (д, 1 H, Ar, $J = 2.3$ ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 25.40, 27.00, 48.27, 52.28, 55.70, 55.76, 59.10, 106.21, 114.63, 115.35, 118.73, 119.51, 124.11, 128.79, 141.96, 150.90, 155.57, 157.56, 182.73.
<b>35h</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.16 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1.60 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.32-2.40 (4H, м, $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.20-3.42 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}+\text{H}_2\text{O}$ ); 3.62 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.01 (2H, кв, $J = 7.1$ Гц, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 5.64 (1H, с, H-5); 6.88 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, H-7(9)); 7.25 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, H-7(9)). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 15.0, 27.5, 43.9, 52.6, 56.2, 56.3, 59.5, 61.2, 106.7, 115.2, 119.9, 120.0, 124.4, 135.1, 142.5, 155.0, 156.1, 158.1, 183.3.
<b>35g</b>	ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1730 (C=O); 1650 (C=C); 1608 (N-C=O). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., $J/\text{Гц}$ ): 1.62 (с, 6 H, $\text{C}(4)\text{Me}_2$ ); 2.54–2.58 (м, 4 H, 2 $\text{C}_{\text{ppH}_2}$ ); 3.00 (с, 4 H, 2 $\text{C}_{\text{ppH}_2}$ ); 3.29 (с, 2 H, $\text{CH}_2$ ); 3.67

	(с, 3 H, OMe); 3.73 (с, 3 H, Ome); 5.69 (с, 1 H, H(5)); 6.80 (д, 2 H, Ar, J = 9.0); 6.88 (д, 2 H, Ar, J = 9.0); 6.90 (д, 1 H, Ar, J = 2.2); 7.31 (д, 1 H, Ar, J = 1.9). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 27.47, 50.15, 52.88, 55.53, 56.17, 56.23, 59.59, 106.66, 114.59, 115.10, 117.80, 119.99, 124.61, 134.79, 142.43, 145.75, 153.28, 156.04, 158.03, 183.21.
<b>35i</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.62 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.52-2.58 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.02-3.08 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.27-3.33 (2H, м, CH <sub>2</sub> N+H <sub>2</sub> O); 3.72 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 5.67 (1H, с, H-5); 5.96 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O); 6.98 (1H, д, J = 2.3 Гц, H-7(9)); 6.90-6.94 (2H, м, CH <sub>аром</sub> ); 6.99-7.04 (2H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7.30 (1H, д, J = 2.3 Гц, H-7(9)). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 27.6, 49.6, 52.8, 56.2, 56.3, 59.6, 106.7, 115.2, 115.6, 115.8, 117.6, 116.7, 120.1, 124.7, 134.9, 142.5, 148.4, 155.5, 153.1, 157.4, 158.1, 183.3.
<b>35k</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.62 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.23-2.50 (4H, м, CH <sub>2</sub> N+DMSO-d <sub>5</sub> ); 3.15-3.25 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.25-3.48 (2H, м, CH <sub>2</sub> N+H <sub>2</sub> O); 3.72 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 5.59 (1H, с, H-5); 6.69-6.72 (1H, м, CH <sub>аром</sub> ); 6.78-6.82 (2H, м, CH <sub>аром</sub> ); 6.87 (1H, д, J = 2.0 Гц, H-7(9)); 7.24 (1H, д, J = 2.0 Гц, H-7(9)). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 27.5, 52.9, 53.0, 56.2, 56.3, 59.7, 62.1, 101.2, 106/6, 108.3, 109.5, 115.1, 120.0, 120.1, 122.4, 124.8, 132.5, 134.7, 142.5, 146.6, 147.6, 156.1, 158.1, 183.3.
<b>35l</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , м.д.: 0.95д (6H, 2CH <sub>3</sub> пиперид, J 5.9 Гц), 1.23-1.40 м (4H), 1.55-1.64 м (2H), 1.69 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 2.47 шм (2H, 2NCH <sub>пиперид</sub> ), 3.30 м (2H, NCH <sub>2</sub> ), 3.76 с (3H, OMe), 6.02 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.85 д (1H, J 2.4 Гц, H-9), 6.92 д (1H, J 2.4 Гц, H-7). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , м.д.: 21.6 (2,6-Me), 23.8, 27.5 (4-Me <sub>2</sub> ), 34.3 (3,5-CH <sub>2</sub> ), 51.3, 56.0, 56.9, 58.7 (2,6-CHN), 105.2, 114.6, 118.1, 120.5, 127.8, 132.5, 143.1, 156.4, 157.9, 183.7.
<b>35m</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.12-1.19 м (2H), 1.45-1.51 м (1H), 1.51-1.57 м (2H), 1.59 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 1.81-1.88 м (2H), 2.48 с (2H), 2.86 дм (2H, PhCH <sub>2</sub> , J 11.5 Гц), 3.17 с (2H, NCH <sub>2</sub> ), 3.73 с (3H, Ome), 5.58 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.89 д (1H <sub>аром</sub> , J 2.5 Гц), 7.14-7.18 м (3H <sub>аром</sub> ), 7.24-7.26 м (2H <sub>аром</sub> ), 7.27-7.28 м (1H <sub>аром</sub> ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 27.0 (2Me), 31.8 (CH <sub>2</sub> ), 37.4 (CH), 42.2 (CH <sub>2</sub> ), 53.0 (CH <sub>2</sub> ), 55.7 (C-4), 55.8 (MeO), 59.5 (CH <sub>2</sub> ), 106.1 (CH), 114.6, 119.5 (CH), 119.7, 124.6

	(C-6), 125.7 (CH), 128.0 (2CH), 128.9 (2CH), 133.8 (CH), 140.3, 142.0, 155.6, 157.6, 182.8 (C-1).
<b>35n</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.65 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 2.68-2.74 м (2H), 2.77-2.83 м (2H), 3.41 шс (2H, NCH <sub>2</sub> ), 3.60 шс (2H, NCH <sub>2</sub> ), 3.69 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.71 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.88 д (1H, <i>J</i> 2.3 Гц, H-9), 7.01-7.13 м (4H <sub>аром</sub> ), 7.28 д (1H, <i>J</i> 2.3 Гц, H-7). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 27.0 (2Me), 28.7 (CH <sub>2</sub> ), 49.9 (CH <sub>2</sub> ), 55.2 (CH <sub>2</sub> ), 55.8 (MeO + C-4), 58.9 (CH <sub>2</sub> ), 105.9(CH), 114.6, 119.6 (CH), 119.8, 124.3, 125.5 (CH), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 128.4 (CH), 134.1, 134.3 (CH), 134.6, 142.1, 155.6, 157.6, 183.0 (C-1).
<b>35o</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , м.д.: 1.34 д (3H, 2-Me, <i>J</i> 6.1 Гц), 1.67 с (3H, 4-Me), 1.69 с (3H, 4-Me), 2.27 с (3H, 8-Me), 2.69-2.75 м (1H, H-3), 3.20-3.26 м (1H, H-3). 3.93 д (1H) и 4.04 д (1H) система АВ, КССВ 16.5 Гц, 6-CH <sub>2</sub> N, 5.63 с (1H, H-5), 6.48 д (1H, <i>J</i> 7.1 Гц), 6.75 т (1H, <i>J</i> 7.3 Гц), 7.07 д (1H, <i>J</i> 7.6 Гц), 7.11 д (1H, <i>J</i> 7.2 Гц), 7.18 д (2H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , м.д.: 19.9 (Me), 21.1 (Me), 27.5 (Me), 27.6 (Me), 37.4 (CH <sub>2</sub> ), 49.7 (NCH <sub>2</sub> ), 57.0 (C-4), 62.2 (NCH), 108.1 (CH), 115.0, 118.6, 119.1 (CH), 123.8 (CH), 124.4, 124.6 (CH), 127.7 (CH), 129.5, 131.2 (CH), 131.8 (CH), 133.1, 146.4, 158.0 (C-2), 183.5 (C-1).
<b>35p</b>	ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1743 (C=O); 1650 (C=C); 1602 (N-C=O); 1244 (C-F). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., <i>J</i> /Гц): 1.63 (с, 6 H, C(4)Me <sub>2</sub> ); 2.55-2.58 (м, 4 H, 2 C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 2.99-3.01 (м, 4 H, 2 C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 3.29 (с, 2 H, CH <sub>2</sub> ); 5.71 (с, 1 H, H(5)); 6.79-6.82 (м, 2 H, Ar); 6.86-6.89 (д, 2 H, Ar); 7.19-7.22 (д.д, 1 H, Ar, <i>J</i> = 7.3, <i>J</i> = 2.5); 7.50-7.52 (д.д, 1 H, Ar, <i>J</i> = 10.4, <i>J</i> = 2.5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 27.47, 50.15, 52.88, 55.53, 56.17, 56.23, 59.59, 106.66, 114.59, 115.10, 117.80, 119.99, 124.61, 134.79, 142.43, 145.75, 153.28, 156.04, 158.03, 183.21.
<b>35r</b>	ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1743 (C=O); 1650 (C=C); 1602 (N-C=O); 1280, 1145(C-F). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., <i>J</i> /Гц): 1.64 (с, 6 H, C(4)Me <sub>2</sub> ); 2.58-2.60 (с, 4 H, 2 C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 3.00 (с, 4 H, 2 C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 3.30 (с, 2 H, CH <sub>2</sub> ); 5.72 (с, 1 H, H(5)); 6.94-6.96 (м, 1 H, Ar); 7.01-7.05 (м, 1 H, Ar); 7.06-7.10 (м, 1 H, Ar); 7.12 (д.д, 1 H, Ar, <i>J</i> = 8.0, <i>J</i> = 1.3); 7.22 (д.д, 1 H, Ar, <i>J</i> = 7.3, <i>J</i> = 2.5); 7.51 (д.д, 1 H, Ar, <i>J</i> = 10.4, <i>J</i> = 2.5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 27.24, 50.24, 52.46, 56.10, 59.11, 109.06, 115.22, 115.84, 118.55, 119.30, 120.06, 122.30, 123.81,

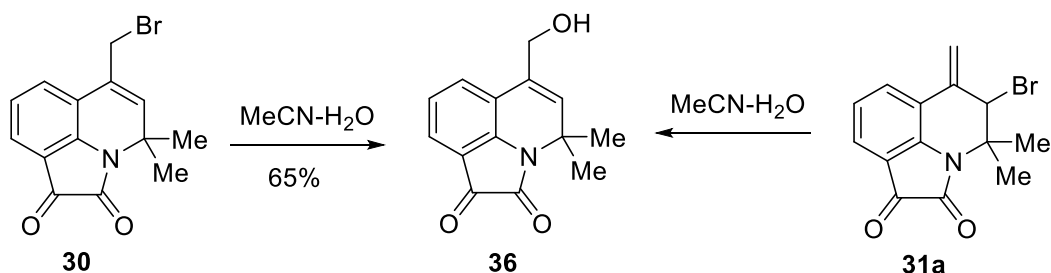
	124.81, 135.18, 139.84, 144.10, 154.04, 155.99, 157.65, 159.55, 182.05
<b>35s</b>	ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1741 (C=O); 1728 (C=O); 1643 (C=C); 1602 (N-C=O); 1145 (C-F). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.63 (с, 6 H, C(4)Me <sub>2</sub> ); 2.46–2.48 (м, 4 H, 2 C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 3.28 (с, 2 H, CH <sub>2</sub> ); 3.65 (с, 4 H, 2 C <sub>pp</sub> H <sub>2</sub> ); 5.69 (с, 1 H, H(5)); 6.61–6.62 (м, 1 H, Ar); 6.98 (д, 1 H, Ar, J = 3.5); 7.22 (д.д, 1 H, Ar, J = 7.3, J = 2.5); 7.50 (д.д, 1 H, Ar, J = 10.3, J = 2.5); 7.81 (с, 1 H, Ar). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 25.52, 27.21, 52.53, 56.09, 58.77, 109.10, 109.29, 111.31, 115.22, 115.58, 118.50, 118.71, 119.99, 120.06, 123.58, 135.34, 144.08, 144.71, 147.03, 157.64, 158.25, 159.57, 182.05.
<b>35t</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.17 (3H, т, J = 7.1 Гц, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.62 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.28-2.42 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.15-3.42 (м, CH <sub>2</sub> N+H <sub>2</sub> O); 4.02 (2H, кв, J = 7.1 Гц, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 5.68 (1H, с, H-5); 7.12-7.25 (1H, м, H-7(9)); 7.38-7.55 (1H, м, H-7(9)). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , м.д.): 15.0, 27.6, 43.9, 52.6, 56.5, 59.4, 61.2, 109.5, 109.7, 115.7, 118.9, 119.1, 120.4, 120.5, 124.0, 135.7, 144.5, 155.0, 158.1, 160.0, 182.5.
<b>35u</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.60 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.25-2.46 (6H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.20 (2H, с, CH <sub>2</sub> N); 3.22-3.35 (м, CH <sub>2</sub> N+H <sub>2</sub> O); 5.63 (1H, с, H-5); 5.96 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O); 6.69-6.72 (1H, м, CH <sub>arom</sub> ); 6.79-6.82 (2H, м, CH <sub>arom</sub> ); 7.18 (1H, dd, J = 7.2 Гц (HF), J = 2.3 Гц, H-7(9)); 7.84 (1H, д.д, J = 10.3 Гц (HF), J = 2.3 Гц, H-7(9)). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (DMCO), $\delta$ , м.д.: 27.6, 52.9, 53.0, 56.5, 59.5, 62.1, 101.2, 108.3, 109.5, 109.6, 115.6, 115.7, 118.9, 119.1, 120.5, 122.3, 124.3, 132.5, 135.3, 144.5, 146.6, 147.6, 158.0, 158.1, 160.0, 182.5
<b>35w</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (DMCO), $\delta$ , м.д.: 0.87д (3H, CH <sub>3</sub> пиперид, J 6.5 Гц), 1.03-1.12 м (2H), 1.31-1.33 м (1H), 1.55-1.58 м (2H), 1.61 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 1.85-1.90 м (CH <sub>2</sub> ), 2.38 с (3H, 9-CH <sub>3</sub> ), 2.83-2.86 м (2H,), 3.17 с (2H, NCH <sub>2</sub> ), 5.50 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.78 д (1H, J 8 Гц, H <sup>8</sup> ), 7.51 д (1H, J 7.9 Гц, H <sup>7</sup> ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (DMCO), $\delta$ , м.д.: 17.3 (9-Me), 21.7 (Me <sub>мин</sub> ), 27.1 (2Me), 30.3 (C-4 <sub>мин</sub> ), 34.0 (2CH <sub>2</sub> мин), 53.1 (2NCH <sub>2</sub> мин), 55.8 (C-4), 59.7 (NCH <sub>2</sub> ), 113.0, 116.1, 124.2 (CH), 124.7, 131.7 (CH), 131.8 (CH), 137.7, 147.4 (C-9b), 157.6 (C-2), 183.3 (C-1).
<b>35x</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , м.д.: 0.95д (6H, 2Me <sub>пиперид</sub> , J 5.9 Гц), 1.21-1.40 м (4H), 1.57-1.60 м (2H), 1.68 с (6H,



	С(4)Me <sub>2</sub> ), 2.47 с (5H, 9-Me и 2NCH), 3.30 шс (2H, NCH <sub>2</sub> ), 5.91 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.68 д (1H, J 7.7 Гц, H <sup>8</sup> ), 7.18 д (1H, J 7.8 Гц, H <sup>7</sup> ). Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 125 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м.д.: 18.0 (9-Me), 21.7 (2Me <sub>пиперид</sub> ), 23.9 (4-CH <sub>2</sub> ), 27.5 (2Me при C-4), 34.3 (3,5-CH <sub>2</sub> ), 51.4 (NCH <sub>2</sub> ), 57.0 (C-4), 58.8 (2NCH), 113.3, 116.6, 124.7 (CH), 127.9, 129.0 (CH), 130.3 (CH), 138.6, 148.1, 158.0, 184.0 (C-1)
<b>35y</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (DMCO), δ, м.д.: 1.46-1.53 м (2H), 1.61 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 1.64-1.67 м (2H), 1.82-1.88 м (2H), 2.00-2.12 м (1H, H-4 <sub>пип</sub> ), 2.38 с (3H, 9-CH <sub>3</sub> ), 2.73- 2.89 м (2H), 3.18 с (2H, NCH <sub>2</sub> ), 5.51 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.69 шс (1H, NH), 6.79 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.9 Гц, H-8), 7.19 шс (1H, NH), 7.53 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.9 Гц, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 100 МГц (DMCO), δ, м.д.: 17.4 (9-Me), 27.1 (2Me), 28.5 (2CH <sub>2</sub> ), 41.7 (CH-4 <sub>пип</sub> ), 52.6 (2NCH <sub>2</sub> ), 55.8 (C-4), 59.6 (NCH <sub>2</sub> ), 113.0, 116.0, 124.2 (CH), 124.5, 131.7 (CH), 131.9 (CH), 137.7, 147.4 (C-9b), 157.6 (C-2), 176.5 (CON), 183.3 (C-1).
<b>35z</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (DMCO), δ, м.д.: 1.61 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 2.38 с (7H, 2NCH <sub>2</sub> <sub>морфолин</sub> , 9-CH <sub>3</sub> ), 3.21с (2H, NCH <sub>2</sub> ), 3.54-3.57 м (4H, 2 OCH <sub>2</sub> ), 5.54 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.79 д (1H, J 8.0 Гц, H <sup>8</sup> ), 7.52 д (1H, J 7.9 Гц, H <sup>7</sup> ). Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 100 МГц (DMCO), δ, м.д.: 17.3 (9-Me), 27.1 (2Me), 53.0 (2NCH <sub>2</sub> ), 55.9 (C-4), 59.5 (NCH <sub>2</sub> ), 66.2 (2OCH <sub>2</sub> ), 113.0, 115.9, 123.9, 124.2 (CH), 131.7 (CH), 132.5 (CH), 137.8, 147.4, 157.6, 183.2 (C-1).

