

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет»

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович
- Официальные оппоненты:** **Абаев Владимир Таймуразович**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО "Северо-Осетинский
государственный университет имени
Коста Левановича Хетагурова",
Факультет химии, биологии и
биотехнологии, кафедра органической
химии, заведующий
- Зубков Фёдор Иванович**
кандидат химических наук, доцент,
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», факультет физико-
математических и естественных наук,
кафедра органической химии, доцент
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт
физиологически активных веществ
Российской академии наук», г.
Черноголовка.

Защита состоится «24» декабря 2021 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.288.07 при Воронежском государственном университете по адресу: 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «10» ноября 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 илиденные 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 не известным линейно связанным гетероциклическим системам - 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидам; 6-((*R*¹,*R*²)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-илиденным 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 илиденных 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 β-карбонильной группы пиррольного фрагмента и аллильного метила гидрохинолинового фрагмента.

2. Реакции фенилэтилиденных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с рядом С,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 1,3-диполярного присоединения оксоэтилиденпирролохинолинонов с азометин-илидами.

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 б-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 *Xa* 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-конференция 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 различного уровня.

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.

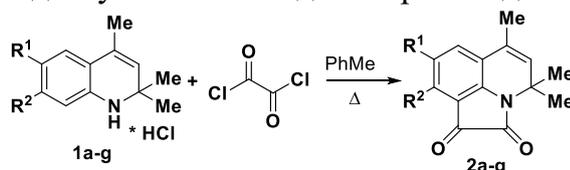
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во «**Введении**» обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1 «**Обзор литературы**» включает обобщение литературных данных по известным методам получения и химическим свойствам пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. В главе 2 «**Обсуждение результатов**» представлены результаты выполненного исследования и анализ строения новых веществ. В главе 3 «**Экспериментальная часть**»

представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов.

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

Одним из оптимальных подходов к синтезу замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов (далее ПХД) **2a-g** является классическая и хорошо изученная реакция Штолле, основанная на взаимодействии гидрохлоридов 1,2-дигидрохинолинов **1a-g** с оксалилхлоридом. Преимущества данного способа синтеза ПХД заключаются в препаративном удобстве и доступности исходных производных гидрохинолина.



$R^1 = R^2 = H$ (**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**)

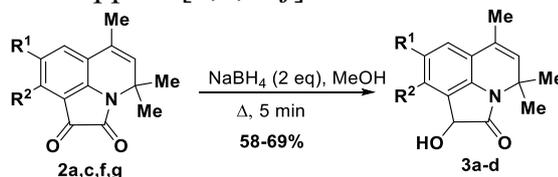
К настоящему времени в литературе накоплено значительное количество экспериментальных данных о реакциях 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, о которых подробно изложено в обзоре литературы данной работы. В продолжение исследований в области химии 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов нами была изучена реакционная способность ПХД по отношению к нуклеофильным и электрофильным реагентам с участием двух наиболее важных реакционных центров – пирролдионного фрагмента и аллильного метила в положении б.

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 и предполагает применение данных объектов для построения новых труднодоступных гетероциклов. В настоящем разделе работы нами представлены некоторые функционализации ПХД, которые ранее не исследовались или были ограничены единичными примерами.

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

Установлено, что карбонильная группа в β-положении ПХД селективно восстанавливается под действием боргидрида натрия до гидроксильной, что приводит к образованию 1-гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **3a-d** с выходами 58-69%.



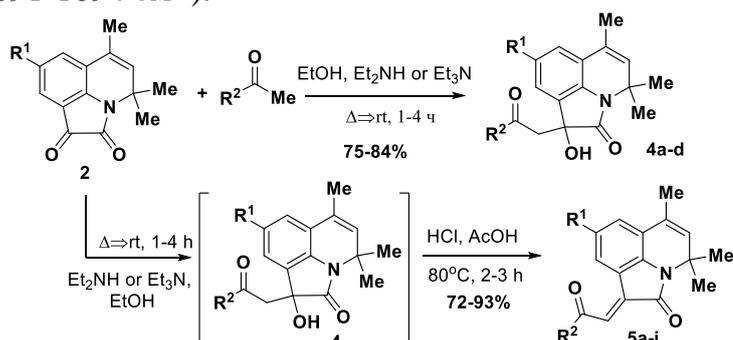
3a-d: $R^1 = R^2 = H$ (**a**), $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$ (**b**), $R^1 = F$, $R^2 = H$ (**c**), $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$ (**d**)

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

Реакции ПХД с метиленактивными соединениями представлены в литературе немногочисленными примерами, а дальнейшие гетероциклизации образующихся продуктов вовсе не изучены. Нами рассмотрена возможность использования различных метилкетонов (ацетона, замещенных ацетофенонов и их гетероциклических аналогов) в реакциях альдольного присоединения и кротоновой конденсации с ПХД с целью получения новых полигетероциклических систем.

Установлено, что изменение температурного режима в процессе реакции ПХД с метилкетонами позволяет достичь максимальных выходов целевых 1-гидроксипроизводных **4** в отличие от описанных ранее нашими предшественниками методик для синтеза схожих соединений.

Полученные гидроксисоединения **4** представляют собой порошки или кристаллы белого и бежевого цвета, в спектрах ЯМР ^1H которых зафиксированы сигналы метиленовой группы $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ в виде двух дублетов при 2.99 и 3.25 м.д. для **4a,b** и в диапазоне 3.4-3.91 м.д. для **4c,d**, а также синглет гидроксильной группы при 5.93-6.11 м.д. В ИК-спектрах соединений **4a-d** наблюдались характерные полосы валентных колебаний O-H группы (ν 3320-3344 cm^{-1}) и двух C=O групп в виде полос сильной интенсивности (ν 1691-1694 cm^{-1}).



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**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 =$ тиофен-2-ил (**d**); **5a-j**, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**), пиридин-2-ил (**b**), тиофен-2-ил (**c**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**d**), 4-Br- C_6H_4 (**e**), 4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ (**f**), тиофен-2-ил (**g**), $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**h**), пиридин-2-ил (**i**), $\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**j**).

