

НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕАКЦИИ 4,4,6-ТРИМЕТИЛ-4*H*-ПИРРОЛО[3,2,1-*i,j*]ХИНОЛИН-1,2-ДИОНОВ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДА

М. А. Гурова¹, Н. В. Трушкин¹, С. М. Медведева¹, А. С. Дмитренко², А. М. Перепухов²,
Н. В. Столповская¹, Х. С. Шихалиев¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

²ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Поступила в редакцию 10.11.2022 г

Аннотация. Исследованы реакции замещенных по 8-ому и 9-ому положениям гидрированных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-1,2-дионов с тиосемикарбазидом в различных условиях для получения гибридных молекул, содержащих в своей структуре несколько фармакофорных фрагментов.

Установлено, что взаимодействие 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-1,2-дионов, имеющих заместитель только в 8-ом положении, и тиосемикарбазида в водном растворе щелочи протекает с образованием новых 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **2** и 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **4**, сочетающих в своей структуре линейно-связанные хинолиновый и 1,2,4-триазиновый циклы.

Реакция тиосемикарбазида с 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-1,2-дионами, имеющими заместитель в 9-ом положении, в зависимости от условий может приводить к различным продуктам. Так, проведение реакции в воде в присутствии каталитических количеств соляной кислоты приводит к образованию 2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-1(2*H*)-илиден) гидразин-1-карботиоамидов, в щелочной среде к формированию конденсированной гетероциклической системы – 1,1,3-триметил-1*H*-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-9(8*H*)-тиона.

Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ¹H спектроскопии и ВЭЖХ-МС-спектрометрии. Продукты содержат в своей структуре 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолиновый или 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолиновый фрагменты, линейно связанные с 1,2,4-триазиновым циклом. Соответственно, в спектрах ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов обоих циклов, а также сигналы протонов заместителей.

В спектрах продуктов обоих типов присутствуют сигналы протонов 3-х метильных групп. Но для 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **2** сигналы протонов этих групп представлены двумя синглетами: синглетом двух магнитноэквивалентных метильных групп в 6-ом положении при 1.17-1.20 м.д. и метильной группы в 4-ом положении при 1.91-1.92 м.д. В спектрах 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **4** сигналы протонов двух метильных групп в 6-ом положении представлены в виде двух близко расположенных синглетов при 1.03-1.07 и 1.06-1.12 м.д. Сигналы протонов метильной группы в 4-ом положении смещаются в область более слабого поля. Они видны в виде мультиплета в области 1.18-1.29 м.д. Положение сигнала вторичной аминогруппы хинолинового кольца для соединений **2** и **4** одинаково, синглет находится при 5.48-5.58 м.д. Практически не изменяется и положение сигналов протонов бензольного кольца. Для соединений **2** характерным является синглет метинового протона в 3-ем положении хинолинового цикла при 5.32-5.41 м.д. Для соединений **4** характеристическими являются сигналы трех СН-протонов в виде мультиплетов в области 1.18-1.29 м.д., 1.67-1.73 и 2.82-2.88 м.д., соответственно.

Ключевые слова: 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он, 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-1,2-дион, тиосемикарбазид, гетероциклизация, ЯМР ¹H-спектроскопия.

Среди азотсодержащих гетероциклических соединений особый интерес представляют про-

изводные хинолина благодаря широкому спектру проявляемой биологической активности. Производные хинолина встречаются среди большого числа соединений, обладающих антималярийным [1-2], противовирусным [3-5], противомикроб-

© Гурова М. А., Трушкин Н. В., Медведева С. М., Дмитренко А. С., Перепухов А. М., Столповская Н. В., Шихалиев Х. С., 2022

Гурова М. А., Трушкин Н. В., Медведева С. М., Дмитренко А. С., Перепухов А. М., Столповская Н. В., Шихалиев Х. С.

