МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи

Mart

ГРИНЁВ ВЯЧЕСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НОВЫХ N,O,S-ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ

веществ

(1.4.3. — Органическая химия)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора химических наук

Научный консультант

доктор химических наук,

профессор Егорова А.Ю.

Саратов - 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ
ГЛАВА 1. Пергидропирролодиазациклоалканоны на основе терминальных 1,2—1,5-
<i>N,N</i> -бинуклеофилов14
1.1. Способы получения и спектральные характеристики14
1.2. Структура и межмолекулярные взаимодействия в кристаллах
1.3. Конформационные особенности
1.4. Реакции алкилирования как способ изменения аффинности к рецепторам40
1.5. Реакции трифторацетилирования как способ увеличения липофильности
субстратов
ГЛАВА 2. Пергидропирролоокса(тиа)зол(зин)оны
на основе <i>N,O</i> - и <i>N,S</i> -бинуклеофилов56
2.1. Способы получения и спектральные характеристики
2.2. Пергидропирролооксазолоны. Структура и межмолекулярные
взаимодействия в кристаллах
2.3. Реакция «димеризации»64
2.4. Пергидропирролотиазолоны на основе 1,2-N,S-бинуклеофилов. Способы
получения и спектральные характеристики
ГЛАВА 3. <i>N</i> -замещённые пирролидиноны на основе 1,3- <i>N</i> , <i>N</i> -бинуклеофилов78
3.1. Аспарагин как бинуклеофил для получения <i>N</i> -замещённых пирролидинонов
3.2. <i>N</i> -арилпирролидиноны на основе ароматических 1,3- и 1,4- <i>N</i> , <i>N</i> -
бинуклеофилов
3.3. <i>N</i> -арилпирролидиноны. Реакции азосочетания с различными
азокомпонентами
ГЛАВА 4. Бензопирролоимидазолоны и пирролохиназолиноны на основе N,N-
бинуклеофилов
4.1. 1,2- и 1,3-бинуклеофилы87
4.2. Электрофильные реакции бензопирролоокса(тиа)золонов (44, 46, 47),

5.3.	Трифторацетилированные	И	исходные	гидразоны	5-арил-3 <i>Н</i> -фуран-2-онов.
	Оптические свойства в рас	тво	opax		171

5.4. Гетарилгидразоны 5-арил-3*Н*-фуран-2-онов. Синтез и реакционная способность 174

5.4.1. Гетарилгидразоны 5-арил-3 <i>Н</i> -фуран-2-онов. Перегруппировки	175
5.4.2. Гетарилгидразоны 5-арил-3 <i>Н</i> -фуран-2-онов. Комплексообразование	183

-	1	. ,			
5.5.2.	Арилгидразоны	оксазол-5(4Н)-она.	Реакции	c	алифатическими
би	инуклеофилами				

6.1. Ростостимулирующая активность модифицированных БПИ198

6.4	Оценка	антибактериальной	активности	гидразонов	имидазопиримидинонов	in
	vitro	209				

	ГЛАВА 7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
211	7.1. Материалы и методы
214	7.2. Методики синтеза и характеристики полученных веществ .
214	7.2.1. 4-Арил-4-оксобутановые кислоты 1

7.2.2. Алкандиаминия ди {4-оксо-4-арилбутаноат}ы и гиппураты 3-8214
7.2.3. Амиды 4-оксобутановых кислот
7.2.4. Пергидропирролодиазабициклоалканоны 16-19
7.2.5. 1-Алкил-6-оксо-8а-арилоктагидропирроло[1,2-а]пиримидиния галогениды 20а-
h231
7.2.6. Трифторацетилированные пергидропирролодиазабициклоалканоны 16-19 (21-24) 234
7.2.7. 7а-арилтетрагидропирроло[2,1- <i>b</i>]оксазол-5-оны 26а-е
7.2.8. Оксогексагидропирроло[2,1- <i>b</i>]тиазолкарбоновые кислоты 30a,f
7.2.9. 3-(5-Арил-3 <i>Н</i> -пиррол-2-он-1-ил)пирролидин-2,5-дионы 31, 34, 35240
7.2.10. 1-(3-(Арилдиазенил)фенил)-5-арил-1,3-дигидро-2 <i>Н</i> -пиррол-2-оны 36-38242
7.2.11. Бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-оны 39, 44, пирроло[2,1-b]хиназолиноны 45 и
родственные соединения 40, 41, 42
7.2.12. За-R-3,3а-дигидробензо[<i>d</i>]пирроло[2,1- <i>b</i>]тиазол-1(2 <i>H</i>)-оны 46250
7.2.14. Ацетилпроизводные соединений 44, 45 (49-56)
7.2.15. Алкилированные производные соединений 44, 45 (51-54)262
7.2.16. Нитрозопроизводные соединений 44, 45 (55-56)
7.2.17. Азопроизводные соединений 44, 45 (59-60)
7.2.18. Дихлоробис(L)палладий(II) 61, 62
7.2.19. Азопроизводные соединений 46-48 (65-68)
7.2.20. 5-Арил-3-(2-фенилгидразоно)-3 <i>Н</i> -фуран-2-оны (63)
7.2.21. 3-(2-Алкил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-5-арил-3Н-фуран-2-оны 69-71
7.2.22. 3-(2-арилгидразинилиден)-5-арил-4-(2,2,2-трифторацетил)-фуран-2(3 <i>H</i>)-
оны (74)
7.2.23. Гетарилгидразоны 5-арил-3 <i>Н</i> -фуран-2-онов 75а-е
7.2.24. Перегруппировки гетарилгидразо-5-арил-3Н-фуран-2-онов 75 (78-80)
7.2.25. Бис(L)меди(II) ацетаты 81а,b
7.2.26. Гетарилгидразоны 2-фенил-оксазол-5(4 <i>H</i>)-она 84а-ј
7.2.27. (2-Арилгидразинилиден)имидазо[1,2-а]бициклоалканоны 85-87а-е
ВЫВОДЫ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

введение

Актуальность работы. Одним из современных вызовов органической химии в XXI веке является создание эффективных методологий синтеза, позволяющих последовательно усложнять структуру целевой молекулы, оставляя широкие возможности для дальнейшей функционализации посредством доступных одно- и двухстадийных реакций. Применение каскадных, тандемных процессов, в том числе, мультикомпонентных методов сборки гетероциклических скаффолдов вследствие их высокой атомарной точности и эффективности с последующей направленной функционализацией является базовым принципом трансформации органических соединений различных классов.

Современный подход к созданию новых мультифункциональных веществ и материалов заключается в широком применении модификации природных органических соединений, а также синтезе их химических аналогов с улучшенными характеристиками и требуемыми свойствами. В последние годы большое распространение получил подход внедрения и широкого использования на всех этапах хемоинформатических и квантовохимических методов для прогнозирования направления модификации и оценки полученных изменений молекул *in silico*, позволяющий протестировать общирные библиотеки соединений на различные виды биоактивности. Не менее важной проблемой, которую необходимо решить для практической реализации полученных расчётных данных, является разработка высокоселективных, простых и эффективных методов синтеза представительных библиотек органических соединений.

Подавляющее большинство исследуемых, предлагаемых И уже внедренных клиническую практику лекарственных В средств, взаимодействующими с различными ферментами, химически представляют собой азот-, кислород-, серусодержащие гетероциклические соединения, часто полиядерные, частично, либо полностью насыщенные. При разработке эффективной методологии синтеза критически важен выбор соединения, структура которого ляжет в основу получаемых гетероциклов. В качестве таких

соединений-платформ выбираются высокореакционноспособные и доступные полифункциональные молекулы циклического (5-гидроксиметилфурфурол) и ациклического строения (различные дикарбонильные соединения). Удобными соединениями-платформами представляются 4-оксокарбоновые кислоты (4-арил-4-оксобутановые кислоты и их изолог биогенный бензоилглицин), их сложные и внутренние циклические эфиры (фуран-2(3*H*)-оны и оксазол-5(4*H*)-он), поскольку они являются легкодоступными многоцентровыми субстратами, способными к широкому спектру реакций как с электрофильными, так и нуклеофильными агентами. Ассортимент последних достаточно широк и включает как алифатические с различной длиной алкильной цепи, позволяющие формировать аннелированные циклы различной размерности, так и ароматические N,N-, N,O- и *N*,*S*-бинуклеофилы, выбор и использование которых позволяет управлять конформационным потенциалом и реакционной способностью будущих структур. В связи с этим, поиск и создание новых и эффективных методологий основе доступных соединений-платформ с последующей синтеза на функционализацией широкого круга N,O,S-полигетероциклических систем, обладающих выраженным биологическим действием, остается актуальным.

Целью работы является разработка эффективной методологии синтеза и функционализации пирролоаннелированных азот-, кислород-, серусодержащих полигетероциклических структур как перспективных биологически активных молекул на основе таких соединений-платформ, как 4-оксокислоты и их внутренних циклических эфиров, заключающейся в первоначально формируемом гетероциклическом скаффолде с последующим введением функциональных групп с помощью одностадийных трансформаций.

Для выполнения поставленной в работе цели необходимо было решить следующие основные задачи:

1. Разработка и оптимизация методов синтеза би-, трициклических скаффолдов, имеющих сочленённый пирролидоновый фрагмент как предшественников для дальнейшей функционализации.

6

2. Создание одно- и двухстадийных региоселективных методов функционализации пиррологетарилазобициклоалканонов, в том числе бензоаннелированных, с помощью электрофильных реакций.

3. Изучение строения соединений в кристалле, а также в растворе с помощью совокупности физико-химических методов для раскрытия и подтверждения механизмов проводимых превращений.

4. Изучение прикладных аспектов применения синтезированных соединений, в частности:

- осуществление виртуальных оценок (*in silico*) производимых трансформаций и ожидаемых биологических эффектов;

- экспериментальные исследования стимуляции роста в отношении семян растений *in vitro*;

- экспериментальная оценка антимикробного действия синтезированных веществ *in vitro*.

Научная новизна. Впервые установлено, что взаимодействие 4оксоалкановых кислот и *N*,*N*-бинуклеофилов протекает первоначально как реакция по кислотно-основному типу с образованием алкан-1,n-диаминия ди {4-оксо-4-арилбутаноат}ов с последующей их конверсией в соответствующие амиды кислот и последующей гетероциклизацией. Выделены и охарактеризованы спектрально и методом PCA ранее не рассматривавшиеся интермедиаты.

Для пергидропирролодиазабициклоалканонов продемонстрирована ограниченная конформационная подвижность, связанная с поворотом бокового ароматического заместителя, и реакционная способсность по вторичной аминогруппе с образованием более аффинных к ряду мишеней производных. Бензоаннелированные аналоги частично сохраняют способность реагировать по вторичной аминогруппе, однако их реакционная способность определяется, главным образом, наличием активированного ароматического ядра.

7

Строение продуктов взаимодействия 5-R-3*H*-фуран-2-онов С ароматическими 1,3- и 1,4-бинуклеофилами зависит от условий протекания В отсутствие катализаторов основного характера образуются процесса. нециклические амиды 4-оксокислот, однако, в основной среде происходит гетероциклизация с образованием *N*-арилзамещённых 1,3-дигидро-2*H*-пиррол-2онов, сохраняющих ароматическую аминогруппу, способную подвергаться диазотированию с последующим азосочетанием, продукты которого в широком диапазоне рН способны взаимодействовать с солями переходных металлов.

Синтезирован ряд бензопирролоимидазолонов, в том числе труднодоступный незамещённый, пирролохиназолинонов, бензопирролоокса(тиа)зол(зин)онов, изучено их строение в кристалле, которое помогло объяснить фотохимическое поведение при воздействии УФ лазера. Реакционная способность по отношению к электрофильным частицам изучена в различных условиях, и квантовохимически обоснована высокая региоселективность процессов. В случае, если наиболее выгодное положение занято, реакция протекает с образованием региоизомеров по положению замещения в ароматическом кольце.

Для ряда функционализированных посредством электрофильных реакций моно-, би- и трёхъядерных гетероциклов показано первоначальное образование производных по атомам азота как эндо-, так и экзоциклическим, подвергающиеся внутримолекулярным перегруппировкам с переносом функциональных групп на альтернативные, как правило, *С*-ароматические положения систем.

Арилазопроизводные синтезированных трициклических систем, за исключением бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-онов, способны существовать в растворе в равновесии *E*/*Z*-конфигурационных изомеров, в кристалле же закрепляется более выгодная *E*-конфигурация.

Установлено, что независимо от строения и расположения заместителей в арилазофрагменте, гидразоны на основе 3H-фуран-2-онов в форме E и гидразоны оксазол-5(4H)-она в форме Z изоструктурны, а сама конфигурация сохраняется как в растворе, так и в кристалле из-за высокого активационного барьера, препятствующего E/Z-переходу.

Спектрально и квантовохимически установлено, что арилидразоны 3Нфуран-2-онов способны алкилироваться по гидразогруппе, в то время как реакция трифторацетилирования протекает с первоначальным образованием *N*трифторацетилпроизводных с последующей внутримолекулярной миграцией трифторацетильной группы с образованием 4-трифторацетилзамещённых арилидразонов 3*H*-фуран-2-онов, обладающих выраженным сродством к ряду перспективных мишеней.

Гибридные гетарилгидразоны 3*H*-фуран-2-онов склонны к перегруппировкам как в кислой, так и в основной среде с образованием би- и трициклических систем как с сохранением, так и утратой целостности фуранового кольца. Для ряда представителей показана комплексообразующая способность по отношению к солям переходных металлов, обусловленная присутствием донорных гетероатомов гетарилазофрагмента.

Арилазогидразоны оксазол-5(4Н)-она, проявляющие антимикробные свойства, посредством реакций нуклеофильного присоединения с терминальными алифатическими могут быть усложнены бициклических диаминами до имидазодиазабициклоалканонов, сохраняющих гидразофункцию И демонстрирующих увеличение биодоступности и биологической активности вследствие роста доли алкильного фрагмента при сохранении типичного поведения гидразонов при различных рН раствора.

Среди функционализированных бензопирролоимидазолонов обнаружены стимулирующие рост растений представители, а наиболее оптимальным, с точки зрения доступности для растений, методом модификации биологически активных аналогов пуриновых оснований, оказалось алкилгалогенирование с кватернизацией вторичной аминогруппы с образованием хорошо растворимых в воде солей.

Среди алифатических и ароматических амидов 4-оксобутановых кислот, ряда трициклических систем, полученных на их основе, а также арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она и имидазодиазабициклоалканонов обнаружены вещества, ингибирующие рост бактерий.

Практическая значимость работы. Разработаны эффективные и малостадийные методы синтеза ранее мало исследованных двух- и трёхъядерных

9

гетероциклических систем, объединяющих в своем составе пирролидоновый цикл с изоструктурными и родственными азот-, кислород-, серусодержащими гетероциклическими фрагментами (имидазольным, пиримидиновым, диазепиновым, диазоциновым, оксазольным, оксазиновым, тиазольным), в том числе бензоаннелированных.

Предложены универсальные, высоко региоселективные способы функционализации полученных гетероциклических систем, позволяющих увеличивать показатели, отражающие биодоступность, на основе одно- и двухстадийных процессов, включающих электрофильные реакции.

Изучено строение ряда исходных соединений и полученных в ходе работы веществ как в кристалле, так и в растворе с помощью совокупности физико-химических методов, на основании которых предложены и подтверждены механизмы проводимых трансформаций. На основе ряда хемометрических ресурсов и методов изучены и даны количественные оценки *in silico* производимых трансформаций и ожидаемых биологических эффектов.

В ходе работы получены представительные библиотеки соединений различных классов, на основе первичного биологического скрининга среди которых обнаружены вещества, обладающие стимулирующей рост растений активностью, а также антимикробным действием в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микрооорганизмов.

Объектами исследования являются пирролоаннелированные азот-, кислород-, серусодержащие полигетероциклические структуры, а также их функционализированные производные, обладающие биологической активностью.

Методы исследования. При выполнении работы использовались современные подходы к синтезу органических соединений, включающих как классические методы нагрева при атмосферном давлении, так и с использованием реактора, позволяющего проводить реакции при избыточном давлении. Органические растворители были очищены и подготовлены к использованию стандартными методами препаративной органической химии.

В работе использовались международные базы данных (Reaxys, Sci-Finder, СССС). Полученные соединения охарактеризованы с помощью элементного анализа, ряда хроматографических методов: тонкослойная хроматография (TCX), газо-жидкостная хроматография (ГЖХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), а также спетральных методов анализа: ядерного магнитного резонанса (ЯМР), инфракрасной (ИК) и электронной (УФ) спектроскопии, времяпролетной масс-спектрометрии с матричноактивированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ MC), рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов. Квантово-химическое моделирование проведено в рамках теории функционала плотности. В работе использовалось моделирование рецептор-лигандных взаимодействий методом молекулярного докинга.

Положения, выносимые на защиту:

- методология проведения и закономерности протекания каскадных реакций гетероциклизации 4-оксоалкановых кислот, их внутреннних эфиров с *N*,*N*-, *N*,*O*- и *N*,*S*-бинуклеофилами с образованием би- и трициклических скаффолдов, имеющих сочленённый пирролидоновый цикл;

 региоселективные одно- и двухстадийные способы трансформации полученных пиррологетарилазобициклоалканонов, в том числе бензоаннелированных, посредством электрофильных реакций для повышения биодоступнности;

- функционализированные бензопирролоимидазолоны, стимулирующие рост растений, алифатические и ароматические амидов 4-оксобутановых кислот, представители ряда трициклических систем, полученных на их основе, а также арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она и имидазодиазабициклоалканонов, ингибирующие рост бактерий.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы представлялись на III Всероссийской научной конференции с международным участием «Наноонкология» (Саратов, 2011), III Всероссийского научно-практического семинара для молодых учёных «Методолгоические аспекты экспериментальной и

11

клинической фармакологии» (Волгоград, 2011), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург (пос. Репино), 2013, Всеросс. молодежн. научн. конф. «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии», Саратов, 2013. Ш Всеросс. науч. конф. (с междунар. уч.): «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 2014, IX International Conference of Young Scientists on Chemistry «MENDELEEV 2015», Saint Petersburg, 2015, Международный Конгресс «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений, посвященный 100-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста, Москва (Россия), 18-23 октября 2015, I Всеросс. молодёжной школы-конф. «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 25-28 апреля 2016, Кластера конф-ий по орг. хим. «ОргХим-2016», Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня – 1 июля 2016, XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Екатеринбург, 2016. І науч. конф. грантодерж. РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века», Москва, 20-24 ноября 2016, X Междунар. конф. мол. уч. по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» II шк.-конф. «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами» (Санкт-Петербург, 4-7 апреля 2017 г.), СЕЕС-ТАС4 4th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry 28-31 August 2017 – Chisinau, Moldova, The 1st International Electronic Conference on Crystals. 21-31 May, II Beepoce. конф. «Химия биологически активных веществ» с междунар. уч. (ХимБиоАктив-2019), Саратов, 21-25 октября 2019, IV Международной конференции «Современные синтетические методологии создания лекарственных препаратов ДЛЯ И функциональных материалов» (MOSM2020), Екатеринбург, 16-20 ноября 2020 г., Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений KOST-2021. г. Сочи, 12-16 октября 2021 г., Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Лоо, Сочи, 16-21 сентября 2022 г., МОБИ-ХимФарма2023 г. Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2023 г., МедХим 2024, Нижний Новгород, 01-04 июля 2024.

По теме диссертации опубликовано 40 работ: 4 обзорных статьи, 2 патента РФ, 23 статьи в рецензируемых зарубежных журналах (включая вышеупомянутые

4 обзора), 17 статей в рецензируемых российских журналах, а также 26 статей в сборниках трудов конференций, 35 тезисов докладов.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в определении направления исследований, формулировке цели исследования и обосновании задач, планировании и проведении экспериментов по синтезу, обработке, интерпретации и обобщении результатов спектральных данных, PCA. Bce работы ПО моделированию, конформационному квантовохимическому анализу, молекулярному докингу проведены либо лично автором, либо при его непосредственном участии. Все выводы работы основаны на результатах, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Отдельные части работы выполнялись при поддержке грантов РФФИ (10-03-00640-А, 13-03-00318-А, 16-03-00530) и РНФ (15-13-10007, 19-73-00218, 22-23-00171, продолжение исследований поддержаны грантом 24-23-00482).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 340 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав обсуждения результатов, 1 главы экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует пунктам 1, 2, 3, 4, 7, 8 и 10 паспорта специальности 1.4.3. — Органическая химия.

ГЛАВА 1. Пергидропирролодиазациклоалканоны на основе терминальных 1,2—1,5-*N*,*N*-бинуклеофилов

1.1. Способы получения и спектральные характеристики

Конструирование гетероциклических систем, содержащих фрагменты пирроло[1,2-*а*]имидазолона является важным этапом на пути создания биологически активных соединений, обладающих противовоспалительным, обезболивающим (антиноцицептивным), иммуномодулирующим и антиоксидантным действием [1], антиконвульсантной активностью [2], антагонистической активностью в отношении рецептора меланокортин-4 (MC4R) [3], а также рострегулирующим влиянием [4, 5].

Ранее способы, использовавшиеся для построения пирроло[1,2*а*]имидазол(он)ов, представляли собой, главным образом, различные варианты исполнения классических методов конденсации кетонов или кислот с алифатическими диаминами в условиях термического нагрева в среде растворителей разной природы [6–19]. В последние 20 лет были предложены более современные и эффективные способы синтеза, включающие флэшвакуумный пиролиз (ФВП), синтезы в присутствии основных катализаторов, микроволновую (МВ) активацию и другие. Имеются сведения о реакции циклических *N*,*N*-ацеталей с малеиновым ангидридом в кипящем ацетонитриле, приводящей к 2-(7-ароил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-6-ил)уксусным кислотам с выходами 82–91% [20], в случае использования *N*- арилмалеимида – к соответствующим *N*-арилацетамидам [21], а с *N*замещёнными малеимидами с менее стабильными выходами 20–80% образуются бициклические пирролидоны в среде этанола [22] (схема 1.1.1).



Схема 1.1.1

Реакция ангидрида конденсации малеинового первичными С ароматическими известно, приводит к *N*-замещённым аминами, как случае реакции 2,3-дихлормалеинового Показано, что в малеимидам. ангидрида с 1 моль *n*-толуидина образуется *N*-малеимид, тогда как реакция с 2 моль приводит к нуклеофильному замещению хлора у активированных винильных атомов углерода образующегося первоначально 2,3-дихлор-*N*малеимида [23] (Схема 1.1.2).



Схема 1.1.2

Взаимодействие гетероциклических кетенаминалей с этилбромоацетатом приводит с выходами 60–75% к продуктам присоединения

– этил 3-ароил-3-(2-имидазолидинилиден)пропионатам, которые могут в более высококипящем диоксане подвергаться дальнейшей циклоконденсации с образованием 7-ароил-1,2,3,6-тетрагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-1онов с выходами 74–81% [20] (Схема 1.1.3). Последние могут быть получены напрямую из исходных кетенаминалей реакцией с этилбромацетатом в диоксане, однако, с более умеренными выходами 41–47% [24].



Схема 1.1.3

Использование техники ФВП (температуры порядка 600-800 °C, давление 0.01–0.05 торр) позволяет проводить конденсации кислоты *N*-содержащими Мелдрума с соответствующими пятичленными гетероциклическими соединениями. В условиях ФВП производные кислоты Мелдрума генерируют метиленкетены, претерпевающие перегруппировки в более стабильные ненасыщенные кетены, образующие конечные продукты [25]. В случае метилимидазолил-акрилатов формально считается, что процесс проходит через антараповерхностное переходное состояние и последующий 1,7-прототропный сдвиг [26, 27] (Схема 1.1.4):



Схема 1.1.4

Этиловый эфир левулиновой кислоты и 1,2-этилендиамин на подложке Al₂O₃ были введены в реакцию конденсации в условиях MB излучения. Выход 7аметилгексагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-она составил 80%[28](Схема 1.1.5):



Схема 1.1.5

Метилзамещённый гексагидропирроло[1,2-*а*]пиримидин-6(2*H*)-он был получен экзотермической реакцией этилового эфира левулиновой кислоты с 1,3-пропилендиамином при комнатной температуре в течение 2 дней [29] или в микроволновой печи облучением мощностью 210 Вт с использованием катализатора К10 в течение 6 мин. с выходом 60% [30]. Арилзамещённые гексагидропирроло[1,2-*а*]пиримидин-6(2*H*)-оны представлены, в основном, в патентной литературе [31, 32]. Этих сведений значительно меньше, чем для соответствующих алкилзамещенных [29, 30, 33–36], и незамещённого аналогов [37].

При получении арилзамещённых (бензо)пирролоимидазолов классические методы синтеза в условиях нагрева в средах различных растворителей не теряют своей актуальности. Оптимальным, с точки зрения простоты лабораторного оформления и дешевизны применяемых реактивов, режимом синтеза широкого ряда замещённых би- и трициклических азолов на основе 4-R-4-оксобутановых кислот, упоминаемых также в литературе как 3или β-бензоилпропионовые кислоты, или 5-R-3*H*-фуран-2-онов, являющихся циклическими внутренними эфирами, бинуклеофилов их И как алифатического, так и ароматического рядов является кипячение в среде бензола или толуола с непрерывным удалением воды из реакционной смеси в виде азеотропа [28, 38, 39] (схема 1.1.6):



Схема 1.1.6

Реакции 4-арил-4-оксобутановых кислот 1 при более умеренном нагревании в относительно высококипящих растворителях с алкильными терминальными *N*,*N*-бинуклеофилами 2 приводят к продуктам нециклического строения (схема 1.1.7). Оксокислоты 1 способны с диаминами 2 вступать как в кислото-основные взаимодействия с образованием соответствующих солей 3–8, так и в реакции конденсации с выделением одной или двух молекул воды и с образованием соответствующих растворителей, в зависимости от степени жёсткости условий (схема 1.1.7).



Схема 1.1.7

Так, в мягких условиях, при небольшом нагревании в сухом бензоле 4арил-4-оксобутановых кислот **1** с алкильными терминальными *N*,*N*бинуклеофилами 2, взятых в мольном соотношении 1 : 1.2, выделены хорошо растворимые в воде алкандиаминия ди{4-оксо-4-арилбутаноат}ы 3-8. Соли **3-8** синтезированы с выходом до 85% в мягких условиях при 50 °C в течение 5 мин в реакторе герметичных сосудов (РГС). Соединения 3-8 ранее не литературе, вероятно, из-за их достаточно высокой описывались в реакционной способности, поскольку они нестабильны при хранении и самопроизвольно превращаются в соответствующие амиды 9-14. При взаимодействии 1 с 2 в мягких условиях происходит только перенос протонов от 4-оксобутановых кислот 1 к аминогруппам диаминов 2, чего не наблюдается при комнатной температуре. Спектральные характеристики и кристаллическая структура солей **3–8** также не были описаны в литературе. В ИК спектрах **3–8** присутствовала характерная серия полос при 2854–3257 см⁻¹, отнесенных к колебаниям концевых групп NH3+ двухзарядного катиона, а также полос, отнесенных к антисимметричным и симметричным колебаниями 1410 диссоциированных карбоксильных групп вблизи 1600 и CM^{-1} , спектрах ЯМР ¹Н присутствуют триплеты соответственно. В двух метиленовых групп анионов 4-оксобутановых кислот, а также мультиплеты метиленовых звеньев в катионах диаминия. В спектрах ЯМР ¹³С присутствуют два характеристичных сигнала атомов углерода карбонильных групп около 195 м.д., а также СОО⁻ при 185 м.д.

Ценную информацию о реакционной способности 4-оксобутановых кислот (1) можно получить, изучая их строение и упаковку в кристалле. Для данных кислот свойственен полиморфизм кристаллов, проявляющийся в различных способах упаковки структурных единиц. В начале девяностых годов XX века были опубликованы две работы с описанием двух полиморфных модификаций (полиморфов) 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты

1a [40, 41]. Кристалл первой модификации, VERMAG, был получен из метанола, а вторая модификация, VERMAG01, кристаллизована из бензола. Оба полиморфа кристаллизуются в моноклинных пространственных группах $P2_1/c$ (VERMAG) и пространственной группе $P2_1/n$ (VERMAG01) и имеют схожие параметры кристаллической решетки. Интерес к кристаллам 4-оксо-4фенилбутановой кислоты в последние годы связан и с обнаруженным их аномально высоким коэффициентом термического расширения (2333.5 MK⁻¹, по сравнению со средним значением для кристаллов органических веществ 168.8 MK⁻¹) [42]. Совсем недавно при более высокой температуре (200-290 K) были получены 10 образцов кристаллов 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты и показано существование двух различных структур с разным количеством молекул в асимметрической ячейке. Непрерывный переход при охлаждении связан с возникновением псевдосимметрии [43], а измеренный коэффициент объёмного термического расширения, определённый методом порошковой рентгеновской диффракции высокого разрешения в температурном диапазоне 200–310 К оказался равным $\alpha_v = 217(3)$ МК⁻¹, что является типичным значением для органических веществ.

В литературе также упоминается кристаллическая структура 3-(4метилбензоил)пропионовой кислоты **1b** [44] и краткое сообщение о строении в кристалле 3-(4-метоксибензоил)пропионовой кислоты **1c** [45]. Все упомянутые кристаллы характеризуются наличием одной кристаллографически независимой формы (Z' = 1), что является наиболее распространённым случаем.

Сегодня уделяется большое внимание кристаллам с двумя и более (Z' ≥ 2) кристаллографически независимыми формами. С одной стороны, кристаллы, содержащие более одной независимой молекулы, обладают более низкой симметрией [46]. С другой стороны, подобные кристаллы расширяют экспериментально найденное конформационное многообразие молекул [47–

49]. Нами при кристаллизации 4-фенил-4-оксобутановой кислоты **1a** был обнаружен новый полиморф с Z = 8, Z' = 2, который кристаллизуется в пространственной группе $P2_1/c$, но с параметрами кристаллической решетки существенно отличающимися от таковых, опубликованных ранее [40, 41].

4-Оксо-4-фенилбутановая кислота **1a** для кристаллографических исследований была синтезирована конденсацией Фриделя-Крафтса из янтарного ангидрида и бензола с безводным AlCl₃ в качестве катализатора, перекристаллизована из воды, кристаллы высушены в вакууме. Физикохимические характеристики совпали с литературными. Монокристалл **1a** для рентгеноструктурного исследования был получен из горячего бензольного раствора медленным испарением.

Содержание асимметрических ячеек вместе с маркировкой атомов представлено на рис. 1.1.1(*a*).



Рисунок 1.1.1 – Содержание асимметрической ячейки новой полимофорной модификации **1a** (*a*); сравнение геометрических параметров независимых кристаллографических молекул в кристалле **1a** (*б*); сравнение геометрии независимых кристаллографических молекул в кристалле 1a с известными полиморфами (*6*)

С точки зрения геометрии, описанная нами полиморфная модификация 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты 1а очень незначительно отличается от CCDC депонированных В с кодами VERMAG И VERMAG01 (среднекватратичное (RMSD) диапазоне 0.112-0.183 Å). отклонение В Асимметрическая ячейка кристалла содержит четыре пары кристаллографически независимых молекул (Z = 8, Z' = 2) с RMSD = 0.241 Å (с учётом инверсии) (рис. 1.1.1(б)). Сравнение геометрических параметров двух кристаллографически независимых молекул в кристалле 1а показывает их существенно более выраженные отличия друг от друга, по сравнению с молекулами всех известных полиморфов (рис. 1.1.1(в)), что подтверждает тезис о необходимости детального рассмотрения кристаллов с Z' = 2 для исследования тонких изменений геометрии молекул в зависимости от окружения. Первая независимая молекула 1а более плоская, атомы С2, С3 и карбонильная группа С4—ОЗ компланарны с ароматическим кольцом, а вторая кристаллографически независимая молекула более «скручена» несколько больше, чем молекулы двух полиморфов, что иллюстрируется соответствующими торсионными углами. Фенильные кольца двух независимых молекул не компланарны, что можно проиллюстрировать двумя неплоскими углами (торсионный угол 7.50(4)°). Причина наблюдаемых структурных различий между ДВУМЯ кристаллографически независимыми молекулами, а также некомпланарность их ароматических колец могут заключаться в близких контактах С7—Н7А…ОЗА между двумя соседними молекулами, что не наблюдается в кристаллах VERMAG и VERMAG01, где карбонильные группы в положении 4 не участвовали в такого рода взаимодействиях.

Все полиморфы содержат димеры молекул, связанных межмолекулярными водородными связями между карбоксильными группами. Взаимодействия с атомом кислорода карбонильной группы в положении 4 не наблюдаются. Обобщенные данные по водородным связям для всех

рассматриваемых кристаллов приведены в таблице 1.1.1.

Таблица 1.1.1. Параметры водородных связей (Å, °) в кристалле **1а** по сравнению с другими известными полиморфами

Полиморф	D —H \cdots A	<i>D</i> —Н	$H \cdots A$	$D \cdots A$	D—H···A				
1 a	O2— $H2$ ···O1 ¹	0.880 (19)	1.778 (19)	2.6560 (11)	175.2 (18)				
1 a	$O2A$ — $H2O$ ···O1 A^2	0.920 (19)	1.742 (19)	2.6550 (12)	171.3 (17)				
VERMAG	$O(2) - H(2a) - O(3)^3$	0.820(1)	1.939 (2)	2.755 (3)	173.200 (8)				
VERMAG01	$O(3)$ — $H(10)$ ···· $O(2)^4$	0.999 (3)	1.652 (3)	2.650 (4)	176.56 (19)				
Коды симметрии: $^{1}-x + 1$, $-y$, $-z + 1$; $^{2}-x$, $-y$, $-z$; ^{3}x , $1 + y$, z ; ^{4}x , $1 + y$, z .									

Исходя из геометрических параметров водородных связей можно сделать вывод о разных значениях их энергии, а, следовательно, и прочности.

Основные отличия трёх полиморфов заключаются в кристаллической упаковке (рис. 1.1.2).



Рисунок 1.1.2 – Фрагмент упаковки в кристалле новой полимофорной модификации **1a**. Визуализация поверхности Хиршфелда новой полимофорной модификации **1a** (*a*); близкие контакты H7A····O3A, отсутствующие в модификациях VERMAG и VERMAG01 (*б*)

Из всех трёх известных на сегодняшний день кристаллов **1** (упаковки известных ранее кристаллов даны на рис. 1.1.3), обнаруженный нами полиморф имеет наиболее плотную упаковку (1754.51 Å³). Во всех известных кристаллах молекулы кислоты образуются димерами с использованием карбоксильных групп, что согласуется с общими данными для всех карбоновых кислот.

Визуализация [50] и анализ поверхностей Хиршфелда с помощью программы CrystalExplorer17 [51] подтвердил сделанные выводы. Диаграммы поверхностей Хиршфелда описанного здесь полиморфа **1a** показаны на рис. 1.1.2. Основной вклад (38.0%) в поверхность Хиршфельда вносят межмолекулярные взаимодействия Н····Н для кристаллической структуры **1a**, вклады других основных межмолекулярных взаимодействий, следующие: О···Н (18.3%), С···Н (14.0%), H···O (15.6%) и H···C (11.7%). Контакты О····H/H···O представляют собой водородные связи, а также взаимодействие C7-H7A···O3A между двумя соседними молекулами (рис. 1.1.2(*б*)).

Другие контакты, включая С···С, которые обычно представляют собой $\pi \cdots \pi$ взаимодействия, меньше или равны 1%, что не оказывает заметного влияния на упаковку.

Чтобы оценить энергию межмолекулярных водородных связей в кристаллах **1а** и обоих других полиморфов, DFT расчёты были выполнены для мономеров и димеров молекул. Выбор подходящего функционала в DFT имеет решающее значение для повышения точности прогноза. Для расчётов мы выбрали несколько функционалов, а именно B3LYP [52, 53], CAM-B3LYP [54], M06-2X [55], MPWB95 [56], WB97XD [57] и B97-D3 [58], часто используемые для моделирования нековалентных взаимодействующих систем с базисным набором 6-311++G(3df,3pd). Критерием хорошего предсказания модели было воспроизведение геометрии водородных связей, а также общее расположение молекул по сравнению с рентгеновскими данными.

Полученные результаты представлены в таблице 1.1.2.

Таблица 1.1.2. Рассчитанные геометрические параметры водородных связей (Å, °) и энергии¹ (ккал/моль) в кристалле **1**, по сравнению с другими известными полиморфами

	1				VERMAG				VERMAG01			
Метод ²	$H \cdots A$	$D \cdots A$	D—H···A	Ε	$\mathbf{H} \cdots \mathbf{A}$	$D \cdots A$	D—H···A	Ε	$H \cdots A$	$D \cdots A$	D—H···A	Ε
B3LYP	1.658	2.658	179.52	-15.59	1.659	2.659	179.49	-15.59	1.659	2.659	179.50	-15.60
CAM-B3LYP	1.629	2.630	179.61	-17.69	1.629	2.630	179.60	-17.68	1.628	2.629	179.63	-17.68
M06-2X	1.627	2.626	179.39	-17.51	1.624	2.625	179.57	-17.40	1.626	2.624	179.41	-17.41
MPWB95	1.633	2.650	177.92	-15.37	1.634	2.651	177.93	-15.46	1.635	2.651	177.90	-15.31
B97D3	1.613	2.625	177.68	-17.31	1.612	2.625	177.68	-17.32	1.612	2.625	177.67	-17.32
WB97XD	1.653	2.648	179.47	-17.94	1.653	2.649	179.45	-18.00	1.654	2.648	179.46	-18.00
	1.555		1.,,,,,,,,	1	1.500		1.7.10	10.00	1.00		1.2.10	10.00

¹ Даны полные энергии в системе (для двух иденстичных водородных связей); ² Все функционалы использовались с базисным набором 6-311++G(3*df*,3*pd*)

Bce использованные функционалы дали похожие результаты, описывающие геометрию мономеров и димеров 1а всех полиморфов. Общей тенденцией для всех используемых методов является уплощение угла *D*— $H \cdots A$ в димерах, что является ограничением «димерной» модели в вакууме, тогда как в кристаллах димеры окружены другими молекулами. Межатомные расстояния $D \cdots A$ были рассчитаны в диапазоне 1.612–1.659 Å, что немного меньше соответствующих экспериментальных значений (1.652(3)–1.939(2) Å) из-за систематического занижения таких расстояний, полученными методами DFT. Общий выигрыш в энергии, являющийся удвоенной энергией водородной связи, находился в диапазоне 15.37–18.00 ккал/моль, что даёт ~7.65–9.00 ккал/моль в пересчёте на одну водородную связь.

Таким образом, расчёты подтвердили наличие сильных межмолекулярных водородных связей в кристаллах всех трёх полиморфов и позволили сделать количественные оценки их прочности.

Гексан-1,6-диаминия ди {4-оксо-4-(*n*-толил)бутаноат} (7b), представитель солей исследуемых кислот, был исследован впервые в кристаллическом состоянии с помощью РСА (рис. 1.1.3), что позволило уточнить некоторые структурные особенности арилоксобутаноатов **3–8**.



Рисунок 1.1.3 – Кристаллическая структура гексан-1,6-диаминия ди {4-оксо-4-(*n*-толил)бутаноата} **7b**. Фрагмент с вкладом 27.5% выделен зелёным цветом

РСА выявил присутствие двух анионов 4-оксо-4-(*n*-толил)бутановой кислоты **1b**, связывающихся с алкилдиаминиевым катионом посредством водородных связей и электростатических сил. Алкильная цепь диаминиевого фрагмента неупорядочена с вкладами 27.5% и 72.5% вследствие его высокой конформационной подвижности. Асимметричная ячейка включает один анион кислоты 1b и «половину» катиона алкилдиаминия, что соответствует химическому составу соли КАп₂. Ди{4-оксо-4-арилбутаноат}ы алкандиаминия 3-8 гигроскопичны, нестабильны хранении при И самопроизвольно превращаются в соответствующие амиды 9–14. Вероятно, абсорбированные из воздуха следы влаги способствуют частичному растворению солей, что ускоряет взаимодействие между катионами и анионами.

Реакция гиппуровой кислоты с алифатическими диаминами в условиях нагрева в апротонных раствортелях приводит к образованию с количественными выходами солей, дигиппуратов алкан-1,n-диаммония (n = 2-7) (схема 1.1.8).



Схема 1.1.8

Ключом для понимания реакционной способности дигиппуратов алкан-1,n-диаммония **3–8f** послужило поведение соответствующих ди(4-оксо-4-арил)бутаноатов **3–8а-е**.

В отличие от последних, гиппураты алкилдиаммония оказались устойчивыми при хранении, не гигроскопичными, что исключает при аналогичных условиях каталитическое действие воды. К тому же, повидимому, наличие амидной связи в структуре **1f** делает её в целом намного менее реакционноспособной по отношению к нуклеофилам.



Рисунок 1.1.4 – Кристаллическая структура пропан-1,3-диаминия ди{бензоилглицинат} (дигиппурат) **4f**

Использование РГС позволило изучить реакции 4-арил-4-оксобутановых кислот **1а-е** с алифатическими терминальными *N*,*N*-бинуклеофилами **2** в различных условиях и выделить промежуточные при синтезе бициклических гетероциклов соединения, ранее предполагаемые только теоретически. Реакция гетероциклизации, вероятно, начинается с кислотно-основного взаимодействия с образованием соответствующих алкандиаминия ди {4-оксо-4-арилбутаноатов} 3-8 и продолжается с образованием соответствующих амидов 9-14, которые подвергаются гетероциклизации с образованием пирролодиазабициклоалканонов. Данные об изменениях температуры и давления, собранные во время синтезов с помощью сенсоров РГС, дают нам представление о происходящих процессах. Было обнаружено, что в мягких условиях при температурах ниже или близких к температуре кипения растворителя бензола почти нет изменений давления в закрытой системе, а экзотермические эффекты реакций были умеренными. Проведение синтезов при концентрации растворителя выше температуры кипения приводит к значительному экзотермическому эффекту и увеличению давления в системе, что увеличивает эффективность синтеза, согласно закону Аррениуса [59].

При взаимодействии 4-арил-4-оксобутановых кислот или 3*H*-фуран-2-онов с такими терминальными *N*,*N*-бинуклеофилами, как 1,2-диаминоэтан, 1,3диаминопропан, 1,4-диаминобутан и 1,5-диаминопентан в условиях классического термического нагрева были получены представители 7а-арилтетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-онов **16**, 8а-арилгексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-онов **17**, 9а-арилоктагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]диазепин-7-онов **18**, 10а-арилоктагидропирроло[1,2-*a*][1,3]диазоцин-8(2*H*)-онам **19** (Схема 1.1.9).

Для синтеза бициклических пирролодиазациклоалканонов необходимо обеспечить пространственное сближение реагирующих частей молекулы, для чего требуется преодолевать больший энергетический барьер для второй

28

нуклеофильной атаки, по сравнению с более короткоцепочечными терминальными бинуклеофилами.



Схема 1.1.9

Проведено сравнение двух способов проведения этого взаимодействия – классический способ (нагревание при атмосферном давлении) и в РГС при повышенном давлении и постоянном перемешивавнии в специализированном реакторе на примере реакций 4-арил-4-оксобутановых кислот с 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-диаминоалканами. Последний способ является достаточно новым, и данных о протекании процессов с применением подобного реактора в литературе крайне мало. Реакции с более длинноцепочечными диаминоалканами приводили к образованию амидов, и гетероциклизации в условиях РГС добиться не удалось. Параметры изученных режимов синтеза представлены в таблице 1.1.3.

Таблица 1.1.3. Параметры экспериментов, проведённых в классических условиях и в РГС, а также выходы соответствующих продуктов продуктов

Соедии	нение	Нагре	в при дан	влении 1 ба	р	Нагрев при давлении 15-20 б			
NoNo	n	Среда	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , мин.	η, %	Среда	<i>T</i> , ℃	<i>t</i> , мин.	$\eta, \%$
16a	1	Бензол	80	180–300	86	Бензол	160	3–5	90
17a	2	Толуол	111	180–300	65	Бензол	180	3–5	68
18a	3	о-Ксилол	144	180–300	71	Бензол	200	3–5	75
16b	1	Бензол	80	180–300	81	Бензол	160	3–5	85
17b	2	Толуол	111	180–300	78	Бензол	180	3–5	81
18b	3	о-Ксилол	144	180–300	69	Бензол	200	3–5	74

Таким образом, проведение реакций в реакторе позволило увеличить выход продуктов на 5–7%, а также значительно повысить эффективность взаимодействия, что выражается в существенном уменьшении времени реакции (до 60 раз). Физико-химические характеристики соединений **16–19** даны в экспериментальной части.

Предполагаемая схема реакции в случае 4-арил-4-оксобутановых кислот включает первоначальное образование соответствующих солей (схема 1.1.7), а в случае 3*H*-фуран-2-онов [60] происходит раскрытие фуранового кольца с образованием амидов оксокислот с последующей двойной гетероциклизацией и образованием соответствующих пирролодиазабициклоалканонов **16–19** (Схема 1.1.9):



Схема 1.1.9

Данные ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии соединений **16–19** подтверждают образование конечных бициклических продуктов. Надёжным подтверждением факта двойной гетероциклизации является наличие характеристичного сигнала четвертичного атома углерода в спектрах ЯМР ¹³C вблизи 90 м.д.

Сложная картина мультиплетных сигналов протонов в молекулах **16–19** является следствием комбинации нескольких факторов – наличие гетероатомов, непосредственно связанных с некоторыми метиленовыми звеньями, а также расположение последних в пространстве, что определяется конформационными особенностями данных систем и делает данные протоны магнитно неэквивалентными в экспериментах ЯМР.

Использование двумерной корреляционной спектроскопии HSQC ¹H– ¹³С ЯМР позволило детально отнести сигналы всех протонов в молекуле. Спектр HSQC ¹H–¹³С ЯМР пирролопиримидинона **17а** в области сильных полей содержит кросс-пики алифатических протонов метиленовых звеньев. В наиболее слабом поле проявляются сигналы протонов метиленового звена в положении 4, непосредственно связанные с атомом азота пирролинонового фрагмента (кросс-пики при 4.18–4.22/37.0 м.д. соответствуют сигналам протона C(4)H_A и 2.85–2.90/37.0 м.д. – сигналам протона C(4)H_B). Кросс-пики протонов метиленового звена в положении 2 проявляются в спектре в виде сигналов при 2.90–2.62/40.7 м.д. (C(2)H_A) и 2.65/40.7 м.д. (C(2)H_B). сильнопольными сигналами являются мультиплеты при 1.43/26.0 м.д. протонов метиленового звена в положении 3, наиболее удалённого от гетероатомов. Протоны метиленовых звеньев в положениях 7 и 8 проявляются в виде кросс-пиков при 2.37/28.8 м.д. и 1.92–2.08/37.6 м.д. соответственно.

 $^{1}H^{-13}C$ B спектре ЯМР HSQC двумерного эксперимента пирролодиазепинона 18а наиболее сильнопольными сигналами являются мультиплеты при 1.18/33.21 м.д. и 1.55/27.53 м.д. протонов метиленового звена в положении 3 и 4 соответственно, наиболее удалённого от гетероатомов. Протоны метиленовых звеньев в положениях 8 и 9 проявляются в виде кросс-пиков при 2.06/35.11 м.д. и 2.30/29.60 м.д. соответственно. В наиболее слабом поле проявляются сигналы протонов метиленового звена в положении 5, непосредственно связанные с атомом азота пирролинонового фрагмента (кросс-пики при 3.03-3.07/41.83 м.д. соответствуют сигналам протона C(5)H_A и 2.67/41.83 м.д. – сигналам протона C(5)H_B). Кросс-пики протонов метиленового звена в положении 2 проявляются в спектре в виде сигналов при 4.11–4.14/39.77 м.д. (С(2)Н_A) и 2.58/39.77 м.д. (С(2)Н_B).

1.2. Структура и межмолекулярные взаимодействия в кристаллах

Арилзамещённые гексагидропирроло[1,2-*а*]пиримидин-6(2*H*)-оны обладают большими конформационными возможностями благодаря наличию двух конденсированных насыщенных гетероциклов с единственным ароматическим фрагментом в качестве бокового заместителя. Богатые конформационные способности означают, что гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-оны образуют комплексы лиганд-рецептор с широким спектром рецепторов и могут действовать как ингибиторы ряда ферментов, проявляя тем самым высокую

биологическую активность. Поскольку в кристаллах может реализоваться ограниченный набор конформаций соединений, изучение их структуры в кристалле можно считать отправной точкой как в собственно конформационном анализе, так и анализе корреляций структура-свойство (SAR).

8а-Арилгексагидропирроло[1,2-*а*]пиримидин-6(2*H*)-оны (**17а,b**) для кристаллографического анализа были получены путем конденсации соответствующей 4-арил-4-оксобутановой кислоты с 1,3-диаминопропаном в толуоле с азеотропным удалением воды (схема 1.1.8) непосредственно охлаждением реакционной смеси без перекристаллизации.



Рисунок 1.2.1 – Кристаллические структуры **17а,b** с приведённой нумерацией атомов. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены с вероятностью 50%

Соединения **17а** ($C_{13}H_{16}N_2O$), и **17b** ($C_{14}H_{18}N_2O$) оба кристаллизуются с Z = 4 в центросимметричной пространственной группе $P2_1/n$. Кристаллические структуры соединений **17а,b** с нумерацией атомов представлены на рисунке 1.2.1.

Расстояния С…N приблизительно 1.47 Å являются типичными для замещенного гексагидропиримидина (1.45–1.48 Å) [61–63]. Межатомное

расстояние С4—N2 1.437(4) Å для **17а** и соответствующиее для **17b** равное 1.4497(19) Å значительно короче таковой в вышеупомянутых аналогах. Цикл гексагидропиримидина принимает конформацию «кресла» с углами в диапазоне 109.6(2)–113.0(2)°, которые сравнимы с соответствующими углами циклогексана (109° 28') и незамещенным гексагидропиримидином, за сключением угла С7—N1—C4, равного 119.0(2)° (в **17а**) и 119.98(12)° (в **17b**), являющихся аномально большими по сравнению с упомянутыми молекулами.

Цикл пирролидона в обоих пергидропирролопиримидинонах 17а, b является неплоским и принимает конформацию «искажённого конверта». Атомы Н при С2 и С3 находятся в почти заслонённом состоянии с -24.8° , примерно торсионными углами равными что отражает конформационные ограничения циклического фрагмента. Значения плоских и двугранных углов в данной части молекулы близки к таковым в За-фенил-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-a]имидазол-1-оне [64]. Наиболее заметное отклонение от планарности бицикла можно проиллюстрировать значениями торсионных углов C5—N2—C4—N1/C1—N1—C4—N2 равными 47.4(3)/47.68(1)° и 136.8(2)/135.23(14)° для 17а/17b соответственно.

Упаковка молекул в кристаллах соединений **17a** и **17b** происходит в виде одномерных цепей (рис. 1.2.2). Молекулы связаны посредством межмолекулярных водородных связей, геометрические параметры которых приведены в таблице 1.2.1.

Таблица 1.2.1. Геометрия водородных связей (Å, °) для соединений **17а,b**.

D—H···A Соединение *D*—Н H···A $D \cdots A$ D—H···A 17a $N2 - H2N \cdots O1^{1}$ 0.900(2)2.271(2)3.098(3)152.66(16) $N2-H1\cdots O1^2$ 0.890(18)2.306(18) 3.0737(17) 144.4(15) 17b Коды симметрии (преобразования симметрии, используемые для генерации эквивалентных атомов): (17a) x + 1, y, z, (17b) -x+3/2, y+1/2, -z+3/2.

Принимая во внимание факт, что бензоаннелированные аналоги π-π-взаимодействий демонстрируют наличие нековалентных между ароматическими боковыми заместителями, таких как стэкинговые взаимодействия с параллельно-смещённой укладкой [64], ароматические кольца в положении 8а в пергидропирролопиримидинонах 17а, b также могут принимать участие в похожих нековалентных взаимодействиях. Для выявления наличия или отсутствия слабых нековалентных взаимодействий, в том числе π - π -стэкинга, в кристаллах **17а,b** был проведен графический анализ поверхности Хиршфелда.

Диаграмма поверхности Хиршфелда, *d*_{norm} (рис. 1.2.2), показывает (красным цветом) места наиболее сильных межмолекулярных контактов. Вклад межмолекулярных взаимодействий Н····Н в кристаллах **17a** и **17b** составляет 68.3% и 72.3% соответственно. Вклады других важных взаимодействий в кристаллах **17a** и **17b**, соответственно, лежат в диапазоне 5-15%.



Рисунок 1.2.2 – Схемы упаковки молекул и диаграммы поверхностей Хиршфелда **17а** и **17b** в кристалле

Анализ данных о близких контактах выявил отсутствие каких-либо взаимодействий С…С между боковыми ароматическими кольцами, что является существенным отличием кристаллической упаковки по сравнению с бензоаннелированными аналогами, где данные *π*-*π*-стэкинговые

взаимодействия проявлялись ярко [64]. Кроме того, контакты $H \cdots C$ представляют собой, главным образом, взаимодействия π -систем бензольных колец и протонов метиленовых звеньев в цикле. Как видно, доля $H \cdots H$ контактов в соединении **17b** больше, чем в **17a**, что объясняется большим стерическим объёмом бокового ароматического заместителя.

Таким образом, исходя из данных РСА, для двух гомологичных 8аарилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-онов **17а,b** наиболее выраженное структурное различие обусловлено влиянием ароматических колец друг на друга, что проявляется в увеличении степени планарности бициклического остова, что, вероятно, ограничивает конформационные возможности системы в кристалле.

1.3. Конформационные особенности

Изучение конформационных возможностей органических соединений важно с точки зрения связей SAR, поскольку различные конформеры имеют неодинаковую аффинность к рецепторам [65–67], а конформационно подвижные лиганды потенциально имеют более широкие возможности образовать комплексы с более широким кругом рецепторов.

Конформационный анализ синтезированных соединений проводили данных РСА с исходя из имеющихся помощью программы Frog₂, оптимизированной наиболее стабильных поиска конформаций ДЛЯ [68]. Программой генерировалось 50 низкомолекулярных соединений конформеров, которые оптимизировались методом молекулярной механики с помощью AMMOS (Automated Molecular Mechanics Optimization tool for *in silico* Screening). В результате были получены три наиболее стабильных конформера для каждого из соединений 17–19. Проведённый анализ выявил для соединений 17–19 по три наиболее стабильных конформера, причём расположение атомов,
входящих диазациклоалкановые фрагменты, меняется у конформеров незначительно, в то время как фенильный (*n*-толильный) заместитель принимает несколько положений за счёт вращения вокруг простой С—С связи.

Поскольку для двух соединений **17а,b** известны кристалличекие структуры, полученные из РСА, появляется возможность оценить точность предсказания геометрии методами, объединёнными в программе Frog2. Сопоставление полученных расчётных данных с имеющимися результатами РСА соединений **17а,b** позволяет констатировать их хорошее согласие (среднеквадратичное отклонение (RMSD) расчётных конформаций молекул и РСА не превышает 0.167 Å), что наглядно демонстрирует достаточно высокую точность расчётов программой Frog2.

В молекулах **17а,b** диазациклогексановый фрагмент находится конформации кресла (Рис. 1.3.1), пирролидоновое кольцо находится в форме несколько искажённого конверта.



Рисунок 1.3.1 – Изображение одного из трёх стабильных конформеров 17а (*a*) и 17b (*б*) в проекции, показывающей конформацию кресла диазациклогексанового кольца; наложение трёх стабильных конформеров 17а (*в*) и 17b (*г*)

Заместители при атомах С—С закреплены в положении, промежуточном между заслонённой и заторможенной конформацией

(торсионный угол H10—C13—C12—H8 у соединения **17а** составляет –38.98°, и у **17b** –38.22° что значительно отличается от аналогичного торсионного угла в этане, равного 60°).

В молекулах **18а,b** диазациклогептановое, а в молекулах **19а,b** диазациклооктановое кольца, в отличие от конденсированного диазациклогексанового кольца соединений **17а,b**, находятся в конформации ванны (Рис. 1.3.2 и 1.3.3 соответственно). Искажение конформации конверта пирролидонового кольца с ростом числа атомов углерода в сочленённом цикле в ряду соединений **17–19** становится более выраженным, что отражается в увеличении доли заслонённости заместителей фрагмента — CH_2 — CH_2 — и уменьшении по модулю торсионного угла H—C—C—H. Так, у соединений **18а,b** торсионный угол H12—C14—C13—H10 на ~8° меньше, а для соединений **19а,b** соответствующий угол H6—C10—C9—H4 – меньше почти на 10°.



Рисунок 1.3.2 – Изображение одного из трёх стабильных конформеров **18a** (*a*) и **18b** (*б*) в проекции, показывающей конформацию ванны диазациклогептанового кольца; наложение трёх стабильных конформеров **18a** (*в*) и **18b** (*г*)

Искажения в молекулах затрагивают и боковой ароматический заместитель. Если в структурах **17а,b** бензольное кольцо заместителя располагается приблизительно ортогонально к усреднённой плоскости всей молекулы, то при переходе к более крупным циклам 18а, и 19а, в наблюдается значительное отклонение угла между плоскостями ароматического заместителя и усреднённой плоскости молекулы от таковых в соединениях 17а, b. В случае соединений 19а, b, по-видимому, следует ожидать $CH \cdots \pi$ взаимодействий, увеличения вклада что может объяснять закреплённую конформацию ванны диазациклооктанового кольца И отклонение бокового заместителя от ортогонального расположения, что выражено несколько слабее в соединениях 18а, в и исключено в соединениях 17a,b.



Рисунок 1.3.3 – Изображение одного из трёх стабильных конформеров **19a** (*a*) и **19b** (*б*) в проекции, показывающей конформацию ванны диазациклооктанового кольца; наложение трёх стабильных конформеров **19a** (*в*) и **19b** (*г*)

Таким образом, показано, конформационные возможности ЧТО соелинений 17–19, несмотря на наличие значительного количества метиленовых групп, достаточно ограничены, и осуществляются, главным образом, за счёт поворотов бокового заместителя вокруг простой С–С связи. Конформация диазациклоалканового кольца зависит от количества атомов в цикле, в частности, аннелированные шести- и семичленные циклы принимают наиболее конформацию выгодную кресла. Одновременно С этим,

увеличивается общее искажение молекулы, выраженное большем В отклонении её от планарности, и как следствие, выхода бокового ароматического заместителя из ортогонального положения, характерного для бициклов с малым количеством атомов углерода в диазациклическом фрагменте, что отражается в увеличении вклада $CH \cdots \pi$ взаимодействий, и том, что конформация ванны становится более выгодной для среднеразмерных циклов. Пирролоновое кольцо также с увеличением атомов углерода в значительнее, аннелированном цикле искажается ЧТО выражается В увеличении доли заслонённости атомов метиленовых звеньев. Отмеченные особенности позволяют соединениям 17–19 проявлять значительную гибкость при взаимодействии с разного рода рецепторами.

1.4. Реакции алкилирования как способ изменения аффинности к рецепторам

При алкилировании гетероциклических соединений, имеющих в своём составе атомы азота и кислорода в качестве гетероатомов, важным фактором является селективность процесса [69–71].

Молекулы пергидропирролопиримидинонов **17** наряду с остальными пергидропирролодиазабициклоалканонами **16-19** имеют в своём составе несколько благоприятных для атаки электрофильной частицы положений. В рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала ВЗLYP и базисного набора 6-311++G(*d*,*p*) для пергидропирролопиримидинонов **17** были квантовохимические расчёты (рис. 1.4.1), которые показали сосредоточение электронной плотности на всех гетероатомах в молекуле – обоих атомов азота и атома кислорода, независимо от строения и объёма бокового заместителя.



Рисунок 1.4.1 – Сосредоточение электронной плотности (обозначено красным) в молекулах **17а–е**

Алкилирование проводилось в среде сухого ацетона при температуре 55 °C при постоянном перемешивании в присутствии триэтиламина (схема 1.4.1). В результате реакции *О*-алкильных производных в качестве основного продукта выделено не было, что может говорить об относительно невысоком вкладе процессов енолизации при реакции **17** с алкилгалогенидами в изучаемых условиях не смотря на присутствие органического основания. В отсутствие триэтиламина выделить продукты алкилирования не удалось.



Схема 1.4.1

На основании спектральных данных был сделан вывод об образовании соответствующих *N*-алкилгалогенпроизводных **20а**–**h**. Так, в спектрах ЯМР ¹Н присутствовали дополнительные, по сравнению с исходными **17а,b**, сигналы в виде мультиплетов в сильном поле, характерные для алкильных фрагментов. В то же время сигнал протона вторичной аминогруппы сохранялся в спектре, что говорит об образовании четвертичных солей бициклолактамов **20**.

Синтезированные соединения, по данным ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии, охарактеризованы 1-алкил-6-оксо-8а-арилоктагидропирроло[1,2как a]пиримидин-1-иния галогениды (**20а–h**). В ЯМР ¹Н спектрах всех соединений **20е-h** протоны метильной группы *n*-толильного заместителя проявляются в виде синглета при 2.21 м.д. В спектре ЯМР ¹Н соединения **20а** присутствует дополнительный сигнал протонов метильной группы четвертичного атома азота при 2.81 м.д. в виде синглета. Введение электронодонорного алкильного заместителя в 1-е положение пергидропиримидинового цикла вызывает некоторое сигналов протонов наиболее удалённых смещение ОТ кватернизированного атома азота в сильное поле, а наиболее близких – в слабое, по сравнению с положением соответствующих сигналов в исходных пирролопиримидинонов. Так, дублет дублетов протонов в 4-ом положении наблюдается при 3.87 м.д. с КССВ 13.5 и 5.0 Гц, протоны при 2-ом атоме углерода при 3.34 м.д. в виде квадруплета с КССВ 7.4 Гц, сильнопольные сигналы протонов в 3-ем положении – в виде сложного мультиплета в диапазоне 1.35–1.56 м.д., тогда как в исходных бициклолактамах 17а, в соответствующие сигналы наблюдались при 4.20, 2.62-2.90, и 1.43 м.д., соответственно. В спектрах ЯМР ¹³С наблюдается появление сигналов протонов от введённых алкильных групп. Некоторое смещение сигналов в спектрах ЯМР ¹Н можно объяснить присуствием в растворе нескольких таутомерных форм А и В, образующихся вследствие делокализации атома водорода либо алкильного радикала (схема 1.4.2):

42



AlkHal = CH_3I , C_2H_5Br , C_2H_5CI , $n-C_9H_{19}Br$

Схема 1.4.2

В реакциях алкилирования **17** нельзя исключать влияние неподелённых электронных пар (НЭП) атомов азота на реакционную способность молекулы в целом и региоселективность алкилирования в частности. НЭП азота в молекулах **17**, в которой инверсия цикла затруднена, взаимодействие с соседними атомами водорода типа $n_N \rightarrow \sigma^*_{C,H}$ не будет проявляться, что приведет к увеличению нуклеофильности NH-центра. Молекулы **20а–h** могут стабилизироваться за счёт эффекта гиперконьюгации, поскольку НЭП азота в экваториальном положении взаимодействует с разрыхляющими орбиталями C-H в 1,3-диазагетероциклах, что даёт выигрыш в энергии [61].

В реакции *N*-алкилирования циклических аминов электрофильная атака несколько затруднена из-за стерического фактора, в связи с чем триэтиламин, служащий катализатором, выполняет функцию акцептирования образованием алкилгалогенида четвертичных с триэтилалкиламмония галогенидов, которые и выступают алкилирующими агентами. Нельзя исключать и того, что триэтиламин может служить для дополнительной стабилизации переходных состояний, также по природе являющихся солями. Альтернативная схема взаимодействия включает в себя электрофильную атаку алкильного карбокатиона по вторичной аминогруппе 17 с образованием промежуточного карбокатиона и последующих ионным взаимодействием в полярной апротонной среде с анионом галогена с образованием *N*алкилированных производных 20 (схема 1.4.3):



Схема 1.4.3

Введение дополнительного алкильного заместителя в структуру пергидропирролопиримидинонов 17, а также наличие положительно заряженных участков в молекулах 20 делает последние перспективными для изучения биологической активности. На этапе исследования биологической активности синтезированных соединений 20а–h были предприняты попытки учесть их стерические и конформационные особенности, помимо двумерных структурных данных, используемых в программах QSAR (Quantitative structure–activity relationship, *рус.* Количественная оценка соотношений структура-свойство).

На первом этапе с помощью программы SwissDock [72], доступной онлайн, были выбраны наиболее перспективные для построения рецпторлигандных комплексов мишени. Вторым этапом были построены структуры лигандов, исходя из данных РСА соединений **17а,b** с добавлением соответствующего алкильного радикала и учётом заряда, которые затем были оптимизированы с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора 6-311++G(d,p). Непосредственно моделирование комплекса рецептор-лиганд было проведено методом молекулярного докинга с помощью программы Нех 8.0.0 [73], с учётом как формы лиганда, так и его электростатического потенциала, а также статистического потенциала DARS (Decoys As the Reference State, *pyc*. Макеты в качестве состояний сравнения)

[74], содержащего коэффициенты взаимодействия между всеми атомами в результате статистического белка, полученными анализа белков, депонированных в базе данных PDB (Preotein Data Bank, pyc. База данных белков). Финальным этапом структура комплекса оптимизировалась с использованием силового поля OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations, *pyc*. Оптимизированные потенциалы для моделирования жидкостей) [75]. Было рассмотрено пять наиболее энергетически выгодных комплексов, а полученные количественные оценки энергии комплексов, обладающих минимальной энергией, были проанализированы.

В качестве мишени был выбран ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2, международное обозначение АСЕ2), который является мембранным белком, катализирующим превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II в ангиотензин 1-7. АПФ2 человека является рецептором и, наряду с AXL [76], одной из «точек входа» в клетку некоторых коронавирусов, в частности SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, рус. Коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) [77], вызывающего заболевание COVID-19 (Coronavirus disease 2019, рус. Заболевание, вызванное короновирусом 2019 г.), пандемия которого недавно наблюдалась в мире. Предполагается, что ингибиторы фермента АПФ2 могут обладать противовирусной отношении SARS-CoV-2. активностью В Структурные данные для молекулярного докинга были взяты из комплекса SARS-CoV-2 химерного рецептор-связывающего домена с $A\Pi\Phi2,$ депонированного в международной базе данных белков PDB под кодом 6VW1 [78]. Фермент АПФ2 имеет достаточно крупную полость, в которую могут входить крупные протяжённые молекулы. Электростатический потенциал фермента, в целом носит отрицательный характер, что говорит о том, что положительно заряженные лиганды могут потенциально иметь более высокое сродство к нему, по сравнению с электронейтральными.

В качестве лигандов были взяты исходные пирролопиримидины **17а,b**, а также их алкильные производные **20а–h** в виде катионов. В качестве лигандасравнения использовали антиретровирусный препарат *Маравирок* (*Maraviroc*), антагонист рецептора CCR5 (C-C chemokine receptor type 5, pyc. C-C-рецептор хемокина, тип 5), использующегося, в том числе, в лечении ВИЧ инфекции, предлагавшегося в качестве анти-COVID-19 препарата [79] и имеющего некоторое структурное сходство с синтезированнымилигандами, в частности, имеется азациклогексановое кольцо, несущее положительный заряд на атоме азота, а также фенильный боковой заместитель (рис. 1.4.2):



Рисунок 1.4.2 – Структурная формула препарата *Маравирок (Maraviroc)*, представляющего собой катион (1*R*,3*s*,5*S*,8*s*)-8-(3-(4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропил)-3-(3-изопропил-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ия (с противоионом, который не показан)

Полученные оценочные величины энергий комплексов изучаемого рецептора и лигандов **20а-h** представлены в табл. 1.4.1.

Из полученных данных следует, что все исследованные лиганды имеют хорошее сродство к АПФ2. Введение в структуру более длинноцепочечного алкильного радикала приводит к уменьшению энергии рецептор-лигандного комплекса. Так, *N*-октилпроизводные **20с,g** приближаются по энергии к лиганду сравнения, а уже *N*-нонилпроизводные **20d,h** его заметно превосходят

и демонстрируют наименьшую из исследованных молекул энергии комплексов.

Таблица 1.4.1. Результаты молекулярного докинга. Жирным выделены два наиболее энергетически выгодных комплекса

Обозначение	Alk	Aryl	Энергия		A 11z	Amil	Энергия
			(ккал/моль)	Ооозначение	AIK	Alyı	(ккал/моль)
17a	-	Ph	-234.30	20c	Oct	Ph	-344.34
17b	-	<i>p</i> -Tol	-232.91	20g		<i>p</i> -Tol	-355.43
20a	Me	Ph	-240.98	20d	Non	Ph	-367.73
20e		<i>p</i> -Tol	-263.91	20h		<i>p</i> -Tol	-370.49
20b	Et	Ph	-258.76	Maraviroc	-	-	-340.47
20f		<i>p</i> -Tol	-259.49				

На рисунке 1.4.3 представлено изображение комплекса АПФ2 с лигандом **20h**. Связывание происходит путём стекинговых взаимодействий *n*-толильного заместителя лиганда **20h** с остатком фенилаланина, гидрофобный *н*-нонильный радикал располагается вблизи двух остатков гистидина, вероятно связывание происходит путём нековалентных С-Н… π взаимодействий.



Рисунок 1.4.3 – Структуры энергетически наиболее выгодных комплексов с АПФ2: общий вид комплекса с лигандом **20h** (*a*), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **20h** (*б*)

Вероятно, введение в качестве бокового более полярного заместителя пирролопиримидиноновую (рассматривая структуру аналогично В 4-метоксифенил-, 4-хлорфенилпостроенные соли И 4-бромфенилзамещённых пергидропирролопиримидинонов 17с-е) не даст сколь-нибудь заметного выигрыша в энергии комплекса с рецептором, поскольку ароматический радикал координируется с гидрофобными фрагментами белковой цепи АПФ2. Роль введённого алкильного радикала также становится очевидной, поскольку позволяет дополнительно координировать лиганд между двумя гидрофобными кольцами остатков гистидина, и чем более длинный углеводородный радикал вводится, тем это взаимодействие выражается ярче, что находит отражение в понижении энергии комплексов при увеличении длины алифатической цепи.

Таким образом, синтезированные соединения **20а-h** показывают выраженную аффинность к АПФ2, превосходя антивирусный препарат Маравирок, и могут быть перспективны для дальнейших исследований противовирусной активности, и в частности, в отношении SARS-CoV-2.

1.5. Реакции трифторацетилирования как способ увеличения липофильности субстратов

Введение трифторацетильного фрагмента в различные гетероциклические системы позволяет варьировать их физико-химическими свойствами с целью, в том числе, увеличения биодоступности для различных организмов [80–83], может приводить к появлению новых видов активности [84], а также проводить дальнейшие химические превращения [85–87].

Трифторацетилирование субстратов **16–19** проводилось в среде трифторуксусного ангидрида при температуре 150 °C в РГС с избыточным давлением в сосуде (схема 1.5.1):



ĊF₃

16a-d (n = 1);

17a-d (n = 2);

18a-d (n = 3);

19a-d (n = 4)



22a

F $_{3}C$

23a

=O

CI

23d

24d



<u>,</u>0

0

=0

24a



0

MeO

F 3C

23b

23c $_{3}C$ CI 24c

F₃Ć



Схема 1.5.1

Синтезированные соединения 21-24 по данным ЯМР ¹Н и ¹³С 7а-арил-1-(2,2,2спектроскопии, охарактеризованы как

трифтороацетил)гексагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-оны (**21а**–е), 8аарил-1-(2,2,2-трифторацетил)гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-оны (**22а**–е), 10а-арил-1-(2,2,2-трифторацетил)октагидропирроло[1,2*a*][1,3]диазоцин-8(2*H*)-оны (**23а**–е) и 11а-арил-1-(2,2,2трифторацетил)декагидро-9*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]диазонин-9-оны (**24а**–е). Характерной спектральной особенностью соединений **21–24** является отсутствие сигналов вторичной аминогруппы в спектрах ЯМР ¹Н, которые в исходных соединениях **16–19** проявлялись при 4.35–4.50 м.д., аналогично бензоаннелированным пергидропирролоимидазолонам [39].

В спектрах ЯМР ¹³С соединений **21–24** присутствуют дополнительные, по сравнению с исходными субстратами, сигналы при 155.0–157.4 м.д. (кв., $J_{C-F} = 37 \ \Gamma$ ц, CF₃<u>C</u>O) и 115.7–116.6 м.д. (кв., $J_{C-F} = 290 \ \Gamma$ ц, <u>C</u>F₃), характерные для трифторацильного заместителя [88] (рис. 1.5.1).



характерные квадруплеты атомов углерода трифторацетильной группы

Поскольку для биологически активных молекул важно сочетать в себе как гидрофильные, так и гидрофобные свойства, изучение влияния заместителей на возможность распределения в системе, состоящей из двух

несмешивающихся фаз, является важным этапом подготовки к виртуальному или реальному скринингу молекул-субстанций.

Оценка липофильности синтезированных трифторацетильных производных **21a,b–24a,b** и исходных соединений **16a,b–19a,b**, проведённая с помощью онлайн-ресурса Molinspiration Cheminformatics 2019 (индекс MI-log *P*), расположенном по адресу: <u>https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties</u>, а также скорректированные значения, рассчитанные по полученному в работе [89] эмпирическому уравнению 1.5.1:

 $\log P = 1.015 \times \text{MI-}\log P - 0.234$ (1.5.1)

представлены в таблице 1.5.1.

Можно видеть, что при введении трифторацетильного заместителя во всех случаях наблюдается значительный прирост – от 14.63% до 36.17%.

Таблица 1.5.1. Результаты расчёта индексов липофильности соединений **16а,b-24а,b**

Соединение	16a	21а (прирост, %)	16b	21b (прирост, %)
$\log P$	2.415	2.91 (+20.59)	2.872	3.37 (+17.32)
**MI-log P	2.610	3.10 (+18.77)	3.060	3.55 (+16.01)
Соединение	17a	22а (прирост. %)	17b	22b (прирост. %)
$\log P$	1.410	1.92 (+36.17)	1.870	2.36 (+26.20)
**MI-log P	1.620	2.12 (+30.86)	2.070	2.56 (23.67)
Соединение	18a	23а (прирост. %)	18b	23b (прирост. %)
$\log P$	2.200	2.70 (+22.73)	2.660	3.16 (+18.80)
**MI-log P	2.400	2.89 (+20.42)	2.850	3.34 (+17.19)
Соединение	19a	24а (прирост. %)	19b	24b (прирост. %)
$\log P$	2.710	3.22 (+18.82)	3.170	3.66 (+15.46)
**MI-log P	2.900	3.40 (+17.24)	3.350	3.84 (+14.63)

* log *P* вычислялся согласно уравнению 1.5.1

** © Molinspiration Cheminformatics 2019 (<u>https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties</u>)

Таким образом, введение в структуру би- и трициклических пирролодиазациклоалканонов **16–19** трифторацетильного заместителя

позволяет существенно увеличить липофильность субстрата, что позволяет ожидать от модифициарованных таким образом соединений **21–24** увеличения биодоступности при сохранении гетероциклического фармакофорного фрагмента.

С целью оценки степени аффинности синтезируемых соединений **16**–**24** к мишеням, структура которых известна из данных РСА и депонирована в базе данных структур белков (PDB), доступной онлайн по адресу <u>www.rcsb.org</u> были проведены эксперименты по моделированию комплекса рецепторлиганд методом молекулярного докинга. Одним из наиболее перспективных рецепторов для оценки степени аффинности к нему лигандов **16–24** оказался фермент циклин-зависимая киназа 2, PCA данные для которой депонированы в PDB под кодом **1DM2** [90].

Полученные оценочные величины энергий комплексов рецептора циклин-зависимой киназы 2 и лигандов **16а,b–24а,b** представлены в табл. 1.5.2.