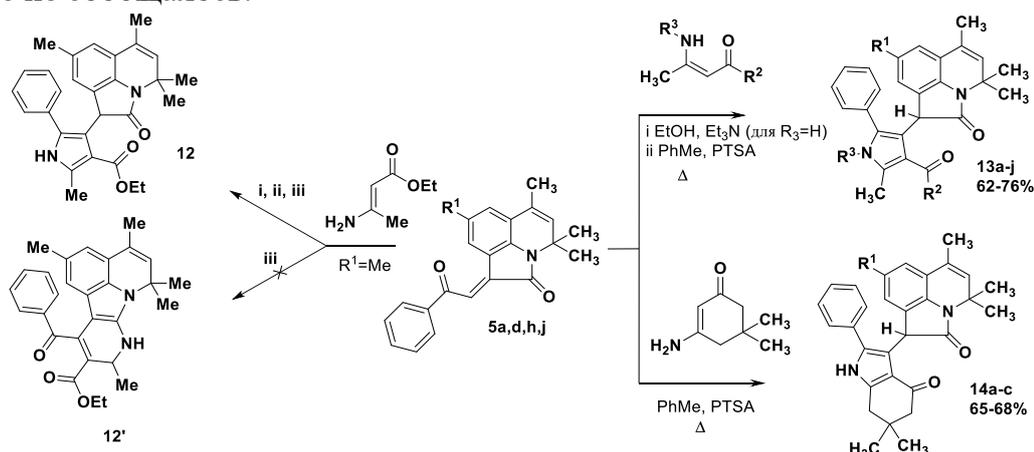
Особый интерес представляют получаемые в ходе дегидратации гидроксипроизводных **4b,d** (2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-оны, которые могут выступать в качестве универсальных синтетических полупродуктов. Нами установлено, что для целенаправленного синтеза илиденовых производных **5** выделение промежуточных гидроксипроизводных не обязательно. По завершении первой стадии реакции, остаток реакционной массы после удаления растворителя вводился в стадию дегидратации при нагревании в смеси уксусной и соляной кислот в соотношении 5:1. Данные NOESY эксперимента свидетельствуют об образовании (2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов **5a-j** исключительно в виде E-изомера.

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 4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолинами линейно связанных с ними пиррольных систем. Одним из способов формирования пиррольного гетероцикла является взаимодействие α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с енаминонами. 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 4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов **5**.

Первоначально нами была изучена реакция этиламинокротоната с фенацилиденпирролохинолин-2-оном **5d** в некаталитических условиях. Было установлено, что при кипячении реагентов в этаноле в отсутствие катализатора время реакции составило

9 часов, а выход продукта 67%. С целью изучения влияния характера среды на процесс циклизации было проведено взаимодействие 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **5d** с этиламинокротонатом в этаноле в присутствии PTSA и Et₃N. Как оказалось, во всех случаях происходило образование соединения **12**. В присутствии Et₃N в этаноле выход составил 79% при времени реакции 14 часов. В присутствии PTSA выход составил 74% за 7 часов реакции. Также были опробованы условия проведения реакции с использованием микроволновой активации¹ – кипячение реагентов в течение 12 минут при 110 °С в этиловом спирте в присутствии K₂CO₃, NaOH, *t*-BuOK, EtONa, в ходе которых согласно литературным данным должен образовываться другой продукт **12'**. Оказалось, что во всех вышеперечисленных системах наблюдается образование ключевого пиррольного продукта **12**, но реакции в присутствии NaOH, *t*-BuOK и EtONa сопровождались рядом побочных процессов. В системе этанол-K₂CO₃ побочных примесей было значительно меньше, однако, так же как и в других условиях реакции с использованием микроволновой активации, оставались 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 – Et₃N ранее не сообщалось.



12: **i:** EtOH, Δ, 9 h (67%); **ii:** EtOH, PTSA, Δ, 7h, (74%); **iii:** EtOH, Et₃N, Δ, 14h (79%);
13a-j: **a** R¹=CH₃ R²=CH₃ R³=H; **b** R¹=CH₃ R²=OCH₃ R³=H; **c** R¹=CH₃ R²=CH₃ R³=cyclohexyl; **d** R¹=OCH₃ R²=OCH₃ R³=H; **e** R¹=OCH₃ R²=OCH₂CH₃ R³=H; **f** R¹=OCH₃ R²=CH₃ R³=cyclohexyl; **g** R¹=OCH₂CH₃ R²=CH₃ R³=H; **h** R¹=OCH₂CH₃ R²=OCH₃ R³=H; **i** R¹=OCH₂CH₃ R²=OCH₂CH₃ R³=H; **j** R¹=OCH₂CH₃ R²=CH₃ R³=CH₂CH₂OH; **14a-c:** **a** R¹=H; **b** R¹=CH₃; **c** R¹=OCH₃.

Вовлечение в реакцию с фенацилиденпирролохинолин-2-онами **5** *N*-замещенных енаминокетоноров и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она, позволило выявить, что кипячение реагентов в этиловом спирте без добавления катализатора не приводит к желаемому результату даже по истечении 50 ч нагревания реагентов. Добавление Et₃N сильно не повлияло на ход процесса. Оказалось, что в этих случаях наиболее оптимальным является использование кислотного катализа, системы толуол-PTSA.

Полученные 1*H*-пиррол-3-ил-4,4,6-триметил-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)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **14a-c** представляют собой белые порошкообразные вещества, строение которых подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C и

¹ Li M.-Y., Xu H.-W., Fan W., Ye Q., Wang X., Jiang B., Wang S.-L., Tu S.-J. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. № 4. P. 1004.

ИК- спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , снятых в DMSO-d_6 , мы наблюдали двойной набор для большинства сигналов в примерном соотношении 4:1. Теоретически у полученных соединений может наблюдаться кето-енольная, лактим-лактаманная таутомерия, а также ротамерия. Для установления конфигурации продуктов были проведены специальные исследования на примере соединения **12**: были сняты и проанализированы спектры ^1H и ^{13}C в DMSO-d_6 и CDCl_3 , проведен температурный эксперимент в обоих растворителях для ЯМР ^1H спектра; сигналы в спектрах ЯМР были отнесены с помощью двумерного спектра ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC, а также был проведен эксперимент DEPT.

Как и ожидалось, при проведении высокотемпературного ЯМР ^1H эксперимента для соединения **12** в DMSO 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 DMSO , 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 DMSO-d_6 существует в виде 2-х ротамеров, а в дейтерохлороформе – и ротамеров и таутомеров.