ным и антиоксидантным действием [6-7]. Аннелированные производные гидрохинолинов являются исходными реагентами для синтеза многих физиологически активных соединений, обладающих антибактериальной, противораковой, противоревматической и другой активностью [8-9]. Есть сведения о том, что конденсированные 1,2-дитиол-3-тионы ряда гидрохинолинов обладают бактерицидным, антибактериальным, противогрибковым, противовирусным и антиоксидантным действием [10-13].

Триазины также являются фармацевтически важными соединениями. Производные 1,2,4-триазинов проявляют антибактериальные, противогрибковые, противовоспалительные и противораковые свойства [14-18]. Ряд конденсированных 1,2,4-триазинов обладают противовирусной активностью [19-20].

Следует также отметить, что некоторые полиазагетероциклы применяются в качестве добавок в процессах электрохимического меднения [21-22].

Концепция молекулярной гибридизации предполагает включение двух фармакофорных фрагментов в единую молекулу. Эта новая гибридная молекула может проявлять такую же или лучшую активность, чем соединение-предшественник [23-24]. В связи с этим цель работы состояла в получении гибридных молекул, содержащих хинолиновый и триазинный циклы. Согласно литературным данным подобные молекулы являются мощными двойными ингибиторами COXs/15-LOX [25], противовоспалительными препаратами [26], проявляют противораковую активность [27] а также обладают нелинейными оптическими свойствами, что позволяет использовать их в качестве OLED-материалов [28].

В качестве исходных соединений в данной работе были использованы 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, которые представляют собой с одной стороны аннелированные гидрохинолины, с другой стороны – замещенные изатины. Реакционная способность этих структурных фрагментов сохраняется, поэтому пирролохинолиндионы являются удобными субстратами с возможностью структурной модификации. Наличие реакционной способности β-карбонильной (по отношению к атому азота) группы даёт возможность проводить реакции конденсации с *N*-нуклеофилами и метиленактивными соединениями, как линейными (малонитрил, этилцианоацетат), так и гетероциклическими (тиогидантоин, гидантоин, роданин и тиазолдион-2,4), с получением соответствующих иминопроводных и илиденовых производных [29-30]. Среди производных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]

хинолин-1,2-дионов обнаружены соединения, проявляющие выраженное антикоагулянтное действие, противолейкозную активность, а также ингибирующие свойства в отношении протеинкиназ [31-34].

Ранее были изучены реакции некоторых 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с тиосемикарбазидом и показано, что при кипячении в изопропиловом спирте образуются соответствующие тиосемикарбазоны [29-30]. Цель данной работы состояла в более расширенном исследовании реакций замещенных по 8-ому и 9-ому положениям гидрированных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с тиосемикарбазидом в различных условиях для получения гибридных молекул, содержащих в своей структуре линейно-связанные фармакофорные хинолиновый и 1,2,4-триазинный циклы.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254 (элюент – хлороформ, метанол, этилацетат, и их смеси), проявление хроматограмм – в УФ-свете. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker DRX-500 на частоте 500.13 МГц при 20°C в ДМСО-*d*₆ относительно Me₄Si в импульсном Фурье-режиме. В качестве стандарта использованы сигналы остаточных протонов ДМСО-*d*₆ – δ_H 2.50 м. д. Спектры ВЭЖХ/МС записаны на хроматографе Agilent Infinity 1260 с МС интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Условия разделения: подвижная фаза – 0.1% муравьиная кислота в MeCN–H₂O, элюирование градиентное, колонка - Poroshell 120 EC-C18 (4.6 x 50 мм, 2.7 мкм), термостат 23-28°C, скорость потока 0.3-0.4 мл/мин, ионизация электрораспылением (капилляр -3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В - положительная полярность).

Исходные пирролохинолиндионы **1** и **3** и промежуточные тиосемикарбазоны **6** получали по ранее разработанным методикам [35] и [29-30], соответственно.