Таблица 1.5.2. Результаты молекулярного докинга. Жирным выделены энергетически наиболее выгодные комплексы

Соедин	Общая	энергия	Соедин	Общая энергия		Разница энергий*		
ение	1**	2***	ение	1**	2***	1**	2***	
16a	-205.03	-334.69	21a	-243.45	-403.55	38.42	68.86	
16b	-210.49	-361.45	21b	-232.61	-425.97	22.12	64.52	
17a	-183.71	-270.29	22a	-210.79	-412.10	27.08	141.81	
17b	-195.37	-307.75	22b	-204.05	-419.33	8.68	111.58	
18a	-203.61	-309.52	23a	-199.58	-371.49	-4.03	61.97	
18b	-170.37	-347.52	23b	-190.86	-398.84	20.49	51.32	
19a	-223.91	-363.65	24a	-234.97	-383.54	11.06	19.89	
19b	-192.89	-391.39	24b	-220.98	-315.06	28.09	-76.33	
					_			

Разница энергий* между комплексами с трифторацетилированным и исходным лигандом;

1** – энергия с учётом только стерического объёма лиганда;

2*** – энергия с учётом как стерического объёма лиганда, так и электростатических взаимодействий, а также подхода DARS.

Как следует из полученных данных, все исследованные лиганды имеют хорошее сродство к ферменту циклин-зависимой киназе 2. Можно видеть, что введение трифторацетильного заместителя в молекулу лиганда, как правило, понижает энергию комплекса, а учёт дополнительных взаимодействий, чаще всего, позволяет получать комплексы с ещё более низкой общей энергией. Наименьшую энергию комплекса наблюдали при взаимодействии соединения **21b** с учётом всех рассматриваемых взаимодействий. На рисунке 1.5.2 представлены изображения комплексов с лигандами **19b** и **21b**.



Рисунок 1.5.2 – Структуры энергетически наиболее выгодных комплексов с циклин-зависимой киназой 2: общий вид комплекса с лигандом **19b** (*a*), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **19b** (*б*), общий вид комплекса с лигандом **21b** (*a*), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **21b** (*c*)

Конформационная подвижность молекул со средним размером сочленённого цикла позволила гибко подстраиваться под размеры карманов фермента, что в целом находится в согласии с данными авторов, исследующих биологическую активность систем, содержащих среднеразмерные циклы [83]. Так, фенил и *n*-толил-замещённые пергидропирроло[1,2-*a*][1,3]диазонин-9-оны в отсутствие трифторацетильного заместителя демонстрируют минимальные энергии при взаимодействии с рецептором **1DM2**.

Таким образом, результаты молекулярного докинга в отношении циклин-зависимой киназы 2 показывают потенциальную возможность связывания как модифицированных, так и интактных лигандов 16–19, имеющих разную конформационную подвижность и стерический объём.

Выборочно для соединений **19а** и **24а** были проведены тесты их антимикробной активности. Для оценки способности соединений **19а** и **24а** подавлять рост микроорганизмов был использован диско-диффузионный метод. Для экспериментов были выбраны непатогенные штаммы грамотрицательных *Escherichia coli* K-12 и грамположительных *Bacillus subtilis* 26D бактерий, поскольку они отличаются строением клеточной стенки, и восприимчивость к препаратам данных бактерий может существенно отличаться. В качестве препарата сравнения был взят канамицин (Km). Результаты экспериментов сведены в табл. 1.5.3.

Таблица 1.5.3. Результаты экспериментов по изучению антимикробной активности веществ **19а** и **24а**

Соелинение	Концентрация в	Bacillus subtilis 26D	Escherichia coli K-12			
Сосдинение	ДМСО, %	Зона ингибирования, мм				
ДМСО	-	0	0			
Km	-	40 ± 2	48 ± 3			
19 a	1.0	7 ± 1	0			
24a	1.0	13 ± 1	0			
19 a	0.1	10 ± 1	0			
24a	0.1	12 ± 1	0			

Наблюдаемые зоны ингибирования устанавливались в течение первых суток и далее в течение всего остального времени наблюдения оставались постоянными по величине. На основании экспериментальных данных можно сделать вывод о том, что исследуемые соединения проявляют активность в отношении грамположительных бактерий рода *Bacillus* и не оказывают заметного влияния на грамотрицательных бактерий. Введение трифторацильного фрагмента увеличивает антимикробную активность исходного соединения **19а**. Причём **24а** проявлял более высокую активность при всех изученных концентрациях, по сравнению со своим предшественником **19а**.

Это позволяет сделать вывод о перспективности дальнейшего исследования антимикробной активности соединений ряда бициклопирролодиазаалканонов, и особенно их трифторацетильных проиводных, поскольку, как и ожидалось, введение фторсодержащего заместителя в структуру исходных субстратов позволило несколько увеличить биологическую активность последних в отношении грамположительных микроорганизимов.

ГЛАВА 2. Пергидропирролоокса(тиа)зол(зин)оны на основе *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилов

2.1. Способы получения и спектральные характеристики

Соединения, включающие пирроло[2,1-*b*]оксазольное ядро, обладают выраженной биологической активностью и синтетическим потенциалом, в связи с чем построение данной гетероциклической системы является важной задачей [91]. Помимо этого, энантиомеры пирроло[2,1-*b*]оксазолов служат недорогими и доступными модельными соединениями для разработки новых эффективных неподвижных фаз, предназначенных для хроматографического разделения рацемических смесей [92, 93]. За последние 15 лет были предложены эффективные способы синтеза замещённых пирроло[2,1*b*]оксазолов, обеспечивающих хорошую регио- и/или стереоселективность [94].

Синтезы с применением различных субстратов и замещённых 2аминоэтанолов позволяют переходить к производным пирроло[2,1-*b*]оксазола в различных условиях. 7а-Алкил- или арилзамещённые пирролобензоксазолы на основе 3*H*-фуран-2-онов и 2-аминоэтан-1-ола с применением катионита КУ-2 в среде бензола образуются с выходами 66–75% [38] (схема 2.1.1):

 $R \xrightarrow{O} O + HO \xrightarrow{PhH, CER} R \xrightarrow{O} O$ $R = Ph, 4-MeC_6H_4, n-Pr; CER = 'CU-2'$

Схема 2.1.1

Каскадом реакций, включающим окисление замещённых фуранов синглетным кислородом в метаноле с последующим восстановлением полученной гидроперекиси *in situ* диметилсульфидом, добавление замещённых 2-аминоэтанолов и каталитических количеств ТФУ был получен с выходами 30–80% ряд бициклических лактамов Мейерса [94] (схема 2.1.2):



Схема 2.1.2

(3*S*,5*R*,7*aR*)-5-(Бензотриазол-1-ил)-3-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидропирроло[2,1*b*]оксазол стереоселективно получен конденсацией Робинсона-Шёпфа с выходами 54– 80% разными методиками, исходя из (*S*)-2-фенил-2-аминоэтан-1-ола и 2,5диметокситетрагидрофуран в присутствии бензотриазола нагреванием в течение 24 ч в дихлорметане как в отсутствие кислоты [95], так и в её присутствии, причём в последнем случае выходы оказались ниже [96–99] (схема 2.1.3).



CACMa 2.1.5

(3R)-3-Фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-он был получен конденсацией янтарного ангидрида с (*R*)-(–)-2-фенил-2-аминоэтан-1-олом в присутствии триэтиламина с азеотропным удалением воды и последующим восстановлением боргидридом натрия в присутствии этанольного раствора соляной кислоты с выходом 72% [100] (схема 2.1.4).



Схема 2.1.4

Используя в качестве растворителя воду нагреванием в течение 16 ч из оксокислот циклического, алифатического, ароматического рядов и замещённых 2-аминоэтанолов авторам удалось синтезировать библиотеку бициклических лактамов [101] (схема 2.1.5).



Взаимодействие алициклических 4-оксокислот или их метиловых эфиров с 2-замещёнными 2-аминоэтанолами при нагревании в толуоле или бензоле в присутствии уксусной кислоты приводит к стереоселективному образованию аннелированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов с выходами 53–75% [102, 103] (схема 2.1.6).



Схема 2.1.6

Обработка 4 Н серной кислотой (1*S*)-1-(((*S*)-4-метокси-1-R-бут-3-ен-1ил)амино)-1-фенилпропан-2-олов позволяет количественно и диастереоселективно получить (1*S*)-1-фенил-1-(((*S*)-1-R-бут-3-ен-1ил)амино)пропан-2-олы [104] (схема 2.1.7).



Схема 2.1.7

При использовании более сложной каталитической системы, включающей 10 мольн. % хлорида палладия(II), 1 экв. хлорида меди(II) в присутствии кислорода, а также в качестве основания насыщенного раствора гидрокарбоната натрия в ТГФ в течение 15 ч при 20 °C (1S)-1-фенил-1-(((S)-1-R-бут-3-ен-1-ил)амино)пропан-2-олы с выходами 35-62% стереоселективно превращаются в (3S,5S,7aR)-3-фенил-5-R-гексагидропирроло[2,1-b]оксазолы. При действии системы, включающей 10 мольн. % [PdCl₂(MeCN)₂], в присутствии 1 экв. бензохинона и хлорида лития (10 экв.), в кипящем ТГФ (1S)-1-фенил-1-(((S)-1-R-бут-3-ен-1-ил)амино)пропан-2-олы в течение 4 ч с выходами 32-98% стереоселективно превращаются в (3S,5S,7aR)-6-метокси-3фенил-5-R-гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазолы [105] (схема 2.1.8).



acid = LiCl (10 equiv.); solvent = THF; cond = reflux, 4 h; R = Alk, Ar

Схема 2.1.8

Ряд замещённых гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазолов был получен редокс-нейтральной домино-реакцией в условиях МВ активации исходя из пирролидина и замещённых бензальдегидов с выходами 60–78% [106] (схема 2.1.9).



Схема 2.1.9

Широкий ряд би- и трициклических лактамов, включающих пирроло[2,1-*b*]оксазольный фрагмент, на основе различных кетокислот и замещённых 2-аминоэтанолах был получен МВ активацией мощностью 50-150 Вт в течение 2–10 мин. в условиях отсутствия растворителя с выходами 69–98% [107] (схема 2.1.10).



Схема 2.1.10

Взаимодействие 3*H*-фуран-2-онов **15а-е** с этаноламином **25а** и 3-амино-1-пропанолом **25b** приводит к образованию 7а-арилтетрагидропирроло[2,1*b*]оксазол-5-онов **26а-е** и 8а-арилтетрагидро-2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-онов **27а-е** (схема 2.1.11).



Схема 2.1.11

Реакцию помимо классических условий проводили в РГС, параметры экспериментов, а также выходы соответствующих продуктов модельных реакций представлены в табл. 2.1.1.

Таблица 2.1.1. Параметры экспериментов, проведённых в классических условиях и в РГС, а также выходы соответствующих продуктов

Соедине	ение	Нагрев при давлении 1 бар				Нагрев при давлении 15-20 бар			
NºNº	n	Среда	<i>T</i> , ℃	<i>t</i> , мин.	η, %	Среда	<i>T</i> , ℃	<i>t</i> , мин.	$\eta, \%$
26a	1	Бензол	80	180–300	75	Бензол	160	3–5	80
27a	2	Толуол	111	120–150	77	Бензол	120	2–3	83
26b	1	Бензол	80	180–300	81	Бензол	160	3–5	85
27b	2	Толуол	111	180–300	78	Бензол	180	3–5	81

61

Структуры подтверждены спектрами ЯМР. В ЯМР спектре HSQC ¹H-¹³C соединения **26a** в наиболее слабом поле проявляются сигналы протонов метиленового звена в положении 3, непосредственно связанные с атомом азота пирролинонового фрагмента (кросс-пики при 3.95-3.97/41.79 м.д. соответствуют сигналам протона C(3)H_A и 2.99/41.79 м.д. – сигналам протона C(3)H_B). Кросспики при 3.68-3.70/65.46 м.д. (C(2)H_B). Протоны метиленовых звеньев в положениях 6 и 7 проявляются в виде кросс-пиков при 2.22/33.27 м.д. и 2.77/32.24 м.д. соответственно.

2.2. Пергидропирролооксазолоны. Структура и межмолекулярные взаимодействия в кристаллах

Строение и упаковка в кристаллах тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)онов **26а,d** были исследованы методом РСА. Молекулы 7аарилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онов **26а** и **26d** состоят из двух конденсированных колец, пирролидинонового и оксазольного (рис. 2.2.1). Введение атома хлора в фенильный заместитель бокового радикала незначительно изменяет геометрию гетероцикла **26d**, т.к. RMSD совпадающих частей двух структур составляет только 0.086 Å. Пирролидиноновый фрагмент практически плоский.

В пиролооксазолоне **26d** пирролидиноновый фрагмент находится в более «скрученном» состоянии, что отражают соответствующие углы. Оксазольные кольца в молекулах **26a** и **26d** искажены сильнее, по сравнению с пирролидиноновыми, и принимают форму конверта с атомом C3 на вершине с максимальным значением 35.7(4)° для торсионного угла C2—O1—C3—N1. Усреднённые плоскости гетероциклических колец пересекаются под углом 45.47(19)°. Ароматический заместитель располагается ортогонально к

усреднённой плоскости всей бициклической системы (фенильный в **26а** – под углом 89.28(14)°, 4-хлорфенильный в **26d** – под углом 89.62(11)°).

Строение бициклической системы пирролооксазолонов **26a** и **26d** в кристаллах весьма близко между собой, несмотря на наличие атома хлора в боковом заместителе, однако упаковка вышеупомянутых молекул неодинаково (рис. 2.2.1).



26a

26d

Рисунок 2.2.1 – Упаковка в кристаллах, показанные в одном ракурсе, вдоль оси 0*a*, по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний представлены с вероятностью 20%. Пунктиром обозначены близкие контакты H···O) и визуализация поверхностей Хиршфелда тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онов **26а** и **26d**. Красным обозначены близкие контакты H···O и O···Cl

Молекулы 26а в кристалле объединены посредством слабых водородных связей С5—Н5А…О2 в бесконечные цепочки параллельно кристаллографическому направлению [010]. Расстояние Н5А····О2 составляет 2.58 Å, что значительно больше соответствующего расстояния В пирролопиримидинонах, где аналогичное межатомные расстояния лежат в диапазоне (2.28(5)–2.306(18) Å). Более того, в кристалле наблюдаются близкие контакты атомов водорода с π -системой фенильных колец (C10—H10… π), вносящие дополнительный вклад в стабилизацию молекул в кристалле. Молекулы **26d** в кристалле объединены посредством слабых водородных связей в димеры, не связанные между собой. Межатомное расстояние H12…O1 составляет 2.491(5) Å. В отличие от фенилзамещённого **26а**, в кристалле **26d** можно говорить о слабых (исходя из их геометрических параметров) взаимодействиях 4-хлорфенильных колец по типу плоскопараллельного π … π стэкинга с межплоскостным расстоянием 4.197(4) Å и межцентроидным расстоянием 4.793(4) Å.

Анализ поверхностей Хиршфелда помимо вышеупомянутых водородных связей в кристаллах выявил взаимодействие близко расположенных атомов водорода метиленовых звеньев оксазольных колец с атомами кислорода карбонильных групп, а также электроотрицательных атомов хлора и кислорода оксазольного цикла в **26d**.

Таким образом, благодаря наличию более электроотрицательного атома кислорода в пирролооксазолонах **26**, по сравнению с соответствующими азотистыми аналогами **17**, наблюдается существенно большее разнообразие взаимодействий в кристаллах как стабилизирующих упаковку (водородные связи, близкие контакты $H \cdots O$ и $\pi \cdots \pi$ стэкинг), так и приводящих к отталкиванию молекул (в частности, в имеющим электроотрицательный атом хлора **26d**).

2.3. Реакция «димеризации»

Характерной особенностью пергидрированных бициклических пирролооксазол(ин)онов, сравнению с соответствующими ПО пергидроапирролобициклоалканонами, является способность к раскрытию оксазольного цикла при определённых условиях, что было подробно изучено на кафедре органической химии СГУ им. Н.Г. Чернышевского [108]. В условиях кислой среды (в частности, при обработке соляной, уксусной бензоилом) 7aкислотами, уксусным ангидридом, хлористым алкилзамещённые тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-оны претерпевают

64

раскрытие оксазолидинового кольца с образованим соответствующих *N*замещённых 5-алкил-1,3-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов и пирролидин-2-онов. К последним приводят восстановление алюмогидридом лития и восстановительное алкилирование магнийорганическими реагентами (схема 2.3.1), поскольку данные процессы, вероятно, тоже протекают через стадию раскрытия оксазолидинового цикла [108].

Раскрытие оксазольного цикла предполагалось также ранее [109] для обоснования протекания своеобразной реакции «димеризации» алкилзамещённых пирролооксазолонов в кислой среде, пролучаемых при комнатной температуре из этиловых эфиров 4-оксоалкановых кислот и 2-аминоэтанола в течение 2х суток.



Схема 2.3.1

Реакция приводит к образованию трициклических 3а,10адиалкилоктагидропирроло[2,1-*b*:2',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазецин-1,8(2*H*,9*H*)-дионов, ряд которых был изучен в т.ч. в кристаллах, причём для пропилзамещённого было получено две полиморфные модификации, идентичных структурно (RMSD 0.058 Å), но отличающихся иной организацией водородных связей (рис. 2.3.1).

Сам термин «димеризация» для данной реакции представляется нам не вполне удачным и не совсем отражающим происходящий процесс, однако в

ряде публикаций он закрепился, в связи с чем мы будем его в дальнейшем использовать в кавычках.



Рисунок 2.3.1 – Водородные связи «димеров» алкилзамещённых пирролооксазолонов: (*a*) Ме-замещённый (в виде сольвата с хлороформом) (ССDС код VUFGAE), (*б*) Pr-замещённый (полиморф VUFGEI), (*в*) Pr-замещённый (VUFGEI01)

Молекулы в кристаллах «димеров» объединены большим количеством водородных связей, в том числе с молекулами кристаллизационного растворителя в случае включения его при формировании кристалла. Структурно же все три остова этих систем практически идентичны (RMSD не превышает 0.383 Å), рис. 2.3.2.



Рисунок 2.3.2 – Диаграмма наложения «димеров» алкилзамещённых пирролооксазолонов (ССDС коды VUFGAE, VUFGEI, VUFGEI01), RMSD 0.383 Å

Ранее предполагалась невозможность подобной реакции в аналогичных условиях для соответствующих алкилзамещённых пирролооксазинонов, «димеры» которых предполагают образование 12членного цикла вместо 10-членного, как в случае пирролоксазолонов.

Механизм реакции позже был установлен и продемонстрирован для алкилзамещённых пирролооксазолонов (схема 2.3.2) [110].



Схема 2.3.2

В случае отсутствия данных РСА для алкил-замещённых одним из критериев, по которому можно различить «мономерные» пирролооксазолы от макроциклических «димеров», является температура их плавления. Так, «мономеры» при обычных условиях являлись жидкостями, в то время как «димеры» – твёрдые вещества при тех же условиях. В случае пирролооксазолонов, имеющих ароматические боковые заместители, данный критерий неприменим, т.к., как было показано выше (раздел 2.2) с помощью РСА, в кристаллическом состоянии существуют «мономеры». Таким образом, возможность образования аналогичных алкилзамещённым арилзамещённых «димеров» остаётся до настоящего времени неисследованной и требующей уточнения.

Бициклические 8а-алкил-тетрагидро-2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-оны 27 ожидаемо образуются конденсацией 4-оксокарбоновых кислот или их этиловых эфиров с 3-аминопропанолом. Для синтеза арилзамещённых бициклических лактамов 27а,b были взяты 4-арил-4-оксобутановые кислоты (1а,b) и 3-аминопропанол, которые вводились в реакцию как в классических условиях термического нагрева в среде бензола, либо толуола с непрерывной азеотропной отгонкой образующейся в ходе реакции воды, так и в условиях РГС. При этом независимо от способа получения были выделены желтоватого цвета маслянистые продукты, которые по данным ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H–¹³C HSQC спектроскопии охарактеризованы как 8а-арилтетрагидро-2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-оны **27а,b**. Предполагаемая схема превращения основана на известных свойствах пирролооксазолонового фрагмента в кислой среде с последующей двойной нуклеофильной атакой высвободившихся гидроксильных групп по электронодефицитным атомам углерода (схема 2.3.3).



Схема 2.3.3

Спустя несколько десятков часов при комнатной температуре из маслянистых бициклических лактамов **27а,b** образовались кристаллические 3а,11а-диарилоктагидро-5*H*,13*H*-дипирроло[2,1-*b*:2',1'-

h][1,7]диокса[3,9]диазациклододецин-1,9(2*H*,10*H*)-дионы **29а,b**, являющиеся спектральными «двойниками» исходных бициклических лактамов **27а,b**. Преобразование тетрагидропирролооксазинонов **27а,b** в диарилоктагидродипирролодиоксадиазациклододециндионы **29а,b**, содержащие среднеразмерные гетероциклы, объясняется предполагаемым раскрытием *O*,*N*-ацетального фрагмента путём добавления воды в присутствии кислоты с образованием переходной структуры **28а,b** с последующим внутримолекулярной циклизацией *O*,*N*-ацеталя с образованием «димера» **29а,b**.

Таким образом, показано, что арилзамещённые бициклические лактамы, подобно алкилзамещённым аналогам, способны претерпевать самопроизвольную димеризацию в соответствующие гетероциклические аддукты, содержащих среднеразмерный цикл.

2.4. Пергидропирролотиазолоны на основе 1,2-*N*,*S*-бинуклеофилов. Способы получения и спектральные характеристики

В последнее десятилетие интерес к соединениям, включающим тиазольный фрагмент, значительно вырос благодаря широкому спектру проявляемой ими биологической активности, включающей антимикробную, противогрибковую, антиоксидантную и противовирусную [111–113]. Пирроло[2,1-b]тиазолы и их производные выделяются среди них, проявляя нейролептическую, антиконвульсантную, антивоспалительную, противоопухолевую и другие виды активности [114–116], в связи с чем построение данного гетероциклического скаффолда является актуальной задачей. Последний обзор, посвящённый пирроло[2,1-b]тиазолам, насколько нам известно, вышел в 2007 году [117], что говорит о необходимости обновления данных по синтезу этих бициклических систем, т.к. в последние годы были предложены новые эффективные способы замещённых пирроло[2,1-*b*]тиазолов с синтеза привлечением различных катализаторов, микроволнового излучения (МВ) в качестве активатора и другие.

Синтезы с применением в качестве субстратов производных тиазола наиболее широко представлены в литературе, т.к. позволяют получать разнообразные замещённые бициклические пирроло[2,1-*b*]тиазолы в различных условиях.

3-Оксо-5-ароил-2-арилметилиден-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]тиазолы на основе арилиденовых производных пиразолонов в присутствии двукратного избытка комплекса DMF · POCl₃ образуются с выходами 51–78% (схема 2.4.1), причём в виде единственного (*Z*)-стереоизомера [118]:



Схема 2.4.1

Действием трёхкратного избытка комплекса DMF · POCl₃ на фенацилпроизводные тиазола с выходами 55–70% был впервые получен ряд сульфонов пирроло[2,1-*b*]тиазолов с экзоциклической сульфонной группой [119] (схема 2.4.2):



Описан один пример Аи-катализируемой каскадной циклоизомеризации пропагильного производного тиазола в целевой пирроло[2,1-*b*]тиазол в течение 3.5 ч в толуоле при 50 °C с выходом 56% [120] (схема 2.4.3):



Схема 2.4.3

2-Метантиол-замещённые азометинилиды тиазолия в среде ацетонитрила в присутствии фторида цезия и TfOCH₂TMS при комнатной температуре способны к [3+2]циклоприсоединению производных ацетилена с образованием пирроло[2,1-*b*]тиазолов с выходами 10–72% (схема 2.4.4) в зависимости от строения заместителей [121]:



Схема 2.4.4

(*E*)-3-Фенил-1-(тиазол-2-ил)проп-2-ен-1-он в присутствии 1 экв. TiCl₄ и 2 экв. триэталамина в качестве катализаторов реагирует с тиофен-2сульфонамидом в среде хлористого метилена при 50 °C в течение 12 ч с образованием продукта циклоизомеризации с выходом 56% [122] (схема 2.4.5):



Схема 2.4.5

1,3-Диполярное циклоприсоединение илидов тиазолия, генерируемых *in situ* из соответствующих солей к сульфинилакрилонитрилам в присутствии DBU в среде ацетонитрила при комнатной температуре приводит к функционализированным пирроло[2,1-*b*]тиазолам с выходами 39–48% (схема 2.4.6) в зависимости от стерического объёма заместителя [123]:



Схема 2.4.6

Присутствие в качестве окислителя TPCD (дихромата тетракиспиридинкобальта(II)) в среде ДМФА и триэтиламина в ходе реакции

1,3-диполярного циклоприсоединения генерируемых *in situ* илидов тиазолия к замещённым олефинам приводит к пирроло[2,1-*b*]тиазолам с выходами 16–79% [124] (схема 2.4.7):



Схема 2.4.7

Циклопропилзамещённые гидробромиды тиазолия при температуре 150 °C в течение 30 мин. претерпевают перегруппировку и с выходами 69–85% дают бромиды пирроло[2,1-*b*]тиазол-4-ия [125] (схема 2.4.8):



На основе замещённых тиазолов с умеренными выходами 27–41% двухстадийным синтезом были получены пирроло[2,1-*b*]тиазолы (схема 2.4.9), имеющие в качестве заместителя углеводный фрагмент [126]. Первоначально на реакционную смесь действовали МВ в среде ТГФ, после чего прибавляли диизопропилэтиламин и выдерживали при комнатной температуре 16 ч:



Схема 2.4.9
Синтезы пирроло[2,1-*b*]тиазолов, в которых в качестве исходных соединений используются производные пиррола или фуранона, представлены в литературе единичными примерами. Взаимодействие 2-тиацианато-1*H*-пирролов с 20-кратным избытком алкинов, содержащих электроноакцепторные группы, в присутствии 1.5-кратного избытка карбоната цезия в ацетонитриле в течение 5 мин. при комнатной температуре приводит к замещённым пирроло[2,1-*b*]тиазолам с выходами 50–63% [127] (схема 2.4.10):



Схема 2.4.10

Реакция 5*H*-фуран-2-онов с *D*-пеницилламином в водно-этанольной среде в присутствии 1.2 экв уксусной кислоты с выходами 33–76% приводит к целевым пирроло[2,1-*b*]тиазолам [128] (схема 2.4.11):



Схема 2.4.11

Взаимодействие тиазоло[3,2-*c*][1,2,3]триазола, несущего объёмный циклический алкильный заместитель, с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) при комнатной температуре в хлористом метилене с выходом 87% приводит к диметиловому эфиру пирроло[2,1-*b*]тиазолдикарбоновой кислоты [129] (схема 2.4.12):



Схема 2.4.12

Используя два метода, включающих 2 или 3 стадии, исходя из метил 2-(((бензиолкси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата с выходами 33–49% были получены диастереомерные пирроло[2,1-*b*]тиазолы [130, 131] (схема 2.4.13):



Схема 2.4.13

Этил 3-((3-оксо-3-арил-1-((2-арилацетил)тио)проп-1-ен-1-ил)амино)пропаноаты, подвергаясь воздействию МВ излучения при 150 °С в течение 15 мин. с выходами 76–85% превращаются в пирроло[2,1-*b*]тиазолы [132] (схема 2.4.14):



Схема 2.4.14

Аминокислоты являются перспективными полифункциональными реагентами, позволяющие вести направленный синтез разнообразных

гетероциклических структур. Взаимодействие цистеина с левулиновой кислотой приводит к двухосновной кислоте, которая при нагревании легко теряет воду и образует бициклотиазинон [133]. При использовании в реакции с цистеином в субстрата 5-метил-3*Н*-фуран-2-она первоначально протекает качестве присоединение аминокислоты по двойной связи лактона, затем происходит раскрытие цикла. Дегидратация приводит к образованию гетероциклического Стабилизация соединения. продукта достигается путём дальнейшей дегидратации, которая приводит к 5-оксотиазолидинкарбоновой кислоте [134-Взаимодействие 4-метил- или 4-фенил-4-оксобутановой кислоты 136]. С антраниловой кислотой, являющейся ароматической 2-аминокислотой, приводит к За-фенил-3,За-дигидро-5Н-бензо[d]пирроло[1,2образованию За-метил-И *b*][1,3]оксазин-1,5(2*H*)-диона соответственно [137, 138]. Реакция идёт при нагревании в среде дихлорбензола. При взаимодействии антраниламида с 4-метил-или 4-фенил-4-оксобутановой кислотой при нагревании в среде хлорбензола образуется За-метили За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[1,2-а]хиназолин-1,6-дионы соответственно.

Бинуклеофильные α-аминокислоты (цистеин, пеницилламин, серин и треонин) исследовались в реакциях с ацеталями лактамов [139]. Было показано, что в результате двух последовательных нуклеофильных атак образуются как аминоалкилазолинкарбоновые моноциклические кислоты, так И конденсированные имидазолоны и их производные, а также ω -амидиноалкил-1,3азолины. Реакции протекают с образованием спироциклического интермедиата. использовании *N*-метиламидов указанных При аминокислот происходит образование лактамиминов и имидазолинонов, предположительно, через спироциклический интермедиат [140], как и в случае свободных аминокислот.

В настоящее время интерес к аминокислотам как нуклеофильным агентам не угасает, о чём свидетельствуют литературные данные. Реакции формилхромонов со свободными аминокислотами сопровождается декарбоксилированием с образованием замещённых пирролов [141].

75

Особенно перспективны аминокислоты, имеющие в своём составе, кроме аминогруппы, дополнительные нуклеофильные центры, что позволяет выступать этим аминокислотам в роли бинуклеофильных реагентов, характеризующимися высокой реакционной способностью. Ранее было показано, что использование бинуклеофильных реагентов алифатического и ароматического рядов позволяет получать различные би- и трициклические структуры [38, 39], в том числе и обладающие выраженной биологической активностью [4].

В настоящей работе впервые изучены в реакциях с 5-алкил- и 5арилзамещёнными 3*H*-фуран-2-онами биогенные α-аминокислоты с алифатическими заместителями в боковой цепи – цистеин и аспарагин, что позволяет ожидать наличие биологической активности у получаемых соединений.

Взаимодействие 3*H*-фуран-2-онов **15а,f** с цистеином проводили при эквимольном соотношении реагентов в этиловом спирте. Так как аминокислоты являются внутренними солями (цвиттер-ионами), реакцию проводили в присутствии пиперидина для смещения равновесия в сторону свободной аминогруппы. Целевые продукты выделены с выходом 41–52% (схема 2.4.15).





В ЯМР ¹Н спектрах присутствуют сигналы метиленовых протонов пирролидинового кольца при 2.10–2.40 (м, 2Н) и 2.35–2.90 м.д. (м, 2Н), а также триплет протона тиазолидинового кольца при 4.75–4.80 м.д. и уширенный синглет протона карбоксильной группы при 11.00–11.20 м.д. Таким образом, совокупность

данных ИК, ЯМР ¹Н спектроскопии позволяет сделать вывод об образовании 5оксо-7а-R-гексагидропирроло[2,1-*b*]тиазол-3-карбоновых кислот **30а,b**.

Цистеин является бинуклеофильным реагентом, однако нуклеофильность аминогруппы выше, чем сульфогидрильной, следовательно, первоначально происходит атака аминогруппы на атом C(2) лактонного цикла (схема 2.4.16).



Схема 2.4.16

Вероятно, при нуклеофильной атаке происходит раскрытие фуранонового цикла с образованием амида 4-оксокислоты **A**, способного существовать в циклической таутомерной форме 5-оксопирролидона **Б**, стабилизация которого возможна либо путём дегидратации с образованием *3H*-пиррол-2-она **B**, либо путём образования бициклотиазолов **30а,b**. В ЯМР ¹Н спектрах отсутствуют сигналы винильного протона, что позволяет исключить образование замещённого *3H*-пиррол-2-она **B**.

ГЛАВА 3. *N*-замещённые пирролидиноны на основе 1,3-*N*,*N*-бинуклеофилов

3.1. Аспарагин как бинуклеофил для получения *N*-замещённых пирролидинонов

Несколько «особняком» стоит взаимодействие 4-арил-4-оксокарбоновых кислот или 3*H*-фуран-2-онов с 1,3-бинуклеофилами как алифатической, так и ароматической природы, поскольку по стерическим причинам замыкание конденсированных гетероциклических систем в этом случае невозможно, однако в ходе реакций образуются *N*-замещённые пирролидины, имеющие в своём составе свободную ароматическую первичную аминогруппу, которая позволяет проводить дальнейшую их модификацию.

С точки зрения практического применения, получение пиррольных производных имеет большое значение для органической химии, поскольку пиррольные фрагменты входят в состав многих веществ как биологического происхождения (витамин B12, пигмент продигиозин), так и направленно синтезированных человеком (например, флуоресцентные красители класса BODIPY) [142].

Ранее было изучено взаимодействие левулиновой кислоты с метиламином в присутствии Pd/C в качестве катализатора [143, 144]. Установлено, что первоначально происходит образование 4-метиламинопентановой кислоты, которая затем циклизуется в пирролидон.

Пирролидоны более сложного строения, описанные в [142], были получены с выходами более 80% реакцией гетероциклических кетенаминалей,

содержащих перимидиновый фрагмент, с оксалилхлоридом в ацетонитриле. Показано, что соединения данного ряда, которые имеют существенные различия в спектрах поглощения УФ и видимого диапазона, способны существовать в виде трёх таутомерных форм (енол-иминная, кето-аминная и кето-иминная формы). Пирроло[1,2-a]перимидин-10-илидены были получены реакцией арилзамещённых оксофуран-2(3*H*)-илиден ацетатов и 1,8диаминонафталина нагреванием в метаноле с высокими выходами и с высокой степенью чистоты. Современное состояние химии конденсированных пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами различной природы представлено в обзоре [145].

Взаимодействие 3*H*-фуран-2-онов **15а**–**f** с аспарагином проводили нагреванием в этиловом спирте при эквимольном соотношении реагентов, в присутствии пиперидина. Продукты выделены с выходом до 57% (схема 3.1.1).



Схема 3.1.1

В молекуле аспарагина аминогруппы неэквивалентны по своим нуклеофильным свойствам, раскрытие фуранонового цикла осуществляется под действием более нуклеофильной алифатической аминогруппы, а амидная аминогруппа реализует свой нуклеофильный потенциал в последующей гетероциклизации (схема 3.1.2).

Циклическая таутомерная форма **Б** склонна к дальнейшим более глубоким превращениям с образованием различных гетероциклических структур. В

структуре интермедиата **Б** атом азота содержит полифункциональный алифатический заместитель, способный к дополнительному взаимодействию, в изучаемых условиях реализуется гетероциклизация, приводящая к 3-(5-R-3*H*-пиррол-2-он-1-ил)пирролидин-2,5-дионам **31a**–**f**.



Схема 3.1.2

Образование бициклических 8а-замещённых 2,6диоксооктагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-4-карбоновых кислот **B**, согласно спектральным данным, не наблюдается.

В ЯМР ¹Н спектрах соединений **31а–f** отмечены сигналы метиленовых протонов пиррол-2-она при 2.60–2.90 м.д. (д.д., 2Н), а также триплет протона при 6.45–6.50 м.д.; сигналы протонов пирролдионового кольца при 3.25–3.30 м.д. (д.д., 2Н) и триплет протона у атома С(3) пирролидинового кольца при 4.40–4.75 м.д. Совокупность данных ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии подтверждает строение продуктов **31а–f** в форме 3-(2-оксо-5-R-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)пирролидин-2,5-дионов.

3.2. *N*-арилпирролидиноны на основе ароматических 1,3- и 1,4-*N*,*N*бинуклеофилов

5-Замещённые 3*H*-фуран-2-оны представляют собой удобные исходные соединения для синтеза функционализированных гетероциклических систем. Ранее в

литературе не были описаны продукты циклизации 5-R-3*H*-фуран-2-онов с 1,3- и 1,4бинуклеофилами ароматического ряда (1,3-фенилендиамин и бензидин). Взаимодействие 5-R-3*H*-фуран-2-онов **15а–d** с 1,3-фенилендиамином и бензидином изучено в различных условиях. С целью получения циклических продуктов реакции *3H*-фуран-2-онов с 1,3-фенилендиамином и бензидином реакцию проводили при кипячении **15а–d** с избытком аминирующего агента в водно-этанольной среде в присутствии К₂CO₃ в качестве основания (схема 3.2.1).



Отмечено, что в данных условиях реакция проходит с умеренными выходами 39–56% с образованием циклических продуктов **34** и **35**, в ИК спектрах которых отсутствуют полосы поглощения «Амид II». Данные элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии подтверждают образование в основной среде циклических продуктов – 1-(3-аминофенил)-5-R-3*H*-пиррол-2-онов **34** и 1-бензидил-5-(4-метилфенил)-3*H*-пиррол-2-она **35**. С целью выделения вероятного интермедиата реакции – 4-оксо-4арилбутанамидов, – были изменены условия проведения реакции. Установлено, что при длительном кипячении в растворе этанола (в течение 5-6 ч) в отсутствие основания, как и предполагалось, взаимодействие 5-(4метилфенил)-3*H*-фуран-2-она **15b** с 1,3-фенилендиамином и бензидином происходит с раскрытием фуранонового цикла и образованием соединений ациклического строения – ариламидов 4-оксоалкановых кислот **32** и **33** с выходами 60 и 58% соответственно (схема 3.2.2).



Схема 3.2.2

Физико-химические характеристики выделенных соединений 32, 33 не совпадали с таковыми у ранее полученных 34 и 35. По данным элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии соединения 32 и 33 охарактеризованы как N-(3-аминофенил)-4-оксо-4-(4-метилфенил)бутанамид (32) и N-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-оксо-4-(4-метилфенил)бутанамид (33), способные существовать в равновесии с кольчатым изомером – 5-замещёнными 5-гидроксипирролидонами-2 (интермедиат A). С помощью ИК спектроскопии установлено, что бутанамиды 32, 33 существуют в открытой цепочечной форме. В ЯМР ¹Н спектрах соединений 32 и 33 отмечены несколько уширенные синглеты протонов амидной аминогруппы при 7.70–

7.71 м.д. (1Н), протонов первичных аминогрупп при 3.95 м.д. (2Н) для соединения **32** и 5.52 м.д. (2Н) для **33** соответственно. Данные значения являются близкими к таковым для сигналов незамещённых аминогрупп изомерных фенилендиаминов и бензидина соответственно, что говорит о незначительном влиянии фрагментов 4-арил-4-оксокарбоновых кислот на экранирование протонов первичных аминогрупп. Для соединений **32** и **33** отмечены также мультиплеты протонов метиленовых звеньев при 2.73–2.78 м.д. (2Н) и 3.43–3.46 м.д. (2Н), а также протоны метильной группы *n*-толильного заместителя в сильном поле при 2.40–2.41 м.д. (3Н). Сигналы ароматических протонов отмечены при 6.48–7.41 м.д. (8Н и 12Н для **32** и **33** соответственно). В спектрах ЯМР ¹³С отмечены характеристичные сигналы карбонильных групп при 198.0–198.3 м.д., карбонильных групп амидных фрагментов при 174.0–177.4 м.д., сигналы алифатических атомов углерода находятся в сильном поле отмечены при 116.0–144.4 м.д.

Таким образом, показано, что строение продуктов взаимодействия 5-R-3*H*фуран-2-онов с ароматическими 1,3- и 1,4-бинуклеофилами зависит от условий протекания процесса. В отсутствие катализаторов основного характера образуются открытые, нециклические амиды 4-оксокислот, однако, в основной среде реакция не останавливается на образовании амидов кислот, и происходит последующая гетероциклизация с образованием 1-замещённых 1,3-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, что подтверждается спектроскопическими методами анализа.

3.3. *N*-арилпирролидиноны. Реакции азосочетания с различными азокомпонентами

Поскольку полученные 1-(3-аминофенил)-5-R-1,3-дигидро-2*H*-пиррол-2оны (**34**) сохраняют свободную первичную аминогруппу, связанную с ароматическим кольцом, она может быть вовлечена в реакцию диазотирования и последующего азосочетания с образованием различных функционализированных продуктов. Последние могут являться перспективными красителями, а также при наличии благоприятно расположенных заместителей могут служить эффективными реагентами на катионы поливалентных металлов, подходящих для применения в аналитическом определении [146–148]. Помимо этого, использование в качестве азокомпонент полифенольных синтетических [149–153] и природных соединений (например, флавоноидов [154–159]) позволяет получать новые биологически активные азокрасители для различных аспектов применения [153, 158, 159].



Схема 3.3.1

С целью функционализации получены диазокомпоненты на основе 1-(3-аминофенил)-5-R-3*H*-пиррол-2-онов (**34**), которые далее *in situ* вовлекались в реакции с азокомпонентами, в качестве которых были взяты фенол, β -нафтол и *n*-толуолсульфокислота. Все реакции осуществлялись в мягких условиях, при 0–5 °C в водно-спиртовом растворе ацетата натрия.

Полученные соединения (36–38) представляют собой ярко окрашенные Продукты кристаллические вещества. охарактеризованы данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н спектроскопии. Установлено, что полученные азосоединения чувствительны к изменению рН среды, при этом наблюдается контрастное изменение окраски растворов. Для соединений 36 и 38 были показаны комплексообразующие свойства на примере растворов солей поливалентных металлов. В качестве реагентов на ионы металлов были исследованы соединения 36, 38. Соединение 36 способно образовывать комплексы с ионами Ni²⁺ в интервале pH 3–7, Ca²⁺ при pH 12, Al³⁺ (pH 3–9), Co^{2+} Наилучшими (pH 7–12). аналитическими характеристиками (контрастностью и чувствительностью) отличаются комплексы данного соединения с ионами Ni²⁺ и Al³⁺ при pH 3. С увеличением pH среды происходит углубление окраски раствора, а комплексы с Co²⁺ демонстрируют более контрастное изменение окраски. Соединение **38** образует с ионами Co^{2+} и Ni^{2+} комплексные соединения оранжевого и зелёного цвета соответственно, причём с увеличением рН среды также происходит постепенное углубление окраски раствора. Таким образом, благодаря благоприятному взаимному расположению донорных групп, азосоединения 36–38 способны хелатировать металлы постоянной и переменной валентности с образованием контрастно окрашенных комплексов.

С целью введения фармакофорного фрагмента флавоноида [160] в структуру **34а-с** нами были проведены реакции азосочетания с натриевой солью кверцетина солей диазония на основе 1-(3-аминофенил)-5-арил-2*H*-

пиррол-2-онов **34а-с**. В результате были выделены кристаллические вещества тёмно-красного цвета неустановленного строения (схема 3.3.2), однако обладающие неодинаковой антиоксидантной активностью, согласно тесту с DPPH [161] (рис. 3.3.1):



Схема 3.3.2

При этом наиболее вероятно реакция протекает по кольцу **A** из-за согласованного ориентирующего действия фенольных гидроксильных групп [150, 154], что подтверждается более редким протеканием электрофильных реакций в кольцо **B** [153].

ГЛАВА 4. Бензопирролоимидазолоны и пирролохиназолиноны на основе *N*,*N*-бинуклеофилов

4.1. 1,2- и 1,3-бинуклеофилы

Незамещённый в 5-ом положении бензопирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он был получен в три стадии исходя из γ , δ -ненасыщенного ортоэфира и 1,2фенилендиамина при комнатной температуре в дихлорметане в присутствии Et₂O · BF₃ с выходом 75%. Последующие озонолиз в среде дихлорметана и окисление оксоном концевой двойной связи 3-алкилзамещённого бензимидазола позволяют получить с суммарным выходом 39% прокодазол, при кипячении которого в среде уксусного ангидрида с выходом 79% образуется трициклический лактам [162] (схема 4.1.1).



¹⁾ $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2CI_2 , rt (75%); 2) O_3 , CH_2CI_2 , Me_2S ; 3) Oxone (39%); 4) Ac_2O , reflux (79%)

Схема 4.1.1

При взаимодействии 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов с высокоосновными алкиламинами в качестве побочных продуктов внутримолекулярного алкилирования по атому азота гетероциклического

HC1 заместителя последующего отщепления выделяют И цианобензопирроло[1,2-а]имидазол-2-оны [163]. Реакция оксохлоронитрилов с аминотиофенами в диоксане в присутствии Et₃N также приводит не к Sсодержащим гетероциклам, а к бензопирролоимидазолонам [164], что было эффектом объяснено экранирования атома азота заместителем [165]. Трициклические аддукты получаются в качестве единственных продуктов и при нагревании гетарилоксохлорбутиронитрилов в высококипящих растворителях, в том числе в присутствии оснований (Et₃N, K₂CO₃) [165] (схема 4.1.2):



Схема 4.1.2

Карбоксиметилбензимидазолий хлориды могут быть получены с выходами 35–71% действием N,N'-карбонилдиимидазола (CDI) в ДМФА при комнатной температуре с последующим введением в реакционную смесь Et₃N и нагреванием смеси до 70 °C [165] (схема 4.1.3):



При нагревании 2-[(2-тиеноил)ацетил]бензимидазола в присутствии в качестве основания Льюиса оксихлорида фосфора было выделено с выходом 58% производное пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-2-она [166] (схема 4.1.4):



Схема 4.1.4

2-(2-Бромвинил)бензимидазолы при повышенном давлении под действием СО в присутствии оснований и каталитических количеств PdCl₂/PPh₃ в толуоле с выходами 66–91% образуют аннелированные 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазолоны [167] (схема 4.1.5):



Интерес к галогензамещённым бензаннелированным пирроло[1,2*а*]имидазол-1-онам обусловлен их выраженной антиконвульсантной активностью [2]. Замещённые 1,2-фенилендиамины с 2,3-дизамещёнными малеиновыми ангидридами через промежуточную стадию *N*-малеимидов образуют бензопирролоимидазолоны. В случае дихлормалеинового ангидрида образуются соответствующие дихлорпроизводные бензопирролоимидазолонов [168], которые способны к дальнейшему замещению одного или обоих атомов галогена на серусодержащие заместители в присутствии пиридина [169] (схема 4.1.6).



Незамещённые во 2 и 5 положениях бензаннелированные имидазолилакрилаты были получены нагреванием бензимидазола и дибромметилпропионатов в ТГФ либо в толуоле в виде E/Z-изомеров с соотношением 44 : 56 и суммарным выходом 95% в случае отсутствия заместителя в положении 3, а при наличии фенильного кольца в положении 3 в виде только E-изомера и со значительно более низким выходом 21%. ФВП данных соединений при температуре 950 °C и давлении 0.01–0.12 торр позволил получить бензаннелированные пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны [170] (схема 4.1.7):



Незамещённый 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он **39**, родоначальное соединение для всех описанных на схемах 4.1.4–4.1.7 бензопирролоимидазолонов, в отличие от его галогензамещённых и других аналогов, исходя из литературных данных, известен мало, а его спектральные и физико-химические характеристики, описанные в известной литературе, носят настолько противоречивый характер, что возникают закономерные вопросы к корректности отнесения этих данных к предложенной структуре.

Поскольку дизамещённые по пиррольному кольцу аналоги достаточно хорошо изучены, гладко получаются из соответствующих 2,3-дизамещённых малеиновых ангидридов, можно было бы ожидать, что незамещённый по этим положениям и не имеющий бокового заместителя в 3а положении 1*H*-

бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он должен быть продуктом реакции малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином (схема 4.1.8):



Схема 4.1.8

Углубленный литературный поиск первого упоминания о синтезе незамещённого 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она таким способом, указанного авторами [168, 169], не привёл к каким-либо результатам – в приведённом ими первоисточнике сведений о синтезе незамещённого 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она не содержатся.

Наиболее достоверное упоминание о синтезе незамещённого 1Нбензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она, включающее некоторые физикохимические и спектральные характеристики имеется в статье [170]. С помощью метода ФВП и был осуществлён в жёстких условиях (температура печи 950 °C, температура на входе 50–200 °C, давление 0.01–0.05 торр, время реакции 12 мин.) синтез данного гетероцикла на основе метилового эфира 3-(бензимидазол-1-ил)-акриловой кислоты с выходом 71%. Менее надёжные сведения появились чуть позже [171], когда авторы сообщили об успешном незамешённого 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она синтезе ИЗ уксусного имидазолакриловой кислоты В среде ангидрида, однако температура плавления продукта 235-237 °С и отсутствие расшифровки сигналов в ароматической области ставят корректность отнесения полученных ими физико-химических характеристик вещества под сомнение.

Таким образом, до настоящего времени данные о реакционной способности незамещённого малеинового ангидрида и 1,2-фенилендиамина и о структурах образующихся соединений в литературе носили единичный и достаточно противоречивый характер, что и побудило нас изучить продукты реакции вышеуказанных соединений в различных условиях, в том числе с применением РГС в течение короткого времени.

Структура и особенности строения получаемых продуктов достаточно надёжно позволяет установить совокупность данных физико-химического анализа, а также спектроскопия ЯМР.

В мягких условиях при двукратном избытке малеинового ангидрида при постоянном перемешивании при температуре 50 °C в толуоле в течение 4-5 ч с высоким выходом был выделен ярко окрашенный продукт жёлтого цвета, который по совокупности физико-химических и спектральных данных был охарактеризован как 3-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)*цис*-акриловая кислота (**40**). Выход продукта составил 89% (схема 4.1.9).



Схема 4.1.9

В спектре ЯМР ¹Н **40** наблюдаются уширенный пик гидроксильной группы СООН фрагмента при 12.7 м.д., характерный для органических кислот, синглет магнитно эквивалентных протонов вторичных аминогрупп при 9.81 м.д., характерный, в частности, для имидазолидинов, имеющих во 2-ом положении электроноакцепторные заместители. В виде двух дублетов дублетов

при 7.65 и 7.20 м.д. с КССВ 5.6 и 3.8 Гц резонируют протоны ароматического кольца. Сигналы магнитно неэквивалентных протонов при двойной связи проявляются в виде двух дублетов при 6.57 и 6.31 м.д., КССВ составляют 12.0–12.1 Гц, что ближе к средним типичным значениям для *цис*-расположенных вицинальных протонов. Таким образом, нуклеофильная атака не приводит к изменению конфигурации заместителей относительно двойной связи. Отмечен слабоинтенсивный сигнал третичной спиртовой группы при 2.39 м.д.

Спектр ЯМР ¹³С **40** содержит характеристичные сигналы углеродов карбонильной группы при 164.4 м.д., четвертичного углерода при 83.8 м.д. Атомы углерода ароматического кольца и кратной экзоциклической связи резонируют в диапазоне 125.1–132.3 м.д.

Спектры гетероядерной корреляции ¹Н-¹³С подтверждают предложенную структуру. Так, в спектре HSQC, как и ожидается, отсутствуют кросс-пики сигналов 9.81 и 2.39 м.д., что подтверждает связанность данных протонов с гетероатомами. В спектре НМВС обнаруживаются кросс-пик 2.39/83.8 м.д., третичной подтверждающий близость протона спиртовой группы С четвертичным атомом углерода. Кросс-пики 9.81/125.1 и 9.81/130.5 м.д. подтверждают связи вторичных аминогрупп соответствующими с ароматическими атомами углерода, а корреляция 9.81/164.4 м.д. демонстрирует пространственную сближенность одной из NH групп с карбонильным атомом углерода, что согласуется с *цис*-конфигурацией экзоциклического заместителя, сохраняющейся после раскрытия цикла малеинового ангидрида.

При эквимольном соотношении малеинового ангидрида и 1,2фенилендиамина в кипящем толуоле с азеотропной отгонкой воды в течение 4–5 часов был выделен продукт оранжевого цвета, который по данным элементного анализа и совокупности спектральных характеристик был охарактеризован как 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил) уксусная кислота **41**, выход продукта составил 79% (схема 4.1.10).

93



Схема 4.1.10

ЯМР ¹Н спектр **41** содержит два дублета двух диастереотопных протонов метиленового звена и серию сигналов протонов ароматического кольца. В спектре отмечены дублеты дублетов протонов CH₂ звена при 2.55 и 2.68 м.д., триплет протона CH звена пиперазинового фрагмента при 4.05 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца проявляются в интервале 6.58–6.73 м.д. Сигнал протона NH группы обнаружен в виде синглета при 5.97 м.д., сигнал NH группы лактамного фрагмента резонирует в виде синглета при 7.34 м.д. В слабом поле проявляется сигнал протона гидроксильной группы (10.2 м.д.), стабилизированной BBC и не проявяляющей вследствие этого характерного уширения.

Спектр ЯМР ¹³С **41** содержит характеристичные сигналы углеродов метиленового звена при 37.0 м.д., метинового фрагмента при 52.9 м.д., а также двух карбонильных групп. Сигналы атомов углерода ароматического кольца проявляются в диапазоне 134.4–114.8 м.д.

Дополнительным подтверждением предложенной структуры послужили спектры двумерных экспериментов ЯМР гетероядерной корреляции ¹H–¹³C HSQC и HMBC. В спектре HSQC обнаружены кросс-пики 2.55/37.0 и 2.55/37.0 м.д., соответствующие метиленовому звену, кросс-пик при 4.05/52.9 м.д. метинового звена, а также корреляции протонов ароматического кольца при 6.69/114.8, 6.58/118.4 и 6.73/123.2 м.д. В спектре HMBC выявлены корреляции карбонильных атомов углерода с протонами CH₂ и CH фрагментов, доказывающие их близость. Интенсивности кросспиков также находятся в согласии с предложенной структурой **41**.

Взаимодействие малеинового ангидрида с 1,2-фенилендиамином вне зависимости от соотношения, первоначально приводит, по-видимому, к 4-((2-аминофенил)амино)-4-оксобут-2-еновой кислоте **42**, дальнейшая гетероциклизация которой может протекать по нескольким путям, представленным на схеме 4.1.11. При этом двойной гетероциклизации с образованием конденсированного трициклического продукта **39** (путь **C**) в изученных условиях не наблюдается.



Схема 4.1.11

Путь **A** реализуется за счёт нуклеофильной атаки атома азота первичной аминогруппы амидокислоты по карбонильному атому углерода амидной группы с возможностью образования различных структур в зависимости от выбранных условий. Т.е. не останавливается на стадии образования амидокислоты **42**, а происходит нуклеофильная атака свободной аминогруппы по амидному карбонильному атому углерода, приводящая к замыканию имидазолидинового цикла без последующей дегидратации и образованию имидазолилакриловой кислоты **40**. Путь **B** представляет собой нуклеофильную атаку свободной первичной аминогруппы по

электронодефицитному атому углерода двойной C=C связи с образованием тетрагидрохиноксалинилуксусной кислоты **41**.

Учитывая, что реакция в изученных классических условиях не приводит к желаемому продукту **39**, нами был изменён подход к синтезу. Малеиновый ангидрид был введён нами в реакцию 1,2-фенилендиамином при эквмольном соотношении и при двукратном мольном избытке малеинового ангидрида в толуоле в условиях РГС при температуре 110 °C в течение 3 мин. и последующем охлаждении до 60 °C.

В результате реакции независимо от соотношения исходных реагентов в качестве одного из компонентов смеси с выходом 45–54% был выделен продукт с $R_f = 0.58-0.63$ и Тпл. 149–152 °C, который по совокупности спектров ЯМР ¹H, ¹³C и HSQC был отнесён к незамещённому 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2*a*]имидазол-1-ону **39** (схема 4.1.12).



Схема 4.1.12

В ЯМР ¹Н спектре выделенного соединения **39** отмечены дублеты протонов при C-2 (5.05 м.д. (д, J = 4.1 Гц, 1Н)) и C-3 (5.12 (д, J = 4.5 Гц, 1Н)). Наблюдаемые КССВ 4.1–4.5 Гц соответствуют характерным величинам для вицинальных протонов при двойной связи, находящихся в *цис*-конфигурации, у *N*-содержащих гетероциклов. В слабом поле отмечена серия дублетов и триплетов ароматических протонов (7.71 м.д. (д, J = 8.1 Гц, 1Н), 7.47 м.д. (т, J = 8.0 Гц, 1Н), 7.39 м.д. (д, J = 8.0 Гц, 1Н), 7.28 м.д. (т, J = 8.0 Гц, 1Н). КССВ

мультиплетов соответствуют по величине значениям, характерным для протонов, находящихся в *орто*-положении по отношению друг к другу. В спектре ЯМР ¹³С имеется сигнал иминного атома углерода при 132.3 м.д. (– N=C<), не имеющего корреляций с сигналами атомов водорода в спектре HSQC; серия сигналов, отнесённых к атомам углерода ароматического кольца (129.2 м.д. (Ar), 128.3 м.д. (Ar), 123.0 м.д. (Ar), 115.1 м.д. (Ar)), имеющих соответствующие кросс-пики в спектре HSQC, а также два сигнала при 103.5 м.д., относящиеся к атомам углерода при двойной связи. Значения химических сдвигов протонов и атомов углерода согласуется с данными, полученными для 2,3-дихлорзамещённого 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она, за исключением сигналов атомов углерода С-2 и С-3, которые в незамещённом гетероцикле ожидаемо оказываются значительно более экранированы, по сравнению с дихлорзамещённым аналогом [168].

Наиболее вероятно, что первоначально взаимодействие начинается с нуклеофильной атаки одной из аминогрупп 1,2-фенилендиамина по атому карбонильных углерода одной ИЗ групп малеинового ангидрида, сопровождающейся раскрытием цикла И образованием 4-[(2аминофенил)амино]-4-оксобут-2-еновой кислоты, сохраняющей высокую реакционную способность. Так, возможными продуктами для эквимольного взаимодействия могут быть (в смеси в различных соотношениях): 1-(2аминофенил)-1*H*-пиррол-2,5-дион, 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он, 1,6-дигидробензо[*b*][1,4]диазоцин-2,5-дион, 4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*бензо[*b*][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты. При мольном соотношении 1,2фенилендиамина и малеинового ангидрида 1:2 возможными продуктами взаимодействия могут быть как 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он, так и продукт бис-присоединения по обеим аминогруппам 1,2-фенилендиамина, 1,1'-(1,2-фенилен)бис(1*H*-пиррол-2,5-дион) (схема 4.1.13), что было показано на примере 3,4-дихлорфуран-2,5-диона [168]:



Схема 4.1.13

Получение замещённых бензаннелированных пирроло[1,2-*а*]имидазол-1-онов с выходами 72–85% возможно в присутствии ионных жидкостей как в условиях МВ активации, так и в классических условиях. Конъюгат ароматического диамина генерируется также в условиях МВ излучения. Далее в ходе реакции в присутствии ТФУ образуется имин, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию, а освобождение молекулы ионной жидкости происходит при воздействии метилата натрия в метаноле в различных условиях [10, 11] (схема 4.1.14):



Классические методы синтеза За-замещённых бензопирролоимидазолонов в условиях нагрева в средах различных растворителей не теряют своей актуальности. Оптимальным режимом синтеза широкого ряда замещённых трициклических азолов на основе 4-R-4оксобутановых кислот или 5-R-3*H*-фуран-2-онов и бинуклеофилов как алифатического, так и ароматического рядов является кипячение в среде бензола или толуола с непрерывным удалением воды из реакционной смеси в виде азеотропа [38, 39, 64] (схема 4.1.15):



Схема 4.1.15

По данным элементного анализа и спектральным характеристикам данные соединения были идентифицированы как 3а-арил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны (**44**) и За-арил-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны (**45**), соответственно. Наличие у 2-аминометиланилина одной алифатической аминогруппы за счёт её большей нуклеофильной активности облегчает нуклеофильное присоединение к 4-оксокислоте по сравнению с 1,2-фенилендиамином.

Пространственное строение соединений **44а,b**, с чем может быть связано наличие стерических препятствий для подхода электрофильной частицы и возможного экранирования нуклеофильных центров данных соединений, было изучено методом РСА (Рис. 4.1.1).



Рисунок 4.1.1 – Общий вид молекул (*a*) За-фенил (**44a**) и (*б*) За-(*n*-толил)-2,3,3а,4тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она (**44b**) в кристаллах

Пирролидоновое кольцо неплоское, находится в форме искажённого конверта. Ароматический заместитель в положении За (C(4) на схеме) располагается таким образом, что плоскость бензольного кольца и связь C(4)– N(2) компланарны. Бензимидазольный фрагмент, напротив, практически плоский, ненасыщенное имидазольное кольцо зафиксировано в конформации конверта, атом C(4) выходит из плоскости, торсионные углы составляют приблизительно 11°. Атом водорода вторичной аминогруппы также выходит из

плоскости данного фрагмента. В кристаллах **44а,b** наблюдаются *π*–*π* стэкингвзаимодействия параллельно-смещённого типа (рис. 4.1.2) [172].



Рисунок 4.1.2 – Схематичное представление геометрических параметров π–π стэкинговых взаимодействий в кристаллах (*a*) **44a** и (*б*) **44b**

Классические представления о типичных геометрических параметрах стэкинговых взаимодействий были в значительной степени расширены Хантером и Сандерсом, предложившим строгие критерии оценки наличия взаимодействий данного типа [173, 174]. В соответствии с диаграммой Хантера–Сандерса, параметры π – π стэкинговых взаимодействий в кристаллах **44а,b** попадают в зону «притяжения».

Оценка энергии π - π стэкинговых взаимодействий в кристаллах 44а, b проведена с помощью квантовохимических расчётов в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием функционалов MPWB95 и зарекомендовавших себя в расчётах M06-2X, хорошо с участием нековалентных взаимодействий и базисными наборами функций 6-31G(d), 6-31++G(d). Для оценки энергии взаимодействия π - π -стэкинга мы провели оптимизацию геометрии одиночных молекул и димеров с исходными геометриями, полученными из рентгеноструктурного анализа. Энергия π - π стэкинга была определена с использованием простого уравнения:

$$E_{stacking} = E_{dimer} - 2 \times E_{monomer}$$

В случае использования приближения MPWB95/6-31++G получается наилучшее совпадение с рентгеноструктурными данными для значений обоих межцентроидных расстояний в **44a** и **44b** – 4.285 и 4.678 Å соответственно (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1. Ключевые геометрические параметры и энергия π–π стэкинговых взаимодействий в кристаллах **44а,b**

	PCA	MPWB95/ 6-31G(<i>d</i>)	MPWB95/ 6-31++G	MPWB95/ 6-31++G(<i>d</i>)	M06-2X/ 6-31G(<i>d</i>)	M06-2X/ 6-31++G	M06-2X/ 6-31++G(<i>d</i>)
44a	4.258	4.284	4.285	4.276	3.938	3.970	3.950
44b	4.386	5.246	4.678	5.448	4.090	4.094	4.167
		Pacy	чётные энерги	и стэкинговых	взаимодейств	вий	
44a		-4.37	-4.15	-3.81	-10.42	-10.77	-10.58
44b		-4.40	-3.81	-3.25	-9.25	-9.88	-9.17

Результаты расчётов в приближениях MPWB95/6-31G(*d*) и MPWB95/6-31++G(*d*) показывают для **44а,b** энергия стекингового взаимодействия составляет порядка –3.25 – –4.37 ккал/моль.

Наличие водородных связей и стекинговых взаимодействий в кристаллах За-арил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов является причиной их характерных профилей масс-спектров лазерной десорбции и ионизации (ЛДИ), обнаруживающих большое количество перегруппировочных ионов, структурные фрагменты которых обнаруживаются в кристаллической решётке.

Способность молекул **44а,b** поглощать УФ излучение лазеров МАЛДИ масс-спектрометров, максимумы которых приходятся на 337 нм для моделей, оснащённых азотным лазером, или 355 или 266 нм, отвечающим, соответственно, третьей или четвёртой гармонике твердотельного лазера – алюмо-иттриевого граната, легированного ионами неодима, позволяет изучать их фотохимическое поведение методом ЛДИ без использования

вспомогательных матриц аналогично ряду исследованных таким образом флавоноидов [175]. Более того, сами молекулы арилзамещённых бензопирролоимидазолонов 44а, в могут рассматриваться в качестве матриц метода МАЛДИ для анализа высокомолекулярных природных для соединений, поскольку они имеют максимумы поглощения, обусловленные $n \rightarrow \pi^*$ переходами, при ~ 310 нм. Спектр поглощения в УФ и видимой области в растворе хлороформа показан на рис. 4.1.3.



Рисунок 4.1.3 – Спектры поглощения растворов соединений **44а,b** (100 мкг/мл) в хлороформе

Анализ полученных масс-спектров арилбензопирролоимидазолонов **44а,b** (рис. 4.1.4) позволяет говорить о существовании нескольких путей фотоиндуцированного распада исходных молекул в условиях ЛДИ (обозначенных на схеме **A**, **B** и **C** соответственно, рис. 4.1.5). В масс-спектрах **44а,b** наблюдаются сигналы, которые условно можно разделить на две группы: пики фрагментов, полученных в результате распада и перегруппировок мономерных молекул бензопирролоимидазолона (с массами до 306 для **44a** и 320 а.е.м. для **44b**), и пики фрагментов, репрезентирующих распад их димеров (с массами 500–555 а.е.м.).



Рисунок 4.1.4 – Масс-спектры ЛДИ положительных ионов соединений 44а, b

Последние могут рассматриваться и как результат перегруппировок образующихся осколков с исходными молекулами соответствующего арилзамещённого бензопирролоимидазолона. В целом, можно отметить общий характер фрагментации соединений **44a,b**.



Рисунок 4.1.5 – Обобщённая схема фрагментации 44а, в условиях ЛДИ

В спектрах наблюдаются интенсивные пики молекулярного иона [M]⁺⁺ с m/z 250 и протонированной молекулы [M + H]⁺ с m/z 251 для 44а (m/z 264 и m/z 265, соответственно, для 44b). Сигналы димеров [2M]⁺⁺ с m/z 500 (44a) и m/z 528 (44b) также наблюдается в спектре. Следует отметить характерную особенность, что в условиях ЛДИ бензимидазольный фрагмент сохраняется, аналогично ионизации электрораспылением, а пути распада A, B и C включают в себя фотодиссоциацию более лабильных связей C¹–C², N–C¹, C^{3a}–C³ в пирролоновом фрагменте, а также связи C^{3a}–C(R), что в целом коррелирует с известной «мягкостью» импульсного лазерного излучения в качестве способа ионизации, а наблюдаемая фрагментация происходит внутри ионного источника масс-спектрометра.

В гетероциклической системе бензопирролохиназолинонов 45 наличие дополнительного метиленового звена, подвижность атомов водорода которого увеличена из-за непосредственной связи С электроноакцепторными ароматическим кольцом и третичным атомом азота, увеличивает возможности для атаки электрофила. При реакциях электрофильного замещения в этих системах можно ожидать различного направления атаки электрофилов. Потенциальными нуклеофильными центрами в молекулах 45 являются вторичная аминогруппа, ароматическое кольцо гетероциклической системы и активированные метиленовые звенья. Несогласованная ориентация вторичной и третичной аминогрупп, находящихся в орто-положении в соединениях 44 в молекулах 45 менее выражена, т.к. третичная аминогруппа (в соединениях 44) обладает более суммарным сильным электронным эффектом, чем метиленовое звено в соединениях 45. Данный факт позволяет объяснить несколько более лёгкое электрофильное замещение в ароматическом фрагменте молекул 45 по сравнению с их аналогами – соединениями 44.

 $^{1}\mathrm{H}$ ЯМР Характерной особенностью спектров бензопирролохиназолинонов 45 и их производных являются сигналы геминальных диастереотопных протонов, находящихся в 9ом положении гетероциклической системы, представляют собой два дублета с КССВ 16.8 Гц (рис. 4.1.6). Данная стереохимическая конфигурация сохраняется и у производных этих систем – ацильные, метильные, нитрозо- и азопроизводные так же имеют характерные два дублета с аналогичной КССВ, что однозначно свидетельствует о, вероятно, недостаточно высокой активности данного фрагмента бензопирролохиназолинонов 45 в реакциях с электрофильными агентами.Замена 1,2-бинуклеофила на ароматический N,S-бинуклеофил, – 2аминотиофенол, позволила получить представителей пирролоаннелированных бензотиазолонов, проявляющие, как и аналоги пирроло[2,1-b]тиазола, антиконвульсантную [176], антипролиферативную активность по отношению к клеткам лейкемии и других видов твёрдых опухолей человека [177].



Рисунок 4.1.6 – Геометрия молекулы и фрагмент ЯМР ¹Н спектра 3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-она (**45**а)

Реакцию осуществляли при эквимольном соотношении реагентов при нагревании как при атмосферном давлении, так и в РГС. Использование РГС показало хорошие результаты и эффективность. Выход продуктов **46a-d** составил 47–88% (схема 4.1.16). В качестве катализатора были опробованы катионообменная смола КУ-2-8 и *n*-толуолсульфокислота (ПТСК).



Схема 4.1.16

Предполагаемая схема реакции начинается с нуклеофильной атаки атома азота ароматического бинуклеофила по более электронодефицитному атому углерода карбонильной группы оксокислоты **1a-d** с образованием аддукта А, дегидратация которого приводит к имину В. Стабилизация иминного интермедиата возможна через атаку второго нуклеофильного центра на атом углерода С(4) с последующим внутримолекулярным ацилированием и образованием трициклической системы 46a-d.

Физикохимические характеристики соответствуют предложенным структурам. Окончательное доказательство строения соединений 46а-d трициклического ряда было получено с использованием данных рентгеноструктурного анализа. Таким образом, с помощью РСА было показано, что полученное конденсацией 4-оксо-4-(*n*-толил)бутановой кислоты с 2-аминотиофенолом соединение 46b находятся в кристалле в виде двух кристаллографически независимых молекул (рис. 4.1.7-4.1.8).





элементарной ческой части соединения 46b и нумерация атомов. Эллипсоилы тепловых представлены с вероятностью 50%.

Рисунок 4.1.7 – Содержимое асимметри- Рисунок 4.1.8 – Упаковка молекул 46b в ячейки кристалле. Вид вдоль оси а. Выделены птолильные кольца одной ИЗ двух колебаний кристалло графически независимых форм. Атомы водорода опущены.
Структурно одна из форм практически полностью совпадает с инвертированной второй, и отличается положением метильной группы *n*-толильного заместителя, обусловленного вращением вокруг простой С–С связи. В кристалле отсутствуют такие нековалентные взаимодействия, как водородные связи, присутствует слабовыраженная стабилизация молекул нековалентными взаимодействиями атомов кислорода с атомами водорода метильных групп, а также атомов водорода и углерода бензотиазольного фрагмента.

Для дальнейшего изучения взаимодействия 4-оксоалкановых кислот с ароматическими бинуклеофилами, нами был использован 2-аминофенол и 2амино-4-метилфенол, что позволило получить новые трициклические соединения, имеющие в своем составе оксазолидиновый цикл, аннелированный с бензольным (схема 4.1.17).



Схема 4.1.17

Следует отметить, что реакция на основе 4-оксоалкановых кислот препаративно более выгодна, для получения трициклических систем, так как позволяет исключить стадию получения 3*H*-фуран-2-она, этот метод использован нами для получения библиотеки соединений трициклического ряда. Данные ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии подтверждают факт двойной гетероциклизации. На основании спектральных данных, структуры целевых продуктов определены как 3а-R-3,3a-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2*H*)-оны **47a-d** и 3a-R-7-метил-3,3адигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2*H*)-оны **47e-h.**

В продолжение выполненных ранее исследований изучено взаимодействие 4-оксокислот 1,3-бинуклеофилом с таким как (2 аминофенил)метанол, имеющий нуклеофильные центры различной природы. Указанный бинуклеофил обладает значительным синтетическим потенциалом и ранее синтезы с подобными субстратами не изучались. Реакция 4оксокислот **1a-d** с (2-аминофенил)метанолом осуществлялась в одинаковых условиях, аналогичных описанным выше (схема 4.1.18).



Схема 4.1.18

Продуктами конденсации по данным ИК и ЯМР ¹H, ¹³С спектроскопии являются тригидробензопирролооксазиноны **48а-d** полученные с выходом до 87%.

4.2. Электрофильные реакции бензопирролоокса(тиа)золонов (44, 46, 47), пирролохиназолинонов (45) и бензопирролооксазинонов (48)

Поиск новых биологически активных молекул часто приводит к системам, которые хоть и содержат необходимые фармакофорные фрагменты, но в силу своего строения не могут обеспечить хорошую биодоступность будущего лекарственного препарата [178]. Модификация структуры с помощью различных электрофильных реакций представляет собой мощный инструментарий для управления физико-химическими свойствами синтезируемых гетероциклов.

Для биологически активных молекул важно сочетать в себе как гидрофильные, так и гидрофобные свойства, т.е. иметь высокие липофильные характеристики [89]. Введение алкильного заместителя в структуру гетероцикла позволяет, с одной стороны, изменить его гидрофобность, а с другой стороны внести дополнительную конформационную гибкость для успешного взаимодействия в качестве лиганда с более широким спектром рецепторов, по сравнению с немодифицированной исходной молекулой. Введение ацетильной и особенно трифторацетильной группы в структуру гетероциклических соединений позволяет защитить аминогруппы [80, 81], а также приводит к существенному изменению физико-химических свойств [82], увеличению биологической активности последних, в том числе за счёт увеличения липофильности [83, 179], при этом оставляя возможности для дальнейшей химической модификации [85, 180].

В то же время, бензопирролоокса(тиа)золоны могут участвовать в реакциях электрофильного замещения за счет активации бензольного кольца гетеродонорными атомами азота и кислорода, либо азота и серы. Исходя из особенностей строения бензопирролоимидазолонов **44**, бензопирролоокса(тиа)золонов **46**, **47**, пирролохиназолинонов **45** и

бензопирролооксазинонов 48, возникает вопрос о направленнии атаки электрофильной частицы по структуре трициклической системы.

Наиболее реакционноспособными по отношению к электрофилам будут выступать 6 и 7 положения системы, находясь под влиянием ориентантов в *пара*положении, соответственно, наблюдается конкуренция нуклеофильных центров ароматического кольца. При этом атаке по 5 и 8 положениям, предположительно, будет препятствовать пространственный фактор. Атака по бензольному кольцу заместителей в положении За исключена в силу отсутствия сопряжения цикла с какими-либо донорными гетероатомами. Поскольку полной аналогии с бензопирролоимидазолоновыми системами 44, для которых направление электрофильного замещения протекает реакции В положение 7, не просматривается из-за наличия особенностей у гетероатомов-халькогенов, направление атаки электрофильных частиц требует теоретического обоснования.

Для направления выяснения катионов замещённого атаки фенилдиазония нами были выполнены квантовохимические расчёты молекул фенил-замещённых бензопирролоимидазолона (44а), пирролохиназолинона (**45**a) бензопирролотиазолона (46а), бензопирролооксазолона (47a)И бензопирролооксазинона (**48a**). Расчёты сделаны В рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала ВЗLYР и базисного набора функций 6-311++G(d,p).





Во всех пяти гетероциклических системах, согласно расчётам, ВЗМО локализуется, главным образом на гетероатомах и активированном ими ароматическом кольце (рис. 4.2.1). В случае бензопирролоимидазолона **44a** положение 8 в кольце выглядит, с точки зрения расчётов, более предпочтительным, поскольку в нём сосредоточено больше электронной плотности, по сравнению с конкурирующим 7-ым положением, что было подтверждено ранее с помощью анализа структуры получаемых продуктов электрофильной атаки методами ЯМР, включая двумерные эксперименты, а также PCA.

В структуре пирролохиназолинона (**45a**) наиболее выгодным для атаки электрофила выглядят атомы азота в 4-ом положении и углерода в 7-ом положении, аналогично молекулам **44**, находящийся в *пара*-положении от N4.