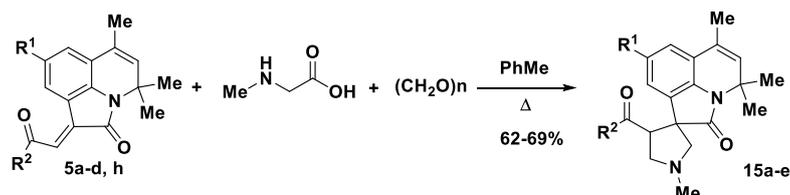
На основании спектра ^1H - ^{13}C -HSQC, снятого в растворе DMSO-d_6 , нами найдена корреляция между двумя сигналами метинового протона при 4.5 и 5.5 м.д. и углеродным сигналом при 45 м.д. Это позволило нам отнести последний к атому C^1 пиррольного фрагмента. На основании эксперимента DEPT спектра ^{13}C в DMSO-d_6 соединения **12**, было установлено, что сигнал метинового атома углерода C^1 при 45 м.д. наблюдается в виде двойного набора. Однако в случае кето-енольной таутомерии для соединения **12** в DMSO 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 методов ^1H - ^{13}C HSQC и DEPT 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 в 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 оказалось невозможно.

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. 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.

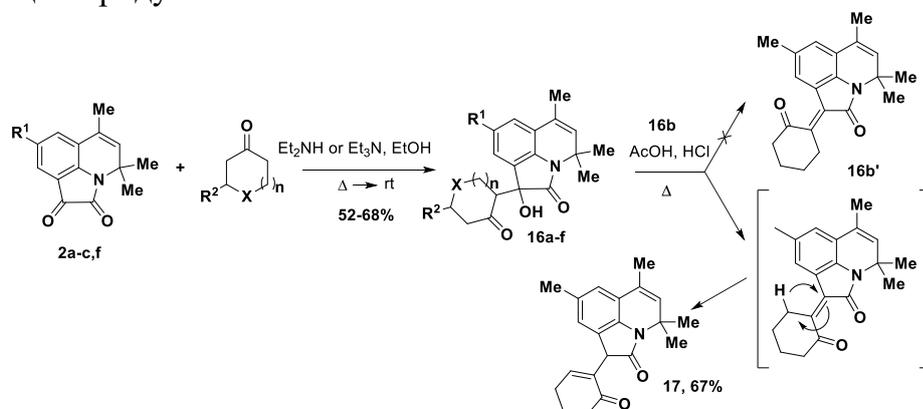


15a-e, $R^1=H$, $R^2=C_6H_5$ (**a**), пиридин-2-ил (**b**), тиофен-2-ил (**c**), $R^1=CH_3$, $R^2=C_6H_5$ (**d**), $R^1=OCH_3$, $R^2=C_6H_5$ (**e**).

Нами установлено, что кипячение в толуоле ((гет)арилилиден)-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **5a-d,h**, саркозина и параформальдегида приводит к образованию соответствующих 4-ароил-8'- R^1 -1,4',4',6'-тетраметил-4'*H*-спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'-онов **15a-e** с хорошими выходами.

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. Установлено, что взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **2** с циклопентанонам, циклогексанонами, тетрагидро-4*H*-пиран-4-оном и циклогептанонам – при нагревании реагентов в этиловом спирте с последующим добавлением каталитических количеств Et_2NH или Et_3N , охлаждением и выдерживанием при комнатной температуре в течение нескольких часов – ожидаемо приводит к получению 1-гидроксипроизводных пирролохинолин-2-онов с фрагментом циклоалканона **16a-f** с выходами 52-68%. Установлено, что реакции ПХД с циклопентанонам, циклогептанонам и тетрагидро-4*H*-пиран-4-оном идут стереоселективно, о чем свидетельствуют данные ВЭЖХ МС и ЯМР 1H спектров соответствующих продуктов.



16a-f: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = CH_2$, $n = 0$ (**a**), $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $X = CH_2$, $n = 1$ (**b**), $R^1 = R^2 = CH_3$, $X = CH_2$, $n = 1$ (**c**), $R^1 = H$, $R^2 = H$, $X = O$, $n = 1$ (**d**), $R^1 = F$, $R^2 = H$, $X = CH_2$, $n = 0$ (**e**), $R^1 = F$, $R^2 = H$, $X = CH_2$, $n = 2$ (**f**).

Продукты взаимодействия пирролохинолиндионов с циклогексанонам и 3-метилциклогексанонам представляют собой смеси диастереомеров в соотношениях 9:1 (**16b**) и 3:2 (**16c**), соответственно, что подтверждается данными ВЭЖХ МС высокого разрешения и данными ЯМР 1H спектров.

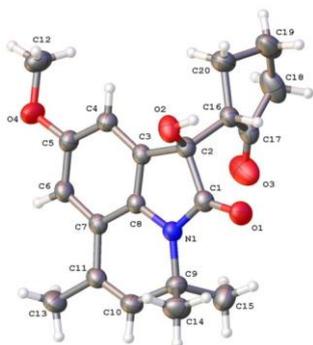


Рис. 1. Пространственное строение **16a** (РСА).

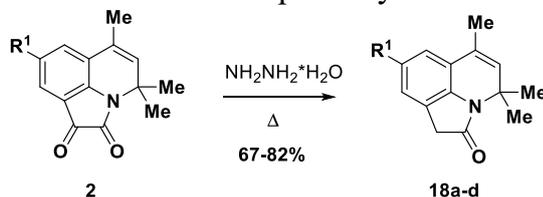
Абсолютная конфигурация 1-гидрокси-1-(2-оксоциклоалкил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **16a,d-f** была определена на примере соединения **16a** (рис. 1). По данным рентгено-структурного анализа (РСА) установлено, что стереогенный атом углерода, содержащий гидроксигруппу, имеет *R*-конфигурацию, а хиральный центр циклопентанона – *S*-конфигурацию, фрагмент циклопентанона находится в более выгодной конформации «полукресло».

Нами установлено, что в ходе дегидратации 1-гидрокси-4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксоциклогексил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **16b** вместо ожидаемого продукта 4,4,6,8-тетраметил-1-(2-оксоциклогексиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **16b'** нами был получен 4,4,6,8-тетраметил-1-(6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он **17**, который по данным ЯМР ¹H и ВЭЖХ МС выделен в индивидуальном виде.