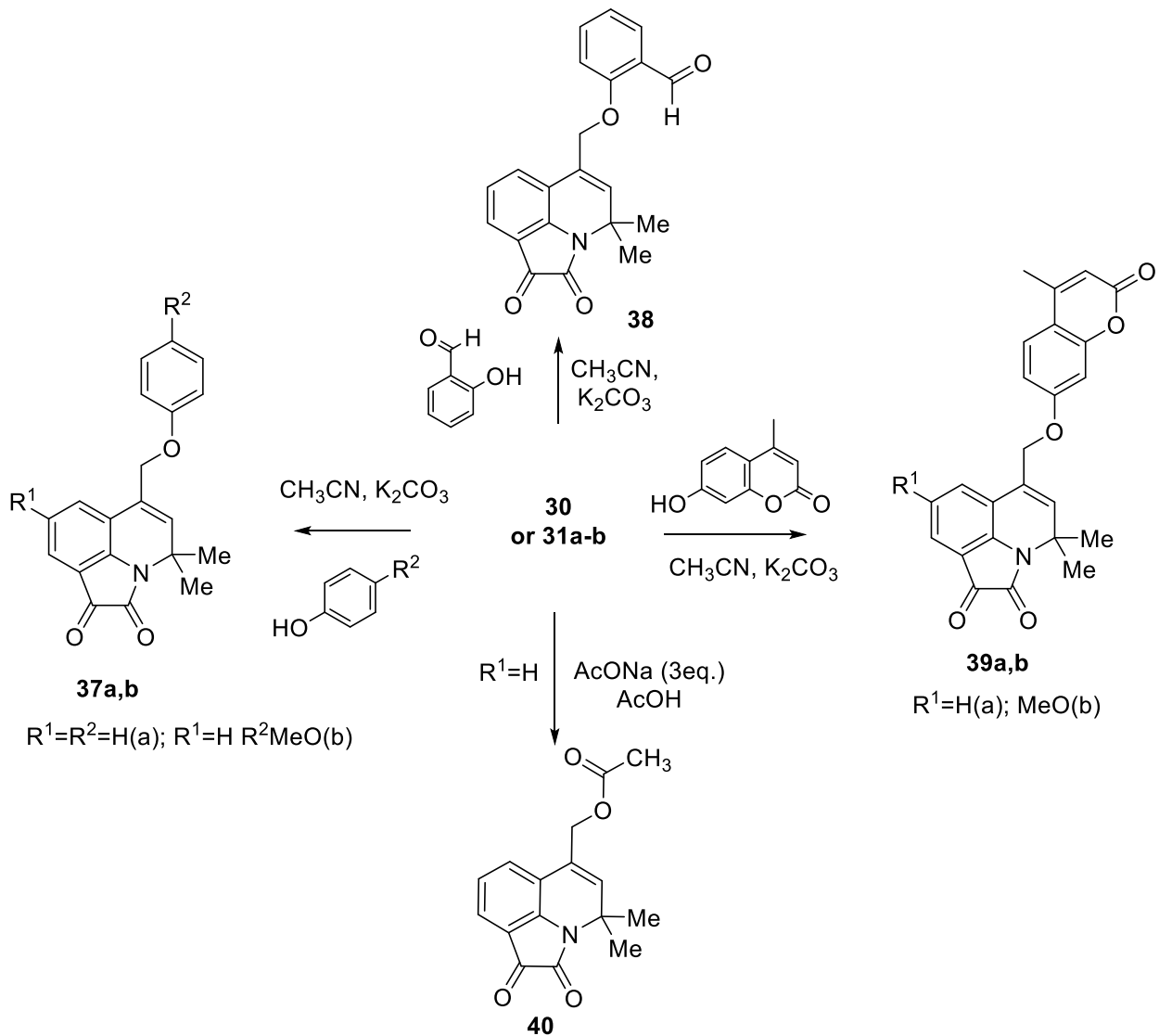
Далее, нами была изучена реакция гидролиза изомерных соединений **30** и **31a**. Установлено, что бромид **30** при перемешивании при 80°C в системе ацетонитрил-вода легко гидролизуется в целевой спирт **36**, а в случае изомерного соединения **31a** образование продукта **36** наблюдалось, но полной конверсии 5-бромпроизводного достигнуто не было даже при длительном кипячении.

Схема 73



В то же время, реакции бромидов **30** и **31a,c** с ароматическими и гетероциклическими *O*-нуклеофилами (фенол, 4-метоксифенол, салициловый альдегид и 7-гидрокси-4-метилкумарин) при перемешивании и нагревании 65°C в системе ацетонитрил-карбонат калия приводят к образованию соответствующих продуктов *O*-алкилирования **37a-b**, **38**, и **39a-b**, представленных на схеме 74. Причем, стоит отметить, что реакции с *O*-нуклеофилами, так же как и с *N*-нуклеофилами, в случае использования 5-бромпроизводных **31a-b** идут медленнее, чем с 6-бромметилпроизводным **30**. *O*-ацилпроизводное **40** было получено в результате нагревания 6-бромметилПХД **30** в уксусной кислоте с 3х-кратным избытком ацетата натрия.

Схема 74



Строение 6-*O*-метил производных **36**, **37a-b**, **38**, **39a-b**, **40** подтверждено данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (для **38** и **40**). Состав синтезированных соединений подтверждается данными ВЭЖХ-МС. Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в таблице 25, данные ЯМР спектров – в таблице 26. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **36**, **37a-b**, **38**, **39a-b**, **40** зафиксирован синглет метиленовой группы в диапазоне 4.11-5.09 м.д. Для 6-гидроксиметилПХД **36** появляется уширенный сигнал протона при 5.2 м.д., соответствующий гидроксильной группе; для соединения **39** сигнал формильной группы при 10.33 м.д. Для **37a-b**, **38**, **39a-b** наблюдаются дополнительные протоны ароматических протонов в области 7.1-7.64 м.д. Для ацетилпроизводного **40** появляется дополнительный синглет ацильной группы при 2.05 м.д.

**Таблица 25.** Физико-химические характеристики *O*-метилпроизводных ПХД **37a-b**, **38**, **39a-b**, **40**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	Тпл, °С	Выход, %
<b>36</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	244.0969	244.0965	143-145	60
<b>37a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	320.1282	320.1286	133-135	57
<b>37b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	350.1388	350.1391	138-140	65
<b>38</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	348.1231	348.1233	203-205	61
<b>39a</b>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	402,1337	402,1267	260-262	83
<b>39b</b>	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	432,1443	432,1105	240-242	78
<b>40</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	286.1075	286.1079	154-156	56

**Таблица 26.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии соединений **37a-b**, **38**, **39a-b**, **40**

Соединение	Спектральные данные
<b>36</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , δ, м.д.): 1.64 (с, 6 H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 4.30 (с, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 5.2 уш.с. (с, 1 H, OH), 5.65 (с, 1 H, H(5)), 6.90 (1H, т, 7.5 Гц, H-8), 7.33 (1H. д, 7.5 Гц, H-9), 7.45 (1H. д, 7.1 Гц, H-7).
<b>37a</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , δ, м.д.): 1.65 (с, 6 H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 4.91 (с, 2 H, CH <sub>2</sub> ), 5.89 (с, 1 H, H(5)), 6.96-7.02 (2H, м, H Ar),

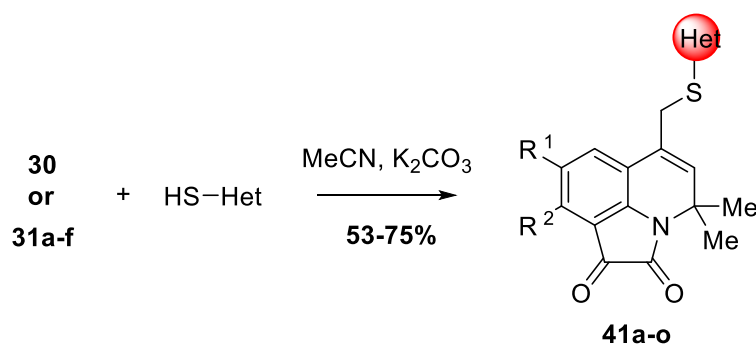
	7.04-7.06 (2H, м, H Ar), 7.30-7.35 (3H, м, H Ar), 7.45 (1H, д, $J=7.6$ Гц, H Ar).
<b>37b</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (500 МГц, DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.д.): 1.64 (с, 6 H, C(4)Me $_2$ ), 3.71 (3H, с, MeO), 4.83 (с, 2 H, CH $_2$ ), 5.86 (с, 1 H, H(5)), 6.86-6.89 (2H, м, H Ar), 6.96-7.02 (3H, м, H Ar), 7.34 (1H, д.д, $J=7.6$ и 0.8 Гц, H Ar), 7.45 34 (1H, неразр. д.д, $J=7.7$ Гц, H Ar).
<b>38</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.д.): 1.64 (с, 6 H, C(4)Me $_2$ ), 5.09 (с, 2 H, CH $_2$ ), 5.98 (с, 1 H, H(5)), 6.99 (1H, т, 7.6 Гц, H-8), 7.11 (1H, т, $J=7.6$ Гц, H Ar), 7.32 (1H, д, $J=7.6$ Гц, H-9), 7.40 (1H, д, $J=8.4$ Гц, H-7). 7.53 (1H, д, $J=7.6$ Гц, H-7), 7.66-7.71 (2H, м, H Ar), 10.33 (1H, с, C(O)H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ 100 МГц (DMCO), $\delta$ , м.д.: 27.51 (4-Me $_2$ ), 56.49 (C-4), 67.70 (CH $_2$ ), 114.81, 115.43, 117.40, 121.66, 123.28, 123.71, 123.91, 125.08, 128.35, 131.30, 134.05, 136.71, 147.90, 158.19, 160.52(C-2), 182.97 (C-1), 189.55 (C(O)H).
<b>39a</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.д.): 1.54 (6H, с, C(4)Me $_2$ ); 2.24 (3H, с CH $_3$ ); 4.11 (2H, с, CH $_2$ ), 5.82 (1H, с, C=CH), 6.24 (1H, с, C=CH), 7.02 (1H, т, $J=7.7$ Гц, H8), 7.11- 7.15 (2H, м, H Ar), 7.38 (1H, д, $J=7.5$ , H Ar), 7.36-7.41 (2H, м, H Ar).
<b>39b</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.д.): 1.61 (6H, с, C(4)Me $_2$ ); 2.21 (3H, с, CH $_3$ ); 3.79 (3H, с, MeO), 4.25 (2H, с, CH $_2$ ), 5.89 (1H, с, C=CH), 6.21 (1H, с, C=CH), 7.21-7.25 (2H, м, Наром), 7.44 (1H, д, $J=7.5$ , Наром), 7.36-7.41 (2H, м, Наром).
<b>40</b>	ЯМР $^1\text{H}$ (400 МГц, DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.д.): 1.62 (с, 6 H, C(4)Me $_2$ ), 2.05(с, 3 H, C(O)CH $_3$ ), 4.86 (с, 2 H, CH $_2$ ), 5.78 (с, 1 H, H(5)), 6.98 (1H, т, $J=7.6$ Гц, H-8), 7.31 (1H, д, 7.6 Гц, H-9), 7.36 (1H, д, $J=7.6$ Гц, H-7). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ 100 МГц (DMCO), $\delta$ , м.д.: 21.13 (C(O)CH $_3$ ), 27.48 (4-Me $_2$ ), 56.42 (C-4), 63.06 (CH $_2$ ), 115.43, 117.42, 123.29, 123.69, 123.84, 131.09, 134.44, 147.84, 158.20 (C-2), 170.54 (C(O)CH $_3$ ), 182.99 (C-1).

Аналогично, с образованием производных **41a-o** реагируют бромиды **30** и **31a-f** с меркаптогетероциклами, как представителями *S*-нуклеофилов. С целью предварительного получения тиолят-анионов взаимодействие проводили при непродолжительном перемешивании реагентов в ацетонитриле в присутствии поташа. Реакции **31a-f** так же, как и с *N*-нуклеофилами, протекают как нуклеофильное

замещение с ретро-аллильной перегруппировкой и приводят к образованию 6-гетарилтиометил-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **41a-o** (схема 75). К аналогичным продуктам **41** ожидаемо приводят и реакции *S*-алкилирования монобромпроизводного **30** в таких же условиях. При этом различия во времени исчерпывающего протекания реакций и выходах продуктов мы не заметили.

На основании полученных результатов по взаимодействию соединений **30** и **31a-f** с нуклеофильными реагентами мы предположили, что эти изомеры при нагревании в полярных и неполярных растворителях обратимо превращаются друг в друга, что и было подтверждено нами методом ВЭЖХ МС при нагревании соединения **31a** в четыреххлористом углероде в присутствии ВРО, в ацетонитриле и ДМФА.

Схема 75



**41a-m**,  $R^1=\text{H}$   $R^2=$  пиримидин-2-ил (a); 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (b); 1*H*-бензимидазол-2-ил (c); 1-метил-1*H*-имидазол-2-ил (d); 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил (e);  $R^1=8\text{-MeO}$   $R^2=1\text{-фенил-1H-тетразол-5-ил}$  (f); 5-(аллиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил (g); (4-гидроксихиназолин-2-ил) (h); 5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил (i); 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (j);  $R^1=8\text{-Me}$   $R^2=$  пиридин-2-ил (k); 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (l);  $R^1=8\text{-Et}$   $R^2=5\text{-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил}$  (m);  $R^1=\text{F}$   $R^2=1\text{H-бензимидазол-2-ил}$  (n); 2-(бензойная кислота) (o).

Физико-химические характеристики и выходы полученных продуктов **41a-o** представлены в табл. 27, описание ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров приведено в таблице 28. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **41** содержат соответствующие сигналы протонов гетарильных остатков, а также синглет 6-

метиленового звена SCH<sub>2</sub> в области 3.94-4.35 м.д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C также зафиксировано появление дополнительных сигналов гетарильных остатков в соответствующей области.

**Таблица 27.** Физико-химические характеристики соединений **41a-o**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
<b>41a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	338.0958	338.0953	144-146	72
<b>41b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	358.0679	358.0683	144-146	69
<b>41c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	376.1114	376.1109	198-200	69
<b>41d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	340.1114	340.1110	118-120	58
<b>41e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	405.1017	405.1021	211-213	72
<b>41f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	434.1281	434.1276	168-170	59
<b>41g</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	429.1050	429.1049	138-140	67
<b>41h</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	434.1170	434.1165	242-244	53
<b>41i</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	464.1276	464.1281	250-253	58
<b>41j</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	388.0785	388.0789	190-192	71
<b>41k</b>	C <sub>20</sub> H <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	351.1162	351.1158	176-178	55
<b>41l</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	372.0836	372.0839	171-173	53
<b>41m</b>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	386.0992	386.0997	164-166	69
<b>41n</b>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	394.1021	394.1026	181-183	75
<b>41o</b>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>4</sub> S	433.0546	433.0549	140-146	65

**Таблица 28.** Данные ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии для соединений **41**

Соединение	Спектральные данные
<b>41a</b>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, 500 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м.д.: 1.57 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 4.24 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.85 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.00 т (1H, J 7.7 Гц, H <sup>8</sup> ), 7.25 т (1H, J 4.9 Гц, H-5 <sub>пирим</sub> ), 7.32 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.7 Гц), 7.52 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.7 Гц), 8.67 д (2H, J 4.9 Гц, H-4,6 <sub>пирим</sub> ). Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, 100 МГц (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м.д.: 27.0 (2Me), 30.7 (CH <sub>2</sub> ), 56.0 (C-4), 115.0, 117.50, 117.53 (CH), 122.7 (CH), 123.0 (CH), 123.3, 130.7 (CH), 133.7 (CH), 147.7, 157.7, 157.8 (2CH <sub>пирим</sub> ), 170.1, 182.6 (C-1).

<b>41b</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.53 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 2.69 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.30 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.66 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.02 т (1H, J 7.7 Гц, H <sup>8</sup> ), 7.34 д (1H, J 7.4 Гц, H <sup>9</sup> ), 7.61 д (1H, J 7.6 Гц, H <sup>7</sup> ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 15.3 (Me), 26.9 (2Me), 35.0 (CH <sub>2</sub> ), 55.0 (C-4), 115.0, 116.8, 122.6 (CH), 122.8, 123.2 (CH), 131.1 (CH), 134.6 (CH), 147.7, 157.6, 163.1, 166.6, 182.5 (C-1).
<b>41c</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.44с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 4.36 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.68 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.02 т (1H, J 7.7 Гц, H <sup>8</sup> ), 7.11-7.18 м (2H <sub>аром</sub> ), 7.34 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.5 Гц), 7.36-7.41 м (1H <sub>аром</sub> ), 7.54-7.60 м (1H <sub>аром</sub> ), 7.62 д (1H <sub>аром</sub> , J 7.7 Гц), 12.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 26.8 (2Me), 32.6 (CH <sub>2</sub> ), 55.8 (C-4), 110.4 (CH), 115.0, 117.2, 117.6 (CH), 121.3 (CH), 121.9 (CH), 122.7 (CH), 123.1 (CH), 123.5, 131.0 (CH), 133.9 (CH), 143.6, 147.7, 148.4, 157.6 (C-2), 182.5 (C-1).
<b>41d</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.45с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 3.48 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ) 3.94 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.18с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.00 шс (1H, H <sub>имид</sub> ), 7.03 т (1H, H <sup>8</sup> , J 7.7 Гц), 7.26 шс (1H, H <sub>имид</sub> ), 7.35 д (1H, J 7.4 Гц, H <sup>9</sup> ), 7.61 д (1H, J 7.6 Гц, H <sup>7</sup> ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 26.7 (2Me), 33.1 (Me), 35.9 (CH <sub>2</sub> ), 55.6, 115.0, 117.1, 122.6 (CH), 123.0 (CH), 123.7 (CH), 123.8, 129.0 (CH), 131.1 (CH), 133.0 (CH), 138.4, 147.7, 157.7, 182.6 (C-1).
<b>41f</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.52с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 3.71 с (3H, OMe), 4.34 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.75 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.89 д (1H, J 2.4 Гц, H <sup>9</sup> ), 7.17 д (1H, J 2.4 Гц, H <sup>7</sup> ), 7.56-7.61 шс (5H, Ph). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 26.7 (2Me), 34.2 (CH <sub>2</sub> ), 55.8 (C-4), 56.0 (MeO), 106.8 (CH), 115.1, 117.7, 118.6 (CH), 122.5, 124.7 (2CH), 129.8 (2CH), 130.5 (CH), 132.9, 136.0 (CH), 141.8, 153.0, 155.7, 157.5, 182.6 (C-1)
<b>41g</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.49с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 3.76 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.88 т (2H, J ~5 Гц, NCH <sub>2</sub> ), 4.05 с (2H, SCH <sub>2</sub> ), 5.12 д (1H, J ~12 Гц, H <sub>trans</sub> ), 5.22 д (1H, J ~17 Гц, H <sub>cis</sub> ), 5.49 с (1H, H <sup>5</sup> ), 5.81-5.92 м (1H, =CH-), 6.95 д (1H, J 2.4 Гц, H <sup>9</sup> ), 7.24 д (1H, J 2.4 Гц, H <sup>7</sup> ), 8.07 т (1H, J ~5 Гц, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 26.8 (2Me), 36.1 (SCH <sub>2</sub> ), 46.5 (CH <sub>2</sub> ), 46.7 (CH <sub>2</sub> ), 55.8, 56.0 (MeO), 106.6 (CH), 115.0, 116.2 (=CH <sub>2</sub> ), 118.1, 119.0 (CH), 123.2, 134.2 (CH), 135.1 (CH), 142.0, 147.67, 147.72, 155.8, 157.5, 170.7, 182.7 (C-1).

<b>41h</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.54 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 3.69 с (3H, OMe), 4.35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.01 с (1H, H <sup>5</sup> ), 6.91 д (1H, J = 2.3 Гц, H <sup>9</sup> ), 7.21 д (1H, J = 2.3 Гц, H <sup>7</sup> ), 7.44 т (J = 7.2 Гц, 1H <sub>аром</sub> ), 7.66 д (J = 8 Гц, 1H <sub>аром</sub> ), 7.79 т (J = 8.3 Гц, 1H <sub>аром</sub> ), 8.04 д (J = 7.9 Гц, 1H <sub>аром</sub> ), 12.58 с (1H, OH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 26.8 (2Me), 30.3 CH <sub>2</sub> ), 55.8 (C-4), 56.0 (MeO), 79.1, 106.6 (CH), 115.1, 118.3 (CH), 118.5, 120.0, 123.1, 125.8 (CH), 126.0 (CH), 134.7 (CH), 135.9 (CH), 142.0. 148.2, 155.8, 157.5, 182.7 (C-1).
<b>41k</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 400 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.52 с (6H, C(4)Me <sub>2</sub> ), 2.22 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.25 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.74 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.12-7.19 м (2H, H <sup>9</sup> + H <sup>5</sup> <sub>пир</sub> ), 7.33 д (1H, J 7.9 Гц, H <sup>3</sup> ), 7.39 с (1H, H <sup>7</sup> ), 7.67 т (1H, J 7.4 Гц, H <sup>4</sup> ), 8.51 д (1H, J 3.5 Гц, H <sup>6</sup> ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 100 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 20.3 (Me), 26.9 (2Me), 29.9 (CH <sub>2</sub> ), 55.9 (C-4), 114.8, 117.4, 120.4 (CH), 122.6 (CH), 123.0 (CH), 123.9, 131.5 (CH), 131.9, 133.4 (CH), 136.7 (CH), 145.6, 149.3 (CH), 157.1, 157.7, 182.8 (C-1).