В молекуле бензопирролотиазолона **46a**, аналогично бензопирролоимидазолону А, электронная плотность ВЗМО сосредоточена в большей степени в 8-ом положении, однако, помимо этого, существенная часть электронной плотности сосредоточена на 6-ом и 7-ом атомах углерода, что может быть предпосылкой к образованию изомерных азопроизводных. С точки зрения стерической доступности, 6-ое положение выглядит менее предпочтительным из-за близкого расположения объёмного атома серы, что, с другой стороны, может быть компенсировано относительно высоким частичным отрицательным зарядом на нём, предполагая первичную координацию электрофильной частицы, представляющей собой мягкое основание, с позиций концепции ЖМКО Пирсона, с последующей внутримолекулярной перегруппировкой.

В молекуле бензопирролооксазолона **47a** электронная плотность ВЗМО сосредоточивается почти исключительно на удалённых от гетероатомов углеродах С-6 и С-7 активированного ароматического кольца, с незначительным избытком в 6-ом положении. В структуре бензопирролооксазинона (**48a**) из доступных положений для атаки электрофила остаётся атом углерода при C6 в актвированном ароматическом кольце, что отличает данную систему от рассмотренных выше **44-47**, однако хорошо объясняется влиянием третичного атома азота.

Таким образом, анализ локализации ВЗМО и электростатического потенциала показал, что как на гетероатоме, так и в 7-ом положении в активированном ароматическом кольце молекул пирролохиназолинона 45а, бензопирролооксазолона 47а и бензопирролотиазолона 46а, аналогично бензопирролоимидазолону 44a. ранее сосредоточена исследованному максимальная электронная плотность, что предопределяет регионаправленность атаки катиона диазония, а также других электрофильных частиц, не исключая также атомы азота азотсодержащих систем 44 и 45.

4.2.1. Алкилгалогенирование (кватернизация) и (трифтор)ацетилирование пирролобензимидазолонов (44) и пирролохиназолинонов (45) по вторичной аминогруппе

В молекулах пирролобензимидазолонов (44) и пирролохиназолинонов (45) электрофильная атака алкилирующих и (трифтор)ацетилирующих агентов протекает по вторичной аминогруппе вторичной аминогруппы этих трициклических систем.

Реакции (трифтор)ацетилирования проведены на придставителях рядов пирролобензимидазолонов (**44**) и пирролохиназолинонов (**45**) при нагревании с уксусным и трифторуксусным ангидридами в среде соответствующих кислот. В результате реакции были выделены кристаллические вещества светлой окраски, которые по совокупности данных элементного анализа, ИК и ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии были охарактеризованы как 3a-R-4-(трифтор)ацетил-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-



В ЯМР ¹Н спектрах характеристичны синглет протонов ацетильного фрагмента при 2.15–2.22 м.д. (3Н, с.), а также исчезновение сигнала протона

оны

49,50а–d, и 3а-R-4-(трифтор)ацетил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-

вторичной аминогруппы по сравнению со спектрами исходных соединений **44,45**. Отмечены мультиплетные сигналы протонов, метиленовых звеньев пирролидонового фрагмента молекулы при 2.71–2.78 ($J = 4 \Gamma \mu$, 2H, т.) и 3.40–3.45 м.д. ($J = 4 \Gamma \mu$, 2H, т.), для соединений **49,50b** отмечен синглет метильной группы 4метилфенильного заместителя в положении 3*a* при 2.42 м.д. (3H, с.), в области 7.06– 8.26 м.д. находятся сигналы протонов ароматических фрагментов.

В спектрах ЯМР ¹³С соединений **49,50а-d** отмечены характеристичные сигналы атомов углерода метильной группы ацетильного фрагмента при 24.0–24.2 м.д., атома углерода карбонильной группы пирролонового фрагмента при 169.7–170.1 м.д., атома углерода карбонильной группы пирролонового фрагмента при 171.2–173.6 м.д. В спектрах ЯМР ¹³С трифторацетильных производных **49,50е-h** в связи с наличием в структуре сильной электроотрицательной группы сигналы атомов углерода в составе трифторметильного фрагмента значительно смещены в слабое поле и вследствие спин-спинового расщепления на ядрах ¹⁹F проявляются в спектрах в виде характерных квадруплетов при 116.5–116.6 м.д. с КССВ J_{C-F} порядка 290 Гц. При 155.0–162.1 м.д. с КССВ J_{C-F} приблизительно 37 Гц отмечены квадруплеты карбонильных атомов углерода трифторацетильных заместителей. Подтверждением сохранения трициклической структуры в ходе реакции является наличие в спектрах ЯМР ¹³С всех соединений **49,50а-h** слабоинтенсивных сигналов четвертичных атомов углерода в диапазоне 88.4–92.1 м.д.

Несмотря на более высокую электрофильность трифторуксусного ангидрида, по сравнению с незамещённым ангидридом, реакции трифторацетилирования протекают в классических условиях труднее из-за возможных больших стерических затруднений, в связи с чем реакции с трифторуксусным ангидридом были проведены помимо классических в более жёстких условиях с использованием РГС. Основные параметры проведённых реакций трифторацетилирования представлены в табл. 4.2.1.1.

Damagerra	Мето	д А	Метод Б		
Бещество	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %	
49 e		75		80	
49f	- 120-180	69	2	73	
50e		72	Ĺ	82	
50f		67		73	

Таблица 4.2.1.1. Условия реакции трифторацетилирования

Следует отметить, что строение получаемых продуктов **49,50а–h** не зависело от способа синтеза, что подтверждалось идентичностью их физико-химических и спектральных характеристик. Тем не менее, способ синтеза с применением РГС позволил получить продукты за более короткое время, с меньшим расходом растворителей и с несколько более высоким (на 4–10%) выходом.

Спектральные характеристики свидетельствуют о том, что вне зависимости от выбранных условий проведения синтеза (трифтор)ацетилирование проходит по более «мягкой», с точки зрения концепции ЖМКО. вторичной аминогруппе исходных пирролобензимидазолонов (44) и пирролохиназолинонов (45), которая проявляет свойства типичной вторичной ароматической аминогруппы подобно замещённым анилинам [80, 81], не затрагивая ароматические кольца, как в случае индохалконов [82], и другие элекроноизбыточные фрагменты.

Взаимодействие пирролобензимидазолонов (44) и пирролохиназолинонов (45) с иодистым метилом в различных условиях: при комнатной температуре и при нагревании в среде протонных (низшие спирты) и апротонных растворителей (1,4-диоксан, ДИПЭ, ацетон) с основным катализом и в его отстуствие приводит к продуктам кватернизации исходных субстратов по вторичной аминогруппе. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в растворе ацетона в присутствии триэтиламина – целевые соединения были выделены с выходами до 90–95% (схема 4.2.1.2).



44,51: R = Ph, *p*-Tol, n = 0; **45,52**: R = Ph, *p*-Tol, n = 1



Схема 4.2.1.2

Совокупность данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии позволила сделать об образовании В вывод ходе алкилгалогенирования арилзамещённых пирролобензимидазолонов (44) и пирролохиназолинонов (45) в изученных условиях хорошо растворимых в воде 3а-R-4-метил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-3а-R-4-метил-1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1оний 51 И иодидов *b*]хиназолин-4-ий иодидов **52**, соответственно.

В ЯМР ¹Н спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидинового фрагмента молекулы при 2.59 (2H, м.) и 3.18–3.20 м.д. (2H, м.), для соединений **51b**, **52b** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3a при 2.31 м.д. (3H, с.), для всех соединений **51** в спектрах отмечены сигналы протонов звена $-C^9H_2$ – в виде двойного дублета с КССВ = 16.8 Гц. Наблюдаются также синглеты протона группы NH⁺ при 8.17–8.19 м.д.

(1H, с.). В ЯМР ¹Н спектрах данных соединений наблюдаются мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидонового фрагмента молекулы при 2.34–2.42 (2H, м.) и 2.60–2.73 м.д. (2H, м.), сигнал метильной группы при 2.85–2.86 м.д., для соединения **b** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3a при 2.34 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены синглеты протона группы NH⁺ при 8.26–8.28 м.д. (1H, с.).

В спектрах ЯМР ¹³С соединений **51**, **52** отмечены характеристичные сигналы метильной группы, связанной с четвертичным атомом азота при 36.2–36.4 м.д. (NH⁺<u>CH₃</u>), атома углерода карбонильной группы при 173.2–173.4 м.д., что подтверждает отсутствие таутомерных форм, образованных вследствие внутримолекулярного переноса протона между атомами азота в структурах **51** и **52** и локализацию положительного заряда на атоме азота вторичной аминогруппы в положении 4.

Образование кватернизированных солей подтверждается качественной реакцией на наличие иодид-анионов по образованию характерного жёлтого осадка при взаимодействии с раствором нитрата серебра. В маточном растворе после отделения иодида серебра при комнатной температуре спустя несколько минут наблюдается выделение в растворе фиолетового осадка, который был экстрагирован хлороформом проанализирован. Хроматографически И показано, что выделившийся осадок представляет собой смесь исходных 51,52а,b, а также фиксируются следовые количества соответствующего 5-3*Н*-фуран-2-она 1,2-фенилендиамина. замещённого И По-видимому, замещение иодид-аниона на анион более слабой азотной кислоты (по сравнению с иодоводородной) приводит к разложению четвертичной соли бензимидазолия, а также наблюдается деструкция трициклической системы, предположительно, при низких рН.

4.2.2. Электрофильные реакции по ароматическому кольцу 3a-R-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов (44) и 3а-R-2,3,3a,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов (45)

В молекулах имеется активированное ароматическое кольцо, в связи с алкилирование Фриделю–Крафтсу чем становится возможным ПО В присутствии кислот Льюиса [181]. Реакции 44 и 45 данных субстратов с иодистым метилом в условиях алкилирования по Фриделю–Крафтсу. Реакция проводилась в безводных полярных растворителях (абсолютный этанол, диметилсульфоксид) присутствии пропанол-2, В безводного хлорида алюминия. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ. В результате реакции удалось выделить продукты метилирования ПО ароматическому кольцу. По совокупности данных элементного анализа, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии они были охарактеризованы как За-замещённые 7-метил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны **53** и 3а-R-7-метил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны **54** (Схема 4.2.2.1):



44,53: R = Ph, p-Tol, n = 0; 45,54: R = Ph, p-Tol, n = 1



120

Схема 4.2.2.1

В ЯМР ¹Н спектрах протоны введённой в аннелированное бензольное кольцо гетероциклического фрагмента метильной группы проявляются в виде синглета при 1.56–1.58 м.д. (3Н, с.). Отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидонового фрагмента молекулы при 2.76–2.80 (2Н, м.) и 3.42–3.45 м.д. (2Н, м.), для соединения **53b** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3а при 2.41 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены несколько уширенные синглеты протона группы NH при 4.37–4.50 м.д. (1H, с.). В спектрах ЯМР ¹³С наблюдаются характеристичные сигналы метильной группы, связанной с ароматической системой, при 21.1–21.2 м.д., атома углерода карбонильной группы при 172.7–174.1 м.д.

Для доказательства направления атаки катиона CH₃⁺ (точнее, комплекса с хлоридом алюминия, где наблюдается значительное разрыхление связи C-I) было уточнено с помощью двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР. В спектрах двумерного эксперимента ЯМР ¹H–¹H COSY соединения **53b** (рис. 4.2.2.1) наблюдаются сигналы, соответствующие корреляции протонов в положении C5 и C6, доказывающие их непосредственную близость в пространстве.



Рисунок. 4.2.2.1 – Фрагмент сигналов ароматических протонов в спектре двумерного эксперимента ЯМР ¹Н–¹Н СОЅҮ соединения **53b**.

Синглет протона при С8, как и ожидается, никаких корреляций не обнаруживает. Алкилирование в условиях Фриделя–Крафтса пирролохиназолинонов (45), согласно спектральным данным, аналогично проходит в положение С7 бензольного кольца трициклической системы.

Таким образом, в зависимости от природы применяемого катализатора реакция может проходить по различным реакционным центрам исходных субстратов. Проведение реакции с иодистым метилом в присутствии пирролобензимидазолия основного катализа даёт соли И пирролохинозолинония, которые потенциально могут обладать свойствами высокотемпературных ионных жидкостей, получающих в последнее время всё большее распространение в различных областях химии, в том числе и в так называемой «зелёной химии» в качестве универсальных растворителей для различных химических процессов. Использование кислот Льюиса в качестве катализатора в условиях алкилирования Фриделя-Крафтса приводит к получению 7-метил производных.

Для оценки эффективности проведённых модификаций с точки зрения увеличения биодоступности всех синтезированных соединений были рассчитаны индексы липофильности $\log P$ с использованием онлайн-ресурса Molinspiration Cheminformatics 2019 (индекс MI-log *P*) и сккорректированные по уравнению 1.5.1 значения $\log P$ [89]. Увеличение индекса липофильности исходных соединений 44, 45 и модифицированных соединений 46-54 вычислено в процентном отношении к немодифицированной «родительской» структуре соединения 44а. Результаты расчёта индексов липофильности представлены в таблице 4.2.2.1.

Прежде всего, следует отметить, что гетероциклические системы **44,45b**, имеющие *n*-толильный боковой заместитель в положении 3a, по сравнению с фенил-замещёнными аналогами, обладают на приблизительно 17–19% большей липофильностью.

Соед-е	MI-log <i>P</i> (прирост, %)	log <i>P</i> , (прирост, %)
44a	2.61 (+ 0.00)	2.41 (+ 0.00)
44b	3.06 (+ 17.24)	2.87 (+ 18.91)
45a	2.77 (+ 6.13)	2.57 (+ 6.72)
45b	3.22 (+ 23.37)	3.03 (+ 25.64)
51a	-0.3 (-111.49)	-0.54 (- 122.31)
51b	0.14 (- 94.64)	-0.09 (- 103.82)
53a	3.04 (+ 16.48)	2.85 (+ 18.07)
53b	3.48 (+ 33.33)	3.29 (+ 36.57)
46a	2.22 (- 14.94)	2.02 (-16.39)
46b	2.67 (+ 2.3)	2.47 (+ 2.52)
46c	3.1 (+ 18.77)	2.91 (+ 20.59)
46d	3.55 (+ 36.02)	3.37 (+ 39.51)
52a	-0.14 (- 105.36)	-0.38 (-115.58)
52b	0.31 (-88.12)	0.08 (-96.67)
50a	2.38 (-8.81)	2.18 (- 9.67)
50b	2.83 (+ 8.43)	2.64 (+ 9.25)

Таблица 4.2.2.1. Расчётные индексы липофильности соединений 44-54

Переход ОТ бензоаннелированных пирролоимидазолонов 44 к соответствующим пирролохиназолинонам **45** позволяет также увеличить липофильность на более чем 6% при сохранении потенциала для дальнейших химических модификаций и даже некотором повышении реакционной способности, связанной, вероятно, с пространственным удалением третичной аминогруппы, действовавшей несогласованно при ориентации электрофила в ароматическое кольцо. Можно видеть, что среди предложенныхмодификаций на основе электрофильных реакций введение алкильного заместителя в ароматическое кольцо, а также трифторацетильного фрагмента по вторичной аминогруппе позволяет значительно увеличить липофильность гетероцикла (до 40%). Солеобразование при метилировании в присутствии триэтиламина в качестве катализатора ожидаемо приводит к резкому падению липофильности, что хорошо согласуется с хорошей растворимостью в воде полученных солей. В то же время данная модификация может быть полезной при разработке ростостимулирующих препаратов для повышения

урожайности сельскохозяйственно важных культур [5].

Таким образом, использование электрофильных реакций для введения алкильных и (трифтор)ацетильных групп в сочленённые полигетероциклические системы, в частности, содержащие в своём составе пирролоновое и активированное ароматическое кольца с целью повышения биодоступности достаточно тонкими измененими в липофильности целесообразно и перспективно.

Благодаря наличию в молекулах соединений **44**, **45** нескольких нуклеофильных центров можно ожидать, что реакция нитрозирования будет проходить либо по типу *N*-нитрозирования (по фрагменту вторичной аминогруппы) [182–194], либо по типу *C*-нитрозирования (по активированному ароматическому кольцу) [195, 196].

Синтезы нитрозопроизводных соединений 44, 45 в мягких условиях, при 0-5 °C в смеси ацетонитрил-вода приводили к выделению кристаллических веществ, которые на основании данных элементного анализа и спектральных данных были охарактеризованыкак 3a-R-7-нитрозо-2,3,3a,4тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны 55 и 3a-R-7- нитрозо-2,3,3a,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны 56 (схема 4.2.2.2):





44, 55: R = Ph, *p*-Tol, n = 0; **45, 56**: R = Ph, *p*-Tol, n = 1

44, 45



Схема 4.2.2.2

В ЯМР ¹Н спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидонового фрагмента молекулы при 3.24–3.61 (2H, т. J = 6.2 Гц) и 3.44–3.88 м.д. (2H, т., J = 6.0–6.2 Гц), для соединений 55,56b отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении За при 2.26 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены уширенные синглеты протона группы NH при 1.62–1.68 м.д. (1H, с.), а также сигналы ароматических протонов при 7.21-8.25 м.д. В спектрах ЯМР ¹³С наблюдаются атома углерода (89.3-89.4 м.д.), атома сигналы четвертичного углерода карбонильной (171.7–173.5 м.д.), которые являются наиболее группы характеристичными, а также сигналы метиленовых звеньев при 29.2-32.7 м.д. и сигналы ароматических атомов углерода при 112.5–146.2 м.д.

Механизм реакции нитрозирования зависит от природы исходных реагентов, участвующей кислоты, наличия стабилизирующих нитрозокатионы молекул (например, мочевина является эффективным переносчиком NO⁺-катиона). Кроме того, известно, что при наличии в молекуле фрагментов NH и активированного ароматического кольца (вторичные ароматические амины) становится возможной перегруппировка Фишера-Хеппа, заключающаяся BO внутримолекулярной миграции катиона нитрозония и образовании С-нитрозопроизводного через соответствующее *N*-нитрозопроизводное [197, 198]. Как правило, в результате перегруппировки нитрозогруппа занимает *пара*-положение по отношению к NH группе. Существуют отдельные упоминания о миграции NO в *орто*-положение [199]. Однако, перегруппировка не всегда имеет место. Например, для R-индолов нитрозирование приводит к 3-нитрозозамещённым продуктам, которые находятся преимущественно в форме оксимов несмотря на то, что в молекуле имеется вторичная аминогруппа [200].

Показано, что механизм реакции включает, в частности, денитрозирование *N*-нитрозамина под действием H⁺ [201]. Ещё замечено, что перегруппировка Фишера–Хеппа хорошо идёт в присутствии большого избытка мочевины, которая способна перехватывать (акцептировать) нитрозирующие агенты [202]. Это позволяет предположить, что существует и внутримолекулярный механизм реакции [203]. По-видимому, перегруппировка может осуществляться по обоим механизмам [198].

Таким образом, в нашем случае можно было ожидать две вероятные схемы протекания реакции нитрозирования с исходными соединениями **44**, **45** – прямое *С*нитрозирование и через перегруппировку Фишера–Хеппа с промежуточным *N*нитрозопроизводным, приводящих к одному и тому же продукту (схема 4.2.2.3):



Схема 4.2.2.3

Для исследования механизма в реакцию нитрозирования были За-замещённые вовлечены синтезированные ранее [39] декагидро-1*H*бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-оны **57a,b**, имеющим В структуре аннелированное насыщенное кольцо активированного вместо ароматического. Поскольку в молекулах исходных соединений 44, 45 нет активированного ароматического кольца, а атом углерода, ближайший к карбонильной лактонной группе в реакциях электрофильного замещения по отношению к электрофилу неактивен, то наиболее вероятным, и скорее всего, Nпредставляется образование единственным вариантом нитрозопроизводного с участием вторичной аминогруппы (схема 4.2.2.4):



Схема 4.2.2.4

Реакция проводилась в мягких условиях, при 0-5 °C в водно-спиртовой среде при постоянном перемешивании. Азотистая кислота генерировалась in *situ* вытеснением её из нитрита натрия соляной кислотой и непосредственно вводилась в реакцию с декагидробензопирролоимидазолонами. Однако в **58a,b** классических условиях препаративно выделить соединения В кристаллическом виде не удалось, вероятно, в силу неустойчивости последних в условиях реакции, в отличие от многочисленных полученных в свободном виде *N*-нитрозопроизводных [182–194]. При подкислении данного раствора происходит разложение *N*-нитрозопроизводных, с помощью TCX было зафиксировано появление исходных декагидробензопирролоимидазолонов 57. Данные ТСХ и ВЭЖХ с детектированием в УФ и видимой области реакционной смеси после проведения реакции, тем не менее, свидетельствуют об образовании нового продукта и о полном исчезновении из реакционной смеси исходных соединений, что говорит о том, что реакция проходит практически количественно. *N*-нитрозопроизводные **58** были получены экстракцией хлороформом из водного раствора в виде кристаллических веществ, которые имеют характерную для нитрозосоединений окраску.

Анализ спектральных данных подтверждает образование *N*нитрозопроизводных **58а,b**. Так, в ИК спектрах наблюдается исчезновение полосы поглощения, отвечающей валентным колебаниям вторичной аминогруппы при 3372 см⁻¹, характерным для исходных соединений **57**. Появилась интенсивная полоса при 1446 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям N=O, характерная для *N*-нитрозаминов **58**. Кроме того, в ИК спектрах исходных соединений **57** характерно батохромное смещение полос поглощения карбонильных групп (по сравнению с нитрозопроизводными **58**) и вторичных аминогрупп (по сравнению с другими циклическими вторичными аминами, не содержащими карбонильных групп в своём составе), что говорит о вероятных межмолекулярных взаимодействиях посредством образования водородных связей >NH…O=C<. Отнесение полос в спектре ЯМР ¹Н представляет значительную сложность ввиду того, что резонансное поглощение протона вторичной аминогруппы наблюдается в сильном поле, где в спектрах соединений **58** имеется множество сигналов протонов алифатических фрагментов циклогексанового кольца.

Спектроскопия в УФ и видимом диапазоне позволяет констатировать батохромное смещение на ~ 5 нм полосы с максимумом 280 нм (**57a**) и 310 нм (**57b**) по сравнению с аналогичной слабоинтенсивной полосой у соединений **55a,b**, проявляющейся при 285 нм (**58a**) и 315 нм (**58b**). Наблюдается поглощение дополнительной хромофорной группы с максимумом около 309 нм (**58a**) и 335 нм (**58b**), отсутствующее в исходных соединениях **57a,b**, отвечающее $n \rightarrow \pi^*$ переходу, связанног с наличием фрагмента >N–N=O в структуре (Рис 4.2.2.2).

Таким образом, нитрозирование соединений **44,45** происходит через первоначальное образование *N*-нитрозопроизводных и последующую перегруппировку Фишера–Хеппа. Поскольку реакции данного типа на подобных сусбтратах ранее изучены не были, полученные результаты важны для понимания химизма реакции нитрозирования, как частного случая электрофильных реакций.



Рисунок 4.2.2.2 – Спектр поглощения **57а, 58а** (*a*), **57b, 58b** (δ) в УФ и видимой области и фрагменты спектров (*в*, *г*), отвечающие $n \rightarrow \pi^*$ переходам

Поскольку природа заместителей и их положение в бензольном кольце таких слабых электрофилов, как катионов имеющего донорные или акцепторные заместители в различных положениях фенилдиазония может влиять на направление их атаки. Селективность взаимодействия согласуется с принципом ЖМКО Пирсона, что для замещённых катионов арилдиазония наглядно иллюстрируют квантовохимичски рассчитаные молекулярный объём (V_M) и локализации НСМО (рис. 4.2.2.3).

Согласно расчётам, молекулярный объём уменьшается в ряду 4-Br > $3,5-Cl_2 > 3-NO_2 > 4-NO_2 > 2-NO_2 > Ph$. Обращает на себя внимание, существенно отличающиеся значения молекулярных объёмов изомерных нитрофенилдиазоний катионов.



Рисунок 4.2.2.3 – Локализация НСМО замещённых арилдиазониевых катионов. Цвета даны в соответствии с электростатическим потенциалом

Для уточнения деталей строения исследуемых катионов диазония может быть применён другой подход оценки реакционной способности, а именно сравнение индексов электрофильности и локальной жёсткости по атакующему терминальному атому азота азогруппы. На основе данных значений были рассчитаны энергии ионизации (I) и сродства к электрону (A). Для *N*-электронной системы индексы Фукуи получены С использованием заселённостей по Малликену (q) и рассчитывались, исходя из следующих уравнений: $FI^+ = q(N+1) - q(N)$ (для нуклеофильной атаки) и $FI^- = q(N) - q(N-1)$ (для электрофильной атаки). Параметры молекул рассчитывались согласно следующим формулам, в соответствии с представлениями количественной теории ЖМКО Пирсона, основанной DFT. Жёсткость рассчитывали на теории по формуле: $\eta = 0.5 \times (A - I) = 0.5 \times (E_{LUMO} - E_{HOMO})$. Параметры локальной жёсткости реакционных центров как характеристики их активности определены из соотношения, предложенного Чаттарай с сотр. [204]: $\eta_{\text{лок}} = \eta \times FI$, где FI- соответствующий индекс Фукуи.

Расчётные индексы реакционной способности Фукуи и производные от них величины воспроизводят тенденцию изменений объёма и заряда катионов диазония (табл. 4.2.2.2).

	Н	2-NO ₂	3-NO ₂	$4-NO_2$	4-Br	3,5-Cl ₂
FI^+	1.319	-0.093	-0.136	-0.124	-0.128	-0.140
η(лок)	-0.159	-0.002	-0.002	0.054	-0.014	0.107

Таблица 4.2.2.2. Индексы электрофильности и локальной жёсткости катионов

На основании полученных данных, в зависимости от природы заместителя в бензольном кольце катиона фенилдиазония можно ожидать преимущественное взаимодействие с различными нуклеофильными центрами бензопирролоимидазолонов 44 и аналогично построенными субстратами – бензопирролоокса(тиа)золонов 46, 47, пирролохиназолинонов 45 и бензопирролооксазинонов 48.

Установлено, что азосочетание с солями замещённого фенилдиазония пирролобензимидазолонов (44) и пирролохиназолинонов (45) проходит аналогично вышеописанным электрофильным реакциям в активированное ароматическое кольцо, положение 7. Полученные соединения на основании спектральных данных были охарактеризованы как 7-((гет)арилдиазенил)-За-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны (**59а-р**) и 7-((гет)арилдиазенил)-За-R-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)оны (**60а-р**) (схема 4.2.2.5):



a: R = Ph, Ar = $2-NO_2-C_6H_4$, **b**: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = $2-NO_2-C_6H_4$, **c**: R = Ph, Ar = $3-NO_2-C_6H_4$, **b**: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = $3-NO_2-C_6H_4$, **e**: R = Ph, Ar = $3-NO_2-C_6H_4$, **f**: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = $3-NO_2-C_6H_4$, **e**: R = Ph, Ar = $4-NO_2-C_6H_4$, **f**: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = $4-NO_2-C_6H_4$, **f**: R = Ph, Ar = $3,5-CI_2-C_6H_3$, **j**: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = $3,5-CI_2-C_6H_3$, **k**: R = Ph, Ar = $3,5-Me_2-C_6H_3$, **l**: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = $3,5-Me_2-C_6H_3$, **m**: R = Ph, Ar = 1H-1,2,4-triazole-3-yl; n: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = 1H-1,2,4-triazole-3-yl, o: R = Ph, Ar = 1H-1,2,3,4-tetrazole-5-yl; p: R = $4-MeC_6H_4$, Ar = 1H-1,2,3,4-tetrazole-5-yl.

Схема 4.2.2.5

Индивидуальность полученных в результате реакции соединений 59, 60 была доказана с помощью газожидкостной хроматографии. Было показано, что в результате реакции образуется преимущественно один региоизомер по арилазозаместителя И положению незначительное количество, предположительно, другого изомера, что согласуется и С данными расчётов. Содержание квантовохимических основного компонента, вычисленное по соотношению площадей пиков, составило 92–100%. Выделение минорного компонента препаративно не производилось.

В ЯМР ¹Н спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидонового фрагмента молекулы при 2.42-2.60 (2H, м.) и 2.68-2.76 м.д. (2H, м.), для соединений **59,60b,d,f,h,j,l,n,p** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3а при 2.32–2.38 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены несколько уширенные синглеты протона группы NH при 3.84–5.11 м.д. (1H, с.). В спектрах ЯМР ¹³С отмечены сигналы метиленовых (30.7 - 39.9),четвертичного атома углерода (81.5-88.2 звеньев м.д.). ароматических атомов углерода (105.6–168.4) м.д. и атома углерода карбонильной группы (174.1–175.2 м.д.).

Кроме того, для соединения **59f** был сделан РСА, который полностью подтвердил выбранное направление замещения арилдиазониевого катиона. Подходящий кристалл был выращен медленным охлаждением насыщенного раствора соединения **59f** в ацетонитриле с добавлением ДМСО и имел размеры 0.27 мм × 0.22 мм × 0.21 мм. Кристалл **59f** (рис. 4.2.2.6(*a*)) представляет собой сольват с молекулами диметилсульфоксида и ацетонитрила, которые занимают перекрывающиеся позиции с заселённостями 0.58 и 0.42, соответственно.

Молекулы растворителей участвуют в межмолекулярных взаимодействиях и, тем самым, способствуют повышению устойчивости кристалла [205].



Рисунок 4.2.2.6 – Геометрия молекулы соединения **59f** в виде смешанного сольвата ацетонитрил-ДМСО, по данным РСА. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50% (*a*). Упаковка в кристалле (пунктиром показаны водородные связи) в кристалле **59f** (*б*)

Часть молекулы соединения **59f**, представляющей собой единую цепь сопряжения, включающей 4-нитрофенильный и бензимидазольные фрагменты, соединённые азогруппой, практически плоская, так диэдральные углы лежат в пределах 0.53–1.62°.

Наличие различных заместителей относительно двойной связи N=N делает возможным существование *E*-/*Z*-изомеров у данного типа соединений. Было выяснено, что нитрофенильный заместитель и гетероциклический фрагмент молекулы находятся в *E*-конфигурации относительно азогруппы, что является энергетически наиболее выгодной конфигурацией для данных молекул. Очевидно, электростатическое взаимодействие бензольных колец приводит к их отталкиванию, и стабильность молекула приобретает при максимальном удалении ароматических колец друг от друга. Также из данных РСА видно, что сопряжённая система, включающая гетероциклический и нитрофенильный фрагменты, связанные азогруппой, плоская. Конфигурация метиленовых звеньев в пирролидоном фрагменте аналогична таковым в

соединении **45**. Также, аналогично **45**, молекулы в кристалле связаны межмолекулярными водородными связями между атомом водорода вторичной аминогруппы одной молекулы и атомом кислорода карбонильной группы соседней молекулы (рис. 4.2.2.6(*б*)).



Рисунок 4.2.2.7 – Параметры стекинговых взаимодействий в кристалле 59f

Длина этой водородной связи NH···O=C составляет 2.04 Å, что на 0.07 Å меньше таковой в соединении 45, что говорит о более прочных водородных связях азокрасителя, по сравнению с соответствующим субстратом 45. Дополнительно молекулы в кристалле участвуют в нековалентных взаимодействиях по типу π - π стэкинга. Параметры π - π стэкинг-взаимодействий следующие: межплоскостное расстояние 3.503 Å, межцентроидное расстояние 3.829 Å, расстояние сдвига 1.547 Å, угол

θ 23.814°. Расположение молекул, участвующих в π-π стэкингвзаимодействиях, показано на рис. 4.2.2.7.

Анализ поверхности Хиршфельда кристаллической структуры 59f позволяет установить наличие межмолекулярных взаимодействий даже в достаточно сложно организованных, с точки зрения наличия обширной сети водородных связей, кристаллах [206]. Анализ подтвердил обнаруженные взаимодействия в кристалле сольвата **59f** [207]. Вклад межмолекулярных взаимодействий Н…Н для кристаллической структуры 2 составляет 47.6%. Вклады других межмолекулярных взаимодействий, следующие: Н…О (21.2%), Н…С (11.2%) и Н…N (5.1%). Другие контакты составляют менее 5% и представляют собой С…О (3.9%), С…С (3.8%), С…N (3.6%), Н…S (2.1%). Диаграмма поверхности Хиршфельда, построенной по *d*_{norm}, показывает красным цветом места наиболее прочных межмолекулярных контактов, например, атомы H6 и H2, важные для межмолекулярной водородной связи (рис. 4.2.2.8). Контакты С…С (3.8%) отражают π-π стэкинг-взаимодействия и располагаются между упомянутыми выше бензольными кольцами. Также имеются некоторые контакты $H^{...}\pi$ ($H^{...}C$), которые в основном расположены при атомах водорода метила в *n*-толильном заместителе одной молекулы и π -системе *n*-толильного заместителя соседней молекулы.



Рисунок 4.2.2.8 – поверхность Хиршфелда в кристалле 59f

Для оценки энергий двух типов π - π -стэкинговых взаимодействий, обнаруженных в кристалле **59f**, мы провели квантовохимическое моделирование этой системы. Энергия π - π -стэкинга была определена с использованием следующего простого уравнения:

$$E_{stacking} = E_{dimer} - 2 \times E_{monomer}$$

Энергии стэкинг-взаимодействий обоих типов между бензольными кольцами бензимидазольного фрагмента и 4-нитрофенильным заместителем и между ароматическими *n*-толильными заместителями в положении 3a можно оценить в –16.48 и –3.07 ккал/моль соответственно (mPW1B95/6-31G(*d*)).

Таблица 4.2.2.3. Экспериментальные и расчётные геометрические параметры и рассчитанная энергия стэкинговых взаимодействий в кристалле **59f**.

Кольца	Энергия,	Межцентроидное расстояние, Å		Межплоскостное расстояние, Å		Сдвиг колец, Å		Угол θ, °	
	ккал/моль	Эксп.	Расч.	Эксп.	Расч.	Эксп.	Расч.	Расч. Эксп. Ра	Расч.
бензимидазол/ 4-NO ₂ C ₆ H ₄	-16.48	3.8290(9)	3.876	3.5025(12)	3.485	1.547(2)	1.698	23.814(5)	25.977
<i>p</i> -Tol	-3.07	4.3241(13)	4.807	3.628(2)	3.740	2.353(3)	3.018	32.963(3)	38.920

Таким образом, на основании спектральных данных, а также методом PCA было полностью подтверждено предположение, выдвинутое на основании квантово-химических расчётов, о строении образующихся арилазопроизводных, а также с помощью ГЖХ показано, что атака катиона диазония носит региоселективный характер, определяемый взаимным влиянием гетероатомов на связанное с ними бензольное кольцо. Эти результаты важны для понимания химизма реакций как азосочетания, так и реакций электрофильного замещения вообще у данных субстратов.

Предпосылками для проявления хелатирующих свойств гетарилазопроизводных **59,60m,n** являются азогруппа, а также связанные с ней гетероциклические фрагменты, содержащие в *орто*-положении по отношению к

азогруппе донорный атом азота, способный участвовать в координации атома металла. Реакции комплексообразования **59,60m,n** с хлоридом палладия(II) проводились в ацетонитриле. Предварительное растворение хлорида палладия(II) ацетонитриле приводит к значительному ускорению взаимодействия В комплексообразователя с лигандами. В ходе реакции происходит контрастное изменение окраски и выпадение сине-фиолетового мелкодисперсного осадка, который практически нерастворим в таких органических растворителях, как этанол, хлороформ, *н*-гексан, ацетонитрил, и ограниченно растворим в сильнополярных растворителях – ДМСО и ДМФА. Предположительно, связи, возникающие в ходе комплексообразования, носят координационный характер и образуются с помощью свободных электронных пар атомов азота азогруппы и триазольного кольца. В координационной сфере атома палладия в комплексе сохраняются атомы хлора, а координация одной молекулы лиганда хлоридом палладия(II) подтверждается термогравиметрическим анализом.



59, 61: n = 0; **60, 62**: n = 1 **m:** R = Ph, Ar = 1*H*-1,2,4-triazole-3-yl; n: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 1*H*-1,2,4-triazole-3-yl,

Схема 4.14

Предполагаемая схема реакции комплексообразования включает первоначально образущийся комплекс ацетонитрила с хлоридом палладия – *транс*-дихлоробис(ацетонитрил)палладий(II), котором В обе молекулы ацетонитрила последовательно замещаются посредством лигандного обменома 59,60m,n конфигурации азосоединениями с изменением атома-комплексообразователя промежуточного комплекса относительно

(*транс* → *цис* переход) на более стерически благоприятную для координирования атомом азота азогруппы N3.



Схема 4.15

Для подтверждения структуры синтезированных комплексов можно воспользоваться полученными с помощью квантово-химических методов расчётными данными о возбуждённых электронных состояниях и активными частотами в ИК, и сравнить их с экспериментальными УФ и ИК спектрами, поскольку данные методы очень чувствительны к строению комплексов.

Для оптимизированных структур комплексов **61,62а,b** и соответствующего лиганда методом TDDFT с функционалом PBE [208] с помощью квантовохимической программы «Природа-06» [209] были проведены расчёты возбуждённых электронных состояний, и полученные данные сравнивались с экспериментально полученными электронными спектрами. Последние были зарегистрированы в растворе ДМСО.

Для лиганда **59m** рассчитанные значение длины волны, при которой в возбуждённом состоянии происходит наиболее выраженное резонансное поглощение: с энергией возбуждения 2.9767 эВ при 416 нм, что находится в полном согласии с экспериментальным электронным спектром, где максимум поглощения, отвечающий переходу $\pi \rightarrow \pi^*$ сопряжённой системы, находится на 420 нм.

Для комплекса **61a**, координированного через атом N4 гетероцикла, наиболее интенсивная частота, согласно расчётам, должна наблюдаться при возбуждении 1.8978 эВ – резонансное поглощение при 653 нм. Для изомерного комплекса, координированного через атом N5 гетероцикла, наиболее активная полоса – 640 нм при энергии возбуждения 1.9366 эВ.

Таблица 4.2.2.4. Расчитанные и экспериментальные значения максимумов поглощения электронных спектров лигандов **59,60m,n** и комплексов **61,62a,b**, нм.

N⁰		D / n	Pa	счёт	Эксперимент	
L	Pd-L	K / 11	L	Pd-L	L	Pd-L
59m	61a	Ph / 0	416	653	420	656
59 n	61b	$4 - Me - C_6 H_4 / 0$	432	640	406	-
60m	62a	Ph / 1	398	627	372	606
60n	62b	$4 - Me - C_6 H_4 / 1$	401	632	388	592

Наблюдаемый максимум поглощения в экспериментальном УФ спектре комплексного соединения – 656 нм, соответствующая $d\pi(Pd) \rightarrow \pi^*$ (лиганд) переходу. Сравнительные расчётные и экспериментальные данные УФ-спектров лигандов **59,60m,n** и комплексов **61,62a,b** представлены в таблице 4.2.2.4. В УФ спектрах хелатов **61,62** наблюдается батохромный сдвиг полосы поглощения, отвечающей $d\pi(Pd) \rightarrow \pi^*($ лиганд) переходу (592–656 нм), по сравнению с УФ спектрами соответствующих лигандов (основное поглощение которых приходится на область спектра 372–420 нм, отвечающее $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу сопряжённой системы) вследствие образования новой цепи сопряжения, включающей атом металла.

Рассматривая ИК спектры комплексных соединений и сравнивая их с активными частотами в ИК, полученными расчётным путём, можно также увидеть полное согласие. Так, согласно литературным данным, полосы поглощения, соответствующие колебаниям фрагментов Pd–N в комплексах, где донорным является атом азота иминной группы, находятся около 420–460 см⁻¹ [210, 211].



Рисунок 4.2.2.9 – Электронный спектр лиганда **59m** и комплекса **60m** в ДМСО.

Рисунок 4.2.2.10 – Фрагмент ИК спектра комплекса **60m**.

Расчёт гессиана и гармонических колебаний молекулы с помощью метода DFT с функционалом PBE для одного из колебаний связей Pd–N комплексов **61,62а,b** даёт значения 413–424 см⁻¹. В экспериментально полученном ИК спектре комплексных соединений **61,62а,b** данная характеристичная полоса наблюдается при 418–421 см⁻¹ (см. табл. 4.2.2.5. и рис. 4.2.2.10).

Таблица 4.2.2.5. Расчитанные и экспериментальные значения полос поглощения в ИК спектре для связи Pd–N комплексов **61,62а,b**, см⁻¹.

N⁰	R / n	Расчёт	Эксперимент
61a	Ph / 0	424	421
61b	$4 - Me - C_6 H_4 / 0$	419	420
62a	Ph / 1	413	418
62b	$4-Me-C_{6}H_{4}/1$	424	419

Также в ИК спектрах отмечены полосы, соответствующие колебаниям карбонильной группы лактонного фрагмента (Амид-I) при 1683–1686 см⁻¹, полоса

поглощения, возникающая при колебаниях связанной с палладием азогруппы при 1452–1458 см⁻¹ и полоса колебаний вторичной аминогруппы при 3426–3433 см⁻¹.

Изучение строение комплексов палладия(II) с азогетероциклическими лигандами важно для направленного синтеза и создания на их основе потенциальных противоопухолевых препаратов [212–216] аналогичных платиновым [217, 218]. Применение подобных препаратов в значительной степени ограничивается плохой растворимостью как в воде, так и используемых в фармацевтической отрасли растворителей (ДМСО, диметилацетамид (ДМА) и др.) [211]. На основе синтезированных комплексов были разработаны мицеллярные формы для испытания острой токсичности *in vivo* (рис. 4.2.2.11).



Рисунок 4.2.2.11 – Мицеллярная форма комплекса 60m

Наибольший токсический эффект наблюдался в группах животных (крысы) с комплексными **61,62m** и растворителем ДМСО и **61,62n** и растворителем ДМА (100% летальность). Проведённый эксперимент на выявление острой токсичности синтезированных препаратов показал, что выбранная композиция из органических растворителей и ПАВ оказалась нетоксичной для животных и позволила довести концентрацию активных веществ – малорастворимых в воде комплексов палладия(II) – до 1 мг/мл, а также, перспективность дальнейшего изучения цитотоксичности данных соединений [219, 220].

С целью изменения направления реакции азосочетания и получения малодоступных прямым синтезом 2-гидразонопроизводных была изменена

стратегия синтеза и предложена методология, использующая в качестве исходного субстрата для реакции азосочетания 5-арил-3H-фуран-2-оны, активность протонов метиленового звена в 3-м положении которых достаточна [221]. Для получения 2-гидразонопроизводных 3а-замещённых 2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-онов **44** был предложен альтернативный путь – двухстадийный синтез, на первой стадии которого были получены 5-замещённые 3-арилгидразоно-3H-фуран-2-оны **63** на основе реакции азосочетания 5-R-3H-фуран-2-онов **15** с солями диазония. На второй стадии арилгидразоны **63** были вовлечены в реакцию с 1,2-фенилендиамином в среде апротонного растворителя (схема 4.2.2.5).



Схема 4.2.2.5

На основании данных физико-химических и спектральных характеристик, установлено, что продуктами реакции являются За-замещённые 2-(2-(4арил)гидразоно)-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]-имидазол-1-оны **64**, образующиеся с выходами 65-74%. В спектрах ЯМР ¹Н присутствуют характерные для бензопирролоимидазолонов **44** мультиплеты ароматических колец в области 6.68–8.31 м.д., отмечен синглет протона NH гидразогруппы при 9.43–9.83 м.д., два дублета геминальных протонов метиленовой группы (2.49–2.73, 3.31–3.78 м.д.) с КССВ 17.5–18.4 Гц за счёт наличия хирального центра молекулы рядом с -CH₂-группой. В спектрах ЯМР ¹³С отмечены все характеристические сигналы.

Таким образом, установлено, что при прямом взаимодействии 3a-R-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов с солями диазония образуются продукты замещения в положении 7 трициклической системы **59**, а менее доступные вследствие более активного в отношении электрофилов ароматического кольца 2-гидразонозамещённые производные **64** могут быть получены модификацией 3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов **63** под действием бинуклеофильного агента.

4.2.3. Электрофильные реакции 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]оксазол-1-онов (47) и 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]тиазол-1-онов (46)

Азосочетание бензопирролоокса(тиа)золонов **46,47** проводили в водноспиртовой среде при 0 °С (соотношение реагентов 1:1). Продукты получены с выходами 68–85% и представляют собой ярко окрашенные твёрдые вещества жёлто-оранжевого или красного цвета. Полученные соединения на основании спектральных данных были охарактеризованы нами как 7-(арилдиазенил)-Заарил-3,За-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]окса(тиа)зол-1(2H)-оны **65а-с,k,m,p 66а,b** (схема 4.2.3.1).



k: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 4-Br-C₆H₄, **m**: R = Ph, Ar = Ph; **p**: R = Ph, Ar = 3,5-Cl₂

Схема 4.2.3.1

В ЯМР ¹Н спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидонового фрагмента молекулы в диапазоне приблизительно 2.40–2.80 м.д. Протоны ароматических фрагментов резонируют в области 6.50–8.40 м.д.



Рисунок 4.2.3.1 – COSY (*a*) и TOCSY (*б*) спектры соединения 66g

Для арилазопроизводного бензопирролооксазолона **66b** дублеты протонов 4-нитрофенильного заместителя резонируют при 8.26 (*J* = 8.6 Гц) и
7.49 м.д. ($J = 8.5 \Gamma$ ц), что подтверждается соответствующими корреляциями в спектре COSY (рис. 4.2.3.1).

Уширенный синглет при 8.06 м.д. обнаруживает слабовыраженную тонкую структуру, что говорит о том, что, по всей видимости, он является плохо разрешённым мультиплетом с небольшими КССВ, характерными, наиболее вероятно, для *мета*-расположенных по отношению друг к другу протонов (сигнал при 7.34 м.д.) бензаннелированного кольца трициклической системы. Третий сигнал протона этого кольца наблюдается в виде триплета при 7.63 м.д. ($J = 7.3 \Gamma \mu$), обнаруживающий в спектре COSY кросс-пик с мультиплетом при 7.34 м.д. ($J = 9.8 \Gamma \mu$), форма которого близка к дублету, однако также имеет плохо разрешённую структуру и несколько более высокую КССВ, по сравнению с типичной для орто-расположенных ароматических протонов, вследствие частичной интерференции с другим компонентом мультиплета. Триплет при либо 7.63 сигналом М.Д. обнаруживает корреляцию в спектрах как COSY, так и TOCSY с протонами фенильного заместителя, что обусловлено их близким в пространстве расположением. Совокупность данных двумерной спектроскопии ЯМР (COSY, TOCSY) гомоядерной корреляции позволяет однозначно подтвердить 7-ое положение арилазозаместителя в гетероциклической системе как пирролотиазолонов 46, так и пирролооксазолонов 47, что находится в согласии с данными квантовохимических расчётов.

В спектрах как COSY, так и TOCSY присутствуют корреляции сигналов бензоаннелированного кольца (уширенный синглет при 8.06 м.д. протона при C8) с протонами 4-нитрофенильного заместителя, *орто*расположенными по отношению к азогруппе (7.49 м.д.), появление которых связано с вероятным $E \leftrightarrow Z$ переходом азокрасителей. Наблюдаемые кросспики в двумерных экспериментах ЯМР гомоядерной корреляции COSY и TOCSY говорят о сближенности в пространстве соответствующих протонов колец, что отвечает Z-конфигурации азокрасителя. В литературе, касающейся темы двумерных экспериментов ЯМР COSY, обычно говорится, что взаимодействие проявляется посредством ковалентных связей у атомов водорода, располагающихся не дальше трёх связей друг от друга, т.е. у вицинальных атомов водорода, в связи с чем регистрация КССВ дальних протонов для ряда случаев оказывается затруднительным. Однако ряд оригинальных статей [222, 223] содержит сведения, что в спектрах ¹H-¹H COSY жёстких циклических структур можно наблюдать множество дальнодействующих корреляций ядер. Пары ядер могут быть либо близки в пространстве, что называется взаимодействием «через пространство», либо соединены путем зигзагообразных связей алкильных цепей [224, 225]. Важно стереоспецифических наличие определенных отношений между сопряженными взаимодействующими группами. В жёстких структурах, имеющих в своем составе С-С и С-Н связи с плоским зигзагообразным расположением наблюдается данный эффект за счёт частичного перекрытия орбиталей близкорасположенных атомных атомов водорода. Стереоспецифические критерии выполняются, если, во-первых, связи Н-С не параллельны друг другу и, во-вторых, если расстояние между связанными протонами не более, как правило, 2.25–2.40 Å.

Хорошо известно, что для карбоциклических ароматических азосоединений взаимный переход конфигураций $E \leftrightarrow Z$ может проходить посредством двух механизмов – вращение вокруг кратной связи N=N, которое облегчается за счёт снижения соответствующего энергетического барьера как следствие влияние заместителей в ароматических фрагментах, аналогично пуш-пулл (push-pull) соединениям, например, енаминам [226, 227]. Вторым способом перехода является планарная инверсия атомов азота, которая проходит с очень низким активационным барьером, часто, предположительно, посредством туннельного механизма. Вращение замещённого кольца вокруг

простой =N-C- связи обусловливает появление соответствующих корреляций в двумерных спектрах ЯМР COSY и TOCSY (рис. 4.2.3.2).



Рисунок 4.2.3.2 – Обсуждаемые в литературе механизмы переходов $E \leftrightarrow Z$

Наличие заместителей в арилазозаместителях соединений **65,66** может способствовать частичному нарушению планарности сопряжённой системы, что может быть подтверждено с помощью спектроскопии в УФ и видимом диапазонах.

С целью изменить направление атаки на гетероциклическую систему бензопирролооксазолонов **47** катионов фенилзамещённого диазония нами был синтезирован ряд 7-метилзамещённых бензопирролооксазолонов **47**, в которых предпочтительное для атаки положение 7 занято. Реакции проводились в аналогичных условиях для исключения возможного влияния других факторов. Выходы составили 69–78% (схема 4.2.3.2).

Анализ совокупности спектров ЯМР, в том числе двумерных экспериментов COSY и TOCSY позволяет говорить об образовании 6-арилазо-7метилзамещённых бензопирролооксазолонов **67а,b**.



a: R = Ph, **b**: R = *p*-Tol

Схема 4.2.3.2

В спектре ЯМР ¹Н соединения **67b** имеются триплеты метиленовых звеньев пирролидонового фрагмента при 3.42 и 2.92 м.д. с КССВ J = 6.5 и 6.7 Гц соответственно, что подтверждается соответствующими корреляциями в спектре COSY (рис. 4.2.3.3). Утрата одного из компонентов триплета при 2.92 м.д. в данном случае является артефактом цифровой обработкой спектра (удаление широкого сигнала HOD и воды в ацетоне- d_6), однако форма сигнала, величина КССВ и наличие соответствующего кросс-пика в двумерных спектрах позволяет описывать его как триплет, аналогичный таковому при 3.42 м.д.



Рисунок 4.2.3.3 – COSY (*a*) и фрагмент TOCSY (δ) спектров соединения 67b

В слабопольной области присутствуют синглеты протонов гетероциклической системы при 5 и 8 атомах углерода при 6.65 и 7.26 м.д., что исключает образование соответственно 5-арилазо-7-метилпроизводных и 8-арилазо-7-метилпроизводных бензопирролооксазолонов **47е-g**, для которых наблюдались бы дублеты с КССВ порядка 8 Гц, характерной для *орто*-расположенных протонов. Сигнал протона при С-8 при 7.26 м.д. выявляет слабую корреляцию с сигналами (2.20 м.д.) протонов метильной группы в 7-ом положении гетероциклической системы в спектре COSY, что говорит об их близком пространственном расположении и подтверждает отнесение. Протоны систем ABA'B' заместителей 4-BrC₆H₄ и *p*-Tol резонируют в виде соответствующих дублетов при 7.72 ($J = 8.4 \Gamma \mu$), 6.77 ($J = 8.2 \Gamma \mu$) и 7.94 ($J = 8.0 \Gamma \mu$), 7.34 ($J = 8.5 \Gamma \mu$) м.д., соответственно.

Величина КССВ, а также наличие в спектре COSY кросс-пиков подтверждают предложенную структуру **67b**. Дублет при 7.34 м.д. обнаруживает корреляцию с синглетом протонов при 2.40 м.д., что подтверждает их принадлежность *n*-толильному заместителю.

Аналогично азопроизводным **64**, растворе 6-арилазо-7-В бензопирролооксазолонов **67b** наблюдаться метилзамещённых может нарушение планарности сопряжённой системы, выход ИЗ плоскости включающей сопряжённой системы, бензоксазольный фрагмент, арилазозаместителя и переход их в Z-форму, в которой *орто*-расположенные по отношению к азогруппе. Так, в спектре TOCSY соединения 67b (рис. 4.2.3.3) наблюдаются кросс-пики, соответствующие корреляциям *орто*-расположенных протонов по отношению к азогруппе 4-Br-C₆H₄ заместителя с обоими синглетами, принадлежащим протонам при 5 и 8 атомах углерода гетероцикла.

Таким образом, наличие метильной группы в 7-ом положении меняет направление атаки катиона диазония, позволяя получать изомерные 6арилазозамещённые бензопирролооксазолоны **67**. Стерический объём метильного заместителя в 7-ом положении не препятствует $E \leftrightarrow Z$ переходу 6арилазо-7-метилзамещённых бензопирролооксазолонов **67** в растворе.

4.2.4. Азосочетание За-арил-3,3а-дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-онов (48)

Реакция азосочетания с замещёнными солями диазония была нами распространена на ранее не изученные в этом аспекте трициклические Заарил-3,3а-дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-оны **48а-с**.

Наличие CH₂-группы с подвижными вследствие электроноакцепторных свойств атома кислорода атомами водорода в гетероциклической системе не только увеличивает возможности для атаки катиона диазония, но и придаёт большую конформационную гибкость, а также в некоторой степени меняет распределение электронной плотности в активированном ароматическом ядре. Реакции азосочетания проводили в условиях, аналогичных вышеописанным в разделах 4.2.1–4.2.3. Выходы составили 65–80% (Схема 4.2.4.1).



Согласно данным ЯМР спектроскопии, в результате образуются 7арилазо-За-арил-3,За-дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-оны **68а-с**. В спектрах ЯМР ¹Н присутствуют два триплета при 3.30 м.д. ($J = 6.5 \Gamma$ ц) и 2.82 м.д. ($J = 6.5 \Gamma$ ц) протонов пирролидонового кольца, два дублета при 4.78 и 4.52 м.д. с характерными для геминальных протонов КССВ равными 15.4 Гц, относящиеся к диастереотопным атомам H_a и H_b оксазинового цикла.

Установить положение замещения бензопирролооксазинонов **48а-с** позволили спектры двумерных экспериментов COSY и TOCSY продуктов. Так, в спектре COSY соединения **68с** наблюдаются кросс-пики дублетов протонов метиленовой группы оксазинового кольца C5 при 4.78 и 4.52 м.д. с двумя сигналами при 6.85 м.д. (д, J = 7.7 Гц) и 7.29 м.д. (д, J = 7.3 Гц), относящиеся к протонам при 6 атоме углерода бензаннелированного цикла и

орто-протонам 4-хлорфенильного заместителя соответственно (врезка на рис. 4.2.4.1*a*). Последний сигнал обнаруживает также корреляцию в спектре COSY (рис. 4.2.4.1*a*) с дублетом при 8.46 м.д. (*J* = 8.3 Гц), что говорит о принадлежности ИХ к спиновой системе АВА'В' 4-хлорфенильного заместителя в положении 3a. Триплет при 7.04 м.д. ($J = 7.5 \Gamma \mu$), исходя из наличия кросс-пика с сигналом при 6.85 м.д., следует соотнести с протоном при 8-ом атоме углерода бензаннелированного цикла. Третий сигнал протона этого кольца (атом водорода в 9-ом положении) в значительной степени накладывается на сигнал дейтерохлороформа и наблюдается при цифровой обработке (удалении) последнего при 7.25 м.д. в виде дублета с КССВ 1.5 Гц, соответствующей мета-замещению проявление спин-спинового взаимодействия с протоном при C8 (рис. 4.2.4.16).



Рисунок 4.2.4.1 – COSY (a) и TOCSY (δ) спектры соединения **68**с

Протоны 3-нитрофенильного заместителя проявляются в виде соответствующих сигналов при 8.27 (с), 8.07 (д, $J = 8.2 \Gamma$ ц), 7.77 (д, $J = 8.0 \Gamma$ ц,

3H), 7.58 (т, J = 8.1 Гц). Подтверждением являются корреляции дублетов и триплета между собой в спектре COSY и отсутствие кросс-пиков у синглета с какими-либо другими сигналами. Характерной особенностью спектра TOCSY соединения **68с** является отсутствие каких-либо взаимных корреляций у протонов бензаннелированного и 3-нитрофенильного колец, что позволяет констатировать отсутствие *Z*-формы азосоединения. Не наблюдается и корреляций магнитно неэквивалентных протонов метиленового звена оксазинового цикла с ароматическими протонами, за исключением кросспиков с сигналами 4-хлорфенильного заместителя в положении 3а.

Таким образом, замещённые трициклические системы 44-48 подвергаются атаке электрофильной частицы по 7 положению, наиболее электроноизбыточному, согласно квантовохимическим расчётам, a образующися соответсвующие азопроизводные способны существовать в растворе в равновесии Z- и E-форм, а в кристаллическом состоянии фиксируется термодинамически наиболее стабильная Е-форма, обеспечивающая максимальное удаление ароматических колец, разделённых азогруппой. Возможность варьировать природой ароматического заместителя в арилазофрагменте позволяет регулировать оптические свойства молекул, влиять на их биологическую активность. При наличии благоприятно расположенных донорных атомов или групп атомов в гетарилазозаместителе становится возможным хелатирование переходных металлов с образованием комплексов, обладающих практически полезными свойствами.

ГЛАВА 5. Гидразоны на основе ЗН-фуран-2-онов и оксазол-5(4Н)-она

5.1. Гидразоны 5-арил-3*Н*-фуран-2-онов. Синтез и особенности строения

Гетероциклические соединения, содержащие гидразонный фрагмент, способности представляют значительный интерес из-за ИХ трансформироваться посредством различных химических реакций, продукты которых проявляют выраженные биологические эффекты [228]. Наиболее доступными в препаративном отношении и синтетически удобными представителями класса гидразонов являются гидразосоединения на основе ациклических и ароматических соединений. Наиболее известны ациклические гидразоны, они являются удобными синтонами в синтезе различных циклических систем, реагируют с нуклеофильными, электрофильными способны реагентами, циклоприсоединениями, к различным внутримолекулярным циклизациям и перегруппировкам [229–234]. Синтез многих хорошо известных и широко используемых биологически активных соединений основан на модификации структур, содержащих гидразоновую Фишера. функцию, В условиях перегруппировки Особый интерес представляют фураноны, содержащие в своей структуре фрагмент гидразона, и путем превращения этих соединений могут быть получены различные полигетероциклические системы.

Большое внимание уделяется изучению биологической активности гидразонсодержащих соединений [235–238]. Некоторые из них используются

как химиотерапевтические препараты С противомикробным И противотуберкулезным действием. Среди гидразонопиразолов встречаются эффективные противовоспалительные и обезболивающие средства. Введение реакционноспособного гидразофрагмента В структуру фуранонов обеспечивает дополнительные реакционные центры в молекуле, что позволяет проводить перегруппировки различных типов на полученных соединениях, приводя к новым структурам и свойствам [229-231, 234-239].

Реакции азосочетания незамещённых 5-арил-3*H*-фуран-2-онов **15** с солями диазония проведены по классической методике (Схема 5.1.1). Растворы хлоридов арилдиазония получали диазотированием соответствующих ароматических аминов. При проведении реакции в мягких условиях (при температуре –5 – 5 °C в водно-этанольном растворе), реакция протекает с образованием целевых соединений с выходом до 95%.



Схема 5.1.1

Подтверждение структуры синтезированных гидразонов (**63**) проводилось с использованием данных ИК, ¹H, ¹³C, ¹⁵N ЯМР спектроскопии, включая двумерные гетероядерные корреляционные спектры (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HMQC). Для одного из представителей ряда (5-фенил-3-(2-фенилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она (**63e**)) выполнен РСА. Совокупность спектральных данных и РСА позволила сделать окончательный вывод о кетогидразостроении молекул **61** как в кристаллическом состоянии, так и в растворе.

Арилазогидразоны 3*H*-фуран-2-онов **63** в кетоформе представляют собой практически плоские молекулы, которые способны существовать в *E*-или *Z*-конфигурации относительно C=N связи вследствие отсутствия вращения вокруг неё (схема 5.1.2).



Схема 5.1.2

Исходя из структуры кетогидразонов **63** можно предположить, что близкое расположение протона NH-группы и атома кислорода карбонильной группы в Z-форме может способствовать образованию BBC, а относительное сближение с компланарно расположенным винильным протоном в *E*-форме должно приводить к термодинамически меньшей стабильности последней. Это подтверждается квантовохимическими расчётами (DFT/B3LYP/6-311G(d,p)), которые показывают, что как в вакууме (или в кристалле), так и в растворе термодинамически большей (приблизительно на 2–6 ккал/моль в зависимости от природы и расположения заместителя в арилазофрагменте) стабильностью обладает именно *Z*-форма. Наличие в литературе сведений с различным соотношением получаемых изомеров в зависимости от структуры гидразонов может свидетельствовать в пользу того, что конфигурация получаемого гидразона в значительной степени зависит от энергии переходного состояния в ходе синтеза, поскольку прямой переход форм путём «вращения» вокруг связи C=N может осуществляться только, по-видимому, в push-pull гидразонах [240] с арилазофрагментами, несущими сильные электроноакцепторные группы. Величина барьера перехода же для изучаемых арилгидразонов составляет порядка 70 ккал/моль в вакууме, что полностью исключает взаимный переход форм как в вакууме, так и в растворе. Небольшая разница в энергиях образования двух форм подтверждает тезис о важности природы и расположении заместителей в арилазофрагменте в структуре переходного состояния.

конфигурации Для установления гидразонов растворе В экспериментально целесообразно использовать эксперименты ЯМР гомоядерной корреляции 1D ${}^{1}H{}^{-1}H$ NOE. При селективном насыщении протона NH-группы для не имеющего заместителей в арилазофрагменте гидразона 63b (рис. 5.1.1) в спектрах 1D $^{1}H^{-1}H$ NOESY проявляется сигнал, отнесённый к винильному атому водорода, резонирующего при 7.31 м.д., что соответствует Е-конфигурации [241].



Рисунок 5.1.1 – Фрагементы спектров NOE и ЯМР ¹Н 5-(*n*-толил)-3-(2фенилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она (**63b**)

Наличие нитрогуппы В орто-положении бензольного кольца гидразонофункции **63e** 5.1.2) относительно В соединении (рис. благоприятствует образованию ВВС, при этом плоская сопряжённая структура всей молекулы сохраняется [237], в отличие от родственных арилметилиденовых производных 3*H*-фуран-2-онов, планарность системы в которых нарушается из-за ван-дер-Ваальсова отталкивания атомов водорода реакционной способности с [242],что может сказываться на ИХ бинуклеофилами [243].



Рисунок 5.1.2 – Общий вид молекулы (*E*)-5-фенил-3-(2-фенилгидразоно)-3*H*фуран-2-она (**63e**) в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (P = 50%). ВВС обозначена пунктиром

Согласно данным РСА, длина такой ВВС составляет 1.990 Å, что подтверждает существование изучаемых соединений в *E*-форме относительно кратной C=N связи в твёрдом состоянии. Межатомное расстояние между атомами водорода =CH- и NH-групп составляет 2.376 Å, что делает возможным перенос когерентности между ядрами этих атомов и в эксперименте NOESY в растворе.

Упаковка молекул **63е** в кристалле обнаруживает межмолекулярные нековалентные взаимодействия между расположенными в параллельных плоскостях фурановыми и нитрофенильными кольцами (рис. 5.1.3).



Рисунок 5.1.3 – Фрагмент упаковки (*E*)-5-фенил-3-(2-фенилгидразоно)-3*H*фуран-2-она (**63e**) в кристалле (*a*) и поверхность Хиршфелда (*б*) (красным обозначены близкие контакты взаимодействующих фрагментов)

Помимо этого, обнаруживаются межмолекулярные близкие контакты атомов кислорода нитрогруппы расположенной в непараллельной плоскости соседней молекулы с винильным атомом водорода, что подтверждается анализом поверхности Хиршфелда. Вероятно, обнаруженные межмолекулярные нековалентные взаимодействия в кристалле арилгидразона способствуют закреплению *E*-конфигурации.

5.2. Гидразоны 5-арил-3*Н*-фуран-2-онов. Алкилирование и (трифтор)ацилирование

Взаимодействие 5-арил-3-арилгидразоно-3*Н*-фуран-2-онов 63 с алкилирующими (галогеналканы) различными агентами проходят ПО Продуктов 0вторичной аминогруппе гидразонного фрагмента. алкилирования ни в одном из вариантов синтеза выделить не удалось [244].

Оптимизированы условия и проведено взаимодействие 5-арил-3арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов **63i,j** с алкилирующими реагентами. В качестве последнего использовали бромэтан, иодэтан, бромпропан, бензилхлорид. Реакция в условиях нагревания в растворе этилового спирта с добавлением свежеприготовленного этилата натрия в течение двух часов не позволило выделить продукты, несмотря на их образование, согласно данным TCX. Алкилирование и ацилирование проводили при нагревании в течение 8 часов в растворе ацетона в присутствии каталитического количества поташа (схема 5.2.1).

В ЯМР ¹Н спектре соединений **69-71а,b** синглет NH-протона гидразонной группы, резонирующий у гидразонов **63i,j** при 11.12–12.31 м.д., отсутствует, появляются сигналы протонов алкильных групп CH₂ (2.79–2.84 м.д.) и CH₃ (0.85–0.88 м.д.) групп в сильнопольной области спектра, CH₂(2.37–2.48 м.д.; 2.48–2.49 м.д.) и CH₃ (2.14–2.32 м.д.) групп пропильного фрагмента. CH₂ группы бензильного заместителя (2.40–2.84 м.д.), а также мультиплет ароматических протонов бензильного фрагмента (7.32–8.26 м.д.).



Схема 5.2.1

Таким образом, 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны **63** способны вступать в реакции алкилирования и ацилирования с электрофильными агентами в условиях основного катализа.

Далее, с целью расширения потенциальных возможностей полученных веществ, были проведены реакции трифторацетилирования гидразоно-3Нфуран-2-онов **63**. В качестве ацилирующего агента использовали трифторуксусный ангидрид. Реакции проводили при температуре 45 °С в течение 7 часов, в результате были выделены трифторацетилпроизводные 5арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов **74а-і**. С целью поиска оптимального *C*метода получения И создания методики процесса синтеза трифторацетилзамещённых 3-арилгидразоно-3*Н*-фуран-2-онов нами были предложены one-pot реакции трифторацетилирования, успешно применённые ранее для получения арилгидразонных оксазолонов на основе гиппуровой кислоты [245]. Нагревание в РГС MW50 исходных 4-оксокислот 1a-с в трёхкратном избытке трифторуксусного ангидрида В среде этилтрифторацетата с последующим прибавлением one-pot солей диазония также были получены совпадающие по физико-химическим характеристикам продукты 74. Это позволяет предположить, что на первой стадии на основе 4оксокислот **1** были получены *in situ* соответствующие 5-арил-3*H*-фуран-2-оны 15а-с, претерпевающие в данных условиях С-ацилирование с образованием не выделяемых в свободном виде 4-трифторацетилзамещённых 5-арил-3Нфуран-2-онов **72а-с**. Далее в мягких условиях (при температуре 0 °C в водноэтанольном pacтворе) one-pot реакции азосочетания полученных Cтрифторацетил 5-арил-3*H*-фуран-2-онов **72а-с** в реакциях с солями диазония приводят к С-трифторацетилзамещённым З-арилгидразоно-ЗН-фуран-2-онам 72 с выходами 59–93% (схема 5.2.2).

В спектрах ЯМР ¹Н соединения **74** в области слабого поля присутствует сигнал протона NH группы 11.68 м.д. (с, 1Н), группа сигналов двух спиновых

систем типа АА'ВВ' при 8.24 м.д. (д. *J* = 8.7 Гц, 2Н) и 7.63 м.д. (д. *J* = 7.8 Гц, 2Н), 7.40 м.д. (д.д, *J* = 24.5, 8.3 Гц, 4Н) протонов ароматических колец. Отмечается отсутствие сигнала винильного протона фуранонового цикла, обычно наблюдаемого для гидразонов 3*H*-фуран-2-она в диапазоне 6.0–7.3 м.д. [241].



Схема 5.2.2

Наличие в ИК спектрах характерных полос поглощения вторичной аминогруппы, связанной водородной связью, а также отсутствие сигнала винильного протона в ЯМР ¹Н спектре вкупе с присутствием слабопольного уширенного сигнала, характерного для NH-группы гидразонного фрагмента говорит в пользу образования в изученных условиях С-трифторацетильных производных – 3-(2-гидразинилиден)-5-(арил)-4-(2,2,2-трифторацетил)фуран-2(3*H*)-онов **72**, в отличие от описанных выше реакций с алкилгалогенидами и бензилхлоридом. Вероятно, объёма из-за значительного трифторметилацетильного предположить заместителя можно первоначальную атаку трифторацетильного ангидрида ПО вторичной аминогруппе гидразонового фрагмента и образованием изомеров 73 с последующей миграцией вводимой группы к фураноновому кольцу. Повидимому, в данном случае нельзя исключать и прямого *С*-ацетилирования.

При реализации любого из направлений, общая схема реакции электрофильного замещения предполагает первоначальную атаку молекулой трифторуксусного ангидрида по нуклеофильному центру субстрата с образованием промежуточной соли 2,2,2-трифторацетата, которая стабилизируется элиминированием молекулы трифторуксусной кислоты в 3-(2-гидразинилиден)-5-(арил)-4-(2,2,2-трифторацетил)фуран-2(3*H*)-он **74**.

С целью уточнения направления атаки электрофила и выявления наиболее подходящего для атаки нуклеофильного центра гидразонов **63** нами были проведены квантовохимические расчёты в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора 6-311++G(*d*,*p*). Первоначально были смоделированы не содержащий заместителей в ароматических кольцах (*E*)-5-фенил-3-(2-фенилгидразинилиден)фуран-2(3*H*)-он **63а**, его предполагаемые *N*- и *C*-анионы, получаемые путём разрыхления и последующей диссоциации соответствующих связей N–H и C–H – как одна из стадий предполагаемого механизма реакции. Расчёты показали большую на 33.42 ккал/моль термодинамическую стабильность *N*-аниона, по сравнению с *C*-изомером. Меньшие (среднеквадратичное отклонение координат RMSD = 0.041 против RMSD = 0.2100 для *C*-аниона) изменения геометрии у *N*-аниона, по сравнению с исходным гидразоном, также свидетельствуют в пользу предпочтительности его образования.



Рисунок 5.2.2 – Локализация ВЗМО (*a*) и карта электростатического потенциала (б) в молекуле (*E*)-5-фенил-3-(2-фенилгидразинилиден)фуран-2(3*H*)-она **63а**. Красным показано сосредоточение электронной плотности, синим – её дефицит

Анализ граничных орбиталей **63a** показывает локализацию B3MO, кроме ароматических колец, на атомах углерода кратной связи фуранонового цикла и NH группы **63a** (рис. 5.2.2(*a*)), что согласуется с литературными данными. Картирование электростатической поверхности (рис. 5.2.2(*б*)) показало преимущественное сосредоточение электронной плотности на атомах кислорода фуранонового цикла и атомах азота гидразонного фрагмента, что делает первоначальной атаку по атому азота NH-группы предпочтительнее. Так, исходя из квантовохимических расчётов, электрофильная атака по атому азота N–H группы азофрагмента более предпочтительна, по сравнению с кратной С=С связью фуранового цикла.

Нами были смоделированы предполагаемые продукты *N*трифторацетилирования (рис. 5.2.3). При введении трифторметилацетильного заместителя по атому азота вторичной аминогруппы образующиеся *N*-производные, независимо от положения и природы заместителей в арилгидразонном фрагменте, оказываются пространственно затруднёнными настолько, что их единая цепь сопряжения, охватывающая в исходных гидразонах всю молекулу, в значительной степени нарушается, что отражается на близкому к ортогональному (угол между плоскостями фуранонового и арилазоцикла составляет –123.98°) взаимному расположению колец и сопряжённых систем по разные стороны от N–N связи.



Рисунок 5.2.3 – Оптимизированная геометрия молекулы 5-(4-хлорфенил)-2оксофуран-3(2*H*)-илиден)-2,2,2-трифтор-*N*-(2-нитрофенил)ацетогидразида (**72i**) (*a*) и 5-(4-хлорфенил)-3-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-4-(2,2,2трифторацетил)фуран-2(3*H*)-она (**74i**) (*б*)

Атомы углерода трифторацетильной группы практически компланарны молекулы хлорфенилфураноновому фрагменту (значение $N-N-C(=O)-C(F_3)$ угла составляет для 74i -1.142° . диэдрального Конформационный анализ для 74і, проведённый путём изменения значения диэдрального угла, образованного атомами азота азогруппы и атомами углерода бензольного кольца и карбонильной группы трифторацетильной группы, показал, что ни при каких его значениях не наблюдается более благоприятное расположение колец, несмотря на возрастающую долю их компланарности в системе, что может объясняться близкими контактами атомов водорода арилазофрагмента и СН-звена фуранона.

Очевидно, подобное расположение колец не может быть термодинамически более устойчивым, по сравнению с полностью плоской структурой, что может является предпосылкой для осуществления внутримолекулярной перегруппировки с переносом трифторацетильной группы с образованием соответствующего С-трифторацетилизомера.

Прежде всего, обращает внимание значительно возросшая доля компланарности всей молекулы, по сравнению с соответствующим *N*-изомером, что отражается и на более высокой термодинамической стабильности *C*-замещённого гидразона (разница энтальпий образования составляет 6.21 ккал/моль в пользу *C*-изомера в вакууме). Дополнительным стабилизирующим плоскую сопряжённую структуру фактором является наличие внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода *о*-нитрозаместителя и атомомов водорода гидразогруппы для соединения **74***i*. Кольцо заместителя в 5-ом положении и трифторацетильная группа выходят из плоскости арилазофуранонового фрагмента, что связано с близкими контактами атомов водорода кольца и фтора трифторметильной группы, способной к свободному вращению.

Анализ профиля вращения для **74i** показал, что при значении диэдрального угла, образованного атомами азота азогруппы и атомами углерода бензольного кольца и карбонильной группы трифторацетильной группы, равном –21.63° наблюдается максимальное сближение атомов углерода карбонильной группы трифторацетильного и 4-го фуранонового кольца (межатомное расстояние 3.19 Å), на что требуется затратить, согласно расчётам, всего приблизительно 8.1 ккал/моль и что является предпосылкой для внутримолекулярной электрофильной атаки и перегруппировки в более термодинамически стабильный *C*-изомер.

Обобщённый для всех трифторацетилгидразонов **74** механизм предполагаемой перегруппировки можно представить следующим образом (схема 5.2.3):



Схема 5.2.3

Для доказательства механизма перегруппировки и предположения (TS) были структуры переходного состояния нами проведены соответствующие квантовохимические расчёты В вакууме. Было предположено, что В качестве переходного состояния выступает бициклическая структура – промежуточный продукт электрофильной атаки атома углерода карбонильной группы трифторацетильного фрагмента по βатому углерода фуранонового кольца в 4-ом положении, в которой атом водорода находится вне усреднённой плоскости структуры приблизительно между атомами углерода и азота азогруппы, а сама перегруппировка сводится к синхронной транслокации трифторацетильной группы и атома водорода с образованием термодинамически более устойчивого С-изомера.

Энергетическую диаграмму данного превращения на примере 5-(4хлорфенил)-3-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-4-(2,2,2-трифторацетил)фуран-2(3*H*)-она (**72i**) можно представить следующим образом (рис. 5.2.6(*a*)). Первоначально происходит образование поворотного изомера *N*трифторацетильного производного, в котором атом углерода карбонильной

группы трифторацетильного фрагмента сближается на максимальное (при условии отсутствия разрыва старых связей и образования новых) расстояние.