Общая методика синтеза 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **2a-d** и 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **4a-c**:

4,4,6-Триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **1a-d** и **3a-c** (10 ммоль) кипятили с 10%

избытком тиосемикарбазида (11 моль) в 10% водном растворе КОН (10 мл) в течение 3 часов. По завершении реакции реакцию смесь подкисляли CH_3COOH до $\text{pH}=3$. Продукт дважды экстрагировали CHCl_3 (10 мл). Растворитель удаляли на ротаторном испарителе, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из CHCl_3 .

3-Тиоксо-6-(2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (2a)

Выход – 75%, $T_{\text{пл}} = 252\text{-}253^\circ\text{C}$. Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.20 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.92 (с, 3H, CH_3); 5.35 (с, 1H, CH); 6.00 (с, 1H, NHхинолин.); 6.48 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar); 7.02 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar); 7.12 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar); 13.15 (уш. с, 2H, NHтриазин.). Найдено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.1142; вычислено: 301.1118.

6-(2,2,4,6-Тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (2b)

Выход – 73%, $T_{\text{пл}} = 254\text{-}255^\circ\text{C}$. Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.19 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.91 (с, 3H, CH_3); 2.14 (с, 3H, 6- CH_3); 5.32 (с, 1H, CH); 5.98 (с, 1H, NHхинолин.); 6.83 (с, 1H, Ar); 7.09 (с, 1H, Ar), 13.10 (уш. с, 2H, NHтриазин.). Найдено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.1291; вычислено: 315.1274.

6-(6-Этил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (2c)

Выход – 77%, $T_{\text{пл}} = 211\text{-}212^\circ\text{C}$. Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.12 (т, $J=7.5$ Гц, 3H, CH_2CH_2); 1.17 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.91 (с, 3H, CH_3); 2.44 (кв, $J=7.5$ Гц, 2H, CH_2CH_2); 5.35 (с, 1H, CH); 5.78 (с, 1H, NHхинолин.); 6.89 (с, 1H, Ar); 6.92 (с, 1H, Ar); 13.03 (уш. с, 1H, NHтриазин.), 13.45 (уш. с, 1H, NHтриазин.). Найдено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1443; вычислено: 329.1431.

6-(6-Метокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (2d)

Выход – 68%, $T_{\text{пл}} = 254\text{-}255^\circ\text{C}$. Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.18 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.92 (с, 3H, CH_3); 3.67 (с, 3H, OCH_3); 5.41 (с, 1H, CH); 5.65 (с, 1H, NHхинолин.); 6.70 (с, 1H, Ar); 6.81 (с, 1H, Ar); 13.02 (уш. с, 1H, NHтриазин.), 13.45 (уш. с, 1H, NHтриазин.). Найдено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1235; вычислено: 331.1224.

3-Тиоксо-6-(2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (4a)

Выход – 67%, $T_{\text{пл}} = 248\text{-}250^\circ\text{C}$. Оранжевый порошок. 1.04 (с, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.10 (с, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

1.20-1.28 (м, 4H, CH_3+CH); 1.68-1.73 (м, 1H, CH); 2.82-2.87 (м, 1H, CH); 5.52 (с, 1H, NHхинолин.); 6.52 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar); 6.98 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar); 7.05 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar); 12.78 (уш. с, 2H, NHтриазин.). Найдено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1296; вычислено: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1274.

6-(6-Метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (4b)

Выход – 65%, $T_{\text{пл}} = 265\text{-}266^\circ\text{C}$. Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.03 (с, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.06 (с, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.21-1.29 (м, 4H, CH_3+CH); 1.68-1.73 (м, 1H, CH); 2.82-2.87 (м, 1H, CH); 3.64 (с, 3H, OCH_3); 5.48 (с, 1H, NHхинолин.); 6.78 (с, 1H, Ar); 6.79 (с, 1H, Ar); 12.98 (уш. с, 2H, NHтриазин.). Найдено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.1400; вычислено 333.1380.