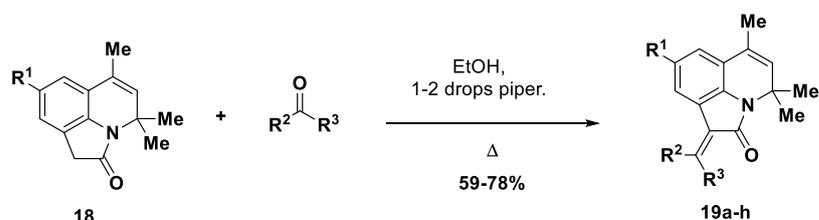
2.4 Реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*-нуклеофилами

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 β-карбонильной группы до метиленовой по реакции Вольфа-Кижнера, хорошо известной для изатина и его алкилпроизводных. 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%. Как и в случае предшественников ПХД реакция протекает селективно с участием β-карбонила, не затрагивая амидную карбонильную группу гетероцикла. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **18a-d** наблюдается появление синглета метиленовой группы при 3.43-3.45 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C зафиксировано исчезновение сигнала β-карбонильной группы при 160 м.д. и появление сигнала СН₂ группы при 56 м.д. Следует отметить, что в случае соединений **18a-d**, структурно схожих с соединениями **12-14**, ни в одном случае в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, снятых в ДМСО-*d*₆, не наблюдалось наличие двойных сигналов. Это является еще одним косвенно-структурным подтверждением того, что кето-енольная таутомерия в таких системах мало реализуема.

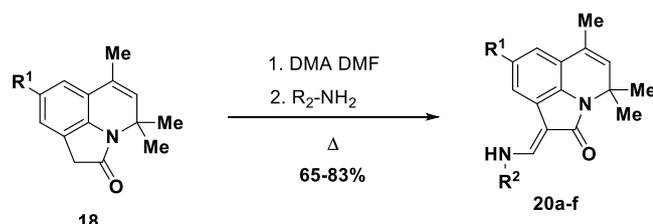


Структурные особенности 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, в частности наличие метиленактивной группы, позволяет вводить их в реакции конденсации с различными карбонильными соединениями. Нами изучено взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **18** с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, а также ацетоном. Взаимодействия проводили при кипячении реагентов в среде этилового спирта в присутствии пиперидина в качестве основного катализатора. В результате были выделены 1-((*gem*)арилиден)- и 1-(пропан-2-илиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **19a-h** в виде ярко окрашенных порошков красного и оранжевого цвета с хорошими выходами (59-78%).



19a-h: R¹=H R²=H, R³=индолин-3-ил(**a**); R¹=Me R²=H, R³=тиофен-2-ил(**b**); R¹=Me R²=H, R³=пиридин-3-ил(**c**); R¹=Me R²=H, R³=2,4-(MeO)₂C₆H₃(**d**); R¹=Me R²=H, R³=3-Br-C₆H₄ (**e**); R¹=MeO R²=H R³=тиофен-2-ил(**f**); R¹=Me R²=R³=Me(**g**); R¹=MeO R²=R³=Me (**h**).

Одним из широко используемых строительных блоков для построения гетероциклических систем является димилацеталь *N,N*-диметилформамида (ДМА ДМФА), который представляет собой источник одноуглеродного синтона. Так, при кипячении пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **18** с ДМА ДМФА в *o*-ксилоле образуются диметиламинометилпроизводные, которые легко переаминируются первичными аминами с образованием 1-(((гет)ариламино)метил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **20a-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 ¹H спектроскопии.



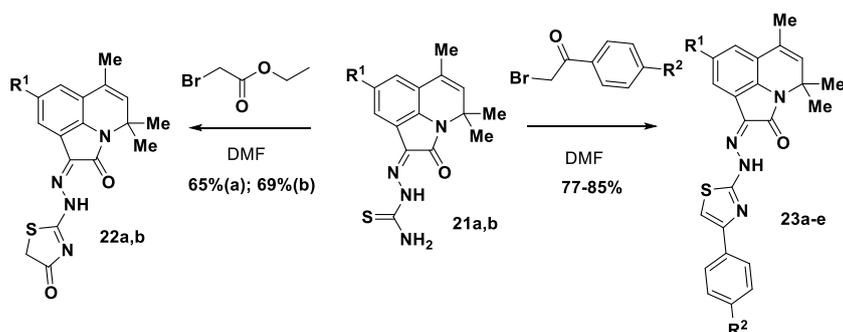
20a-f: R¹=MeO R²=CH₂Ph(**a**); 2,4-ди-F-C₆H₃(**b**); R¹=Me R²=бензимидазол-2-ил (**c**); 2-MeO-C₆H₄(**d**); 4-MeO-C₆H₄(**e**); пиридин-2-ил (**f**).

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

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. Ранее² было показано, 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 тиосемикарбазонов **21a,b**, а также получения новых линейно связанных гетероциклических систем, перспективных в качестве потенциально биологически активных соединений, мы исследовали их взаимодействие с α-галогенкарбонильными соединениями на примере реакций с различными фенацилбромидами и этиловым эфиром бромуксусной кислоты.

² Лещева Е.В., Шихалиев Х.С., Шаталов Г.В., Ермолова Г.И. // Химия и Химическая технология. 2003. Т. 46. № 5. С. 105.

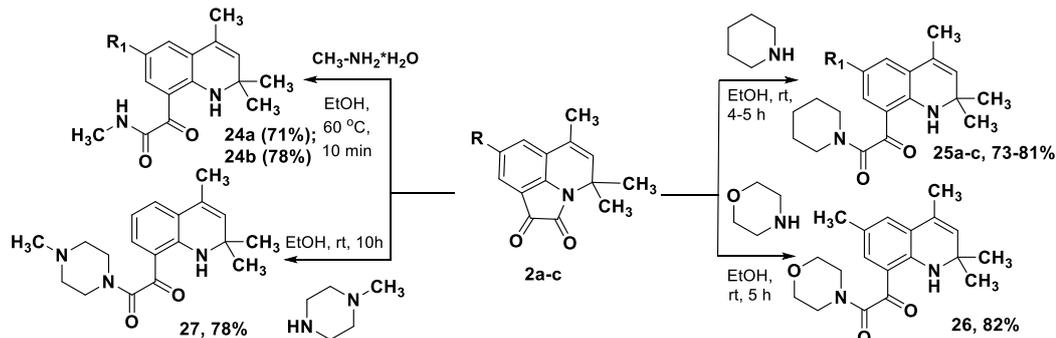


21a,b, 22a,b $R^1 = H(a)$; $R^1 = 8\text{-MeO}(b)$; **23a-e** $R^1 = H$ $R^2 = Br(a)$; $F(b)$; $R^1 = 8\text{-MeO}$ $R^2 = Br(c)$; $NO_2(d)$; $Cl(e)$.

Установлено, что тиосемикарбазоны **21** с легкостью вступают в реакции с этил-2-бромацетатом и замещенными фенацилбромидами с участием тиоамидной группы с образованием новых производных 4,4,6-триметил-1-(2-(4-фенилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **22a,b** и 2-(2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2*H*)-илиден)гидразинил)тиазол-4(5*H*)-он **23a-e** с выходами 65-69% и 77-85%, соответственно.