Рисунок 5.2.6 – Энергетическая диаграмма превращения **73i** в **74i** через переходное состояние (TS) (*a*) и зависимости полной энергии от внутренней координаты реакции соединения **74i** в ходе перегруппировки в полуэмпирическом приближении РМ6 (*б*)

Последующая внутримолекулярная электрофильная атака приводит к образованию переходного состояния с активационным барьером порядка 55.22 ккал/моль, которое стабилизируется путём переноса протона на аминогруппу с образованием *С*-изомера. Для подтверждения предложенной схемы на примере превращения соединения **74i** нами были выполнены расчёты зависимости полной энергии от внутренней координаты реакции данного в ходе перегруппировки в полуэмпирическом приближении PM6 (рис. 5.2.6(*б*)).

Профиль зависимости энергии от внутренней координаты реакции, визуализирующий превращения, N-Cпроисходящие ходе В трифторацетильной перегруппировки, в целом согласуется с энергетической диаграммой, полученной на основе выполненных более В точном приближении квантовохимических расчётов.

Полученная расчётная величина активационного барьера перегруппировки равная 55.22 ккал/моль (для **74i**) полностью согласуется с

данными, рассчитанными для N-ацил- и N-метоксикарбонилзамещённых 1Hпиразолов, претерпевающих при повышенной температуре $N \rightarrow N$ миграцию заместителя с активационным барьером, согласно расчётам, выполненным в рамках DFT/PBE, приблизительно 55 ккал/моль авторами [246, 247].

Для прогнозирования спектров биологической активности низкомолекулярных соединений нами использовались программные продукты PASS [248], GUSAR [249–251], Molinspiration [252], HEX Protein Docking [73], позволяющих учитывать различные аспекты рецептор-лигандных взаимодействий, обусловливающих действие различных соединений на объекты живой природы.

Результаты теоретической оценки острой токсичности соединений с использованием моделей QSAR, реализованных в доступной онлайн программе GUSAR, свидетельствуют о том, что все полученные и теоретически построенные соединения низкотоксичны и могут относиться к 4-му и 5-му классу опасности.

N⁰	Внутрибрюшинно,	Внутривенно,	Перорально,	Подкожно,
соед.	ЛД ₅₀ (мг/кг)	ЛД ₅₀ (мг/кг)	ЛД ₅₀ (мг/кг)	ЛД ₅₀ (мг/кг)
63a	252.6	87.0	1406.0	962.5
63b	273.0	86.8	803.0	1113.0
63c	271.6	100.2	1273.0	1198.0
63d	252.6	87.0	1406.0	962.5
63e	156.3	111.9	811.3	533.5
63f	142.8	119.5	989.5	723.7
63g	900.1	130.5	1227.0	2082.0
74a	684.9	101.5	824.6	578.7
74b	656.5	127.0	1049.0	885.0
74c	754.1	104.0	966.2	1450.0
74d	453.9	117.9	1012.0	819.4
74e	580.9	128.0	692.8	1057.0
74f	378.4	135.4	1104.0	1250.0
74g	640.3	124.6	1279.0	2141.0

Таблица 5.2.1. Острая токсичность для крыс, предсказанная GUSAR

Для предствленного ряда веществ были рассчитаны параметры коэффициента распределения октанол-вода log *P* и площади молекулярной полярной поверхности (PSA) (таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2. Параметры коэффициента распределения октанол-вода log *P* и площади молекулярной полярной поверхности (PSA)

№ соед.	log P	PSA, Å	№ соед.	log P	PSA, Å
63a	3.62	100.43	74a	4.00	117.50
63b	3.65	100.43	74b	4.02	117.50
63c	3.67	100.43	74c	4.05	117.50
63d	4.07	100.43	74d	4.45	117.50
63e	4.10	100.43	74e	4.47	117.50
63f	4.12	100.43	74f	4.50	117.50
63g	4.52	54.60	74g	4.90	71.67
63h	5.00	54.60	74h	5.37	71.67

Наибольшую липофильность проявляют соединения, содержащие трифторацетильный фрагмент, причём наибольшее значение log *P* имеют соединения, имеющие заместитель (бром- или нитрогруппу) в *пара*-положении. Наибольшую активность показывают галоген замещённые соединения (4-бром- и 3,5-дихлор-), имеющие наименьшую площадь молекулярной полярной поверхности и наибольшие значения коэффициента распределения октанол-вода log *P*. Полученные количественные оценки площади молекулярной полярной поверхности составляют значения, меньшие 140 Å, что характеризует исследуемые соединения, как способные проникать через клеточную мембрану.

Для более детального изучения направления прогнозируемой биологической активности исследуемых соединений 63,74 методом молекулярного докинга было выполнено моделирование комплексов этих соединений co следующими мишенями: ангиотензинпревращающий фермент 2 (**6VW1**) [78], ковалентный ингибитор киназы SRC (ингибитор трансферазы / трансфераза) (**6E6E**) [253], химерного каталитического домена PDE5 / PDE6 в комплексе с силденафилом (**3JWQ**) (гидролаза) [254] и моноамина оксидазы В в комплексе с лаурилдиметиламин-*N*-оксидом (**10JD**) (оксидоредуктаза) [255]. Полученные данные представлены в таблице 5.2.3.

Maaaa	$E_{ m total}$			
л⁰соед.	6VW1	6E6E	3JWQ	10JD
63a	-263.43	-26.43	-106.35	-25.77
63b	-261.59	-41.48	-150.25	-21.02
63c	-263.75	-38.00	-138.48	-25.58
63d	-270.74	-34.52	-119.26	-21.68
63e	-261.09	-45.15	-132.83	-24.38
63f	-278.76	-42.30	-122.40	-25.83
74a	-409.08	-152.74	-242.38	-249.85
74b	-439.99	-178.07	-226.68	-257.27
74c	-431.82	-98.61	-249.62	-249.64
74d	-446.47	-122.81	-231.72	-253.68
74e	-422.21	-141.41	-224.89	-238.86
74f	-435.40	-220.70	-239.21	-241.44

Таблица 5.2.3. Результаты докинга соединений 63,74

Моделирование лиганд-рецепторных комплексов и количественные оценки энергий их образования показали, что исследуемые соединения **63**,74 способны выступать в роли агонистов по отношению к выбранным рецепторам. Наиболее прочные комплексы образуют соединения **74a-f** с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (**6VW1**), что открывает перспективы дальнейшего изучения биологической активности этих веществ в отношении S-гликопротеинов некоторых коронавирусов, включая вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2.

5.3. Трифторацетилированные и исходные гидразоны 5-арил-*3H*фуран-2-онов. Оптические свойства в растворах

Установлено, что 5-(*n*-толил)-3-[2-(2-нитрофенил)гидразоно]-3*H*фуран-2-он **63f** в полярном растворителе, при pH = 7, имеет максимумы поглощения при $\lambda = 395$ и $\lambda = 456$ нм, относящиеся к $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу в системе сопряженного хромофора. При переходе от «родоначального» хромофора к модифицированным (соединение **74d**) за счёт введения в его систему дополнительной, трифторацильной группы, наблюдается гипсохромный сдвиг, сопровождающийся незначительным гипохромным эффектом (рис. 5.3.1(*a*)).



Рисунок 5.3.1 – Электронные спектры поглощения соединений **63f** и **74d**, зарегистрированные в воде (a), в 1M растворе HCl (δ), в 1M растворе NaOH (ϵ)

При pH < 7 в растворе одномолярной соляной кислоты (рис. $5.3.2(\delta)$) наблюдаются максимумы поглощения соединения **63f** при $\lambda = 393$ и $\lambda = 462$ нм, относящиеся к $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу в системе сопряженного хромофора. Введение трифторацильной группы так же, как и в нейтральной среде, смещению максимума поглощения соединения 74f приводит К В коротковолновую область (гипсохромный сдвиг), сопровождающийся значительным гипохромным эффектом. Помимо этого, отмечается полоса поглощения с меньшей интенсивностью ($lg(\varepsilon) = 0.216$) в видимой области спектра ($\lambda = 513$ нм). В одномолярном растворе NaOH в спектрах (рис. 5.3.1(*в*)) отмечаются максимумы поглощения соединения **63f** при $\lambda = 374$ и $\lambda = 440$ нм. Максимумы поглощения соединения **74d** отмечаются при $\lambda = 353$ и $\lambda = 420$ нм соответствующих интенсивностях $lg(\varepsilon) = 0.789$ И $lg(\epsilon) = 0.889$, при сдвиг, сопровождающийся гиперхромным наблюдается гипсохромный эффектом. В соединении 63 в нейтральной среде (рис. 5.3.2(*a*)) отмечается максимумы поглощения при $\lambda = 393$ и $\lambda = 462$ нм с соответствующими интенсивностями $lg(\varepsilon) = 1.142$ и $lg(\varepsilon) = 1.106$.



Рисунок 5.3.2 – Электронные спектры поглощения соединений **63j** и **74f**, зарегистрированные в воде (a), в 1M растворе HCl (δ), в 1M растворе NaOH (e)

При введении в его систему дополнительной, трифторацильной группы, в соединении **74f** наблюдается гипсохромный сдвиг, сопровождающийся гиперхромным эффектом, максимумы поглощения составляют $\lambda = 364$ нм (lg(ε) = 1.307) и $\lambda = 440$ нм (lg(ε) = 0.861). В растворе одномолярной HCl УФ спектр (рис. 5.3.2(δ)) соединения **63j** характеризуются наличием двух максимумов поглощения при $\lambda = 393$ нм и при $\lambda = 463$ нм. Полученное соединение **74f** отличается от исходной молекулы наличием в строении трифторацильной группы. В электронном спектре соединения наблюдается гипсохромный сдвиг полосы поглощения с $\lambda = 393$ нм до $\lambda = 365$ нм. В основной среде отмечаются максимумы поглощения **63j** при $\lambda = 368$ и 448 нм. За счёт введения трифторацильной группы отмечется гипсохромный сдвиг полосы $\lambda = 368$ нм до $\lambda = 360$ нм и $\lambda = 448$ нм до $\lambda = 417$ нм.

С целью валидации полученных данных нами были методом времязависимой теории функционала плотности (TD-DFT) вычислены энергии шести первых вертикальных возбужденных состояний с учётом растворителя (вода). Из расчётного спектра можно наблюдать некоторые характерные полосы, ответственные за перенос заряда. Полосы в диапазоне 300–500 нм были отнесены к π - π *-переходам и локализованы по всему комплексу. В таблице 5.3.2 представлены положения первых пиков поглощения в УФвидимом диапазоне, рассчитанных с использованием теории функционала плотности DFT/B3LYP/6-311++G(*d*,*p*) и экспериментальной модели.

Таблица 5.3.2. Значения рассчитанных значений энергии ВЗМО, НСМО (эВ), ширина зазора ВЗМО–НСМО (эВ), положение наиболее интенсивного пика поглощения УФ-спектра (теория и эксперимент), нм.

Образец	λ _{max} эксп.	λ_{max} teop.	E _{B3MO}	E _{HCMO}	Евзмо-нсмо
74a	452	482	-6.42	-3.45	2.97
74b	422	469	-6.35	-3.32	3.03
74c	467	472	-6.62	-3.65	2.97
74d	513	449	-6.44	-3.38	3.06
74 e	359	471	-6.44	-3.44	3.00
74f	450	472	-6.54	-3.57	2.97
74g	443	498	-6.12	-3.25	2.87
74h	436	468	-6.33	-3.30	3.03
74i	468	478	-6.49	-3.50	2.99

Расчётные энергии переходов, в целом, хорошо согласуются с экспериментальными результатами, различия обычно составляют < 50 нм для всех исследованных соединений. Положение λ_{max} измеренных спектров обычно смещено в область меньших длин волн по сравнению с рассчитанными спектрами. Причиной такого расхождения между теоретическими и экспериментальными результатами спектров поглощения могут быть

квантово-химические расчеты без учета взаимодействия между молекулой и полярностью растворителя, поскольку спектры поглощения органических молекул в жидких растворах, как известно, зависят от локальных электрических полей, создаваемых окружающими полярными молекулами растворителя. Для молекул **74a,c,f,g,i** ширина зазора ВЗМО–НСМО несколько меньше, чем для остальных образцов.

5.4. Гетарилгидразоны 5-арил-*ЗН*-фуран-2-онов. Синтез и реакционная способность

Гетероциклические гидразопроизводные существенно менее представлены в литературе вследствие своей меньшей доступности, главным образом, из-за сложности получения солей диазония гетероциклических аминов [256–258].

Впервые возможности использования пятичленных гетероциклов ряда фуранонов в синтезе новых производных пиразоло [5,1-с] [1,2,4] триазина и конденсированных систем с его фрагментом показаны на основе реакций 3гетарилгидразонофуран-2(3*H*)-онов **75**, что открывает широкие возможности для синтеза новых полициклических ансамблей [259–262]. При изучении превращений соединений, содержащих гетероарилгидразоновый фрагмент, гетерокольцо вносит особенности отмечается, что В реакцию внутримолекулярной циклизации исследуемых соединений [263–265]. Показано, что 3-гетарилгидразонофуран-2(3H)-оны 75, содержащие NHгруппу В азолилгидразоновом фрагменте, склонны к образованию триазинового цикла за счет С, N-гетероциклизации с одновременным раскрытием фуранонового кольца [266].

Нами в реакцию азосочетания с 3*H*-фуран-2-онами были введены амины гетероциклического ряда (Схема 5.4.1).



Схема 5.4.1

Реакции протекала в мягких условиях, при низкой температуре, в присутствии ацетата натрия. Доказательство строения полученных соединений было сделано на основании данных ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии. В ЯМР ¹Н спектрах 5-арил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов **75а–е** обнаружены сигналы двух NH-групп гидразонной функции и в триазольном заместителе (8.33-8.58, 9.42-9.97 м.д.), серия мультиплетов ароматических протонов (7.14-8.37 м.д.). Отсутствие сигналов в сильном поле свидетельствует об образовании продуктов азосочетания 3*H*-фуран-2-онов **15а,b** с солями триазолилдиазония по метиленовому звену [267].

5.4.1. Гетарилгидразоны 5-арил-3Н-фуран-2-онов. Перегруппировки

Известно, что гидразоны, полученные на основе ароматических аминов, способны к модификации структуры в условиях перегруппировки Фишера, ранее это

было осуществлено на примере 5-фенил-3-(2-фенилгидразоно)-фуран-2-(3*H*)-онов при кипячении последних в растворе этанола в присутствии муравьиной кислоты [238]. В результате реакции получены 2-карбэтокси-3-ароилзамещенные индолы. Полученные 3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны были впервые введены в подобное превращение. Реакция осуществлялась кипячением в растворе уксусной кислоты.

Установлено, что перегруппировка Фишера в этом случае не осуществляется, а конечным продуктом являются 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2,3-дигидро-4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-оны **76а,b**, способные существовать в таутомерном равновесии с 3-(2-оксо-2-арилэтил)-4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-онами **77а,b** (схема 5.4.1.1).



Схема 5.4.1.1

Вероятно, происходит протонирование кислорода фуранового цикла с его последующим раскрытием, и нуклеофильная атака пары электронов атома азота тиазольного цикла на атом углерода карбонильной группы с образованием конденсированной гетероциклической системы (схема 5.4.1.2).





Доказательство строения, полученных соединений, было сделано на основании данных ИК, ЯМР ¹Н и электронной абсорбционной спектроскопии. В ЯМР ¹Н спектре, записанном в растворе ДМСО, наблюдается синглет протонов метиленовой группы в области 6.52 м.д., а так же синглет протона NH-группы в слабом поле (12.43 м.д.), что позволяет сделать вывод о существовании тиазолотриазононов в двух таутомерных формах **76** и **77** с преимущественным содержанием в растворе формы **76**; при соотнесении интегральной интенсивности сигналов: в соотношении 6:1 соответственно.

Существование соединений 76 и 77 а таутомерном равновесии в растворе было доказано методом электронной спектроскопии (рис. 5.4.1).



Рисунок 5.4.1 – Электронные спектры поглощения 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3дигидро-4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-она **76а** в равновесии с 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-оном **77а**, записанные в ДМСО, EtOH, CCl₄

В спектрах соединения наблюдается изобестическая точка при переходе от полярного растворителя ДМСО к неполярному CCl₄, что однозначно свидетельствует об изомеризационных переходах. В полярном апротонном растворителе ДМСО наблюдается существование преимущественно только одной таутомерной формы **76**, что также

подтверждается данными ЯМР ¹Н спектроскопии. В более коротковолновой области в растворе ДМСО можно увидеть небольшое плечо, что свидетельствует о существовании второй таутомерной формы 75 в смеси. При переходе к протонному полярному растворителю EtOH доля второй таутомерной формы 77 увеличивается, наблюдается гиперхромный эффект более коротковолновой полосы, одновременно снижается интенсивность таутомера **76**. В неполярном полосы поглощения растворителе четырёххлористом углероде – слабо взаимодействующим с растворенным веществом, изменяется соотношение таутомеров (табл. 5.4.1).

Таблица 5.4.1. Максимумы полос поглощения 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-он **76** в различных условиях.

Растворитель	Длина волны λ, нм	Интенсивность поглощения, lg є
DMSO	393 465	0.650 1.123
EtOH	392 360	0.786 0.945
CCl ₄	390 355	0.740 0.686

Интенсивность максимума поглощения таутомера **77** значительно увеличивается по сравнению с сигналами, записанными в полярных растворителях. Для максимума полосы поглощения в более длинноволновой области наблюдается обратная зависимость – при переходе от полярного растворителя ДМСО к неполярному CC1₄ наблюдается гипохромный эффект, что свидетельствует об уменьшении доли соединения **76** в смеси таутомеров. Показано, что в условиях кислотного катализа соединения **75** вступают в реакцию внутримолекулярной циклоконденсации с образованием новых полигетероциклических фенилфуро[2,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **78**. Реакцию проводили кипячением в растворе ледяной уксусной кислоты в течение 6 ч с выходами 73-77%. В случае гидразонов **75d,е**, несущих 1,2,4-триазольные фрагменты, в аналогичных условиях образуются фенилфуро[2,3*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазины (**79а,b**) с выходами 42-45% (схема 5.4.1.3).



Схема 5.4.1.3

Реакции протекают по одной схеме, включающей проотонирование и последующее раскрытие фуранового цикла, внутримолекулярную нуклеофильную атаку атома азота гетероциклического фрагмента с последующим замыканием фуранового цикла (схеме 5.4.1.4):



Схема 5.4.1.4

Поведение гидразонов в основных условиях несколько отличается от такового в условиях кислого катализа. Реакция в присутствии органического основания (триэтиламин) протекает в более мягких условиях в среде этанола

при кипячении. Основный катализ приводит к образованию 2-оксо-2арилэтилзамещённых [1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазин-5(6*H*)-онов (**80а,b**) и бензо[4,5]имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-онов (**80с,d**) в зависимости от структуры гетероцикла с высокими выходами 82-87% (схема 5.4.1.6).



Схема 3.4.1.0

Роль триэтиламина сводится, по-видимому, к смещению таутомерного равновесия в сторону азо-формы и повышению нуклеофильности атома азота в гетероциклическом фрагменте гидразонов **75**. Это позволяет последним атаковать атом углерода карбонильной группы, а реакция останавливается на стадии бициклических систем с 2-оксо-2-фенилэтильными заместителями (Схема 5.4.1.7).



Схема 5.4.1.7
Дальнейшая конденсация требует кислых условий для осуществления енолизации с последующей второй нуклеофильной атакой и образованием трициклической системы, чего в основных условиях произойти не может.



Схема 5.4.1.8

Таким образом, (гет)арилгидразоны 5-арил-3*H*-фуран-2-онов **63** (**75**) можно рассматривать как гибридные соединения, содержащие две гетероциклические части, связанные «спейсерной» гидразогруппой. Принимая во внимание наличие в структурах гидразонов **63** (**75**) высокореакционных нуклеофильных фрагментов и групп и наличие электрофильного центра у атома углерода карбонильной группы в фураноновом кольце, можно ожидать нескольких направлений реакции в зависимости от природы растворителя и используемого катализатора (схема 5.4.1.8).

С другой стороны, гидразоны с типичной для таких систем таутомерией могут придавать получаемым соединениям некоторые стереохимические особенности. Учитывая все указанные особенности гетарилгидразонов, можно предложить данный подход в качестве основы для конструирования поли-*N*-гетероциклов различного строения.

Для оценки разницы некоторых критических для биологической активности параметров, таких как биодоступность и растворимость в воде всех синтезированных соединений, проведены расчёты индексов липофильности (Log P), индексы растворимости (Log S), и площадь топологической полярной поверхности, TPSA. Для оценки липофильности (индексы MI-Log P и OPE-Log P) и TPSA (индексы MI-TPSA и OPE-TPSA) использовали два алгоритма. Показатели DL и DS были рассчитаны с использованием подхода Osiris Property Explorer (OPE) [268]. Результаты расчетов представлены в таблице 5.4.2.

Таблица 5.4.2. Спрогнозированные свойства синтезированных структур (**76**–**78**) с помощью программ Molinspiration Cheminformatics (префикс MI) и Osiris Property Explorer (префикс OPE).

Соед-е	MW	MI-Log P	OPE-Log P	MI-TPSA	OPE-TPSA	OPE-Log S	OPE-DL	OPE-DS
78a	360.80	5.42	4.00	56.23	56.22	-7.85	0.61	0.17
78b	419.28	6.12	4.54	56.23	56.22	-8.11	-2.37	0.09
78c	330.32	4.68	3.10	56.23	56.22	-7.06	-0.64	0.16
79a	237.22	2.07	1.25	69.12	69.11	-3.57	-1.09	0.26
79b	251.25	2.52	1.59	69.12	69.11	-3.91	-1.99	0.23
80a	255.24	1.14	0.89	89.59	89.57	-3.41	-0.18	0.31
80b	269.26	1.59	1.24	89.59	89.57	-3.75	1.39	0.37
80c	304.31	3.18	2.72	76.70	76.68	-4.67	-0.87	0.22
80d	318.34	3.63	3.07	76.70	76.68	-5.02	0.75	0.27

Прежде всего, следует отметить, что алгоритм ОРЕ возвращал меньшие значения индексов Log *P* в отличие от MI, но сохранял тенденции, в то время как значения TPSA были достаточно равными при этих двух подходах. Наиболее липофильные вещества обнаружены среди галогензамещенных фуро[2,3*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **78а-с** с бромсодержащим производным в качестве соединения-лидера. Тем не менее, более высокие значения DL и DS были продемонстрированы хлорзамещенным соединением **78а**. Отсутствие галогенфенильного заместителя в положении 6, а также наличие дополнительного атома азота в фуро[2,3-e][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,2,4]триазины **79а,b** приводили к значительному увеличению липофильности наряду со значениями TPSA, что приводило к увеличению их показателей DS. Комбинация минимальных значений Log *P* с максимальным TPSA (около 90) среди всех исследуемых соединений для 2-оксо-2-арилэтилзамещённых [1,2,4]триазоло[3,4-c][1,2,4]триазин-5(6*H*)-онов **80а,b** отражают относительно высокие показатели лекарственного средства и, в меньшей степени, это верно для 2-оксо-2-арилэтилзамещённых бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,2,4]триазин-4(3*H*)-онов **80с,d**.

Предложен простой и эффективный метод построения поли-Nгетероциклов с использованием набора гибридных гетарилгидразонов и енаминов на основе фуран-2(3H)-онов в качестве платформы. Наличие реакционных центров в гибридных производных фуран-2(3H)-она позволяет использовать некоторые внутримолекулярные перестановки для получения различных гетероциклов разной сложности в зависимости от условий реакции. Обсуждались все спектральные особенности, а также возможная схема синтеза. Библиотеку синтезированных замещенных, аннелированных фурановым кольцом поли-*N*-гетероциклов проверяли на предсказанные индексы липофильности и растворимости, а также значения TPSA с использованием двух химиоинформатических подходов. Анализ возможной биологической активности выявляет некоторые ведущие структуры различных рядов, что позволяет рекомендовать их для дальнейшего изучения.

5.4.2. Гетарилгидразоны 5-арил-3Н-фуран-2-онов. Комплексообразование

Соединения, содержащие в своём составе несколько гетероциклических атомов, проявляют способность к комплексообразованию с солями переходных металлов [269]. Способность 5-Ar-3-(тиазологидразоно)-3H-фуран-2-онов **75**

образовывать комплексы с солями переходных металлов продемонстрирована на примере дигидрата ацетата меди(II). Реакция протекала в растворе ацетонитрила, при комнатной температуре, в течение суток (схема 5.4.2.1):



С целью идентификации реализуемой структуры был проведён подробный анализ данных о строении ацетата меди, его спектральных характеристик [270], изучены ИК спектры полученных соединений и проведён ряд квантовохимических расчётов.Из литературных данных известно, что строение ацетата меди можно представить в виде каркасной двухъядерной структуры «китайский фонарик» (рис. 5.4.2.1) [271], которая, в данных условиях реакции, остаётся устойчивой [272, 273]. В силу особенностей геометрии используемых лигандов можно сделать вывод о монодентатности последнего в данных условиях проведения реакции, что значительно сокращает круг возможно реализуемых структур комплекса до четырёх от **a** до **d**.



Рисунок 5.4.2.1 – Строение $Cu_2(AcO)_4 \cdot 2 H_2O$

Поскольку, в используемых лигандах **75** имеется несколько потенциальных центров координации металлов, можно предположить образование разнообразных структур комплекса **81а-g** (схема 5.4.2.2).



Схема 5.4.2.2

Согласно квантовохимическим расчётам, наиболее вероятными центрами координации меди, будут являться атомы кислорода фуранонового цикла и атомы азота в гидразонном фрагменте и тиазольном заместителе. Локализация ВЗМО наблюдается преимущественно на атомах азота тиазольного заместителя и NH группы гидразонного фрагмента, делая их наиболее предпочтительными центрами координации, что так же подтверждается величинами их заряда (рис. 5.4.2.2). Все расчёты выполнены использованием программы Gaussian методом DFT/B3LYP/6-31G(d)с аналогично [274].



Рисунок 5.4.2.2 – Визуализация изоповерхности ВЗМО и значения зарядов (Mulliken) гетероатомов 5-Ph-3-(тиазологидразоно)-3*H*-фуран-2-она **75**а

В ИК спектрах соединения **81** сохраняется полоса поглощения карбонильной группы фуранонового цикла, что позволяет исключить координацию через атом О гидроксифурана и сужает количество вероятных структур до двух – **a** и **c**.

Поскольку в ИК спектрах так же присутствует полоса поглощения NH группы, без какого-либо смещения, и в силу её стерической недоступности в лиганде, структуру, в которой осуществляется координация за счёт гидразонного фрагмента мы считаем менее реализуемой.



Рисунок 5.4.2.3 – Предполагаемая на основе данных квантовохимических расчётов структура комплекса

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных и данных квантово-химических расчётов, мы предполагаем о возможной реализации структуры **с**, где координация меди происходит за счёт азота тиазольного фрагмента.

5.5. Арилгидразоны оксазол-5(4H)-она. Синтез и строение

Широко известна реакция циклизации гиппуровой кислоты (1f) в разных условиях и дальнейшие превращения с продуктом – оксазол-5(4*H*)-

оном (83) без его выделения [275, 276]. На основе модифицированного подхода проведена однореакторная реакция азосочетания оксазол-5(4*H*)-она 83 под действием пропионового ангидрида 82 и ряда анилинов с предварительной циклизацией гиппуровой кислоты 1f (схема 5.5.1).



В качестве основы для синтеза диазокомпонент был взят ряд замещённых анилинов, а также такие гетероциклические сульфамиды, как сульфаметоксазол и сульфадиазин. В результате была синтезирована представительная библиотека арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она **84a–f** (схема 5.5.2).



Схема 5.5.2

В спектрах ЯМР ¹Н характеристичными сигналами являются: синглет при 10.92–11.96 м.д., подтверждающий наличие NH-фрагмента гидразонной структуры, что исключает образование соединений, стабилизированных в виде азосоединений.

Аналогичным сигналом был подтверждён NH-фрагмент в Е-изомерах гидразонов фуран-2(3Н)-онового ряда [236, 237]. Два дублета при 8.10 м.д. (д, $J = 7.6 \ \Gamma$ ц, 1H) и 7.48 м.д. (д, $J = 8.6 \ \Gamma$ ц, 1H), которые являются типичными сигналами для протонов бензольного кольца при пара-замещении электроноакцепторной группой для соединений 84a,c-f. Для соединения 84b, у которого в бензольном кольце нитрогруппа находится в *мета*-положении, протоны арильного кольца фиксируются триплетами при 8.35 м.д. (т, J = 2.2Гц, 1H), 8.14 м.д. (дт, *J* = 7.5; 1.5 Гц, 1H), 7.92 (дт, *J* = 7.5; 1.5 Гц, 1H). В спектре ЯМР ¹³С сигнал углерода лактонной группы при 163.0 м.д. подтверждает образование гидразонов, аналогичный сигнал был зафиксирован ранее [236, 237].

Ранее обсуждалось строение гидразонов на основе 5-арилфуран-2(3H)онов, и было отмечено, что их структура включает подвижную систему сопряженных π -связей и атомов азота с неподелёнными парами электронов. Заместители в ароматической части гидразонов **84а**—**f** и протон у атома азота аминогруппы создают потенциальную возможность существования молекул в форме ряда конфигураций (схема 3), аналогично гидразонам на основе 5арилфуран-2(3*H*)-онов [236, 237]:



188

Исходя из выше сказанного и считая *E*-форму более энергетически выгодной, можно провести аналогию с гидразонами фуран-5(4*H*)-онов и утверждать, что вновь полученные продукты в кристаллическом виде или в растворе при нейтральном pH находятся в *E*-форме вне зависимости от природы ароматического заместителя.

5.5.1. Спектры поглощения в УФ и видимой области гидразонов 82a-f в нейтральной и депротонированной формах в растворе

Исследованные соединения, чувствительные к изменению pH среды, как типичные представители гидразонов, способны существовать в разных формах, обсуждаемых выше (схема 5.5.3). При депротонировании в растворе гидразонов может возникать равновесие нейтральной и анионной форм, структуру последней можно представить рядом резонансных форм с резонансным гибридом, где отрицательный заряд делокализован (схема 5.5.1.1):





Нейтральные формы гидразонов **84а**—**f** демонстрируют в растворе две полосы, соответствующие $n \rightarrow \pi^*$ переходам при 409–423 нм (полоса $\pi \rightarrow \pi^*$ проявляется в области менее 320 нм) независимо от строения ароматического заместителя арилгидразонного фрагмента. При изменении pH среды в щелочную сторону в спектрах поглощения (рис. 5.5.1.1) наблюдаются батохромные сдвиги полос $n \rightarrow \pi^*$ в область 472–483 нм (табл. 5.5.1.1), что подтверждает удлинение цепи сопряжения [277].



Рисунок 5.5.1.1 – Спектры поглощения в УФ и видимой области нейтральных (сплошная линия) и депротонированных (прерывистые линии) форм гидразонов **84a f**

В согласии с предложенной структурой депротонированных форм гидразонов **84а–f** находятся и гиперхромные изменения максимумов поглощения (молярные коэффициенты экстинкции полос $n \rightarrow \pi^*$ увеличиваются на $\Delta \varepsilon \sim 3000$ -6000). Спектры поглощения, зарегистрированные во времени, демонстрируют характерные изобестические точки, наличие

которых подтверждает существование равновесия двух форм в растворе – нейтральной и депротонированной.

Таблица 5.5.1.1. Характеристики гидразонов **84а–f** в нейтральной и депротонированной формах в растворе

Соатинациа	$n \rightarrow \pi^*$	Изобестическая	$n { ightarrow} \pi^*$	
Соединение	(нейтр.), нм	точка, нм	(депротонир.), нм	
84 a	423 ($\epsilon = 27500$)	440 (ε=23 700)	475 ($\epsilon = 36\ 100$)	
84b	$409 (\epsilon = 37\ 600)$	435 ($\epsilon = 25900$)	473 ($\epsilon = 40\ 000$)	
84c	421 ($\epsilon = 34900$)	440 ($\varepsilon = 27\ 800$)	472 ($\epsilon = 41~350$)	
84d	$422 (\epsilon = 33\ 600)$	445 ($\epsilon = 27\ 000$)	475 ($\epsilon = 37\ 100$)	
84e	415 (ϵ = 46 850)	$450 (\varepsilon = 32\ 450)$	$483 (\epsilon = 46 400)$	
84f	417 ($\epsilon = 30550$)	445 ($\epsilon = 20\ 100$)	$482 (\varepsilon = 32\ 900)$	

Таким образом, в результате изменений рН среды гидразоны **84а–f** способны находиться в равновесии с соответствующими депротонированными формами, стабилизированными благодаря наличию протяжённой цепи сопряжения, вне зависимости от природы заместителя в ароматическом кольце арилазогидразонного фрагмента.

5.5.2. Арилгидразоны оксазол-5(4*H*)-она. Реакции с алифатическими бинуклеофилами

Арилгидразоны оксазол-5(4*H*)-она были модифицированы посредством реакции нуклеофильного присоединения алифатических терминальных диаминов с различной длинной цепи. Проведённая модификация увеличивает липофильность исходных соединений, предоставляя возможность изменить механизм действия полученных гидразонов на биологические системы, повышает стабильность молекулы к воздействию основного значения pH и изменяет их оптические свойства. Также представляят большой интерес

исследовать влияние размера сформированного цикла на изменения активности в отношении различных штаммов бактерий.

Для модификации выбран ряд трёх алифатических терминальных диаминов: 1,2-диаминоэтан, 1,3-диаминопропан и 1,5-диаминопентан. В результате был синтезирован ряд арилгидразонов имидазодиазабициклоалканонов **85–87а–d** (схема 5.5.2.1), структуры которых были установлены методами ЯМР ¹H, ¹³С спектроскопии.



Схема 5.5.2.1

Предполагаемая схема реакции включает первоначальную нуклеофильную атаку по карбонильному атому углерода с дальнейшей реакцией рециклизации, при этом образуется новое имидазолидиноновое кольцо, а дальнейшая атака первичной аминогруппы по электронодефицитному четвертичному атому углерода в положении 2 приводит к получению целевого продукта бициклического строения (схема 5.5.2.2). Взаимодействие исходных гидразонов 84а-d с 1,5-пентандиамином происходило легче, чем с его гомологами.

При исследовании продуктов **85а–d** методом двумерной ЯМР спектроскопии, в спектре НМВС были выделены характерные кросс-пики 3.65/158.2 м.д., соответствующие корреляциям атомов водорода при С7 и атомов углерода соседнего ароматического кольца. Также корреляции атомов водорода при С8 и атома карбонильной группы при 3.43/168.0 м.д. подтверждают протекание циклизации и образование целевого продукта.



Схема 5.5.2.2

Для продуктов имидазопиримидинонового **86а–d** ряда аналогичным образом фиксируются корреляции в двумерном спектре HMBC атомов водорода при C7 и атомов углерода соседнего ароматического кольца соответствующие кросс-пикам 3.6/158.2 м.д., и для атомов водорода при C9 с соседним карбонильным атомом углерода при 3.35/166.8 м.д.

Для продуктов имидазодиазоцинонового **87** ряда можно выделить аналогичные рассмотренным выше корреляции атомов водорода связанных с азотом метиленовых звеньев сформировавшегося гетероцикла с аналогичными атомами углерода, приведёнными ранее в области 3.49/158.3 м.д. и 3.18/164.9 м.д. соответственно. Примечательно то, что в двумерном спектре COSY данных веществ были отмечены кросс-пики 8.07/3.49 м.д. атома водорода при азоте в положении 6 и атома водорода при соседнем атоме углерода в положении 7, что подтверждает предложенное строение продуктов.

С целью оценки изменений липофильности проведённой модификации нами были рассчитаны соответствующие индексы. Результаты расчёта индексов липофильности представлены в таблице 5.5.2.1.

Соед-е	MI-log P	log P	Соед-е	MI-log P	log P
84a	3.14	2.95	86a	3.73	3.55
84b	3.11	2.92	86b	3.70	3.52
84c	3.86	3.68	86c	4.45	4.28
84d	3.99	3.82	86d	4.58	4.41
84g	3.18	2.99	86e	3.77	3.59
Соед-е	MI-log P	$\log P$	Соед-е	MI-log P	$\log P$
Соед-е 85а	MI-log <i>P</i> 3.11	log <i>P</i> 2.92	Соед-е 87а	MI-log <i>P</i> 4.50	log <i>P</i> 4.33
Соед-е 85а 85b	MI-log <i>P</i> 3.11 3.08	log <i>P</i> 2.92 2.89	Соед-е 87а 87b	MI-log <i>P</i> 4.50 4.48	log <i>P</i> 4.33 4.31
Соед-е 85а 85b 85c	MI-log <i>P</i> 3.11 3.08 3.83	log <i>P</i> 2.92 2.89 3.65	Соед-е 87а 87b 87c	MI-log <i>P</i> 4.50 4.48 5.22	log <i>P</i> 4.33 4.31 5.06
Соед-е 85а 85b 85c 85d	MI-log <i>P</i> 3.11 3.08 3.83 3.96	log <i>P</i> 2.92 2.89 3.65 3.79	Соед-е 87а 87b 87c 87d	MI-log <i>P</i> 4.50 4.48 5.22 5.35	log <i>P</i> 4.33 4.31 5.06 5.20
Соед-е 85а 85b 85c 85d 85e	MI-log <i>P</i> 3.11 3.08 3.83 3.96 3.15	log <i>P</i> 2.92 2.89 3.65 3.79 2.96	Соед-е 87а 87b 87c 87d 87e	MI-log <i>P</i> 4.50 4.48 5.22 5.35 4.54	log P 4.33 4.31 5.06 5.20 4.37

Таблица 5.5.2.1. Индексы липофильности соединений 84-87

По полученным результатам отмечается выраженный прирост липофильности с увеличением сформировавшегося цикла, что должно сказаться на биодоступности препаратов, а следовательно, на бактерицидных свойствах. Заместители в бензольном кольце арилгидразонового фрагмента вносят свой вклад в липофильность. Так, например нитрофенилгидразон за счёт электронных эффектов имеет более низкое значение log *P*, чем галогенфенилгидразоны.

Согласно правилу Липинского [278, 279], индекс липофильности соединений **87c** и **87d** превышает допустимое значение, что может свидетельствовать об их возможной токсичности.



Рисунок 5.5.2.1 – Значения log P для всех полученных продуктов

По полученным результатам отмечается выраженный прирост липофильности с увеличением сформировавшегося цикла, что должно сказаться на биодоступности препаратов, а следовательно, на бактерицидных свойствах.

5.5.3. Электронные спектры полученных продуктов в растворе

Так как известно, что во время своей жизнедеятельности микробы подщелачивают свою среду обитания, а полученные структуры используются в качестве противобактериальных средств, то целесообразно проверить влияние повышение pH среды на полученные продукты [277].



Схема 5.5.3.1

При введении основания в раствор продуктов происходит депротонирование диазогруппы, что приводит к делокализации заряда по цепи сопряжения (рис. 5.5.3.1). Проведённая модификация гидразонов **84** уменьшает длину цепи сопряжения, а также увеличивает долю гидрофобной УΦ отражается на спектрах исследуемых части молекулы, что 5.5.3.2) имидазодиазациклоалканонов (рис. понижением молярных коэффициентов экстинкции, смещением в длинноволновую область спектра на 40–100 нм, по сравнению с УФ спектрами исходных гидразонов, а также отсутствием чётко выраженной изобестической точки. Но, тем не менее, можно проследить переход из одной формы в другу, что свидетельствует о гидразонной природе полученных продуктов.



Рисунок 5.5.3.1 – УФ спектры арилгидразонов имидазодиазациклоалканонов

Для оценки конформационного состояния имидазодиазациклоалканонов **85–87** были проведены квантовохимические расчёты методом MM2 (рис. 5.5.3.2).



Рисунок 5.5.3.2 – Теоретические конформационные модели полученных продуктов. Зелёным выделены плоские части молекул

По полученным теоретическим моделям видно, что замыкание нового алифатического цикла приводит к локальному нарушению планарности молекулы, что и проявляется в уменьшении молярного коэффициента экстинкции є и батохромном смещении максимумов поглощения, отвечающих $n \rightarrow \pi^*$. Полученные данные УΦ полосам спектроскопии отражают уменьшение цепи сопряжения в молекулах 85–87 при депротонировании гидразогруппы. В зависимости от величины аннелированного алифатического диазацикла, и как следствие, влияния конформационного фактора, степень вовлеченности атома азота вторичной аминогруппы в цепи сопряжения имидазодиазациклоалканонов 85–87 может варьировать.

ГЛАВА 6. Экспериментальные исследования биологической активности синтезированных соединений

6.1. Ростостимулирующая активность модифицированных БПИ

Для ростстимулирующей активностивыбраны исследований За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2производные *а*]имидазол-1-она – **49а**, **51а**, **55а**, – соединения, имеющие в своём составе бензимидазольный фрагмент, являющийся пространственным аналогом пуриновых фрагментов природных фитогормонов. Ранее была показана За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Нростстимулирующая активность бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она и некоторых замещённых оксазолонов [21]. **49a** – 4-ацетил-3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2*а*]имидазол-1-он (АБПИ), **51а** – 3а-фенил-4-метил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оний иодид (ИБПИ), **55***a* – 7-нитрозо-3афенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он (НБПИ).



Схема 6.1.1

В экспериментах использовались зерновки кукурузы *Zea mays* L. Линии ATTM генерации 2010 года. Производили отбор полноценных, без видимых признаков каких-либо заболеваний зерновок кукурузы примерно одного размера. Отобранные семена промывали проточной водой для очистки от мелких загрязнений. Зерновки кукурузы помещали на 1,5 часа в растворы веществ **49a**, **51a**, **55a** с концентрациями, представляющими собой ряд десятикратных разведений.

Сток-растворы веществ готовились следующим образом: навески соединений **1-3** предварительно растворялись в небольшом количестве спирта, затем объём раствора доводился в мерных колбах дистиллированной водой до 100 мл. Приготовленные концентрации составили: 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷ моль/л.

Проращивание зерновок проводили в чашках Петри на влажной фильтровальной бумаге в течение 7 суток при температуре 25 °C. Контролем служили зерновки, пророщенные в дистиллированной воде. Для оценки и сравнения величины рострегулирующего эффекта были использованы зерновки, пророщенные в растворе 3-индолилуксусной кислоты в концентрации 10⁻⁵ г/л. В качестве стандарта использовалась ИУК фирмы Fluka, чистотой > 98%.

Рострегулирующий эффект вещества оценивался по таким количественным показателям, как средняя длина основного (зародышевого) корня (в случае, если зародышевый корень не был развит, измерялся самый длинный придаточный) и проростка по отношению к контролю, а также по общему количеству проросших семян. Каждый опыт проводили в трёх повторностях, по 50 семян в каждой. Результаты были подвергнуты статистической обработке. Доверительная вероятность принималась равной 0,95.

Нами была прослежена динамика прорастания семян. День, когда был заложен опыт, считался нулевым, затем в течение 7 дней подсчитывалось количество проросших семян. Длины корней и проростков кукурузы по сравнению с контролем и препаратом сравнения представлены в табл. 6.1.1.

Таблица 6.1.1. Сравнение влияния различных концентраций синтезированных соединений на длину корней и проростков кукурузы относительно контроля (вода = 100%) и препарата сравнения (ИУК = 100%).

			Концентрации										
Соед.	Эталон	талон 10 ⁻³ моль/л		10-4 моль/л		10 ⁻⁵ моль/л		10 ⁻⁶ моль/л		10-7 моль/л			
		пророст	корень	пророст	корень	пророст	корень	пророст	корень	пророст	корень		
49a	> воды, %	1,5	32,5	10,3	24,0	6,9	63,4	35,4	29,5	8,3	21,2		
	> ИУК, %	-9,0	-5,4	-1,3	-11,5	-4,0	16,6	21,5	-7,6	-2,8	-13,4		
55a	> воды, %	27,5	63,7	12,0	21,5	1,7	20,0	12,4	28,4	3,8	22,8		
	>ИУК, %	14,4	16,8	0,5	-13,3	-8,7	-14,4	-0,9	-8,4	-6,8	-12,3		
51a	> воды, %	13,3	37,8	12,4	18,7	17,4	23,0	34,6	6,8	3,7	25,7		
	>ИУК, %	1,7	-1,6	0,9	-15,3	5,4	-12,2	20,8	-23,8	-6,9	-10,3		

АБПИ (49а) действует положительно на прорастание семян кукурузы (табл. 1). В наиболее высокой из исследованных концентраций (10-3 М) статистически значимого отличия от контроля (воды) в действии данного При снижении концентрации соединения не выявлено. вешества положительное действие на рост корней и проростков становится более выраженным. Оптимальной по действию на корни является концентрация 10⁻ ⁵ М, так длина корней при этом на 63,4% больше контроля и на 16,6% выше, чем корней семян, обработанных ИУК (табл. 2.). А при концентрации 10⁻⁶ М наблюдается максимум положительного влияния АБПИ (49а) на проростки: их длина больше на 35,4%, чем у контрольных образцов, и на 21,5% больше, чем у обработанных ИУК (табл. 3).

В минимальной изученной концентрации 10⁻⁷ М ростстимулирующий эффект снижается, оставаясь примерно на уровне контроля в отношении проростков и чуть выше контроля в отношении корней. Важно отметить, что ингибирования роста во всём диапазоне концентраций не наблюдалось.

				Длина,	ММ			
B-B0	Vourrow			Кон	центрации, мо	оль/л		
	контроль	ИУК	10-3	10-4	10-5	10-6	10-7	
49a	$91,0 \pm 12,6$	8,8	$120,5 \pm 16,3$	$112,8 \pm 12,9$	148,6 ± 23,8	117,8 ± 16,9	$110,3 \pm 14,5$	
55a		0 ± 1	,4 ± 1	$148,9 \pm 19,5$	$110,5 \pm 15,5$	109,1 ± 15,2	116,8 ± 18,5	$111,7 \pm 16,5$
51a		127	$125,4 \pm 25,7$	108,0 ± 19,1	$111,9 \pm 15,6$	97,1 ± 24,7	$114,3 \pm 14,8$	

Таблица 6.1.2. Влияние различных концентраций синтезированных соединений на длину корней семисуточных проростков кукурузы.

Максимум положительного влияния НБПИ (**55a**) наблюдается при действии (**55a**) в концентрации 10⁻³ М. Длина проростков зерновок на 27,5% больше, чем в контрольных образцах и на 14,4% больше, чем в образцах сравнения. Длины корней больше контрольных образцов на 63,7%, что на 16,9% больше длин корней образцов сравнения. Ни при одной из исследованных концентраций не наблюдались эффекты ингибирования роста.

Таблица 6.1.3. Влияние различных концентраций синтезированных соединений на длину колеоптилей семисуточных проростков кукурузы.

				Длина, м	M				
а Контроль	Vournouu	INV	Концентрации, моль/л						
	контроль	ИУК	10-3	10-4	10-5	10-6	10-7		
49a	5,3	7,6	$62,0\pm8,3$	$67,3 \pm 8,1$	$65,\!4 \pm 7,\!7$	82,7 ± 8,71	$66,\!2\pm7,\!40$		
55a	61,1±6	1 +	- + -	$78,0\pm8,7$	$68{,}4\pm7{,}4$	$62,\!2\pm8,\!9$	$68,7\pm8,9$	$63{,}5\pm8{,}8$	
51 a		68,	$69,3 \pm 6,7$	$68,7\pm7,92$	$71,8\pm7,1$	82,3 ± 10,9	$63,4 \pm 6,6$		

ИБПИ (51а), водорастворимая четвертичная соль бензимидазолония, проявляет выраженную ростстимулирующую активность во всём интервале исследуемых концентраций в отношении корней, а эффекты в отношении проростков статистически не отличаются от таковых для образцов, обработанных раствором ИУК, за исключением концентрации 10^{-6} М. Наиболее значительная активность в отношении корней наблюдается при максимальной из исследованных концентраций 10^{-3} М: длина корней на 37,8% больше, чем у контрольных образцов, что приблизительно (± 1,5%) соответствует результату семян, обработанных ИУК. Максимальный эффект стимуляции в отношении проростков наблюдается при концентрации 10^{-6} М, при этом длина проростков на 34,6% больше таковых у контрольных образцов, что на 20,8% больше образцов сравнения. Такой результат мы склонны связывать с хорошей биодоступностью ИБПИ для ферментных систем растений из-за хорошей водорастворимости последнего. Данное соединение в качестве потенциального стимулятора роста выглядит перспективным.

Сравнивая три варианта модификации исходного За-фенил-2,3,3а,4тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она (введение ацетильной группы, нитрозогруппы или кватернизация) можно сделать вывод, что наиболее оптимальным является повышение водорастворимости данного соединения путём образования хорошо диссоциирующей в воде четвертичной соли бензопирролоимидазолония. Данная модификация минимально затрагивает конформацию исходной молекулы, в то же время значительно повышает биодоступность данного вещества. Подобный приём повышения растворимости можно применять и в случае других азотсодержащих гетероциклических систем.

Рассматривая динамику прорастания зерновок кукурузы, можно заключить, что значимых отличий в действии как соединений **49a**, **51a**, **55a**, так и ИУК по сравнению с водой, не выявлено. График зависимости количества проросших семян (в процентах) от дня наблюдения представлен на рис 1. Кривая носит характер гауссового распределения с максимумом, приходящимся на третьи сутки (от 50% до 75% проросших зерновок). Аналогичное распределение можно наблюдать и для остальных соединений **51a**, **55a**.

Рисунок 6.1.1 – Динамика прорастания семян кукурузы, обработанных соединением 1 по сравнению с контролем (водой) и ИУК.



образом, Таким показано, что наиболее оптимальной функционализацией За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Нисходного бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она, изученного ранее И рострегулирующую продемонстрировавшего выраженную активность, является кватернизация данной гетероциклической системы иодистым метилом с образованием биодоступной четвертичной соли бензопирролоимидазолония. Данный результат находится в согласии с 4-Ацетил-, И 7-нитрозопроизводные литературными данными. также показывают положительное влияние на прорастание зерновок кукурузы.

Выявлены оптимальные концентрации, при которых ростстимулирующее действие соединений **49a**, **51a**, **55a** наиболее выражено. Также показано, что применение изученных соединений практически не влияет на динамику прорастания зерновок кукурузы.

6.2. Оценка антибактериальной активности продуктов конденсации 4-оксо-4-арилбутановых кислот с *N*,*N*- И *N*,*O*-бинуклеофилами *in vitro*

Эксперименты по определению антимикробной и антибиопленочной активностей препаратов *in vitro* проводились с грамположительными (*Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus subtilis* 26D, *Bacillus cereus* 8035, *Micrococcus luteus* B-109) и грамотрицательными (*Pseudomonas aeruginosa* V-31, *Pseudomonas fluorescens* T283, *Pseudomonas putida* TSh-18, *Escherichia coli* K-12, *Escherichia coli* 113-13) бактериями. Данные штаммы культивировали при 37°C в питательной среде LB (10 г/л триптона, 5 г/л дрожжевого экстракта, 5 г/л NaCl и 20 г/л агара в случае плотной питательной среды), а также в агаре Мюллера-Хинтона.

Для обнаружения зон ингибирования роста бактерий применяют метод диффузии препаратов в агар. 100 мкл ночной бактериальной культуры, содержащей примерно 1 × 10⁸ КОЕ/мл, вносили на чашки Петри со стерильным агаром Мюллера-Хинтона и равномерно распределяли по поверхности среды. Затем с помощью стерильного металлического сверла в плотной среде делали лунки диаметром 5 мм. В соответствующие лунки добавляли раствор испытуемого соединения в ДМСО в концентрации 500 мкг/мл. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО, а в качестве положительного контроля – стандартные растворы антибиотиков: ампициллина (10 мкг/мл), тетрациклина (30 мкг/мл), стрептомицина (25 мкг/мл) и канамицина (30 мкг/мл). После внесения в лунки исследуемых препаратов бактериальные культуры инкубировали при 37°С в течение 24 часов. Данный эксперимент проводили не менее чем в трех повторностях. Антибактериальную активность образцов определяли путем измерения диаметра зон (мм), демонстрирующих ингибирование роста тест-культур.



Первоначально был проведен скрининг антибактериальной активности препаратов C1-C8 (500 мкг/мл) в отношении грамположительных S. aureus 209P, B. subtilis 26D, B. cereus 8035, M. luteus B-109 и грамотрицательных P. aeruginosa V-31, P. fluorescens T283, P. putida TSh-18, E. coli K-12, E. coli 113-13 бактерий (рис. 6.2.1). Оказалось, что вещества С2, С5, С6 проявляют ингибирование роста штаммов S. aureus 209P, B. subtilis 26D, B. cereus 8035, M. luteus B-109, однако, с разной интенсивностью. Так, наибольшая антибактериальная активность по отношению к грамположительным бактериям была отмечена у соединения С5: зоны подавления роста достигали в среднем 17.4 и 16.2 мм для S. aureus 209Р и *M. luteus* B-109, соответственно, и приблизительно 15 мм для *B. subtilis* 26D и *В. cereus* 8035. В случае препаратов C2 и C6 наблюдалась сходная с C5 тенденция ингибирования роста тест-культур, но диаметры зон угнетения были меньше: в среднем 12 мм для S. aureus 209Р и M. luteus B-109 и 10 мм для представителей рода Bacillus. В отношении грамотрицательных бактерий было отмечено слабое ингибирование роста штаммов E. coli K-12 и E. coli 113-13 при внесении исследуемых веществ. Диаметры зон подавления для двух штаммов E. coli в случае добавления веществ С2 и С4 не превышали 9 мм. В тоже время, ни одно из используемых соединений не продемонстрировало антибактериальную активность по отношению к штаммам P. aeruginosa V-31, P. fluorescens T283 и P. putida TSh-18. На основании полученных результатов можно выделить соединение С5,

которое проявляет наиболее выраженную антибактериальную активность для грамположительных бактерий, а также соединение C2, ингибирующее в той или иной степени рост семи из девяти выбранных тест-культур. Подобные вещества могут найти применение в фармацевтической промышленности для борьбы с инфекциями, вызываемыми широким кругом патогенных микроорганизмов.



Рисунок 6.2.1 – Антимикробная активность **С1-С8** по отношению к тесткультурам грамположительных и грамотрицательных бактерий

Для дальнейшего определения МИК нами были выбраны препараты **C2**, **C4**, **C5** и **C6** (Табл. 6.2.1). Установлено, что МИК для соединения **C2** в отношении *S. aureus* 209P, *B. subtilis* 26D, *B. cereus* 8035, *M. luteus* B-109, а также *E. coli* K-12 и *E. coli* 113-13 достигала 250 мкг/мл. Аналогичное значение МИК было определено для препарата **C6** в отношении используемых тесткультур грамположительных бактерий. Для соединения **C4** МИК применительно к двум штаммам *E. coli* составляла не менее 500 мкг/мл. В

случае вещества **C5** ингибирующее действие на рост бактерий проявлялось при наименьших концентрациях: 31.3 мкг/мл для *S. aureus* 209Р и *M. luteus* B-109 и 62.5 мкг/мл для *B. subtilis* 26D и *B. cereus* 8035.

Таблица 6.2.1 – МИК соединений **C2**, **C4**, **C5** и **C6** по отношению к тесткультурам грамположительных и грамотрицательных бактерий

	МИК (мкг/мл)								
Соединение	S. aureus	M. luteus	B. subtilis	B. cereus	E. coli	E. coli			
	209P	B-109	26D	8035	K-12	113-13			
C2	250	250	250	250	250	250			
C4	_	_	—	_	500	500			
C5	31.3	31.3	62.5	62.5	_	_			
C6	250	250	250	250		_			

Примечание: «–» – МИК не определена.

Ингибирующий эффект соединения **C5** на рост грамположительных бактерий может быть сопоставим с воздействием антибиотиков канамицина и тетрациклина в действующих концентрациях 30 мкг/мл на штаммы *S. aureus* 209P и *B. cereus* 8035. Данный факт открывает перспективы для дальнейшего исследования антибактериальной активности соединения **C5** с целью возможного внедрения в фармакологию.

6.3. Оценка антибактериальной активности гидразонов 84 in vitro

Нами был проведен скрининг антибактериальной активности соединений **84a-f** (500 мкг/мл) в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 209Р и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* K-12.

При исследовании было выявлено, что 4-нитрофенил- (**84a**) и 4бромфенил- (**84d**) замещённые гидразоны оксазол-5(4*H*)-она ингибируют рост бактерий *E. Coli* K-12, однако с разной интенсивностью (рис. 2). Так, наибольшая антибактериальная активность по отношению к грамотрицательному штамму была отмечена у 4-бромфенил-замещённого гидразона (84d), при этом зоны подавления роста достигали 17.2 ± 2.3 мм, что может быть сопоставимо с действием на *E. Coli* K-12 антибиотика ампициллина (в среднем 19 мм). В свою очередь, 4-нитрофенил-замещённый гидразон (84a) демонстрировал ингибирующий эффект в отношении данного штамма в меньшей степени, диаметры зон подавления не превышали 12 мм.



Рисунок 6.3.1 – Антимикробная активность соединений **84a** и **84d** по отношению к грамотрицательным бактериям *E. Coli* K-12 и **84e** и **84f** по отношению к грамположительным бактериям *S. Aureus* 209P. Доверительные интервалы приведены для надежности 95%

Наиболее эффективными ингибиторами роста грамотрицательных и грамположительных бактерий из исследуемых соединений являются гидразоны 5-метилизоксазол-3-ил бензосульфонамид **84e** и N-пиримидин-2-ил бензосульфонамид **84f**. Зоны подавления роста *S. Aureus* 209P составили 29.5 ± 0.9 мм и 32.3 ± 1.5 мм (рис. 2), в то же время диаметры зон ингибирования культуры *E. Coli* K-12 составили 22.8 ± 2.0 мм и 18.8 ± 1.5 мм для **84e** и **84f**, соответственно. Данные показатели ингибирования роста микроорганизмов превысили таковые для исходных сульфаниламидов на 34-53% для *S. Aureus* 209P и 31-46% для *E. Coli* K-12.

6.4 Оценка антибактериальной активности гидразонов имидазопиримидинонов *in vitro*

Для сравнения антибактериальной активности модифицированных продуктов **85-87** с ранее изученными гидразонами **84** был проведен скрининг их бактерицидных свойств посредством измерения зон ингибирования роста различных бактерий на агаре. Активность проверяли в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 209P, *M. Luteus* B-109, *Bacillus subtilis* 26D, *Bacillus cereus* 8035 и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* K-12, *Pseudomonas fluorescens* T283.

На данном этапе полностью получены данные только для имидазопиримидинонов **86**. Из исследования было определено, что 3-нитро-**86b** и 4-хлор- **86c** диазо имидазопиримидинонов проявляли ингибирующий эффект на рост грамположительных бактерий *S. Aureus* 209P и *M. Luteus* B-109 при наименьшей концентрации 125 мкг/мл.

В тоже время как для бактерий рода *Bacillus* ингибирующий и бактерицидный эффекты этих соединений усиливались от 3-нитро- **86b** к 4-хлор-**86c** замещённых арилгидразонов, что вероятнее всего обусловлено наличием хлора в последнем. Максимальное воздействие соединения **86c** на рост и жизнедеятельность бацилл выражалось в значениях MIC 31.3 мкг/мл и MBC 125 мкг/мл (*B. Subtilis* 26D), а также MIC 62.5 мкг/мл и MBC 500 мкг/мл (*B. Cereus* 8035).На основании полученных результатов следует отметить, что угнетение роста грамположительных бактерий *S. Aureus* 209Р при использовании 4-нитро-**86a** и 4-бромдиазо **86d** имидазопиримидинонов может быть соизмеримо с воздействием на данный штамм антибиотиков канамицина и тетрациклина в действующих концентрациях 30 мкг/мл. Аналогичный вывод можно сделать также в отношении соединения **86c** и его губительного влияния на бактерии *B. Subtilis* 26D, *P. Fluorescens* T283 и *E. Coli* K-12.



S. aureus 209P

20.4±3.1 мм



S. aureus 209Р 22.3±2.8 мм



B. subtilis 26D 26.5±2.4 мм

Рисунок 6.4.1 – Бактерицидная активность гидразонов имидазопиримидинонов **86а,с,d**

Несмотря на то, что получены данные только для одного вида представителей арилгиразонов имидазодиазациклоалканонов уже можно сделать вывод, что проведённая модификация позволяет эффективнее воздействовать как на грамотрицательные, так и на грамположительные штаммы бактерий. Введение конденсированного алифатического цикла повышает конформационную подвижность молекулы, а также повышает липофильность, что позволяет повысить эффективность подавления роста бактерий.

ГЛАВА 7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

7.1. Материалы и методы

Реакции проводили как в классических условиях (нагрев в среде растворителей при атмосферном давлении), так и с использованием реактора герметичных сосудов (РГС) Monowave 50 (Anton Paar, Австрия). Контроль за ходом реакций, идентификация И определение индивидуальности соединений осуществлялись синтезированных методами тонкослойной хроматографии (TCX), газожидкостной хроматографии (ГЖХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), элементного анализа, УФ, ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии с лазерной десорбцией и ионизацией (ЛДИ-МС). ТСХ проводили на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – гексан : этилацетат : хлороформ (2:2:1); проявляли в УФ свете излучение (длины волн 254 или 365 нм). ГЖХ проводили на газовом хроматографе Shimadzu GC-2010, снабжённом колонкой equity-1 (Supelco, США) в изотермических условиях (температура колонки 210 °C, температура испарителя 250 °C, температура ПИД 270 °C), коэффициент сброса 1:20. ВЭЖХ проводили на хроматографе Dionex Ultimate 3000 («Thermo Scientific», США) с использованием колонки Nucleodur HTec C18, средний диаметр частиц 5 мкм с порами 100 Å, геометрия 150×3.0 мм («Macherey Nagel», Германия) в условиях изократического или градиентного элюирования (Растворитель А – ацетонитрил квалификации HPLC grade («Panreac», Испания), растворитель В – 0,1% раствор фосфорной или трифторуксксной кислоты (рН 2.5)); скорость протока 0.25 или 0.50 мл/мин. Детектирование осуществляли с помощью диодно-матричного детектора в УФ и видимом диапазонах. Элементный анализ проводился на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры в УФ и видимом диапазоне регистрируют на спектрометре Specord 40 (Analytik Jena, Германия). ИК спектры регистрировали на ИК фурье-спектрометрах «ФСМ-1201» (Инфраспек, Россия) и Nicolet 6700 (Thermo Scientific, США), спектральный диапазон 4000–400 см⁻¹, оптическое разрешение 2 см⁻¹ или 4 см⁻ ¹ в таблетках KBr или использованием приставки многократного нарушенного внутреннего полного отражения (НПВО) на кристалле ZnSe, 45°. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С, а также гетероядерной корреляции ¹H- 13 С HSQC и HMBC регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США), при 20-25 °С. Рабочая частота для ядер ${}^{1}\text{H} - 400 \text{ M}\Gamma\mu$, для ядер ${}^{13}\text{C} - 100 \text{ M}\Gamma\mu$. Внутренний стандарт – тетраметилсилан (ТМС), либо 3-(триметилсилил)пропан-1сульфонат натрия (DSS). Растворители – CDCl₃, ДМСО- d_6 , D₂O, ацетон- d_6 .

Расчеты DFT проводились с использованием программы Gaussian 09 (Frisch et al., 2010) на высокопроизводительном вычислительном кластере Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского. Координаты из данных PCA использовались в качестве начальных, а полная оптимизация геометрии мономеров и димеров была проведена с использованием функционалов B3LYP (Becke, 1988; Lee et al., 1988), CAM-B3LYP (Yanai et al., 2004), M06-2X (Zhao & Truhlar, 2008), MPWB95 (Zhao & Truhlar, 2004), WB97XD (Remya & Suresh, 2013), B97-D3 (Grimme, 2006) и базисным набором 6-311++G(3*df*, 3*pd*). Характер найденных стационарных точек подтвержден анализом гессиана (по отсутствию мнимых частот колебаний). Квантово-химические расчёты проводились в программе «Природа-06» методом функционала плотности (DFT) с использованием функционала PBE в скалярно-релятивистском приближении с базисом L1 (был использован четырёхкомпонентный скалярно-релятивистский гамильтониан). Полная оптимизация геометрии молекул проводилась при точности численного интегрирования 10⁻⁸ до величины градиента 10⁻⁵ хартри/бор. Природа найденных минимумов на ППЭ подтверджалась анализом матрицы силовых постоянных Гесса на предмет мнимых колебательных частот. Расчёты возбуждённых электронных состояний проводились методом TDDFT.

Определение антибактериальной активности препаратов методом диффузии в агар. Исследуеммые штаммы культивировали при 37 °C в питательной среде LB (10 г/л триптона, 5 г/л дрожжевого экстракта, 5 г/л NaCl и 20 г/л агара в случае плотной питательной среды), а также в агаре Мюллера-Хинтона. Для обнаружения зон ингибирования роста бактерий применяли метод диффузии препаратов в агар. Ночную бактериальную культуру (2 мл), содержащую примерно 1 × 10⁸ КОЕ/мл, добавляли в предварительно разогретый агар Мюллера-Хинтона (25 мл) и вносили в стерильные чашки Петри. После застывания среды с помощью стерильного металлического сверла делали лунки диаметром 5 мм. В соответствующие лунки добавляли раствор испытуемого соединения в ДМСО в концентрации 500 мкг/мл. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО, а в качестве растворы антибиотиков: положительного контроля стандартные ампициллина (10 мкг/мл), тетрациклина (30 мкг/мл), стрептомицина (25 мкг/мл) и канамицина (30 мкг/мл). После внесения в лунки исследуемых препаратов бактериальные культуры инкубировали при 37 °C в течение 24 часов. Данный эксперимент проводили не менее чем в трех повторностях. Антибактериальную активность образцов определяли путем измерения диаметра зон (мм), демонстрирующих ингибирование роста тест-культур.

7.2. Методики синтеза и характеристики полученных веществ

7.2.1. 4-Арил-4-оксобутановые кислоты 1

4-Арил-4-оксобутановые кислоты получали исходя из бензола, толуола, анизола, хлорбензола и бромбензола в соответствии с классическими методиками ацилирования по Фриделю-Крафтсу в присутствии безводного хлорида алюминия. β-Бензоилпропионовую, и 4-(4-хлорфенил)-4-оксобутановую кислоты испльзовали также коммерчески доступные (Sigma Aldrich). Гиппуровую кислоту использовали коммерчески доступную (Sigma Aldrich).

7.2.2. Алкандиаминия ди{4-оксо-4-арилбутаноат}ы и гиппураты 3-8

Подходящие количества соответствующей 4-арил-4-оксобутановой кислоты (**1а-е**) и алифатического терминального диамина (1,2-диаминоэтан **2а**, 1,3-диаминопропан **2b**, 1,4-диаминобутан **2с**, 1,5-диаминопентан **2d**, 1,6диаминогексан **2e**, 1,7-диаминогептан **2f**) в мольном соотношении 1 : 1.2 (избыток диамина), 2 мл абсолютного бензола помещают в борсиликатную виалу с тефлоновой септой и силиконовой крышкой, выдерживают в РГС при 50 °C 5 мин. Образующийся осадок отделяют, промывают сухим бензолом, сушат на воздухе и *in vacuo*.

Этан-1,2-диаминия ди{4-оксо-4-фенилбутаноат} (**3***a*). Выход: 85%, белый порошок, т. пл. 164–165 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3430 (NH), 2854, 2793, 2693, 2626, 2572 (NH₃⁺), 1725 (C=O), 1604, 1408 (COO⁻); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.61 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 2.95 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.10 (т, *J* = 5.6 Гц, 2H, CH₂), 3.38–3.26 (м, 2H, CH₂), 7.55–7.99 (м, 5H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 34.3, 37.8, 39.8, 40.1, 130.8, 131.5, 136.4, 139.2, 185.2, 194.5. Вычислено для C₂₂H₂₈O₆N₂, %: C 63.45; H 6.78; N 6.73; Найдено, %: C 63.74; H 6.55; N 6.48.

Этан-1,2-диаминия ди{4-оксо-4-(n-толил)бутаноат} (3b). Выход: 75%, белый порошок, т. пл. 167–168 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3433 (NH), 2856,

2792, 2694, 2625, 2572 (NH₃⁺), 1723 (C=O), 1608, 1410 (COO⁻). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.41 (s, 3H, Ar), 2.54 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.90 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.08 (т, *J* = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 3.35–3.25 (м, 2H, CH₂), 7.38–7.91 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 23.4, 34.4, 37.6, 41.4, 42.0, 131.0, 132.9, 136.1, 148.1, 185.2, 194.5. Вычислено для C₂₄H₃₂O₆N₂, %: C 64.86; H 7.21; N 6.31; Найдено, %: C 61.69; H 7.18; N 6.02.

Этан-1,2-диаминия du{4-оксо-4-(4-метоксифенил)бутаноат} (3c)

Выход: 76%, белый порошок, т. пл. 168–169 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3432 (NH), 2856, 2793, 2695, 2625, 2570 (NH₃⁺), 1725 (C=O), 1609, 1412 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 2.39 (с, 3H, Ar), 2.52 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.90 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.06 (т, *J* = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 3.34–3.22 (м, 2H, CH₂), 3.88 (с, 3H, -O-CH₃), 7.36–7.90 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 23.5, 33.4, 36.6, 41.4, 42.5, 130.1, 132.9, 134.1, 148.1, 185.2, 193.5. Вычислено для C₂₄H₃₂O₈N₂, %: C 64.85; H 7.26; N 6.30; найдено: %: C 63.69; H 7.20; N 6.16.

Этан-1,2-диаминия ди{4-оксо-4-(4-хлорфенил)бутаноат} (3d)

Выход: 79%, белый порошок, т. пл. 165–167 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3431 (NH), 2855, 2789, 2698, 2622, 2571 (NH₃⁺), 1725 (C=O), 1610, 1412 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 2.51 (с, 3H, Ar), 2.62 (т, J = 6.1 Гц, 2H, CH₂), 2.94 (т, J = 5.5 Гц 2H, CH,), 3.08 (т, J = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 3.31–3.22 (м, 2H, CH₂), 7.44–7.91 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 22.6, 32.4, 37.6, 40.6, 43.0, 128.0, 133.2, 135.3, 147.9, 184.2, 193.5. Вычислено для C₂₂H₂₆O₆N₂Cl₂, %: C 54.54; H 5.40; N 5.77; найдено: %: C 56.34; H 5.67; N 5.56.

Этан-1,2-диаминия ди{4-оксо-4-(4-бромфенил)бутаноат} (3е).

Выход: 83%, белый порошок, т. пл. 157–158 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH), 2857, 2790, 2699, 2632, 2568 (NH₃⁺), 1729 (С=О), 1605, 1416 (СОО⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.34 (с, 3H, Ar), 2.50 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.88 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.06 (т, *J* = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 3.32–3.22 (м, 2H, CH₂), 7.45–7.97 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 22.7, 32.5, 35.6, 41.4,

44.03, 130.9, 133.2, 135.9, 149.0, 184.5, 193.4. Вычислено для C₂₂H₂₆O₆N₂Br₂, %: C 46.01; H 4.56; N 4.88; найдено: %: C 47.12; H 5.18; N 4.02.

Пропан-1,3-диаминия ди{4-оксо-4-фенилбутаноат} (4а)

Выход: 85%, белый порошок, т. пл. 170–171 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3433 (NH), 2854, 2792, 2694, 2624, 2571 (NH₃⁺), 1724 (C=O), 1598, 1403 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.80–1.95 (м, 2H, CH₂), 2.55 (т, J = 6.7 Гц, 2H, CH₂), 3.01 (т, J = 8.3 Гц, 2H, CH₂), 3.13 (т, J = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 3.30 (т, J = 6.7 Гц, 2H, CH₂), 7.55–7.99 (м, 5H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 29.8, 30.5, 39.6, 39.8, 40.2, 130.8, 131.5, 136.5, 139.1, 184.3, 207.1. Вычислено для C₂₃H₃₀O₆N₂, %: C 64.19; H 6.98; N 6.51; найдено: %: C 63.95; H 6.79; N 6.33.

Пропан-1,3-диаминия ди{4-оксо-4-(п-толил)бутаноат} (4b)

Выход: 70%, белый порошок, т. пл. 172–173 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3432 (NH), 2853, 2793, 2695, 2626, 2573 (NH₃⁺), 1722 (C=O), 1603, 1410 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.28 (с, 3H, Ar), 2.82–2.89 (м, 4H, CH₂), 3.30–3.50 (м, 2H, CH₂), 3.59–3.74 (м, 2H, CH₂), 7.41–7.89 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 21.9, 34.3, 35.9, 39.9, 62.0, 130.4, 130.9, 136.74, 139.0, 177.9, 197.9. Вычислено для C₂₅H₃₄O₆N₂, %: C 65.50; H 7.40; N 6.11; найдено: %: C 65.21; H 7.11; N 6.31.

Пропан-1,3-диаминия ди{4-оксо-4-(4-метоксифенил)бутаноат} (4c)

Выход: 82%, белый порошок, т. пл. 178–180 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3433 (NH), 2852, 2794, 2692, 2621, 2570 (NH₃⁺), 1720 (C=O), 1599, 1402 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.75–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.52 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H, CH₂,), 3.02 (т, 2H, CH₂, *J* = 8.3 Гц), 3.13 (т, 2H, CH₂, *J* = 6.3 Гц), 3.30 (т, 2H, CH₂, *J* = 6.7 Гц), 3.86 (с, 3H, -O-CH₃), 7.55–7.99 (м, 5H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 29.77, 30.54, 39.64, 39.76, 40.23, 130.79, 131.47, 136.50, 139.06, 184.29 (C=O), 207.07 (C=O). Вычислено для C₂₃H₃₀O₈N₂, %: C 64.19; H 6.98; N 6.51; найдено: %: C 63.95; H 6.79; N 6.33.
Пропан-1,3-диаминия ди{4-оксо-4-(4-хлорфенил)бутаноат} (**4***d*)

Выход: 70%, белый порошок, т. пл. 177–178 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3432 (NH), 2854, 2792, 2697, 2623, 2571 (NH₃⁺), 1732 (C=O), 1603, 1410 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.28 (с, 3H, Ar), 2.82–2.89 (м, 4H, CH₂), 3.30–3.50 (м, 2H, CH₂), 3.59–3.74 (м, 2H, CH₂), 7.43–7.90 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 21.85, 34.25, 35.85, 39.89, 62.01, 130.35, 130.95, 136.74, 139.03, 177.93 (C=O), 197.89 (C=O). Вычислено для C₂₃H₂₈O₆N₂Cl₂, %: C 55.32; H 5.65; N 5.61; найдено: %: C 54.21; H 5.11; N 5.31.

Пропан-1,3-диаминия ди{4-оксо-4-(4-бромфенил)бутаноат} (4e)

Выход: 77%, белый порошок, т. пл. 157–158 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3436 (NH), 2856, 2792, 2695, 2634, 2571 (NH₃⁺), 1732 (C=O), 1608, 1412 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 2.24 (с, 3H, Ar), 2.81–2.84 (м, 4H, CH₂), 3.36–3.44 (м, 2H, CH₂), 3.64–3.73 (м, 2H, CH₂), 7.45–7.97 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 22.4, 33.4, 34.9, 38.9, 61.9, 129.5, 131.3, 135.8, 140.1, 177.2, 196.9. Вычислено для C₂₃H₂₈O₆N₂Br₂, %: C 46.96; H 4.80; N 4.76; найдено: %: C 46.21; H 4.11; N 4.31.