Высокая способность к нуклеофильному замещению атома брома бромпроизводных ПХД обуславливает возможность их применения для алкилирования ряда нуклеофилов и, соответственно, введения новых фармакофорных фрагментов в структуру синтезируемых веществ. В результате была создана комбинаторная библиотека производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, предназначенных для биологических исследований.

## 2.4 Модификация 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов

### с участием C<sup>1</sup> и C<sup>6</sup> положений гетероцикла

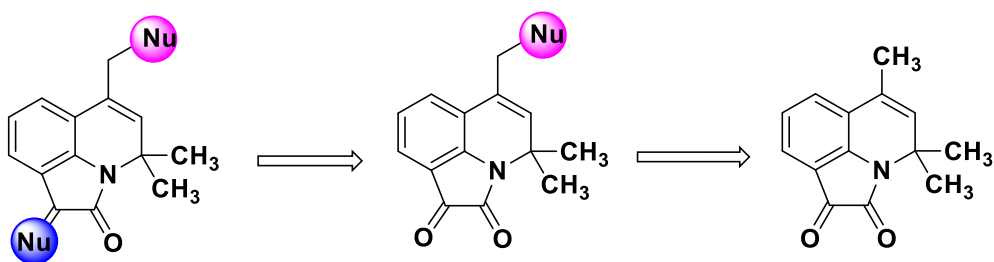
Концепция молекулярной гибридизации, активно развиваемая в дизайне лекарственных средств, подразумевает объединение в структуре одного соединения нескольких фармакофорных привилегированных структур и подструктур [141, 151]. С этой точки зрения представляется перспективной модификация 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием C<sup>1</sup> и C<sup>6</sup> положений гетероцикла в ходе последовательного ряда изученных реакций (схема 76):



1. Гибридизация 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с различными гетероциклами путём бромирования метильной группы в положении 6 ПХД с последующим алкилированием различных нуклеофилов.

2. Последующая функционализация 6-гетметилпроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов различными нуклеофилами с участием β-карбонильной группы.

Схема 76

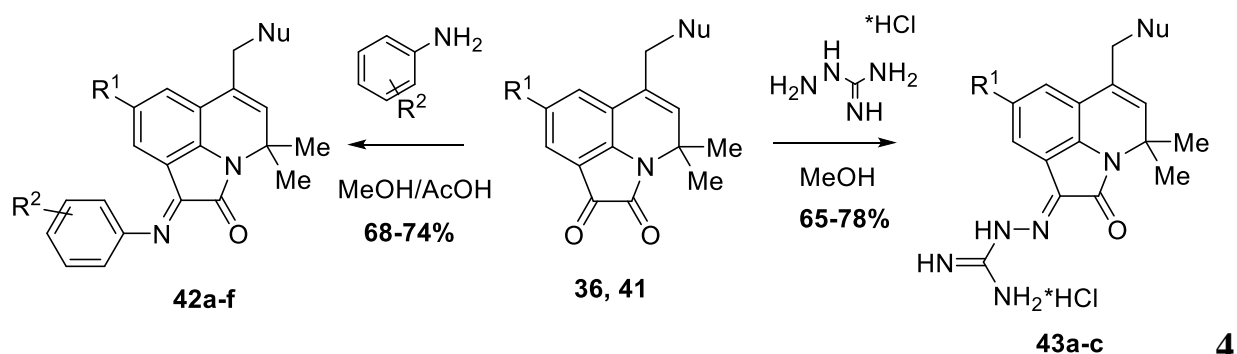


С целью получения новых сложно построенных азаетероциклов с потенциальной физиологической активностью, полученные в ходе предыдущего этапа 6-аминометил- и 6- меркаптометилпроизводные пирролохинолин-1,2-дионы вводятся нами в реакции конденсации с некоторыми *N*- и *C*-нуклеофилами.

Было показано, что взаимодействие 6- замещенных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **36** и **41** с замещенными анилинами и аминогуанидином при кипячении в метаноле завершается в течение 2-5 часов с образованием 8- $R^1$ -4,4-диметил-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1-( $R^2$ -Ar-имино)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **42 a-f** и 8- $R^1$ -2-(4,4-диметил-6-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2*H*)-илиден)гидразин-1-карбоксимиды **43a-c** (схема 77).

Иминопроизводные **42a-f** и **43a-c** получены с хорошими выходами и представляют собой кристаллические вещества ярко оранжевого цвета. Физико-химические характеристики данных соединений представлены в таблице 29. Структура продуктов **42** и **43** подтверждена данными ЯМР  $^1H$  спектроскопии (табл. 30), в которых зафиксированы дополнительные сигналы соответствующих ароматических протонов в области 6.8-7.5 м.д. (для **42a-f**), и соответствующих аминогрупп при 7.9-8.61 м.д. (для **43c**).

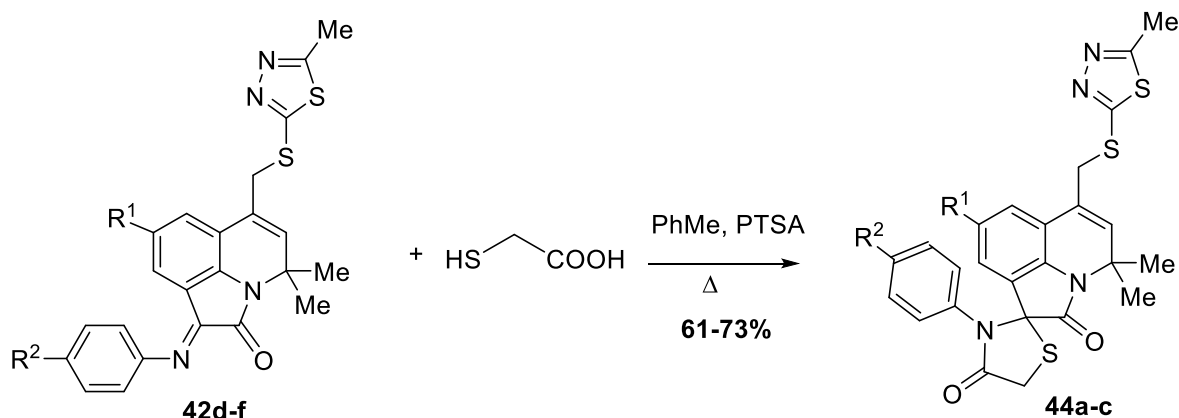
Схема 77



**42a-f**,  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=4\text{-F}$ , Nu=пиперидинил(а);  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=4\text{-F}$ , Nu= N-COOEt пиперазинил (b);  $\text{R}^1=8\text{-F}$ ,  $\text{R}^2=2,5\text{-ди-Ме}$ , Nu=фууроил-2-пиперазинил (c);  $\text{R}^1=8\text{-MeO}$ ,  $\text{R}^2=\text{MeO}$ , Nu=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (d);  $\text{R}^1=8\text{-MeO}$ ,  $\text{R}^2=4\text{-Me}$ , Nu=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (e);  $\text{R}^1=8\text{-Me}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ , Nu=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(f); **43a-c**,  $\text{R}^1=\text{H}$ , Nu=N-COOEt пиперазинил (a); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-пиперазинил (b);  $\text{R}^1=\text{CH}_3\text{O}$ , Nu=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-пиперазинил (c).

Тиогетероциклические имины **42d-f** были введены нами в реакцию с меркаптоуксусной кислотой при кипячении в системе толуол/PTSA с целью получения 8- $\text{R}^1$ -4,4-диметил-6-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-3'-фенил-2*H*,4*H*-спиро[пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2'-тизолидин]-2,4'-дионов **44a-c** (схема 78). Стоит отметить, что аналогичные реакции с 6-аминометильными имидами **42a-c** не увенчались успехом.

Схема 78



**44a-c**:  $\text{R}^1=\text{Me}$   $\text{R}^2=\text{H}$  (a);  $\text{R}^1=\text{MeO}$   $\text{R}^2=\text{MeO}$ (b);  $\text{R}^1=\text{MeO}$   $\text{R}^2=\text{Me}$ (c)

Полученные спиросоединения **44a-c** были выделены в виде белых порошкообразных веществ с выходами 61-73%. Физико-химические характеристики соединений **44a-c** представлены в таблице 29, структура подтверждена данными ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии (табл. 30). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  *гем*-диметильные группы при  $\text{C}^4$  зафиксированы отдельными синглетами, по сравнению с исходными соединениями, а  $\text{6-CH}_2$  группа наблюдается в виде дублета дублетов при 4.2-4.22 м.д. с высокими константами спин-спинового взаимодействия ( $\sim 19.7$  и  $13.8$  Гц). Метиленовая группа тиазолинового фрагмента зафиксирована в виде двух дублетов при 3.98 и 4.14 с  $J$  15.5 Гц.

**Таблица 29.** Физико-химические характеристики соединений **42a-f**, **43a-c** и **44 a-c**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+$	Найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$	Т.пл., °C	Выход, %
<b>42a</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}$	404.2134	404.2139	144-146	71
<b>42b</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$	477.2298	477.2295	166-170	69
<b>42c</b>	$\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$	527.2455	527.2459	144-146	73
<b>42d</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$	493.1364	493.1369	188-1906	74
<b>42e</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$	493.1364	493.1367	167-169	61
<b>42f</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}_2$	461.1465	461.1469	155-157	71
<b>43a</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$	440.2401	440.2401	289-291	73
<b>43b</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}$	462.4213	462.4217	292-294	61
<b>43c</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_2$	476.2570	476.2570	276-279	68
<b>44a</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$	521.1135	521.1139	195-197	75
<b>44b</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$	567.1190	567.1196	170-172	59
<b>44c</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$	551.1241	551.1247	206-208	77

**Таблица 30.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **42a-f**, **43c**, **44a-c**

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.
<b>42a</b>	1.38-1.57 (6H, уш.м., $3\text{CH}_2$ пиперид), 1.69 (6H, с, $2\text{CH}_3$ ); 2.35 (4H, с, $2\text{CH}_2$ пиперид); 3.16 (2H, с, $\text{CH}_2$ ), 5.59 (1H, с, $\text{CH}_{\text{хин}}$ ); 6.24 (1H, д,

	J=7.61, CH <sub>аром</sub> ); 6.71 (1H, т, J=7.53, CH <sub>аром</sub> ); 7.06-7.09 (2H, м, 2CH <sub>аром</sub> ); 7.30-7.34 (2H, м, 2CH <sub>аром</sub> ); 7.45 (1H, д, J=7.6, CH <sub>аром</sub> )
<b>42b</b>	1.15-1.19 (3H, тт, J=7.06, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.57 (2H, с, CH <sub>2</sub> апиер), 1.69 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.35-2.38 (3H, м, CH <sub>2</sub> бпиер, CH <sub>2</sub> пиер), 2.54 (2H, с, CH <sub>2</sub> пиер), 3.23 (2H, с, CH <sub>2</sub> ), 3.26 (2H, с, CH <sub>2</sub> пиер) 4.02 (2H, кв, J=7.06, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.60 (1H, с, CH <sub>аром</sub> ); 6.26 (1H, д, J=7.43, CH <sub>аром</sub> ); 6.70-6.73 (1H, т, J=7.79, CH <sub>аром</sub> ); 7.05-7.09 (2H, м, 2CH <sub>аром</sub> ); 7.29-7.33 (2H, м, 2CH <sub>аром</sub> ); 7.45 (1H, д, J=7.21, CH <sub>аром</sub> )
<b>42c</b>	1.72 (6H, с, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.01 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.28 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.56 (4H, уш.с, 2 CH <sub>2</sub> пиер), 3.11 (4H, уш.с, 2 CH <sub>2</sub> пиер), 3.28 (2H, с, CH <sub>2</sub> ), 5.73 (1H, с, H-5), 6.68 (1H, с, H Ar), 6.77 (1H, т, J=8 Гц, H Ar), 6.93 (2H, д, J=8 Гц, H Ar), 7.03 (1H, д, J=8 Гц H Ar), 7.18-7.25 (1H, м, 2 H Ar), 7.36 (1H, д, J=4 Гц, H Ar).
<b>42d</b>	1.64 (3H, с, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.69 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.32 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.59 (1H, с, H-5), 6.85-6.91 (2H, м, H Ar), 6.95 (1H, д, J = 2.4 Гц, H Ar); 6.99-7.04 (2H, м, H Ar), 7.14 (1H, д, J = 2.3 Гц, H Ar).
<b>42e</b>	1.61 (3H, с, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.11 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.69 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.29 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.57 (1H, с, H-5), 6.82-6.85 (2H, м, H Ar), 7.01 (1H, д, J = 2.4 Гц, H Ar); 7.11-7.15 (2H, м, H Ar), 7.19 (1H, д, J = 2.5 Гц, H Ar).
<b>42f</b>	1.59 (3H, с, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.01 (3H, с, 8-CH <sub>3</sub> ); 2.67 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.21 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.59 (1H, с, H-5), 7.05 (2H, д, J = 7.6 Гц, H Ar); 7.09 (1H, с, H Ar), 7.27-7.29 (2H, м, H Ar), 7.36-7.38 (2H, м, H Ar).
<b>43c</b>	1.61 (3H, с, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.52-2.58 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.02-3.08 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.28 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3.71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 5.59 (1H, с, H-5); 6.98 (1H, д, J = 2.3 Гц, H Ar); 6.90-6.94 (2H, м, H Ar); 6.99-7.04 (2H, м, H Ar); 7.30 (1H, д, J = 2.3 Гц, H Ar), 7.92 (1H, д, J = 8.1 Hz, NH), 8.02 (2H, д, J = 8.1 Hz, NH <sub>2</sub> ), 8.61 (1H, уш.с., NH).
<b>44a</b>	1.31 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.54 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.23 (3H, с, 8-CH <sub>3</sub> ); 2.67 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.02 (1H, д, J = 15.6 Гц, CH <sub>2a</sub> ); 4.15 (1H, д, J = 15.6 Гц, CH <sub>2b</sub> ); 4.2 (2H, д.д, J 19.7, 13.8 Гц, CH <sub>2</sub> ); 5.55 (1H, с, H-5), 7.01 (2H, д, J = 7.6 Гц, H Ar); 7.11 (1H, с, H Ar), 7.25-7.28 (2H, м, H Ar), 7.30-7.34 (2H, м, H Ar).
<b>44b</b>	1.30 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.53 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.67 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.69 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.73 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.98 (1H, д, J = 15.5 Гц, CH <sub>2a</sub> ); 4.13 (1H, д, J = 15.5 Гц, CH <sub>2b</sub> ); 4.22 (2H, д.д., J 22.4, 13.9 Гц, CH <sub>2</sub> ); 5.59 (1H, с, H-5), 6.85-6.88 (2H, м, H Ar), 6.91 (1H, д, J = 2.4 Гц, H Ar);

	6.97-7.0 (2H, м, Н Ar), 7.14 (1H, д, J = 2.3 Гц, Н Ar).
<b>44c</b>	1.31 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 1.53 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 2.22 (3H, с, 8-CH <sub>3</sub> ); 3.71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.98 (1H, д, J = 15.5 Гц, CH <sub>2a</sub> ); 4.14 (1H, д, J = 15.5 Гц, CH <sub>2b</sub> ); 4.21 (2H, д.д, J 24.6, 14 Гц, CH <sub>2</sub> ); 5.58 (1H, с, Н-5), 6.91 (1H, д, J = 2.3 Гц, Н Ar); 6.93-6.96 (2H, м, Н Ar), 7.11 (1H, д, J = 2.3 Гц, Н Ar), 7.11-7.13 (2H, м, Н Ar)

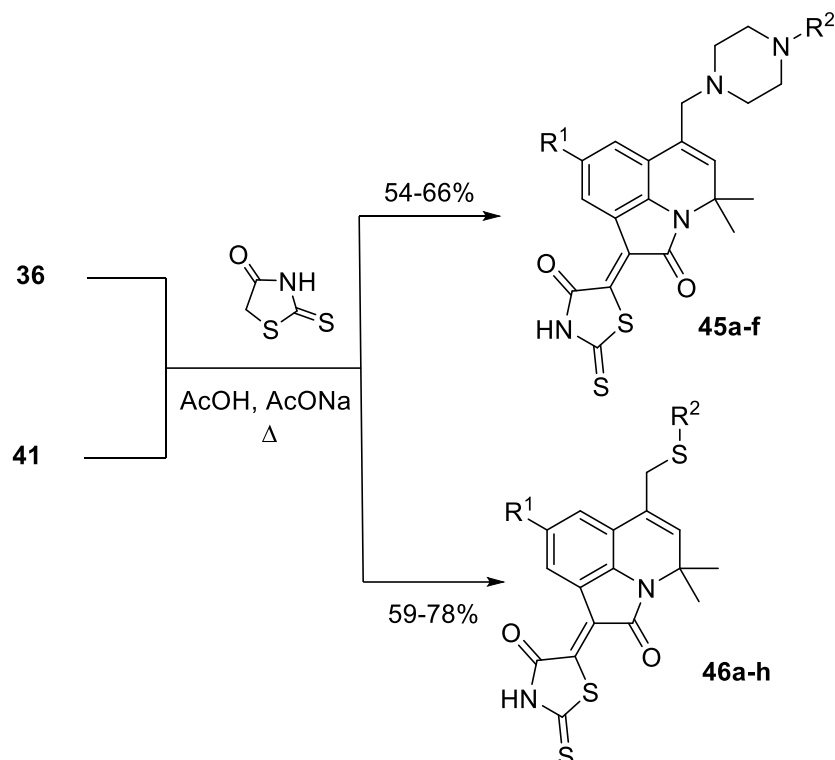
Обнаружено, что фрагмент 2-тиоксотиазолидин-4-она в структуре пирролохинолиндионов оказывает влияние на проявление антикоагулянтных свойств молекул. Ранее сообщалось, что среди илиденовых производных, полученных при действии роданина на ПХД, найдены вещества, обладающие антикоагулянтной активностью по отношению к фактору свертывания крови Ха [48]. В связи с этим, нами был осуществлен целенаправленный синтез гибридных молекул на основе взаимодействия замещенных 6-алкилпроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и роданина – потенциальных антикоагулянтов (схема 79). Выбор заместителей в целевых соединениях, способных повлиять на их биологическую активность, был сделан в результате компьютерного моделирования с использованием молекулярного докинга<sup>2</sup>.