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. Известно, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы могут вступать в химические превращения, протекающие в присутствии основания с раскрытием пирролдионового цикла. В рамках настоящего исследования нами изучено взаимодействие пирролохинолиндиононов **2** со следующими аминами: 40%-ным водным раствором метиламина, морфолином, пиперидином и *N*-метилпиперазином. Установлено, что взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диононов **2a-c** с 5-кратным избытком амина в водно-спиртовой среде этилового спирта при 25-60°C приводит к образованию соответствующих 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов **24-27**.



24a-b: **a** $R = H$; **b** $R = CH_3$; **25a-c**: **a**; $R = H$; **b**; $R = CH_3$ **c**; $R = CH_3O$.

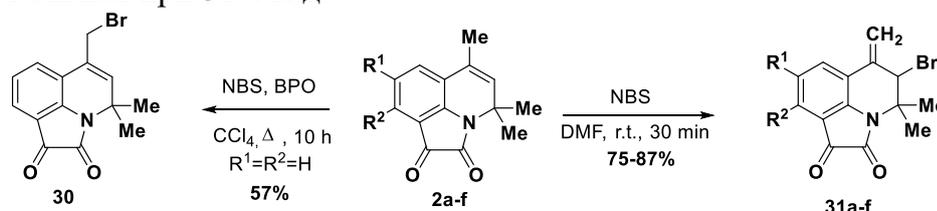
Таким образом, нами разработан новый, удобный одностадийный способ синтеза 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов с использованием доступных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диононов и аминов.

3. Бромпроизводные 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диононов 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-диононов 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 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-

1,2-дионов, а также изучена возможность функционализации полученных бромопроизводных на их основе.

При бромировании ПХД **2a** в условиях реакции Воля-Циглера (бромирование NBS в CCl₄ в присутствии пероксида бензоила) получен с выходом 57% 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **30**. Наличие в спектре ЯМР ¹H синглета при 4.55 м.д., отвечающего протонам группы -CH₂-, и синглета при 5.99 м.д., соответствующего протону в положении 5, подтверждают структуру 6-бромметильного производного. В спектре ЯМР ¹³C атому углерода, связанному с атомом Br, соответствует сигнал при 31.4 м.д.



R¹=R²=H(**a**); R¹=CH₃, R²=H(**b**); R¹=OCH₃, R²=H(**c**); R¹=C₂H₅, R²=H(**d**); R¹=F, R²=H(**e**); R¹=H, R²=CH₃(**f**).

Следует отметить, что система NBS/ДМФА широко использовалась нашими предшественниками для бромирования различных субстратов с получением совершенно противоречивых результатов. Как оказалось, в нашем случае бромирование ПХД **2** 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. В результате данного взаимодействия были выделены замещенные 5-бромо-4,4-диметил-6-метилден-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **31a-f** с выходами 75-87% .

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. Строение 5-бромо-4,4-диметил-6-метилден-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31a** было подтверждено данными PCA (рис. 2). 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.

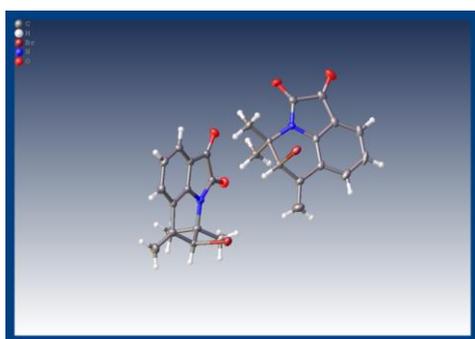


Рис. 2. Структура соединения **31a** (данные PCA).

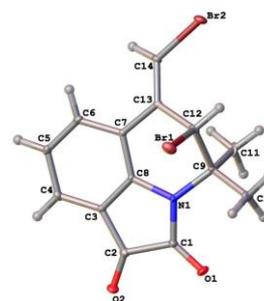
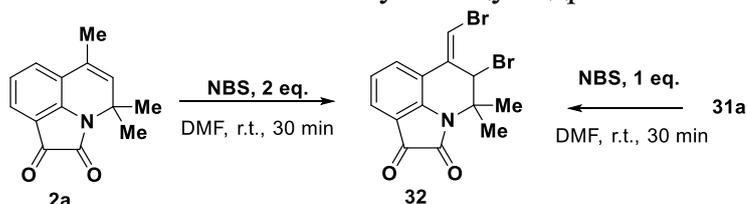


Рис. 3. Структура соединения **32** (PCA).

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** с винильным расположением второго атома брома и без ретромиграции кратной связи. Спектр ЯМР ^1H 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 C^5 при 5.32 м.д., а также синглет протона =CHBr при 7.61 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов углерода связанных с бромом при 55.4 (CHBr) и 109.5 (=CHBr). Структура соединения **32** подтверждена данными РСА (рис. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что второй атом брома при *экзо*-кратной связи находится в *транс*-положении к бензольному кольцу гидрохинолинового фрагмента.



Вероятно, механизм реакции бромирования ПХД в системе NBS-ДМФА основан на первоначальном присоединении молекулы брома к двойной связи с образованием промежуточного дибромпроизводного, который затем самопроизвольно элиминирует 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.

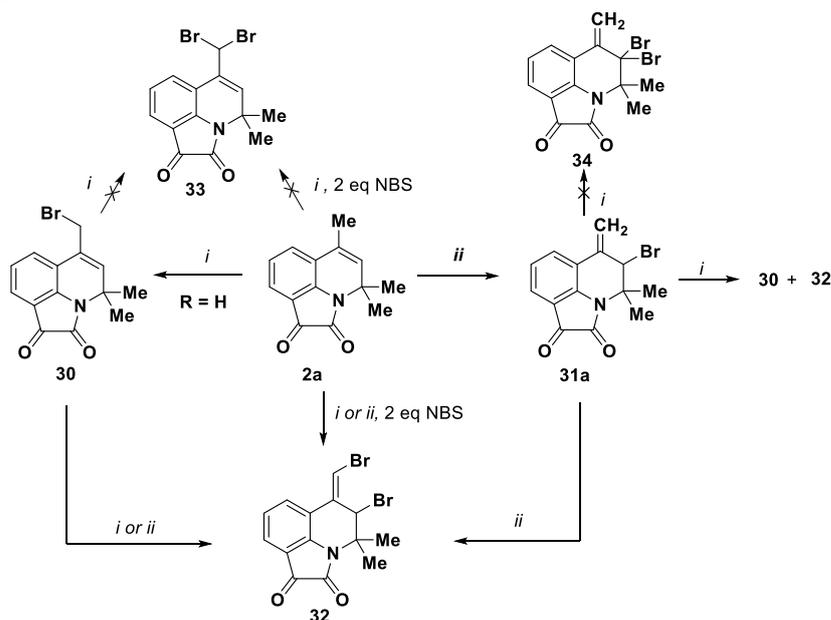
В продолжение данного исследования нами подробно изучены реакции бромирования 6-(бромметил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **30** вторым эквивалентом *N*-бромсукцинимидом как в радикальных, так и в электрофильных условиях взаимодействия. Ожидалось, что бромирование соединения **30** 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%.