Бутан-1,4-диаминия ди{4-оксо-4-фенилбутаноат} (5а)

Выход: 85%, белый порошок, т. пл. 164–165 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3430 (NH), 2854, 2793, 2693, 2626, 2572 (NH₃⁺), 1725 (C=O), 1604, 1408 (COO⁻); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 2.61 (т, J = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 2.95 (т, J = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.10 (т, J = 5.6 Гц, 2H, CH₂), 3.38–3.26 (м, 2H, CH₂), 7.55–7.99 (м, 5H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 34.3, 37.8, 39.8, 40.1, 130.8, 131.5, 136.4, 139.2, 185.2, 194.5. Вычислено для C₂₂H₂₈O₆N₂, %: C 63.45; H 6.78; N 6.73; найдено: %: C 63.74; H 6.55; N 6.48.

Бутан-1,4-диаминия ди{4-оксо-4-(п-толил)бутаноат} (5b)

Выход: 75%, белый порошок, т. пл. 167–168 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3433 (NH), 2856, 2792, 2694, 2625, 2572 (NH₃⁺), 1723 (С=О), 1608, 1410 (СОО⁻). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: (с, 3H, Ar), 2.54 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.90 (т, *J*

= 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.08 (т, *J* = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 3.35–3.25 (м, 2H, CH₂), 7.38– 7.91 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 23.4, 34.4, 37.6, 41.4, 42.0, 131.0, 132.9, 136.1, 148.1, 185.2, 194.5. Вычислено для C₂₄H₃₂O₆N₂, %: C 64.86; H 7.21; N 6.31; найдено: %: C 61.69; H 7.18; N 6.02.

Бутан-1,4-диаминия ди{4-оксо-4-(4-метоксифенил)бутаноат} (5c)

Выход: 74%, белый порошок, т. пл. 170–172 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3432 (NH), 2857, 2794, 2689, 2629, 2571 (NH₃⁺), 1725 (C=O), 1610, 1415 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, Ar), 2.53 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.92 (т, *J* = 5.8 Гц, 2H, CH₂), 3.08 (т, 2H, CH₂, *J* = 5.5 Гц,), 3.32–3.24 (м, 2H, CH₂), 3.85 (с, 3H, -O-CH₃), 7.58–7.92 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 24.4, 34.9, 38.0, 42., 42.0, 131.0, 131.9, 135.6, 149.1, 184.2, 193.4. Вычислено для C₂₆H₃₆O₈N₂, %: C 64.86; H 7.21; N 6.31; найдено: %: C 61.69; H 7.18; N 6.02.

Бутан-1,4-диаминия ди{4-оксо-4-(4-хлорфенил)бутаноат} (5d)

Выход: 70%, белый порошок, т. пл. 167–168 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3432 (NH), 2855, 2792, 2693, 2625, 2572 (NH₃⁺), 1728 (C=O), 1602, 1408 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 2.45 (с, 3H, Ar), 2.52 (т, J = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.93 (т, J = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.12 (т, J = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 3.35–3.25 (м, 2H, CH₂), 7.43–7.94 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 24.2, 33.4, 38.2, 40.4, 42.4, 130.4, 133.0, 137.1, 146.9, 183.2, 192.4. Вычислено для C₂₃H₂₈O₆N₂Cl₂, %: C 55.32; H 5.65; N 5.61; найдено: %: C 56.69; H 5.18; N 5.02.

Бутан-1,4-диаминия ди{4-оксо-4-(4-бромфенил)бутаноат} (5e)

Выход: 84%, белый порошок, т. пл. 162–164 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3433 (NH), 2856, 2792, 2694, 2625, 2572 (NH₃⁺), 1723 (C=O), 1608, 1410 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, Ar), 2.54 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.90 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H, CH₂), 3.02 (т, *J* = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 3.33–3.23 (м, 2H, CH₂), 7.45–7.96 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 24.3, 33.3, 36.6, 42.3, 43.0, 133.0, 134.2, 137.1, 148.1, 185.2, 194.4. Вычислено для C₂₄H₃₀O₆N₂Br₂, %: C 47.86; H 5.02; N 4.65; найдено: %: C 46.69; H 5.18; N 5.02.

Пентан-1,5-диаминия ди{4-оксо-4-фенилбутаноат} (6а)

Выход: 80%, белый порошок, т. пл. 170–171 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3437 (NH), 2847, 2789, 2689, 2622, 2575 (NH₃⁺), 1722 (C=O), 1591, 1403 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.80–1.95 (м, 2H, CH₂), 2.55 (т, J = 6.7 Гц, 2H, CH₂), 3.01 (т, J = 8.3 Гц, 2H, CH₂), 3.18 (т, J = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 3.30 (т, 2H, CH₂, J = 6.7 Гц), 7.55–7.99 (м, 5H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 29.8, 30.5, 39.6, 39.8, 40.2, 130.8, 131.5, 136.5, 139.1, 184.3, 207.1. Вычислено для C₂₅H₃₄O₆N₂, %: C 65.48; H 7.47; N 6.11; найдено: %: C 64.95; H 7.79; N 6.33.

Пентан-1,5-диаминия ди{4-оксо-4-(п-толил)бутаноат} (6b)

Выход: 75%, белый порошок, т. пл. 172–173 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3435 (NH), 2855, 2787, 2693, 2634, 2574 (NH₃⁺), 1728 (C=O), 1606, 1411 (COO⁻). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.34 (с, 3H, Ar), 2.81–2.91 (м, 4H, CH₂), 3.32–3.53 (м, 2H, CH₂), 3.62–3.73 (м, 2H, CH₂), 7.46–7.82 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 22.8, 33.3, 34.9, 37.8, 62.2, 131.5, 132.5, 135.4, 138.3, 178.3, 196.9. Вычислено для C₂₇H₃₈O₆N₂, %: C 66.64; H 7.87; N 5.76; найдено: %: C 65.21; H 7.14; N 6.11.

Пентан-1,5-диаминия ди{4-оксо-4-(4-метоксифенил)бутаноат} (6c)

Выход: 85%, белый порошок, т. пл. 175–177 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3435 (NH), 2854, 2791, 2696, 2620, 2572 (NH₃⁺), 1723 (C=O), 1594, 1403 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.79–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.53 (т, J = 6.7 Гц, 2H, CH₂), 3.08 (т, J = 8.3 Гц, 2H, CH₂), 3.11 (т, J = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 3.28 (т, J = 6.7 Гц, 2H, CH₂), 3.87 (с, 3H, -O-CH₃), 7.55–7.99 (м, 5H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 29.7, 30.5, 39.6, 39.7, 40.2, 130.8, 131.5, 136.5, 139.1, 184.3, 207.1. Вычислено для C₂₇H₃₈O₈N₂, %: C 62.53; H 7.39; N 5.40; найдено: %: C 63.95; H 6.54; N 5.02.

Пентан-1,5-диаминия ди{4-оксо-4-(4-хлорфенил)бутаноат} (6d)

Выход: 75%, белый порошок, т. пл. 172–173 °C; ИК (КВг), ν, см⁻¹: 3432 (NH), 2853, 2790, 2694, 2629, 2576 (NH₃⁺), 1720 (C=O), 1603, 1410 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.28 (с, 3H, Ar), 2.84–2.89 (м, 4H, CH₂), 3.35–3.50 (м, 2H, CH₂), 3.58–3.73 (м, 2H, CH₂), 7.44–7.91 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц,

D₂O), δ, м.д.: 21.8, 34.3, 35.9, 39.9, 62.0, 130.4, 130.9, 136.7, 139.0, 177.9, 197.9. Вычислено для C₂₅H₃₂O₆N₂Cl₂, %: C 56.93; H 6.12; N 5.31; найдено: %: C 55.21; H 7.11; N 6.31.

Пентан-1,5-диаминия ди{4-оксо-4-(4-бромфенил)бутаноат} (6е)

Выход: 84%, белый порошок, т. пл. 168–170 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3439 (NH), 2859, 2796, 2692, 2621, 2577 (NH₃⁺), 1729 (C=O), 1609, 1416 (COO⁻). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 2.24 (с, 3H, Ar), 2.84–2.95 (м, 4H, CH₂), 3.30–3.50 (м, 2H, CH₂), 3.59–3.78 (м, 2H, CH₂), 7.45–7.97 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 20.9, 33.3, 34.9, 38.9, 62.0, 130.0, 131.2, 135.9, 137.0, 178.3, 196.9. Вычислено для C₂₅H₃₂O₆N₂Br₂, %: C 48.72; H 5.23; N 4.55; найдено: %: C 47.56; H 5.11; N 5.01.

Гексан-1,6-диаминия ди{4-оксо-4-фенилбутаноат} (7а)

Выход: 76%, белый порошок, т. пл. 187–188 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3435 (NH), 2853, 2795, 2694, 2625, 2571 (NH₃⁺), 1728 (С=О), 1609 (СОО-). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 1.19–1.26 (м, 4H, CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.89–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.12 (с, 3H, Ar), 2.59–2.78 (м, 8H, CH₂), 3.15–3.25 (м, 4H, CH₂), 7.34–7.88 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 21.1, 27.9, 31.6, 32.6, 38.5, 40.7, 41.3, 127.9, 129.3, 136.4, 144.1, 177.4, 177.6, 198.0. Вычислено для C₂₆H₃₆O₆N₂, %: С 66.08; Н 7.68; N 5.93; найдено: %: С 67.53; Н 7.98; N 5.43.

Гексан-1,6-диаминия ди{4-оксо-4-(n-толил)бутаноат} (7b)

Выход: 79%, белый порошок, т. пл. 188–189 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3435 (NH), 2853, 2795, 2694, 2625, 2571 (NH₃⁺), 1728 (C=O), 1609 (COO-). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 1.19–1.26 (м, 4H, CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.89–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.12 (с, 3H, Ar), 2.59–2.78 (м, 8H, CH₂), 3.15–3.25 (м, 4H, CH₂), 7.34–7.88 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 21.1, 27.9, 31.6, 32.6, 38.5, 40.7, 41.3, 127.9, 129.3, 136.4, 144.1, 177.4, 177.6, 198.0. Вычислено для C₂₈H₄₀O₆N₂, %: C 67.20; H 8.00; N 5.60; найдено: %: C 67.53; H 7.98; N 5.43.

Гексан-1,6-диаминия ди{4-оксо-4-(4-метоксифенил)бутаноат} (7c)

Выход: 70%, белый порошок, т. пл. 192–194 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3438 (NH), 2850, 2795, 2699, 2626, 2571 (NH₃⁺), 1726 (C=O), 1608 (COO-). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 1.20–1.26 (м, 4H, CH₂), 1.48–1.55 (м, 2H, CH₂), 1.90– 1.93 (м, 2H, CH₂), 2.11 (с, 3H, Ar), 2.55–2.72 (м, 8H, CH₂), 3.18–3.24 (м, 4H, CH₂), 3.89 (с, 3H, -O-CH₃), 7.36–7.82 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 22.1, 26.8, 32.6, 31.6, 37.4, 40.6, 42.3, 126.9, 128.5, 135.4, 144.9, 174.6, 177.8, 198.0. Вычислено для C₂₈H₄₀O₈N₂, %: C 63.14; H 7.57; N 5.26; найдено: %: C 63.53; H 7.98; N 5.43.

Гексан-1,6-диаминия ди{4-оксо-4-(4-хлорфенил)бутаноат} (7d)

Выход: 72%, белый порошок, т. пл. 185–188 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3430 (NH), 2853, 2799, 2692, 2632, 2578 (NH₃⁺), 1734 (C=O), 1615 (COO-). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.13–1.22 (м, 4H, CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.89–1.90 (м, 2H, CH₂), 2.12 (с, 3H, Ar), 2.64–2.78 (м, 8H, CH₂), 3.14–3.24 (м, 4H, CH₂), 7.34–7.78 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 22.3, 27.5, 31.3, 32.9, 38.5, 40.5, 41.3, 127.8, 129.5, 136.3, 144.0, 177.6, 177.5, 198.4. Вычислено для C₂₆H₃₄O₆N₂Cl₂, %: C 57.67; H 6.33; N 5.17; найдено: %: C 56.53; H 6.98; N 5.43.

Гексан-1,6-диаминия ди{4-оксо-4-(4-бромфенил)бутаноат} (7е)

Выход: 88%, белый порошок, т. пл. 177–178 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3428 (NH), 2850, 2799, 2689, 2622, 2570 (NH₃⁺), 1726 (C=O), 1602 (COO-). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.18–1.22 (м, 4H, CH₂), 1.42–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.89–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.10 (с, 3H, Ar), 2.59–2.68 (м, 8H, CH₂), 3.14–3.25 (м, 4H, CH₂), 7.36–7.88 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 21.1, 27.5, 30.3, 33.9, 38.5, 40.5, 41.3, 127.9, 129.5, 136.3, 144.9, 177.6, 177.5, 198.0. Вычислено для $C_{26}H_{34}O_6N_2Br_2$, %: C 49.54; H 5.44; N 4.44; найдено: %: C 48.53; H 5.98; N 5.43.

Гептан-1,7-диаминия ди{4-оксо-4-фенилбутаноат} (8а)

Выход: 72%, белый порошок, т. пл. 177–178 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3426 (NH), 2852, 2792, 2689, 2629, 2568 (NH₃⁺), 1722 (С=О), 1609 (СОО-). ¹Н ЯМР

(400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 1.19–1.26 (м, 4H, CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.89– 1.92 (м, 2H, CH₂), 2.18 (с, 3H, Ar), 2.62–2.78 (м, 8H, CH₂), 3.15–3.25 (м, 4H, CH₂), 7.47–7.82 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 20.3, 28.5, 31.3, 33.5, 37.4, 40.5, 43.3, 126.9, 129.5, 135.4, 143.1, 176.6, 176.5, 197.0. Вычислено для C₂₇H₃₈O₆N₂, %: C 66.64; H 7.87; N 5.76; найдено: %: C 67.34; H 7.34; N 5.42.

Гептан-1,7-диаминия ди{4-оксо-4-(п-толил)бутаноат} (8b)

Выход: 76%, белый порошок, т. пл. 178–180 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH), 2852, 2791, 2692, 2624, 2572 (NH₃⁺), 1729 (C=O), 1603 (COO-). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.18–1.23 (м, 4H, CH₂), 1.44–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.81–1.95 (м, 2H, CH₂), 2.15 (с, 3H, Ar), 2.62–2.74 (м, 8H, CH₂), 3.14–3.24 (м, 4H, CH₂), 7.34–7.88 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 22.3, 26.8, 32.6, 31.5, 37.4, 41.5, 40.3, 126.8, 123.2, 135.4, 143.0, 176.3, 176.5, 197.0. Вычислено для C₂₉H₄₂O₆N₂, %: C 67.68; H 8.23; N 5.44; найдено: %: C 67.53; H 7.34; N 5.21.

Гептан-1,7-диаминия ди{4-оксо-4-(4-метоксифенил)бутаноат} (8c)

Выход: 70%, белый порошок, т. пл. 186–188 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3435 (NH), 2853, 2795, 2694, 2625, 2571 (NH₃⁺), 1728 (C=O), 1609 (COO-). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 1.19–1.25 (м, 4H, CH₂), 1.42–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.89– 1.92 (м, 2H, CH₂), 2.10 (с, 3H, Ar), 2.62–2.78 (м, 8H, CH₂), 3.15–3.22 (м, 4H, CH₂), 3.88 (с, 3H, -O-CH₃), 7.34–7.89 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 20.3, 27.5, 31.3, 32.9, 38.5, 40.5, 41.3, 127.8, 129.2, 136.4, 144.0, 177.3, 177.5, 198.0. Вычислено для C₂₉H₄₂O₈N₂, %: C 63.72; H 7.74; N 5.12; найдено: %: C 64.53; H 7.98; N 5.49.

Гептан-1,7-диаминия ди{4-оксо-4-(4-хлорфенил)бутаноат} (8d)

Выход: 76%, белый порошок, т. пл. 187–188 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3439 (NH), 2855, 2794, 2692, 2622, 2575 (NH₃⁺), 1728 (C=O), 1602 (COO-). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ, м.д.: 1.21–1.26 (м, 4H, CH₂), 1.44–1.57 (м, 2H, CH₂), 1.87–1.96 (м, 2H, CH₂), 2.16 (с, 3H, Ar), 2.62–2.76 (м, 8H, CH₂), 3.14–3.22 (м, 4H, CH₂), 7.34–7.88 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 20.4, 26.5, 33.3,

33.9, 37.5, 41.2, 43.3, 128.9, 132.5, 135.3, 145.1, 177.6, 178.8, 198.0. Вычислено для C₂₇H₃₆O₆N₂Cl₂, %: C 58.38; H 6.53; N 5.04; найдено: %: C 57.53; H 7.08; N 5.23.

Гептан-1,7-диаминия ди{4-оксо-4-фенилбутаноат} (8е).

Выход: 75%, белый порошок, т. пл. 188–190 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH), 2852, 2788, 2692, 2634, 2572 (NH₃⁺), 1724 (C=O), 1602 (COO-). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.16–1.22 (м, 4H, CH₂), 1.45–1.55 (м, 2H, CH₂), 1.86–1.93 (м, 2H, CH₂), 2.17 (с, 3H, Ar), 2.56–2.76 (м, 8H, CH₂), 3.12–3.23 (м, 4H, CH₂), 7.32–7.86 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 20.2, 26.8, 32.6, 31.5, 39.5, 41.5, 42.3, 125.8, 130.5, 135.2, 143.1, 176.3, 175.5, 197.0. Вычислено для C₂₇H₃₈O₆N₂, %: C 66.64; H 7.87; N 5.76; найдено: %: C 66.23; H 7.92; N 5.23.

Алкан-1,п-диаминия бензоилглицинаты **3-8**f

В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную холодильником и насадкой Дина-Старка, помещают 2 г гиппуровой кислоты (0.011 моль) **1f** и эквимолярное количество диамина **2a-f**. Реакцию проводят в бензоле с азеотропным удалением выделившейся воды в течение примерно 5-10 мин. до образования в реакционной смеси бесцветного твердого вещества. По окончании реакции бесцветные кристаллы отделяют, промывают бензолом или *н*-гексаном и сушат на воздухе.

Этан-1,2-диаминия бензоилглицинат (**3***f*). Выход: 99%, белый порошок, т. пл. 167-169 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1630, 2928, 3302. ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3.39 (с, 2H, -CH₂-), 3.94 (с, 2H, -CH₂-_(hipp.)), 7.50-7.80 (м, 5H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O): δ 39.3, 46.5, 129.8, 131.4, 134.9, 135.9, 172.9, 179.5. Вычислено для C₂₀H₂₆N₄O₆, %: C 57.41; H 6.26; N 13.39; найдено, %: C 57.76; H 6.38; N 13.42%.

Пропан-1,3-диаминия бензоилглицинат (**4f**). Выход 99%, белый порошок, т. пл. 149-151 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1629, 2926, 3300. ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 2.06 (п, *J* = 7.7 Гц, 2H, -CH₂-), 3.07-3.11 (т, *J* = 7.8 Гц, 4H, -CH₂-),

3.93 (с, 4H, -CH₂-_(hipp.)), 7.51-7.81 (м, 10H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O): δ 27.6, 39.3, 46.5, 129.8, 131.5, 134.9, 136.0, 173.2, 179.5. Вычислено для C₂₁H₂₈N₄O₆: C 58.32; H 6.53; N 12.96; найдено, %: C 58.45; H 6.72; N 13.02.

Бутан-1,4-диаминия бензоилглицинат (5f). Выход: 99%, белый порошок, т. пл. 197-199 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1627, 2927, 3300. ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1.72 (с, 2H, -CH₂-), 3.01 (с, 2H, -CH₂-), 3.93 (с, 2H, -CH₂-_(hipp.)), 7.50-7.81 (м, 5H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O): δ 26.7, 41.5, 46.5, 129.8, 131.5, 134.9, 135.9, 173.1, 179.5. Вычислено для C₂₂H₃₀N₄O₆, %: C 59.18; H 6.77; N 12.55; найдено, %: C 59.24; H 6.98; N 12.42.

Пентан-1,5-диаминия бензоилглицинат (**6f**). Выход: 99%, белый порошок, т. пл. 142-144 °C; ИК (КВг), ν, см⁻¹: 1631, 2928, 3300. ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1.41-1.49 (п, 2H, -CH₂-), 1.67-1.75 (п, 4H, -CH₂-), 2.99-3.03 (т, 4H, -CH₂-), 4.00 (с, 4H, -CH₂-_(hipp.)), 7.54-7.84 (м, 10H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, D₂O): δ 27.5, 29.3, 42.2, 46.5, 130.2, 131.8, 135.3, 136.3, 173.6, 179.4. Вычислено для C₂₃H₃₂N₄O₆, %: C 59.99; H 7.00; N 12.17; найдено, %: C 60.15; H 6.98; N 12.09.

Гексан-1,6-диаминия бензоилглицинат (7f). Выход: 99% белый порошок, т. пл. 172-178 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1629, 2927, 3303. ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1.39-1.43 (dq, J = 7.2, 3.8 Гц, 2H, -CH₂-), 1.63-1.71 (п, J = 7.1 Гц, 2H, -CH₂-), 2.97-3.01 (тд, J = 7.5, 1.5 Гц, 2H, -CH₂-), 3.98 (с, 2H, -CH₂-(hipp.)), 7.51-7.81 (м, 5H, Ar); ¹³С ЯМР 100 МГц, D₂O): δ 23.5, 27.8, 29.2, 42.1, 46.5, 130.2, 131.4, 135.3, 136.1, 173.3, 180.1. Вычислено для C₂₄H₃₄N₄O₆, %: C 60.74; H 7.22; N 11.81; найдено, %: C 60.71; H 7.22; N 11.68.

Гептан-1,7-диаминия бензоилглицинат (**8***f*). Выход: 99%, белый порошок, т. пл. 168-170 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1632, 2928, 3304. ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1.32-1.35 (м, 2H, -CH₂-), 1.58-1.63 (п, *J* = 7.1 Гц, 4H, -CH₂-), 2.92-2.95 (т, *J* = 7.5 Гц, 4H, -CH₂-), 3.93 (с, 4H, -CH₂-_(hipp.)), 7.50-7.81 (м, 10H, Ar); ¹³С ЯМР 100 МГц, D₂O): δ 28.1, 29.4, 30.4, 42.1, 46.5, 129.8, 131.4, 134.9, 135.9,

172.9, 179.4. Вычислено для C₂₅H₃₆N₄O₆, %: C 61.46; H 7.43; N 11.47; найдено, %: C 61.65; H 7.58; N 11.52.

7.2.3. Амиды 4-оксобутановых кислот

Подходящие количества соответствующей 4-арил-4-оксобутановой кислоты (**1а-е**) и алифатического терминального диамина (1,2-диаминоэтан **2а**, 1,3-диаминопропан **2b**, 1,4-диаминобутан **2с**, 1,5-диаминопентан 2d, 1,6диаминогексан **2е**, 1,7-диаминогептан **2f**, 1,3-фенилендиамина либо бензидина) в мольном соотношении 1 : 1.2 (избыток диамина), 2 мл абсолютного бензола помещают в борсиликатную виалу с тефлоновой септой и силиконовой крышкой, выдерживают в РГС при 80-100 °C 5 мин. Образующийся осадок отделяют, промывают сухим бензолом, сушат на воздухе и *in vacuo*.

N-(*3*-*Аминофенил*)-*4*-оксо-*4*-(*n*-*толил*)*бутанамид* (*32*). 0.50 г (2.9 ммоль) **15а** и 0.93 г (8.6 ммоль) 1,3-фенилендиамина нагревали в 25 мл этанола в течение 2.5 ч, затем оставляют стоять в течение 12 ч. Реакционную смесь переносят в стакан с водой (pH 7), выпадают кристаллы темно-коричневого цвета. Полученные кристаллы отфильтровывают и промывают толуолом. Выход 0.49 г (60%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 149–150 °C. ИК спектр, см⁻¹: 3340 (NH), 1518 («Амид-II»), 1320 (-C–N-). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.71 с (NH, амид.), 6.75-7.41 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, аром.), 6.48-7.30 м (4H, аром.), 3.95 с (2H, NH₂), 3.43 м (2H, -C³H₂-), 2.78 м (2H, -C²H₂-), 2.41 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 198.3 (С=О), 177.4 (СО-NH), 128.7-142.8 (4-MeC₆H₄), 106.7-147.2 (аром.), 35.1 (-C³H₂-), 30.0 (-C²H₂-), 21.3 (Me). Найдено, %: С 72.45; H 6.40; N 10.05. Вычислено для С₁₇H₁₈N₂O₂, %: С 72.32; H 6.43; N 9.92.

N-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-оксо-4-(n-толил)бутанамид (33). 2.9 ммоль 15b и 5.8 ммоль бензидина в 25 мл этанола нагревали в течение 6 часов. Затем реакционную смесь переносят в стакан с водой (pH 7), выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход: 0.60 г (58%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 115–117 °С. ИК спектр, см⁻¹: 3364 (NH), 1544 («Амид-II»), 1324 (-С–N-). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 7.70 с (NH, амид.), 6.70-7.38 д.д (4H, 4-МеС₆H₄, аром.), 6.48-7.30 м (8H, аром.), 5.52 с (2H, NH₂), 3.46 м (2H, -С³H²-), 2.73 м (2H, -С²H₂-), 2.40 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 198.0 (С=О), 174.0 (СО-NН), 116.0-144.4 (аром.), 36.3 (-С³H₂-), 31.1 (- С²H₂-), 21.3 (Ме). Найдено, %: С 72.45; Н 6.40; N 10.05. С₁₇H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 72.32; Н 6.43; N 9.92. Найдено, %: С 77.35; Н 6.26; N 8.15. Вычислено для С₂₃H₂₂N₂O₂, %: С 77.07; Н 6.19; N 7.82.

7.2.4. Пергидропирролодиазабициклоалканоны 16-19

Та-Фенилгексагидро-5H-пирроло[*1,2-а*]*имидазол-5-он* (*16а*). 1 г (5 ммоль) 4-фенил-4-оксобутановой кислоты и 0.562 мл (5 ммоль) 1,2-диаминоэтана помещали в круглодонную колбу, затем к смеси добавляли 30 мл сухого толуола и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 3–4 ч. После оставления на ночь выпавшие кристаллы или осадок промывают ацетоном и сушат на воздухе и в вакууме. При необходимости продукт можно перекристаллизовать из ацетона. Аналогично получают **16b-е**, **17-19а-е**. Выход: 61%, бежевый порошок, т. пл. 126–129 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3437 (NH), 1672 (С=О), 2985–2857 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 (с, 1H, NH), 1.52 (дд, 2H, С⁶Н₂), 1.90–2.02 (м, 2H, С²Н₂), 2.07–2.20 (м, 2H, С³H₂), 2.93 (ддд, *J* = 12.2, 6.8, 3.1 Гц, 2H, С⁵Н₂), 4.07 (ддт, *J* = 13.2, 4.9, 1.6 Гц, 2H, С⁷Н₂), 7.29–7.42 (м, 5H, Ph). Вычислено для С₁₂Н₁₄N₂O, %: С 71.26; Н 6.98; N 13.85. Найдено, %: С 71.96; Н 7.23; Н 13.53.

7а-(п-Толил)-гексагидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-5-он (**16b**). Выход: 63%, бежевый порошок, т.пл. 140–143 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3433 (NH), 1667 (С=О), 2986–2855 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.51 (дд, *J* = 25.0, 7.4 Гц, 2H, С⁶<u>Н</u>₂), 1.74 (с, 1H, NH), 1.92–2.12 (м, 2H, С²<u>Н</u>₂), 2.05–2.24 (м, 2H, С³<u>Н</u>₂), 2.35 (с, 3H, <u>Me</u>, *p*-Tol), 2.92 (ддд, *J* = 12.1, 6.8, 3.2 Гц, 2H, С⁵<u>Н</u>₂), 4.18 (ддт, *J* = 13.3, 5.2, 1.6 Гц, 2H, C⁷<u>H</u>₂), 7.23 (дд, *J* = 25.4, 8.3 Гц, 4H, *p*-Tol). Вычислено для C₁₃H₁₆N₂O, %: C 72.19; H 7.46; N 12.95. Найдено, %: C 72.56; H 7.59; N 12.43.

7*а*-(4-Метоксифенил)-гексагидро-5*H*-пирроло[1,2-а]имидазол-5-он (**16***c*). Выход: 66%, светло-желтые кристаллы, т.пл. 144–147 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3435 (NH), 1668 (C=O), 2975–2847 (C–H); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.52 (дд, J = 25.0, 7.4 Гц, 2H, C⁶<u>H</u>₂), 1.75 (с, 1H, NH), 1.93–2.15 (м, 2H, C²<u>H</u>₂), 2.15–2.34 (м, 2H, C³<u>H</u>₂), 3.88 (с, 3H, O<u>Me</u>), 2.95 (ддд, J = 12.1, 6.8, 3.2 Гц, 2H, C⁵<u>H</u>₂), 4.21 (ддт, J = 13.3, 5.2, 1.6 Гц, 2H, C⁷<u>H</u>₂), 7.31 (дд, J = 25.4, 8.3 Гц, 4H, OMeC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₃H₁₆N₂O₂, %: C 67.22; H 6.94; N 12.06. Найдено, %: C 67.02; H 6.46; N 12.55.

7*а*-(*4*-Хлорфенил)-гексагидро-5*H*-пирроло[1,2-а]имидазол-5-он (16*d*). Выход: 65%, светло-желтые кристаллы т.пл. 156–159 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3424 (NH), 1673 (С=О), 2966–2845 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.27 (дд, J = 25.0, 7.4 Гц, 2H, С⁶<u>H</u>₂), 1.64 (с, 1H, NH), 1.91–2.10 (м, 2H, С²<u>H</u>₂), 2.05–2.20 (м, 2H, С³<u>H</u>₂), 2.95 (ддд, J = 12.1, 6.8, 3.2 Гц, 2H, С⁵<u>H</u>₂), 4.14 (ддт, J =13.3, 5.2, 1.6 Гц, 2H, С⁷<u>H</u>₂), 7.44 (дд, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-СlС₆<u>H</u>₄), 7.91 (дд, J =8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-ClС₆<u>H</u>₄). Вычислено для С₁₂H₁₃N₂OCl, %: С 60.89; H 5.54; N 11.84. Найдено, %: С 61.02; H 5.86; N 12.05.

7*а*-(*4*-Бромфенил)-гексагидро-5*H*-пирроло[1,2-а]имидазол-5-он (16*е*). Выход: 61%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 155–158 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3437 (NH), 1671 (С=О), 2985–2864 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.38 (с, 1H, NH), 1.55 (дд, 2H, С⁶<u>H</u>₂), 1.91–2.03 (м, 2H, С²<u>H</u>₂), 2.09–2.21 (м, 2H, С³<u>H</u>₂), 2.94 (ддд, *J* = 12.2, 6.8, 3.1 Гц, 2H, С⁵<u>H</u>₂), 4.08 (ддт, *J* = 13.2, 4.9, 1.6 Гц, 2H, С⁷<u>H</u>₂), 7.45 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄), 7.97 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄). Вычислено для С₁₂H₁₃N₂OBr, %: С 51.26; H 4.66; N 9.96. Найдено, %: С 51.02; H 5.96; N 9.25.

8*а*-Фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиримидин-6(2H)-он (**17а**). Выход: 42.5%, бежевый порошок, т.пл. 126–129 °С; ИК (КВг), ν, см⁻¹: 3437 (NH), 1672 (C=O), 2985–2857 (С—Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 (с, 1H, NH), 1.52 (дд, 2H, C⁶H₂), 1.90–2.02 (м, 2H, C²H₂), 2.07–2.20 (м, 2H, C³H₂), 2.93 (ддд, *J* = 12.2, 6.8, 3.1 Гц, 2H, C⁵H₂), 4.07 (ддт, *J* = 13.2, 4.9, 1.6 Гц, 2H, C⁷H₂), 7.29– 7.42 (м, 5H, Ph). Вычислено для C₁₃H₁₆N₂O, %: C 72.19; H 7.46; N 12.95. Найдено, %: C 71.96; H 7.65; N 12.53.

8а-(п-Толил)-гексагидропирроло[*1,2-а*]*пиримидин-6*(*2H*)-*он* (**17b**). Выход: 61%, бежевый порошок, т. пл. 139–142 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3427 (NH), 1669 (C=O), 2975–2856 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.38 (с, 1H, NH), 1.53 (дд, 2H, C⁶H₂), 1.91–2.03 (м, 2H, C²H₂), 2.09–2.21 (м, 2H, C³H₂), 2.35 (с, 3H, <u>Ме</u>, *p*-Tol), 2.93 (ддд, *J* = 12.2, 6.8, 3.1 Гц, 2H, C⁵H₂), 4.05 (ддт, *J* = 13.2, 4.9, 1.6 Гц, 2H, C⁷H₂), 7.23 (дд, *J* = 25.4, 8.3 Гц, 4H, *p*-Tol). Вычислено для C₁₄H₁₈N₂O, %: C 73.01; H 7.88; N 12.16. Найдено, %: C 72.96; H 7.65; N 12.53.

8a-(4-Метоксифенил)-гексагидропирроло[1,2-а]пиримидин-6(2H)-он (17c). Выход: 59%, бежевый порошок, т. пл. 142–145 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3437 (NH), 1672 (С=О), 2976–2846 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (1H, NH), 1.55 (дд, 2H, C⁶H₂), 1.90–2.05 (м, 2H, C²H₂), 2.10–2.25 (м, 2H, C³H₂), 2.96 (ддд, J = 12.2, 6.8, 3.1 Гц, 2H, C⁵H₂), 3.89 (с, 3H, O<u>Me</u>), 4.08 (ддт, J = 13.2, 4.9, 1.6 Гц, 2H, C⁷H₂), 7.32 (дд, J = 25.4, 8.3 Гц, 4H, OMeC₆<u>H</u>₄). Вычислено для С₁₄H₁₈N₂O₂, %: C 68.27; H 7.37; N 11.37. Найдено, %: C 68.01; H 7.65; N 11.53

8*а*-(4-Хлорфенил)-гексагидропирроло[1,2-а]пиримидин-6(2H)-он (17d). Выход: 65%, светло-желтые кристаллы, т.пл. 125–128 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH), 1675 (C=O), 2956–2842 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.25 (дд, J = 25.0, 7.4 Гц, 2H, C⁶<u>H</u>₂), 1.64 (с, 1H, NH), 1.91–2.15 (м, 2H, C²<u>H</u>₂), 2.07–2.20 (м, 2H, C³<u>H</u>₂), 2.98 (ддд, J = 12.1, 6.8, 3.2 Гц, 2H, C⁵<u>H</u>₂), 4.15 (ддт, J =13.3, 5.2, 1.6 Гц, 2H, C⁷<u>H</u>₂), 7.44 (дд, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄), 7.91 (дд, J =8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₃H₁₅N₂OCl, %: C 62.28; H 6.03; N 11.17. Найдено, %: C 62.02; H 5.86; N 11.05.

8а-(4-Бромфенил)-гексагидропирроло[1,2-а]пиримидин-6(2Н)-он (**17***е*). Выход: 66%, светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 132–135 °C; ИК (КВг), v см⁻¹: 3438

(NH), 1669 (C=O), 2985–2864 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.38 (c, 1H, NH), 1.58 (дд, 2H, C⁶<u>H</u>₂), 1.92–2.05 (м, 2H, C²<u>H</u>₂), 2.09–2.27 (м, 2H, C³<u>H</u>₂), 2.98 (ддд, J = 12.2, 6.8, 3.1 Гц, 2H, C⁵<u>H</u>₂), 4.12 (ддт, J = 13.2, 4.9, 1.6 Гц, 2H, C⁷<u>H</u>₂), 7.45 (д, J = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄), 7.97 (д, J = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₃H₁₅N₂OBr, %: C 52.90; H 5.12; N 9.49. Найдено, %: C 51.02; H 5.46; N 9.25.

9*а*-Фенилоктагидро-7*H*-пирроло[1,2-*а*][1,3]диазепин-7-он (**18***a*). В круглодонную колбу (объемом 50 мл) помещают 1,5 г соответствующей 4оксокарбоновой кислоты, 1 г *1,4-диаминобутана*, приливают 30 мл *о*-ксилола. Реакционную смесь кипятят с насадкой Дина-Старка в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляют стоять 7 дней. Далее выпавший осадок отфильтровывают, промывают, сушат на воздухе. Получают кристаллы темновишневого цвета. Аналогично получают **18b-е**. Выход: 26%, вишневые кристаллы, т.пл. 124–126 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3441 (NH), 1662 (С=О), 2979– 2845 (С—Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.39 (с, 1H, NH), 0.88–4.07 (м, 8H, -CH₂-), 7.29–7.45 (м, 5H, Ph). Вычислено для $C_{14}H_{18}N_2O$, %: C 73.01; H 7.88; N 12.16. Найдено, %: C 72.96; H 7.65; N 12.53.

9а-(п-Толил)-октагидро-7Н-пирроло[1,2-а][1,3]диазепин-7-он (18b).
Выход: 35%, темно-красные кристаллы, т. пл. 125–128 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹:
3437 (NH), 1678 (С=О), 2965–2836 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.:
1.40 (с, 1H, NH), 0.90–4.05 (м, 8H, -CH₂-), 2.35 (с, 3H, <u>Me</u>, *p*-Tol), 7.23 (дд, *J* = 25.4, 8.3 Гц, 4H, *p*-Tol). Вычислено для C₁₅H₂₀N₂O, %: С 73.74; H 8.25; N 11.47.
Найдено, %: С 73.46; Н 7.95; N 11.53.

9а-(4-Метоксифенил)-октагидро-7Н-пирроло[1,2-а][1,3]диазепин-7-он (*18c*). Выход: 39%, темно-оранжевые кристаллы, т. пл. 132–135 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3447 (NH), 1661 (С=О), 2976–2846 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 (с, 1H, NH), 0.85–4.08 (м, 8H, -CH₂-), 3.90 (с, 3H, O<u>Me</u>), 7.32 (дд, *J* = 25.4, 8.3 Гц, 4H, OMeC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₅H₂₀N₂O₂, %: С 69.20; H 7.74; N 10.76. Найдено, %: С 68.93; H 7.65; N 11.03. 9*a*-(*4*-Хлорфенил)-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]диазепин-7-он (**18***d*). Выход: 28%, темно-оранжевые кристаллы, т.пл. 135–138 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH), 1675 (C=O), 2966–2842 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.91–4.15 (м, 8H, -CH₂-), 1.64 (с, 1H, NH), 7.44 (дд, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄), 7.91 (дд, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₄H₁₇N₂OCl, %: C 63.51; H 6.47; N 10.58. Найдено, %: C 63.21; H 6.13; N 10.35.

9а-(4-Бромфенил)-октагидро-7Н-пирроло[1,2-а][1,3]диазепин-7-он (*18е*). Выход: 31%, оранжевые кристаллы, т.пл. 128–131 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3438 (NH), 1675 (C=O), 2985–2864 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.38 (с, 1H, NH), 0.92–4.12 (м, 8H, -CH₂-), 7.45 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄), 7.97 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₄H₁₇N₂OBr, %: C 54.38; H 5.54; N 9.06. Найдено, %: C 54.02; H 5.26; N 8.82.

10а-Фенилоктагидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин-8(2H)-он (19а). В круглодонную колбу (объемом 50 мл) помещают 1,5 г соответствующей 4оксокарбоновой кислоты, 1 г 1,5-диаминопентана, приливают 30 мл оксилола. Реакционную смесь кипятят с насадкой Дина-Старка в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляют стоять 7 дней. Далее выпавший осадок отфильтровывают, промывают, сушат на воздухе. Получают кристаллы темновишневого цвета. Аналогично получают **19b-е**. Выход: 21%, вишневые кристаллы, т.пл. 105–107 °С; ИК (KBr), v, см⁻¹: 3451 (NH), 1659 (C=O), 2979– 2845 (С—H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.45 (с, 1H, NH), 0.88–4.07 (м, 8H, -CH₂-), 7.30–7.46 (м, 5H, Ph). Вычислено для C₁₅H₂₀N₂O, %: C 73.74; H 8.25; N 11.47. Найдено, %: C 73.65; H 7.88; N 11.13

10а-(*п*-Толил)-октагидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин-8(2H)-он (**19b**). Выход: 35%, темно-красные кристаллы, т. пл. 110–113 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3447 (NH), 1676 (C=O), 2965–2836 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.45 (с, 1H, NH), 0.88–4.10 (м, 8H, -CH₂-), 2.33 (с, 3H, <u>Me</u>, *p*-Tol), 7.25 (дд, *J* = 25.4, 8.3 Гц, 4H, *p*-Tol). Вычислено для C₁₆H₂₂N₂O, %: C 74.38; H 8.58; N 10.84. Найдено, %: C 74.12; H 8.25; N 10.43.

10а-(4-Метоксифенил)-октагидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин-8(2H)-он (**19с**). Выход: 29%, темно-оранжевые кристаллы, т. пл. 115–118 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3457 (NH), 1668 (С=О), 2966–2836 (С–Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.32 (с, 1H, NH), 0.88–4.08 (м, 8H, -CH₂-), 3.92 (с, 3H, O<u>Me</u>), 7.33 (дд, *J* = 25.4, 8.3 Гц, 4H, OMeC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₅H₂₀N₂O₂, %: С 69.20; H 7.74; N 10.76. Найдено, %: С 68.93; H 7.65; N 11.03.

10а-(4-Хлорфенил)-октагидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин-8(2H)-он (19d). Выход: 28%, темно-оранжевые кристаллы, т.пл. 113–116 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3425 (NH), 1664 (C=O), 2969–2842 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.84–4.15 (м, 8H, -CH₂-), 1.65 (с, 1H, NH), 7.46 (дд, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄), 7.92 (дд, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₅H₁₉N₂OCl, %: C 64.63; H 6.87; N 12.72. Найдено, %: C 64.21; H 6.27; N 12.35.

10а-(4-Бромфенил)-октагидропирроло[1,2-а][1,3]диазоцин-8(2H)-он (**19**е). Выход: 31%, оранжевые кристаллы, т.пл. 115–118 °C; ИК (KBr), v, см⁻¹: 3487 (NH), 1675 (C=O), 2985–2864 (C–H); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.40 (с, 1H, NH), 0.93–4.08 (м, 8H, -CH₂-), 7.46 (д, J = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄), 7.98 (д, J = 7.6 Гц, 2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄). Вычислено для C₁₅H₁₉N₂OBr, %: C 55.74; H 5.93; N 8.67. Найдено, %: C 55.32; H 5.46; N 8.24.

7.2.5. 1-Алкил-6-оксо-8а-арилоктагидропирроло[1,2-*а*]пиримидиния галогениды 20а-h

1-Метил-6-оксо-8а-фенилоктагидропирроло[1,2-а]пиримидиния иодид (20а) В колбу помещают 0.3 г (1.3 ммоль) лактама 17а, добавляют 90 мкл метил иодида (1.26 ммоль), 100 мкл (0.988 ммоль) триэтиламина, приливают 5 мл ацетона, нагревают при 55 °C и постоянном перемешивании. Через 1.5 ч смесь охлаждается до комнатной температуры, через сутки продукт отфильтровывают. Выход: 93%, темно-телесного цвета кристаллы; Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.35–1.56 (м, J = 9.1, 5.6, 1.9 Гц, 2H, -C³H₂-), 1.97– 2.10 (м, 2H, C⁸H₂), 2.81 (с, 3H, -N⁺Me), 2.97–3.32 (м, 2H, -C⁷H₂-), 3.34 (кв., J = 7.4, 1.2 Гц, 2H, -C²H₂-), 3.86 (д.д, J = 13.5, 5.0 Гц, 2H, -C⁴H₂-), 7.08–7.21 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 24.3, 25.8, 27.6, 37.4, 46.2, 46.3, 98.8, 125.7, 128.6, 129.9, 138.5, 178.4.

1-Этил-6-оксо-8а-фенилоктагидропирроло[*1,2-а*]*пиримидиния бромид* (**20b**). Выход: 0.28 г (47%) Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.35–1.52 (м, *J* = 9.1, 5.6, 1.9 Гц, 2H, -C³H₂-), 1.56 (т, 3H, Me), 1.97–2.10 (м, 2H, C⁸H₂), 2.81 (с, 3H, -N⁺Me), 2.97–3.32 (м, 2H, -C⁷H₂-), 3.28 (кв, 2H, -CH₂-CH₃), 3.34 (кв., *J* = 7.4, 1.2 Гц, 2H, -C²H₂-), 3.86 (д.д, *J* = 13.5, 5.0 Гц, 2H, -C⁴H₂-), 7.08–7.21 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 6.49, 21.3, 24.4, 25.7, 27.6, 37.5, 46.2, 46.3, 98.9, 125.7, 128.6, 129.9, 138.5, 178.4.

1-Октил-6-оксо-8а-фенилоктагидропирроло[*1,2-а*]*пиримидиния иодид* (*20с*). Выход: 0.21 г (35%). Спектр ЯМР ¹Н, м.д. (400 МГц, D₂O) δ 0.83–0.94 (м, 3H, -((CH)₂)₇-<u>C</u>H₃), 1.20–1.60 (т, 12H, -((CH)₂)₆-), 1.98–2.12 (м, 2H, C⁸H₂), 2.84 (с, 3H, -N⁺Me), 2.88–3.36 (м, 2H, -C⁷H₂-), 3.38 (кв., *J* = 7.4, 1.2 Гц, 2H, -C²H₂-), 3.88 (д.д, *J* = 13.5, 5.0 Гц, 2H, -C⁴H₂-), 7.12–7.21 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 14.4, 19.9, 20.7, 21.9, 25.4, 25.7, 27.6, 37.5, 46.2, 46.3, 98.9, 125.7, 128.6, 129.8, 130.2, 178.2.

1-Нонил-6-оксо-8а-фенилоктагидропирроло[*1,2-а*]*пиримидиния* бромид (**20d**). Выход: 0.22 г (37%). Спектр ЯМР ¹Н, м.д. (400 МГц, D₂O) δ 0.64– 0.72 (м, 3H, -((CH)₂)₈-<u>C</u>H₃), 1.01–2.20 (т, 14H, -((CH)₂)₇-), 2.33–2.46 (м, 2H, C⁸H₂), 2.69–2.80 (м, 2H, -C⁷H₂-), 2.84 (с, 3H, -N⁺Me), 3.03 (кв., *J* = 7.4, 1.2 Гц, 2H, -C²H₂-), 3.91 (д.д, *J* = 13.5, 5.0 Гц, 2H, -C⁴H₂-), 7.12–7.21 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 13.3, 19.9, 20.7, 21.9, 25.4, 25.7, 27.6, 37.5, 46.2, 46.3, 98.8, 125.7, 128.6, 129.8, 130.2, 178.1.

1-Метил-6-оксо-8а-(п-толил)-октагидропирроло[1,2-а]пиримидиния иодид (**20е**). Выход: 0.24 г (37%). Спектр ЯМР ¹Н, м.д. (400 МГц, D₂O) δ 1.35– 1.56 (M, J = 9.1, 5.6, 1.9 Γμ, 2H, -C³H₂-), 1.97–2.10 (M, 2H, C⁸H₂), 2.21 (c, 3H, *p*-Tol), 2.81 (c, 3H, -N⁺Me), 2.97–3.32 (M, 2H, -C⁷H₂-), 3.34 (KB., J = 7.4, 1.2 Γμ, 2H, -C²H₂-), 3.86 (д.д, J = 13.5, 5.0 Γμ, 2H, -C⁴H₂-), 7.07 (д, J = 8.0 Γμ, 2H, *p*-Tol), 7.19 (д, J = 8.0 Γμ, 2H, *p*-Tol). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 24.3, 25.8, 27.6, 37.4, 46.2, 46.3, 98.8, 125.7, 128.6, 129.9, 138.5, 178.4.

1-Этил-6-оксо-8а-(п-толил)-октагидропирроло[*1,2-а*]*пиримидиния* бромид (**20***f*). Выход: 0.28 г (47%) Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), δ , м.д.: 1.35–1.52 (м, *J* = 9.1, 5.6, 1.9 Гц, 2H, -C³H₂-), 1.56 (т, 3H, Me), 1.97–2.10 (м, 2H, C⁸H₂), 2.21 (с, 3H, *p*-Tol), 2.81 (с, 3H, -N⁺Me), 2.97–3.32 (м, 2H, -C⁷H₂-), 3.28 (кв, 2H, -CH₂-CH₃), 3.34 (кв., *J* = 7.4, 1.2 Гц, 2H, -C²H₂-), 3.86 (д.д, *J* = 13.5, 5.0 Гц, 2H, -C⁴H₂-), 7.07 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, *p*-Tol), 7.19 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, *p*-Tol). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 6.49, 21.3, 24.4, 25.7, 27.6, 37.5, 46.2, 46.3, 98.9, 125.7, 128.6, 129.9, 138.5, 178.4.

1-Октил-6-оксо-8а-(n-толил)-октагидропирроло[*1,2-а*]*пиримидиния* иодид (**20***g*). Выход: 0.21 г (35%). Спектр ЯМР ¹Н, м.д. (400 МГц, D₂O) δ 0.83– 1.03 (м, 3H, -((CH)₂)₇-<u>C</u>H₃), 1.17–1.64 (т, 12H, -((CH)₂)₆-), 1.98–2.12 (м, 2H, C⁸H₂), 2.21 (с, 3H, *p*-Tol), 2.84 (с, 3H, -N⁺Me), 2.88–3.36 (м, 2H, -C⁷H₂-), 3.38 (кв., *J* = 7.4, 1.2 Гц, 2H, -C²H₂-), 3.91 (д.д, *J* = 13.5, 5.0 Гц, 2H, -C⁴H₂-), 7.07 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, *p*-Tol), 7.21 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, *p*-Tol). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, D₂O), δ , м.д.: 14.4, 19.9, 20.7, 21.9, 25.4, 25.7, 27.6, 37.5, 46.2, 46.3, 98.9, 125.7, 128.6, 129.8, 130.2, 178.2.

1-Нонил-6-оксо-8а-(п-толил)октагидропирроло[*1,2-а*]*пиримидиния бромид* (**20***h*). Выход: 0.22 г (37%). Спектр ЯМР ¹H, м.д. (400 МГц, D₂O) δ 0.64– 0.72 (м, 3H, -((CH)₂)₈-<u>C</u>H₃), 1.01–2.20 (т, 14H, -((CH)₂)₇-), 2.21 (с, 3H, *p*-Tol), 2.33–2.46 (м, 2H, C⁸H₂), 2.69–2.80 (м, 2H, -C⁷H₂-), 2.84 (с, 3H, -N⁺Me), 3.03 (кв., J = 7.4, 1.2 Гц, 2H, -C²H₂-), 3.91 (д.д, J = 13.5, 5.0 Гц, 2H, -C⁴H₂-), 7.07 (д, J =8.0 Гц, 2H, *p*-Tol), 7.21 (д, J = 8.0 Гц, 2H, *p*-Tol). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, D₂O), δ, м.д.: 13.3, 19.9, 20.7, 21.9, 25.4, 25.7, 27.6, 37.5, 46.2, 46.3, 98.8, 125.7, 128.6, 129.8, 130.2, 178.1.

7.2.6. Трифторацетилированные пергидропирролодиазабициклоалканоны 16-19 (21-24)

В герметичную виалу для реактора помещают 0.1 г исходного пергидропирролодиазабициклоалканона **16-19**, приливают 1 мл трифторуксусного ангидрида, наблюдая полное растворение вещества, помещают магнитную мешалку и нагревают в реакторе Monowave 50 при температуре 150 °C в течение 2 мин. После охлаждения реакционной смеси до 60 °C доводят рН до нейтрального значения (около 7) по универсальной индикаторной бумаге насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический продукт отделяют, сушат на воздухе.

В спектрах ЯМР трифторацетильных производных **21-24** основным спектральным отличием от исходных пергидропирролодиазабициклоалканона **16-19** является отсутствие сигнала атома водорода при NH-группе в спектрах ЯМР ¹H и наличие в спектрах ЯМР ¹³C характерных квадруплетов при 116.5–116.6 м.д. с КССВ J_{C-F} порядка 290 Гц и при 155.0–162.1 м.д. с КССВ J_{C-F} приблизительно 37 Гц для ввёденной CF₃CO группы.

7.2.7. 7а-арилтетрагидропирроло[2,1-b]оксазол-5-оны 26а-е

7*а*-*R*-*memparuдponuppoло*[2,1-*b*]*оксазол*-5(6*H*)-*он* (**26***a*).

Метод А: В круглодонную колбу объемом 50 мл помещают 5 ммоль 4-R-4-оксобутановой кислоты **1а-d**, приливают 6 ммоль этаноламина и 30 мл бензола. Колбу снабжают насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Кипятят в течение 3,5 часов. Наблюдают выпадение осадка. Реакционная смесь светло-желтая. Охлаждают. Выпавшие кристаллы промывают бензолом, отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме.

Метод Б: В виалу из борсиликатного стекла помещают 2,5ммоль 4-R-4-оксобутановой кислоты. Приливают 3ммоль этаноламина и 5 мл бензола. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор. Проводят реакцию в течении 2 минут при температуре 120°С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме. Выход: 68% (*Memod A*), 78% (*Memod Б*), желтые кристаллы т. пл. 63-64 °С (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1714 (C=O), 1411 (–С–N–), 1075 (С-O-C), 1580 (С=С, Ar), 3025 (С-H, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3.69 – 3.72 (м, 1H, C²Hв), 2.99–3.03 (м, 1H, C³Hв), 3.94-4.20 (м, 1H, C²H_A), 2.70-2.89 (м, 1H, C⁷H_A), 2.59-2.69 (м, 1H, C⁷H_B), 3.96-3.98 (м, 1H, C³H_A), 2.50-2.54 (м, 1H, C⁶H_A), 2.17-2.29 (м, 1H, C⁶H_B), 7.28-7.34 (м, 5H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 33.3, 32.3, 65.5, 41.8, 102.1 (четв.), 127.4, 128.5, 128.6, 136.3, 174.4 (C=O). Вычислено для C₁₂H₁₃NO₂, %: C 70.92; H 6.45; N 6.89. Найдено, %: C 70.88; H 6.39; N 6.84.

Та-(п-Толил) тетрагидропирроло[2, *1-b*]*оксазол-5(6H)-он* (**26b**). Выход: 71% (*Memod A*), 80% (*Memod Б*), желтые кристаллы т. пл. 67-68 °С (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1713 (C=O), 1410 (–С–N–), 1076 (С-O-С), 1584 (C=C,Ar), 3022 (С-H, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.23 (с, 3H, C₆H₄CH₃), 2.15-2.28 (м, 1H, C⁶H_B), 2.49-2.52 (м, 1H, C⁶H_A), 2.58-2.67 (м, 1H, C⁷H_B), 2.68-2.85 (м, 1H, C⁷H_A), 2.98–3.00 (м, 1H, C³Hв), 3.68–3.70 (м, 1H, C²Hв), 3.92-4.10 (м, 1H, C²H_A), 3.95-3.97 (м, 1H, C³H_A), 7.26-7.32 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.2 (-CH₃), 33.3, 32.2, 65.5, 41.8, 102.0 (четв.), 127.3, 128.5, 136.2, 136.9, 174.1 (C=O). Вычислено для C₁₃H₁₅NO₂, %: С 71.87; H 6.96; N 6.45. Найдено, %: С 71.80; H 6.88; N 6.39.

7а-(4-Метоксифенил)тетрагидропирроло[2,1-*b*]*оксазол-5(6H)-он* (**26с**). Выход: 71% (*Memod A*), 80% (*Memod Б*), желтые кристаллы т. пл. 67-68 °С (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1713 (C=O), 1410 (–С–N–), 1076 (С-О-С), 1584 (С=С, Ar), 3022 (С-Н, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.23 (с, 3H, C₆H₄CH₃), 2.15-2.28 (м, 1H, C⁶H_B), 2.49-2.52 (м, 1H, C⁶H_A), 2.58-2.67 (м, 1H, C⁷H_B), 2.68-2.85 (м, 1H, C⁷H_A), 2.98–3.00 (м, 1H, C³HB), 3.68–3.70 (м, 1H, C²Hв), 3.92-4.10 (м, 1H, C²H_A), 3.95-3.97 (м, 1H, C³H_A), 7.26-7.32 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.2 (-CH₃), 33.3, 32.2, 65.5, 41.8, 102.0 (четв.), 127.3, 128.5, 136.2, 136.9, 174.1 (С=О). Вычислено для C₁₃H₁₅NO₂, %: C 71.87; H 6.96; N 6.45. Найдено, %: C 71.80; H 6.88; N 6.39.

7a-(4-Хлорфенил)тетрагидропирроло[2,1-b]оксазол-5(6H)-он (26d). Выход: 73% (Memod A), 83% (Memod Б), желтые кристаллы т. пл. 69-70 °С (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1716 (C=O), 1413 (–С–N–), 1072 (С-О-С), 1586 (С=С, Ar), 3029 (С-Н, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3.73 – 3.75 (м, 1H, C²Hв), 3.10–3.26 (м, 1H, C³Hв), 3.99-4.58 (м, 1H, C²H_A), 2.75-2.97 (м, 1H, C⁷H_A), 2.68-2.79 (м, 1H, C⁷H_B), 3.98-4.20 (м, 1H, C³H_A), 2.58-2.67 (м, 1H, C⁶H_A), 2.24-2.35 (м, 1H, C⁶H_B), 7.35-7.59 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 32.3, 33.4, 41.9, 65.6, 102.9 (четв.), 128.2, 129.3, 123.3, 136.6, 174.6 (С=О). Вычислено для C₁₂H₁₂ClNO₂, %: С 60.64; H, 5.09; N, 5.89. Найдено, %: С 60.59; H, 5.11; N, 5.85.

7а-(4-Бромфенил) тетрагидропирроло[2,1-b] оксазол-5(6H)-он (26e). Выход: 75% (*Memod A*), 84% (*Memod Б*), оранжевые кристаллы т. пл. 72-73 °С (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1714 (C=O), 1411 (–С–N–), 1070 (С-О-С), 1584 (С=С, Ar), 3028 (С-Н, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.19-2.32 (м, 1H, C⁶H_B), 2.55-2.60 (м, 1H, C⁶H_A), 2.65-2.73 (м, 1H, C⁷H_B), 2.73-2.92 (м, 1H, C⁷H_A), 3.07–3.15 (м, 1H, C³HB), 3.71–3.73 (м, 1H, C²HB), 3.97-4.50 (м, 1H, C²H_A), 3.99-4.05 (м, 1H, C³H_A), 7.32-7.51 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 32.3, 33.4, 41.9, 65.5, 102.8 (четв.), 123.2, 128.2, 129.2, 136.6, 174.6 (С=О). Вычислено С₁₂H₁₂BrNO₂, %: С 51.09; Н 4.29; N 4.96. Найдено, %: С 50.83; H 4.67; N 5.01.

8*а*-Фенилтетрагидро-2*H*-пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-6(7*H*)-он (27*a*).

Метод А: В круглодонную колбу объемом 50 мл помещают 5 ммоль 4-R-4-оксобутановой кислоты **1а-d**, приливают 6 ммоль 3-амино-1-пропанола и 30 мл бензола. Колбу снабжают насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Кипятят в течение 3,5-5 часов. Наблюдают выпадение осадка. Реакционная смесь светло желтая. Охлаждают. Выпавшие кристаллы промывают бензолом, отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат.

Метод Б: В виалу из борсиликатного стекла помещают 2,5 ммоль 4-R-4-оксобутановой кислоты **1а-d**. Приливают Зммоль 3-амино-1-пропанола и 5 мл бензола. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор. Проводят реакцию в течении 3 минут при температуре 125 °C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме.

Выход: 68% (*Memod A*), 73% (*Memod Б*), оранжевые кристаллы т. пл. 78-79 °C (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1688 (C=O), 1411 (–C–N–), 1086 (C-O-C), 1579 (C=C, Ar), 3021 (C-H, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.14-2.23 (м, 2H, C³H), 2.41-2.45 (м, 1H, C⁸H_B), 2.59-2.61 (м, 1H, C⁷H_A), 2.63-2.65 (м, 1H, C⁷Hв), 2.91-2.95 (м, 1H, C⁸H_A), 3.68-3.72 (м, 1H, C⁴Hв), 3.73-3.76 (м, 1H, C⁴H_A), <u>3</u>.87-3.90 (м, 1H, C²Hв), 3.94-3.98 (м, 1H, C²H_A), 7.28-7.41 (м, 5H,A г). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.8, 30.2, 35.2, 40.1, 63.0, 98.3 (четв.), 127.0, 128.3, 128.4, 139.9, 173.6 (C=O). Вычислено для C₁₃H₁₅NO₂, %: C 71.87; H 6.96; N 6.45. Найдено, %: C 72.03; H 7.12; N 6.25.

8*a*-(*n*-Толил)*mempaгuдро*-2*H*-*пирроло*[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-он (27*b*). Выход: 69% (*Memod A*), 78% (*Memod Б*), оранжевые кристаллы т. пл. 81-82 °C (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1687 (C=O), 1409 (–С–N–), 1083 (С-О-С), 1580 (С=С, Ar), 3024 (С-Н, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.14-2.22 (м, 2H, C³H₂), 2.39 (с, 3H, C₆H₄CH₃), 2.41-2.45 (м, 1H, C⁸Hв), 2.58-2.62 (м, 1H, C⁷H_B), 2.51-2.55 (м, 1H, C⁷H_A), 2.91-2.95 (м, 1H, C⁸H_A), 3.68-3.72 (м, 1H, C⁴H_B), 3.73-3.77 (м, 1H, C⁴H_A), 3.93-3.96 (м, 1H, C²H_B), 3.97-4.00 (м, 1H, C²H_A), 7.18 (д, *J* =7.4 Гц, 2H, Ar), 7.29 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H,Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 20.9 (-CH₃), 24.8, 30.2, 35.1, 39.8, 63.0, 98.3 (четв.), 127.0, 128.3, 136.6, 137.5, 173.4 (C=O). Вычислено для C₁₄H₁₇NO₂, %: C 72.70; H 7.41; N 6.06. Найдено, %: C 72.41; H 7.55; N 6.09.

8а-(4-Метоксифенил) тетрагидро-2H-пирроло[2,1-b][1,3] оксазин-

6(7H)-*он* (**2**7*c*). Выход: 69% (*Memod A*), 78% (*Memod Б*), оранжевые кристаллы т. пл. 81-82 °С (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1687 (C=O), 1409 (–С–N–), 1083 (C-O-C), 1580 (C=C, Ar), 3024 (C-H, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.14-2.22 (м, 2H, C³H₂), 2.39 (с, 3H, C₆H₄CH₃), 2.41-2.45 (м, 1H, C⁸Hв), 2.58-2.62 (м, 1H, C⁷H_B), 2.51-2.55 (м, 1H, C⁷H_A), 2.91-2.95 (м, 1H, C⁸H_A), 3.68-3.72 (м, 1H, C⁴H_B), 3.73-3.77 (м,1H, C⁴H_A), 3.93-3.96 (м, 1H, C²H_B), 3.97-4.00 (м, 1H, C²H_A), 7.18 (д, *J* =7.4 Гц, 2H, Ar), 7.29 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 20.9 (-CH₃), 24.8, 30.2, 35.1, 39.8, 63.0, 98.3 (четв.), 127.0, 128.3, 136.6, 137.5, 173.4 (С=O). Вычислено для C₁₄H₁₇NO₂, %: С 72.70; H 7.41; N 6.06. Найдено, %: С 72.41; H 7.55; N 6.09.

8*a*-(*4*-хлорфенил)*mempazudpo*-2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-он (27*d*). Выход: 71% (*Memod A*), 80% (*Memod Б*), оранжевые кристаллы т. пл. 84-85 °C (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹:1689 (С=О), 1412 (–С–N–), 1080 (С-О-С), 1582 (С=С, Ar), 3022 (С-Н, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.16-2.24 (м, 2H, С³H₂), 2.43-2.46 (м, 1H, С⁸H_B), 2.52-2.56 (м, 1H, С⁷H_A), 2.58-2.60 (м, 1H, С⁷H_B), 2.93-2.97 (м, 1H, С⁸H_A), 3.70-3.74 (м, 1H, С⁴H_B), 3.74-3.79 (м, 1H, С⁴H_A), 3.87-3.89 (м, 1H, С²H_B), 3.90-3.93 (м, 1H, С²H_A), 7.38 (д, *J* =7.4 Гц, 2H, Ar), 7.47 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.8, 30.3, 35.2, 41.2, 63.1, 98.3 (четв.), 128.4, 129.6, 133.9, 138.8, 173.4 (С=О). Вычислено для С₁₃H₁₄ClNO₂, %: С 62.03; Н 5.61; N 5.56. Найдено, %: С 62.12; Н 5.40; N 5.49.

8*a*-(*4*-Бромфенил)тетрагидро-2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)он (**27***e*). Выход: 70% (*Memod A*), 79% (*Memod Б*), оранжевые кристаллы т. пл. 86-87°С (CHCl₃). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1689 (C=O), 1411 (−C−N−), 1082 (C-O-C), 1583 (C=C, Ar), 3025 (C-H, Ar). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.17-2.25 (м, 2H, C³H₂), 2.41-2.45 (м, 1H, C⁸H_B), 2.49-2.51 (м, 1H, C⁷H_A), 2.52-2.54 (м, 1H, C⁷H_B), 2.91-2.95 (м, 1H, C⁸H_A), 3.68-3.72 (м, 1H, C⁴H_B), 3.73-3.77 (м, 1H, C⁴H_A), 3.86-3.89 (м, 1H, C²H_B), 3.90-3.93 (м, 1H, C²H_A), 7.49 (д, *J* =7.4 Гц, 2H, Ar), 7.55 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.8, 30.2, 35.2, 40.9, 63.3, 97.2 (четв.), 121.7, 128.6, 131.0, 138.2, 173.5 (C=O). Вычислено для C₁₃H₁₄BrNO₂, %: C 52.72; H 4.76; N 4.73. Найдено, %: C 52.07; H 4.89; N 4.49.

7.2.8. Оксогексагидропирроло[2,1-*b*]тиазолкарбоновые кислоты 30а, f

5-Оксо-7а-фенилгексагидропирроло[2,1-b]тиазол-3-карбоновая кислота (**30a**). 0.32 г (2.5 ммоль) соединения **1a** и 0.30 г (2.5 ммоль) цистеина кипятили в 20 мл этанола 30 мин., добавляли 5 капель пиперидина и нагревали ещё 30 мин. После удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент диизопропиловый эфир–гексан, 2:1. Выход 0.29 г (44%), светлые кристаллы, т.пл. 189–190 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1760 (СООН), 1690 (С=О, «Амид-I», лактам). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 2.10-2.40 (м, 2H, С³Н₂, пирролидин), 2.50-2.90 (м, 2H, С²Н₂, пирролидин), 2.85-3.10 (д.д, 2H, CH₂, тиазол), 4.80 (т, 1H, CH, тиазол), 7.20-7.50 (м, 5H, Ph), 11.20 (с, 1H, СООН). Найдено, %: С 59.75; Н 5.25; N 4.96; S 12.50. Вычислено для С₁₃Н₁₃NO₃S, %: С 59.32 Н 4.98; N 5.32; S 12.18. Аналогично получали **30f**, а также **31b,f**, исходя из аспарагина в качестве бинуклеофила.

5-Оксо-7а-пропилгексагидропирроло[2,1-b]тиазол-3-карбоновая кислота (**30f**). Выход 0.30 г (52%), светлые кристаллы, т.пл. 173–174 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1760 (СООН), 1700 (С=О, «Амид-I», лактам). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.40-2.00 (м, 7Н, С₃Н₇), 2.10-2.30 (м, 2Н, С³Н₂, пирролидин), 2.35-2.50 (м, 2Н, С²Н₂, пирролидин), 2.80-3.10 (д.д, 2Н, СН₂, тиазол), 4.75 (т, 1Н, СН, тиазол), 11.00 (с, 1Н, СООН). Вычислено для С₁₀Н₁₅NO₃S, %: С 53.40; Н 6.59; N 6.11; S 13.98. Найдено, %: С 53.86; Н 7.05; N 6.35; S 14.14. *3-(2-Оксо-5-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)пирролидин-2,5-дион (31b)*. Выход 0.36 г (53%), светлые кристаллы, т.пл. 194–196 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3300 (NH), 1710-1695 (С=О, «Амид-I», лактам). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.60-2.80 д.д (2H, CH₂, пиррол), 3.05-3.30 д.д (2H, CH₂, пирролидин), 4.25 с (1H, NH), 4.75 т (1H, CH, пирролидин), 6.45 т (1H, CH, пиррол), 7.40-7.60 д.д (4H, 4-МеС₆H₄). Вычислено для С₁₅H₁₄N₂O₃, %: С 66.66; H 5.22; N 10.06. Найдено, %: С 66.15; H 5.37; N 10.12.

3-(2-Оксо-5-пропил-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)пирролидин-2,5-дион (*31f*). Выход 0.32 г (57%), светлые кристаллы, т.пл. 179–181 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3330 (NH), 1700-1690 (С=О, «Амид-I», лактам). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.59-2.15 м (7H, C₃H₇), 2.70-2.90 д.д (2H, CH₂, пиррол), 3.25-3.55 д.д (2H, CH₂, пирролидин), 4.00 с (1H, NH), 4.40 т (1H, CH, пирролидин), 6.50 т (1H, CH пиррол.). Вычислено для C₁₁H₁₄N₂O₃, %: C 59.45 H 6.35; N 12.61. Найдено, %: C 59.73; H 6.35; N 12.25.

1-(3-Аминофенил)-5-фенил-1,2-дигидро-2Н-пиррол-2-он 2.9 *(34a)*. ммоль 1а и 8.6 ммоль бензиламина и каталитические количества поташа нагревают в 15 мл этанола в течение 4 часов. Затем реакционную смесь подкисляют соляной кислотой до рН 7 и переносят в стакан с водой, выпавшие отфильтровывают, кристаллы перекристаллизовывают ИЗ этанола. Соединения 34b-д получают аналогично. Выход 0.39 г (54%), светлокоричневые кристаллы, т.пл. 96–98 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3388 (NH₂), 1694 (C=O, «Амид-I»). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 6.44-7.73 м (8Н, аром.), 5.82 т (1Н, =C³H-), 3.69 с (2H, NH₂), 2.89 м (2H, -C²H₂-). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 174.9 (C=O), 110.4-149.4 (аром.), 94.7 (=C³H-), 35.7 (-C²H₂-). Вычислено для С₁₆Н₁₄N₂O, %: С 76.80; Н 5.96; N 11.20. Найдено, %: С 76.55; Н 6.15; N 11.35.

1-(3-Аминофенил)-5-(n-толил)-1,2-дигидро-2H-пиррол-2-он (**34b**). Выход 0.40 г (52%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 149–150 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3384 (NH₂), 1700 (С=О, «Амид-І»). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 6.44-7.75 м (8Н, аром.), 5.80 т (1Н, =С³Н-), 3.72 с (2Н, NH₂), 2.86 м (2Н, -С²H₂-), 2.38 с (3Н, Ме). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 176.8 (С=О), 107.6-148.8 (аром.), 95.1 (=С³Н-), 35.2 (-С²H₂-), 21.2 (Ме). Вычислено для С₁₇Н₁₆N₂O, %: С 77.27; Н 6.06; N 10.61. Найдено, %: С 76.94; Н 6.40; N 10.05.

1-(3-Аминофенил)-5-(4-метоксифенил)-1,2-дигидро-2H-пиррол-2-он (**34c**). Выход 0.32 г (39%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 95–96 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3400 (NH₂), 1695 (С=О, «Амид-I»). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.45-7.56 м (8H, аром.), 5.82 т (1H, =C³H-), 3.81 с (3H, MeO), 3.76 с (2H, NH₂), 2.88 д (2H, -C²H₂-). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 178.2 (С=О), 108.7-158.8 (аром.), 94.8 (=C³H-), 55.8 (MeO), 36.5 (-C²H₂-). Вычислено для C₁₇H₁₆N₂O₂%: С 72.86; H 5.71; N 10.00. Найдено, %: С 72.63; H 6.04; N 10.07.

1-(3-Аминофенил)-5-октил-1,2-дигидро-2H-пиррол-2-он (**34g**). Выход 0.38 г (46%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 117–119 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3380 (NH₂), 1698 (С=О, «Амид-I»). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 6.46-7.17 м (4H, аром.), 5.81 т (1H, =C³H-), 3.65 с (2H, NH₂), 2.88 д (2H, -C²H₂-), 1.26-1.94 м (14H, -(CH₂)₇-), 0.96 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 172.3 (С=О), 107.4-147.6 (аром.), 95.4 (=C³H-), 36.2 (-C²H₂-), 22.8-33.4 (-(CH₂)₇-), 14.1 (Me). Вычислено для C₁₈H₂₆N₂O, %: С 75.52 Н 9.09; N 9.79. Найдено, %: С 75.35; Н 9.35; N 10.09.

1-(4'-Амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (*35a*). 2.9 ммоль **1а** и 5.8 ммоль бензидина и каталитические количества поташа нагревают в 15 мл этанола в течение 4 часов. Затем реакционную смесь подкисляют соляной кислотой до рН 7 и переносят в стакан с водой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Соединения **35b,с** получают аналогично. Выход 0.55 г (56%), светлокоричневые кристаллы, т.пл. 76–78 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3381 (NH₂), 1697 (С=О, «Амид-I»). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 6.51-7.48 м (13Н, аром.), 5.89 т (1Н, =C³H-), 5.55 с (2H, NH₂), 2.82 д (2H, -C²H₂-). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 176.1 (C=O), 116.5-138.8 (аром.), 96.4 (=C³H-), 34.1 (-C²H₂-). Вычислено для C₂₂H₁₈N₂O, %: C 80.96; H 5.56; N 8.58. Найдено, %: C 80.98; H 5.69; N 8.46.

1-(4'-Амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-(п-толил)-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (**35b**). Выход 0.55 г (56%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 79–80 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3380 (NH₂), 1698 (С=О, «Амид-I»). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 6.48-7.45 м (12H, аром.), 5.88 т (1H, =C³H-), 5.56 с (2H, NH₂), 2.80 д (2H, -C²H₂-), 2.41 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 176.2 (С=О), 116.6-138.8 (аром.), 96.3 (=C³H-), 34.2 (-C²H₂-), 21.3 (Ме). Найдено, %: С 80.98; Н 5.92; N 8.23. Вычислено для С₂₃H₂₀N₂O, %: С 81.15; Н 5.88; N 8.24.

1-(4'-Амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-(4-метоксифенил)-1,3-дигидро-2Hпиррол-2-он (35с). Выход 0.55 г (56%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 82– 83 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3383 (NH₂), 1697 (С=О, «Амид-I»). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.56-7.48 м (12H, аром.), 5.86 т (1H, =C³H-), 5.58 с (2H, NH₂), 2.80 д (2H, -C²H₂-), 3.82 с (3H, MeO). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 176.2 (С=О), 116.6-138.8 (аром.), 96.3 (=C³H-), 56.3 (MeO), 34.2 (-C²H₂-). Вычислено для C₂₃H₂₀N₂O₂, %: С 77.51; H 5.66; N 7.86. Найдено, %: С 77.98; H 5.68; N 7.48.

7.2.10. 1-(3-(Арилдиазенил)фенил)-5-арил-1,3-дигидро-2Н-пиррол-2-оны 36-38

1-(3-((4-Гидроксифенил)диазенил)фенил)-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-

пиррол-2-он (36а). К свежеприготовленному раствору диазокомпоненты (0.1 ммоль 1-(3-аминофенил)-5-фенил-1,2-дигидро-2*H*-пиррол-2-она (**34а**) и 0.1 ммоль нитрита натрия) при охлаждении и перемешивании приливают свежеприготовленный раствор азокомпоненты (0.1 ммоль фенола и 3 ммоль 30% гидроксида натрия в горячей воде (80 °C)). Выпавший осадок азокрасителя отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола или изопропанола. Выход: 0.25 г (62%). т.пл. 174–175 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 3350 (OH), 1677 (C=O, «Амид-I»), 1604 (-N=N-/-C=C-). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 10.14 уш. с (1H, OH), 6.84-8.15 м (13H, аром.), 5.56 т (1H, =C³H-), 2.88 д (2H, -C²H₂-).