6-(6-Этокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (4c)

Выход – 63%, $T_{\text{пл}} = 232\text{-}233^\circ\text{C}$. Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.07 (с, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.12 (с, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.18-1.28 (м, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2+\text{CH}_3+\text{CH}$); 1.67-1.72 (м, 1H, CH); 2.82-2.88 (м, 1H, CH); 3.89 (кв, $J=6.9$ Гц, 2H, CH_2CH_2); 5.58 (с, 1H, NHхинолин.); 6.97 (с, 1H, Ar); 7.01 (с, 1H, Ar); 12.35 (уш. с, 2H, NHтриазин.). Найдено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.1556; вычислено 347.1537.

Общая методика синтеза 1,1,3,5,6-пентаметил-1H-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хинолин-9(8H)-тиона 5 а и 1,1,3,6-тетраметил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хинолин-9(8H)-тиона 5 б

а) 4,4,6-Триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы 1 е или 3 д (10 ммоль) кипятили с 10% избытком тиосемикарбазида (11 моль) в 10% водном растворе КОН (10 мл) в течение 20 часов. По завершении реакции реакцию смесь подкисляли CH_3COOH до $\text{pH}=3$, образовавшийся осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из ДМФА.

б) 1-тиосемикарбазон 4,4,6,8,9-Пентаметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион 6 а и 1-тиосемикарбазон 4,4,6,9-тетраметил-6-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионе 6 б (10 ммоль) кипятили в 10% водном растворе КОН (10 мл) в течение 20 часов. Продукты выделяли как указано в методе а.

1,1,3,5,6-пентаметил-1H-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хинолин-9(8H)-тион (5 а)

Выход – 31% (а), 34% (б), $T_{\text{пл}} = 141\text{-}142^\circ\text{C}$. Крас-

Гурова М. А., Трушкин Н. В., Медведева С. М., Дмитренко А. С., Перепухов А. М.,

Столповская Н. В., Шихалиев Х. С.

ный порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.75 + 1.79 (2с, 6Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.05 + 2.07 (2с, 3Н, CH_3); 2.31 + 2.33 (2с, 3Н, 5(6)- CH_3); 2.52 + 2.54 (2с, 3Н, 6(5)- CH_3); 5.55+5.61 (2с, 1Н, CH); 7.12+7.25 (2с, 1Н, Ar); 12.93 + 14.50 (2уш. с, 1Н, NH + SH). Найдено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.1331; вычислено: 311.1326.

1,1,3,6-Тетраметил-3-фенил-2,3-дигидро-1Н-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хинолин-9(8Н)-тион (5 б)

Выход – 25% (а), 29% (б), $T_{\text{пл}} = 160\text{-}161^\circ\text{C}$. Темно-оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.95 (с, 3Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.83 (2с, 6Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.95 (2с, 3Н, CH_3); 2.17+2.46 (2д, $J=6.9$ Гц, 2Н, CH_2); 2.53 (д, 3Н, 6- CH_3); 7.00-7.51 (м, 7Н, Ar); 12.93 + 14.53 (2уш. с, 1Н, NH + SH). Найдено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.1643; вычислено: 375.1639.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Классическим методом получения замещенных 3-тиоксо-1,2,4-триазинов является конденсация тиосемикарбазида с α -кетокислотами, α -дикарбонильными соединениями, в том числе и с замещенными изатинами [35-38].

Согласно литературным данным [39, 40] конденсация дикарбонильных соединений с тиосемикарбазидом проходит в две стадии: образование тиосемикарбазона и его циклизация в щелочной среде с образованием триазинтиона. Известен способ получения триазина конденсацией этих соединений в уксусной кислоте [41].

На первом этапе работы были исследованы реакции с тиосемикарбазидом незамещенного и имеющих заместители в положении 8 ароматического кольца 4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов **1** (полученных по ранее разработанной методике [42]). Было установлено, что при кипячении исходных реагентов в течение 3-х часов в 10% водном растворе гидроксида калия с последующим подкислением реакционной массы происходит раскрытие пирролдионного фрагмента и образуются новые 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-оны **2 a-d** (Схема 1).