Взаимодействие 6-замещенных ПХД с 2-тиоксотиазолидин-4-оном проводили при кипячении в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия в течение 1-3 часов. В результате с выходами 54-66% получены соединения **45a-f**, которые представляют собой порошкообразные вещества желто-зеленого цвета, и с выходами 59-78% выделены производные **46a-h** - красно-коричневые порошкообразные вещества. Структура соединений **45a-f** и **46a-h** подтверждена методами ЯМР <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C- спектроскопии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **45a-f** присутствуют мультиплеты протонов пиперазинового цикла в области 2.49-3.45 м.д., сигналы ароматических протонов в соответствующих областях, а также уширенный синглет протонов вторичной аминогруппы в области 12.85-13.50 м.д. ЯМР <sup>1</sup>H спектры продуктов **46** содержат характерный набор сигналов гетарильного фрагмента,

<sup>2</sup> Автор выражает благодарность д.ф.-м.н., зав. лабораторией вычислительных систем и прикладных технологий программирования МГУ В. Б. Сулимову за компьютерное моделирование с использованием молекулярного докинга.

все сигналы пирролохинолиндионового цикла, и наблюдается появление уширенного синглета вторичной аминогруппы при 14 м.д. В спектрах  $^{13}\text{C}$  полученных соединений зафиксировано появление дополнительных сигналов карбонильной группы при 166-172 м.д. и тиоксо группы в области 199-205 м.д.

Схема 79



**36,45a-f** R<sup>1</sup>=MeO R<sup>2</sup>=COOEt(a); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(b); бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил(c); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d); R<sup>1</sup>=F R<sup>2</sup>=COOEt(e); бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил(f); **41,46a-h** R<sup>1</sup>=H R<sup>2</sup>=1H-бензимидазол-2-ил(a); 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил(b); R<sup>1</sup>=Me R<sup>2</sup>=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (c); R<sup>1</sup>=8-MeO 5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил(d); 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(e); R<sup>1</sup>=8-Et R<sup>2</sup>=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(f); R<sup>1</sup>=F R<sup>2</sup>=1H-бензимидазол-2-ил(g); 2-бензойная кислота(h).

Таблица 31. Физико-химические характеристики соединений **45a-f** и **46a-h**.

Соединение	Брутто-формула	Вычислено [M+H] <sup>+</sup>	Найдено [M+H] <sup>+</sup>	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
<b>45a</b>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	529.1575	529.1580	264-266	55
<b>45b</b>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	533.1677	533.1674	274-276	64
<b>45c</b>	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	591.1732	591.1731	165-167	61
<b>45d</b>	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	551.1583	551.1585	263-265	54

<b>45e</b>	$C_{24}H_{25}FN_4O_4S_2$	517.1375	517.1374	167-169	58
<b>45f</b>	$C_{29}H_{27}FN_4O_4S_2$	579.1532	579.1529	276-278	66
<b>46a</b>	$C_{20}H_{16}N_4O_2S_4$	473.0223	473.0227	218-220	72
<b>46b</b>	$C_{24}H_{18}N_4O_2S_3$	491.0665	491.0666	231-233	63
<b>46c</b>	$C_{24}H_{17}N_5O_3S_3$	520.0567	520.0564	211-213	59
<b>46d</b>	$C_{27}H_{22}N_4O_5S_3$	579.0826	579.0829	251-254	68
<b>46e</b>	$C_{21}H_{18}N_4O_3S_4$	503.0335	503.0337	281-283	61
<b>46f</b>	$C_{22}H_{20}N_4O_2S_4$	501.0543	501.0547	254-256	78
<b>46g</b>	$C_{24}H_{17}FN_4O_2S_3$	509.0571	509.0576	216-218	74
<b>46h</b>	$C_{24}H_{17}FN_2O_4S_3$	548.0097	548.0095	188-190	69

**Таблица 32.** Данные ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии соединений **45a-f** и **46a-h**

Соединение	Спектральные данные
<b>45a</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.18 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, $CH_3CH_2$ ); 1.64 (6H, с, $2CH_3$ ); 2.49-2.54 (м, $CH_2N+ДМСО$ ); 3.20-3.45 (м, $CH_2N+H_2O$ ); 3.77 (3H, с, $CH_3O$ ); 4.03 (2H, кв, $J = 7.1$ Гц, $CH_3CH_2$ ); 5.67 (1H, с, Н-5); 7.14 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, Н-7); 8.21 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, Н-9); 13.50 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР $^{13}C$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 14.4, 26.8, 48.0, 51.9, 55.4, 56.4, 58.2, 60.7, 111.5, 113.3, 116.9, 117.7, 123.4, 123.8, 134.3, 134.6, 135.8, 154.4, 154.9, 166.2, 170.8, 200.5.
<b>45b</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.67 (6H, с, $2CH_3$ ); 2.65-2.85 (4H, м, $CH_2N$ ); 3.10-3.45 (м, $CH_2N+H_2O$ ); 3.77 (3H, с, $CH_3O$ ); 5.73 (1H, с, Н-5); 6.70-7.00 (3H, м, $CH_{аром}$ ); 7.15-7.30 (3H, м, $CH_{аром}$ ); 8.25 (1H, с, Н-9); 13.25 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР $^{13}C$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 27.0, 41.3, 48.2, 52.2, 55.9, 56.4, 58.5, 112.4, 113.6, 115.4, 117.3, 118.0, 118.8, 124.5, 128.8, 134.9, 150.9, 155.3, 166.5, 171.0, 200.4
<b>45c</b>	Спектр ЯМР $^1H$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.63 (6H, с, $2CH_3$ ); 2.75-3.05 (4H, м, $CH_2N$ ); 3.25-3.45 (м, $CH_2N+H_2O$ ); 3.85-4.05 (2H, м, $CH_2N$ ); 5.61 (1H, с, Н-5); 6.03 (2H, с, $OCH_2O$ ); 6.89-6.90 (1H, м, $CH_{аром}$ ); 6.94-6.96 (1H, м, $CH_{аром}$ ); 6.97-6.99 (1H, м, $CH_{аром}$ ); 7.02 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, Н-7); 8.43 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, Н-9); NH не детектируется. Спектр ЯМР $^{13}C$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 26.9, 50.1, 51.1, 55.4, 56.1, 57.9, 59.5, 101.1, 108.1, 110.3,

	111.6, 112.0, 117.1, 117.7, 119.9, 124.2, 133.6, 133.8, 147.3, 147.4, 154.7, 166.8, 205.0.
<b>45d</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.66 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.60-2.80 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.10-3.20 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.23-3.42 (м, CH <sub>2</sub> N+H <sub>2</sub> O); 3.47-3.55 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 5.73 (1H, с, Н-5); 6.94-6.98 (2H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7.02-7.07 (2H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7.16 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, Н-7); 8.22 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, Н-9); 12.85 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 26.9, 48.4, 52.0, 55.3, 56.4, 57.8, 111.6, 112.8, 115.1, 115.3, 117.0, 117.1, 117.2, 117.5, 122.8, 123.4, 134.3, 135.0, 136.9, 147.4, 154.9, 155.1, 157.0, 166.3, 172.2, 201.5.
<b>45e</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.18 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.66 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.52-2.56 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.20-3.40 (м, CH <sub>2</sub> N+H <sub>2</sub> O); 4.04 (2H, кв, $J = 7.1$ Гц, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 5.74 (1H, с, Н-5); 7.35 (1H, д.д, $J = 10.0$ Гц (HF), $J = 2.4$ Гц, Н-7); 8.30 (1H, дд, $J = 10.0$ Гц (HF), $J = 2.4$ Гц, Н-9); 13.20 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 14.5, 26.9, 42.8, 51.9, 56.7, 58.0, 60.8, 112.6, 112.9, 113.0, 113.2, 117.0, 118.1, 118.2, 121.8, 123.1, 135.5, 136.7, 138.1, 154.5, 157.0, 158.9, 166.3, 171.7, 200.7.
<b>45f</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.65 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.85-3.05 (4H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.20-3.40 (м, CH <sub>2</sub> N+H <sub>2</sub> O); 3.92-4.05 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 5.66 (1H, с, Н-5); 6.04 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O); 6.90-7.00 (3H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7.24 (1H, дд, $J = 10.0$ Гц (HF), $J = 2.6$ Гц, Н-7); 8.53 (1H, дд, $J = 10.1$ Гц (HF), $J = 2.6$ Гц, Н-9); NH не детектируется.
<b>46a</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.45 (6H, с, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.36 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.65 (1H, с, Н-5); 7.06 (1H, т, $J = 7.9$ Гц, Н-8); 7.12-7.16 (2H, м, Н Ar); 7.48 (2H, уш.с., Н Ar); 7.49 (1H, д, $J = 7.4$ Гц, Н-7); 8.53 (1H, д, $J = 7.7$ Гц, Н -9); 13-14 (2H, уш.с, NH <sub>бензимидазол</sub> + NH).
<b>46b</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.5 (6H, с, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.4 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.78 (1H, с, Н-5); 7.38 (1H, с, Н -7); 7.91-7.93 (2H, м, Н Ar); 8.4 (1H, с, Н-9); 8.81-8.83 (2H, м, Н Ar); 14 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 21.18, 26.68 33.26, 56.51, 115.56, 117.02, 120.02, 123.69, 123.81, 126.76, 127.3, 130.0, 131.34, 134.19, 134.69, 138.71, 150.94, 163.99, 164.08, 166.37, 169.28, 199.54.



<b>46c</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.54 (6H, с, 4-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> ); 2.32 (3H, с, 8- $\text{CH}_3$ ); 2.68 (3H, с, $\text{CH}_3$ <sub>тиазол</sub> ); 4.29 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 5.64 (1H, с, H-5); 7.31 (1H, с, H-7); 8.37 (1H, с, H-9); 14 (1H, уш.с., NH).
<b>46d</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.46 (6H, с, 4-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> ); 3.8 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 3.84 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.37 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 5.74 (1H, с, H-5); 7.10-7.13 (2H, м, H Ar); 7.2 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, H-7); 7.89-7.92 (2H, м, H Ar); 8.21 (1H, д, $J = 2.3$ Гц, H-9); 14 (1H, уш.с., NH).
<b>46e</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.53 (6H, с, 4-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> ); 2.68 (3H, с, $\text{CH}_3$ <sub>тиазол</sub> ); 3.78 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.32 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 5.67 (1H, с, H-5); 7.13 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, H Ar); 8.20 (1H, д, $J = 2.3$ Гц, H-9); 14 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 15.27, 26.67, 34.94, 55.74, 56.51, 112.09, 113.06, 116.59, 117.20, 123.47, 123.95, 134.53, 134.83, 135.06, 155.25, 163.22, 166.14, 166.63, 169.34, 199.54
<b>46f</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.20 (1H, т, $J = 7.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.55 (6H, с, 4-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> ); 2.60 (2H, кв, $J = 7.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.68 (3H, с, $\text{CH}_3$ <sub>тиазол</sub> ); 4.32 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 5.65 (1H, с, H-5); 7.33 (1H, с, H-7); 8.42 (1H, с, H-9); 14 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 15.19, 15.67, 26.69, 28.24, 34.81, 56.49, 115.74, 116.86, 123.51, 123.89, 125.73, 126.11, 133.65, 134.33, 137.78, 138.86, 163.26, 166.3, 166.4, 169.1, 199.45.
<b>46g</b>	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 500 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 1.4 (6H, с, 4-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> ); 4.33 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 5.69 (1H, с, H-5); 7.14-7.16 (2H, м, H Ar); 7.46-7.49 (2H, м, H-7 + 2 H Ar); 8.31 (1H, д.д, $J = 9.9$ и $2.2$ Гц, H-9); 12 (1H, с, $\text{NH}$ <sub>бензимидазол</sub> ); 14 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , 125 МГц (ДМСО), $\delta$ , м.д.: 20.95, 26.5, 32.72, 56.51, 112.69, 112.92, 112.97, 113.18, 117.16, 117.51, 121.69, 123.70, 134.37, 137.01, 148.08, 157.16, 159.03, 166.12, 169.76, 171.90, 199.35.

Таким образом, 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы могут подвергаться различным модификациям как по карбонильной группе, так и с участием гидропиридинового цикла. Применение данного подхода позволило наработать серию новых гибридных молекул на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона, предназначенную для биологических исследований.

## 2.5 Исследование биологической активности синтезированных соединений

### 2.5.1 Результаты исследования киназной активности

Для ряда соединений, выбранных из линейки синтезированных 6-гетметилзамещенных ПХД **35a-z** и **41a-o** осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью выявления соединений лидеров и определения их относительной ингибирующей активности (в %) методом иммуноферментного анализа ELISA в отношении ряда протеинкиназ NPM1-ALK, ALK, EGFR[L858R][T790], EGFR[L858R], JAK2, JAK3. В настоящее время данные протеинкиназы рассматриваются как наиболее перспективные мишени для разработки противораковых лекарственных средств.

Показано, что для большинства исследуемых веществ относительная ингибирующая активность в отношении исследуемых протеинкиназ NPM1-ALK, ALK, EGFR[L858R][T790], EGFR[L858R], JAK2 является не высокой.

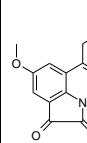
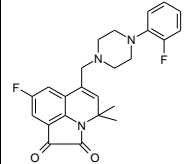
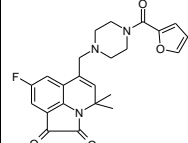
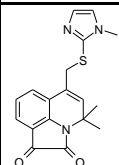
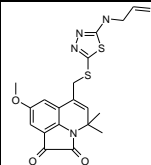
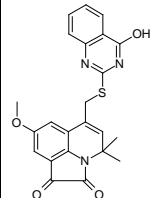
Наилучшие результаты представлены в таблице 33. Выявлено, что среди испытуемых производных ряда 6-аминометилзамещенных ПХД **35a-z** 8-фтор-6-((4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*] хинолин-1,2-дион **35r** селективно ингибирует протеинкиназу JAK3, величина полу-максимального ингибирования составляет IC<sub>50</sub> 16,70 мкМ.

Среди соединений **41a-o**, полученных в результате нуклеофильного замещения брома в 5-бром производных пирролохинолиндионах на тиогетероциклический фрагмент, выявлено 2 соединения-лидера **41g** и **41h**, которые ингибируют киназы JAK3 (IC<sub>50</sub> 8,36 мкМ) и NPM1-ALK (IC<sub>50</sub> 5,76 мкМ).

Таким образом, специфичность действия пирролохинолинов вероятно связано с наличием серусодержащих заместителей с гетероциклическими фрагментами. Полученные результаты стимулируют исследования в этой области. В дальнейшем планируется оптимизация структур полученных 6-гетметилзамещенных производных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон для расширения числа веществ, перспективных для использования в качестве ингибиторов протеинкиназ, а

также для синтеза гибридных молекул с различной физиологической активностью.

**Таблица 33.** Ингибиторная активность (уменьшение интенсивности по отношению к интенсивности флуоресценции для нативного фермента в холостом опыте без добавки ингибитора) для соединений **35** и **41** в отношении протеинкиназ.

#	Номер соединения	Структура	NPM1-ALK	ALK	EGFR [L858R] [T790]	cRAF [Y340D] [Y341D]	JAK2	JAK3
1	<b>35n</b>		52 ± 1.7	21 ± 7	10 ± 6	4 ± 2	1 ± 4	2 ± 1.3
2	<b>35r</b>		16 ± 1.1	19 ± 1.1	11 ± 1.3	22 ± 1.2	24 ± 1.3	77 ± 2.1
3	<b>35s</b>		28 ± 1.2	17 ± 1.1	7 ± 1.1	22 ± 1.1	32 ± 2.1	56 ± 2.3
4	<b>41d</b>		19 ± 4	3 ± 1.9	17 ± 8	11 ± 5	3 ± 1.3	67 ± 1.7
5	<b>41g</b>		16 ± 6	9 ± 1.3	10 ± 4	19 ± 9	0	75 ± 1.3
6	<b>41h</b>		67 ± 1.8	69 ± 2.9	3 ± 1.8	13 ± 5	14 ± 10	35 ± 1.3

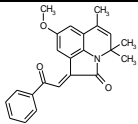
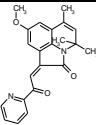
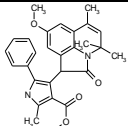
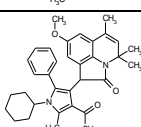
## 2.5.2 Результаты исследований антикоагулянтной активности синтезированных веществ в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa

Для большинства синтезированных соединений в ходе настоящего исследования осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью выявления соединений лидеров и определения их относительной ингибирующей активности в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa. Как оказалось, большая часть производных ПХД не проявляют ингибирующей активности или являются умеренными ингибиторами факторов Ха и XIa. Наилучшие результаты представлены в табл. 34-36.

Обнаружено, что илиденные производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **5a-j** показывают хорошую ингибирующую активность, причем наибольшей ингибирующей способностью обладают соединения, содержащие СН<sub>3</sub>О-группу в 8-положении пирролохинолин-2-она и тиофеновый цикл при карбонильной группе оксоэтилиденного фрагмента (табл. 34). Spiroгетероциклические системы **6a-d**, полученные на их основе не проявили антикоагулянтной активности к исследуемым факторам. Среди производных 1-пиррол-пирролохинолин-2-онов **13a-j** выявлено одно соединение-лидер **13c**, обладающее выраженной ингибирующей активностью по отношению к обоим факторам.

**Таблица 34.** Ингибирующая активность соединений **5** и **13** в отношении факторов Ха и XIa.

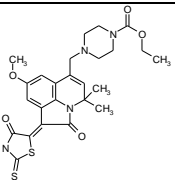
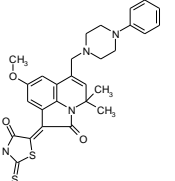
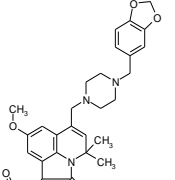
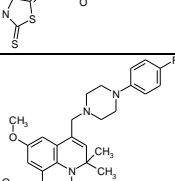
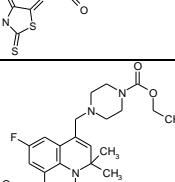
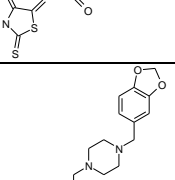
Номер соединения	Структура	Активность фактора Ха в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %	Активность фактора XIa в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %
<b>5c</b>		25±4	34±2
<b>5f</b>		56±10	71±4
<b>5g</b>		12±4	29±6

<b>5h</b>		<b>15±5</b>	<b>31±1</b>
<b>5i</b>		56±2	98±2
<b>13d</b>		56±4	<b>29±6</b>
<b>13f</b>		<b>29±1</b>	<b>14±1</b>

Анализ результатов антикоагулянтной активности производных **45a-f** с фрагментом роданина, синтезированных на основе результатов молекулярного докинга, показал, что полученные соединения являются перспективными ингибиторами по отношению к факторам Ха и XIa. В таблице 35 представлены расчетные данные молекулярного докинга 6 соединений и результат ингибирующей активности *in vitro*. Стоит отметить, что 5 соединений из 6 обладают ингибирующей активностью в отношении фактора XIa.

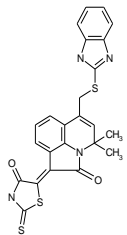
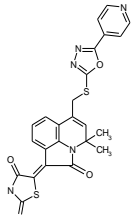
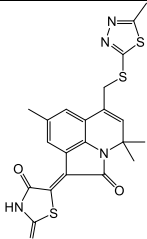
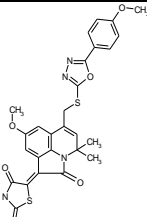
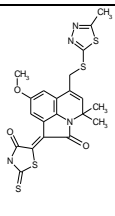
Для соединения-лидера- этил (Z)-4-((8-фтор-4,4-диметил-2-оксо-1-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиден)-1,2-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата **45e** рассчитан показатель IC<sub>50</sub>, μM, который равен 5,31±0,355.