С помощью данных ВЭЖХ МС анализа реакционной массы взаимодействия 5-бromo-4,4-диметил-6-метилен-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **31a** с эквимольным количеством NBS в радикальных условиях 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 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**, что и было подтверждено экспериментально.

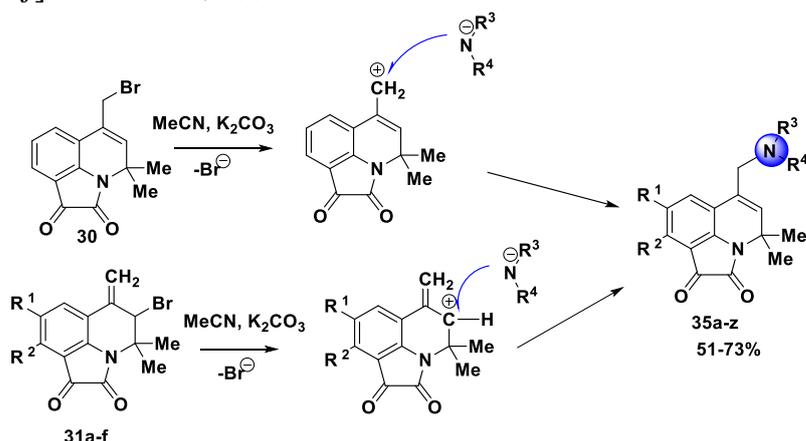


Реагенты и условия: *i*, NBS, перекись бензоила, CCl₄, Δ, 67%;
ii, NBS, DMF, 0.5 ч, к.т., 64-95%.

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.

3.1. Взаимодействие бромпроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*-, *O*- и *S*-нуклеофильными реагентами

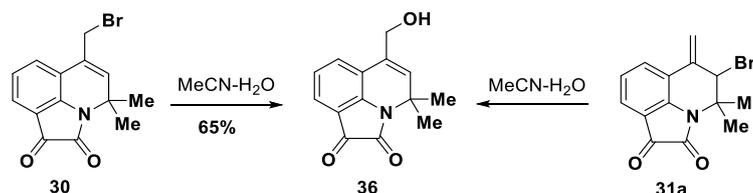
В продолжение исследования нами было подробно изучено поведение полученных монобромпроизводных ПХД в реакциях с широким спектром *N*-, *O*- и *S*-нуклеофильных реагентов. Установлено, что взаимодействие бромпроизводных **30** и **31a-f** пирролохинолиндионов с рядом вторичных аминов (с замещенными пиперазинами, пиперидином и его производными, а также с морфолином) в безводном ацетонитриле в присутствии карбоната калия приводит к образованию 6-амино замещенных метилпирролохинолиндионов **35a-z**. Оказалось, что реакции 5-бром-6-метилпроизводных пирролохинолиндионов **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-дионов **35**.



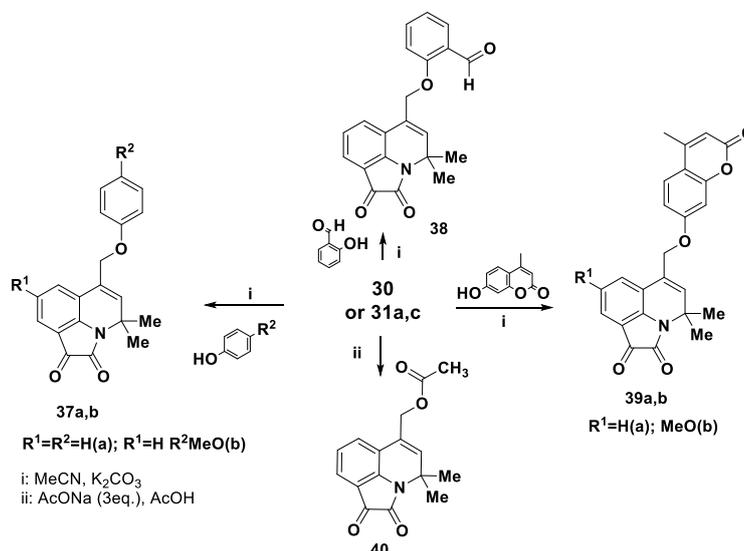
35a-z, $R_1=H$ $NR_2R_3=4-CH_3OC_6H_4$ -пиперазин-1-ил(**a**); 4- FC_6H_4 -пиперазин-1-ил(**b**); 1,4-бензодиоксан-2-карбокси-пиперазин-1-ил(**c**); пиперидин-1-ил(**d**); 3- $COOC_2H_5$ -пиперидин-1-ил(**e**); $R_1=8-MeO$ $NR_2R_3=Ph$ -пиперазин-1-ил(**f**); 4- $CH_3OC_6H_4$ -пиперазин-1-ил(**g**); $N(COOEt)$ -пиперазин-1-ил(**h**); (4- FC_6H_4)пиперазин-1-ил(**i**); (1,4-бензодиоксан-2-карбокси)-пиперазин-1-ил(**j**); (бензо[d][1,3]диоксолан-5-илметил)-пиперазин-1-ил(**k**); 2,6-диметилпиперидин-1-ил(**l**), 4-бензилпиперидин-1-ил(**m**), тетрагидроизохинолин-1-ил(**n**); $R_1=8-Me$ $R_2R_3=2-Me$ -индолин-1-ил(**o**); $R_1=8-F$ $R_2=(4-CH_3OC_6H_4)$ -пиперазин-1-ил(**p**); (4- FC_6H_4)-пиперазин-1-ил(**q**); (2- FC_6H_4)-пиперазин-1-ил(**r**); фууроил-2-пиперазин-1-ил (**s**); $N(COOEt)$ -пиперазин-1-ил (**t**); (бензо[d][1,3]диоксолан-5-илметил) пиперазин-1-ил (**u**); 4- Me -пиперидин-1-ил(**v**); $R_1=9-Me$ $R_2R_3=4-Me$ -пиперидин-1-ил(**w**), 2,6-диметилпиперидин-1-ил(**x**), 4- $CO(NH_2)$ -пиперидин-1-ил(**y**), морфолин-1-ил(**z**).