Вычислено для C₂₂H₁₇N₃O₂, %: С 74.35; Н 4.82; N 11.82. Найдено, %: С 74.54; Н 5.08; N 12.12. Аналогично получают **36b,с-38а-с**.

1-(3-((4-Гидроксифенил)диазенил)фенил)-5-(п-толил)-1,3-дигидро-2Hпиррол-2-он (36b). Выход: 0.21 г (58%). т.пл. 176–178 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3348 (ОН), 1676 (С=О, «Амид-I»), 1600 (-N=N-/-С=С-). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 10.14 уш. с (1Н, ОН), 6.94-8.25 м (12Н, аром.), 5.56 т (1Н, =С³Н-), 2.88 д (2Н, -С²Н₂-), 2.41 с (3Н, Ме). Вычислено для С₂₃Н₁₉N₃O₂, %: С 74.78; Н 5.18; N 11.37. Найдено, %: С 74.54; Н 5.08; N 12.12.

1-(3-((4-Гидроксифенил)диазенил)фенил)-5-(4-метоксифенил)-1,3дигидро-2H-пиррол-2-он (36с). Выход: 0.23 г (59%). т.пл. 179–180 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3351 (OH), 1676 (С=О, «Амид-I»), 1602 (-N=N-/-C=C-). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 10.12 уш. с (1H, OH), 6.82-8.45 м (12H, аром.), 5.56 т (1H, =C³H-), 2.88 д (2H, -C²H₂-), 3.82 с (3H, MeO). Вычислео для C₂₃H₁₉N₃O₃, %: С 71.68; H 4.97; N 10.90. Найдено, %: С 74.54; H 5.08; N 12.12.

1-(3-((2-Гидроксинафталин-1-ил)диазенил)фенил)-5-фенил-1,3дигидро-2H-пиррол-2-он (37а). Выход: 0.24 г (60%). т.пл. 195–198 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3330 (OH), 1682 (С=О, «Амид-I»), 1598 (-N=N-/-C=C-). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 10.17 уш. с (1H, OH), 7.16-8.20 м (15H, аром.), 5.58 т (1H, =C³H-), 2.90 д (2H, -C²H₂-). Вычислено для C₂₆H₁₉N₃O₂, %: С 77.02; H 4.72; N 10.36. Найдено, %: С 76.86; H 5.12; N 10.28.

1-(3-((2-Гидроксинафталин-1-ил)диазенил)фенил)-5-(п-толил)-1,3дигидро-2H-пиррол-2-он (37b). Выход: 0.23 г (55%). т. пл. 178–180 °С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3336 (ОН), 1684 (С=О, «Амид-I»), 1600 (-N=N-/-C=C-). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 10.13 уш. с (1H, OH), 7.20-8.25 м (14H, аром.), 5.59 т (1H, =C³H-), 2.89 д (2H, -C²H₂-), 2.41 с (3H, Me). Найдено, %: С 76.85; H 4.98; N 10.31. Вычислено для C₂₇H₂₁N₃O₂, %: С 77.31; H 5.05; N 10.02.

1-(3-((2-Гидроксинафталин-1-ил)диазенил)фенил)-5-(4метоксифенил)-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (37с). Выход: 0.25 г (56%). т. пл. 188–190 °С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3333 (OH), 1686 (С=О, «Амид-І»), 1601 (-N=N-/-С=С-). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 10.14 уш. с (1Н, OH), 7.16-8.45 м (14Н, аром.), 5.60 т (1Н, =С³Н-), 2.88 д (2Н, -С²Н₂-), 3.86 с (3Н, МеО). Найдено, %: С 74.86; Н 4.96; N 10.00. Вычислено для С₂₇Н₂₁N₃O₃, %: С 74.47; Н 4.86; N 9.65.

3-((3-(5-Фенил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)фенил)диазенил)-4метилбензолсульфокислота (**38a**). К свежеприготовленному раствору диазокомпоненты (0.1 ММОЛЬ 1-(3-аминофенил)-5-фенил-1,2-дигидро-2*H*пиррол-2-она (34а) и 0.1 ммоль нитрита натрия) при охлаждении и перемешивании приливают раствор 0.1 ммоль *п*-толуолсульфокислоты. осадок азокрасителя отфильтровывают, промывают водой, Выпавший перекристаллизовывают из этанола или изопропанола. Выход: 0.24 г (52%). т. пл. 140–144 °С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 1682 (С=О, «Амид-І»), 1598 (-N=N-/-C=C-), 1160 (SO₂, as), 1033 (SO₂, sym). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 6.68-8.12 м (12Н, аром.), 5.51 т (1H, =C³H-), 2.92 д (2H, -C²H₂-). Найдено, %: С 63.75; Н 4.46; N 9.70; S 7.46. Вычислено для C₂₃H₁₉N₃O₄S, % C 63.73; H 4.42; N 9.69; S 7.40.

3-((3-(5-(n-Толил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1ил)фенил)диазенил)-4-метилбензолсульфокислота (38b). Выход: 0.26 г (56%). т. пл. 144–147 °С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3438 (ОН), 1681 (С=О, «Амид-I»), 1598 (-N=N-/-C=C-), 1161 (SO₂, as), 1034 (SO₂, sym). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.86-8.40 м (11H, аром.), 5.52 т (1H, =C³H-), 2.92 д (2H, -C²H₂-), 2.43 с (3H, Me), 2.38 с (3H, *p*-Tol). Найдено, %: С 64.75; H 4.68; N 9.46; S 7.26. Вычислено для C₂₄H₂₁N₃O₄S, %: С 64.42; H 4.73; N 9.39; S 7.16.

3-((3-(5-(4-Метоксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1ил)фенил)-диазенил)-4-метилбензолсульфокислота (**38***c*). Выход: 0.24 г (52%). т.пл. 142–145 °C (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3440 (OH), 1680 (С=О, «Амид-I»), 1598 см⁻¹ (-N=N-/-C=C-), 1160 (SO₂, as), 1034 (SO₂, sym). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.86-8.40 м (11H, аром.), 5.50 т (1H, =C³H-), 3.81 с (3H, MeO), 2.92 д (2H, -C²H₂-), 2.43 с (3H, Me). Найдено, %: С 61.75; Н 4.85; N 8.86; S 6.74. Вычислено для C₂₄H₂₁N₃O₅S, %: С 62.19; Н 4.57; N 9.07; S 6.92.

7.2.11. Бензо[*d*]пирроло[1,2*-а*]имидазол-1-оны 39, 44, пирроло[2,1*b*]хиназолиноны 45 и родственные соединения 40, 41, 42

Пн-Бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**39**). В виалу из борсиликатного стекла помещают 0.2 г (0.004 моль) малеинового ангидрида и 0.44 г 1,2-фенилендиамина, приливают 10 мл толуола. Пробирку герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор. Проводят реакцию в течении 3 минут при температуре 110 °C и давлении до 5 атм. По истечении времени в пробирке образуется осадок, который фильтруют и оставляют сушить на воздухе. Выход: 54%. Т пл. 149-152 °C. ЯМР ¹Н (400 МГц, ацетон- d_6), δ, м.д.: 7.71 (д, J = 8.1 Гц, 1Н), 7.52–7.43 (м, 1Н), 7.39 (д, J = 8.0 Гц, 1Н), 7.34–7.21 (м, 1Н), 5.12 (д, J = 4.5 Гц, 1Н), 5.05 (д, J = 4.1 Гц, 1Н). ЯМР ¹³С (100 МГц, ацетон- d_6), δ, м.д.: 132.3 (-N=C<), 129.2 (Ar), 128.3 (Ar), 123.0 (Ar), 115.1 (Ar), 103.5 (CO-C-H=), 103.5 (OC-CH=C-H-).

3-(2-Гидрокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)акриловая

кислота (40). В колбу Эрленмейера объёмом 100 мл, снабжённую дефлегматором, помещают 0.5 г малеинового ангидрида (0.0051 моль), 0.27 г 1,2-фенилендиамина (0.0025 моль), приливают 30 мл толуола и нагревают при постоянном перемешивании при температуре 50 °C в течение 4-5 ч. Выделившийся осадок отделяют, промывают н-гексаном И сушат. Кристаллическое вещество бледно-жёлтого цвета. Выход: 0.46 г (89%). Т.пл. 172-174 °С. ИК-спектр, v, см⁻¹: 3430 (О–Н); 3238 (NH), 3220 (NH), 1711 (С=О), 1659 (C=C). ЯМР ¹Н спектр, δ, м.д.: 12.7 (уш.с, 1Н, ОН), 9.81 (с, 2Н, NН), 7.65 (д.д, *J* = 5.6, 3.8 Гц, 2H, Ar), 7.20 (д.д, *J* = 5.8, 3.6 Гц, 2H, Ar), 6.57 (д, *J* = 12.1 Гц, 1H, -CH=), 6.31 (д, J = 12.0 Гц, 1H, -CH=), 2.39 (с, 1H, OH_{четв}). ЯМР ¹³С спектр, δ, м.д.: 164.4 (СООН), 133.2 (-CH=), 132.3, 130.5, 130.4 (-CH=), 129.8,

128.3, 126.0, 125.1, 83.8 (С_{четв}). Вычислено для С₁₀Н₁₀N₂O₃, %: С 58.25; Н 4.89; N 13.59. Найдено, %: С 58.35; Н 4.78; N 13.76.

2-(3-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)уксусная кислота (41). В круглодонную колбу объёмом 100 МЛ, снабжённую обратным холодильником и насадкой Дина-Старка, помещают 0.5 г малеинового ангидрида (0.0051 моль), 0.55 г 1,2-фенилендиамина (0.0051 моль), приливают 30 мл толуола и нагревают в течение 4-5 часов. Охлаждают, выделивший осадок отделяют, промывают *н*-гексаном и сушат. Кристаллическое вещество телесного цвета. Выход: 0.83 г (79%). Т.пл. 135-138 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3380 (OH), 3200 (NH), 1700 (COOH), 1642 (С=О, «Амид-І»). ЯМР ¹Н спектр, б, м.д.: 2.55 (д.д, *J* = 16.3, 5.1 Гц, 1Н, СН₂); 2.68 (д.д, *J* = 16.3, 5.1 Гц, 1Н, СН₂), 4.05 (т, J = 6.0 Гц, 1H, CH); 5.97 (c, 1H, NH); 6.58-6.73 (м, 4H, Ar), 7.34 (c, 1H, NH(CO)), 10.3 (с, 1H, OH); ЯМР ¹³С спектр, δ, м.д.: 37.0 (CH₂), 52.9 (CH), 114.8, 118.4, 123.2, 126.3, 126.4 134.4, 167.1 (С=О), 172.4 (СООН). Найдено, %: С 58.43; Н 4.46; N 13.45. Вычислено для C₁₀H₁₀N₂O₃, %: C 58.25; H, 4.89; N, 13.59.

За-Фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1он (44a). Раствор 2 г (11 ммоль) 1a (или 1.76 г (11 ммоль) вещества 15a) и 1.2 г (11 ммоль) 1,2-фенилендиамина в 30 мл абсолютного бензола нагревали с непрерывной азеотропной отгонкой выделяющейся воды в течение 5 ч. бензолом, Выделившийся осадок промывали затем гексаном И перекристаллизовывали из ацетона. Выход 2.12 г (75%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 156–159 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1320 (С–N), 1710 (С=О, «Амид-I»), 3330 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.35-2.60 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.70-2.90 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 4.38 (с, NH, 1H), 6.50-6.90 (м, 4H, аром.), 7.25-7.60 (м, 5H, Ph, аром.). Вычислено для C₁₆H₁₄N₂O, %: C 76.80; Н 5.60; N 11.20. Найдено, %: С 76.56; Н 5.73; N 11.56. Соединения 44bе, 45а-е, 57а, в получены аналогично.

За-(4-Метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-он (**44b**). Выход: 1.98 г (78%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 158–160 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1330 (С–N), 1690 (С=О, «Амид-I»), 3350 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.40-2.55 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 4.35 (с, NH, 1H), 6.50-6.85 (м, 4H, аром.), 7.15-7.35 (д.д., 4H, аром.). Вычислено для C₁₇H₁₆N₂O, %: С 75.69; H 6.06; N 10.61. Найдено, %: С 76.16; H 6.15; N 10.10.

За-(4-Метоксифенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-он (**44c**). Выход 1.42 г (46%), оранжевые кристаллы, т.пл. 109– 112 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1330 (С–N), 1700 (С=О, «Амид-I»), 3330 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.40-2.59 (м, 2H, С³Н₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, С²Н₂, пирролидин.), 3.35 (с, 3H, OCH₃), 4.20 (с, NH, 1H), 6.40-6.90 (м, 4H, аром.), 7.20-7.65 (д.д., 4H, аром.). Найдено, %: С 72.53; Н 6.12; N 9.68. С₁₇Н₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 72.86; Н 5.71; N 10.00.

За-(4-Хлорфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-он (44d). Выход: 1.98 г (78%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 158–160 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1330 (С–N), 1690 (С=О, «Амид-I»), 3350 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.40-2.55 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 4.35 (с, NH, 1H), 7.91 (д.д., J = 8.5, 1.9 Гц, 2H), 7.44 (д.д, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H). Вычислено для C₁₆H₁₃ClN₂O, %: C 67.49; H 4.60; N 9.84. Найдено, %: C 67.16; H 4.55; N 10.02.

За-(4-Бромфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-он (44е). Выход: 1.98 г (78%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 158–160 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1330 (С–N), 1690 (С=О, «Амид-I»), 3350 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.40-2.55 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 4.35 (с, NH, 1H), 6.50-6.85 (м, 4H, аром.), 7.97 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.45 (д, J = 7.6 Гц, 2H). Вычислено для C₁₆H₁₃BrN₂O, %: C 58.38; H 3.98; N 8.51. Найдено, %: C 58.16; H 4.15; N 9.45. За-Фенил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (45а). Выход 0.44 г (55%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 134–135 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.10–2.28 (м, 2H, C²H₂), 2.30–2.49 (м, 2H, =C³H), 3.81 (д, 1H, =C⁹H_A, J = 16 Гц), 4.61 (уш.с, 1H, NH), 4.97 (д, 1H, =C⁹H_B, J = 16 Гц), 6.50–6.89 (м, 4H, аром.), 6.90–7.20 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 29.8 (C³H₂), 31.4 (C²H₂), 46.8 (C⁹H₂), 72.5 (С_{четв.}), 118.0–146.6 (С_{аром.}), 173.0 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₇N₂O, %: C 73.52; H 6.16; N 10.61. Найдено, %: C 73.21; H 6.66; N 10.28.

3a-(*n*-Толил)-2,3,3*a*,4-*mempa2uдропирроло*[2,1-*b*]хиназолин-1(9H)-он (45b). Выход 0.35 г (42%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 136–137 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.35 (с, 3H, Me), 2.25–2.45 (м, 2H, C²H₂), 2.40–2.50 (м, 2H, C³H₂), 3.82 (д, 1H, =C⁹H_A, J = 16 Гц), 4.65 (уш.с, 1H, NH), 4.98 (д, 1H, =C⁹H_B, J = 16 Гц), 6.67–6.81 (м, 4H, аром.), 6.85–7.22 (д.д, 4H, 4-MeC₆<u>H</u>₄, J = 8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 21.1 (Me), 29.7 (C²H₂), 31.2 (C³H₂), 46.5 (C⁹H₂), 72.2 (С_{четв.}), 117.8–146.4 (С_{аром.}), 172.3 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₉N₂O, %: C 74.29; H 6.48; N 10.07. Найдено, %: C 74.34; H 6.25; N 10.35.

За-(4-Метоксифенил)-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (45c). Выход 0.34 г (39%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 133–135 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.37 (с, 3H, <u>Me</u>O), 2.03–2.27 (м, 2H, C²H₂), 2.25– 2.49 (м, 2H, C³H₂), 3.81 (д, 1H, =C⁹H_A, *J* = 16 Гц), 4.63 (уш.с, 1H, NH), 4.96 (д, 1H, =C⁹H_B, *J* = 16 Гц), 6.71–6.86 (м, 4H, аром.), 6.88–7.33 (д.д, 4H, 4-MeOC₆<u>H</u>₄). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 29.6 (C²H₂), 32.4 (C³H₂), 47.1 (C⁹H₂), 55.2 (<u>Me</u>O), 74.1 (Счетв.), 113.3–158.4 (С_{аром.}), 172.5 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₉N₂O₂, %: С 73.47; H 6.22; N 9.52. Найдено, %: С 73.31; H 6.61; N 9.74.

За-(4-Хлорфенил)-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)он (45d). Выход 0.34 г (39%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 138–140 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.10–2.27 (м, 2H, C²H₂), 2.28–2.52 (м, 2H, C³H₂), 3.81 (д, 1H, =C⁹H_A, *J* = 16 Гц), 4.62 (уш.с, 1H, NH), 4.98 (д, 1H, =C⁹H_B, *J* = 16 Гц), 6.72–6.88 (м, 4Наром.), 7.97 (д, *J* = 7.6 Гц, 2Н), 7.45 (д, *J* = 7.6 Гц, 2Н). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 29.6 (С²Н₂), 32.4 (С³Н₂), 47.1 (С⁹Н₂), 74.1 (Счетв.), 113.3–158.4 (С_{аром.}), 172.7 (С=О). Найдено, %: С 68.31; Н 5.32; N 9.54. Вычислено для С₁₇Н₁₅СlN₂O, %: С 68.34; Н 5.06; N 9.38.

За-(4-Бромфенил)-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (45e). Выход 0.34 г (39%), бледно-жёлтые кристаллы, т.пл. 137–139 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.08–2.29 (м, 2H, C²H₂), 2.34–2.48 (м, 2H, C³H₂), 3.81 (д, 1H, =C⁹H_A, *J* = 16 Гц), 4.65 (уш.с, 1H, NH), 5.01 (д, 1H, =C⁹H_B, *J* = 16 Гц), 6.67–6.81 (м, 4H_{аром.}), 7.97 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.45 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 29.6 (C²H₂), 32.4 (C³H₂), 47.1 (C⁹H₂), 55.2 (<u>Me</u>O), 74.3 (С_{четв.}), 113.3–158.4 (С_{аром.}), 172.5 (C=O). Найдено, %: С 58.86; H 4.61; N 8.44. Вычислено для C₁₇H₁₅BrN₂O, %: С 58.49; H 4.41; N 8.16.

За-Фенилдекагидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**57***a*). Выход 1.35 г (48%), бежевые кристаллы, т.пл. 165 °С (с разлож.). ИК спектр, v, см⁻¹: 1710 (С=О, «Амид-I»), 3330 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.35-1.89 м (8H, 4 CH₂), 2.00 м (1H), 2.22 м (1H), 2.42-2.60 м (2H, C³H₂, пирролидин.), 2.70-2.85 м (2H, C²H₂, пирролидин.), 4.39 с (NH, 1H), 7.20-7.60 м (5H, аром.). Вычислено для C₁₆H₂₀N₂O, %: C 75.00; H 7.81; N 10.94. Найдено, %: C 74.85; H 8.05; N 11.12.

За-(4-Метилфенил)декагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1он (57b). Выход 1.54 г (52%), бежевые кристаллы, т.пл. 177 °С (с разлож.). ИК спектр, v, см⁻¹: 1710 (С=О, «Амид-I»), 3300 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.40-2.00 м (8H, 4 CH₂), 2.25 м (1H), 2.30-2.42 м (2H, C³H₂, пирролидин.), 2.45 м (1H), 2.55 с (3H, CH₃), 2.55-2.75 м (2H, C²H₂, пирролидин.), 4.25 с (NH, 1H), 7.30-7.60 м. (4H, аром.). Вычислено для C₁₇H₂₂N₂O, %: С 75.56; H 8.15; N 10.37. Найдено, %: С 75.37; H 8.00; N 10.61.

7.2.12. За-R-3, За-дигидробензо[d] пирроло[2,1-b] тиазол-1(2H)-оны 46

Метод А: В круглодонную колбу объемом 100 мл снабжённую обратным холодильником и насадкой Дина-Старка, помещают 5.2 ммоль 4-R-4-оксобутановой кислоты и 5.2 ммоль 2-аминотиофенола, каталитические количества *n*-толуолсульфокислоты, приливают 50 мл бензола и нагревают в течение 6 часов, затем нагрев прекращают, и реакционную смесь оставляют охлаждаться на ночь. Выделившие кристаллы отделяют, промывают *н*-гексаном, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме.

Метод Б: В виалу из борсиликатного стекла помещают 3.4 ммоль 4-R-4-оксобутановой кислоты, 3.4 ммоль 2-аминотиофенола, каталитические количества *n*-толуолсульфокислоты и 5 мл бензола. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор. Проводят реакцию в течение 10 минут при температуре 140 °C. Реакционную смесь оставляют охлаждаться на ночь. Выделившиеся кристаллы отделяют, промывают *н*гексаном, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме.

За-Фенил-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(2H)-он (46а). Выход: 72% (Memod A), 84% (Memod Б), серые кристаллы, т. пл. 126-127 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1683 (С=О, γ-лактам), 1402 (–С–N–), 3030 (С-Н, Аг), 1583 (С=С, Аг); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.78 (т, *J* = 6.3, 2H, C²H₂-), 3.23 (т, *J* = 6.3, 2H, C³H₂), 6.49–7.08 (м, 4H, Ar), 7.38 (д, 2H, *J* = 8.2 Гц, Ar), 7.57 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H, Ar), 7.84 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.9, 34.3, 90.6, 115.0, 118.2, 125.1, 128.8, 129.2, 130.7, 131.3, 138.9, 140.6, 178.4. Вычислено для C₁₆H₁₃NOS, %: C 71.88; H 4.90; N 5.24; S 11.99; Найдено, %: C 71.84; H 4.95; N 5.20; S 11.94.

За-(*п*-Толил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(2H)-он (**46b**). Выход: 73% (*Memod A*), 78% (*Memod Б*), серые кристаллы т. пл. 110-112 °C; ИК (KBr), v, см⁻¹: 1700 (C=O, γ-лактам), 1400 (–C–N–), 3028 (C-H, Ar), 1572–1607 (C=C, Ar); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.30 (с, 3H, C₆H₄CH₃), 2.77 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 3.22 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, -CH₂-), 6.42–7.02 (м, 4H, Ar), 7.36 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.82 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.9, 26.9, 33.5, 91.6, 114.9, 118.1, 125.1, 128.7, 129.1, 131.0, 137.1, 138.9, 140.5, 177.8. Вычислено для C₁₇H₁₅NOS, %: C 72.57; H 5.37; N 4.98; S 11.39; Найдено, %: C 72.40; H 5.02; N 4.89; S 11.51.

За-(4-Хлорфенил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(2H)опе (46c). Выход: 75% (Memod A), 86% (Memod Б), серые кристаллы, т. пл. 136-138 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 1680 (С=О, γ-лактам), 1401 (–С–N–), 1580 (С=С, Аг), 3027 (С-Н, Аг); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.80 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 3.26 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 6.58 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 6.71 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, Ar), 7.14 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H, Ar), 7.43 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.91 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.9, 33.1, 91.4, 115.3, 118.3, 125.3, 128.9, 129.4, 131.6, 134.7, 136.8, 139.8, 178.6. Вычислено для C₁₆H₁₂ClNOS, %: С 63.68; H 4.01; N 4.64; S 10.62; Найдено, %: С 63.89; H 3.98; N 4.25; S 10.96.

За-(4-Бромфенил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(2H)one (46d). Выход: 76% (Memod A), 88% (Memod Б), серые кристаллы, т. пл. 139-140 °С. ИК (KBr), v, см⁻¹: 1679 (С=О, γ-лактам), 1403 (–С–N–), 1584 (С=С, Аг), 3029 (С-Н, Аг). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.78 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 3.24 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 6.52 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, Аг), 6.69 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д, *J* = 6.5 Гц, 1H, Ar), 7.40 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.89 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.0, 34.1, 91.1, 115.4, 118.3, 125.2, 128.9, 129.4, 131.4, 134.6, 136.6, 139.1, 178.1. Вычислено для C₁₆H₁₂BrNOS, %: C 55.50; H 3.49; N 4.05; S 9.26; Найдено, %: C 55.49; H 3.54; N 4.00; S 9.20.

7.2.13. За-Арил-3,За-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]оксазол-1(2*H*)-оны 47 и За-арил-3,За-дигидро-5*H*-бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазин-1(2*H*)-оны 48

Метод А: В круглодонную колбу объемом 100 мл снабжённую обратным холодильником и насадкой Дина-Старка, помещают 5.6 ммоль 4-R-4-оксобутановой кислоты и 5.6 ммоль 2-аминофенола, каталитические количества *n*-толуолсульфокислоты, приливают 30 мл бензола и нагревают в течение 3 часов, затем нагрев прекращают, и реакционную смесь охлаждают. Выделившие кристаллы серо-зелёного цвета отделяют, промывают *н*-гексаном, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме.

Метод Б: В виалу из борсиликатного стекла помещают 3.4 ммоль 4-R-4оксобутановой кислоты, 3.4 ммоль 2-аминофенола, каталитические количества *n*толуолсульфокислоты и 5 мл бензола. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор. Проводят реакцию в течение 10 минут при температуре 140 °C. Реакционную смесь охлаждают. Выделившие кристаллы серо-зелёного или желтоватого цвета отделяют, промывают *н*-гексаном, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме.

За-Фенил-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (47а). Выход: 80% (*Memod A*), 87% (*Memod Б*), желтые кристаллы, т. пл. 120-121 °C; ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1682 (С=О), 1325 (–С–N–), 1579 (С=С, Аг), 3032 (С-Н, Аг). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.82 (т, *J* = 6.5, 2H, C²H₂), 3.32 (т, *J*=6.5, 2H, C³H₂), 6.67–6.84 (м, 4H, Ar), 7.47 (т, *J*=7.5, 2H, Ar), 7.58 (т, *J*=7.3, 1H, Ar), 7.99 (д, *J*=7.4, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.0, 33.1, 110.8, 115.1, 122.4, 95.9, 125.1, 125.6, 125.7, 129.8, 130.1, 136.6, 146.1, 177.4. Вычислено для C₁₆H₁₃NO₂, %: C 76.48; H 5.21; N 5.57; Найдено, %: C 76.04; H 4.91; N 5.91.

3a-(n-Толил)-3,3a-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (47b). Выход: 77% (*Memod A*), 85% (*Memod Б*), желтые кристаллы, т. пл. 123-124 °C; ИК (KBr), v, см⁻¹: 1671 (C=O), 1324(-C–N–), 1581 (C=C, Ar), 3034 (C-H, Ar). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, C₆H₄CH₃), 2.79 (т, *J* = 6.3, 2H, C²H₂), 3.31 (т, *J*=6.3, 2H, C³H₂), 6.65–6.86 (м, 4H, Ar_{аннелир}.), 7.40 (д, *J* =7.3, 2H, Ar), 7.92 (д, *J*=7.3, 2H, Ar), ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 27.9, 33.1, 110.8, 115.2, 122.3, 95.8, 125.1, 125.5, 125.7, 129.8, 130.1, 135.9, 145.9, 177.3. Вычислено для С₁₇H₁₅NO₂, %: С 76.96; H 5.70; N 5.28; Найдено, %: С 76.89; H 5.75; N 4.99.
За-(4-Хлорфенил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)он (47c). Выход: 79% (Memod A), 88% (Memod Б), желтые кристаллы, т. пл. 130-131 °C; ИК (KBr), v, см⁻¹: 1683 (C=O), 1320 (–С–N–), 1582 (C=C, Ar), 3035 (C-H, Ar). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.85 (т, *J* = 6.1, 2H, C²H₂), 3.36 (т, *J* = 6.1, 2H, C³H₂), 6.79–6.83 (м, 4H, Ar), 7.42 (д, *J* =7.3, 2H, Ar), 7.95 (д, *J* = 7.3, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.2, 32.9, 110.8, 115.2, 122.3, 96.0, 124.9, 125.5, 125.7, 129.9, 130.2, 135.9, 145.98, 177.4. Вычислено для C₁₆H₁₂ClNO2, %: C 67.26; H 4.23; N 4.90; Найдено, %: C 67.85; H 4.95; N 4.47.

За-(4-Бромфенил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (47d). Выход: 78% (Memod A), 86% (Memod Б), желтые кристаллы, т. пл. 133-134 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 1685 (С=О), 1321 (–С–N–), 1585 (С=С, Аг), 3035 (С-Н, Аг). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.83 (т, *J*=6.3, 2H, C²H₂), 3.35 (т, *J*=6.3, 2H, C³H₂), 6.75–6.85 (м, 4H, Аг_{аннелир}), 7.43 (д, *J*=7.3, 2H, Ar), 7.98 (д, *J*=7.3, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.2, 33.0, 110.8, 116.2, 122.3, 96.1, 125.0, 125.5, 125.7, 129.9, 130.3, 135.9, 145.7, 177.3. Вычислено для С₁₆H₁₂BrNO₂,: С 58.20; Н 3.66; N 4.24; Найдено, %: С 57.95; Н 3.05; N 4.75.

7-*Метил-За-фенил-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)он (47е)*. Выход: 65% (*Memod A*), 86% (*Memod Б*), желтые кристаллы, т. пл. 125-126 °C; ИК (KBr), *v*, см⁻¹: 1683 (С=О), 1324 (–С–N–), 1577 (С=С, Ar), 3031 (С-H, Ar). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.82 (т, *J* = 6.5, 2H, C²H₂), 3.32 (т, *J*=6.5, 2H, C³H₂), 2.34 (с, 3H, CH_{3аннелир}), 7.39–7.91 (м, 5H, Ar), 6.60–6.79 (м, 3H, Ar_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.1, 33.1, 115.1–135.6, 95.9, 178.0. Вычислено для C₁₇H₁₅NO₂, %: C 76.96; H 5.70; N 5.28; Найдено, %: C 76.55; H 5.23; N 5.35.

7-Метил-За-(п-толил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (**47f**). Выход: 64% (*Memod A*), 70% (*Memod Б*), желтые кристаллы, т. пл. 128-129 °C; ИК (KBr), v, см⁻¹: 1671 (C=O), 1324 (–С–N–), 1581 (C=C, Ar), 3034 (C-H, Ar); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.79 (т, *J* = 6.3, 2H, C²H₂), 3.31 (т, *J*=6.3, 2H, C³H₂), 2.32 (с, 3H, CH_{3аннелир}), 2.34 (с, 3H, CH_{3 аннелир}), 7.40– 7.92 (м, 4H, Ar), 6.63–6.85 (м, 3H, Ar,_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.1, 33.2, 115.2–135.9, 95.8, 177.7. Вычислено для C₁₈H₁₇NO₂, %: С 77.40; H 6.13; N 5.01; Найдено, %: С 77.64; H 6.01; N 4.95.

7-Метил-За-(4-хлорфенил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-

b]оксазол-1(2H)-он (47g). Выход: 71% (*Memod A*), 79% (*Memod Б*), желтые кристаллы, т. пл. 141-142 °C; ИК (KBr), *v*, см⁻¹: 1682 (C=O), 1320 (–С–N–), 1582 (C=C, Ar), 3033 (C-H, Ar). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.84 (т, *J* = 6.3, 2H, C²H₂), 3.33 (т, *J*=6.3, 2H, C³H₂), 2.28 (с, 3H, CH_{3аннелир}), 7.42–7.95 (м, 4H, Ar), 6.78–6.80 (м, 3H, Ar_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.2, 32.9, 116.2–135.9, 96.0, 178.0. Вычислено для C₁₇H₁₄ClNO₂, %: C 68.12; H 4.71; N 4.67; Найдено, %: C 68.00; H 4.82; N 4.69.

За-(4-бромфенил)-7-метил-3,За-дигидробензо[d]пирроло[2,1-

b]оксазол-1(2H)-он (47h). Выход: 69% (*Memod A*), 76% (*Memod Б*), желтые кристаллы, т. пл. 149-150 °C; ИК (KBr), *v*, см⁻¹: 1685 (C=O), 1321 (–C–N–), 1585 (C=C, Ar), 3036 (C-H, Ar). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.83 (т, *J* = 6.3, 2H, C²H₂), 3.35 (т, *J*=6.3, 2H, C³H₂), 2.32 (с, 3H, CH_{3аннелир}.), 7.43–7.98 (м, 4H, Ar), 6.73–6.86 (м, 3H, Ar_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.2, 33.0, 116.2–135.9, 96.1, 177.3. Вычислено для C₁₇H₁₄BrNO₂, %: C 59.32; H 4.10; N 4.07; Найдено, %: C 59.00; H 3.99; N 4.10.

За-Фенил-3,3а-дигидро-5H-бензо[d]пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-1(2H)он (48a). Метод А: В круглодонную колбу объемом 100 мл снабжённую обратным холодильником и насадкой Дина-Старка, помещают 5 ммоль 4-R-4оксобутановой кислоты и 5 ммоль 2-аминобензилового спирта, приливают 30 мл толуола и нагревают в течение 3 часов, затем нагрев прекращают, и реакционную смесь охлаждают. Выпавшие светло коричневые кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме. *Метод Б:* В виалу из борсиликатного стекла помещают 3 ммоль 4-R-4оксобутановой кислоты, 3 ммоль 2-аминобензилалкоголя, 2 мл толуола. Предварительно реакционную смесь продувают аргоном. Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор. Проводят реакцию по 15 мин. при температуре 115 °C 3 раза (в три подхода). Реакционную смесь охлаждают. Выпавшие светло-коричневые кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме.

Выход: 76% (*Memod A*), 87% (*Memod Б*), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 144-145 °С. ИК (KBr), v, см⁻¹: 1684 (C=O), 1070 (–С–О–С), 1577 (C=C, Ar), 3030 (C-H, Ar); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.73 (т, *J* = 6.2, 2H, CH₂), 3.22 (т, *J* = 6.2, 2H, CH₂), 4.73 (д, *J* = 15.3, 1H, C⁹H), 4.48 (д, *J* = 15.5, 1H, C⁹H), 7.31–7.38 (м, 5H, Ar), 6.48–7.20 (м, 4H, Ar_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 27.9, 29.5, 63.5, 92.9, 119.9, 123.3, 124.0, 128.2, 128.4, 128.9, 129.2, 129.4, 138.3, 139.7, 178.0. Вычислено для C₁₇H₁₅NO₂, %: С 76.96; H 5.70; N 5.28; Найдено, %: С 76.93; H 5.68; N 5.29.

За-(*п*-Толил)-3,3а-дигидро-5H-бензо[d]пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-1(2H)-он (**48b**). Выход: 75% (*Memod A*), 82% (*Memod Б*), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 147-148 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1685 (С=О), 1078 (–С–О–С), 1579 (С=С, Ar), 3030 (С-Н, Ar). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.26 (с, 3H, -CH₃), 2.74 (т, *J* = 6.2, 2H, CH₂), 3.20 (т, *J* = 6.2, 2H, CH₂), 4.72 (д, *J* = 15.3, 1H, C⁹H), 4.49 (д, *J* = 15.5, 1H, C⁹H), 7.39 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 7.84 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 6.50–6.80 (м, 1H, Ar_{аннелир}), 6.98–7.24 (м, 3H, Ar_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.0, 27.9, 29.5, 63.4, 92.9, 119.9, 123.3, 124.0, 128.3, 128.9, 129.3, 129.4, 134.7, 138.3, 139.7, 178.0. Вычислено для C₁₈H₁₇NO₂., %: C 77.40; H 6.13; N 5.01; Найдено, %: C 77.36; H 6.10; N 5.04.

b][1,3]оксазин-1(2H)-он (48с). Выход: 77% (*Memod A*), 85% (*Memod Б*), светлокоричневые кристаллы, т. пл. 150-151 °С. ИК (KBr), v, см⁻¹: 1687 (С=О), 1073

За-(4-Хлорфенил)-3,За-дигидро-5Н-бензо[d]пирроло[2,1-

(-С-О-С), 1581 (С=С, Аг), 3033 (С-Н, Аг). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.77 (т, *J* = 6.3, 2H, CH₂), 3.24 (т, *J* = 6.3, 2H, CH₂), 4.78 (д, *J* = 15.4, 1H, C⁹H), 4.52 (д, *J* = 15.6, 1H, C⁹H), 7.42 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 7.89 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 6.55– 7.30 (м, 4H, Ar_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.0, 29.6, 63.5, 93.2, 120.0, 123.4, 124.1, 128.3, 128.9, 129.3, 129.4, 134.7, 138.4, 139.7, 178.1. Вычислено для C₁₇H₁₄CINO₂, %: C 68.12; H 4.71; N 4.67; Найдено, %: C 68.09; H 4.68; N 4.64.

За-(4-Бромфенил)-3,3а-дигидро-5Н-бензо[d]пирроло[2,1-

b][1,3]оксазин-1(2H)-он (48d). Выход: 78% (*Memod A*), 86% (*Memod Б*), светлокоричневые кристаллы, т. пл. 153-154 °C; ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1686 (С=О), 1075 (–С–О–С), 1579 (С=С, Аг), 3031 (С-Н, Аг). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.76 (т, *J* = 6.3, 2H, CH₂), 3.23 (т, *J* = 6.3, 2H, CH₂), 4.76 (д, *J* = 15.4, 1H, С⁹Н), 4.51 (д, *J* = 15.6, 1H, С⁹Н), 7.41 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 7.88 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 6.52–7.28 (м, 4H, Ar_{аннелир}). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.9, 29.6, 63.5, 93.2, 119.9, 123.2, 124.1, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 134.7, 138.4, 139.7, 178.0. Вычислено для C₁₇H₁₄BrNO₂., %: C 59.32; H 4.10; N 4.07; Найдено, %:C 59.29; H 4.12; N 4.04.

7.2.14. Ацетилпроизводные соединений 44, 45 (49-56)

4-Ацетил-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-бензо-[d]пирроло[1,2а/имидазол-1-он (49а). В круглодонную колбу объёмом 50 мл, снабжённую обратным 0.5 (2 холодильником, ммоль) помещают Г бензопирролоимидазолона 44, приливают 10 мл уксусного ангидрида и 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают в течение 1–2 часов. После охлаждения реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным отфильтровывают, раствором соды, выпавший осадок перекристаллизовывают из этанола. Аналогично получают 49b-d. Выход: 75%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 149–150 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1688 (C=O, «Амид I»), 1642 (CH₃C=O, «Амид I»). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.:

2.15 (с, 3H, Ac), 2.71 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.40 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 7.06–8.26 (м, 9H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.0, 30.6, 34.0, 85.8, 124.8-136.3, 169.7, 171.7. Вычислено для C₁₈H₁₆N₂O₂, %: С 73.95; Н 5.52; N 9.58; Найдено, %: С 73.49; Н 5.29; N 9.79.

4-Ацетил-За-(п-толил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-он (**49b**). Выход: 69%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 200-202 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 998 (СН₃–С–О), 1644 (С=О, Ас), 1687 (С=О, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.22 (с, 3H, Ас), 2.42 (с, 3H, CH₃), 2.77 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.45 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 7.11–8.15 (м, 8H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.7, 24.2, 30.8, 34.1, 124.6-129.4, 170.1, 171.2. Вычислено для C₁₉H₁₈N₂O₂, %: C 74.49; H 5.92; N 9.14; Найдено, %: C 74.27; H 5.68; N 9.31.

4-Ацетил-За-(4-метоксифенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Hбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (49c). Выход: 70%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 169–171 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 996 (CH₃–C–O), 1648 (C=O, Ac), 1700 (C=O, «Амид-I»); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.22 (с, 3H, Ac), 2.40-2.59 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 3.35 (с, 3H, OCH₃), 6.40-6.90 (м, 4H, аром.), 7.20-7.65 (м, 4H, аром.). Вычислено для C₁₉H₁₈N₂O₃, %: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69. Найдено, %: C, 70.53; H, 5.12; N, 8.48. *4-Ацетил-За-(4-хлорфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-*

бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**49***d*). Выход: 78%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 180–182 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 991 (CH₃–C–O), 1642 (C=O, Ac), 1690 (C=O, «Амид-I»). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.20 (с, 3H, Ac), 2.40-2.55 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 7.91 (д.д, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H), 7.44 (д.д, J = 8.5, 1.9 Гц, 2H). Вычислено для C₁₈H₁₅ClN₂O₂, %: C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57; Найдено, %: C, 66.10; H, 4.55; N, 8.22.

За-Фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**49**е). В герметичную виалу для реактора помещают 0,1 г исходного вещества **44**, после приливают 1 мл трифторуксусного ангидрида (TFAA), наблюдая полное растворение вещества 44, помещают магнитную мешалку и нагревают в реакторе Monowave 50 при температуре 150 °C в течение 2 мин. После охлаждения реакционной смеси до 60 °C доводят pH до нейтрального значения (около 7) по универсальной индикаторной бумаге насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический продукт отделяют, сушат на воздухе. Аналогично получают **49f-h**. Выход: 72%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 138–142 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 1716 (CF₃C=O, «Амид I»), 1685 (C=O, «Амид I»); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.05 (м, 2H, CH₂), 3.79 (м, 2H, CH₂), 7.18–7.63 (м, 9H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29.2, 35.8, 92.1, 116.6, 125.8–132.3, 155.0, 173.6. Вычислено для C₁₈H₁₃F₃N₂O₂, %: C, 62.43; H, 3.78; N, 8.09. Найдено, %: C 62.23; H 3.73; N 8.13.

4-(2,2,2-*Трифторацетил*)-*3a*-(*n*-*толил*)-2,*3*,*3a*,4-*тетрагидро*-1*Hбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол*-1-*он* (**49f**). Выход: 67%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 188–192 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1718 (СF₃C=O, «Амид I»), 1686 (С=O, «Амид I»). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.04 (м, 2H, CH₂), 2.27 (с, 3H, CH₃), 3.77 (м, 2H, CH₂), 7.08–7.65 (м, 8H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 20.5, 28.8, 35.7, 91.8, 116.5, 125.7–140.7, 162.1, 173.6. Вычислено для C₁₉H₁₅F₃N₂O₂, %: C 63.33; H 4.20; N 7.77. Найдено, %: C 63.56; H 4.53; N 7.56.

4-(2,2,2-*Трифторацетил*)-*3а*-(4-метоксифенил)-2,*3*,*3а*,4-тетрагидро-*1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он* (**49***g*). Выход: 70%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 191–193 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 1720 (СF₃C=O, «Амид I»), 1700 (С=O, «Амид-I»); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.40-2.59 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 3.35 (с, 3H, OCH₃), 6.40-6.90 (м, 4H, аром.), 7.20-7.65 (м, 4H, аром.). Вычислено для C₁₉H₁₅F₃N₂O, %: C, 60.64; H, 4.02; N, 7.44. Найдено, %: C, 60.53; H, 3.99; N, 7.38. 4-(2,2,2-*Трифторацетил*)-*За*-(4-хлорфенил)-2,*3*,*3а*,4-тетрагидро-1*H*бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**49h**). Выход: 78%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 175–177 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 1718 (CF₃C=O, «Амид I»), 1695 (C=O, «Амид-I»). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.40-2.55 (м, 2H, C³H₂, пирролидин.), 2.50-2.70 (м, 2H, C²H₂, пирролидин.), 7.91 (д.д, *J* = 8.5, 1.9 Гц, 2H), 7.44 (д.д, *J* = 8.5, 1.9 Гц, 2H). Вычислено для C₁₈H₁₂ClF₃N₂O₂, %: C, 56.78; H, 3.18; N, 7.36; Найдено, %: C, 56.30; H, 3.10; N, 7.22.

4-Ацетил-За-Фенил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (50а). В круглодонную колбу объёмом 50 мл, снабжённую обратным холодильником, помещают 0.5 г (2 ммоль) бензопирролоимидазолона **45**, приливают 10 мл уксусного ангидрида и 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают в течение 1–2 часов. После охлаждения реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором соды, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход: 74%, светлобежевые кристаллы, т. пл. 192–194 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 997 (CH₃–C–O), 1643 (C=O, Ac), 1688 (C=O, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.24 (с, 3H, Ac), 2.64 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.02 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.41, 5.38 (д.д., *J* = 16.2 Гц, 2H, -C₉H₂-), 6.88–7.41 (м, 9H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 26.4, 28.8, 33.4, 39.1, 82.6, 122.8–142.5, 171.0, 172.8. Вычислено для C₁₉H₁₈N₂O₂, %: C, 74.49; H, 5.92; N, 9.14. Найдено, %: C 74.82; H 5.82; N 9.21.

4-Ацетил-За-(п-толил)-2,3,3а,4-тетрагидро-пирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (50b). Выход: 68%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 189–190 °С; ИК спектр, v, см⁻¹: 993 (СН₃–С–О), 1648 (С=О, Ас), 1690 (С=О, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, Ас), 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.65 (т, J = 4, 2H, CH₂), 3.03 (т, J = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.41, 5.40 (д.д, J = 16.2 Гц, 2H, -C₉H₂-), 7.10–7.72 (м, 9H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.1, 26.4, 30.0, 34.1, 39.2, 82.7, 119.4–135.6, 172.1, 174.8. Вычислено для C₂₀H₂₀N₂O₂, %: С 74.98; H 6.29; N 8.74. Найдено, %: С 75.29; H 6.35; N 9.06. 4-Ацетил-За-(4-метоксифенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-пирроло[2,1-

b]хиназолин-1(9H)-он (50с). Выход: 69%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 183–185 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 998 (CH₃–C–O), 1641 (C=O, Ac), 1692 (C=O, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.26 (с, 3H, Ac), 3.36 (с, 3H, <u>Me</u>O), 2.05–2.25 (м, 2H, C²H₂), 2.25–2.50 (м, 2H, C³H₂), 3.81 (д, *J* = 16 Гц, 1H, =C⁹H_A), 4.96 (д, *J* = 16 Гц, 1H, =C⁹H_B), 6.71–6.86 (м, 4H, аром.), 6.88–7.33 (д.д, 4H, 4-MeOC₆<u>H</u>₄). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 26.4, 29.6, 32.4, 47.1, 55.2, 74.1, 113.3–158.4, 172.1, 172.5. Вычислено для C₂₀H₂₀N₂O₃, %: C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33. Найдено, %: C, 71.31; H, 5.61; N, 8.14.

4-Ацетил-За-(4-хлорфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-пирроло[2,1b]хиназолин-1(9H)-он (50d). Выход: 58%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 178–180 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 995 (СН₃–С–О), 1643 (С=О, Ас), 1682 (С=О, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.10–2.25 (м, 2H, C²H₂), 2.22 (с, 3H, Ас), 2.30–2.52 (м, 2H, C³H₂), 3.81 (д, J = 16 Гц, 1H, =C⁹H_A), 4.98 (д, J = 16 Гц, 1H, =C⁹H_B), 6.73–6.86 (м, 4H, аром.), 7.44 (д, J = 7.6 Гц, 2H). 7.92 (д, J = 7.6 Гц, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 26.5, 29.3, 32.1, 47.2, 74.1, 113.3–158.4, 172.1, 172.7. Вычислено для C₁₉H₁₇ClN₂O₂, %: C, 66.96; H, 5.03; N, 8.22. Hайдено, %: C, 66.86; H, 4.89; N, 8.14.

4-(2,2,2-Трифторацетил)-За-Фенил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1b]хиназолин-1(9H)-он (50e). В герметичную виалу для реактора помещают 0,1г исходного вещества 45, после приливают 1 мл трифторуксусного ангидрида(TFAA), наблюдая полное растворение вещества 45, помещают магнитнуюмешалку и нагревают в реакторе Monowave 50 при температуре 150 °C втечение 2 мин. После охлаждения реакционной смеси до 60 °C доводят pH донейтрального значения (около 7) по универсальной индикаторной бумагенасыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический продуктотделяют, сушат на воздухе. Аналогично получают 50f-h. Выход: 69%, светлобежевые кристаллы, т. пл. 182–184 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 1720 (CF₃C=O, «Амид I»), 1688 (С=О, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.66 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.02 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.41, 5.38 (дд, *J* = 16.2 Гц, 2H, -C₉H₂-), 6.88–7.41 (м, 9H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 28.8, 33.4, 39.1, 82.6, 116.6, 122.8–142.5, 155.0, 172.8. Вычислено для C₁₉H₁₅F₃N₂O₂, %: C, 63.33; H, 4.20; N, 7.77. Найдено, %: C 63.12; H 4.15; N 7.41.

4-(2,2,2-*Трифторацетил*)-*За-(п-толил*)-*2*,*3*,*3а*,*4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9Н)-он* (**50f**). Выход: 78%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 195–197 °C; ИК спектр, v, см⁻¹: 1717 (CF₃C=O, «Амид I»), 1690 (С=O, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.65 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.03 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.41, 5.40 (дд, *J* = 16.2 Гц, 2H, -C₉H₂-), 7.10–7.72 (м, 9H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.1, 30.0, 34.1, 39.2, 82.7, 116.6, 119.4–135.6, 155.1 174.8. Вычислено для C₂₀H₁₇F₃N₂O₂, %: C 64.17; H 4.58; N 7.48. Найдено, %: C 64.09; H 4.35; N 7.06.

4-(2,2,2-*Трифторацетил*)-*За*-(4-метоксифенил)-2,3,*За*,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (**50g**). Выход: 65%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 183–185 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1727 (СF₃С=О, «Амид I»), 1692 (С=О, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3.37 (с, 3H, <u>Me</u>O), 2.06–2.27 (м, 2H, C²H₂), 2.25–2.52 (м, 2H, C³H₂), 3.82 (д, J = 16 Гц, 1H, =C⁹H_A), 4.98 (д, J = 16 Гц, 1H, =C⁹H_B), 6.71–6.86 (м, 4H, аром.), 6.88–7.33 (д.д, 4H, 4-MeOC₆<u>H</u>₄). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29.6, 32.4, 47.1, 55.2, 74.1, 113.3–158.4, 116.5, 155.2 172.5. Вычислено для C₂₀H₁₇F₃N₂O₃, %: C, 61.54; H, 4.39; N, 7.18. Найдено, %: C, 61.31; H, 4.21; N, 7.14.

4-(2,2,2-*Трифторацетил*)-*За*-(4-хлорфенил)-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (**50d**). Выход: 66%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. 188–190 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1733 (СF₃С=О, «Амид I»), 1682 (С=О, Амид I). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.10–2.25 (м, 2H, C²H₂), 2.30– 2.52 (м, 2H, C³H₂), 3.81 (д, J = 16 Гц, 1H, =C⁹H_A), 4.98 (д, J = 16 Гц, 1H, =C⁹H_B), 6.73–6.86 (м, 4H, аром.), 7.44 (д, J = 7.6 Гц, 2H). 7.92 (д, J = 7.6 Гц, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29.3, 32.1, 47.2, 74.1, 113.3–158.4, 116.4, 155.3, 172.1, 172.7. Вычислено для C₁₉H₁₄F₃ClN₂O₂, %: C, 57.81; H, 3.57; N, 7.10. Найдено, %: C, 57.76; H, 3.39; N, 7.04.

7.2.15. Алкилированные производные соединений 44, 45 (51-54)

За-Фенил-4-метил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-оний иодид (51а). Выход: 86%, бесцветные кристаллы, т. пл. 283-284 °C. ИК (КВг), v, см⁻¹: 1703 (С=О), 2277 (–МеNH+–), 3297 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.34 (м, 2H, CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.85 (с, 3H, NH⁺CH₃), 6.50-7.42 (м, 9H, Ar), 8.28 (с, 1H, NH⁺). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30.9, 31.7 (-CH₂–CH₂-), 36.2 (NH⁺CH₃), 116.0-136.0 (Ar), 173.2 (С=О). Вычислено для C₁₇H₁₇IN₂O, %: C 52.06; H 4.37; N 7.14; Найдено, %: C 51.85; H 4.82; N 7.09.

За-(4-Метилфенил)-4-метил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Hбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-оний иодид (51b). Выход: 89%, бесцветные кристаллы, т. пл. 286-288 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1705 (С=О), 2277 (–МеNH⁺–), 3300 (NH). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.34 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2.42 (м, 2H, CH₂), 2.73 (м, 2H, CH₂), 2.86 (с, 3H, NH⁺<u>CH₃</u>), 7.18-7.80 (м, 8H, Ar), 8.26 (с, 1H, NH⁺). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.1 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31.2, 32.5 (-CH₂– CH₂-), 36.3 (NH⁺<u>CH₃</u>), 115.8-137.4 (Ar), 173.4 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₉IN₂O, %: C 53.22; H 4.71; N 6.90; Найдено, %: C 52.91; H 4.52; N 7.25.

За-Фенил-4-метил-1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-b]хиназолин-4ий иодид (52а). Выход: 87%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 284-286 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 1703 (С=О), 2277 (–МеNH⁺–), 3297 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.59 (м, 2H, CH₂), 3.20 (м, 2H, CH₂), 3.32 (с. 3H, NH⁺–<u>CH₃</u>), 5.40 (д.д. J = 16.8 Гц, 2H, C₉H₂), 7.22-7.70 (м, 9H, Ar), 8.17 (с, 1H, NH⁺). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 28.3, 31.1 (-CH₂–CH₂-), 37.8 (NH⁺–<u>CH₃</u>), 46.9 (-C₉H₂-), 118.1-149.5 (Ar), 173.4 (С=О). Вычислено для C₁₈H₁₉IN₂O, %: 53.22; H 4.71; N 6.90; Найдено, %: C 53.47; H 4.62; N 7.18. За-(4-Метилфенил)-4-метил-1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-

b]хиназолин-4-ий иодид (52b). Выход: 90%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 289-291 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1705 (С=О), 2277 (–МеNH⁺–), 3300 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.31 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2.59 (м, 2H, CH₂), 3.18 (м, 2H, CH₂), 3.38 (с, 3H, NH⁺–<u>CH₃</u>), 5.40 (д.д., *J* = 16.8 Гц, 2H, C₉H₂), 7.20-7.68 (м, 8H, Ar), 8.19 (с, 1H, NH⁺). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.1(C₆H₄-<u>CH₃</u>), 28.7, 31.8 (-CH₂–CH₂-), 37.6 (NH⁺–<u>CH₃</u>), 47.2 (-C₉H₂-), 120.3-150.8 (Ar), 174.1 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₁IN₂O, %: C 54.30; H 5.04; N 6.67; Найдено, %: C 54.17; H 5.13; N 6.95.

За-Фенил-7-метил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-он (**53***a*). Выход: 63%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 160-163 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 1682 (С=О), 3373 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.56 (с, 3H, C₆H₃-<u>CH₃</u>), 2.76 (т, J = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.42 (т, J = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.37 (с, 1H, NH), 6.36-7.61 (м, 8H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.2 (C₆H₃-<u>CH₃</u>), 31.0, 32.8 (-CH₂-CH₂-), 114.8-142.3 (Ar), 172.7 (С=О). Вычислено для C₁₇H₁₆N₂O, %: C 77.25; H 6.10; N 10.60; Найдено, %: C 77.58; H 5.85; N 10.28.

3a-(4-Метилфенил)-7-метил-2,3,3a,4-тетрагидро-1Hбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (53b). Выход: 58%, светло-бежевыекристаллы, т. пл. 173-175 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 1670 (С=О), 3361 (NH). ¹Н ЯМР $(400 МГц, CDCl₃), <math>\delta$, м.д.: 1.58 (с, 3H, C₆H₃-<u>CH₃</u>), 2.41 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2.80 (т, J = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.45 (т, J = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.50 (с, 1H, NH), 6.86-7.90 (м, 7H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.1 (C₆H₃-<u>CH₃</u>), 21.4 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 32.8, 34.1 (-CH₂-CH₂-), 120.6-140.7 (Ar), 174.1 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₈N₂O, %: С 77.67; H 6.52; N 10.06; Найдено, %: С 77.86; H 6.23; N 10.38.

За-Фенил-7-метил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-

1(9H)-он (54а). Выход: 63%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 180-183 °С. ИК (KBr), *v*, см⁻¹: 1682 (C=O), 3373 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.56 (с, 3H, C₆H₃-<u>CH₃</u>), 2.76 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.42 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.37 (с,

1H, NH), 6.36-7.61 (м, 8H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.2 (C₆H₃-<u>CH₃</u>), 31.0, 32.8 (-CH₂-CH₂-), 114.8-142.3 (Ar), 172.7 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₈N₂O, %: C 77.67; H 6.52; N 10.06; Найдено, %: C 77.58; H 6.43; N 10.18. *За-(4-Метилфенил)-7-метил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*

b]хиназолин-1(9H)-он (54b). Выход: 58%, светло-бежевые кристаллы, т. пл. 183-184 °C. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1670 (С=О), 3361 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.58 (с, 3H, C₆H₃-<u>CH₃</u>), 2.41 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2.80 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 3.45 (т, *J* = 4 Гц, 2H, CH₂), 4.50 (с, 1H, NH), 6.86-7.90 (м, 7H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.1 (C₆H₃-<u>CH₃</u>), 21.4 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 32.8, 34.1 (-CH₂-CH₂-), 120.6-140.7 (Ar), 174.1 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₀N₂O, %: C 78.05; H 6.90; N 9.58; Найдено, %: C 78.16; H 6.87; N 9.38.

7.2.16. Нитрозопроизводные соединений 44, 45 (55-56)

0.07 г NaNO₂ (1 ммоль) растворяют в 3–5 мл воды, к раствору на холоду прибавляют избыток H₂SO₄(конц.), раствор 0.25 г (1 ммоль) **44а** в 10 мл смеси MeCN–H₂O (4:1), затем 50 мл H₂O. Перемешивают 2 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывают, промывают водой и получают 0.21 г нитрозопроизводного **55а**.

7-*Нитрозо-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он* (**55***a*). Выход: 75%, кристаллы бледно-жёлтого цвета, т. пл. 96-98 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1513 (N=O), 1683 (С=O), 3300 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.62 (1H, уш. с, NH), 3.61 (2H, т, -C²H₂-, *J* = 6.2 Гц), 3.88 (2H, т, -C³H₂-, *J* = 6.2 Гц), 7.47 (1H, д, *J* = 2.0 Гц, -C⁸H-), 7.49–7.65 (5H, м, Ph), 8.12 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, -C⁶H-), 8.25 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, -C⁵H-). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29.8, 32.7 (-CH₂-CH₂-), 89.3 (С_{четв}), 114.4-146.2 (Ar), 171.7 (С=O). Вычислено для C₁₆H₁₃N₃O₂, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.05; Найдено, %: С 69.00; H 5.15; N 15.23.

7-Нитрозо-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Нбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (55b). Выход: 73%, кристаллы бледножёлтого цвета, т. пл. 120-122 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1511 (N=O), 1680 (C=O), 3303 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.68 (1H, уш. с, NH), 2.26 (3H, с, CH₃), 3.24 (2H, т, -C²H₂-, *J* = 6.0 Гц), 3.44 (2H, т, -C³H₂-, *J* = 6.2 Гц), 7.21, 7.39 (4H, д. д, *J* = 8.0 Гц, *p*-Tol), 7.47 (1H, д, *J* = 2.0 Гц, -C⁸H-), 8.12 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, -C⁶H-), 8.25 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, -C⁵H-). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29.2, 32.4 (-CH₂--CH₂-), 89.4 (С_{четв}), 112.5-139.7 (Ar), 173.5(C=O). Вычислено для С₁₇H₁₅N₃O₂, %: C 69.61; H 5.15; N 14.33; Найдено, %: C 69.49; H 5.06; N 14.69.

7-Нитрозо-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2а]имидазол-1-он (**56а**). Выход: 75%, кристаллы бледно-жёлтого цвета, т. пл. 96-98 °C. ИК (КВг), v, см⁻¹: 1513 (N=O), 1683 (C=O), 3300 (NH). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.65 (1H, уш. с, NH), 3.64 (2H, т, -C²H₂-, J = 6.2 Гц), 3.83 (2H, т, -C³H₂-, J = 6.2 Гц), 7.47 (1H, д, J = 2.0 Гц, -C⁸H-), 7.49–7.65 (5H, м, Ph), 8.10 (1H, д, J = 8.0 Гц, -C⁶H-), 8.18 (1H, д, J = 8.0 Гц, -C⁵H-). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29.9, 32.3 (-CH₂-CH₂-), 89.5 (С_{четв}), 114.4-146.1 (Ar), 171.8 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₅N₃O₂, %: C 69.61; H 5.15; N 14.33; Найдено, %: C

69.57; H 5.10; N 14.61. 7-Нитрозо-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-

бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (56b). Выход: 73%, кристаллы бледножёлтого цвета, т. пл. 120-122 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1511 (N=O), 1680 (C=O), 3303 (NH). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.68 (1H, уш. с, NH), 2.26 (3H, с, CH₃), 3.24 (2H, т, -C²H₂-, J = 6.0 Гц), 3.44 (2H, т, -C³H₂-, J = 6.2 Гц), 7.21, 7.39 (4H, д. д, J = 8.0 Гц, p-Tol), 7.47 (1H, д, J = 2.0 Гц, -C⁸H-), 8.12 (1H, д, J = 8.0 Гц, -C⁶H-), 8.25 (1H, д, J = 8.0 Гц, -C⁵H-). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29.2, 32.4 (-CH₂-CH₂-), 89.4 (С_{четв}), 112.5-139.7 (Ar), 173.5(С=O). Вычислено для C₁₈H₁₇N₃O₂, %: C 70.34; H 5.58; N 13.67; Найдено, %: C 69.97; H 5.26; N 13.69.

7.2.17. Азопроизводные соединений 44, 45 (59-60)

7-((2-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-

бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (59а). Приготовление диазокомпоненты.

0,14 г (1 ммоль) 2-нитроанилина помещают в стакан, приливают небольшой избыток H₂SO_{4(конц.)}, получая сернокислую соль, которую далее растворяют в 5–10 мл воды, и раствор охлаждают. В другом стакане 0,07 г NaNO₂ (1 ммоль) растворяют в 3-5 мл воды, раствор охлаждают. Раствор 2-нитроанилина в серной кислоте в один приём приливают к раствору нитрита натрия при энергичном перемешивании, оставляют стоять 10 минут на холоду, затем делают пробу на иод-крахмальную бумажку. В случае положительной реакции на иодкрахмальную бумажку, раствор диазокомпоненты нейтрализуют кристаллическим ацетатом натрия или мочевины до тех пор, пока проба не станет отрицательной. Приготовление азокомпоненты: 0.25 г За-фенил-2,3,3а,4тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она (1 ммоль) растворяют в 10 мл смеси MeCN-H₂O (4:1). Реакция азосочетания: раствор диазокомпоненты при постоянном перемешивании приливают к раствору азокомпоненты. Выпавший осадок азокрасителя фильтруют, промывают водой. Выход 63%. т. пл. 146-148 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1698 (C=O), 1592 (N=N), 1506, 1341 (NO₂), 3330 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), б, м.д.: 2,46, 2,68 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 3,84 (с, 1H, NH), 6,79-8,26 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), б, м.д.: 31,0, 38,8 (-CH₂--CH₂-), 106,3-149,0 (Ar), 174,1 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: С 66.16; Н 4.29; N 17.53. Найдено, %: С 65.88; Н 4.32; N 17.75. Аналогично получают **59b-р** и **60а-р**.

7-((2-Нитрофенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59b**). Выход 69%. т. пл. 123-125 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1697 (С=О), 1595 (N=N), 1518, 1346 (NO₂), 3328 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,34 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,45, 2,72 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), ,84 (с, 1H, NH), 6,83-8,22 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,5 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,2, 39,7 (-CH₂-CH₂-), 106,4-148,7 (Ar), 174,3 (C=O). Найдено, %: С 66.35; H 4.18; N 16.78. Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: С 66.82; H 4.63; N 16.94.

7-((3-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59с**). Выход 58%. т. пл. 148-150 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1694 (C=O), 1593 (N=N), 1343, 1507 (NO₂), 3326 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 12,48, 2,72 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 4,65 (с, 1H, NH), 6,81-8,51 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30,8, 38,6 (-CH₂–CH₂-), 107,3-156,1 (Ar), 174,6 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: C 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: C 66.37; H 4.43; N 17.62.

7-((3-Нитрофенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59d**). Выход 55%. т. пл. 142-143 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1697 (C=O), 1594 (N=N), 1515, 1342 (NO₂), 3334 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., (*J*, Гц): 2,34 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,52, 2,76 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 3,88 (с, 1H, NH), 6,83-8,86 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21,4 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,1, 38,8 (-CH₂-CH₂-), 106,3-156,0 (Ar), 174,1 (C=O). Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: C 66.82; H 4.63; N 16.94. Найдено, %: C 66.57; H 4.71; N 17.05.

7-((4-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Hбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59**е). Выход 85%. т. пл. 138-140 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1696 (C=O), 1596 (N=N), 1511, 1341 (NO₂), 3340 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,60, 2,84 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 5,03 (с, 1H, NH), 6,70-8,34 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 31,7, 39,9 (-CH₂–CH₂-), 107,5-158,4 (Ar), 174,2 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: C 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: С 66.34; H 4.42; N 17.18.

7-((4-Нитрофенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59f**). Выход 87%. т. пл. 136-138 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1695 (C=O), 1592 (N=N), 1518, 1345 (NO₂), 3336 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., (*J*, Гц): 2,38 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,42, 2,69 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 5,13 (с, 1H, NH), 6,52-8,67 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21,7 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,0, 36,8 (-CH₂-CH₂-), 106,3-156,0 (Ar), 174,4 (C=O). Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: C 66.82; H 4.63; N 16.94. Найдено, %: C 66.58; H 4.38; N 17.15.

7-((3-Хлорфенил)диазенил)-3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59g**). Выход 57%. т. пл. 135-137 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1696 (C=O), 1592 (N=N), 3328 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,46, 2,71 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 3,84 (с, 1H, NH), 6,82-7,98 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30,8, 36,6 (-CH₂–CH₂-), 106,0-150,1 (Ar), 175,2 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₇ClN₄O, %: С 67.95; Н 4.41; N 14.41. Найдено, %: С 67.81; Н 4.28; N 14.95.

7-((3-Хлорфенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59h**). Выход 52%. т. пл. 135-137 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1697 (C=O), 1595 (N=N), 3325 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,34 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,52, 2,76 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 3,83 (с, 1H, NH), 6,68-7,75 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,6 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,3, 36,4 (-CH₂--CH₂-), 105,7-149,8 (Ar), 175,3 (C=O). Вычислено для C₂₃H₁₉ClN₄O, %: C 68.57; H 4.75; N 13.91. Найдено, %: C 68.38; H 4.81; N 14.25.

7-((3,5-Дихлорфенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Hбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59i**), Выход 69%. т. пл. 108-109 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1698 (C=O), 1593 (N=N), 3330 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,48, 2,73 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 4,64 (с, 1H, NH), 6,79-7,87 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 31,0, 36,8 (-CH₂–CH₂-), 106,3-149,5 (Ar), 174,6 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₆Cl₂N₄O, %: C 62.42; H 3.81; N 13.24. Найдено, %: C 62.66; H 4.05; N 13.55.

7-((3,5-Дихлорфенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59j**), Выход 64%. т. пл. 104-106 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1697 (C=O), 1594 (N=N), 3315 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,32 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,46, 2,71 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 4,65 (с, 1H, NH), 6,68-7,78 (м, 10H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,1 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,3, 37,2 (-CH₂--CH₂-), 105,8-149,3 (Ar), 174,8 (C=O). Найдено, %: C 62.85; H 4.23; N 13.07. Вычислено C₂₃H₁₈Cl₂N₄O, %: C 63.17; H 4.15; N 12.81.

7-((3,5-Диметилфенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59k**). Выход 52%. т. пл. 122-124 °С. ИК- спектр, *v*, см⁻¹: 1696 (С=О), 1596 (N=N), 3318 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,34 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,35 (с, 6H, C₆H₃-<u>Me₂</u>), 2,48, 2,71 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 4,65 (с, 1H, NH), 6,83-7,66 (м, 10H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,8 (C₆H₃-<u>Me₂</u>), 31,0, 32,8 (-CH₂--CH₂-), 106,3-155,1 (Ar), 174,7 (С=О). Найдено, %: С 75.47; Н 5.64; N 14.33. Вычислено для C₂₄H₂₂N₄O, %: С 75.37; Н 5.80; N 14.65.

7-((3,5-Диметилфенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**591**). Выход 64%. т. пл. 119-120 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1695 (C=O), 1592 (N=N), 3313 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,34 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,35 (с, 6H, C₆H₃-<u>Me₂</u>), 2,48, 2,71 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 4,65 (с, 1H, NH), 6,83-7,66 (м, 10H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,2 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 21,7 (C₆H₃-<u>Me₂</u>), 30,7, 35,8 (-CH₂--CH₂-), 106,1-154,7 (Ar), 175,2 (C=O). Вычислено для C₂₅H₂₄N₄O, %: C 75.73; H 6.10; N 14.13. Найдено, %: C 75.58; H 5.88; N 14.25.

7-((1H-1,2,4-Триазол-3-ил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59***m*). Выход 86%. т. пл. 142-143 °C. ИК-спектр, *v*, см⁻¹: 1697 (C=O), 1595 (N=N), 3305 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,64, 2,75 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 3,01 (с, 1H, NH), 6,65-8,43 (м, 9H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30,7, 36,1 (-CH₂–CH₂-), 106,3-168,4 (Ar), 174,3 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₅N₇O, %: C 62.60; H 4.38; N 28.39. Найдено, %: C 62.51; H 4.48; N 28.52.

7-((1H-1,2,4-Триазол-3-ил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59***n*). Выход 84%. т. пл. 141-143 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1698 (C=O), 1593 (N=N), 3330 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,32 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,45, 2,71 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 3,67 (с, 1H, NH), 6,71-8,45 (м, 8H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,7 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,1, 35,7 (-CH₂--CH₂-), 105,8-167,8 (Ar), 174,5 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₇N₇O, %: C 63.50; H 4.77; N 27.28. Найдено, %: C 63.68; H 4.53; N 27.36. 7-((1Н-1,2,3,4-Тетразол-5-ил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-

т. т. 143-146 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1695 (С=О), 1594 (N=N), 3315 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,46, 2,71 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 4,65 (с, 1H, NH), 6,77-7,78 (м, 9H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 31,3, 36,8 (-CH₂–CH₂-), 105,9-150,6 (Ar), 174,2 (С=О). Найдено, %: С 59.17; Н 4.16; N 32.18. Вычислено для C₁₇H₁₄N₈O, %: С 58.95; Н 4.07; N 32.35.

7-((1H-1,2,3,4-Тетразол-5-ил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он (**59***p*). Выход 76%. т. пл. 133-135 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1696 (C=O), 1596 (N=N), 3316 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2,33 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,48, 2,73 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 4,66 (с, 1H, NH), 6,76-8,24 (м, 8H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,6 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,1, 36,4 (-CH₂-CH₂-), 105,6-151,7 (Ar), 174,4 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₆N₈O, %: C 59.99; H 4.48; N 31.09. Найдено, %: C 60.28; H 4.36; N 30.85.

7-((2-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-

т. пл. 226-227 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1696 (С=О), 1592 (N=N), 1513, 1338 (NO₂), 3326 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,35, 2,71 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 4,55 (с, 1H, NH), 3,85, 4,98 (д.д, 2H, J = 16,2 Гц, С⁹H₂), 6,67-8,33 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29,7, 33,4 (-CH₂-CH₂-), 39,3 (С⁹H₂), 115,4-149,3 (Ar), 175,1 (С=О). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: С 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: С 66.35; H 4.08; N 17.84.

7-((2-Нитрофенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9Н)-он (**60b**). Выход 68%. т. пл. 224-225 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1698 (C=O), 1593 (N=N), 1515, 1345 (NO₂), 3327 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,31 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,34, 2,72 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 4,58 (с, 1H, NH), 3,83, 4,97 (д.д, 2H, J = 16,2 Гц, С⁹H₂), 6,77-8,30 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,2 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 30,8, 32,7 (-CH₂--CH₂-), 39,3 (С⁹H₂), 116,1-152,7 (Ar), 175,2 (С=О). Вычислено для С₂₃H₁₉N₅O₃, %: С 66.82; Н 4.63; N 16.94. Найдено, %: С 66.57; Н 4.84; N 17.05.

7-((3-нитрофенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-

т. пл. 229-231 °C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1695 (C=O), 1595 (N=N), 1509, 1342 (NO₂), 3313 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., (*J*, Гц): 2,32, 2,69 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 4,57 (с, 1H, NH), 3,85, 4,99 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹H₂), 6,82-8,35 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 31,0, 32,8 (-CH₂–CH₂-), 39,3 (C⁹H₂), 106,3-150,1 (Ar), 174,1 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: C 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: C 66.31; H 4.42; N 17.28.

7-((3-Нитрофенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (**60d**). Выход 78%. т. пл. 232-235 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1696 (C=O), 1592 (N=N), 1515, 1345 (NO₂), 3316 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., (*J*, Гц): 2,32 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,36, 2,72 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 4,63 (с, 1H, NH), 3,86, 5,00 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, C⁹H₂), 6,72-8,28 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21,1 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 31,3, 33,7 (-CH₂-CH₂-), 39,3 (C⁹H₂), 106,1-148,2 (Ar), 174,2 (C=O). Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: C 66.82; H 4.63; N 16.94. Найдено, %: C 66.57; H 4.48; N 17.16.

7-((4-Нитрофенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-

т. т. 225- 227 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1697 (С=О), 1594 (N=N), 1508, 1339 (NO₂), 3320 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,32, 2,69 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 4,57 (с, 1H, NH), 3,83, 4,97 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹H₂), 6,87-8,33 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30,8, 33,2 (-CH₂–CH₂-), 39,3 (С⁹H₂), 105,8-158,8 (Ar), 174,2 (С=О). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: С 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: С 66.28; H 4.37; N 17.67.

7-((4-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9Н)-он (**60f**), Выход 75%. т. пл. 220223 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1695 (С=О), 1595 (N=N), 1507, 1341 (NO₂), 3326 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,30 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,34, 2,72 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 4,63 (с, 1H, NH), 3,82, 4,98 (д.д, 2H, J = 16,2 Гц, С⁹H₂), 6,70-8,29 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,1 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 29,8, 33,2 (-CH₂--CH₂-), 39,6 (С⁹H₂), 106,6-157,3 (Ar), 174,5 (С=О). Найдено, %: С 66.59; H 4.52; N 17.18. Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: С 66.82; H 4.63; N 16.94.

7-((3-Хлорфенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1b]хиназолин-1(9H)-он (**60g**). Выход 82%. т. пл. 217-218 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1692 (C=O), 1594 (N=N), 3326 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., (*J*, Гц): 2,57, 2,80 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 4,37 (с, 1H, NH), 3,80, 4,96 (д.д, 2H, J = 16,2 Гц, C⁹H₂), 6,74-7,87 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 30,3, 34,2 (-CH₂–CH₂-), 39,7 (C⁹H₂), 115,1-147,9 (Ar), 173,0 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₇ClN₄O, %: C 67.59; H 4.41; N 14.41. Найдено, %: C 68.14; H 4.28; N 14.58.

7-((3-Хлорфенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-

*т. п. 196-*198 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1697 (С=О), 1593 (N=N), 3335 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,32 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>) 2,44, 2,76 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 4,60 (с, 1H, NH), 3,83, 4,97 (д.д, 2H, J = 16,2 Гц, С⁹H₂), 6,71-7,85 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,2 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 29,8, 33,2 (-CH₂--CH₂-), 39,5 (С⁹H₂), 114,6-148,3 (Ar), 173,1 (С=О). Вычислено для C₂₃H₁₉ClN₄O, %: С 68.57; H 4.75; N 13.91. Найдено, %: С 68.41; H 4.82; N 14.23.

7-((3,5-Дихлорфенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (**60i**). Выход 74%. т. пл. 204-205 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1695 (С=О), 1591 (N=N), 3330 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,64, 2,82 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 4,57 (с, 1H, NH), 3,85, 4,98 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹Н₂), 6,79-7,86 (м, 12H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29,4, 35,5 (-CH₂–CH₂-), 39,8 (С⁹Н₂), 116,1-153,2 (Ar), 175,3 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₆Cl₂N₄O, %: C 62.42; H 3.81; N 13.24. Найдено, %: C 62.21; H 4.05; N 13.46.