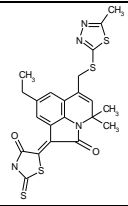
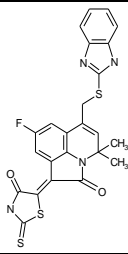
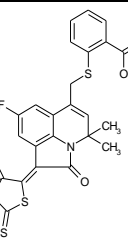
**Таблица 35.** Ингибирующая активность соединений **45a-f** в отношении факторов Ха и XIa.

Номер соединения	Структура	Результаты для фактора Ха			Результаты для фактора XIa		
		Скор в программе SOL, ккал/моль	Энтальпия связывания в программе МОРАС (PM7), ккал/моль	Процент ингибирования при 30 мкМ	Скор в программе SOL, ккал/моль	Энтальпия связывания в программе МОРАС (PM7), ккал/моль	Процент ингибирования при 30 мкМ
<b>45a</b>		-5.70	-42.69	100 ± 4	-4.12	-20.07	101 ± 9
<b>45b</b>		-5.74	-43.62	91 ± 4	-5.67	-32.29	54 ± 1.6
<b>45c</b>		-6.17	-50.13	44 ± 5	-5.35	-20.05	49 ± 0.6
<b>45d</b>		-5.89	-43.47	31 ± 1	-6.57	-22.50	29 ± 2.1
<b>45e</b>		-5.53	-78.71	80 ± 7	-4.82	-26.69	4 ± 2.2
<b>45f</b>		-6.21	-45.44	63 ± 2	-5.84	-25.71	36 ± 2

Введение в положение 6 ПХД тиогетероциклического фрагмента повышает показатель ингибирующей активности в отношении фактора Ха и XIa. Однако среди 8 исследуемых гибридных молекул данной серии (замещенных в положениях С<sup>6</sup> - тиогетероциклом и в С<sup>1</sup>- фармакофорным фрагментом роданнина), выявлено 2 перспективных соединения

**Таблица 36.** Ингибирующая активность соединений **46a-h** в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa.

Номер соединения	Структура	Активность фактора Ха в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %	Активность фактора XIa в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %
<b>46a</b>		86±0.2	54±0.4
<b>46b</b>		88±1	97±0.3
<b>46c</b>		90±0.7	67±0.4
<b>46d</b>		63±0.5	11±2
<b>46e</b>		87±0.9	75±0.1

<b>46f</b>		100±2	90±0.1
<b>46g</b>		84±1	90±0.1
<b>46h</b>		20±0.5	80±1

На основе полученных данных предполагаются дальнейшие исследования в рамках рационального молекулярного дизайна эффективных антикоагулянтов свертывания крови класса производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов.



### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### Основные физико-химические методы, использованные в работе

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных смесей осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254; элюенты – гексан, этилацетат, хлороформ, метанол и их смеси в различных соотношениях, проявление хроматограмм в УФ свете и парах иода.

Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с привлечением в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляции ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY) и двумерных спектров гетероядерной  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  корреляции ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборах Bruker DPX400 (400.4 МГц), Bruker DRX500 (500.13 МГц) и Agilent MR 400+ (400.4 МГц) в DMSO- $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$  с внутренним стандартом  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPT получали на приборе Bruker DRX-500 (125.76 МГц) и Agilent MR 400+ (400.4 МГц) в DMSO- $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$  с внутренним стандартом  $\text{Me}_4\text{Si}$ .

ИК-спектры для твердых образцов регистрировали на спектрометре «Bruker Vertex 70» с преобразованием Фурье, оснащенным аксессуаром Platinum ATR и алмазной призмой (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ , разрешение 2  $\text{cm}^{-1}$ , скан 16). Анализ методом ВЭЖХ–МС проведен на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 с масс-селективным детектором Agilent 6230 TOF. Условия разделения: подвижная фаза 0.1% муравьиная кислота в  $\text{MeCN}$  (элюент А) / 0.1% муравьиная кислота в воде (элюент В), градиент 0–100%: А, 3.5 мин, 50%; А, 1.5 мин, 50–100%; В, 3.5 мин, 50%; В, 1.5 мин, 50–0%; поток 0.4 мл/мин, колонка – Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм), термостат 28 °С, ионизация электрораспылением (капилляр – 3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30.

В работе использовались коммерчески доступные растворители и реактивы («Sigma-Aldrich», «Merck», «Acros Organics», ВЕКТОН). Очистку и абсолютиро-

вание растворителей осуществляли согласно известным литературным методикам [151].

Рентгеноструктурное исследование соединений **31a** и **32** проводили на дифрактометре Bruker APEX2 DUO с использованием MoK $\alpha$ -излучения (графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Структуры расшифрованы с использованием программы ShelXT [152] и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F2hkl в программе Olex2 [153]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически, и они уточнены в изотропном приближении по модели наездника. Полный набор рентгеноструктурных данных соединений **16a**, **31a** и **32** депонирован в Кембриджском банке структурных данных, депоненты № CCDC 2095522 и 2095521 соответственно [154].

**Рентгеноструктурное исследование соединения 16a** проводили при 296 К на дифрактометре Bruker D8 Quest (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Структура расшифрована с использованием программы ShelXT [152] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F<sup>2</sup><sub>hkl</sub> с помощью программы Olex2 [153] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом водорода ОН группы локализован в разностном Фурье-синтезе, положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически, и все они уточнены в изотропном приближении в модели наездника.

Отобранный кристалл соединения **16a**, размер составляет 0.44 × 0.32 × 0.25 мм<sup>3</sup>, сингония кристалла (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>, M 341.39) моноклинная, пространственная группа P21/c; параметры ячейки при 296 К  $a$  13.5793(5) Å,  $b$  10.8454(4) Å,  $c$  13.3263(5) Å;  $\alpha$  90,  $\beta$  117.187(2),  $\gamma$  90°,  $V$  1745.77(12) Å<sup>3</sup>,  $Z$  4;  $\rho_{\text{выч}}$  1.299 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.090 мм<sup>-1</sup>, F(000) 728.0; область сканирования по  $\theta$  5.048–55.988 °, область индекса отражений  $-17 \leq h \leq 17$ ,  $-13 \leq k \leq 14$ ,  $-17 \leq l \leq 17$ ; независимых отражений 4216 ( $R_{\text{int}}$  0.0550), GOOF 1.051; для отражений с  $I_{\text{hkl}} > 2\sigma(I)$   $R_1 = 0.0427$ ,  $wR_2 = 0.1052$ ; для всех отражений  $R_1 = 0.0706$ ,  $wR_2 = 0.1133$ ; остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0.169 и -0.199 е Å<sup>-3</sup>. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 2079213 [154].

Отобранный кристалл соединения **32**, размер составляет  $0.35 \times 0.2 \times 0.01$  мм<sup>3</sup>, сингония кристалла (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, M 385.06) триклинная, пространственная группа P-1; параметры ячейки при 120.15 K  $a$  7.7270(5) Å,  $b$  9.0169(6) Å,  $c$  10.4310(7) Å;  $\alpha$  85.7040(10),  $\beta$  84.7230(10),  $\gamma$  68.5200(10) °,  $V$  672.75(8) Å<sup>3</sup>,  $Z$  2;  $\rho_{\text{ввч}}$  1.901 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  6.021 мм<sup>-1</sup>,  $F(000)$  376.0; область сканирования по  $\theta$  3.926 to 55.998 °, область индекса отражений  $10 \leq h \leq 10$ ,  $-11 \leq k \leq 11$ ,  $-13 \leq l \leq 13$ ; независимых отражений 3263 ( $R_{\text{int}}$  0.0472), GOF 1.027; для отражений с  $I_{\text{hkl}} > 2\sigma(I)$   $R1 = 0.0377$ ,  $wR2 = 0.0903$ ; для всех отражений  $R1 = 0.0511$ ,  $wR2 = 0.0968$ ; остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 1.58 и -0.95e Å<sup>-3</sup>. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 2095521 [154].

**Исследование ингибиторной активности.** Реакцию по определению киназной активности проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA enzyme-linked immunosorbent assay) в полипропиленовых планшетах (Costar, 3363) в реакционном буфере (20 мМ HEPES, pH 7.5, 15 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2 мМ DTT, 0.2 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0.005%-ный Triton X-100) в течение 60 мин при 30°C и интенсивном перемешивании. Конечная концентрация компонентов реакции: 0.05 мкг·мл<sup>-1</sup> соответствующей киназы, 5 нМ биотинилированный субстрат Histon H3 (1-21) (Anaspec, 61702), 150 мкМ АТФ (Sigma, A6419), 10 мкМ анализируемое соединение, 5% -ный ДМСО. Ферментативную реакцию останавливали буфером, содержащим 20 мМ HEPES (Sigma, H4034), pH 7.5 и 150 мМ EDTA (Sigma, E5513).

Далее для детекции фосфорилированного субстрата реакционную смесь переносили в заранее подготовленные планшеты (Nunc, 468667), покрытые нейтравидином (1 нг на лунку; Pierce, 31000) и обработанные бычьим сывороточным альбумином (BSA) для блокирования мест неспецифического связывания. Инкубацию проводили в течение 1 ч при комнатной температуре. После трехкратной отмывки планшетов натрий-фосфатным буфером (PBS, pH 7.4) с Tween-20, последовательно проводили инкубацию с anti-phospho-Histon H3 антителами (0.3 нг·мкл<sup>-1</sup>; Millipore, 04-746), и со специфическими антителами, конъюгированными ферментом-меткой (пероксидаза) Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody (титр

1/5000; Cell Signaling, 7074). По завершении каждой стадии инкубации (60 мин при комнатной температуре ( $\sim 20^{\circ}\text{C}$ ) и постоянном перемешивании) планшеты трижды отмывали от несвязавшихся молекул антител раствором PBS с Tween-20 и добавляли по 100 мкл субстрата (3,3',5,5'-тетраметилбензидина дигидрохлорид (TMB) («Sigma», T8768), приготовленного по инструкции производителя.

Перед измерением оптической плотности проводили остановку реакции с помощью 0.5 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Оптическую плотность раствора определяли при  $\lambda=450$  нм с использованием планшетного спектрофотометра (TECAN Safire). Полученные данные обрабатывали и импортировали в программу HTSCalc.

**Исследование антикоагулянтной активности.** Для исследования ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa различными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ. В случае фактора Ха использовали специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA, 2HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), а для фактора XIa субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA•HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA). В лунки 96-луночного планшета вносили буфер, содержащий 140 mM NaCl, 20 mM HEPES, 0.1% ПЭГ (6000), pH=8.0, добавляли фактор Ха (конечная концентрация – 2.5 нМ) или XIa (конечная концентрация 0.8 нМ), субстрат S2765 (конечная концентрация – 200 мкМ) или S2366 (конечная концентрация – 200 мкМ) соответственно, а также ингибиторы в концентрации 30 мкМ, ДМСО не более 2%. С помощью микропланшетного ридера THERMOmax Microplate Reader (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California) была измерена кинетика образования *p*-нитроанилина (pNA) по поглощению конечным раствором света с длиной волны 405 нм. Начальная скорость расщепления субстрата была определена по начальному наклону кривой образования pNA. Скорость расщепления субстрата ферментом в присутствии ингибитора была нормирована на скорость расщепления в отсутствие ингибитора. Обработка результатов осуществлялась с

помощью программ GraphPad Prism (GraphPad, 2365 Northside Dr, San Diego, CA 92108, USA) и OriginPro 8 (OriginLab Corporation, One Roundhouse Plaza, Suite 303 Northampton, MA 01060 USA).

**8-R<sup>1</sup>,9-R<sup>2</sup>-1-4,4,6-Триметил-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (2a-g)** получали согласно описанной методике [32].

**8-R<sup>1</sup>,9-R<sup>2</sup>-1-Гидрокси-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (3a-d)** (*общая методика*). К раствору 2 ммоль соответствующего пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 в 10 мл метилового спирта добавляли 4 ммоль боргидрида натрия. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 минут. Затем реакционную массу выливали в стакан холодной воды, экстрагировали этилацетатом, декантировали и высушивали органическую фазу над сульфатом магния. Удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Выпавший продукт перекристаллизовывали из смеси гексан–этилацетат (4:1).

**8-R-1-Гидрокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксопропил)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (4a,b)** (*общая методика*). К смеси 2 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона (1) и 10 мл ацетона добавляли 1 мл диэтиламина и перемешивали при комнатной температуре в течение 2-4 ч (контроль ТСХ). После обесцвечивания раствора растворитель удаляли на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–этилацетат (4:1).

**8-R-1-Гидрокси-R-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (4c,d)** (*общая методика*). Смесь 2 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 и 4 ммоль соответствующего метилкетона 3 в 15 мл этанола с 1 мл диэтиламина перемешивали при нагревании в течение часа. После обесцвечивания раствора, растворитель удаляли на роторе, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

**(E)-8-R<sup>1</sup>-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (5a-j)** (*общая методика*). Смесь 6.0 ммоль пир-

роло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 10.0 ммоль метилкетона (ацетофенона, 4-СН<sub>3</sub>О-ацетофенона, 4-Br-ацетофенона, 2-ацетилтиофена или 2-ацетилпиридина) в 25 мл этанола с 1.5 мл Et<sub>3</sub>N или Et<sub>2</sub>NH кипятят в течение 10 минут и далее перемешивают при комнатной температуре в течение 2-4 ч часов. Контроль завершения реакции осуществляют с помощью ТСХ. По завершении реакции растворитель удаляют на роторном испарителе, к остатку добавляют 20 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл концентрированной соляной кислоты и нагревают при перемешивании в течение часа. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты.

**R<sup>2</sup>-4-(8-R<sup>1</sup>-4,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-ил)-2-метил-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилаты (12, 13а,b,d,e,g, h,i)** (*общая методика*). К раствору 1.5 ммоль соединения 5 в этиловом спирте добавляли 1.6 ммоль соответствующего ациклического енаминокетона и 1 мл триэтиламина в качестве основного катализатора. Реакционную массу кипятили до исчезновения исходного 1-фенацилиден-пирролохинолин-2-она 5 и обесцвечивания раствора. По окончании реакции, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Соединения 13с,f,j получали при кипячении в среде толуола в присутствии каталитического количества PTSA.

**1-(6,6-Диметил-4-оксо-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-3-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (14а-с)** (*общая методика*). К смеси 1.0 ммоль (Е)-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она 15 с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-еноном (1.1 ммоль) в толуоле добавляют 1-2 кристаллика PTSA и кипятят в течение 7-8 часов. Растворитель удаляют на роторном испарителе. Осадок, выпадающий после добавления дистиллированной воды, отфильтровывают и перекристаллизовывают из *i*-PrОН.

**Спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-оны (15а-е)** (*общая методика*). Смесь 1.5 ммоль 2-оксо-2-(гет)арилэтилиден-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она 5, 4.5 ммоль саркозина и 7.5 ммоль параформальдегида в 15

мл безводного толуола кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 1-1.5 часов. В ходе реакции раствор обесцветивался. По завершении реакции удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде, отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**1-Гидрокси- $R^1$ -4,4,6-триметил-1-(2-оксоциклоалкил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (16a-f)** (*общая методика*). Смесь 2 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **2** и 4 ммоль соответствующего циклического кетона в 15 мл этанола с 1 мл диэтиламина перемешивали при нагревании в течение часа. По окончании реакции (раствор обесцветивался) растворитель удаляли на роторе, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

**4,4,6,8-Тетраметил-1-(6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (17)**. К смеси 0,01 моль 1-гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксоциклогексил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она в AcOH добавляли 0,5 мл HCl и нагревали при 95 °C в течение часа. По окончании реакции (ТСХ) охлажденную смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

**8- $R^1$ -4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (18a-d)** (*общая методика*). К 0,01 моль  $R^1$ -4,4,6-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона прибавляли 10 мл гидразингидрата (25% избыток) и кипятили при 115°C в течении 2-4-часов. По завершении реакции, реакцию массу охлаждали и избыточное количество гидразингидрата концентрировали при пониженном давлении. После чего, к реакционной массе добавляли холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (4:1).

**8- $R^1$ -1-( $R^2$ , $R^3$ -илиден)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (19a-h)** (*общая методика*). К раствору 1.6 ммоль 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она в этилового спирте добавляли и 1.6 ммоль альдегида или кетона, каталитиче-

ское количество пиперидина и кипятили в течение 2-5 часов. По окончании реакции, реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали. Полученные продукты перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

**1-(((Гет)ариламино)метилен)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (20а-f)** (общая методика). Смесь 2.2 ммоль пирролохинолин-2-она и 2.2 ммоль ДМА ДМФ в 10 мл *o*-ксилола кипятили с обратным холодильником в течение часа. Затем в реакционную массу добавляли 2.2 моль соответствующего амина, 1-2 капли уксусной кислоты и кипятили дальше. По окончании реакции, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовали из петролейного эфира с добавлением изопропилового спирта.

**(Z)-2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразино -1-карботиамиды (21а-b)** получали по методике описанной в работе [38].

**8-R<sup>1</sup>-2-(2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)тиазол-4-он (22а,b)** и **8-R<sup>1</sup>-4,4,6-триметил-1-(2-(4-(4-R<sup>2</sup>-фенил)тиазол-2-ил)гидразинилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (23а-е)**. К смеси 1 ммоль тиосемикарбазона **21а-b** в 10 мл диметилформамида добавляли 1 ммоль этилового эфира бромуксусной кислоты (для синтеза **22**) или замещенного 2-бромацетофенона (для синтеза **23а-е**) и перемешивали при 60°C в течение часа. Выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовали из изопропилового спирта.

**8-R-N-метил-2-оксо-2-(2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-ил)ацетамиды (24а-b)**. К смеси ПХД (2.1 ммоль) в 5 мл этилового спирта добавляли 40% раствор метиламина (5 мл), нагревали при 60 ° С в течение 10 мин. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (4: 1) с получением чистого продукта.



**2-Оксо-2- (2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-ил) ацетамиды (25а-с, 26,27) (общая методика).** Пятикратный избыток амина пиперидина, морфолина или N-метилпиперазина добавляли к раствору ПХД (2,1 ммоль) в 5 мл этилового спирта и перемешивали при комнатной температуре в течение 4-10 часов. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (4: 1) с образованием желтого твердого вещества.

**6-(Бромметил)-4,4-диметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион (30).** К раствору 3.2 ммоль 4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона **2a** в 20 мл абс.  $CCl_4$  добавляли 3.5 ммоль N-бромсукцинимиды и каталитическое количество бензоилпероксида. Реакционную смесь кипятили в течение 10 часов, концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент- хлороформ/этилацетат 10:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

**8-R<sup>1</sup>,9-R<sup>2</sup>-5-Бром-4,4-диметил-6-метилен-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы (31a-f) (общая методика).** К раствору 10 ммоль 4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона **2a-g** в 30 мл ДМФА порциями, при постоянном перемешивании и охлаждении, добавляли 11 ммоль N-бромсукцинимиды. Реакционную массу выдерживали в течение получаса при комнатной температуре. Затем смесь выливали при перемешивании в 200 мл воды, выпавший осадок фильтровали, сушили и кристаллизовали из изопропилового спирта.