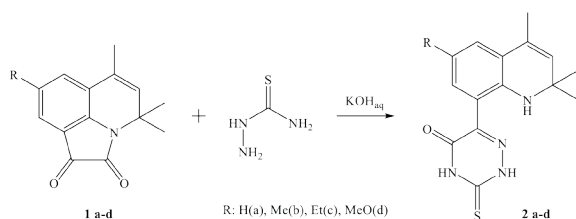


Схема 1

Аналогично в этих условиях реагируют с тиосемикарбазидом 4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы **3**, с образованием 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **4 a-c** (Схема 2).

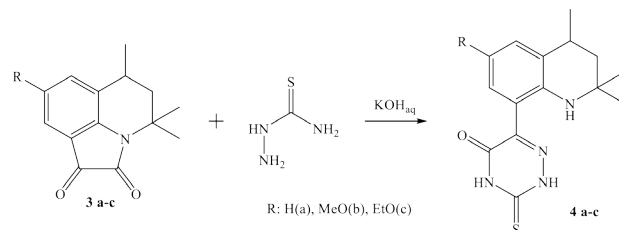


Схема 2

Структура соединений **2** и **4** подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии и ВЭЖХ-МС-спектрометрии. Полученные продукты содержат в своей структуре 2,2,4-триметилгидрохинолиновые фрагменты, линейно связанные с 1,2,4-триазиновым циклом. Соответственно, в спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов этих двух гетероциклических систем, а также сигналы протонов заместителей в характерных областях.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2 a-d** присутствуют характеристические синглеты 3-х метильных групп: синглет 6-ти протонов двух магнитноэквивалентных метильных групп во втором положении хинолинового цикла находится в области 1.17-1.20 м.д., синглет метильной группы в 4-ом положении хинолинового цикла расположен при 1.91-1.92 м.д. Синглет метинового протона в 3-ем положении хинолинового цикла виден при 5.32-5.41 м.д. Синглет вторичной аминогруппы хинолинового фрагмента расположен в области 5.65-6.00 м.д., в то время, как сигналы протонов 2-х аминогрупп 1,2,4-триазинового цикла существенно смещены в область слабого поля и проявляются в виде одного или двух уширенных синглетов в области 13.02-13.45 м.д. Расщепление сигналов ароматических протонов бензольного кольца хинолина определяется наличием заместителя в 6-ом положении. Независимо от природы заместителя сигналы 2-х ароматических протонов представляют собой синглеты, наблюдаемые в области 6.70-7.09 м.д. Исключение составляет спектр соединения **2 a**, в котором отсутствует заместитель в 6-ом положении. В спектре соединения **2 a** сигналы 3-х протонов бензольного кольца представлены триплетом при 6.48 м.д., соответствующем СН-протону в 6-ом положении и двумя дублетами при 7.02 и 7.12 м.д. В спектрах соединений **2 b-d** присутствуют

также сигналы протонов заместителей в соответствующих областях. Так в спектре соединения **2 b** появляется дополнительный синглет протонов метильной группы в области 2.14 м.д. В спектре соединения **2 d** синглет трех протонов метоксигруппы смещен в область более слабого поля и виден при 3.67 м.д. Сигналы протонов этильной группы в спектре соединения **2 c** представлены триплетом и квадруплетом. Триплет метильной группы расположен при 1.12 м.д., а квадруплет метиленовой группы – при 3.44 м.д.