7-((3,5-Дихлорфенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-

темрагидропирроло[2,1-*b*]*хиназолин*-1(9*H*)-*он* (**60***j*). Выход 71%. т. пл. 201-203 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1694 (C=O), 1596 (N=N), 3306 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,32 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,4 4, 2,76 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 4,62 (с, 1H, NH), 3,86, 5,01 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹H₂), 6,90-7,86 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,5 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 29,7, 36,2 (-CH₂-CH₂-), 39,2 (C⁹H₂), 116,2-154,0 (Ar), 175,1 (C=O). Вычислено для C₂₃H₁₈Cl₂N₄O, %: C 63.17; H 4.15; N 12.81. Найдено, %: C 62.88; H 4.23; N 13.11.

7-((3,5-Диметилфенил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-

темрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-он (**60***k*). Выход 85%. т. пл. 217-219 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1696 (C=O), 1596 (N=N), 3312 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,35 (с, 6H, C₆H₃-<u>Me₂</u>), 2,55, 2,67 (м, 4H, -CH₂– CH₂-), 4,83 (с, 1H, NH), 3,84, 4,95 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹H₂), 6,71-7,69 (м, 11H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,7 (C₆H₃-<u>Me₂</u>), 30,8, 33,5 (-CH₂–CH₂-), 39,5 (C⁹H₂), 116,3-156,3 (Ar), 174,3 (C=O). Вычислено для C₂₄H₂₂N₄O, %: C 75.37; H 5.80; N 14.65. Найдено, %: C 75.21; H 5.47; N 14.76.

7-((3,5-Диметилфенил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (60l). Выход 87%. т. пл. 215-216 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1697 (C=O), 1592 (N=N), 3318 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,31(с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,35 (с, 6H, C₆H₃-<u>Me₂</u>), 2,55, 2,65 (м, 4H, -CH₂--CH₂-), 4,85 (с, 1H, NH), 3,81, 4,93 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹H₂), 6,90-7,77 (м, 10H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,3 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 21,8 (C₆H₃-<u>Me₂</u>), 30,2, 33,2 (-CH₂--CH₂-), 39,3 (C⁹H₂), 115,1-152,2 (Ar), 174,2 (C=O). Найдено, %: С 75.58; H 5.84; N 14.54. Вычислено для C₂₅H₂₄N₄O, %: C 75.73; H 6.10; N 14.13.

7-((1H-1,2,4-Триазол-3-ил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9Н)-он (**60т**). Выход 73%. т. пл. 198-199 °С. ИК-спектр, v, см⁻¹: 1698 (C=O), 1594 (N=N), 3323 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., (J, Гц): 2,17, 2,41 (м, 4H, -CH₂–CH₂-),3,30 (с, 1H, NH), 3,62, 4,72 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹Н₂), 6,48-7,27 (м, 9H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29,4, 31,3 (-CH₂–CH₂-), 39,3 (С⁹Н₂), 116,1-157,0 (Ar), 172,0 (С=O). Вычислено для C₁₈H₁₅N₇O, %: C 62.20; H 4.38; N 28.39. Найдено, %: C 62.85; H 4.19; N 28.18.

7-((1H-1,2,4-Триазол-3-ил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (60n). Выход 76%. т. пл. 195-196 °С. ИК-спектр, v, см⁻¹: 1695 (С=О), 1593 (N=N), 3330 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,31 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,23, 2,46 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 3,67 (с, 1H, NH), 3,62, 4,72 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹Н₂), 6,50-7,23 (м, 8H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,3 (С₆H₄-<u>CH₃</u>) 31,2, 33,1 (-CH₂-CH₂-), 39,5 (С⁹Н₂), 116,3-161,0 (Ar), 172,2 (С=О). Вычислено для С₁₉H₁₇N₇O, %: С 63.50; H 4.77; N 27.28. Найдено, %: С 63.67; H 4.59; N 27.34.

7-((1H-1,2,3,4-Тетразол-5-ил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (60о), Выход 71%. т. пл. 183-186 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1696 (C=O), 1596 (N=N), 3325 (NH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., (*J*, Гц): 2,58, 2,80 (м, 4H, -CH₂–CH₂-), 3,65 (с, 1H, NH), 3,62, 4,72 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹H₂), 6,71-8,13 (м, 9H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29,8, 31,3 (-CH₂–CH₂-), 39,2 (С⁹H₂), 115,1-163,5 (Ar), 172,1 (С=O). Найдено, %: С 59.07; H 4.13; N 32.11. Вычислено для C₁₇H₁₄N₈O, %: C 58.95; H 4.07; N 32.35.

7-((1H-1,2,3,4-Тетразол-5-ил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он (**60***p*). Выход 70%. т. пл. 198-201 °C. ИК-спектр, см⁻¹: 1697 (С=О), 1595 (N=N), 3328 (NH). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д., (*J*, Гц): 2,32 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 2,46, 2,71 (м, 4H, -CH₂-CH₂-), 3,67 (с, 1H, NH), 3,62, 4,72 (д.д, 2H, J = 16,0 Гц, С⁹H₂), 6,76-8,04 (м, 8H, Ar). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21,1 (C₆H₄-<u>CH₃</u>), 29,7, 32,1 (-CH₂-CH₂-), 38,8 (С⁹H₂), 116,3-161,0 (Ar), 172,4 (С=О). Вычислено для C₁₈H₁₆N₈O, %: С 59.99; H 4.48; N 31.09. Найдено, %: С 60.17; H 4.67; N 30.81. 2-[(2-Нитрофенил)гидразоно]-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Hпирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (64а). К смеси 1 г (3.57 ммоль) 3-[2-(2гидроксифенил)гидразоно]-5-фенил-3H-фуран-2-она и 0.4 г (3.57 ммоль) 1,2фенилендиамина и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч вколбе, снабженной ловушкой Дина-Старка. Смесь охлаждали, разбавлялигексаном, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.Выход 0.96 г (75%), красно-коричневые кристаллы, т. пл. 108–110 °С. ИКспектр, v, см⁻¹: 3059–3289 (NH), 1594 (C=O), 1501 (C=N), 1333 (NO₂). Спектр $ЯМР ¹H, <math>\delta$, м.д.: 1.93–2.23 (д.д, 2H, CH₂), 6.57–8.39 (м, 13H_{аром.}), 7.80 (с, 1H, NNH), 11.57 (с, 1H, 4-H). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: С 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: С 67.20; H 5.41; N 16.94. Соединения **64b–h** были синтезированы аналогичным образом.

2-[(3-Нитрофенил)гидразоно]-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Hпирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (**64b**). Выход 1.03 г (80%), краснокоричневые кристаллы, т. пл. 108–110 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3064–3328 (NH), 1684 (C=O), 1616 (C=N), 1339 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.90–2.20 (д.д, 2H, CH₂), 6.53–8.45 (м, 13H_{аром.}), 7.78 (с, 1H, NNH), 11.53 (с, 1H, 4-H). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: C 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: C 66.11; H 4.47; N 17.86.

2-[(4-Нитрофенил)гидразоно]-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1Hпирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (**64c**). Выход 0.94 г (73%), краснокоричневые кристаллы, т. пл. 108–110 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3065–3294 (NH), 1679 (C=O), 1606 (C=N), 1343 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98–2.13 (д.д, 2H, CH₂), 6.49–8.52 (м, 13H_{аром.}), 7.77 (с, 1H, NNH), 11.51 (с, 1H, 4-H). Вычислено для C₂₂H₁₇N₅O₃, %: С 66.16; H 4.29; N 17.53. Найдено, %: С 66.53; H 4.98; N 17.27. 2-[(2-Гидроксифенил)гидразоно]-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (**64d**). Выход 1.07 г (81%), краснокоричневые кристаллы, т. пл. 109–111 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3374 (OH), 3051– 3326 (NH), 1653 (C=O), 1644 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.90–2.23 (д.д, 2H, CH₂), 6.41–8.60 (м, 12H_{аром.}), 7.72 (с, 1H, NNH), 11.21 (с 1H, 4-H), 10.10 (с, 1H, OH). Вычислено для C₂₃H₂₀N₄O₂, %: С 71.34; Н 4.90; N 15.13. Найдено, %: С 71.47; Н 5.34; N 15.11.

2-[(2-Гидроксифенил)гидразоно]-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (64е). Выход 1.03 г (79%), красно-коричневые кристаллы, т. пл. 110–112 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3375 (OH), 3061–3320 (NH), 1651 (C=O), 1644 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.90– 2.24 (д.д, 2H, CH₂), 2.29 (с, 3H, CH₃), 6.46–8.58 (м, 12H_{аром.}), 7.74 (с, 1H, NNH), 10.06 с (1H, OH), 11.12 (с, 1H, 4-H). Вычислено для C₂₃H₂₀N₄O₂, %: C 71,86; H 5,24; N 14.57. Найдено, %: C 71,74; H 5,43; N 15.11.

За-(4-Метилфенил)-2-[(2-нитрофенил)гидразоно]-2,3,3а,4тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (**64f**). Выход 0.95 г (74%), красно-коричневые кристаллы, т. пл. 112–114 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3064– 3363 (NH), 1676 (C=O), 1606 (C=N), 1339 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98– 2.12 (д.д, 2H, CH₂), 2.34 (с, 3H, CH₃), 6.34–8.62 (м, 12H_{аром.}), 7.79 (с, 1H, NNH), 11.30 (с, 1H, 4-H). Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: С 66.82; H 4.63; N 16.94. Найдено, %: С 68.93; H 5.28; N 16.82.

За-(4-Метилфенил)-2-[(3-нитрофенил)гидразоно]-2,3,3а,4тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (**64g**). Выход 0.91 г (71%), красно-коричневые кристаллы, т. пл. 112–114 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3060– 3321 (NH), 1676 (C=O), 1610 (C=N), 1340 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.00– 2.26 (д.д, 2H, CH₂), 2.32 (с, 3H, CH₃) 6.39–8.54 (м, 12H_{аром.}), 7.73 (с, 1H, NNH), 11.27 (с, 1H, 4-H). Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: С 66.82; H 4.63; N 16.94. Найдено, %: С 67.05; H 4.59; N 15.94. За-(4-Метилфенил)-2-[(4-нитрофенил)гидразоно]-2,3,3а,4-

тетрагидро-1Н-пирроло[*1,2-а*]*бензимидазол-1-он* (*64h*). Выход 0.94 г (73%), красно-коричневые кристаллы, т. пл. 110–112 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3060–3321 (NH), 1676 (C=O), 1610 (C=N), 1340 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.90–2.20 (д.д, 2H, CH₂), 7.30–7.45 (м, 12H_{аром.}), 8.78 (с, 1H, NNH), 10.77 (с, 1H, 4-H), 2.14 (с, 3H, CH₃). Вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₃, %: С 66.82; H 4.63; N 16.94. Найдено, %: С 66.03; H 4.83; N 16.33.

7.2.18. Дихлоробис(L)палладий(II) 61, 62

Дихлоробис(7-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-1-он)палладий(II) (**61т**): навеску PdCl₂ 0.17 г (1 ммоль) растворяют при нагревании в 20 мл безводного ацетонитрила до образования прозрачного жёлтого раствора. 0.34 г (1 ммоль) 7-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)диазенил)-За-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-

бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она **59m** полностью растворяют в 10 мл ацетонитрила, далее при постоянном перемешивании приливают раствор лиганда к раствору PdCl₂. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом, сушат. Аналогично получают **61n**, **62m,n**. Выход: 98%. Т.пл. > 350 °C. УФ спектр, λ , нм: 656 ($d\pi$ (Pd) $\rightarrow \pi^*$ (L)). ИК спектр, v, см⁻¹: 421 (Pd-N).

Дихлоробис(7-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло-[1,2-а]имидазол-1-он)палладий(II) (61n). Выход: 98%. Т.пл. > 350 °С. УФ спектр, λ , нм: 653 ($d\pi$ (Pd) $\rightarrow \pi^*$ (L)). ИК спектр, v, см⁻¹: 420 (Pd-N).

Дихлоробис(7-((1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)диазенил)-3*a*-фенил-2,3,3*a*,4тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9*H*)-он)палладий(*II*) (**62***m*). Выход: 98%. Т.пл. > 350 °C. УФ спектр, λ , нм: 606 ($d\pi$ (Pd)→ π *(L)). ИК спектр, v, см⁻¹: 418 (Pd-N).

Дихлоробис(7-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)диазенил)-За-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-1(9H)-он)палладий(II) (62n). Выход: 98%. Т.пл. > 350 °С. УФ спектр, λ, нм: 592 (*d*π(Pd)→π*(L)). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 419 (Pd-N).

7.2.19. Азопроизводные соединений 46-48 (65-68)

7-((2-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-З,За-дигидробензо[d]пирроло-[2,1-b] тиазол-1(2H)-он (65а). Получение диазокомпоненты. 0.6 ммоль пнитроанилина растворяют в 0.1 мл HCl_(конц.), получая солянокислую соль, которую далее растворяют в 5-10 мл воды, охлаждают. 0,6 ммоль нитрита натрия растворяют в 1 мл воды, охлаждают. Раствор *п*-нитроанилина в соляной кислоте в один прием добавляют к раствору нитрита натрия, при постоянном перемешивании оставляют стоять на 10-15 минут на холоду. Контроль реакции ведут по иодкрахмальной бумаге. При положительной реакции на иодкрахмальную бумагу, раствор диазокомпоненты нейтрализуют гидрокарбонатом натрия до тех пор, пока проба не станет отрицательной. Реакционную смесь оставляют стоять на 10 мин. Получение азокомпоненты: 0.6 ммоль За-фенил-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(2H)-она (65а) растворяют в 10 мл смеси C₂H₅OH:H₂O (1:1). Реакция азосочетания: раствор диазокомпоненты при постоянном перемешивании приливают к раствору азокомпоненты. Образовавшийся осадок азокрасителя фильтруют, промывают водой, сушат. По аналогичной методике получают остальные вещества. Выход: 64%, оранжевые кристаллы, т. пл. 138-139 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1697 (С=О), 1508, 1343 (NO₂), 1593 (N=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.68 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H, C²H₂), 3.34 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H, C³H₂), 6.72-8.37 (м, 12H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.3, 33.1, 88.5, 109.4-144.9, 174.1. Вычислено для C₂₂H₁₆N₄O₃S, %: C 63.45; H 3.87; N 13.45; S 7.70. Найдено, %: C 63.39; H 3.71; N 13.41; S 7.68.

7-((3-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-З,За-дигидробензо[d]пирроло-[2,1-b]тиазол-1(2H)-он (65b). Выход: 74%, ярко-жёлтые кристаллы, т. пл. 137-138 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1692 (С=О), 1509, 1345 (NO₂), 1595 (N=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.69 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H, C²H₂), 3.38 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H, C³H₂), 6.73-8.36 (м, 12H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.3, 33.0, 88.4, 110.4-144.2, 174.5. Вычислено для C₂₂H₁₆N₄O₃S, %: C 63.45; H 3.87; N 13.45; S 7.70. Найдено, %: C 63.42; H 3.68; N 13.39; S 7.62.

7-((4-Нитрофенил)диазенил)-За-фенил-З,За-дигидробензо[d]пирроло-[2,1-b]тиазол-1(2H)-он (65c). Выход: 68%, оранжевые кристаллы, т. пл. 136-137 °C; ИК (KBr), v, см⁻¹: 1695 (C=O), 1513, 1340 (NO₂), 1597 (N=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.71 (т, J = 6.1 Гц, C²H₂, 2H), 3.35 (т, J = 6.1 Гц, C³H₂, 2H), 6.71-8.34 (м, 12H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 26.98, 33.1, 88.6, 110.4-144.2 174.5. Вычислено для C₂₂H₁₆N₄O₃S, %: C 63.45; H 3.87; N 13.45; S 7.70. Найдено, %: C 63.40; H 3.66; N 13.35; S 7.66.

7-((4-Бромфенил)диазенил)-За-фенил-З,За-дигидробензо[d]пирроло-[2,1-b]тиазол-1(2H)-он (65k). Выход: 70%, оранжевые кристаллы, т. пл. 144-145°C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1698 (С=О), 1590 (N=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.76 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H, C²H₂), 3.35 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H, C³H₂), 6.74-8.36 (м, 12H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.6, 33.5, 88.3, 110.5-144.8, 174.3. Вычислено для C₂₂H₁₆BrN₃OS, %: C 58.67; H 3.58; N 9.33; S 7.12. Найдено, %: C 58.60; H 3.51; N 9.29; S 7.08.

За-Фенил-7-(фенилдиазенил)-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b] тиазол-1(2H)-он (65m). Выход: 74%, лимонно-жёлтые кристаллы, т. пл. 150-151 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1693 (С=О), 1591 (N=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.72 (т, J = 6.2 Гц, 2H, C²H₂), 3.30 (т, J = 6.2 Гц, 2H, C³H₂), 6.71-8.34 (м,13H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 27.2, 32.9, 88.4, 109.9-143.9, 173.7. Вычислено для C₂₂H₁₇N₃OS, %: C 71.14; H 4.61; N 11.31; S 8.63. Найдено, %: C 71.08; H 4.55; N 11.36; S 8.63.

7-((3,5-Дихлорфенил)диазенил)-За-фенил-З,За-дигидробензо[d]пирроло [2,1-b]тиазол-1(2H)-он (**65***p*). Выход: 76%, оранжевые кристаллы, т. пл. 129-130 °C; ИК (KBr), *v*, см⁻¹: 1699 (C=O), 1594 (N=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.79 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, C²H₂), 3.37 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, C³H₂), 6.78-8.38 (м, 11H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.9, 33.7, 88.7, 109.9-145.8, 174.8 Вычислено для C₂₂H₁₅Cl₂N₃OS, %: C 60.01; H 3.43; N 9.54; S 7.28. Найдено, %: C 60.08; H 3.38; N 9.54; S 7.25.

7-((4-нитрофенил)диазенил)-За-фенил-З,За-дигидробензо[d]пирроло-[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (**66а**). Выход: 74%, лимонно-жёлтые кристаллы, т. пл. 150-151 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1693 (С=О), 1591 (N=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.71 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H, C²H₂), 3.31 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H, C³H₂), 6.72-8.35 (м, 11H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.1, 32.8, 88.6, 109.8-143.9, 176.2. Вычислено для C₂₂H₁₆N₄O₄, %: C 66.00; H 4.03; N 13.99; найдено, %: C 66.18; H 4.55; N 12.36.

7-((4-нитрофенил)диазенил)-За-(п-толил)-З,За-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (**66b**). Выход: 74%, лимонно-жёлтые кристаллы, т. пл. 150-151 °C; ИК (KBr), v, см⁻¹: 1693 (C=O), 1591 (N=N). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.72 (т, J = 6.2 Гц, 2H, C²H₂), 3.30 (т, J = 6.2 Гц, 2H, C³H₂), 6.71-8.54 (м, 11H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 26.1, 27.2, 32.5, 88.4, 109.9-145.9, 175.7. Вычислено для C₂₂H₁₆N₄O₄, %: C 66.00; H 4.03; N 13.99; найдено, %: C 66.18; H 4.55; N 12.36.

6-((4-бромфенил)диазенил)-7-метил-За-фенил-З,За-дигидробензо [d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (67а). Выход: 75%, жёлтые кристаллы, т. пл. 148-150 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1693 (С=О), 1591 (N=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.75 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H, C²H₂), 3.32 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H, C³H₂), 6.71-8.34 (м, 11H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.2, 32.9, 88.8, 109.9-143.9, 173.7. Вычислено для C₂₃H₁₈BrN₃O₂, %: C 61.62; H 4.05; N 9.37; найдено, %: C 61.48; H 4.22; N 9.32.

6-((4-бромфенил)диазенил)-7-метил-3а-(п-толил)-3,3а-дигидробензо [d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-он (**67b**). Выход: 74%, жёлтые кристаллы, т. пл. 150-151 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1693 (С=О), 1591 (N=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.71 (т, *J* = 6.5 Гц, 2H, C²H₂), 3.32 (т, *J* = 6.5 Гц, 2H, C³H₂), 6.68-8.24 (м, 10H, Ar). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 26.1, 27.2, 32.9, 88.4, 109.4-145.9, 175.7. Вычислено для C₂₄H₂₀BrN₃O₂, %: C 62.35; H 4.36; N 9.09; найдено, %: C 62.28; H 4.25; N 9.36.

3a-(4-хлорфенил)-7-((3-нитрофенил)диазенил)-3,3а-дигидро-5Hбензо[d]пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-1(2H)-он (68d). Выход: 85%, жёлтыекристаллы, т. пл. 155-156 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 1695 (С=О), 1592 (N=N). ¹H $ЯМР (400 МГц, CDCl₃), <math>\delta$, м.д.: 2.74 (т, J = 6.2 Гц, 2H, C²H₂), 3.32 (т, J = 6.2 Гц, 2H, C³H₂), 7.22–8.55 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 27.3, 33.1, 65.2, 88.7, 109.9-144.9, 176.7. Вычислено для C₂₃H₁₇ClN₄O₄, %: C 61.55; H 3.82; N 12.48; найдено, %: C 61.08; H 3.55; N 12.36.

7.2.20. 5-Арил-3-(2-фенилгидразоно)-3*Н*-фуран-2-оны (63)

5-Фенил-3-(2-фенилгидразоно)-3Н-фуран-2-он (63а). Приготовление диазокомпоненты. 0.08 мл анилина (1 ммоль) помещают в раствор концентрированной серной кислоты, получая сернокислую соль, которую далее растворяют в 5-10 мл воды. Раствор охлаждают. В другом стакане 0.07 г нитрита натрия (1 ммоль) растворяют в 3-5 мл воды, раствор охлаждают. Приготовленный раствор нитрита натрия постепенно при энергичном перемешивании приливают к раствору анилина в серной кислоте, смесь оставляют стоять на 10 минут на холоду, затем делают пробу на иодкрахмальную бумажку. В случае положительной реакции на иод-крахмальную бумажку, раствор диазокомпоненты нейтрализуют кристаллическим ацетатом натрия до тех пор, пока проба не станет отрицательной. Приготовление азокомпоненты. 0.17 г (1 ммоль) 5-фенил-3*H*-фуран-2-она **15а** растворяют в 10 мл смеси этилового и изопропилового спиртов. Раствор охлаждают до 5 °С. Реакция азосочетания. Охлажденный раствор диазокомпоненты при постоянном перемешивании приливают к раствору азокомпоненты. Смесь оставляют на холоду на 10 минут. К полученному раствору приливают 50 мл

воды. Выпавший осадок гидразона фильтруют, промывают водой. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 81%. т. пл. 211-213 °C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3258 (NH), 1758 (C=O), 1680 (C=N), 1603 (C=C). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 6.98-7.60 (м, 10H, Ar), 7.31 (с, 1H, CH), 11.28 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₆H₁₂N₂O₂, %: C 72.72; H 4.58; N 10.60. Найдено, %: C 72.53; H 5.33; N 11.06.

5-(*n*-Толил)-3-(2-фенилгидразоно)-3*H*-фуран-2-он (**63b**). Выход 83%. т. пл. 212-214 °C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3266 (NH), 1753 (C=O), 1682 (C=N), 1602 (C=C). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.48 (с, 3H, C₆H₄-CH₃), 7.02-7.69 (м, 9H, Ar), 7.31 (с, 1H, CH), 11.37 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₂, %: C 73.37; H 5.07; N 10.07. Найдено, %: C 73.52; H 5.44; N 9.77.

5-Фенил-3-(2-(2-гидроксифенил)гидразоно)-3H-фуран-2-он (**63**с). Выход 95%. т. пл. 201-203 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3351 (OH), 3265 (NH), 1771 (C=O), 1682 (C=N), 1597 (C=C). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 6.94-7.86 (м, 10Н, Ar), 7.35 (с, 1H, CH), 8.75 (с, 1H, C₆H₄-<u>OH)</u>, 12.31 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₆H₁₂N₂O₃, %: C 68.56; H 4.32; N 9.99. Найдено, %: C 68.42; H 4.20; N 10.01.

5-(п-Толил)-3-(2-(2-гидроксифенил)гидразоно)-3Н-фуран-2-он (63d). Выход 94%. т. пл. 205-207 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3408 (ОН), 3274 (NH), 1775 (С=О), 1689 (С=N), 1599 (С=С). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.47 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 6.88-7.70 (м, 9H, Ar), 7.35 (с, 1H, CH), 8.83 (с, 1H, C₆H₄-<u>OH</u>), 12.11 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₃, %: С 69.38; H 4.79; N 9.52. Найдено, %: С 69.25; H 4.59; N 9.85.

5-Фенил-3-(2-(2-нитрофенил)гидразоно)-3*Н*-фуран-2-он (**63***e*). Выход 92%. т. пл. 167-169 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3297 (NH), 1758 (C=O), 1680 (C=N), 1601 (C=C). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.10-8.28 (м, 10H, Ar), 7.35 (с, 1H, CH), 11.23 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₆H₁₁N₃O₄, %: C 62.14; H 3.58; N 13.59. Найдено, %: C 62.29; H 3.99; N 13.66.

5-(*п*-Толил)-3-(2-(2-нитрофенил)гидразоно)-3*H*-фуран-2-он (**63f**). Выход 84%. т. пл. 163-165 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3276 (NH), 1799 (C=O), 1679 (C=N),

1600 (C=C), 1502, 1327 (NO₂). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.47 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 7.15-8.15 (м, 9H, Ar), 7.36 (с, 1H, CH), 11.17 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₂, %: C 63.16; H 4.05; N 13.00. Найдено, %: C 63.37; H 4.29; N 13.14.

5-Фенил-3-(2-(3-нитрофенил)гидразоно)-3*H*-фуран-2-он (**63g**). Выход 91%. т. пл. 172-173 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3238 (NH), 1770 (C=O), 1679 (C=N), 1598 (C=C), 1502, 1346 (NO₂). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.34 (с, 1H, CH), 7.28-8.24 (м, 10H, Ar), 11.29 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₆H₁₁N₃O₄, %: C 62.14; Н 3.58; N 13.59. Найдено, %: С 61.98; Н 3.67; N 13.72.

5-(п-Толил)-3-(2-(3-нитрофенил)гидразоно)-3Н-фуран-2-он (63h). Выход 90%. т. пл. 179-181 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3276 (NH), 1773 (C=O), 1683 (C=N), 1600 (C=C), 1501, 1340 (NO₂). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.47 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 7.13-8.31 (м, 9H, Ar), 7.35 (с, 1H, CH), 11.26 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₂, %: C 63.16; H 4.05; N 13.00. Найдено, %: C 63.35; H 4.10; N 12.98.

5-Фенил-3-(2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3H-фуран-2-он (**63i**). Выход 85%. т. пл. 188-190 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3240 (NH), 1765 (C=O), 1675 (C=N), 1599 (C=C), 1507, 1330 (NO₂). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.48 (с, 3H, C₆H₄-<u>CH₃</u>), 7.06-7.51 (м, 9H, Ar), 7.34 (с, 1H, CH), 11.19 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₆H₁₁N₃O₄, %: C 62.14; H 3.58; N 13.59. Найдено, %: C 62.40; H 3.26; N 13.39.

5-(*п*-Толил)-3-(2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3*H*-фуран-2-он (**63j**). Выход 85%. т. пл. 184-186 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3256 (NH), 1773 (C=O), 1690 (C=N), 1597 (C=C), 1504, 1333 (NO₂). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.01-7.45 (м, 10H, Ar), 7.30 (с, 1H, CH), 11.12 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₂, %: C 63.16; H 4.05; N 13.00. Найдено, %: C 62.91; H 3.91; N 13.27.

7.2.21. 3-(2-Алкил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-5-арил-3Н-фуран-2-оны 69-71

3-(2-Этил-2-(4-нитрофенил)гидрозоно)-5-фенил-3H-фуран-2-он (*69а*). Смесь 0.1 г 3-(4-нитрофенил)гидразоно-5-фенил-*3H*-фуран-2-она **63с**, 9.6 мл свежеприготовленного этилата натрия и 0.1 мл этил иодида нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Кристаллы, выпавшие при охлаждении, отфильтровывают и промывают смесью 1:1 этилового спирта и воды, перекристаллизовывают из 95% этанола. Выход: 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 135-137 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1773 (C=O); 1637 (C=N); 1622 (C=C); 1505, 1327 (NO₂). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.23-7.59 (м, 10H, Ar); 7.3 (с, 1H, CH); 0.87 (т, 3H, CH₃), 2.79-2.84 (м, 2H, CH₂). Вычислено для С₁₈Н₁₅N₃O₄, %: С 64.09; Н 4.48; N 12.46; Найдено, %: С 64.39; Н 4.32; N 12.37. Аналогично получают **69b**, **70-72а,b**.

3-(2-Этил-2-(4-нитрофенил)гидрозоно)-5-(п-толил)-3H-фуран-2-он (*69b*). Выход: 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 137-139 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1773 (С=О); 1637 (С=N); 1622 (С=С); 1505, 1327 (NO₂). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.42 (с, 3H, *p*-Tol), 7.23-7.59 (м, 10H, Ar); 7.30 (с, 1H, CH); 0.87 (т, 3H, CH₃), 2.79-2.84 (м, 2H, CH₂). Вычислено для С₁₉H₁₇N₃O₄, %: С 64.95; Н 4.88; N 11.96; Найдено, %: С 64.89; Н 4.92; N 11.97.

3-(2-Пропил-2-(4-нитрофенил)гидрозоно)-5-фенил-3Н-фуран-2-он (70*а*). Выход: 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 136-138 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1773 (C=O); 1637 (C=N); 1620 (C=C); 1502, 1325 (NO₂). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.23-7.59 (м, 9H, Ar); 7.31 (с, 1H, CH); 0.85 (т, 3H, CH₃), 2.79-2.84 (м, 4H, CH₂). Вычислено для C₁₉H₁₇N₃O₄, %: C 64.95; H 4.88; N 11.96; Найдено, %: C 64.67; H 4.95; N 11.96. *3-(2-Пропил-2-(4-нитрофенил)гидрозоно)-5-(п-толил)-3H-фуран-2-он* (**70b**). Выход: 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 138-140 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1774 (C=O); 1636 (C=N); 1622 (C=C); 1504, 1326 (NO₂). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.42 (с, 3H, *p*-Tol), 7.23-7.59 (м, 8H, Ar), 7.30 (с, 1H, CH); 0.85 (т, 3H, CH₃), 2.79-2.84 (м, 4H, CH₂). Вычислено для C₂₀H₁₉N₃O₄, %: C 65.74; H 5.24; N 11.50; Найдено, %: C 64.89; H 4.92; N 11.97.

3-(2-Бензоил-2-(4-нитрофенил)гидрозоно)-5-фенил-3Н-фуран-2-он (71*а*). Выход: 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 142-144 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1773 (C=O); 1639 (C=N); 1621 (C=C); 1505, 1327 (NO₂). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.33 (д.д, *J* = 16.2 Гц, -CH₂-), 7.23-7.59 (м, 14H, Ar); 7.32 (с, 1H, CH); 2.80-2.86 (м, 2H, CH₂). Вычислено для C₂₃H₁₇N₃O₄, %: C 69.17; H 4.29; N 10.52; Найдено, %: C 69.29; H 4.32; N 10.75.

3-(2-Бензоил-2-(4-нитрофенил)гидрозоно)-5-(п-толил)-3H-фуран-2-он (**70b**). Выход: 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 145-147 °С. ИК (КВг), *v*, см⁻¹: 1775 (C=O); 1637 (C=N); 1624 (C=C); 1503, 1323 (NO₂). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.41 (с, 3H, *p*-Tol), 4.32 (д.д, *J* = 16.2 Гц, -CH₂-), 7.23-7.59 (м, 13H, Ar); 7.30 (с, 1H, CH); 2.79-2.84 (м, 2H, CH₂). Вычислено для C₂₄H₁₉N₃O₄, %: C 69.72; H 4.63; N 10.16; Найдено, %: C 69.83; H 4.72; N 10.18.

7.2.22. 3-(2-арилгидразинилиден)-5-арил-4-(2,2,2-трифторацетил)фуран-2(3*H*)-оны (74)

3-(2-(2-нитрофенил)гидразинеилиден)-5-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)фуран-2(3H) -она (74а). Метод А: Смесь 0.13 г (0.0005 моль) 5-фенил-<math>3-[2-(2-нитрофенил)гидразоно]-3H-фуран-2-она и 0,068 мл (0,0005 моль)трифторуксусного ангидрида греют при 45 °C в колбе с обратнымхолодильником в течении 7 часов. Далее, реакционную смесь нейтрализуютсодой до pH = 7, отфильтровывают выпавшие оранжево-красные кристаллы ипромывают дистиллированной водой.

Метод Б (One-pot):

Приготовление диазокомпоненты. 0.69 г (0.005 моль) 2-нитроанилина помещают в стакан, приливают небольшой избыток концентрированной соляной кислоты, получая солянокислую соль, которую далее растворяют в 5-10 мл воды при постоянном перемешивании до полного растворения. Раствор охлаждают. В другом стакане 0.35 г нитрита натрия (0/005 ммоль) растворяют в 2-4 мл воды, раствор охлаждают. Приготовленный раствор нитрита натрия постепенно при энергичном перемешивании приливают к раствору 2нитроанилина в соляной кислоте, смесь оставляют стоять на 10 минут на холоду, затем делают пробу на иод-крахмальную бумагу. В случае положительной реакции на иод-крахмальную бумагу, раствор диазокомпоненты нейтрализуют кристаллическим ацетатом натрия до тех пор, пока проба не станет отрицательной. Приготовление азокомпоненты. В колбе из пирексного стекла смешивают 1.04 г (0.005 моль) 4-(4-хлорфенил)-4оксомасляной кислоты и трехкратный избыток трифторуксусного ангидрида. Помещают в реактор Monowave 50 и нагревают в течение 30 минут при 60 °С. Далее полученный раствор охлаждают до 5 °С. Реакция азосочетания. Охлажденный раствор диазокомпоненты при постоянном перемешивании приливают к раствору азокомпоненты. Смесь оставляют на холоду на 10 минут. К полученному раствору приливают 50 мл воды. Реакционная смесь в течение двух часов тщательно перемешивается, а затем нейтрализуется содой, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают дистиллированной водой. Выход: 74% (метод А) 85% (метод Б), т.пл. 98-99 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH); 1772 (C=O (-CF₃CO)); 1756 (C=O); 1682 (C=N); 1600 (C=C); 1502, 1333 (NO₂); 1182, 1230, 1253, 1280 (СF₃). Аналогично получают 74b-i.

3-(2-(3-нитрофенил)гидразинилиден)-5-фенил-4-(2,2,2трифторацетил)фуран-2(3Н)-он (74b). Выход: 89% (метод А), 93% (метод Б), т.пл. 108-109 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3433 (NH); 1801 (С=О (-CF₃CO)); 1759 (C=O); 1666 (C=N); 1622 (C=C); 1526, 1348 (NO₂); 1181, 1220, 1238, 1263 (CF₃). 3-(2-(4-нитрофенил)гидразинилиден)-5-фенил-4-(2,2,2-

т.пл. 112-113 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3431 (NH); 1801 (С=О (-CF₃<u>CO</u>)); 1759 (С=О); 1665 (С=N); 1622 (С=С); 1526, 1348 (NO₂); 1182, 1220, 1238, 1263 (CF₃).

3-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-5-(п-толил)-4-(2,2,2трифторацетил)фуран-2(3H)-он (74d). Выход: 63% (метод А), 76% (метод Б), т.пл. 95-96 °C; ИК-спектр, v, см⁻¹: 3436 (NH); 1767 (С=О (-CF₃CO)); 1754 (C=O); 1680 (C=N); 1600 (C=C); 1505, 1345 (NO₂); 1182, 1191, 1242, 1284 (CF₃).

3-(2-(3-нитрофенил)гидразинилиден)-5-(п-толил)-4-(2,2,2трифторацетил)фуран-2(3H)-он (**74**е). Выход: 70% (метод А), 85% (метод Б), т.пл. 110-113 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH); 1766 (С=О (-CF₃CO)); 1751 (C=O); 1680 (C=N); 1609 (C=C); 1530, 1350 (NO₂); 1182, 1232, 1256, 1279 (CF₃).

3-(2-(4-нитрофенил)гидразинилиден)-5-(п-толил)-4-(2,2,2,трифторацетил)фуран-2(3Н)-он (74f). Выход: 59% (метод А), 68% (метод Б), т.пл. 87-90 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH); 1763 (С=О (-CF₃CO)); 1752 (С=О); 1679 (C=N); 1609 (C=C); 1505, 1333 (NO₂); 1182, 1230, 1251, 1280 (CF₃).

3-(2-(4-бромфенил)гидразинеилиден)-5-фенил-4-(2,2,2трифторацетил)фуран-2(3Н)-он (74g). Выход: 71% (метод А) 82% (метод Б), т.пл. 97-100 °С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3434 (NH); 1804 (С=О (-СF₃CO)); 1762 (С=О); 1678 (С=N); 1598 (С=С); 1546, 1343 (NO₂); 1182, 1219, 1235 (СF₃).

3-(2-(3,5-дихлорфенил)гидразинилиден)-5-фенил-4-(2,2,2трифторацетил)фуран-2(3H)-он (74h). Выход: 70% (метод А), 85% (метод Б), т.пл. 78-80 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3426 (NH); 1802 (С=О (-CF₃CO)); 1760 (С=О); 1662 (C=N); 1590 (C=C); 1510, 1344 (NO₂); 1290, 1299 (CF₃); 694 (C-Cl).

5-(4-хлорфенил)-3-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-4-(2,2,2трифторацетил)фуран-2(3H)-он (**74i**). Выход: 77% (метод А), 83% (метод Б), т.пл. 109-111°C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3428 (NH); 1800 (С=О (-СF₃CO)); 1765 (С=О); 1682 (С=N); 1591 (С=С); 1491, 1323 (NO₂); 1182, 1194, 1251 (СF₃); 738 (С-Сl).

7.2.23. Гетарилгидразоны 5-арил-3*Н*-фуран-2-онов 75а-е

5-Фенил-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразинилиден)фуран-2(3Н)-он (75a). Стеклянный стакан с Реакция диазотирования. навеской 1 ммоль соответствующего амина помещают в баню с «сухим» льдом. При постоянном перемешивании добавляют раствор концентрированной соляной кислоты, получая солянокислую соль, которую далее растворяют в 5-10 мл воды. Раствор охлаждают. В другом стакане 0.09 г нитрита натрия (1 ммоль) растворяют в 3-5 мл воды, раствор охлаждают. Приготовленный раствор нитрита натрия постепенно при энергичном перемешивании приливают к раствору амина в соляной кислоте, смесь оставляют стоять на 10 мин. на холоду. Далее соль, без дополнительного выделения и нейтрализации использовалась в качестве диазокомпоненты в реакциях азосочетания с фуран-2-онами. Реакция азосочетания. Охлажденный раствор диазокомпоненты при постоянном перемешивании приливают К раствору азокомпоненты (подходящий 3*H*-фуран-2-он). Смесь оставляют на холоду на 10 мин. К 50 полученному раствору приливают ΜЛ воды. Нейтрализуют гидрокарбонатом натрия до нейтральной рН среды. Раствор оставляют стоять на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок гидразона фильтруют, промывают водой и сушат на воздухе, затем *in vacuo*. Выход 84%, т.пл. 122-123 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1637 (С=N), 1516 (С=N) цикл., 1732 (С=О), 827 (С—S—C), 3411 (NH). ЯМР ¹Н спектр, δ, м.д.: 7.53 (с, 1Н, СН), 7.57-7.59 (д, 1H, CH), 7.82-7.87 (д, 1H, CH), 11.73 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₃H₉SN₃O₂, %: С 57.56, Н 3.32, N 15.50, S 11.80. Найдено, % С 58.00, Н 3.75, N 15.94, S 11.38. Аналогично получают 75b-е.

5-(*п*-Толил)-3-(2-(*тиазол-2-ил*)гидразинилиден)фуран-2(3H)-он (**75b**). Выход 78%, т.пл. 121-123 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1657 (С=N), 1505 (С=N) цикл, 1777 (С=О), 830 (С—S—С), 3385 (NH). ЯМР ¹Н спектр, δ, м.д.: 7.55 (с, 1Н, СН), 7.45-7.47 (д, 1Н, СН), 7.84-7.85 (д, 1Н, СН), 12.43 (с, 1Н, NH). Вычислено
для C₁₄H₁₁SN₃O₂, %: C 59.57, N 14.89, H 3.19, S 11.35. Найдено, %: C 60.36, N 15.30, H 3.34, S 12.54.

5-Фенил-3-(2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден)-фуран-2(3H)-он (75c). Выход 85%, т.пл. 203-205 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1686 (С=N), 1786 (С=О), 3274 (NH). ЯМР ¹Н спектр, δ, м.д.: 7.45 (с, 1H, CH), 7.56 (с, 1H, CH), 8.33 (с, 1H, NH цикл.), 9.97 (с, 1H, NH). Вычислено для C₁₂H₉N₅O₂, %: С 56.74, Н 3.52, N 27.45. Найдено, %: С 57.18, Н 3.72, N 26.90.

5-(*п*-Толил)-3-(2-(1*H*-1,2,4-*триазол*-5-ил)гидразинилиден)-фуран-2(3*H*)-он (**75***d*). Выход 85%, т.пл. 199-201 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1688 (C=N), 1788 (C=O), 3320 (NH). ЯМР ¹Н спектр, δ, м.д.: 7.42 (с, 1H, CH), 7.43 (с, 1H, CH), 8.58 (с, 1H, NH), 9.42 (с, 1H, NH), 7.26-7.89 (м, 9H, Ar). Найдено, %: С 57.52, H 4.34, N 26.58. Вычислено для C₁₃H₁₁N₅O₂, %: C 57.89, H 4.08, N 26.32.

5-(п-Толил)3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-

ил)гидразинилиден)-фуран-2(3H)-он (**75***e*). Выход 83%, т.пл. 140-142 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1680 (C=N), 1600 (C=N) цикл, 1780 (C=O), 3324 (NH). ЯМР ¹Н спектр, δ, м.д.: 5.00 (с, 1H, CH), 7.12 (с, 1H, NH), 12.66 (с, 1H, NH), 7.53-7.66 (м, 4H, ArBr). Вычислено для C₂₂H₁₉N₄O₂Br, %: С 58.76, Н 4.01, N 12.46. Найдено, %: С 58.34, Н 4.27, N 12.32.

5-(*п*-Толил)-3-(2-(4-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-5-ил)гидразинилиден)фуран-2(3*H*)-он (**75***e*). Выход 76%, т.пл. 143-145 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1685 (C=N), 1604 (C=N) цикл, 1774 (C=O), 3315 (NH). ЯМР ¹Н спектр, δ, м.д.: 5.23 (с, 1H, CH), 7.00 (с, 1H, NH), 13.70 (с, 1H, NH), 7.39-7.30 (м, 4H, ArF). Вычислено для C₂₀H₁₄N₄O₂F, %: C 66.30, H 4.15, N 15.58. Найдено, %: C 66.32, H 4.39, N 15.30.

7.2.24. Перегруппировки гетарилгидразо-5-арил-3*Н*-фуран-2-онов 75 (78-80)

0.01 моль **75а-с** растворяли в 40–50 мл ледяной уксусной кислоты в круглодонной колбе вместимостью 100 мл, снабженной обратным холодильником Либиха, и кипятили в течение 6 часов. Раствор медленно

охлаждали; выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл холодного пропанола-2 и сушили до постоянной массы. При необходимости его перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Аналогично получают **78а-с** и **79а-b**.

6-(4-Хлорфенил)-7-метил-2-фенилфуро[2,3-е]пиразоло[5,1с][1,2,4]триазин (78а). Выход 73%, коричневые кристаллы, т.пл. 101–103 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.15 (с, 3Н), 7.35–7.46 (м, 5Н), 7.80 (д, *J* = 7.9 Гц, 2Н), 8.06 (д, *J* = 7.9 Гц, 2Н), 8.45 (с, 1Н); ¹³С ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 15.0, 103.7, 103.9, 110.8, 125.8, 125.9, 127.0, 127.1, 128.9, 129.0, 129.5, 130.4, 130.5, 131.0, 136.2, 136.3, 140.5, 146.6, 151.7, 157.5. Вычислено для С₂₀Н₁₃СlN₄O, %: С 66.67; Н 3.61; N 15.56; найдено: С 66.79; Н 3.64; N 15.62.

6-(4-Бромфенил)-7-этил-2-фенилфуро[2,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (78b). Выход: 75%, коричневые кристаллы, т.пл. 95–97 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.15 (т, 3H), 2.75 (к, *J* = 5.0 Гц, 2H), 7.11–7.53 (м, 5H), 7.85 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 8.19 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 8.67 (с, 1H); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.8, 22.5, 103.5, 103.6, 111.6, 122.1, 125.7, 125.9, 127.3, 129.0, 129.8, 130.4, 131.0, 132.0, 139.2, 143.2, 156.1, 165.7. Вычислено для C₂₁H₁₅BrN₄O, %: С 60.14; H 3.58; N 13.37; найдено: С 60.29; H 3.53; N 13.12.

6-(4-Фторфенил)-2-фенилфуро[2,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (78с)

Выход: 77%, коричневые кристаллы, т.пл. 105–107 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 6.52 (с, 1Н), 7.10–7.50 (м, 5Н), 8.12 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н), 8.26 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н), 8.60 (с, 1Н); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 103.6, 115.9, 116.9, 125.2, 127.2, 128.9, 129.0, 130.3, 130.5, 130.6, 130.9, 131.0, 139.9, 143.2, 147.0, 147.1, 157.3, 163.1. Вычислено для C₁₉H₁₁FN₄O, %: C 69.09; H 3.33; N 16.97; найдено: C 69.21; H 3.53; N 16.52.

2-Фенилфуро[2,3-е][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,2,4]триазин (**79***a*). Выход 45%, т.пл. 137–139 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.20 (с, 1Н), 7.98 (с, 1Н), 7.51–7.69 (м, 5Н, Ar); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 101.9, 125.3, 127.2, 129.0, 130.3, 130.9, 139.9, 144.2, 149.3, 154.5. Вычислено для C₁₂H₇N₅O, %: C 60.76, H 2.97, N 29.52; найдено: C 61.00, H 3.18, N 29.88.

2-(*п*-Толил)фуро[2,3-*e*][1,2,4]*триазоло*[3,4-*c*][1,2,4]*триазин* (**79b**). Выход: 42%, т.пл. 152–154 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.48 (с, 3H), 7.26 (с, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.49–7.58 (м, 5H, Ar); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.4, 102.2, 125.6, 127.2, 129.2, 130.1, 130.9, 139.5, 144.1, 149.2, 154.7. Вычислено для C₁₃H₉N₅O, %: C 62.15, H 3.61, N 27.87; найдено: %: C 62.67, H 4.01, N 27.73.

6-(2-оксо-2-фенилэтил)-[1,2,4]триазоло[3,4-с][1,2,4]триазин-5(6H)он (80a). 1 г (3.92 ммоль) 3-[2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)гидразоно]-5арилфуран-2(3H)-она 75d,е помещали в круглодонную колбу на 100 мл, снабженную обратным холодильником Либиха, добавляли 20 мл этанола и каталитическое количество триметиламина и реакционную смесь нагревали в течение 5 часов. Затем содержимое колбы подкисляли соляной кислотой до pH 7 с последующей фильтрацией и перекристаллизацией из этанола. Выход: 87%, коричневые кристаллы, т.пл. 102–103 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.01 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 4.51 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.15 (т, J = 11.8 Гц, 1H), 7.49-8.14 (м, 5H, Ar), 9.77 (с, 1H); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 38.4, 56.8, 128.9, 129.0, 154.3, 157.1, 167.5, 198.8. Вычислено для C₁₂H₉N₅O, %: C 56.47, H 3.55, N 27.44; найдено: C 56.83, H 3.39, N 27.12.

6-[2-Оксо-2-(n-толил)этил]-[1,2,4]триазоло[3,4-с][1,2,4]триазин-5(6H)-он (**80b**). Выход: 86%, коричневые кристаллы, т.пл. 115–116 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.34 (с, 3H), 3.98 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 4.52 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 6.15 (т, *J* = 11.8 Гц, 1H), 7.30 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 8.11 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 9.78 (с, 1H); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.4, 38.3, 57.1, 128.7, 129.2, 141.8, 154.5, 157.1, 167.2, 198.9. Вычислено для C₁₃H₁₁N₅O₂, %: C 57.99, H 4.12, N 26.01; найдено: C 58.21, H 4.40, N 25.84. *3-(2-Оксо-2-фенилэтил)бензо[4,5]имидазо[2,1-с][1,2,4]триазин-4(3H)-он (80с)*. Выход: 83%, коричневые кристаллы, т.пл. 117–118 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.00 (д, *J* = 8.1 Гц, 1Н), 4.52 (д, *J* = 8.1 Гц, 1Н), 6.15 (т, *J* = 11.9 Гц, 1Н), 7.51–7.69 (м, 4Н, Аг); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 38.6, 57.5, 115.9, 116.9, 125.3, 128.8, 129.0, 133.3, 136.7, 142.1, 167.3, 198.8. Вычислено для C₁₇H₁₂N₄O₂, %: C 67.10, H 3.98, N 18.41; найдено: C 66.97, H 4.01, N 18.00.

3-(2-Оксо-2-(n-толил)этил)бензо[4,5]имидазо[2,1-с][1,2,4]триазин-4(3H)-он (80d). Выход: 82%, коричневые кристаллы, т.пл. 120–121 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.35 (с, 3H), 3.99 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.51 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.16 (т, *J* = 12.0 Гц, 1H), 7.50–7.71 (м, 4H); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.3, 38.4, 57.6, 115.2, 115.9, 126.3, 128.8, 129.1, 133.7, 136.7, 142.2, 167.5, 199.1. Вычислено для C₁₈H₁₄N₄O₂, %: C 67.91, H 4.43, N 17.60; найдено: C 68.03, H 4.26, N 17.38.

7.2.25. Бис(L)меди(II) ацетаты 81а,b

Бис(5-фенил-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно)-3H-фуран-2-он)меди(II)

ацетат (81а). В стакан помещают навеску Cu(OAc)₂ 0.12 г (0.06 ммоль), растворяют при нагревании в 20 мл безводного ацетонитрила до образования прозрачного голубого раствора. 0,17 г (0.06 ммоль) 5-фенил-3-(2-(тиазол-2ил)гидразоно)-3*H*-фуран-2-она полностью растворяют в 15 мл ацетонитрила, далее при постоянном перемешивании приливают раствор лиганда к раствору Cu(OAc)₂. Раствор меняет цвет на тёмно-коричневый, выделяется осадок. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом, сушат. Выход: 79%. Т. пл. > 300 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1505 (C=N), 830 (C—S—C), 1730 (C=O), 3415 (NH), 1433, 1634 (COO). Найдено, %: C 44.78, H 3.69, N 9.35, S 7.29. Вычислено для $C_{34}H_{30}Cu_2N_6O_{12}S_2$, %: C 45.08, H 3.34, N 9.28, S 7.08.

Бис(5-(*n*-*m*олил)-3-(2-(*m*иазол-2-ил)гидразоно)-3*H*-фуран-2-он)меди(*II*) ацетат (**81b**). Выход 79%, Т. пл. > 300 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1512 (C=N), 835

(С—S—C), 1743(С=О), 3427 (NH), 1430, 1633 (СОО). Вычислено С₃₆H₃₀ Си₂N₆O₁₂S₂, %: С 46.50, Н 3.25, N 9.04, S 6.90. Найдено, %: С 46.54, Н 3.63, N 5.30, S 7.15.

7.2.26. Гетарилгидразоны 2-фенил-оксазол-5(4H)-она 84а-ј

Подготовка солей диазония. В первый стакан объёмом 100 мл помещают 11.2 ммоль соответствующих замещённых анилинов, а также 0.8 г (11.2 ммоль) нитрита натрия, и добавляя дистиллированную воду 30 мл, перемешивают содержимое до образования кашицеобразной массы. Во второй стакан помещают концентрированную соляную кислоту и охлаждают до -5 °C. После приливают содержимое первого стакана во второй при постоянном интенсивном перемешивании в течение 10 минут, затем с помощью карбамида удаляют избыток окислителя в растворе, водным ацетатом натрия доводят pH среды до значения 6.

Реакция азосочетания. К раствору соли диазония добавляют заранее приготовленный раствор 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она, исходя из 2.0 г (11.2 ммоль) гиппуровой кислоты, объёмом 10 мл, при этом интенсивно перемешивая в течение 40 минут. Полученный продукт в виде интенсивно-окрашенного осадка фильтруют, промывают водой и сушат.

4-(2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4Н)-он (**84a**) Выход: 69%, желтовато-оранжевый порошок, т.пл. 217-220 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 11.24 (уш.с, 1Н, NН), 8.10 (д, *J* = 7.6 Гц, 1Н, СН_{арил}), 7.48 (д, *J* = 8.6 Гц, 1Н, СН_{арил}). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 164.6, 124.6, 114.6, 125.2, 125.6, 128.3, 129.3, 134.3. Вычислено для C₁₅H₁₀N₄O₄, %: C 58.07; Н 3.25; N 18.06; Найдено, %: C 57.89; Н 3.3; N 18.03.

4-(2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (**84b**) Выход: 78%, светло-желтый порошок, т.пл. 242-244 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 11.13 (уш.с, 1H, NH); 8.35 (т, J = 2.2 Гц, 2H, CH_{арил}), 7.92 (дт, J = 7.5, J = 1.5 Гц, 2H, CH_{арил}). ¹³С ЯМР (100 МГц ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 163.0, 125.3, 109.1, 117.0, 120.3, 128.2, 129.2, 130.6. Вычислено для C₁₅H₁₀N₄O₄, %: C 58.07; H 3.25; N 18.06; Найдено, %: C 58.20; H 3.18; N 18.10.

4-(2-(4-Хлорфенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (84c) Выход: 70%, жёлтый порошок, т.пл. 200-203 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 10.93 (уш.с, 1H, NH), 8.10 (д, *J* = 6.9 Гц, 2H, CH_{арил}), 7.53 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, CH_{арил}). ¹³С ЯМР (100 МГц ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 162.9, 125.6, 116.1, 128.0, 129.2, 133.7, 141.6, 160.6. Вычислено для C₁₅H₁₀N₃O₂Cl, %: C 60.11; H 3.36; N 14.02; Найдено, %: C 60.95; H 3.40; N 14.10.

4-(2-(4-Бромфенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (84d) Выход: 74%, оранжевый порошок, т.пл. 240-242 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетонd₆), δ, м.д.: 10.92 (уш.с, 1H, NH), 8.10 (д, J = 7.6 Гц, 2H, CH_{арил}), 7.56 (д, J = 7.9 Гц, 2H, CH_{арил}). ¹³С ЯМР (100 МГц ацетон-d₆), δ, м.д.: 162.9, 125.5, 115.1, 116.6, 128.0, 129.2, 132.2, 133.8, 142.2, 160.6. Вычислено для C₁₅H₁₀N₃O₂Br, %: C 52.35; H 2.93; N 12.21; Найдено, %: C 52.76; H 3.05; N 12.02.

N-(*5*-*Метилизоксазол*-*3*-*ил*)-*4*-(*2*-(*5*-*оксо*-*2*-*фенилоксазол*-*4*(*5H*)*илиден*)*гидразинил*)*бензосульфонамид* (*84e*). Выход: 82%, ярко-жёлтый порошок, т.пл. 213-214 °C; ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 11.09 (с, 1Н, NH), 8.11 м.д. (д, *J* = 7.5 Гц, 5H, CH_{арил}), 7.93 (д, *J* = 8.6 Гц, 6H, CH_{арил}), 6.26 (с, 1H), 2.34 (с, 3H, -CH₃). ¹³С ЯМР (100 МГц ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 170.5, 128.3, 11.5, 95.4, 114.5, 129.1, 129.3, 134.2. Вычислено для C₁₉H₁₅N₅O₅S, %: C 53.64; H 3.55; N 16.46; S 7.54. Найдено, %: C 53.51; H 3.67; N 16.3; S 7,39.

4-(2-(5-Оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)-N-(пиримидин-2-ил)бензосульфонамид (**84f**).Выход: 80%, бледно-жёлтый порошок, т.пл. 208-210°С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 11.96 (уш.с, 1Н, NН), 8.11 (д, *J* = 7.7 Гц, 2Н, СН_{арил},), 7.95 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н, СН_{арил}), 8.49 (д, J = 4.9 Гц, 2Н, СН_{пирим}). ¹³С ЯМР (100 МГц ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 163.4, 125.7, 94.7, 114.7, 128.6, 134.5, 146.8, 157.4, 161.6. Вычислено для С₁₉Н₁₄N₆O₄S, %: С 54.02; Н 3.34; N 19.9; S 7.59. Найдено, %: С 54.1; Н 3.26; N 19.81; S 7.63. 2-[2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден]-7а-фенилгексагидро-3*H*имидазо[1,2-а]имидазол-3-он (**85**а)

Реакцию проводили в круглодонной колбе в сухом толуоле (30 мл) на нагревателе колбы. Первоначально 0.5 г (1.6 ммоль) соответствующего гидразона нагревали в течение 15 минут в аппарате Дина-Старка, после чего сразу добавляли 0.09 мл (1.6 ммоль) 1,2-этандиамина и кипятили 30 минут. Полученный раствор упаривали при пониженном давлении и промывали водой. Вязкий смолоподобный продукт растворяли в ацетоне с дальнейшим выпариванием. После всех стадий бледно-желтоватые твердые вещества собирали и сушили на воздухе, а затем в вакууме. Аналогично получали **85b-е**. Выход: 70%, бледно-жёлтый порошок, т. пл. 88-91 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3533-3311 (NH), 3134-2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1525 (C=N); ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6), δ, м.д.: 8.39 (д, J = 8.9, 2H), 7.78 (д, J = 9.0, 2H), 7.61 – 7.51 (м, 2H), 7.47 (т, J = 7.4, 2H), 3.75 (с, 1H), 3.70 – 3.61 (м, 2H), 3.43 (т, J = 6.4, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон- d_6), б, м.д.: 178.9, 158.2, 142.7, 134.0, 130.8, 129.2, 128.8, 126.4, 124.8, 93.2, 89.4, 50.2, 39.9. Вычислено для C₁₇H₁₆N₆O₃, %: C 57.95; H 4.58; N 23.85; Найдено, %: C 57.82; H 4.51; N 24.05.

2-[2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден]-7а-фенилгексагидро-3Hимидазо[1,2-а]имидазол-3-он (85b). Выход: 65%, коричневый порошок, т. пл.82-84 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3522-3306 (NH), 3134-2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), $1530 (C=N). (400 МГц, ацетон-<math>d_6$), δ , м.д.: 8.42 (с, 1H), 8.40 (д, J = 8.5, 2H), 8.07 (уш.с, 1H), 7.91 (д, J = 8.1, 1H), 7.84 (т, J = 8.0, 1H), 7.60 (д, J = 7.0, 2H), 7.53 (т, J = 7.3, 1H), 7.46 (д, J = 7.3, 2H), 3.69 – 3.62 (м, 2H), 3.42 (т, J = 6.4, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 177.0, 158.6, 148.6, 131.6, 130.8, 130.6, 129.2, 128.8, 123.8, 120.7, 93.4, 92.2, 50.2, 39.9. Вычислено для C₁₇H₁₆N₆O₃, %: C 57.95; H 4.58; N 23.85; Найдено, %: C 57.87; H 4.61; N 24.11.

2-[2-(4-Хлорфенил)гидразинилиден]-7а-фенилгексагидро-3Н-

имидазо[*1,2-а*]*имидазол-3-он* (**85***c*). Выход: 86%, тёмно-бежевый порошок, т. пл. 79-81 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3528-3308 (NH), 3134-2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1546 (C=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 8.35 (с, 1Н), 8.03 (уш.с, 1Н), 7.73 (д, *J* = 8.7, 2Н), 7.55 (д, *J* = 6.8, 2Н), 7.50 (д, *J* = 7.2, 2Н), 7.48-7.41 (м, 3Н), 3.72 (с, 1Н), 3.70 – 3.63 (м, 2Н), 3.41 (т, *J* = 6.5, 2Н). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 175.0, 158.2, 154.7, 137.4, 132.6, 130.4, 129.1, 128.7, 127,6, 122.7, 93.2, 92.2, 50.2, 39.9. Вычислено для C₁₇H₁₆ClN₅O, %: C 59.74; Н 4.72; N 20.49; Найдено, %: C 59.23; Н 4.93; N 21.02.

2-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-7а-фенилгексагидро-3Н-

имидазо[1,2-а]имидазол-3-он (85d). Выход: 91%, светло-бежевый порошок, т. пл. 72-74 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3530-3308 (NH), 3134-2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1546 (C=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 8.34 (с, 1Н), 8.01 (уш.с, 1Н), 7.73 (д, *J* = 8.6, 2Н), 7.55 (д, *J* = 8.5, 2Н), 7.50 (д, *J* = 7.2, 2Н), 7.48-7.41 (м, 3Н), 3.71 (с, 1Н), 3.68 – 3.59 (м, 2Н), 3.41 (т, *J* = 6.5, 2Н). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 165.7, 158.3, 154.6, 137.4, 132.6, 130.4, 129.0, 128.7, 127.6, 122.7, 93.1, 92.3, 50.2, 39.9. Вычислено для C₁₇H₁₆BrN₅O, %: C 52.86; Н 4.18; N 18.13; Найдено, %: C 52.69; Н 4.08; N 18.31.

 $7a-\Phi$ енил-2-(2-фенилгидразинилиден)-гексагидро-3*H*-имидазо[1,2а]имидазол-3-он (**85**е). Выход: 81%, светло-жёлтый порошок, т. пл. 76-78 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3530-3308 (NH), 3134-2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1546 (C=N); ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 7.98 (уш.с, 1H), 7.58 - 7.39 (м, 10H), 3.75 (с, 1H), 3.67 - 3.61 (м, 2H), 3.42 (т, *J* = 6.4, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 173.9, 158.2, 138.2, 130.3, 129.5, 128.9, 128,5, 125.8, 96.9, 90.7, 50.3, 39.9. Вычислено для C₁₇H₁₇N₅O, %: C 66.43; H 5.58; N 22.79; Найдено, %: C 66.23; H 5.51; N 22.89.

2-[2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден]-8афенилгексагидроимидазо[1,2-а]пиримидин-3(2Н)-он (**86а**). В плоскодонную колбу, снабжённую дефлегматором, помещают 0.6 г производного 4гидразилиниден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она, толуола 30 мл, также с помощью дозатора добавляют 170 мкл (2 ммоль) 1,3-пропандиамина, наблюдают моментальное растворение осадка и яркий переход окраски раствора. Реакцию ведут при постоянном перемешивании в течение 30 минут при комнатной температуре. За ходом реакции следят по TCX. Полученный раствор продукта высушивают на чашке Петри. Аналогично получают **86b-е**. Выход: 69%, коричневый порошок, т. пл. 87-89 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3572-3298 (NH), 3134-2812 (CH₂), 1674 (-N-C=O), 1525 (C=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 8.81 (уш.с, 1H), 8.40 (д, J = 9.0, 2H), 7.78 (д, J = 8.9, 2H), 7.58 (д, J = 8.9, 2H), 7.54 (д, J = 6.1, 2H), 7.47 (т, J = 7.7, 1H), 3.59 (д.кв, J = 12.0, 6.1, 2H), 3.36 (т, J = 6.3, 2H), 3.30 (с, 1H), 1.94 (д.т, J = 19.6, 6.9, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетонd₆), δ , м.д.: 177.1, 147.7, 134.8, 130.7, 130.2, 129.2, 128.8, 127.4, 126.4, 124.8, 89.4, 49.9, 38.8, 29.7. Вычислено для C₁₈H₁₈N₆O₃, %: C 59.01; H 4.95; N 22.94; Найдено, %: C 58.34; H 4.46; N 23.21.

2-[2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден]-8а-

фенилгексагидроимидазо[1,2-а]пиримидин-3(2H)-он (86b). Выход: 59%, коричневый порошок, т. пл. 89-91 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3572-3314 (NH), 3134-2812 (CH₂), 1674 (-N-C=O), 1533 (C=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 9.38 (с, 1H), 8.81 (уш.с, 1H), 8.40 (д, J = 12.0, 1H), 7.90 (д, J = 6.7, 1H), 7.84 (т, J = 8.0, 1H), 7.60 (д, J = 7.0 Гц, 2H), 7.53 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.46 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 3.65 – 3.54 (м, 2H), 3.36 (т, J = 6.3 Гц, 2H), 2.00 – 1.86 (м, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 168.4, 148.6, 138.9, 131.5, 130.8, 130.6, 129.2, 128.8, 127.4, 123.8, 120.6, 87.6, 49.9, 38.8, 29.9. Вычислено для C₁₈H₁₈N₆O₃, %: C 59.01; H 4.95; N 22.94; Найдено, %: C 58.92; H 4.89; N 22.76.

2-[2-(4-Хлорфенил)гидразинилиден]-8а-фенилгексагидроимидазо[1,2а]пиримидин-3(2H)-он (**86**c). Выход: 83%, красный порошок, т. пл. 85-87 °С; ИК (KBr), v, см⁻¹: 3572-3330 (NH), 3134-2812 (CH₂), 1674 (-N-C=O), 1548 (C=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 8.72 (c, 1H), 8.33 (уш.с, 1H), 7.58 (д, J = 6.8 Гц, 2H), 7.56 (д, J = 5.8 Гц, 2H), 7.56 – 7.48 (м, 3H); 7.46 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 3.70 – 3.63 (м, 2H), 3.54 (c, 1H), 3.41 (т, J = 6.5 Гц, 2H), 1.96 – 1.89 (м, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 177.0, 154.7, 136.9, 134.6, 130.4, 129.6, 129.0, 128.6, 128.2, 127.4, 92.8, 49.8, 38.6, 29.9. Вычислено для $C_{18}H_{18}CIN_5O$, %: C 60.76; H 5.10; N 19.68; Найдено, %: C 60.61; H 5.13; N 19.45.

2-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-8а-фенилгексагидроимидазо[1,2а]пиримидин-3(2H)-он (86d). Выход: 85%, светло-бежевый порошок, т. пл. 81-82°С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3572-3295 (NH), 3134-2812 (CH₂), 1674 (-N-C=O), 1546 $(C=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆), <math>\delta$, м.д.: 9.37 (с, 1H), 8.78 (уш.с, 1H), 8.39 (д, J = 9.1 Гц, 2H), 7.78 (д, J = 9.1 Гц, 2H), 7.62 – 7.42 (м, 5H), 3.64 – 3.53 (м, 2H), 3.55 (с, 1H), 3.36 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 1.95 – 1.86 (м, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-d₆), δ , м.д.: 166.7, 155.2, 147.7, 142.8, 130.7, 129.2, 128.8, 127.4, 126.4, 124.8, 92.9, 49.9, 38.8, 29.8. Вычислено для C₁₈H₁₈BrN₅O, %: C 54.01; H 4.53; N 17.50; Найдено, %: C 54.02; H 4.51; N 17.49.

8а-Фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)гексагидроимидазо[1,2-

а]пиримидин-3(2H)-он (86е). Выход: 85%, светло-бежевый порошок, т. пл. 86-89 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3572-3287 (NH), 3134-2812 (CH₂), 1674 (-N-C=O), 1546 (C=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 8.67 (с, 1H), 8.30 (уш.с, 1H), 7.57 – 7.37 (м, 9H), 3.57 (кв, *J* = 7.7, 6.2 Гц, 2H), 3.40 (с, 1H), 3.38 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 1.91 (д.кв, *J* = 12.6, 6.0 Гц, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 174.8, 158.3, 157.2, 154.5, 138.3, 130.2, 129.4, 129.3, 128.9, 128.5, 125.8, 88.8, 49.8, 38.6, 29.9. Вычислено для C₁₈H₁₉N₅O, %: C 67.27; H 5.96; N 21.79; Найдено, %: C 67.17; H 5.99; N 21.81.

2-[2-(4-нитрофенил)гидразинилиден]-10а-фенилоктагидроимидазо-[1,2-а][1,3]диазоцин-3(2H)-он (87а). В плоскодонную колбу, снабжённую дефлегматором, помещают 0.3 г (1 ммоль) производного 4-гидразилиниден-2фенилоксазол-5(4H)-она, толуола 30 мл, также с помощью дозатора добавляют

138 1,5-пентандиамина, наблюдают МКЛ (1.2)ммоль) моментальное растворение осадка и яркий переход окраски раствора. Реакцию ведут при постоянном перемешивании в течение 30 минут при комнатной температуре. За ходом реакции следят по ТСХ. Полученный раствор продукта высушивают на чашке Петри. Аналогично получают 87b-е. Выход: 78%, светло-бежевый порошок, т. пл. 82-84 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 3517-3308 (NH), 3113-2860 (CH₂), 1668 (-N-C=O), 1522 (C=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 8.74 (т, *J* = 6.0 Гц, 1Н), 8.34 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н), 7.72 (д, *J* = 8.6 Гц, 2Н), 7.55 – 7.47 (м, 3Н), 7.47 – 7.40 (м, 2H), 3.28 (кв, J = 6.6 Гц, 2H), 1.56 (п, J = 7.4 Гц, 2H). Вычислено для C₂₀H₂₂N₆O₃, %: С 60.90; Н 5.62; N 21.31; Найдено, %: С 60.86; Н 5.64; N 21.56.

2-[2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден]-10а-фенилоктагидроимидазо-[1,2а][1,3]диазоцин-3(2H)-он (87b). Выход: 66%, бежевый порошок, т. пл. 88-90 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3517-3332 (NH), 3097-2860 (CH₂), 1682 (-N-C=O), 1530 (C=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 8.40 (д, *J* = 7.4, 1H), 8.06 (т, *J* = 7.9, 1H), 7.91 (т, *J* = 1.6, 1H), 7.85 (д, *J* = 0.8, 1H), 7.58 (д, *J* = 7.0, 2H), 7.56 – 7.41 (м, 3H), 7.28 – 7.09 (м, 2H), 3.55 – 3.46 (м, 2H), 3.24 – 3.13 (м, 2H), 1.75 (п, *J* = 7.3 Гц, 4H), 1.62 – 1.49 (м, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 177.2, 158.3, 138.9, 131.6, 130.8, 130.6, 129.1, 128.7, 127,3, 123.8, 120.6, 92.9, 50.9, 38.8, 29.2, 24,2. Вычислено для С₂₀H₂₂N₆O₃, %: C 60.90; H 5.62; N 21.31; Найдено, %: C 60.88; H 5.58; N 22.13.

2-[2-(4-Хлорфенил)гидразинилиден]-10а-фенилоктагидроимидазо-[1,2a][1,3]диазоцин-3(2H)-он (87c). Выход: 87%, белый порошок, т. пл. 98-101 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3517-3293 (NH), 3097-2857 (CH₂), 1669 (-N-C=O), 1548 (C=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 8.02 (уш.с, 1H), 7.62-7.39 (м, 9H), 3.48 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.18 (кв, J = 7.2 Гц, 2H), 2.31 (с, 1H), 1.73 (кв, J = 7.2 Гц, 4H), 1.54 (т.т, J = 15.1 Гц, 7.0, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 176.7, 158.3, 136.9, 134.6, 130.4, 129.5, 129.0, 128.6, 127.4, 93.9, 88.4, 38.7, 35.7, 29.3, 24.2. Вычислено для C₂₀H₂₂ClN₅O, %: C 62.58; H 5.78; N 18.24; найдено: C 62.55; H 5.61; N 18.32.

2-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-10а-фенилоктагидроимидазо-[1,2а][1,3]диазоцин-3(2H)-он (87d). Выход: 86%, светло-жёлтый порошок, т. пл. 73-75°С; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3517-3311 (NH), 3097-2857 (СН₂), 1672 (-N-C=O), 1546 (С=N). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 8.03 (уш.с, 1H), 7.76 – 7.70 (м, 4H), 7.58 – 7.40 (м, 5H), 3.46 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.19 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.72 – 1.56 (м, 4H), 1.53 – 1.39 (м, 2H). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 180.4, 158.3, 137.4, 132.6, 130.4, 129.0, 128.7, 127.6, 122.6, 92.7, 84.7, 50.8, 38.8, 30.50, 24.7. Вычислено для С₂₀H₂₂BrN₅O, %: С 56.08; Н 5.18; N 16.35; Найдено, %: С 56.11; Н 5.15; N 16.31.

10а-Фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)октагидроимидазо[1,2-

а][1,3]диазоцин-3(2H)-он (87е). Выход: 77%, светло-жёлтый порошок, т. пл. 86-88 °C; ИК (КВг), v, см⁻¹: 3517-3277 (NH), 3097-2857 (CH₂), 1677 (-N-C=O), 1546 (C=N); ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 8.00 (т, *J* = 6.2 Гц, 1Н), 7.58 – 7.43 (м, 8Н), 7.47–7.36 (м, 2Н), 3.49 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 3.19 (т, *J* = 7.0 Гц, 2Н), 1.80 – 1.66 (м, 4Н), 1.52 (кв, *J* = 14.8, 7.7 Гц, 2Н). ¹³С ЯМР (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 177.7, 158.3, 146.9, 138.3, 130.2, 129.5, 129.4, 128.9, 128.5, 127.7, 125.8, 91.0, 84.9, 50.8, 38.8, 37.0, 30.6, 24.2. Вычислено для C₂₀H₂₃N₅O, %: C 68.74; H 6.63; N 20.04; Найдено, %: C 68.66; H 6.59; N 19.94.

выводы

1. Внесён существенный вклад в развитие химии конденсированных бии трициклических пирроло- и имидазосочленённых гетероциклических систем, включающих N, O, S в качестве гетероатомов, заключающийся в разработке универсальной, эффективной каскадной методологии конструирования биологически активных веществ, основанной на первоначальном синтезе пирроло- и имидазосочленённых скаффолдов с применением удобных соединений-платформ – 4-оксоалкановых кислот, их внутреннних эфиров, – с *N*,*N*-, *N*,*O*- и *N*,*S*-алифатическими и ароматическими бинуклеофилами с последующей региоселективной функционализацией посредством электрофильных реакций.

2. Впервые установлен механизм взаимодействия 4-оксоалкановых кислот и алифатических N,N-бинуклеофилов, показано, что в апротонных условиях реакция протекает первоначально как кислотно-основная с образованием соответствующих солей, изученных с помощью совокупности методов и РСА, реакционная способность которых спектральных существенно зависит от природы исходной 4-оксокислоты. Применение менее основных ароматических N,N-бинуклеофилов в тех же условиях не приводит аналогично построенных солей, образованию а протекает К как нуклеофильное присоединение.

3. Установленная способности реакционной взаимосвязь И конформационной емкости пергидропирролодиазабициклоалканонов и их бензоаннелированных аналогов положена В основу методологии функционализации как по вторичной аминогруппе с образованием более аффинных к ряду мишеней производных, так и по активированному ароматическому кольцу.

4. Применение основного катализатора позволяет использовать ароматические 1,3- и 1,4-бинуклеофилы с пространственно-разделенными реакционными центрами и выделять в качестве продуктов взаимодействия с 5-R-3*H*-фуран-2-онами соответствующие *N*-арилзамещённые 1,3-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, сохраняющие свободную ароматическую аминогруппу, что открывает простой путь к новым азокрасителям, проявляющим выраженные комплексообразующие свойства по отношению к солям переходных металлов.

5. Разработан общий метод синтеза конденсированных гетероциклических систем, позволивший представителей получить бензоаннелированных пирролоимидазолонов (в том числе труднодоступный бензопирролоокса(тиа)зол(зин)онов, незамещённый), a также пирролохиназолинонов, на основе которых удалось региоселективно синтезировать алкил-, (трифтор)ацетил-, нитрозо-, (гет)арилазопроизводные, (способность обладающие практически полезными свойствами К комплексообразованию, биологической активности).