**(Z)-5-Бром-6-(бромметил)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион 32.**

а) К раствору 10 ммоль 4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона **2a** в 30 мл ДМФА порциями, при постоянном перемешивании и охлаждении, добавляли 2 ммоль N-бромсукцинимиды. Реакционную массу выдерживали в течение получаса при комнатной температуре. Затем смесь выливали при перемешивании в 200 мл во-

ды, выпавший осадок фильтровали, сушили и кристаллизовали из изопропилового спирта.

б) К раствору 10 ммоль соединения **30** или **31a** в 30 мл ДМФА порциями, при постоянном перемешивании и охлаждении, добавляли 2 ммоль *N*-бромсукцинимид. Реакционную массу выдерживали в течение получаса при комнатной температуре. Затем смесь выливали при перемешивании в 200 мл воды, выпавший осадок фильтровали, сушили и кристаллизовали из изопропилового спирта.

**6-((R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>)амино)метил)-8-R<sup>1</sup>-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (35a-z) (общая методика).** Смесь 1.6 ммоль 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **30** или 1.6 ммоль 5-бромпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31a-f**, 1.8 ммоль соответствующего амина (замещенного пиперазина, пиперидина и его производных или морфолина), 1.2 ммоль поташа нагревали при 80°C при перемешивании в 20 мл абсолютного ацетонитрила. По окончании реакции реакцию массу выливали в 100 мл воды, продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой высушивали безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле L (100 – 250 мкм). Элюент – хлороформ/ хлороформ: этилацетат (10:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

**6-(Гидроксиметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион (36).** 0.2 г 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **6** растворяли в 8 мл ацетонитрила, и добавляли к полученному раствору 3 мл воды. Реакционную массу перемешивали при нагревании в течение 10 часов. По окончании реакции смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси петролейного эфира - этилацетата.

**4,4-диметил-6-(4-R<sup>1</sup>-феноксиметил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (37a,b), 2-((4,4-диметил-1,2-диоксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-**

*ij*]хинолин-6-ил)метокси)бензальдегид **38** и 4,4-диметил-6-(((4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-7-ил)окси)метил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **39a,b** (*общая методика*). Смесь 1.6 ммоль 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **30** или 1.6 ммоль 5-бром-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31a-f**, 1.8 ммоль фенола, 4-ОСН<sub>3</sub>-фенола, салицилового альдегида или 7-гидрокси-4-метилкумарина и 1-2 ммоль поташа перемешивали при 65°C в 20 мл абсолютного ацетонитрила. По окончании реакции реакцию массу выливали в 100 мл воды, продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой высушивали безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле L (100 – 250 мкм). Элюент – хлороформ/ хлороформ: этилацетат (10:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

**(4,4-Диметил-1,2-диоксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-ил)метил ацетат (40)**. 1.6 ммоль 6-бромметилПХД **30** кипятили в уксусной кислоте с 3х-кратным избытком ацетата натрия. По окончании реакции реакцию массу выливали в 100 мл воды, продукт экстрагировали Органический слой высушивали безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле L (100 – 250 мкм). Элюент – хлороформ/ хлороформ: этилацетат (10:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

**6-(((Гет)тио)метил)-8-R<sup>1</sup>-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы 41a-o** (*общая методика*). Смесь 1.6 ммоль 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **30** или 5-бром-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31**, 1.6 ммоль соответствующего гетероциклического тиола, 1.6 ммоль поташа перемешивали при комнатной температуре в 20 мл абсолютного ацетонитрила. По окончании реакции реакцию массу выливали в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из изопропилового

спирта. При необходимости продукт очищали колоночной хроматографией (хлороформ/ хлороформ: этилацетат (10:1)).

**R<sup>1</sup>-4,4-диметил-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1-(R<sup>2</sup>-Аг-имино)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны (42a-f) и 2-(4,4-диметил-6-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-2-оксо-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2H)-илиден)гидразин-1-карбоксимиды (43a-c).** К раствору 0,01 моль исходного 6-гетарилзамещенного пирролохинолиндиона **35** или **41** в 10 мл метилового спирта добавляли 0,011 моль соответствующего ариламина или аминогуанидина гидрохлорида и кипятили до исчезновения исходных соединений. По окончании реакции смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этилового спирта.

**8-R<sup>1</sup>-4,4-диметил-6-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-3'-фенил-2H,4H-спиро[пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2'-тизолидин]-2,4'-дионы (44a-c).** Смесь 0,01 моль 6-гетарилзамещенного имида **42d,f** и 0,01 моль тиогликолевой кислоты в 15 мл толуола добавляли 1-2 кристалла *PTSA* и кипятили до обесцвечивания раствора. По окончании реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из этилового спирта.

**(Z)-5-(8-R<sup>1</sup>-4,4-Диметил-2-оксо-6-((4-R<sup>2</sup>-пиперазин-1-ил)метил)-2,4-дигидро-1H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)- 2-тиоксотиазолидин-4-оны (45a-f) и (Z)-5-(6-(((гет)тио)метил)-8-R<sup>1</sup>-4,4-диметил-2-оксо-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2H)-илиден)-2-тиоксотиазолидин-4-оны (46a-g)** (*общая методика*). Смесь соответствующего пирролохинолиндиона **35** или **41** (1,5 ммоль) и роданина (1,5 ммоль) в AcOH (15 мл) в присутствии 1-2 экв. прокаленного AcONa кипятили с обратным холодильником в течение 1-3 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным раствором воды, высушивали и перекристаллизовывали из метанола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы являются удобными блок-синтонами в синтезе новых гетероциклических гибридных ансамблей с широким спектром потенциальной физиологической активности.

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

1. Установлено, что реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*-нуклеофилами идут селективно по  $\beta$ -карбонильной группе с образованием 1-гидрокси пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов и не затрагивают ни амидный карбонил, ни кратную связь в положении C<sup>5</sup>-C<sup>6</sup> дигидрохинолинового фрагмента.
2. Показано, что взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *C*-нуклеофильными реагентами – метил(гет(арил))кетонами и циклическими кетонами, открывает широкие возможности для синтеза новых линейно связанных и спирогетероциклических соединений. Взаимодействием фенилэтилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с ациклическими и циклическими енаминокетонами, получены ранее не описанные 1-пирролил-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны, которые в зависимости от природы растворителя представляют собой смеси ротамеров и/или таутомеров.
3. Доказано, что оксоэтилиденпирролохинолиноны участвуют в реакциях 1,3-диполярного присоединения с азометин-илидом с образованием спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-онов.
4. Установлено, что бромирование 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в системе NBS/ДМФА идет селективно с образованием 5-бром-6-метилен-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, предложен вероятный механизм реакции.

5. Обнаружен факт ретро-аллильной перегруппировки с участием 5-бромпроизводных пирролохинолиндионов в реакциях алкилирования ряда N, S, O-нуклеофилов. Предложен маршрут реакции. На основе данных превращений синтезирована широкая линейка производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, предназначенных для биологических исследований.

6. Показана ингибирующая активность в отношении протеинкиназ и факторов свертывания крови  $X_a$  и  $X_{Ia}$  для ряда соединений – производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с поиском новых сфер применения синтезированных соединений, в том числе в качестве биологически активных соединений, а также с получением новых производных по разработанным методикам с целью увеличения биологического действия.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Miles T. J. Novel tricyclics (e.g., GSK945237) as potent inhibitors of bacterial type IIA topoisomerases / T. J. Miles [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26, № 10. – P. 2464 – 2469.
2. Schrader K. K. Ungeremine and its hemisynthesized analogues as bactericides against *flavobacterium columnare* / K. K. Schrader [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1179 – 1183.
3. 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 // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1995. – Vol. 43, № 10. – P. 1678 – 1682.
4. Ishikawa H. Studies on antibacterial agents. II. Synthesis and antibacterial activities of substituted 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acids / H. Ishikawa [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1990. – Vol. 38, № 9. – P. 2459 – 2462.
5. Al-Said N. H. Cyclization of free radicals at the C-7 position of ethyl indole-2-carboxylate derivatives: an entry to a new class of Duocarmycin Analogues / N. H. Al-Said, K. Q. Shawakfeh, W. N. Abdullah // *Molecules*. – 2005. – Vol. 10, № 12. – P. 1446 – 1457.
6. Ukrainets I. V. 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 [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2018. – Vol. 86, № 3. – P. 31.
7. Ishichi Y. 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 [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 13, № 6. – P. 1901 – 1911.

8. 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 // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 460 – 470.

9. Tsotinis A. Design, synthesis and melatonergic activity of new unsubstituted and  $\beta,\beta'$ -difunctionalised 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-alkanamides / A. Tsotinis [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 1004 – 1013.

10. Matesic L. 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 [et al.] // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68, № 34. – P. 6810 – 6819.

11. Layek M. Transition metal mediated construction of pyrrole ring on 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one: synthesis and pharmacological evaluation of novel tricyclic heteroarenes / M. Layek [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 1004 – 1007.

12. Paris D. Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacological evaluation of pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline derivatives: potent histamine and platelet activating factor antagonism and 5-lipoxygenase inhibitory properties. Potential therapeutic application in asthma / D. Paris [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 1995. – Vol. 38, № 4. – P. 669-685.

13. Isaac M. Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline derivatives, a 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonist with selectivity over the 5-HT<sub>2a</sub> receptor: potential therapeutic applications for epilepsy and obesity / M. Isaac [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2000. – Vol. 10, № 9. – P. 919 – 921.

14. Yang K. Chiral Brønsted Acid from Chiral Phosphoric Acid Boron Complex and Water: Asymmetric Reduction of Indoles / K. Yang [et al.] // *Angewandte Chemie*. – 2020. – Vol. 132, № 8. – P. 3320 – 3325.

15. El-Harairy A. A Sulfone-Containing Imidazolium-Based Brønsted Acid Ionic Liquid Catalyst Enables Replacing Dipolar Aprotic Solvents with Butyl Acetate / A. El-



Harairy [et al.] // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2019. – Vol. 361, № 14. – P. 3342 – 3350.

16. Cao Y. Reaction of chloroauric acid with histidine in microdroplets yields a catalytic Au-(His)<sub>2</sub> complex / Y. Cao [et al.] // *Chemical Science*. – 2020. – Vol. 11, № 9. – P. 2558 – 2565.

17. Yang Y. Re-Catalyzed Annulations of Weakly Coordinating N-Carbamoyl Indoles/Indolines with Alkynes via C–H/C–N Bond Cleavage / Y. Yang, C. Wang // *Chemistry - A European Journal*. – 2019. – Vol. 25, № 35. – P. 8245 – 8248.

18. Yang X.-F. Expedient synthesis of pyrroloquinolinones by Rh-catalyzed annulation of N-carbamoyl indolines with alkynes through a directed C-H functionalization/C-N cleavage sequence / X.-F. Yang, X.-H. Hu, T.-P. Loh // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 1481 – 1484.

19. Nitti A. Conjugated Thiophene-Fused Isatin Dyes through Intramolecular Direct Arylation / A. Nitti [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 81, № 22. – P. 11035 – 11042.

20. Ding S.-L. Schmidt Reaction of  $\omega$ -Azido Valeryl Chlorides Followed by Intermolecular Trapping of the Rearrangement Ions: Synthesis of Assoanine and Related Pyrrolophenanthridine Alkaloids / S.-L. Ding [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84, № 4. – P. 2012 – 2021.

21. Cong W. Facile construction of pyrrolophenanthridone skeleton via a one-pot intramolecular Heck reaction and oxidation / W. Cong [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70, № 2. – P. 312 – 317.

22. Mphahlele M. J. Vilsmeier-Haack reaction of 7-acetyl-2-arylindoles: a convenient method for the synthesis of 6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,5-dicarbaldehydes / M. J. Mphahlele, M. M. Mmonwa // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – Vol. 17, № 8. – P. 2204 – 2211.

23. Ou W. Photocatalytic Cascade Radical Cyclization Approach to Bioactive Indoline-Alkaloids over Donor-Acceptor Type Conjugated Microporous Polymer / W. Ou [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. 5178 – 5183.

24. Носова, Э. В. Биологически активные вещества гетероциклической природы : учеб. Пособие / Э. В. Носова. - Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2019. — 144 с.

25. 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, № 44. – P. 9889-9900.

26. Moon H.R. An Expedient Synthesis of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones via Intramolecular Friedel–Crafts Cyclization Protocol / H.R. Moon // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2015. – Vol. 36, № 11. – P. 2773–2776.

27. Медведева С.М. Новые гетероциклические системы на основе замещённых 3,4-дигидро-1H-спиро[хинолин-2,1'-циклоалканов] / С.М. Медведева [и др.] // *Химия Гетероциклических Соединений*. – 2014. - № 9. – С. 1388-1399.

28. Jr H. R.. Munson. Patent US4198414A (1980). Avail. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/025345603/publication/US4198414A?q=pn%3DUS4198414A>

29. Matestic L. Development of Isatin-based compounds for use in targeted anti-Cancer therapy: Thesis / L. Matestic // *University of Wollongong Thesis Collections* – 2011. - P. 72-92.

30. Li W. From Anilines to Isatins: Oxidative Palladium-Catalyzed Double Carbonylation of CH Bonds / W. Li [et al]. // *Angewandte Chemie*. – 2015. – Vol. 127, № 6. – P. 1913-1916.

31. Liu T. Copper-Catalyzed Selective Oxidative Acylation of Secondary Anilines with Ethyl Glyoxalate: Domino Synthesis of Indoline-2,3-diones / T. Liu [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – Vol. 355, № 6. – P. 1169-1176.

32. Лещева Е.В. Синтез 4,4,6-триметил-8-R-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов / Е.В. Лещева, С.М. Медведева, Х.С. Шихалиев // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2014. –№ 2. – P.15-20.

33. Kojima E., Saito K. Therapeutic agents of metabolic bone disease. Patent US5124325A (1992). Avail. URL:

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/015487012/publication/US5124325A?q=US5124325A>

34. Irikura T. Spiro-linked pyrrolidine-2,5-diones and process for their preparation : pat. 0147805B1 EU / T. Irikura. – 1990.

35. Sulimov V.S. Application of Molecular Modeling to Development of New Factor Xa Inhibitors / V.S. Sulimov [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-15.

36. Медведева С. М., Шихалиев Х. С. Эффективные пути синтеза пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона и продуктов его окислительных трансформаций / С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев // Бутлеровские сообщения. – 2015. – Т. 42, № 4. – С. 86-90.

37. Shamsi M. Synthesis of acridan-fused quinoxalines / M. Shamsi [et al.] // Arkivoc. – 2011. – Vol. 9. – P. 252-260.

38. Лещева Е.В. Новые функциональные производные 4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов / Е.В. Лещева [и др.] // Химия и Химическая технология. – 2003. – Т. 46, № 5. – С. 105-108.

39. Ji H. Active  $sp^3$  C–H Bond Oxidation Initiated  $sp^3$ – $sp^2$  Consecutive C–H Functionalization of N-Arylglycine Amides: Construction of Isatins / H. Ji [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 82, № 18. – P. 9859-9865.

40. Schilling W. Visible-Light-Mediated Dearomatisation of Indoles and Pyrroles to Pharmaceuticals and Pesticides / W. Schilling [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 390-395.

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

42. Лещева Е.В. Новые конденсированные гетероциклические системы на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов: дис. ... канд. хим. наук / Е.В. Лещева; Воронеж. гос. ун-т – Воронеж, 2004. – 194 с.

43. Medvedeva S. M. Novel heterocyclic systems based on 8-R-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-[1,2]dithiolo[3,4-c]quinoline-1-thiones / S. M. Medvedeva [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2006. – Vol. 42, № 4. – P. 534-539.

44. Medvedeva S. M. The synthesis of 6-R-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline- and 6-R-4-R'-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-8-carboxylic acids – the structural analogues of helquinoline / S. M. Medvedeva, M. E. Plaksina, Kh. S. Shikhaliev // *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. – 2015. – Т. 13, № 3 (51). – С. 21-25.

45. Медведева С.М. Эффективный синтез замещенных 8-(пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,2-дигидрохинолинов / С.М. Медведева и др. // *Химия Гетероциклических Соединений*. – 2018. – Т. 54, №8. – С. 784-788.

46. Baradarani M. M. Spiro [4H-pyran-3, 3'-oxindoles] Derived from 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline—Part 2 / M. M. Baradarani [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2017. – Vol. 54, № 2. – P. 944-951.

47. Baradarani M. M. Spiro[pyrido[3,2,1-ij]pyrimido[4,5-b]quinoline-7,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines] and Spiro [pyrimido[4,5-b]quinoline-5,1'-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolines] Derived from 5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione / M. M. Baradarani [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55, № 1. – P. 91-96.

48. Medvedeva S. M. 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 [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – Vol. 51, № 11. – P. 975-979.

49. Mazaheri F. Spiro[3H-pyrazole-3,3'-oxindoles] Derived from 1,2,3,4-tetrahydroquinolin / F. Mazaheri [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2017. – Vol. 54, № 1. – P. 147-150.

50. Saatluo B. E. Hexahydrospiro-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4,1'-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolines Derived from 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione / B. E. Saatluo, M. M. Baradarani, J. A. Joule // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55, № 5. – P. 1176-1182

51. Zafari P. Three-component synthesis of novel spiro[4H-pyran-3,3'-oxindoles] using 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione / P. Zafari [et al.] // *Arkivoc*. – 2021. – № Part II. – P. 9-16.

52. Saatluo B. E. Spiro[4H-2,3-dihydropyran-3,3'-oxindoles] derived from 1,2,3,4-tetrahydroquinoline / B. E. Saatluo [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2018. – Vol. 55, № 1. – P. 226-239.

53. Fazlelahi H. Z. Synthesis of novel spiro-fused pyrazolo[4',3':5,6]pyrido [2,3-d]pyrimidines / H. Z. Fazlelahi [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – Vol. 57, № 10. – P. 3673-3684.

54. Medvedeva S. M. Efficient methods for the synthesis of spiroheterocyclic systems based on 4,4,6-trimethyl-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones / S.M. Medvedeva, A.L. Sabynin, Kh.S. Shikhaliev // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2014. – Vol. 63, № 12 – P. 2693-2701.

55. Alipour M. Spiro[4H-pyran-3,3'-oxindoles] Derived from 9,10-dihydroacridine / M. Alipour, M. M. Baradarani, J. A Joule // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2017. – Vol. 54, № 4. – P. 2223-2227.

56. Baradarani M. M. Synthesis of Hexahydrospiro[pyrazolo[3,4-b]quinoline-4,1'-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-2',5(1H,4'H)-diones] from 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione Using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Cu(OH)<sub>x</sub> as a Nanocatalyst / M. M. Baradarani [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2019. – Vol. 56, № 7. – P. 1999-2007.

57. Walker E. R. H. The functional group selectivity of complex hydride reducing agents / E. R. H. Walker // Chemical Society Reviews. – 1976. – Vol. 5. – P. 23-50.

58. Lee H.S. Synthesis of Tetracyclic Oxindoles from Isatin Containing Baylis-Hillman Adducts via Pd-Catalyzed Aryl-Aryl Coupling and Reduction with NaBH<sub>4</sub> / H.S. Lee [et al.] // Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 1761-1764.

59. Peddibhotla S. 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an Emerging New Scaffold for Drug Discovery with Potential Anti-Cancer and other Biological Activities / S. Peddibhotla // Current Bioactive Compounds. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 20-38.

60. Yasuda D. Antioxidant activities of 5-hydroxyoxindole and its 3-hydroxy-3-phenacyl derivatives: The suppression of lipid peroxidation and intracellular oxidative stress / D. Yasuda [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21, № 24. – P. 7709-7714.