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_N^1 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.

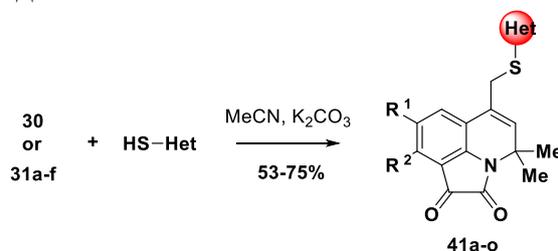
Далее, нами была изучена реакция гидролиза изомерных соединений **30** и **31a**. Установлено, что бромид **30** при перемешивании при 80 °С в системе $MeCN-H_2O$ легко гидролизуется в целевой спирт **36**, а в случае изомерного соединения **31a** образование продукта **36** наблюдалось, но полной конверсии 5-бромпроизводного достигнуто не было даже при длительном кипячении.



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 °С в системе $MeCN-K_2CO_3$ приводят к образованию соответствующих продуктов *O*-алкилирования **37a-b**, **38**, и **39a-b**. Стоит отметить, что реакции с *O*-нуклеофилами, так же как и с *N*-нуклеофилами, в случае использования 5-бромпроизводных **31a,c** 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.



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 MeCN-K₂CO₃. 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**.



41a-o: R¹=H R₂=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**); R¹=8-MeO R²=1-фенил-1*H*-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**); R¹=8-Me R²= пиридин-2-ил(**k**); 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (**l**); R¹=8-Et R²=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(**m**); R¹=F R²=1*H*-бензимидазол-2-ил(**n**); 2-(бензойная кислота)(**o**).

Таким образом, 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.

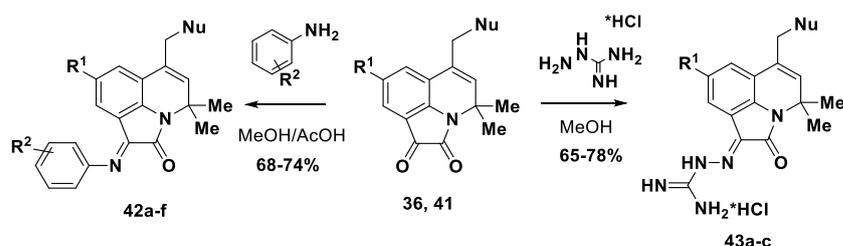
4. Модификация 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием С¹ и С⁶ положений гетероцикла

Концепция молекулярной гибридизации, активно развиваемая в дизайне лекарственных средств, подразумевает объединение в структуре одного соединения нескольких фармакофорных привилегированных структур и подструктур. С этой точки зрения представляется перспективной модификация 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием С¹ и С⁶ положений гетероцикла в ходе последовательного ряда изученных реакций:

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.

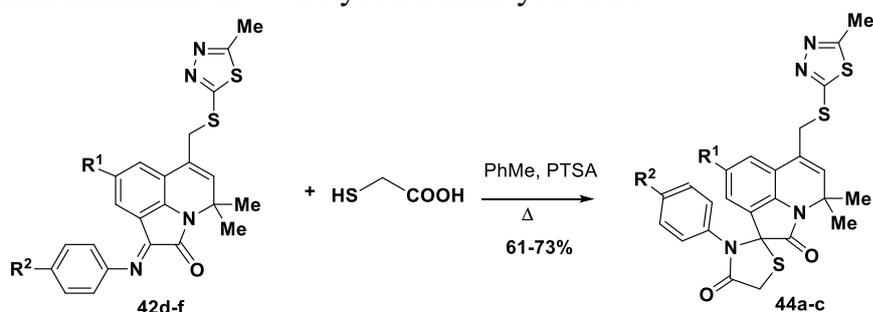
2. Последующая функционализация 6-гетметилпроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов за счет реакций с различными *S*- и *N*-нуклеофилами с участием β-карбонильной группы.

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 *S*- и *N*-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-R¹-4,4-диметил-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1-(R²-Ar-имино)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **42a-f** и 8-R¹-2-(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-карбоксимидов **43a-c**.



42a-f, $R^1=H$, $R^2=4-F$, Nu=пиперидинил(**a**); $R^1=H$, $R^2=4-F$, Nu= N-COOEt пиперазинил(**b**); $R^1=8-F$, $R^2=2,5$ -ди-Me, Nu=фурил-2-пиперазинил(**c**); $R^1=8-MeO$, $R^2=MeO$, Nu=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(**d**); $R^1=8-MeO$, $R^2=4-Me$, Nu=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(**e**); $R^1=8-Me$, $R^2=H$, Nu=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(**f**); **43a-c**, $R^1=H$, Nu=N-COOEt пиперазинил (**a**); 4-FC₆H₄-пиперазинил(**b**); $R^1=CH_3O$, Nu=4-FC₆H₄-пиперазинил(**c**).

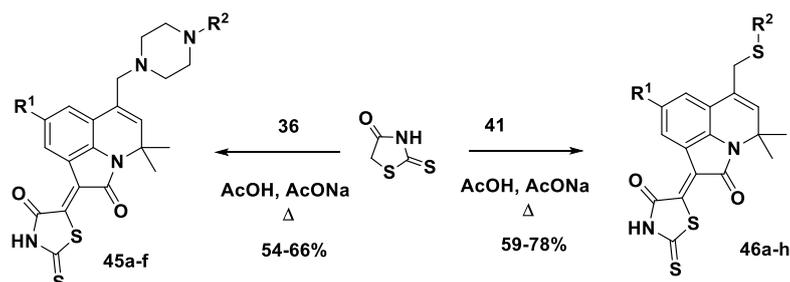
Тиогетероциклические имины **42d-f** при кипячении в системе толуол/PTSA с меркаптоуксусной кислотой приводят к образованию 8- R^1 -4,4-диметил-6-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-3'-фенил-2*H*,4*H*-спиро[пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2'-тизолидин]-2,4'-дионов **44a-c**. Стоит отметить, что аналогичные превращения с 6-аминометильными имидами **42a-c** не увенчались успехом.



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

Ранее сообщалось, что среди илиденовых производных, полученных при действии роданина на ПХД, найдены вещества, обладающие антикоагулянтной активностью по отношению к фактору свертывания крови Ха. 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. Выбор заместителей в целевых соединениях, способных повлиять на их биологическую активность, был сделан в результате компьютерного моделирования с использованием молекулярного докинга.