6. Показано, что для ряда моно-, би- и трёхъядерных гетероциклов хакрактерна конкуренция реакционных центров при атаке электрофилов, что создает основу переключаемым трансформациям. Первоначальное образование *N*-изомеров нитрозо- и трифторацетилпроизводных (как по эндо-, так и по экзоциклическим атомам азота), с последующей внутримолекулярной миграцией функциональных групп на альтернативные, как правило, *C*ароматические положения гетероциклов, что открывает путь к синтезу серии фармакологически более активных веществ, сохраняющих азотистые центры для дальнейшей модификации.

7. Установлены конфигурационные особенности арилазопроизводных синтезированных трициклических систем, способные существовать в растворе в равновесии *E*/*Z*-конфигурационных изомеров, в кристалле же закрепляется более выгодная *E*-конфигурация. Напротив, гидразоны на основе 3*H*-фуран-2-

302

онов и оксазол-5(4*H*)-она независимо от строения и расположения заместителей в арилазофрагменте и в растворе, и в кристалле всегда находятся в одной форме из-за высокого активационного барьера, препятствующего *E*/*Z*-переходу.

8. Гибридные гетарилгидразоны 3*Н*-фуран-2-онов склонны к перегруппировкам как в кислой, так и в основной среде и могут быть трансформированы в би- и трициклических системы как с сохранением, так и утратой целостности фуранового кольца. Для ряда представителей показана комплексообразующая способность по отношению к солям переходных металлов, обусловленная присутствием донорных гетероатомов гетарилазофрагмента.

9. Проведено комплексное определение зависимости «структурасвойство» в каждом классе изученных соединений, амиды 4-оксобутановых кислот, представители ряда трициклических систем, полученных на их основе, а также арилазогидразоны оксазол-5(4*H*)-она и бициклических имидазодиазабициклоалканонов проявляют выраженные антимикробные свойства. Показана положительная корреляция величины биологической активности и доли алкильного фрагмента в молекуле как следствие увеличения биодоступности.

10. Среди функционализированных бензопирролоимидазолонов обнаружены стимулирующие рост растений представители, а наиболее оптимальным, с точки зрения доступности для растений, методом модификации биологически активных аналогов пуриновых оснований, оказалось алкилгалогенирование с кватернизацией вторичной аминогруппы с образованием хорошо растворимых в воде солей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katritzky A.R., Qiu G., He H.-Y., Yang B. Novel Syntheses of Hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazoles and Octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridines // The Journal of Organic Chemistry. — 2000. — Vol. 65. — No. 12. — P. 3683-3689.

2. Chimirri A., De Sarro A., De Sarro G., Gitto R., Zappalà M. Synthesis and anticonvulsant properties of 2,3,3a,4-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-one derivatives // Il Farmaco. — 2001. — Vol. 56. — No. 11. — P. 821-826.

3. Lee E.C., Carpino P.A. Melanocortin-4 receptor modulators for the treatment of obesity: a patent analysis (2008–2014) // Pharmaceutical Patent Analyst. — 2015. — Vol. 4. — Melanocortin-4 receptor modulators for the treatment of obesity. — No. 2. — P. 95-107.

4. Гринёв В.С., Любунь Е.В., Егорова А.Ю. Рострегулирующая активность бензо-(2,3-*b*)-1,4-диаза- и бензо-1-аза-4-окса-бицикло[3.3.0]октан-8-онов на растениях мягкой пшеницы // Агрохимия. — 2011. — № 3. — С. 46-51.

5. Гринёв В.С., Бурухина О.В., Госенова О.Л., Апанасова Н.В., Егорова А.Ю. Влияние новых регуляторов роста бензимидазольного и тиазинового рядов на развитие кукурузы ZEA MAYS L // Агрохимия. — 2013. — № 7. — С. 42-48.

6. Narsaiah B., P. V. Lingaiah B., Yakaiah T., S. Rao P. Synthesis of New Trifluoromethyl Substituted 11*H*-Isoindolo[2,1-*a*]benzimidazol-11-one Derivatives // HETEROCYCLES. — 2005. — Vol. 65. — No. 10. — P. 2329.

7. Lyaskovskyy V.V., Voitenko Z.V., Kovtunenko V.A. 11*H*-isoindolo[2,1*a*]benzimidazoles (Review) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2007. — Vol. 43. — No. 3. — P. 253-276.

8. Roberts L.R., Fish P.V., Ian Storer R., Whitlock G.A. 6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazoles as potent and selective alpha1A adrenoceptor partial

agonists // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2009. — Vol. 19. — No. 11. — P. 3113-3117.

9. Tomilov Y.V., Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Salikov R.F. Synthesis of condensed heterocycles via cyclopropylimine rearrangement of cyclopropylazoles // Tetrahedron Letters. — 2010. — Vol. 51. — No. 39. — C. 5120-5123.

10. Thummanagoti S., Yellol G.S., Sun C.-M. Ionic liquid supported multistep divergent synthesis of benzimidazole linked pyrrolo-/pyrido-/isoindolo-benzimidazolones // Tetrahedron Letters. — 2011. — Vol. 52. — No. 22. — P. 2818-2822.

11. Thummanagoti S., Yellol G.S., Sun C.-M. Microwave-Assisted Tandem Transformation on an Ionic-Liquid Support: Efficient Synthesis of Pyrrolo/Pyridobenzimidazolones and Isoindolinone-Fused Benzimidazoles // Chemistry – An Asian Journal. — 2011. — Vol. 6. — No. 9. — P. 2471-2480.

12. Maity S., Pathak S., Pramanik A. Microwave assisted synthesis of 2,3diaryl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazoles through direct condensation of aryl 1,2-diketones and 1-proline under solvent-free condition // Tetrahedron Letters. — 2013. — Vol. 54. — No. 20. — P. 2528-2532.

13. Gromachevskaya E.V., Fin'ko A.V., Butin A.V., Pushkareva K.S., Strelkov V.D., Isakova L.I., Krapivin G.D. Substituted 2-Formylbenzoic Acids in the Synthesis of 11*H*-Isoindolo[2,1-*a*]Benzimidazol-11-Ones, 5*H*-Isoindolo[2,1-*a*][3,1]Benzoxazine-5,11(6a*H*)-Diones, and 6,6a-Dihydroisoindolo-[2,1-*a*]Quinazoline-5,11-Diones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2013. — Vol. 49. — No. 9. — P. 1331-1344.

14. Salikov R.F., Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Tomilov Y.V.Synthesisof2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazolesviathe cyclopropyliminium rearrangement of substituted 2-cyclopropylbenzimidazoles// Tetrahedron. — 2013. — Vol. 69. — No. 16. — P. 3495-3505.

15. Georgescu E., Nicolescu A., Georgescu F., Teodorescu F., Marinescu D.,
Macsim A.-M., Deleanu C. New highlights of the syntheses of pyrrolo[1,2a]quinoxalin-4-ones // Beilstein Journal of Organic Chemistry. — 2014. — Vol. 10.
— No. 1. — P. 2377-2387.

16. Salikov R.F., Platonov D.N., Lipilin D.L., Frumkin A.E., Tomilov Yu.V. The cyclopropyliminium rearrangement of 2-cyclopropyl-4-nitrobenzimidazoles // Russian Chemical Bulletin. — 2014. — Vol. 63. — No. 3. — P. 765-769.

17. Paike V.V., Sun C.-M. Chapter 18 - Heterocycles-Based Ionic Liquid-Supported Synthesis of Small Organic Molecules // Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles/ ред. G. Brahmachari. — Boston: Elsevier, 2015. — P. 495-515.

18. Chen N., Meng X., Zhu F., Cheng J., Shao X., Li Z. Tetrahydroindeno[1',2':4,5]pyrrolo[1,2-a]imidazol-5(1*H*)-ones as Novel Neonicotinoid Insecticides: Reaction Selectivity and Substituent Effects on the Activity Level // Journal of Agricultural and Food Chemistry. — 2015. — Vol. 63. — No. 5. — P. 1360-1369.

19. Georgescu E., Nicolescu A., Georgescu F., Shova S., Teodorescu F., Macsim A.-M., Deleanu C. Novel One-Pot Multicomponent Strategy for the Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole and Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline Derivatives // Synthesis. — 2015. — Vol. 47. — No. 11. — P. 1643-1655.

20. Wang K.-M., Ma Y.-L., Lin X.-R., Yan S.-J., Lin J. Regioselective synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]imidazoles and imidazo[1,2-*a*]pyridines // RSC Advances. — 2015. — Vol. 5. — No. 46. — P. 36472-36479.

21. Orlov V.D., Kharchenko Yu.V., Gella I.M., Omel'chenko I.V., Shishkin O.V. Reactions of ketene aminals with n-arylmaleimides and dimethyl acetylenedicarboxylate, a direct pathway to derivatives of pyrrolo[1,2-a]imidazole and imidazo[1,2-a]pyridine // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2012. — Vol. 48. — No. 8. — P. 1204-1212.

22. Liu J., Zhang H.-R., Lin X.-R., Yan S.-J., Lin J. Catalyst-free cascade reaction of heterocyclic ketene aminals with N-substituted maleimide to synthesise bicyclic pyrrolidinone derivatives // RSC Adv. — 2014. — Vol. 4. — No. 52. — P. 27582-27590.

23. Watson W.H., Wu G., Richmond M.G. Sequential reaction of p-toluidine with 2,3-dichloromaleic anhydride: Synthesis and molecular structure of 2-chloro-3-*p*-toluidino-N-*p*-tolylmaleimide // Journal of Chemical Crystallography. — 2003.

24. Dawood K.M., Elwan N.M., Abdel-Wahab B.F. Recent advances on the synthesis of azoles, azines and azepines fused to benzimidazole // Arkivoc. — 2011.
— Vol. 2011. — No. 1. — P. 111-195.

25. McNab H. Chemistry Without Reagents: Synthetic Applications of Flash Vacuum Pyrolysis // Aldrichimica Acta. — 2004. — Vol. 37. — No. 1. — P. 19-26.

26. Gaber A.E.-A.M., McNab H. Synthetic Applications of the Pyrolysis of Meldrum's Acid Derivatives // Synthesis. — 2001. — Vol. 2001. — No. 14. — P. 2059-2074.

27. Heravi M.M., Talaei B. Chapter Three - Ketenes as Privileged Synthons in the Syntheses of Heterocyclic Compounds Part 2: Five-Membered Heterocycles // Advances in Heterocyclic Chemistry/ ред. E.F.V. Scriven, C.A. Ramsden. — Academic Press, 2015. — Vol. 114. — Chapter Three - Ketenes as Privileged Synthons in the Syntheses of Heterocyclic Compounds Part 2. — P. 147-225.

28. Stájer G., Csende F. 4- and 5-Oxocarboxylic Acids as Versatile Synthons for the Preparation of Heterocycles // HETEROCYCLES. — 2000. — Vol. 53. — No. 6. — P. 1379.

29. Wollweber H., Kurz J., Nägele W. Die Kondensation von γ-und δ-Oxocarbonsäureester mit 1,2-, 1,3- und 1,4-Alkylendiaminen // Archiv der Pharmazie.
— 1971. — Vol. 304. — No. 10. — P. 774-787. 30. Pilard J.-F., Klein B., Texier-Boullet F., Hamelin J. Fast Synthesis of Heterobicycles Containing a Bridgehead Nitrogen Atom in Dry Media under Microwave Irradiation // Synlett. — 1992. — Vol. 1992. — No. 03. — P. 219-220.

31. Патент № US3526626A United States. Phenyl substituted bicyclic hydroimidazoles and hydropyridines: № US784882A: заявл. 18.12.1968: опубл. 01.09.1970 / W.J. Houlihan.

32. Патент № US4058529A United States. Polycyclic amino derivatives of pyrrolidone and piperidone: № US04429911: заявл. 02.02.1965: опубл. 15.11.1977 / W. Graf, E. Schmid.

33. Wollweber H. Synthesis of *ortho*-Condensed α,γ -Diazabicyclanes Containing a Bridgehead Nitrogen Atom // Angewandte Chemie International Edition in English. — 1969. — Vol. 8. — No. 1. — P. 69-69.

34. Schiedler D.A., Lu Y., Beaudry C.M. Reductive Synthesis of Aminal Radicals for Carbon–Carbon Bond Formation // Organic Letters. — 2014. — Vol. 16. — No. 4. — P. 1160-1163.

35. Schiedler D.A., Vellucci J.K., Lu Y., Beaudry C.M. The development of carbon–carbon bond forming reactions of aminal radicals // Tetrahedron. — 2015.
— Vol. 71. — No. 9. — P. 1448-1465.

36. Ye F., Wang C., Ma P., Zhao L.-X., Gao S., Fu Y. Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of Novel N-substituted Diazabicyclo Derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2018. — Vol. 55. — No. 1. — P. 335-341.

37. Wasserman H.H., Matsuyama H., Robinson R.P. β -Lactams as building blocks in the synthesis of macrocyclic spermine and spermidine alkaloids // Tetrahedron. — 2002. — Vol. 58. — No. 35. — P. 7177-7190.

38. Amal'chieva O.A., Egorova A.Yu. Reaction of furan-2(3H)-ones with 1,2-binucleophiles // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2006. — Vol. 42. — No. 9. — P. 1340-1343.

39. Grinev V.S., Amal'chieva O.A., Egorova A.Yu., Lyubun' E.V. Reaction of 4-oxocarboxylic acids and 5-substituted 3H-furan-2-ones with 1,2-binucleophiles of aromatic and alicyclic series // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2010.
— Vol. 46. — No. 9. — P. 1378-1382.

40. Selladurai S., Kumar M.S., Subramanian K. Crystal and molecular structure of 3-benzoylpropionic acid // Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Chemical Sciences. — 1990. — Vol. 102. — No. 1. — P. 39-43.

41. Thompson H.W., Vanderhoff P.A., Lalancette R.A. 3-Benzoylpropionic acid: structure and hydrogen-bonding pattern // Acta Crystallographica Section C. — 1991. — Vol. 47. — No. 7. — P. 1443-1445.

42. Lee A. van der, Dumitrescu D.G. Thermal expansion properties of organic crystals: a CSD study // Chemical Science. — 2021. — Vol. 12. — No. 24. — P. 8537-8547.

43. Poręba T., Świątkowski M., Confalonieri G. Melting pseudosymmetry and thermal expansion in 3-benzoylpropionic acid // CrystEngComm. — 2023. — Vol. 25. — No. 42. — P. 5932-5941.

44. Frey M., Harris S.G., Holmes J.M., Nation D.A., Parsons S., Tasker P.A., Winpenny R.E.P. Elucidating the Mode of Action of a Corrosion Inhibitor for Iron // Chemistry – A European Journal. — 2000. — Vol. 6. — No. 8. — P. 1407-1415.

45. Ali S., Qadeer G., Rama N.H., Wong W.-Y. Methyl 3-(4methoxy-benzo-yl)propionate // Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. — 2008. — Vol. 64. — No. 12. — P. o2391.

46. Ruck M. Kristallographische Konsequenzen von Pseudosymmetrie in Kristallstrukturen // Zeitschrift f
ür Kristallographie - Crystalline Materials. — 2000.
— Vol. 215. — No. 3. — P. 148-156.

47. Nelyubina Y.V., Barzilovich P.Yu., Antipin M.Yu., Aldoshin S.M., Lyssenko K.A. Cation $-\pi$ and Lone Pair $-\pi$ Interactions Combined in One: The First

Experimental Evidence of $(H_3O-lp)+\dots\pi$ -System Binding in a Crystal // ChemPhysChem. — 2011. — Vol. 12. — No. 16. — P. 2895-2898.

48. Nelyubina Y.V., Barzilovich P.Yu., Antipin M.Yu., Aldoshin S.M., Lyssenko K.A. Cation– π and Lone Pair– π Interactions Combined in One: The First Experimental Evidence of (H₃O-lp)+… π -System Binding in a Crystal // ChemPhysChem. — 2011. — Vol. 12. — No. 16. — P. 2895-2898.

49. Nelyubina Y.V., Lyssenko K.A., Dalinger I.L. Pseudosymmetry in trinitropyrazole: The cost of error in space-group determination // Angewandte Chemie-International Edition. — 2011. — Vol. 50. — No. 13. — P. 2892-2894.

50. Hirshfeld F.L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities // Theoretica Chimica Acta. — 1977. — Vol. 44. — No. 2. — P. 129-138.

51. Spackman P.R., Turner M.J., McKinnon J.J., Wolff S.K., Grimwood D.J., Jayatilaka D., Spackman M.A. *CrystalExplorer*: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals // Journal of Applied Crystallography. — 2021. — Vol. 54. — No. 3. — P. 1006-1011.

52. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior // Physical Review A. — 1988. — Vol. 38. — No. 6. — P. 3098-3100.

53. Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Physical Review B. — 1988. — Vol. 37. — No. 2. — P. 785-789.

54. Yanai T., Tew D.P., Handy N.C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP) // Chemical Physics Letters. — 2004. — Vol. 393. — No. 1. — P. 51-57.

55. Zhao Y., Truhlar D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four

56. Zhao Y., Truhlar D.G. Hybrid Meta Density Functional Theory Methods for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions: The MPW1B95 and MPWB1K Models and Comparative Assessments for Hydrogen Bonding and van der Waals Interactions // The Journal of Physical Chemistry A. — 2004. — Vol. 108. — No. 33. — P. 6908-6918.

57. Remya K., Suresh C.H. Which density functional is close to CCSD accuracy to describe geometry and interaction energy of small non-covalent dimers? A benchmark study using Gaussian09 // Journal of computational chemistry. — 2013. — T. 34. — No. 15. — P. 1341-1353.

58. Grimme S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction // Journal of Computational Chemistry. — 2006.
— Vol. 27. — No. 15. — P. 1787-1799.

59. Linkova E.I., Grinev V.S., Mayorova O.A., Yegorova A.Yu. The study of the reaction paths of 4-aryl-4-oxobutanoic acids with terminal aliphatic N,N-diamines // Arabian Journal of Chemistry. — 2021. — Vol. 14. — No. 10. — P. 103350.

60. Morozova N.A., Sedavkina V.A., Egorova Yu. Substitution of 3*H*-furan-2-ones in amination and hydroamination reactions // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1994. — Vol. 30. — No. 3. — P. 308-311.

61. Garcías-Morales C., Martínez-Salas S.H., Ariza-Castolo A. The effect of the nitrogen non-bonding electron pair on the *MP* and X-ray in 1,3-diazaheterocycles // Tetrahedron Letters. — 2012. — Vol. 53. — No. 26. — P. 3310-3315.

62. Al-Resayes S. 2-Methyl-2-(2-pyridyl)hexahydropyrimidine // Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online. — 2009. — Vol. 65. — No. 8. — P. 01874-01874. 63. Zhou H., Chaminda Lakmal H.H., Baine J.M., Valle H.U., Xu X., Cui X. Catalytic [2 + 2 + 2] cycloaddition with indium(III)-activated formaldimines: a practical and selective access to hexahydropyrimidines and 1,3-diamines from alkenes // Chemical Science. — 2017. — Vol. 8. — No. 9. — P. 6520-6524.

64. Grinev V.S., Egorova A.Yu. 3a-Phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1*H*-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-1-one, a potential plant-growth regulator // Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications. — 2013. — Vol. 69. — No. 8. — P. 880-883.

65. Cheney B.V. Structure-activity relationships for drugs binding to the agonist and antagonist states of the primary morphine receptor // Journal of Medicinal Chemistry. — 1988. — Vol. 31. — No. 3. — P. 521-531.

66. Bradbury S.P., Ankley G.T., Mekenyan O.G. Quantitative structureactivity relationships for polychlorinated hydroxybiphenyl estrogen receptor binding affinity: An Assessment of conformer flexibility // Environmental Toxicology and Chemistry. — 1996. — Vol. 15. — No. 11. — P. 1945-1954.

67. Dahl S.G. Molecular Models and Structure — Activity Relationships // Antipsychotics: Handbook of Experimental Pharmacology/ ред. J.G. Csernansky. — Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1996. — Vol. 120. — P. 29-41.

68. Miteva M.A., Guyon F., Tuffery P. Frog2: Efficient 3D conformation ensemble generator for small compounds // Nucleic Acids Research. — 2010. — Vol. 38. — P. W622-W627.

69. Fang Y.-Q., Bio M.M., Hansen K.B., Potter M.S., Clausen A. Magnesium Coordination-Directed N-Selective Stereospecific Alkylation of 2-Pyridones, Carbamates, and Amides Using α -Halocarboxylic Acids // Journal of the American Chemical Society. — 2010. — Vol. 132. — No. 44. — P. 15525-15527.

70. Sato T., Yoshimatsu K., Otera J. CsF in Organic Synthesis. Tuning of Nor O-Alkylation of 2-Pyridone // Synlett. — 1995. — Vol. 1995. — No. 8. — P. 845-846. 71. Liu H., Ko S.-B., Josien H., Curran D.P. Selective N-functionalization of 6-substituted-2-pyridones // Tetrahedron Letters. — 1995. — Vol. 36. — No. 49. — P. 8917-8920.

72. Grosdidier A., Zoete V., Michielin O. SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS // Nucleic Acids Research.
— 2011. — Vol. 39. — No. 2. — P. W270-W277.

73. Macindoe G., Mavridis L., Venkatraman V., Devignes M.-D., Ritchie D.W. HexServer: an FFT-based protein docking server powered by graphics processors // Nucleic Acids Research. — 2010. — Vol. 38. — No. 2. — P. W445-W449.

74. Chuang G.-Y., Kozakov D., Brenke R., Comeau S.R., Vajda S. DARS (Decoys As the Reference State) Potentials for Protein-Protein Docking // Biophysical Journal. — 2008. — Vol. 95. — No. 9. — P. 4217-4227.

75. Jorgensen W.L., Tirado-Rives J. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin // Journal of the American Chemical Society. — 1988. — Vol. 110. — No. 6. — P. 1657-1666.

76. Wang S., Qiu Z., Hou Y., Deng X., Xu W., Zheng T., Wu P., Xie S., Bian W., Zhang C., Sun Z., Liu K., Shan C., Lin A., Jiang S., Xie Y., Zhou Q., Lu L., Huang J., Li X. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells // Cell Research. — 2021. — Vol. 31. — No. 2. — P. 126-140.

77. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B. COVID-19: angiotensinconverting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. — 2021. — Vol. 40. — COVID-19. — No. 5. — P. 905-919. 78. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach
A., Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // Nature. — 2020.
— Vol. 581. — No. 7807. — P. 221-224.

79. Shamsi A., Mohammad T., Anwar S., AlAjmi M.F., Hussain A., Rehman Md.T., Islam A., Hassan Md.I. Glecaprevir and Maraviroc are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: possible implication in COVID-19 therapy // Bioscience Reports. — 2020. — Vol. 40. — No. 6. — P. BSR20201256.

80. López S.E., Pérez Y., Restrepo J., Salazar J., Charris J. Trifluoroacetylation of arylamines using poly-phosphoric acid trimethylsilylester (PPSE) // Journal of Fluorine Chemistry. — 2007. — Vol. 128. — No. 5. — P. 566-569.

81. Kim J.-G., Jang D.O. Trifluoroacetylation of amines with trifluoroacetic acid in the presence of trichloroacetonitrile and triphenylphosphine // Tetrahedron Letters. — 2010. — Vol. 51. — No. 4. — P. 683-685.

82. Mphahlele M.J., Maluleka M.M. Trifluoroacetylation of indolechalcones derived from the 2-amino-3-(arylethynyl)-5-bromo-iodochalcones // Journal of Fluorine Chemistry. — 2016. — Vol. 189. — P. 88-95.

83. Bassetto M., Ferla S., Pertusati F. Polyfluorinated groups in medicinal chemistry // Future Medicinal Chemistry. — 2015. — Vol. 7. — No. 4. — P. 527-546.

84. Osyanin V.A., Popova Y.V., Sakhnenko D.V., Osipov D.V., Klimochkin Y.N. The rearrangement of trifluoroacetylchromenes to trifluoromethylchromenols // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2016. — Vol. 52. — No. 8. — P. 559-563.

85. Usachev B.I. 1-/2-/3-Fluoroalkyl-substituted indoles, promising medicinally and biologically beneficial compounds: Synthetic routes, significance and potential applications // Journal of Fluorine Chemistry. — 2016. — Vol. 185. — P. 118-167.

86. Cheetham C.A., Massey R.S., Pira S.L., Pritchard R.G., Wallace T.W. Atroposelective formation of dibenz[c,e]azepines via intramolecular direct arylation with centre-axis chirality transfer // Organic & Biomolecular Chemistry. — 2011. — Vol. 9. — No. 6. — P. 1831.

87. Ding F., Cai S., William R., Liu X.-W. Pathways leading to 3-aminoand 3-nitro-2,3-dideoxy sugars: strategies and synthesis // RSC Advances. — 2013.
— Vol. 3. — No. 33. — P. 13594.

88. Hayashi Y., Ohshima T., Fujii Y., Matsushima Y., Mashima K. A trifluoroacetic acid adduct of a trifluoroacetate-bridged μ 4-oxo-tetranuclear zinc cluster, $Zn_4(OCOCF_3)_6O \cdot CF_3CO_2H$: synthesis under mild conditions and catalytic transesterification and oxazoline formation // Catalysis Science & Technology. — 2011. — Vol. 1. — No. 2. — P. 230.

89. Michalík M., Lukeš V. The validation of quantum chemical lipophilicity prediction of alcohols // Acta Chimica Slovaca. — 2016. — Vol. 9. — No. 2. — P. 89-94.

90. Meijer L., Thunnissen A.-M., White A., Garnier M., Nikolic M., Tsai L.-H., Walter J., Cleverley K., Salinas P., Wu Y.-Z., Biernat J., Mandelkow E.-M., Kim S.-H., Pettit G. Inhibition of cyclin-dependent kinases, GSK-3 β and CK1 by hymenial disine, a marine sponge constituent // Chemistry & Biology. — 2000. — Vol. 7. — No. 1. — P. 51-63.

91. Ibrar A., Khan I., Abbas N., Farooq U., Khan A. Transition-metal-free synthesis of oxazoles: valuable structural fragments in drug discovery // RSC Advances. — 2016. — Vol. 6. — No. 95. — P. 93016-93047.

92. Lepri L., Cincinelli A., Checchini L., Del Bubba M. Structure and Substituent Effects on Retention and Chiral Resolution of Ketones and Alcohols on Microcrystalline Cellulose Triacetate Plates // Chromatographia. — 2010. — Vol. 71. — No. 7-8. — P. 685-694.

93. Del Bubba M., Cincinelli A., Checchini L., Lepri L. Chiral separations and quantitative analysis of optical isomers on cellulose tribenzoate plates // Journal of Chromatography A. — 2011. — Vol. 1218. — No. 19. — P. 2737-2744.

94. Amedjkouh M., Westerlund K. Self-reproduction of chirality on α -aminophosphonates: asymmetric synthesis of α -alkylated diethyl pyrrolidin-2-yl-phosphonate // Tetrahedron Letters. — 2004. — Vol. 45. — No. 26. — P. 5175-5177.

95. Shen Z., Ding Y., Zhang Y., Zhang Y., Zhang D.-C. (6 R, 7a S)-1,3,5,6,7,7a-Hexahydro-3-(2-hydroxyphenyl)-1,1-diphenylpyrrolo[1,2c][1,3]oxazol-6-ol // Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online. — 2005. — Vol. 61. — No. 6. — P. o1715-o1717.

96. Dinér P., Amedjkouh M. Aminophosphonates as organocatalysts in the direct asymmetric aldol reaction: towards syn selectivity in the presence of Lewis bases // Org. Biomol. Chem. — 2006. — Vol. 4. — No. 11. — P. 2091-2096.

97. Chen Y., Steinmetz M.G. Photochemical Cyclization with Release of Carboxylic Acids and Phenol from Pyrrolidino-Substituted 1,4-Benzoquinones Using Visible Light // Organic Letters. — 2005. — Vol. 7. — No. 17. — P. 3729-3732.

98. Chen Y., Steinmetz M.G. Photoactivation of Amino-Substituted 1,4-Benzoquinones for Release of Carboxylate and Phenolate Leaving Groups Using Visible Light // The Journal of Organic Chemistry. — 2006. — Vol. 71. — No. 16. — P. 6053-6060.

99. Ordóñez M., Sayago F.J., Cativiela C. Synthesis of quaternary αaminophosphonic acids // Tetrahedron. — 2012. — Vol. 68. — No. 32. — P. 6369-6412.

100. Sen S., Potti V.R., Surakanti R., Murthy Y.L.N., Pallepogu R. Enantioselective synthesis of spirooxoindoles via chiral auxiliary (bicyclic lactam)

controlled S _N Ar reactions // Org. Biomol. Chem. — 2011. — Vol. 9. — No. 2. — P. 358-360.

101. Malaquin S., Jida M., Courtin J., Laconde G., Willand N., Deprez B., Deprez-Poulain R. Water-based conditions for the microscale parallel synthesis of bicyclic lactams // Tetrahedron Letters. — 2013. — Vol. 54. — No. 6. — P. 562-567.

102. Allin S.M., James S.L., Elsegood M.R.J., Martin W.P. Facile and Highly Stereoselective Synthesis of the Tetracyclic Erythrinane Core // The Journal of Organic Chemistry. — 2002. — Vol. 67. — No. 26. — P. 9464-9467.

103. Ghirardi E., Griera R., Piccichè M., Molins E., Fernández I., Bosch J., Amat M. Stereocontrolled Access to Enantiopure 7-Substituted *cis*- and *trans*-Octahydroindoles // Organic Letters. — 2016. — Vol. 18. — No. 22. — P. 5836-5839.

104. Alladoum J., Roland S., Vrancken E., Mangeney P., Kadouri-Puchot C. Short Enantioselective Syntheses of *trans*-5-Alkylprolines from New Functionalized Amino Alcohols // The Journal of Organic Chemistry. — 2008. — Vol. 73. — No. 24. — P. 9771-9774.

105. Alladoum J., Vrancken E., Mangeney P., Roland S., Kadouri-Puchot C. Palladium-Catalyzed Cyclization of Unsaturated β -Amino Alcohols: A New Access to Enantiopure Bicyclic Oxazolidines // Organic Letters. — 2009. — Vol. 11. — No. 16. — P. 3746-3749.

106. Rahman M., Bagdi A.K., Mishra S., Hajra A. Functionalization of an sp3 C–H bond via a redox-neutral domino reaction: diastereoselective synthesis of hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazoles // Chemical Communications. — 2014. — Vol. 50. — Functionalization of an sp³ C–H bond via a redox-neutral domino reaction. — No. 22. — P. 2951.

107. Jida M., Deprez-Poulain R., Malaquin S., Roussel P., Agbossou-Niedercorn F., Deprez B., Laconde G. Solvent-free microwave-assisted Meyers' lactamization // Green Chemistry. — 2010. — Vol. 12. — No. 6. — P. 961.

108. Лизак И.Л. Моно- и бициклические N-замещенные 2пирролидоны, их синтез и химические превращения / И.Л. Лизак. — Автореферат дисс. канд. хим. наук. — Саратов, 1984.

109. Wedler C., Schick H., Scharfenberg-Pfeiffer D., Reck G. Reactions of 4-Oxoalkanoic Acids, 4. Synthesis of (\pm) -6-Alkyl-5-oxa-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-9-ones, (\pm) -5-Alkyl-4-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]octan-8-ones, and Substituted 1,6-Dioxa-3,8-diazacyclodecanes by Reaction of Ethyl 4-Oxoalkanoates with 3-Aminopropanol and 2-Aminoethanol // Liebigs Annalen der Chemie. — 1992. — Vol. 1992. — No. 1. — P. 29-32.

110. Kalaitzakis D., Montagnon T., Alexopoulou I., Vassilikogiannakis G.
A Versatile Synthesis of Meyers' Bicyclic Lactams from Furans: Singlet-Oxygen-Initiated Reaction Cascade // Angewandte Chemie International Edition. — 2012.
— Vol. 51. — No. 35. — P. 8868-8871.

111. Arora P., Narang R., Nayak S.K., Singh S.K., Judge V. 2,4-Disubstituted thiazoles as multitargated bioactive molecules // Medicinal Chemistry Research. — 2016. — Vol. 25. — No. 9. — P. 1717-1743.

112. Reddy V.G., Reddy T.S., Jadala C., Reddy M.S., Sultana F., Akunuri R., Bhargava S.K., Wlodkowic D., Srihari P., Kamal A. Pyrazolo-benzothiazole hybrids: Synthesis, anticancer properties and evaluation of antiangiogenic activity using in vitro VEGFR-2 kinase and in vivo transgenic zebrafish model // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2019. — Vol. 182. — P. 111609.

113. Sharma P.C., Bansal K.K., Sharma A., Sharma D., Deep A. Thiazolecontaining compounds as therapeutic targets for cancer therapy // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2020. — Vol. 188. — P. 112016. 114. Singh I.P., Gupta S., Kumar S. Thiazole Compounds as Antiviral Agents: An Update // Medicinal Chemistry. — 2020. — Vol. 16. — No. 1. — P. 4-23.

115. Soares M.I.L., Brito A.F., Laranjo M., Paixão J.A., Botelho M.F., Pinho E Melo T.M.V.D. Chiral 6,7-bis(hydroxymethyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazoles with anti-breast cancer properties // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2013. — Vol. 60. — P. 254-262.

116. Fascio M.L., Errea M.I., D'Accorso N.B. Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2015. — Vol. 90. — P. 666-683.

117. Tverdokhlebov A.V. Pyrrolo[2,1-*b*]thiazoles // HETEROCYCLES. — 2007. — Vol. 71. — No. 4. — P. 761.

118. Tverdokhlebov A.V., Andrushko A.P., Tolmachev A.A., Kostyuk A.N.,
Chernega A.N., Rusanov E.B. Synthesis of Pyrrolo[2,1-*b*]thiazol-3-one Derivatives
// Monatshefte f
ür Chemie - Chemical Monthly. — 2005. — Vol. 136. — No. 10.
— P. 1781-1790.

119. Tverdokhlebov A.V.A. Alexander P; Tolmachev, Andrey A. Synthesis of Sulfones in the Pyrrolo[2,1-*b*]thiazole Series // Synthesis. — 2006. — Vol. 2006. — No. 09. — P. 1433-1436.

120. Seregin I.V., Gevorgyan V. Gold-Catalyzed 1,2-Migration of Silicon, Tin, and Germanium en Route to C-2 Substituted Fused Pyrrole-Containing Heterocycles // Journal of the American Chemical Society. — 2006. — Vol. 128. — No. 37. — P. 12050-12051.

121. Berry C.R., Zificsak C.A., Gibbs A.C., Hlasta D.J. Cycloaddition Reactions of Thiazolium Azomethine Ylides: Application to Pyrrolo[2,1-*b*]thiazoles // Organic Letters. — 2007. — Vol. 9. — No. 21. — P. 4099-4102.

122. Wang D., Wei Y., Shi M. Synthesis of Highly Functionalized Aminoindolizines by Titanium(IV) Chloride Mediated Cycloisomerization and Phosphine-Catalyzed Aza-Michael Addition Reactions // Asian Journal of Organic Chemistry. — 2013. — Vol. 2. — No. 6. — P. 480-485.

123. García Ruano J.L., Fraile A., Martín M.R., González G., Fajardo C. Pyrrolo[2,1-*b*]thiazole Derivatives by Asymmetric 1,3-Dipolar Reactions of Thiazolium Azomethine Ylides to Activated Vinyl Sulfoxides // The Journal of Organic Chemistry. — 2008. — Vol. 73. — No. 21. — P. 8484-8490.

124. Shen Y.-M., Lv P.-C., Zhang M.-Z., Xiao H.-Q., Deng L.-P., Zhu H.-L., Qi C.-Z. Synthesis and antiproliferative activity of multisubstituted N-fused heterocycles against the Hep-G2 cancer cell line // Monatshefte für Chemie -Chemical Monthly. — 2011. — Vol. 142. — No. 5. — P. 521-528.

125. Tomilov Y.V., Salikov R.F., Platonov D.N., Lipilin D.L., Frumkin A.E. The Cyclopropyliminium Rearrangement of Cyclopropylthiazoles // Mendeleev Communications. — 2013. — Vol. 23. — No. 1. — P. 22-23.

126. Barradas J.S., Errea M.I., Sepúlveda C., Damonte E.B., D'Accorso N.B. Microwave-Assisted Synthesis of Pyrrolo[2,1-*b*]thiazoles Linked to a Carbohydrate Moiety // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2014. — Vol. 51. — No. 1. — P. 96-100.

127. Pawliczek M., Garve L.K.B., Werz D.B. Exploiting amphiphilicity: facile metal free access to thianthrenes and related sulphur heterocycles // Chemical Communications. — 2015. — Vol. 51. — No. 44. — P. 9165-9168.

128. O'Dwyer E.E., Mullane N.S., Smyth T.P. Modular synthesis of pyrrolo[2,1- b]thiazoles and related monocyclic pyrrolo structures // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2011. — Vol. 48. — No. 2. — P. 286-294.

129. Ranade A.R., Higgins L., Markowski T.W., Glaser N., Kashin D., Bai R., Hong K.H., Hamel E., Höfle G., Georg G.I. Characterizing the Epothilone Binding Site on β -Tubulin by Photoaffinity Labeling: Identification of β -Tubulin Peptides TARGSQQY and TSRGSQQY as Targets of an Epothilone Photoprobe for

Polymerized Tubulin // Journal of Medicinal Chemistry. — 2016. — Vol. 59. — No. 7. — P. 3499-3514.

130. Lawandi J., Toumieux S., Seyer V., Campbell P., Thielges S., Juillerat-Jeanneret L., Moitessier N. Constrained Peptidomimetics Reveal Detailed Geometric Requirements of Covalent Prolyl Oligopeptidase Inhibitors // Journal of Medicinal Chemistry. — 2009. — Vol. 52. — No. 21. — P. 6672-6684.

131. Lawandi J., Gerber-Lemaire S., Juillerat-Jeanneret L., Moitessier N. Inhibitors of Prolyl Oligopeptidases for the Therapy of Human Diseases: Defining Diseases and Inhibitors // Journal of Medicinal Chemistry. — 2010. — Vol. 53. — No. 9. — P. 3423-3438.

132. Mathew P., Prasidha M., Asokan C.V. Microwave assisted one-pot synthesis of pyrrolo[2,1-*b*]thiazol-6-ones from α -aroyl ketene-*N*,*S*-acetals // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2010. — Vol. 47. — No. 2. — P. 430-435.

133. Black D.K. The addition of L-cysteine to unsaturated lactones and related compounds // Journal of the Chemical Society C: Organic. — 1966. — P. 1123.

134. Hellström N., Almqvist S.-O., Aamisepp M., Rodmar S. Unsaturated lactones and mercaptans. Part III. Lactam of $2-(\beta$ -carboxyethyl)-2-methylthiazolidine-4-carboxylic acid from α -angelica lactone (pent-3-en-4-olide) and cysteine, and its n.m.r. spectrum // Journal of the Chemical Society C: Organic. — 1968. — P. 392-398.

135. Cavallito C.J., Haskell T.H. The Mechanism of Action of Antibiotics. The Reaction of Unsaturated Lactones with Cysteine and Related Compounds // Journal of the American Chemical Society. — 1945. — Vol. 67. — No. 11. — P. 1991-1994.

136. Aeberli P., Houlihan W.J. Reaction of some oxo acids with anthranilic acid, anthranilamides, orthanilamides, and salicylamide // The Journal of Organic Chemistry. — 1968. — Vol. 33. — No. 6. — P. 2402-2407.

137. Yamato M., Takeuchi Y. Reaction of anthranilamides with levulinic acids. Synthesis of 2,3,3a,4-tetrahydropyrrolo(2,1-*b*)quinazoline-1,9-diones // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. — 1982. — Vol. 30. — No. 3. — P. 1036-1040.

138. Sulkowski T.S., Wille M.A., Mascitti A.A., Diebold J.L. 2,5Benzodiazocines and intermediates // The Journal of Organic Chemistry. — 1967.
— Vol. 32. — No. 7. — P. 2180-2184.

139. Rottmann A., Liebscher J. Novel Derivatives of Biogenic α -Aminoacids by ring transformations with lactam derivatives // Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung. — 1995. — Vol. 337. — No. 1. — P. 548-557.

140. Rottmann A., Liebscher J. Synthesis of 2-(ω -aminoalkyl)imidazolin-4ones by ring chain transformation of lactam derivatives with α -aminoamides // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 1996. — Vol. 33. — No. 3. — P. 811-813.

141. Plaskon A.S., Grygorenko O.O., Ryabukhin S.V. Recyclizations of 3formylchromones with binucleophiles // Tetrahedron. — 2012. — Vol. 68. — No. 13. — P. 2743-2757.

142. Koca R., Ngren E.H., Kbrz B.E., Ylmaz F. The synthesis of new pyrrolo[1,2-*a*]perimidin-10-one dyes via two convenient routes and its characterizations // Dyes and Pigments. — 2012. — Vol. 95. — No. 2. — P. 421-426.

143. Celmer W.D., Solomons I.A. 1,5-Dimethyl-2-oxo-3pyrrolidineglyoxylic Acid // The Journal of Organic Chemistry. — 1963. — Vol. 28. — No. 11. — P. 3221-3222.

144. Bender D.R., Bjeldanes L.F., Knapp D.R., Rapoport H. Rearrangement of pyruvates to malonates. Synthesis of β -lactams // The Journal of Organic Chemistry. — 1975. — Vol. 40. — No. 9. — P. 1264-1269. 145. Konovalova V.V., Shklyaev Y.V., Maslivets A.N. Reactions of fused
pyrrole-2,3-diones with binucleophiles // Arkivoc. — 2015. — Vol. 2015. — No. 1.
— P. 48-69.

146. Abollino O., Sarzanini C., Mentasti E., Liberatori A. Trace metal preconcentration with sulphonated azo-dyes and ICP/AES determination // Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy. — 1993. — Vol. 49. — No. 9. — P. 1411-1421.

147. Abdallah S.M. Metal complexes of azo compounds derived from 4-acetamidophenol and substituted aniline // Arabian Journal of Chemistry. — 2012.
— Vol. 5. — No. 2. — P. 251-256.

148. Hadar H.A., Bulatov V., Dolgin B., Schechter I. Detection of heavy metals in water using dye nano-complexants and a polymeric film // Journal of Hazardous Materials. — 2013. — Vol. 260. — P. 652-659.

149. Hassanabadi A., Mosslemin M.H., Anary-Abbasinejad M., Ghasemi M. One-Pot Synthesis of Substituted 4*H*-Chromenes by Three-Component Reaction of Alkyl Isocyanides, Dialkyl Acetylenedicarboxylates, and *N*-Aryl-3hydroxynaphthalene-2-carboxamide // Synthetic Communications. — 2011. — Vol. 41. — No. 24. — P. 3714-3719.

150. Sharma P.K., Bandyopadhyay P., Sharma P., Kumar A. Antibacterial and free radical scavenging potential of synthesized 7-hydroxy-2-aryl-6-aryldiazenyl-4*H*-chromen-4-ones // Medicinal Chemistry Research. — 2014. — Vol. 23. — No. 7. — P. 3569-3584.

151. Bobylev S.S., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N., Ruchkina A.G., Shevelev S.A., Shakhnes A.Kh., Fakhrutdinov A.N. Synthesis of 5,7-dihydroxy-4,8-dimethylchromen-2-one and its azo derivatives // Russian Chemical Bulletin. — 2015. — Vol. 64. — No. 1. — P. 154-160.

152. Elinson M.N., Ryzhkov F.V., Zaimovskaya T.A., Egorov M.P. Noncatalytic solvent-free synthesis of 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromenes from aldehydes, 153. Abd El-wahaab B., Elgendy K., El-didamony A. Synthesis and characterization of new azo-dye reagent and using to spectrophotometric determination of samarium(III) in some industrial and blood samples // Chemical Papers. — 2020. — Vol. 74. — No. 5. — P. 1439-1448.

154. Polyakov V.V. Chemical modification of the natural flavonoid myricetin // Chemistry of Natural Compounds. — 1999. — Vol. 35. — No. 1. — P. 21-28.

155. Akaranta O., Efanga D.E. Dyeability of textile fibres with azo compounds prepared by coupling red onion skin extract with diazonium salts // Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka. — 1997. — Vol. 25. — No. 2. — P. 121.

156. Peng M., Liu F., Feng X., Yang F., Yang X. Synthesis of Brominated Quercetin Derivatives Using Distinct Brominating Systems // Asian Journal of Chemistry. — 2014. — Vol. 26. — No. 15. — P. 4701-4703.

157. Dai Q., He Y., Ho C.-T., Wang J., Wang S., Yang Y., Gao L., Xia T. Effect of interaction of epigallocatechin gallate and flavonols on color alteration of simulative green tea infusion after thermal treatment // Journal of Food Science and Technology. — 2017. — Vol. 54. — No. 9. — P. 2919-2928.

158. Kumar A., Sharma P., Sharma P.K. Exploration of antioxidant activity of newly synthesized azo flavones and its correlation with electrochemical parameters along with the study of their redox behaviour // Journal of Analytical Chemistry. — 2017. — Vol. 72. — No. 10. — P. 1034-1044.

159. Ge Y., Feng K., Liu X., Zhu Z., Chen H., Chang Y., Sun Z., Wang H., Zhang J., Yu D., Mao Y. Quercetin inhibits macrophage polarization through the p- $38\alpha/\beta$ signalling pathway and regulates OPG/RANKL balance in a mouse skull
model // Journal of Cellular and Molecular Medicine. — 2020. — Vol. 24. — No. 5. — P. 3203-3216.

160. Grinev V.S., Shirokov A.A., Navolokin N.A., Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Durnova N.A., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N. Polyphenolic compounds of a new biologically active extract from immortelle sandy flowers (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.) // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. — 2016. — Vol. 42. — No. 7. — P. 770-776.

161. Chen J.H., Ho C.-T. Antioxidant Activities of Caffeic Acid and Its Related Hydroxycinnamic Acid Compounds // Journal of Agricultural and Food Chemistry. — 1997. — Vol. 45. — No. 7. — P. 2374-2378.

162. Bastug G., Eviolitte C., Markó I.E. Functionalized Orthoesters as
Powerful Building Blocks for the Efficient Preparation of Heteroaromatic Bicycles
// Organic Letters. — 2012. — Vol. 14. — No. 13. — P. 3502-3505.

163. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Tverdokhlebov A.V. Reaction of 2-(4-Arylthiazol-2-yl)-4-chloro-3-oxobutyronitriles with Secondary Aliphatic Amines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2001. — Vol. 37. — No. 8. — P. 1011-1020.

164. Volovenko Y.M., Resnyanska E.V., Tverdokhlebov A.V. A Facile Route to the 6-Hetaryl Substituted Pyrrolo[1,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidine Derivatives // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. — 2002. — Vol. 67. — No. 3. — P. 365-372.

165. Dawood K.M., Elwan N.M., Farahat A.A., Abdel-Wahab B.F. 1 H -Benzimidazole-2-acetonitriles as synthon in fused benzimidazole synthesis // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2010. — Vol. 47. — No. 2. — P. 243-267.

166. Ibrahim H.K., El-Tamany S.H., El-Shaarawy R.F., El-Deen I.M. Synthesis and investigation of mass spectra of some novel benzimidazole derivatives // Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering. — 2008. — Vol. 27. — No. 1. — P. 65-79. 167. Yang B.W., Ho S.L., Lim H.-J., Cho C.S. Palladium-catalyzed carbonylative cyclization of 2-(2-bromovinyl)benzimidazoles leading to pyrrolone-fused benzimidazoles // Journal of Organometallic Chemistry. — 2016. — Vol. 806. — P. 83-87.

168. Watson W.H., Wu G., Richmond M.G. Reaction of ophenylenediamine with 2,3-dichloromaleic anhydride: synthesis of N-substituted maleimide derivatives and 2,3-dichloropyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-one. X-ray structures of 2,3-dichloro-N-*o*-C₆H₄(NH₂)maleimide and N,N'-*o*-C₆H₄-bis(2,3dichloromaleimide) // Journal of Chemical Crystallography. — 2004. — Vol. 34. — No. 11. — P. 757-764.

169. Watson W.H., Wu G., Huang S.-H., Richmond M.G. New sulfur derivatives of 2,3-dichloropyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-one. Demonstration of regioselective thiolate addition and X-ray diffraction structures of 2-chloro-3-methylthiopyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-one and 2,3-di(benzylthio)pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-one // Journal of Chemical Crystallography. — 2004. — Vol. 34. — No. 11. — P. 773-783.

170. McNab H., Tyas R.G. A Thermal Cascade Route to Pyrroloisoindolone and Pyrroloimidazolones // The Journal of Organic Chemistry. — 2007. — Vol. 72.
— No. 23. — P. 8760-8769.

171. El-Ahwany M.F., Abd El-Azim M.H.M. Synthesis, Heterocyclization and Anti-Tumour Activity Evaluation of Some Benzimidazole Derivatives // Current Science. — 2018. — Vol. 115. — No. 2. — P. 310.

172. Grinev V., Yegorova A. π - π Stacking Interactions of 3a-Aryl-2,3,3a,4tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-1-ones, X-Ray and DFT Study // Proceedings. — 2018. — Vol. 2. — No. 14. — P. 1120.

173. Hunter C.A., Sanders J.K.M. The nature of π - π interactions // Journal of the American Chemical Society. — 1990. — Vol. 112. — No. 14. — P. 5525-5534.

174. Hunter C.A., Lawson K.R., Perkins J., Urch C.J. Aromatic interactions // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. — 2001. — Vol. 5. — P. 651-669.

175. Grinev V.S., Konnova S.A., Ignatov V.V. Fragmentation of Quercetin and Naringenin and Photoinduced Processes under Laser Desorption/Ionization Conditions // Chemistry. Biology. Ecology. — 2016. — Vol. 16. — No. 4. — P. 433-438.

176. Trapani G., Franco M., Latrofa A., Genchi G., Siro Brigiani G., Mazzoccoli M., Persichella M., Serra M., Biggio G., Liso G. Synthesis and anticonvulsant activity of some 1,2,3,3a-tetrahydropyrrolo[2,1-*b*]benzothiazol-1-ones and pyrrolo[2,1-*b*]thiazole analogues // European Journal of Medicinal Chemistry. — 1994. — Vol. 29. — No. 3. — P. 197-204.

177. Chaniyara R., Tala S., Chen C.-W., Lee P.-C., Kakadiya R., Dong H., Marvania B., Chen C.-H., Chou T.-C., Lee T.-C., Shah A., Su T.-L. Synthesis and antitumor evaluation of novel Benzo[d]pyrrolo[2,1-b]thiazole derivatives // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2012. — Vol. 53. — P. 28-40.

178. Arnott J., Kumar R., Lobo S. Lipophilicity Indices for Drug Development // Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. — 2013. — Vol. 1. — P. 31-36.

179. Shmatova O.I., Shevchenko N.E., Balenkova E.S., Röschenthaler G.V., Nenajdenko V.G. Friedel–Crafts alkylation of natural amino acid-derived pyrroles with CF₃-substituted cyclic imines // Mendeleev Communications. — 2013.
— Vol. 23. — No. 2. — P. 92-93.

180. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ (БАВ). — ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 376 с.

181. Grinev V.S., Egorova A.Yu. Electrophilic reactions as methods of modification of pyrrolobenzimidazolones and pyrroloquinazolinones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2020. — Vol. 56. — No. 7. — P. 923-929.

182. Zolfigol M.A. Efficient and Chemoselective N-Nitrosation of Secondary Amines Under Mild and Heterogeneous Conditions with Sodium Nitrite and Oxalic Acid Two Hydrate // Synthetic Communications. — 1999. — Vol. 29. — No. 6. — P. 905-910.

183. Valizadeh H., Gholipour H. 1-Butyl-3-methylimidazolium nitrite as a reagent for the efficient N-Nitrosation of secondary amines // Journal of the Iranian Chemical Society. — 2011. — Vol. 8. — No. 3. — P. 857-861.

184. Valizadeh H., Gholipour H., Shomali A. Ionic liquid 1-(4-nitritobutyl)-3-methylimidazolium chloride as a new reagent for the efficient N-nitrosation of secondary amines under mild conditions // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. — 2012. — Vol. 143. — No. 3. — P. 467-470.

185. Sun Z., Liu Y.D., Zhong R. Theoretical investigation of reactivities of amines in the N-nitrosation reactions by N_2O_3 // Journal of Molecular Modeling. — 2011. — Vol. 17. — No. 4. — P. 669-680.

186. Borikar S.P., Paul V. N -Nitrosation of Secondary Amines Using p-TSA-NaNO₂ as a Novel Nitrosating Agent Under Mild Conditions // Synthetic Communications. — 2010. — Vol. 40. — No. 5. — P. 654-660.

187. Ghorbani-Choghamarani A., Goudarziafshar H., Rezaee S., Mortazavi S.S. Chemoselective N-nitrosation of secondary amines under heterogeneous and mild conditions via in situ generation of HNO_2 // Chinese Chemical Letters. — 2009. — Vol. 20. — No. 4. — P. 415-419.

188. Chaskar A.C., Langi B.P., Deorukhkar A., Deokar H. Bismuth Chloride–Sodium Nitrite: A Novel Reagent for Chemoselective *N*-Nitrosation // Synthetic Communications. — 2009. — Vol. 39. — No. 4. — P. 604-612.

189. Bamoniri A., Zolfigol M.A., Mirjalili B.F., Fallah F. Efficient procedure for chemoselective N-nitrosation of secondary amines with trichloromelamine-NaNO₂ // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2007. — Vol. 43. — No. 9. — P. 1393-1396.

190. Niknam K., Ali Zolfigol M. Alumina–Methanesulfonic Acid (AMA)/NaNO₂ as an Efficient Procedure for the Chemoselectivite N-Nitrosation of Secondary Amines // Synthetic Communications. — 2006. — Vol. 36. — No. 16. — P. 2311-2319.

191. Niknam K., Zolfigol M.A. 1,3-dihalo-5,5-dimethylhydantoin/NaNO₂ as an efficient heterogeneous system for the N-nitrosation of N,N-dialkylamines under mild conditions // Journal of the Iranian Chemical Society. — 2006. — Vol. 3. — No. 1. — P. 59-63.

192. Zolfigol M.A., Ghaemi E., Madrakian E., Kiany-Borazjani M. An Efficient Method for N-Nitrosation of Secondary Amines Under Mild and Heterogeneous Conditions // Synthetic Communications. — 2000. — Vol. 30. — No. 11. — P. 2057-2060.

193. Zolfigol M.A. Efficient and Chemoselective N-Nitrosation of Secondary Amines Under Mild and Heterogeneous Conditions with Sodium Nitrite and Oxalic Acid Two Hydrate // Synthetic Communications. — 1999. — Vol. 29. — No. 6. — P. 905-910.

194. Davies R., Massey R.C., McWeeny D.J. The catalysis of the Nnitrosation of secondary amines by nitrosophenols // Food Chemistry. — 1980. — Vol. 6. — No. 2. — P. 115-122.

195. Grinev V.S., Yegorova A.Yu. Nitrosylation of 3a-substituted 2,3,3a,4tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]-pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-1-ones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2011. — Vol. 47. — No. 4. — P. 517-518.

196. Gowenlock B.G., Richter-Addo G.B. Preparations of C -Nitroso Compounds // Chemical Reviews. — 2004. — Vol. 104. — No. 7. — P. 3315-3340.

197. Fischer O., Hepp E. Zur Kenntniss der Nitrosamine // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. — 1886. — Vol. 19. — No. 2. — P. 2991-2995.

198. Williams D.L.H., Wilson J.A. Kinetics and mechanism of the Fischer– Hepp rearrangement. Part III. Rearrangement and denitrosation in the presence of

329

urea and other nucleophiles // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. — 1974. — No. 1. — P. 13-17.

199. Cikotiene I., Jonusis M., Jakubkiene V. The first example of the Fischer–Hepp type rearrangement in pyrimidines // Beilstein Journal of Organic Chemistry. — 2013. — Vol. 9. — P. 1819-1825.

200. Williams D.L.H. Nitrosation Reactions and the Chemistry of Nitric Oxide / Elsevier, 2004. — 281 p.

201. Nguyen M.T., Hegarty A.F. An Ab /nitio Calculation of the Acidcatalysed Hydrolysis of N-Nitrosoamines. A Hypothesis on the Rate-determining Step // J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. II — 1987. — P.345-349.

202. Casado J., Gonzalez-Alatorre G., Izquierdo C., Brunner C. The nitrosation of N-alkylureas: Evidence for a proton transfer mechanism // International Journal of Chemical Kinetics. — 1996. — Vol. 28. — No. 4. — P. 307-313.

203. Williams D.L.H. Kinetic demonstration of the intramolecular nature of the rearrangement of aromatic *N*-nitroso-amines (Fischer-Hepp) // International Journal of Chemical Kinetics. — 1975. — Vol. 7. — No. 2. — P. 215-222.

204. Chattaraj P.K., Maiti B., Sarkar U. Philicity: A Unified Treatment of Chemical Reactivity and Selectivity // The Journal of Physical Chemistry A. — 2003. — Vol. 107. — No. 25. — P. 4973-4975.

205. Kostritskiy A.Yu., Dmitriev M.V., Grinev V.S., Fedotova O.V. Crystal Structure and Packing Features of 3-(5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2*H*-chromen-2one and 3-(3-Methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2*H*-chromen-2-one // Journal of Structural Chemistry. — 2021. — Vol. 62. — No. 3. — P. 443-451.

206. Anis'kov A., Grinev V., Klochkova I. Crystal structure and features of 3',8-dibenzylidene-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2'*H*-spiro[chromene-2,1'-cyclohexan]-2'-one // Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications. — 2017. — Vol. 73. — No. 11. — P. 1622-1625. 207. Grinev V.S., Babkina N.V., Yegorova A.Yu. (*E*)-7-[(4-Nitrophenyl)diazenyl]-3a-(p-tolyl)-2,3,3a,4-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-1-one 0.58-dimethyl sulfoxide 0.42-acetonitrile solvate: crystal structure, Hirshfeld analysis and DFT estimation of the energy of intermolecular interactions // Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications. — 2017. — Vol. 73. — No. 10. — P. 1590-1594.

208. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // Physical Review Letters. — 1996. — Vol. 77. — No. 18. — P. 3865-3868.

209. Laikov D.N., Ustynyuk Yu.A. PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // Russian Chemical Bulletin. — 2005. — Vol. 54. — No. 3. — P. 820-826.

210. Budzisz E., Krajewska U., Rózalski M. Cytotoxic and proapoptotic effects of new Pd(II) and Pt(II)-complexes with 3-ethanimidoyl-2-methoxy-2*H*-1,2-benzoxaphosphinin-4-ol-2-oxide // Polish Journal of Pharmacology. — 2004. — Vol. 56. — No. 4. — P. 473-478.

211. Budzisz E., Małecka M., Lorenz I.-P., Mayer P., Kwiecień R.A., Paneth P., Krajewska U., Rózalski M. Synthesis, Cytotoxic Effect, and Structure–Activity Relationship of Pd(II) Complexes with Coumarin Derivatives // Inorganic Chemistry. — 2006. — Vol. 45. — No. 24. — P. 9688-9695.

212. Патент № US4598073A United States. Certain polycyclo-palladiumbipyridine complexes having anti-tumor activity: № US06518672: заявл. 29.07.1983: опубл. 01.07.1986 / G.R. Newkome.

213. Патент № US4584316A United States. Palladium anti-cancer complexes: № US06631024: заявл. 16.07.1984: опубл. 22.04.1986 / В. Rosenberg, D.S. Gill.

214. Патент № US4783482A United States. Bis(thiocyanato)palladium(II)complexes: № US06798034: заявл. 14.11.1985: опубл. 08.11.1988 / A.R. Amundsen, E.W. Stern.

215. Патент № EP1568702A1 European Union. Palladium complexes with heterocyclic ligands: № EP02799140A: заявл. 12.11.2002: опубл. 31.08.2005 / I.A. Efimenko, N.A. Ivanova, B.V. Lokshin.

216. Патент № RU2291872C2. Комплексы палладия с гетероциклическими лигандами: № RU200511387804А: заявл. 12.11.2002: опубл. 20.01.2007 / И.А. Ефименко (RU), И.А. Ефименко, Н.А. Иванова (RU), Н.А. Иванова, Б.В. Локшин (RU), Б.В. Локшин.

217. Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode // Nature. — 1965. — Vol. 205. — No. 4972. — P. 698-699.

218. Rosenberg B., Vancamp L., Trosko J.E., Mansour V.H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents // Nature. — 1969. — Vol. 222. — No. 5191. — P. 385-386.

219. Гринёв В.С., Егорова А.Ю., Терентюк Г.С., Фёдоров Е.Е. Комплексы палладия с азополигетероциклическими лигандами. Синтез и оценка противоопухолевой активности // Российский биотерапевтический журнал. — 2011. — Т. 10. — № 4. — С. 95.

220. Гринёв В.С., Егорова А.Ю., Терентюк Г.С., Фёдоров Е.Е. Поиск эффективных противоопухолевых препаратов на основе палладиевых комплексов азогетероциклических лигандов // Вестник ВолгГМУ. — 2011. — С. 6-7.

221. Maiorova O.A., Egorova A.Yu. Reaction of 3-arylhydrazono-3*H*-furan2-ones with *o*-phenylenediamine // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2013.
— Vol. 49. — No. 9. — P. 1348-1351.

222. Uhrínová S., Uhrín D., Liptaj T., Batta Gy. Detection of long-range couplings in oligomers and evaluation of coupling constants in polymers. Application of the 1D COSY technique // Magnetic Resonance in Chemistry. — 1991. — Vol. 29. — No. 1. — P. 22-28.

223. Schröder H., Haslinger E. Long-range proton spin-spin coupling in rigid cyclic structures by 2D *MP*/'through-space coupling' // Magnetic Resonance in Chemistry. — 1994. — Vol. 32. — No. 1. — P. 12-15.

224. Alvarez-Cisneros C., Muñoz M.A., Suárez-Castillo O.R., Pérez-Hernández N., Cerda-García-Rojas C.M., Morales-Ríos M.S., Joseph-Nathan P. Stereospecific ⁵ $J_{\rm H ortho,OMe}$ couplings in methoxyindoles, methoxycoumarins, and methoxyflavones // Magnetic Resonance in Chemistry. — 2014. — Vol. 52. — No. 9. — P. 491-499.

225. Andrałojć W., Berlin K., Fushman D., Luchinat C., Parigi G., Ravera E., Sgheri L. Information content of long-range \Re MP data for the characterization of conformational heterogeneity // Journal of Biomolecular \Re MP. — 2015. — Vol. 62. — No. 3. — P. 353-371.

226. Osipov A.K., Anis'kov A.A., Grinev V.S., Yegorova A.Yu. Study of *E/Z* isomerization of (arylamino)methylidenefuran-2(*3H*)-ones by ¹H, ¹³C, ¹⁵N spectroscopy and DFT calculations in different solvents // Magnetic Resonance in Chemistry. — 2017. — Vol. 55. — No. 8. — P. 730-737.

227. Tikhomolova A.S., Grinev V.S., Yegorova A.Yu. One-Pot Synthesis, E-/Z-Equilibrium in Solution of 3-Hetarylaminomethylidenefuran-2(3*H*)-ones and the Way to Selective Synthesis of the E-Enamines // Molecules. — 2023. — Vol. 28. — No. 3. — P. 963.

228. Butler R.N. Diazotization of heterocyclic primary amines // Chemical Reviews. — 1975. — Vol. 75. — No. 2. — P. 241-257.

229. H. Elnagdi M., M. Abdel-Galil F., Y. Riad B., Eldin Hamza Elgemeie G. Recent Developments in Chemistry of 3(5)-Aminopyrazoles // HETEROCYCLES. — 1983. — Vol. 20. — No. 12. — P. 2437.

230. Makino K., Kim H.S., Kurasawa Y. Synthesis of pyrazoles and condensed pyrazoles // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 1999. — Vol. 36. — No. 2. — P. 321-332.

231. Abu Elmaati T.M., El-Taweel F.M. New trends in the chemistry of 5aminopyrazoles // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2004. — Vol. 41. — No. 2.
— P. 109-134.

232. Deeb A., Kotb M. Pyridazine Derivatives and Related Compounds Part 10. Reactions of 3-Diazopyrazolo[3,4-*c*]pyridazine with Reactive Methylene Compounds and Other Groups // HETEROCYCLES. — 2004. — Vol. 63. — No. 5. — P. 1143.

233. Karcı F. Synthesis of disazo dyes derived from heterocyclic components // Coloration Technology. — 2005. — Vol. 121. — No. 5. — P. 275-280.

234. Schofield K., Grimmett M.R., Keene B.R.T. Heteroaromatic Nitrogen Compounds: The Azoles. Heteroaromatic Nitrogen Compounds / Cambridge University Press, 2011. — 448 p.

235. Ledenyova I.V., Didenko V.V., Shikhaliev Kh.S. Chemistry of Pyrazole-3(5)-Diazonium Salts (Review) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2014. — Vol. 50. — No. 9. — P. 1214-1243.

236. Maiorova O.A., Babkina N.V., Egorova A.Yu. Studies of Stereochemistry of 3-(Arylhydrazono)Furan-2(3*H*)-Ones, Synthesis of 4- (Arylhydrazono)Pyridazin-3(1*H*)-Ones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. -2015. -Vol. 51. -No. 6. -P. 514-517.

237. Maiorova O.A., Grinev V.S., Yegorova A.Yu. Crystal structure of 3-(2-(2-nitrophenyl)hydrazono)-5-phenyl-3*H*-furan-2-one // Journal of Structural Chemistry. — 2015. — Vol. 56. — No. 4. — P. 803-805.

238. Maksimov E.A., Mayorova O.A., Yegorova A.Yu. Acid- and basecatalyzed modifications of 3-[aryl(hetaryl)hydrazinylidene]-3*H*-furan-2-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2015. — Vol. 51. — No. 9. — P. 1305-1307.

239. Ledenyova I.V., Gracheva A.A., Shikhaliev K.S. Reactions of pyrazole-3(5)-diazonium salts with 4-hydroxy-2*H*-chromen-2-one and isochroman-1,3-dione // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2015. — Vol. 51. — No. 8. — P. 734-737.

240. G. Al-Sehemi A., Irfan A., M. Asiri A., A. Ammar Y. Synthesis, characterization and density functional theory study of low cost hydrazone sensitizers // Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia. — 2015. — Vol. 29. — No. 1. — P. 137.

241. Mayorova O.A., Yegorova A.Yu. ¹³C and ¹H *SMP* study of azo coupling products from diazonium salts and furan-2-(3*H*)-ones // Magnetic Resonance in Chemistry. — 2015. — Vol. 53. — No. 10. — P. 853-856.

242. Grinev V.S., Mayorova O.A., Anis'kova T.V., Tikhomolova A.S., Yegorova A.Yu. Structure, Z' = 2 Crystal Packing Features of 3-(2-Chlorobenzylidene)-5-(*p*-tolyl)furan-2(3*H*)-one // Molecules. — 2021. — Vol. 26. — No. 8. — P. 2137.

243. Aniskova T., Grinev V., Yegorova A. Synthesis of Compounds of the Pyrimidine Series Based on the Reactions of 3-Arylmethylidenefuran-2(3*H*)-ones with N,N-Binucleophilic Reagents // Molecules. — 2017. — Vol. 22. — No. 8. — P. 1251.

244. Mokhonova I.D., Maximov E.A., Yegorova A.Yu. 3-Arylhydrazone-3*H*-furan-2-ones in Alkylation and Acylation Reactions // European Journal of Natural History. — 2017. — Vol. 2. — P. 45.

245. Abuelhassan A.H., Badran M.M., Hassan H.A., Abdelhamed D., Elnabtity S., Aly O.M. Design, synthesis, anticonvulsant activity, and

pharmacophore study of new 1,5-diaryl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives // Medicinal Chemistry Research. — 2018. — Vol. 27. — No. 3. — P. 928-938.

246. Безрукова Е.В. О двойном переносе протона в незамещенных 1*H*пиразолах и N→N миграции N-ацил и N-метоксикарбонилзамещенных 1*H*пиразолах // Тезисы докладов III Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». — Уфа, 2018. — С. 14-15.

247. Петров П.С., Безрукова Е.В., Калязин В.А. О N→N миграции в некоторых N-замещенных 1*H*-пиразолах // Тезисы докладов V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2019). — Крым, 2019. — С. 203.

248. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2014. — Vol. 50. — No. 3. — P. 444-457.

249. Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V. QNAbased 'Star Track' QSAR approach // SAR and QSAR in Environmental Research. — 2009. — Vol. 20. — No. 7-8. — P. 679-709.

250. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // Molecular Informatics. — 2011. — Vol. 30. — No. 2-3. — P. 241-250.

251. Zakharov A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Quantitative Prediction of Antitarget Interaction Profiles for Chemical Compounds // Chemical Research in Toxicology. — 2012. — Vol. 25. — No. 11. — P. 2378-2385. 252. Molinspiration Cheminformatics. — Slovensky Grob, Slovakia.

253. Gurbani D., Du G., Henning N.J., Rao S., Bera A.K., Zhang T., Gray N.S., Westover K.D. Structure and Characterization of a Covalent Inhibitor of Src Kinase // Frontiers in Molecular Biosciences. — 2020. — Vol. 7. — P. 81.

254. Barren B., Gakhar L., Muradov H., Boyd K.K., Ramaswamy S., Artemyev N.O. Structural basis of phosphodiesterase 6 inhibition by the C-terminal region of the γ-subunit // The EMBO Journal. — 2009. — Vol. 28. — No. 22. — P. 3613-3622.

255. Binda C., Li M., Hubálek F., Restelli N., Edmondson D.E., Mattevi A. Insights into the mode of inhibition of human mitochondrial monoamine oxidase B from high-resolution crystal structures // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2003. — Vol. 100. — No. 17. — P. 9750-9755.

256. Kolodyazhnaya S.N., Divaeva L.N., Sogomonova R.A., Simonov A.M. Diazo compounds of the heterocyclic series. 4. Some peculiarities of the diazo coupling of benzimidazole-2-diazonium salts with phenols and their ethers // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1990. — Vol. 26. — No. 5. — P. 538-543.

257. Kolodyazhnaya S.N., Divaeva L.N., Simonov A.M., Zheltikova N.N.
Diazo compounds of the heterocyclic series. 6. Amination of methoxy-substituted
2-naphthyl- and 2-arylazobenzimidazoles // Chemistry of Heterocyclic Compounds.
— 1991. — Vol. 27. — No. 9. — P. 970-975.

258. Kolodyazhnaya S.N., Divaeva L.N., Polenov V.A., Simonov A.M. Heterocyclic diazo compounds. 5. Reaction of benzimidazole-2-diazonium salts with naphthols and their ethers // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1992. — Vol. 28. — No. 1. — P. 58-63.

259. Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., Khudina O.G., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. 2-(Het)arylhydrazono-1,3-dicarbonyl compounds in organic synthesis // Russian Chemical Reviews. — 2010. — Vol. 79. — No. 1. — P. 31-61. 260. Elassar A.-Z.A., Dib H.H., Al-Awadi N.A., Elnagdi M.H. Chemistry of carbofunctionally substituted hydrazones // Arkivoc. — 2008. — Vol. 2007. — No. 2. — P. 272-315.

261. Belskaya N.P., Dehaen W., Bakulev V.A. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions // Arkivoc. — 2010. — Vol. 2010. — No. 1. — P. 275-332.

262. Rusinov V.L., Ulomskii E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Azolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds // Russian Chemical Bulletin. — 2008. — Vol. 57. — No. 5. — P. 985-1014.

263. Kolodyazhnaya S.N., Sogomonova R.A., Simonov A.M., Divaeva L.N. Unusual cleavage of heterocyclic azo compounds under the influence of amines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1978. — Vol. 14. — No. 6. — P. 701-701.

264. Smirnov A.M., Kolodyazhnaya S.N. Studies of benzimidazole derivatives: XX. Transformations during the reaction between nitrosyl sulfuric acid and 2-aminobenzimidazole // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1972. — Vol. 5. — No. 3. — P. 404-407.

265. Kolodyazhnaya S.N., Simonov A.M., Zheltikova N.N., Pozharskii A.F. Intramolecular azo coupling in a number of 1-substituted 2-aminobenzimidazoles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 1973. — Vol. 9. — No. 5. — P. 658-658.

266. Mokhonova I.D., Maksimov E.A., Ledenyona I.V., Yegorova A.Y., Shikhaliev K.S. Reactions of 3*H*-furan-2-ones and 2*H*-chromen-2-ones with pyrazole-3(5)-diazonium salts // Heterocyclic Communications. — 2018. — Vol. 24. — No. 4. — P. 183-185.

267. Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Yu., Egorova A.Yu. Azo coupling of 5-substituted furan-2(3*H*)-ones and 1*H*-pyrrol-2(3*H*)-ones with

arene(hetarene)diazonium salts // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2012. — Vol. 48. — No. 9. — P. 1229-1232.

268. Sander T. Osiris Property Explorer. — Idorsia Pharmaceuticals Ltd, 2017.

269. Lutsenko I.A., Baravikov D.E., Koshenskova K.A., Kiskin M.A., Nelyubina Y.V., Primakov P.V., Voronina Y.K., Garaeva V.V., Aleshin D.A., Aliev T.M., Danilenko V.N., Bekker O.B., Eremenko I.L. What are the prospects for using complexes of copper(II) and zinc(II) to suppress the vital activity of *Mycolicibacterium smegmatis*? // RSC Advances. — 2022. — Vol. 12. — No. 9. — P. 5173-5183.

270. Kyuzou M., Mori W., Tanaka J. Electronic structure and spectra of cupric acetate mono-hydrate revisited // Inorganica Chimica Acta. — 2010. — Vol. 363. — No. 5. — P. 930-934.

271. Mathey Y., Greig D.R., Shriver D.F. Variable-temperature Raman and infrared spectra of the copper acetate dimer $Cu_2(O_2CCH_3)_4(H_2O)_2$ and its derivatives // Inorganic Chemistry. — 1982. — Vol. 21. — No. 9. — P. 3409-3413.

272. Catterick J., Thornton P. Structures and Physical Properties of Polynuclear Carboxylates // Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry.
— Elsevier, 1977. — Vol. 20. — P. 291-362.

273. Porter L.C., Dickman M.H., Doedens R.J. Nitroxyl adducts of copper(II) trihaloacetates. Diamagnetic copper(II) complexes with a novel dimeric structure // Inorganic Chemistry. — 1986. — Vol. 25. — No. 5. — P. 678-684.

274. Alimohammady M., Jahangiri M., Kiani F., Tahermansouri H. Molecular modeling, pK a and thermodynamic values of asthma drugs // Medicinal Chemistry Research. — 2018. — Vol. 27. — No. 1. — P. 95-114.

275. Rabea S.M., El-Koussi N.A., Hassan H.Y., Aboul-Fadl T. Synthesis of 5-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylic Acid Derivatives of

Potential Anti-inflammatory Activity // Archiv der Pharmazie. — 2006. — Vol. 339. — No. 1. — P. 32-40.

276. Youssef A.S.A., Kandeel K.A., Abou-Elmagd W.S.I., Haneen D.S.A. Action of Some Nitrogen and Carbon Nucleophils on 4-Arylidene-1,3-oxazolones // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2016. — Vol. 53. — No. 1. — P. 175-182.

277. Grinev V.S., Demeshko I.A., Evstigneeva S.S., Yegorova A.Yu. Synthesis, optical properties, and antibacterial activity of oxazol-5(4H)-one arylhydrazones // Russian Chemical Bulletin. — 2023. — Vol. 72. — No. 7. — P. 1654-1660.

278. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2001. — Vol. 46. — P. 3-26.

279. Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution // Drug Discovery Today: Technologies. — 2004. — Vol. 1. — No. 4. — P. 337-341.