61. Céspedes C. L. Antioxidant activity of an unusual 3-hydroxyindole derivative isolated from fruits of *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz / C. L. Céspedes [et al.] // *Zeitschrift für Naturforschung*. – 2009. – Vol. 64, № 9-10. – P. 759-762.

62. Prathima P. S. “On water” expedient synthesis of 3-indolyl-3-hydroxy oxindole derivatives and their anticancer activity in vitro / P. S. Prathima [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 84. – P. 155-159.

63. Coddling P. W. Cyheptamide and 3-hydroxy-3-phenacyloxindole structural similarity to diphenylhydantoin as the basis for anticonvulsant activity / P. W. Coddling, T. A. Lee, J. F. Richardson // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1984. – Vol. 27, № 5. – P. 649-654.

64. Kawasaki T. Synthesis of 3-hydroxyindolin-2-one alkaloids, (±)-donaxaridine and (±)-convolutamydines A and E, through enolization–Claisen rearrangement of 2-allyloxyindolin-3-ones / T. Kawasaki [et al.] // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60, № 15. – P. 3493-3503.

65. Tripathi R. K. P. Discovery of 3-hydroxy-3-phenacyloxindole analogues of isatin as potential monoamine oxidase inhibitors / R. K. P. Tripathi, S. Krishnamurthy, S. R. Ayyannan // *ChemMedChem*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 119-132.

66. Edeson S. J. Studies on the stereochemical assignment of 3-acylidene 2-oxindoles / S. J. Edeson [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – Vol. 12, № 20. – P. 3201-3210.

67. Hunjan M. K. Recent advances in functionalization of pyrroles and their translational potential / M. K. Hunjan [et al.] // *The Chemical Record*. – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 715-780.

68. Baran P. S. Direct coupling of pyrroles with carbonyl compounds: short enantioselective synthesis of (S)-ketorolac / P. S. Baran, J. M. Richter, D. W. Lin // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – Vol. 44, № 4. – P. 609-612.

69. Santiago C. Selective PdII-Catalyzed Acylation of Pyrrole with Aldehydes. Application to the Synthesis of Celastramycin Analogues and Tolmetin / C. Santiago [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020, № 28. – P. 4284-4295.

70. Novozhilov Y. V. An improved kilogram-scale preparation of atorvastatin calcium / Y. V. Novozhilov [et al.] // *Chemistry Central Journal*. – 2015. – Vol. 9 (1), № 7. – P. 1-4.

71. Bhardwaj V. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal heteroaromatics / V. Bhardwaj // *Rsc Advances*. – 2015. – Vol. 5, № 20. – P. 15233-15266.

72. Bandyopadhyay D. Ultrasound-assisted bismuth nitrate-induced green synthesis of novel pyrrole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents / D. Bandyopadhyay // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 50. – P. 209-215.

73. Rad-Moghadam K. Synthesis of novel oxindolylpyrrolo[2,3-d]pyrimidines via a three-component sequential tandem reaction / K. Rad-Moghadam, S. C. Azimi // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68, № 47. – P. 9706-9712.

74. Rehn S. The reaction between 3-aminocrotonates and oxindole-3-ylidene derivatives: synthesis of highly substituted pyrroles / S. Rehn, J. Bergman // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61, № 12. – P. 3115-3123.

75. Dai L. Brønsted Acid Catalyzed Selective Cyclization Reaction: An Efficient and Facile Synthesis of Polysubstituted Imidazole and Pyrrole Derivatives / Dai L. [et al.] // *Synthesis*. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 637-646.

76. Selvendran S. Lewis acid-promoted synthesis of highly substituted pyrrole-fused benzoxazinones and quinoxalinones / S. Selvendran, S. Rajendran // *Synthetic Communications*. – 2021. – Vol. 51, № 3. – P. 437-445.

77. Velikorodov A. V. Synthesis of 3-Pyrrol-3'-yloxindoles with a Carbamate Function / A. V. Velikorodov, A. K. Kuanchaliev, V. A. Ionova // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 47, № 11. – P. 1715-1717.

78. Yang P. H. Synthesis of 1, 3, 1', 5', 6', 7'-hexahydro-3, 3'-biindolyl-2, 4'-dione derivatives by cyclization of 3-alkylideneoxindoles with enaminone / P. H. Yang // *Research on Chemical Intermediates*. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 425-430.

79. Han Y. Efficient synthesis of pentasubstituted pyrroles via one-pot reactions of arylamines, acetylenedicarboxylates, and 3-phenacylideneoxindoles / Y. Han [et al.] // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68, № 39. – P. 8256-8260.

80. Vivekanand T. Highly efficient regioselective synthesis of pyrroles via a tandem enamine formation–Michael addition–cyclization sequence under catalyst- and solvent-free conditions / T. Vivekanand [et al.] // *Green Chemistry*. – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 3415-3423.

81. Zhu D. One-pot synthesis of 6,11-dihydro-5H-indolizino[8,7-b]indoles via sequential formation of  $\beta$ -enamino ester, Michael addition and Pictet–Spengler reactions / D. Zhu, J. Sun, C. Yan // *RSC Advances*. – 2014. – Vol. 4, № 108. – P. 62817–62826.

82. Yaragorla S. Highly Regioselective Synthesis of Oxindolyl-Pyrroles and Quinolines via a One-Pot, Sequential Meyer–Schuster Rearrangement, Anti-Michael Addition/ $C(sp^3)$ –H Functionalization, and Azacyclization / S. Yaragorla [et al.] // *ACS omega*. – 2018. – Vol. 3, № 3. – P. 2934-2946.

83. Li M. Y. New formal (3+ 3) cycloaddition of enamines for forming tetracyclic indolo [2, 3-b] quinolines under microwave irradiation / M. Y. Li [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70, № 4. – P. 1004-1010.

84. Shanthi G.  $InCl_3$ -catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3'-yloxindoles / G. Shanthi, P. T. Perumal // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – Vol. 50, № 27. – P. 3959-3962.

85. 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, № 18. – P. 3057-3064.

86. Nazeri M. T. Highly Efficient Chemoselective Synthesis of Pyrrolo [2, 3-c] pyrazole Bearing Oxindole via Sequential Condensation–Michael Addition–Intramolecular Cyclization Reactions / M. T. Nazeri [et al.] // *Synlett*. – 2020. – Vol. 31, № 10. – P. 965-971.

87. Oki M. Isolation of rotational isomers and developments derived therefrom / M. Oki // *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. – 2010. – Vol. 86, № 9. – P. 867-883.



88. Miftyakhova A. R. Synthesis and spectroscopic properties of rotamers in the series of 2-(fluoroaryl)-4-substituted pyrroles / A. R. Miftyakhova [et al.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2021. – Vol. 249. – P. 109863.

89. Hudson A. R. Azetidine-based selective glycine transporter-1 (GlyT1) inhibitors with memory enhancing properties / A. R. Hudson [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – Vol. 30, № 14. – P. 127214.

90. Pandey G. Construction of enantiopure pyrrolidine ring system via asymmetric [3+2]-cycloaddition of azomethine ylides / G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre // *Chemical reviews*. – 2006. – Vol. 106, № 11. – P. 4484-4517.

91. Tsuge O. Simple generation of nonstabilized azomethine ylides through decarboxylative condensation of  $\alpha$ -amino acids with carbonyl compounds via 5-oxazolidinone intermediates / O. Tsuge [et al.] // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1987. – Vol. 60, № 11. – P. 4079-4089.

92. Швец А. А. Диастереоселективный синтез бис-спиросопряженных оксидолов путём [3+2]-диполярного циклоприсоединения / А. А. Швец, С. В. Курбатов // *Химия гетероциклических соединений*. – 2009. – № 7. – С. 1087-1088.

93. Huang Y. Facile one-pot synthesis of spirooxindole-pyrrolidine derivatives and their antimicrobial and acetylcholinesterase inhibitory activities / Y. Huang [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – Vol. 42, № 19. – P. 16211-16216.

94. Zhao H. Organocatalytic Stereoselective Synthesis of 3-Alkyl-3-hydroxy-2-oxindoles Catalyzed by Novel Water-compatible Axially Unfixed Biaryl-based Bifunctional Organocatalysts / H. Zhao [et al.] // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2014. – Vol. 32, № 5 – P. 417-428.

95. Kimura J. Simple primary amino amide organocatalyst for enantioselective aldol reactions of isatins with ketones / J. Kimura [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 2016, № 22 – P. 3748-3756.

96. Ogasawara A. 2-Azanorbornane-based amine organocatalyst for enantioselective aldol reaction of isatins with ketones / A. Ogasawara [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2016. – Vol. 27, № 20-21 – P. 1062-1068.

97. Joshi K. C. Studies in spiroheterocycles. Part XVI. Synthesis of new fluorine-containing spiro-3-indoline derivatives / K. C. Joshi, A. Dandia, S. Sanan // *Journal of fluorine chemistry*. – 1989. – Vol. 44, № 1. – P. 59-72.

98. Dandia A. Elegant synthesis of some novel spiro[benzothiazepine-indole] derivatives / A. Dandia, V. Kaur, P. Singh // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1992. – Vol. 69, № 3-4. – P. 277-281.

99. Pajouhesh H. Potential anticonvulsants VI: Condensation of isatins with cyclohexanone and other cyclic ketones / H. Pajouhesh, R. Parson, F. D. Popp // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 1983. – Vol. 72, № 3. – P. 318-321.

100. Popp F. D. Synthesis of potential anticonvulsants: condensation of isatins with acetone and related ketones / F. D. Popp, R. Parson, B. E. Donigan // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 1980. – Vol. 69, № 10. – P. 1235-1237.

101. Singh G. Chalcone scaffolds as photofunctional hybrid material of indolin-2-one-functionalized siloxy framework for optical sensing of  $\text{Cu}^{2+}$  / G. Singh [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – Vol. 42, № 20. – P. 16902-16910.

102. Lozinskaya N. A. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2-oxindole derivatives as new glycogen synthase kinase  $3\beta$  inhibitors / N. A. Lozinskaya [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 27, № 9. – P. 1804-1817.

103. Zhang C. Synthesis of novel 3-(benzothiazol-2-ylmethylene) indolin-2-ones / C. Zhang [et al.] // *Journal of Chemical Research*. – 2017. – Vol. 41, № 9. – P. 537-540.

104. Crestini C. A New Efficient and Mild Synthesis of 2-Sxindoles by One-Pot Wolff-Kishner Like Reduction of Isatin Derivatives / C. Crestini, R. Saladino // *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*. – 1994. – Vol. 24, № 20. – P.2835-2841

105. Jeankumar V. U. Discovery and structure optimization of a series of isatin derivatives as mycobacterium tuberculosis chorismate mutase inhibitors / V. U. Jeankumar [et al.] // *Chemical biology & drug design*. – 2014. – Vol. 83, № 4. – P. 498-506.

106. Sun L. Synthesis and Biological Evaluations of 3-Substituted Indolin-2-ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Par-

ticular Receptor Tyrosine Kinases / L. Sun [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 41, № 14. – P. 2588-2603

107. Sharma P. D. New (E)-1-alkyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methylene)indolin-2-ones: Synthesis, in vitro cytotoxicity evaluation and apoptosis inducing studies / P. Sharma [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 122. – P. 584-600.

108. Spencer J. Seven 3-methylidene-1H-indol-2 (3H)-ones related to the multiple-receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib / J. Spencer [et al.] // Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. – 2010. – Vol. 66, № 2. – P. o71-o78.

109. Газиева Г.А. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений / Г.А. Газиева, А.Н. Кравченко // Успехи химии. – 2012. – Т.81, № 6. – С.494-523.

110. Данилкина Н. А. Конденсация тиоамидов с производными ацетиленкарбоновых кислот / Н. А. Данилкина, Л. Е. Михайлов, Б. А. Ивин // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42, № 6. – С. 807-839.

111 Mustafa S. M. Synthesis of 1, 2, 4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives / S. M. Mustafa [et al.] // Mini-Reviews in Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 1, № 4. – P. 375-385.

112.. Cascioferro S. Thiazoles, their benzofused systems, and thiazolidinone derivatives: versatile and promising tools to combat antibiotic resistance / S. Cascioferro [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2020. – Vol. 63, № 15. – P. 7923-7956.

113. Eldehna W. M. Synthesis and biological evaluation of certain hydrazonoindolin-2-one derivatives as new potent anti-proliferative agents / W. M. Eldehna [et al.] // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 867-878.

114. Guggilapu S. D. Synthesis of C5-tethered indolyl-3-glyoxylamide derivatives as tubulin polymerization inhibitors / S. D. Guggilapu [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 128. – P. 1-12.

115. James D. A. Indole- and indolizine-glyoxylamides displaying cytotoxicity against multidrug resistant cancer cell lines / D. A. James [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2008. – Vol.18, № 6. – P. 1784-1787.

116. Sharma V. Indolizine: a biologically active moiety/ V. Sharma, V. Kumar // *Medicinal Chemistry Research*. – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 3593-3606

117. Jagadeesh N. M. Synthesis and docking study of 3-(N-alkyl/aryl piperidyl) indoles with serotonin – 5HT, H1 and CCR2 antagonist / N. M. Jagadeesh [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 6. – P. 921-926.

118. Siddalingamurthy E. Synthesis and docking study of 3-(N-Alkyl/Aryl piperidyl) indoles with serotonin-5HT, H1 and CCR2 antagonist receptors / E. Siddalingamurthy [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 6. – P. 475-482.

119. M. S. Almutairi Synthesis, Spectroscopic Identification and Molecular Docking of Certain N-(2-{{[2-(1H-Indol-2-ylcarbonyl) hydrazinyl](oxo) acetyl} phenyl} acetamides and N-[2-(2-{{[2-(Acetylamino) phenyl](oxo) acetyl} hydrazinyl)-2-oxoethyl]-1H-indole-2-carboxamides: New Antimicrobial Agents / M. S. Almutairi [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 1043-1055.

120. Lebaut G., Menciu C., Kutscher B., Emig P., Szelenyi S., Brune K., Patent US2003207892A1 (2003). Avail. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/007804772/publication/US2003207892A1?q=pn%3DUS2003207892A1>

121. Franke A. Über die Synthese und Reaktionen von (O-Acylaminophenyl)-glyoxylsäureamiden / A. Franke // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1982. – Vol. 1982, № 4. – P. 794-804.

122. Bogdanov A. V. Synthesis of New (2-Acetamido)phenylglyoxylamides Containing an Acetal Fragment / A. V. Bogdanov [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 55, №. 1 – P. 121–123.

123. Brown J. P. Reactions of 2,2-dialkyl-1,2-dihydroquinolines. Part II. Bromo-derivatives of 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline / J. P. Brown, L. M. Jackman // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1964. – P. 3132-3141.

124. Kohl G. Bicyclische Basen mit einem asymmetrischen N-Atom, V. Einige optisch aktive, 1.4-überbrückte Derivate des 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolins / G. Kohl, H. Pracejus // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1966. – Vol. 694, № 1. – P. 128-141.

125. Saikia, I. Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic Synthesis / I. Saikia, A. J. Borah, P. Phukan // *Chemical reviews*. – 2016. – Vol. 116, № 12. – P. 6837-7042.

126. Jones L.A. Acenaphthene III. Coupling Reactions. The Preparation of 4,4'-Dinaphthalic Anhydride and 4',1-Naphthyl-naphthalic Anhydride / L.A. Jones, R. Watson // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1973. – Vol. 51, № 11. – P. 1833-1837.

127. Zhu G.D. Regioselective bromination and fluorination of apogossypol hexamethyl ether / G.D. Zhu [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1992. – Vol. 57, № 8. – P. 2316-2320

128. Zhang Ch. Synthesis and Characterization of Sterically Stabilized Second-Order Nonlinear Optical Chromophores / Ch. Zhang [et al.] // *Chemistry of materials*. – 1999. – Vol. 11, № 8. – P. 1966-1968.

129. Pelleter J. Facile, Fast and Safe Process Development of Nitration and Bromination Reactions Using Continuous Flow Reactors / J. Pelleter, F. Renaud // *Organic Process Research & Development*. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 698-705.

130. Dalton D.R. Bromoformate formation in dimethylformamide / D.R. Dalton, R.C. Smith, D.G. Jones // *Tetrahedron*. – 1970. – Vol. 26, № 2. – P. 575-581.

131. Ahmad S.M. Dimethylformamide, dimethylacetamide and tetramethylguanidine as nucleophilic organocatalysts for the transfer of electrophilic bromine from N-bromosuccinimide to alkenes / S.M. Ahmad [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48, № 6. – P. 915-918.

132. Shimizu S. Incompatibilities between N-Bromosuccinimide and Solvents / S. Shimizu, Y. Imamura, T. Ueki // *Organic Process Research & Development*. – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 354-358.

133. Brown J. P. Reactions of 2,2-dialkyl-1,2-dihydroquinolines. Part VI. Further bromination studies / J. P. Brown, O. Meth-Cohn // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1971. – P. 3631-3634.

134. Viegas-Junior C. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes / C. Viegas-Junior [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2007. – Vol. 14, №. 17. – P. 1829-1852.

135. Lazar C. Drug evolution concept in drug design: 1. Hybridization method / C. Lazar [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2004. – Vol. 47, №. 27. – P. 6973-6982.

136. Meunier B. Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? / B. Meunier // *Accounts of chemical research*. – 2008. – Vol. 41, №. 1. – P. 69-77.

137. Tietze L. F. Natural product hybrids as new leads for drug discovery / L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekh // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – Vol. 42, №. 34. – P. 3996-4028.

138. Mehta G. Hybrid systems through natural product leads: An approach towards new molecular entities / G. Mehta, V. Singh // *Chemical Society Reviews*. – 2002. – Vol. 31, №. 6. – P. 324-334.

139. Lima L. M. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design / L. M. Lima, E. J. Barreiro // *Current medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 12, №. 1. – P. 23-49

140. Gao F. Benzofuran-isatin hybrids and their in vitro anti-mycobacterial activities against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* / F. Gao [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 183. – P. 111678.

141. Zhou J. Rational Design of Multitarget-Directed Ligands: Strategies and Emerging Paradigms / J. Zhou [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 62, №. 20. – P. 8881-8914/

142. Hernandez-Olmos V. Structure optimization of a new class of PPAR $\gamma$  antagonists / V. Hernandez-Olmos [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 27, №. 21. – P. 115082.

143. Crawley G.C. Methoxytetrahydropyrans. A new series of selective and orally potent 5-lipoxygenase inhibitors / G.C. Crawley [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 1992. – Vol. 35, № 14. – P. 2600-2609.

144. Giroud M. Inhibition of the Cysteine Protease Human Cathepsin L by Triazine Nitriles: Amide...Heteroarene  $\pi$ -Stacking Interactions and Chalcogen Bonding in the S<sub>3</sub> Pocket / M. Giroud [et al.] // ChemMedChem. – 2017. – Vol. 12, №3. – P. 257-270.

145. Ma X. Discovery of novel N-sulfonamide-tetrahydroisoquinolines as potent retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ t agonists / X. Ma [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 222. – P. 113585.

146. Tarbe M. Synthesis and biological evaluation of hapten-clicked analogues of the antigenic peptide Melan-A/MART-1<sub>26(27L)-35</sub>. / M. Tarbe [et al.] // ChemMedChem. – 2020. – Vol. 15, №9. – P. 799-807.