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 5-(8- R^1 -4,4-диметил-2-оксо-6-((4- R^2 -пиперазин-1-ил)метил)-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)-2-тиоксотиазолидин-4-оны **45a-f**, и с выходами 59-78% выделены 5-(6-(((гет)тио)метил)-8- R^1 -4,4-диметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2*H*)-илиден) 2-тиоксотиазолидин-4-оны **46a-h**.



36, **45a-f** $R^1=MeO$ $R^2=COOEt$ (**a**); C₆H₅(**b**); бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил(**c**); 4-FC₆H₄(**d**); $R^1=F$ $R^2=COOEt$ (**e**); бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил(**f**); **41**, **46a-h** $R^1=H$ $R^2=1H$ -бензимидазол-2-ил(**a**);

5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил(**b**); R¹=Me R²=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(**c**); R¹=8-MeO 5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил(**d**); 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(**e**); R¹=8-Et R²=5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил(**f**); R¹=F R²=1*H*-бензимидазол-2-ил(**g**); 2-бензойная кислота(**h**).

5 Исследование биологической активности синтезированных соединений

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 ходе исследований, было 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, IC₅₀ 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 (IC₅₀ 8,36 мкМ) и NPM1-ALK (IC₅₀ 5,76 мкМ) соответственно.

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. Обнаружено, что илиденовые производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **5a-j** показывают хорошую ингибирующую активность, причем наибольшей ингибирующей способностью обладают соединения, содержащие СН₃O-группу в 8-положении пирролохинолин-2-она и тиофеновый цикл при карбонильной группе оксоэтилиденового фрагмента.

Анализ результатов антикоагулянтной активности производных **45a-f** и **46a-h** с фрагментом роданина, синтезированных на основе результатов молекулярного докинга, показал, что полученные соединения являются перспективными ингибиторами по отношению к факторам Ха и XIa. Для соединения-лидера – этил (*Z*)-4-((8-фтор-4,4-диметил-2-оксо-1-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиден)-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата **45e** рассчитан показатель IC₅₀ мкМ, который равен 5,31±0,355.

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 β-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 С⁵-С⁶ дигидрохинолинового фрагмента.

2. Показано, что взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *S*-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-дионон в системе NBS/ДМФА идет селективно с образованием 5-бром-6-метил-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон, предложен вероятный механизм реакции.

5. Обнаружен факт ретро-аллильной перегруппировки с участием 5-бромпроизводных пирролохинолиндионон 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-дионон, предназначенных для биологических исследований.

6. Показана ингибирующая активность в отношении протеинкиназ и факторов свертывания крови Ха и XIa для ряда соединений – производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон.

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.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Синтез новых линейно связанных гетероциклических систем на основе 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5]хинолина [Текст] / Н. П. Новичихина, А. Л. Сабынин, Х. С. Шихалиев, Д. В. Крыльский // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 1. – С. 22-28.

2. Синтез 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон, содержащих фрагмент пиперазина, и исследование их ингибирующих свойств по отношению к протеинкиназам [Текст] / Н. П. Новичихина, А. С. Шестаков, А. Ю. Потапов, Е. А. Кошелева, Г. В. Шаталов, В. Н. Вережников, Д. Ю. Вандышев, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – № 4. – С. 787-792.

3. Synthesis, Docking, and In Vitro Anticoagulant Activity Assay of Hybrid Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-*ij*]Quinolin-2(1*H*)-one as New Inhibitors of Factor Xa and Factor XIa [Text] / N. Novichikhina, I. Ilin, A. Tashchilova, A. Sulimov, D. Kutov, I. Ledenyova, M. Krysin, Kh. Shikhaliev, A. Gantseva, E. Gantseva, N. Podoplelova, V. Sulimov // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 8. – 1889. – 16 p.

4. Синтез и антикоагулянтная активность новых этилиденовых и спиропроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онон [Текст] / Н. П. Новичихина, А. А. Скопцова, А. С. Шестаков, А. Ю. Потапов, Е. А. Кошелева, О. А. Козадеров, И. В. Леденева, Н. А. Подоппелова, М. А. Пантелеев, Х. С. Шихалиев // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1376-1384.

5. Синтез новых производных 1-гидрокси-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она [Текст] / Н. П. Новичихина, А. С. Шестаков, А. А. Скопцова, З. Э. Ашрафова, Н. В.

Столповская, Е. А. Кошелева, Г. В. Шаталов, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 10. – С. 1393-1402.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

1. Синтез и биологическая активность 6-гетарилметилпроизводных 4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов [Текст] / Н. П. Новичихина, Х. Т. Чан, Х. С. Шихалиев // Менделеев-2017: 10-я Международная конференция молодых учёных по химии и 2-я школа-конференция "Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами": сборник тезисов докладов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 309.
2. Синтез *N*, *O*-содержащих полигетероциклических систем с фрагментом 1,2-дигидрохинолина / Н. П. Новичихина, Х. С. Шихалиев [Текст] // 10-я Молодежная Школа-конференция по органической химии: тезисы докладов. – Казань, 2017. – С. 191.
3. Синтез и реакционная способность 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов [Текст] / Н. П. Новичихина, Е. Ю. Паршикова, Х. С. Шихалиев // Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования: материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. – Астрахань, 2019. – С.26-28.
4. Синтез новых илиденовых производных на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов [Текст] / Н. П. Новичихина, А. А. Скопцова, Х. С. Шихалиев // XXIII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием): Нижний Новгород, 21-23 апреля 2020 г.: тезисы докладов. – Нижний Новгород, 2020. – С.156.
5. Региоселективное бромирование *R*-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов [Текст] / Н. П. Новичихина, Д. А. Верютина, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев // Достижения молодых ученых: химические науки: 5-я Всероссийская молодежная конференция (заочная): тезисы докладов. – Уфа, 2020. – С.118-119.
6. Синтез новых производных 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов [Текст] / Н. П. Новичихина, З. Э. Ашрафова, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы заочных докладов Международной научной конференции. – Екатеринбург, 2020. – С. 219-221.
7. Синтез и исследование реакционной способности тиосемикарбазонов 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она [Текст] / Н. П. Новичихина, З. Э. Ашрафова, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов 6-й Всероссийской (заочной) молодежной конференции. – Уфа, 2021. – С. 49-51.
8. Синтез новых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и исследование их антикоагулянтной активности [Текст] / Н. П. Новичихина, Д. А. Пантыкина, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов 6-й Всероссийской (заочной) молодежной конференции. – Уфа, 2021. – С. 108-109.