147. Mitchell R.H. N-Bromosuccinimide-dimethylformamide: A mild, selective nuclear monobromination reagent for reactive aromatic compounds / R.H. Mitchell, Y.-H. Lai, R.W. Williams // The Journal of Organic Chemistry. – 1979. – Vol. 44, №. 25. – P. 4733-4735

148. Ijuin R. Design, synthesis, and evaluation of new type of l-amino acids containing pyridine moiety as nitric oxide synthase inhibitor / R. Ijuin, N. Umezawa, Ts. Higuchi // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2006. – Vol. 14, №10. – P. 3563-3570.

149. Sun X. Discovery of highly potent renin inhibitors potentially interacting with the S3' subsite of renin / X. Sun [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 2015. – Vol. 103. – P. 269-288.

150. Chen Y. Antitumor agents 292. Design, synthesis and pharmacological study of S- and O-substituted 7-mercapto- or hydroxy-coumarins and chromones as potent cytotoxic agents / Y. Chen [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 2012. – Vol. 49. – P.74-85.

151. Гордон А., Форд Р. Спутник химика: физико-химические свойства, методики, библиография / пер. с англ. Е.Л. Розенберг, С.И. Коппель. М.: Мир, 1976. - 541 с..

152. Sheldrick G. M. SHELXT—Integrated space-group and crystal-structure determination //Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances. – 2015. – Vol. 71, №. 1. – P. 3-8.

153. Dolomanov O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov [et al.] //Journal of applied crystallography. – 2009. – Vol. 42, №. 2. – P. 339-341.

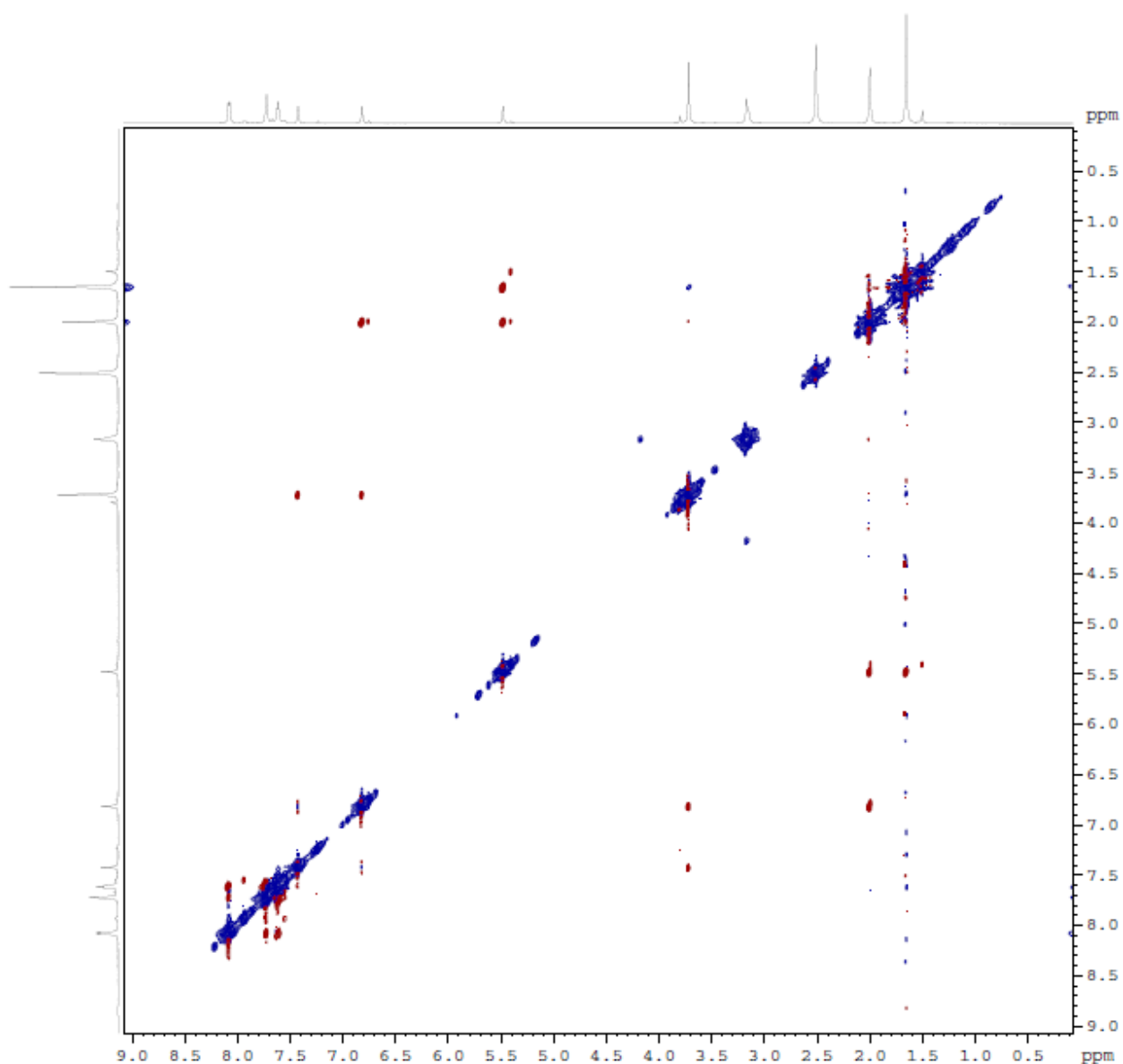
154. Cambridge Structural Database, Cambridge Crystallographic Data Center: Cambridge, UK, Ver. 5.33, 2010 // [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk)



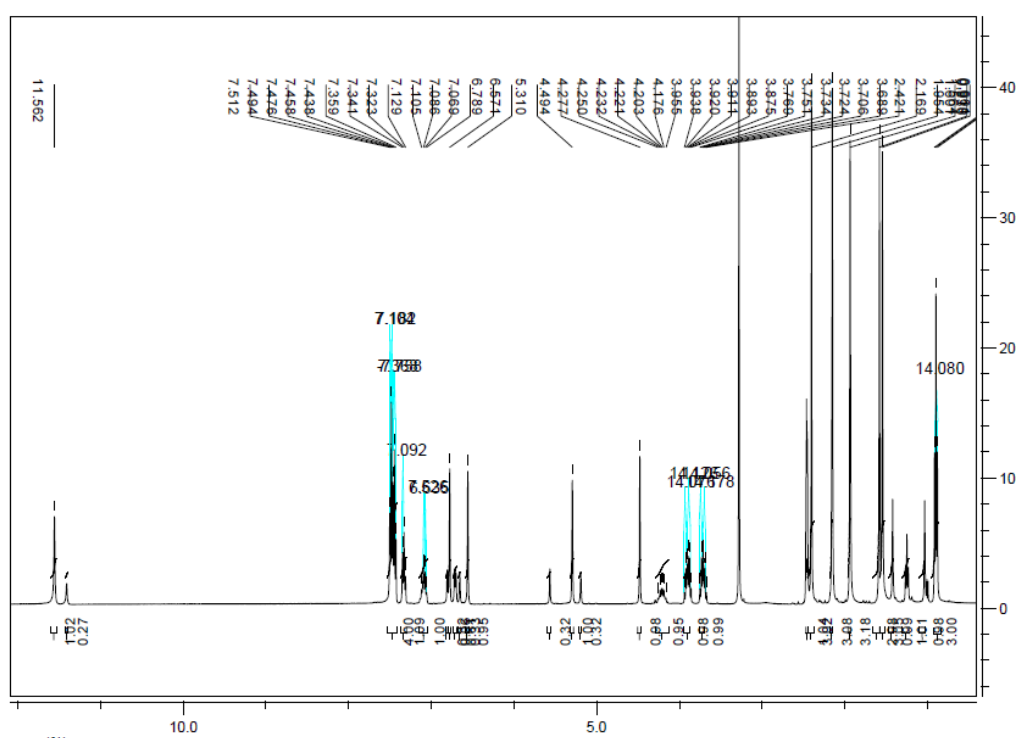
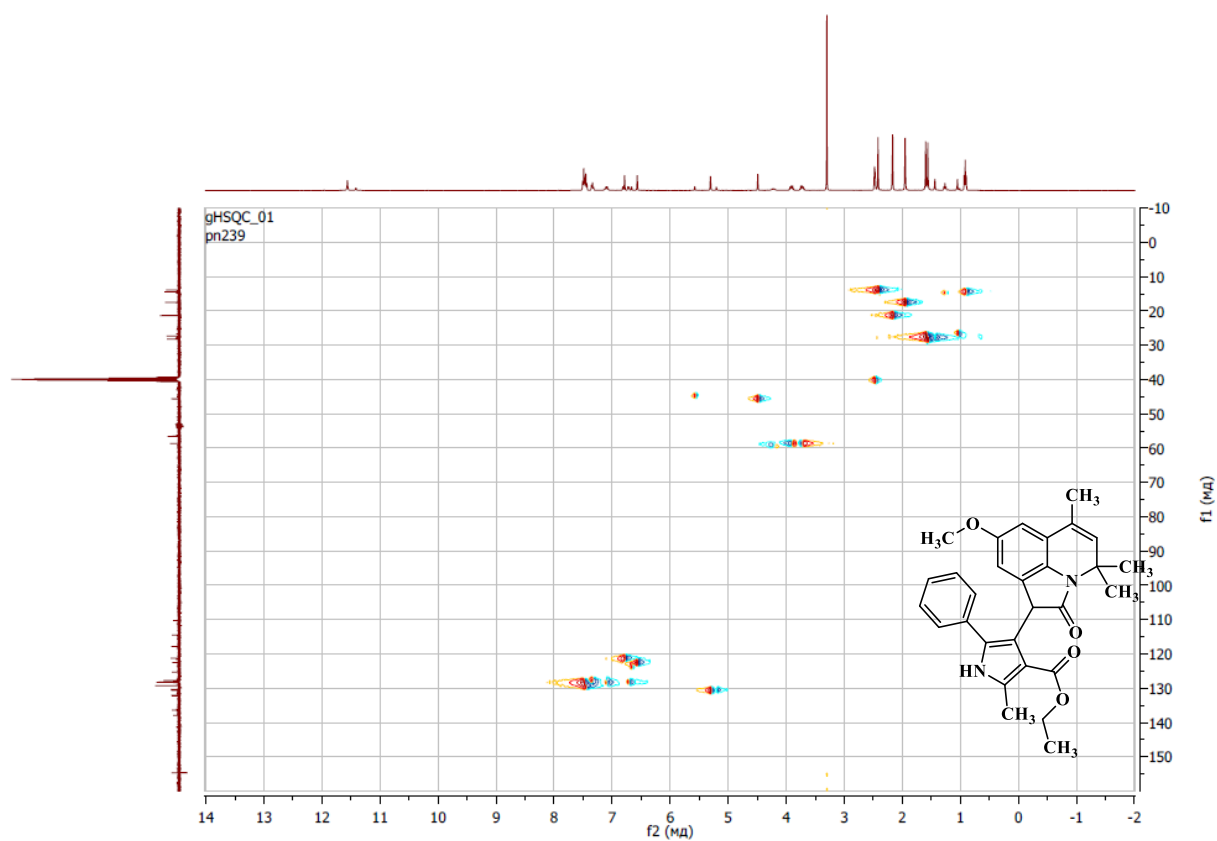
## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

*NOESY* спектр (Е)-8-метокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-она 5h

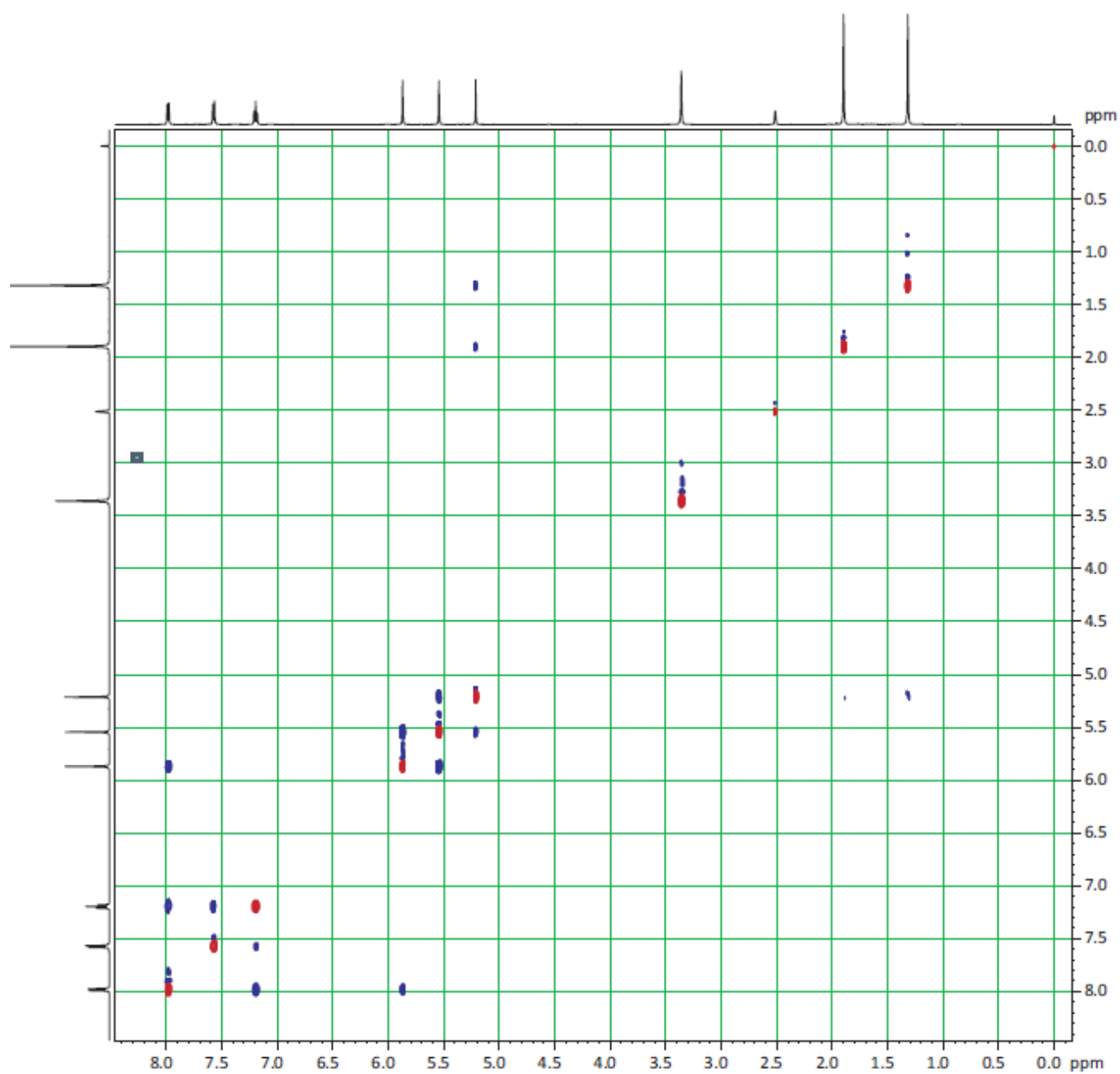


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY и ЯМР  $^1\text{H}$  спектры (E)-8-метокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-она 5h

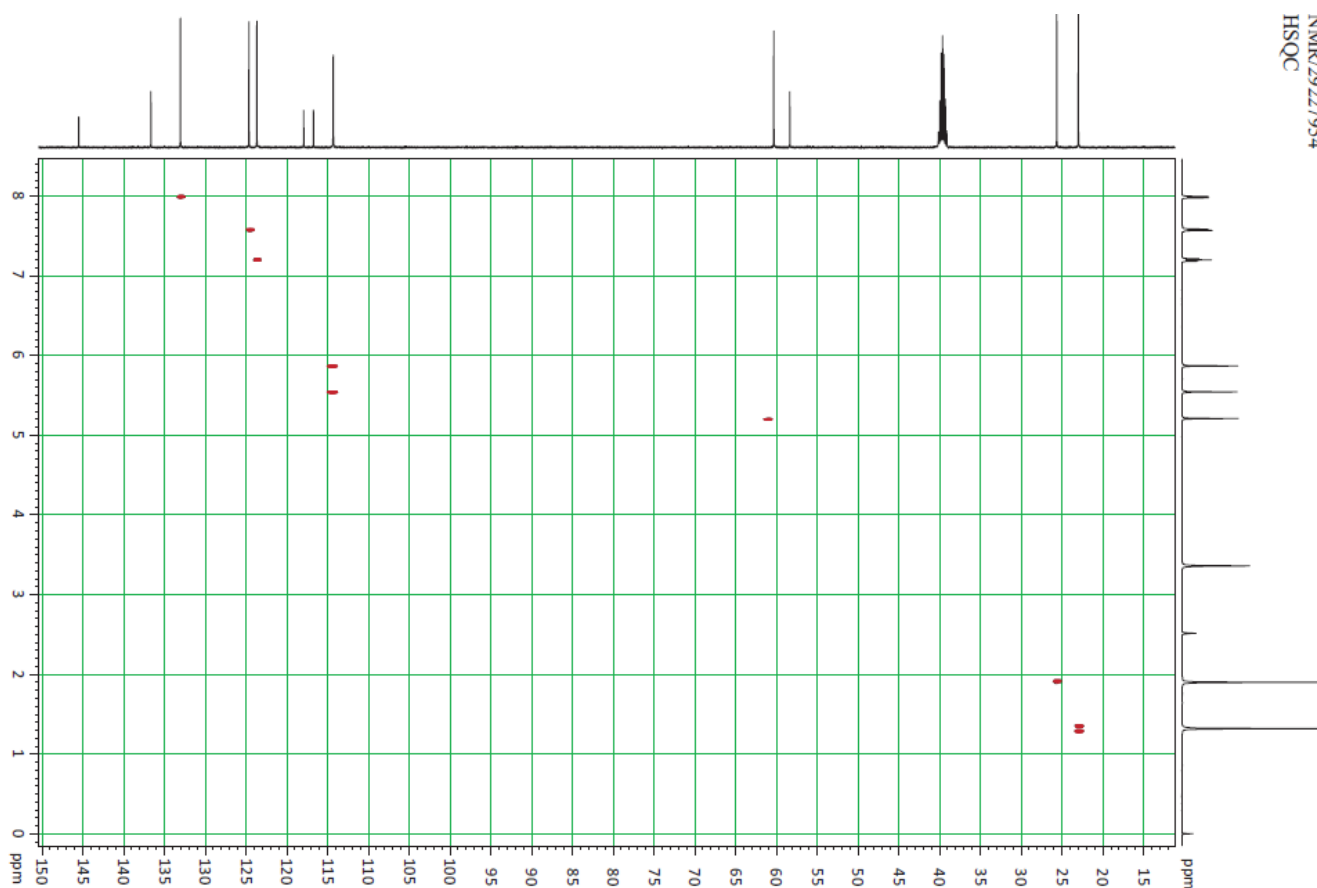
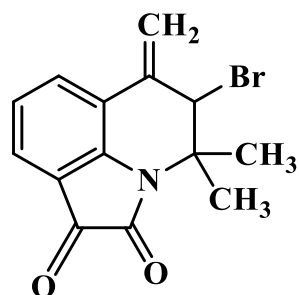


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектр 5-бром-6-метилен-4Н-пирролохинолин-1,2-диона

31a



## HSQC спектр 5-бром-6-метилен-4H-пирролохинолин-1,2-диона 31a



Структура соединения 5-бром-6-(бромметилен)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона 32