Отсутствие двойной связи между 3 и 4 атомами углерода в хинолиновом цикле существенно изменяет картину ЯМР ^1H -спектров соединений **4 a-c**, по сравнению со спектрами соединений **2 a-d**. Изменяется характер и положение сигналов протонов метильных групп. Так протоны 2-х метильных групп во втором положении хинолинового цикла в соединениях **4 a-c** магнитно неэквивалентны, что приводит к появлению двух близко расположенных синглетов, положение которых смещено в область сильного поля. Синглеты видны при 1.03-1.07 и 1.06-1.12 м.д. Сигналы протонов метильной группы в 4-ом положении также смещаются в область более слабого поля. Они видны в виде мультиплета в области 1.18-1.29 м.д. В этой же области расположен мультиплет одного из СН-протонов гидрированного хинолинового ядра. Два мультиплета еще двух СН-протонов видны в области 1.67-1.73 и 2.82-2.88 м.д., соответственно. Положение сигнала вторичной аминогруппы хинолинового кольца практически не изменяется, синглет находится при 5.48-5.58 м.д. Практически не изменяется и положение сигналов протонов бензольного кольца. При наличии заместителя в 6-ом положении (соединения **4 b-c**) два синглета видны в области 6.68-7.01 м.д. В спектре незамещенного по бензольному кольцу производного **4 a** сигналы ароматических протонов проявляются в виде триплета и двух дублетов при 6.52, 6.98 и 7.05 м.д. Незначительно смещаются в область более слабого поля сигналы протонов двух NH-групп 1,2,4-триазинового цикла. Обе группы представлены в виде одного уширенного синглета в области 12.35-12.98 м.д. В спектре соединения **4 b** дополнительно виден синглет при 3.64 м.д., соответствующий протонам метоксигруппы. А в спектре соединения **4 c** – сигналы протонов этильного заместителя. Метиленовая группа в виде квадруплета представлена при 3.89 м.д., а триплет метильной группы перекрывается с сигналами других протонов в области 1.18-1.28 м.д.

Попытка распространить данную реакцию на 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, замещенные по 9-му положению конденсированной системы не привела к ожидаемому раскрытию пирролдионного фрагмента. Оказалось, что при кипячении пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **1 e** и **3 d** с тиосемикарбазидом в водной щелочи образуются производные поликонденсированной тетрациклической системы - 1*H*-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-9(8*H*)-тионов **5 a,b**, которые могут существовать в таутомерной форме - 1*H*-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-9-тиолов **5' a,b** (Схема 3).

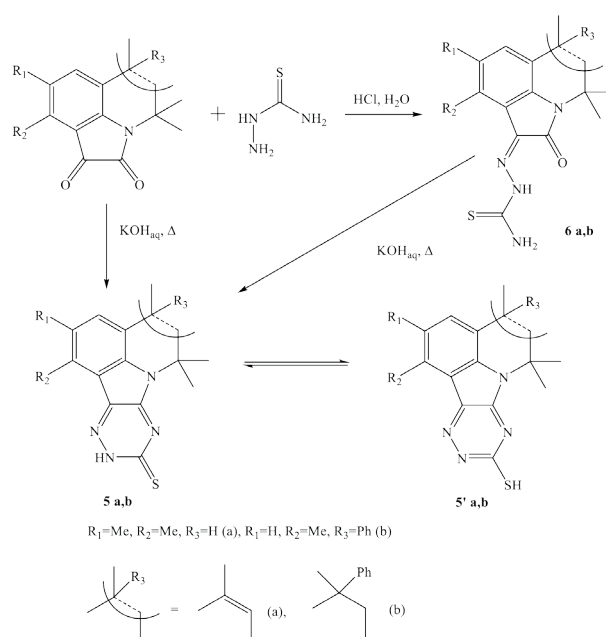


Схема 3

Взаимодействие исходных соединений **1 e** и **3 d** с тиосемикарбазидом в воде в присутствии каталитических количеств соляной кислоты также не привело к ожидаемому результату - были выделены продукты полностью идентичные, полученным ранее (при кипячении исходных реагентов в изопропиловом спирте) тиосемикарбазонам **6 a,b** [29-30]. Кипячение полученных тиосемикарбазонов **6 a,b** в 10% водном растворе гидроксида калия сопровождается замыканием триазинового цикла и образованием конденсированных соединений **5** (схема 3).

В спектрах ЯМР ^1H конденсированных соединений **5 a-b**, в отличие от спектров линейно-связанных систем **2** и **4**, протоны гидрохинолиновых фрагментов проявляются в характерных областях, но в виде двух наборов сигналов. Кроме того в

области слабого поля наблюдается сигнал одного протона в виде двух уширенных синглетов в районе 12.8-13.0 м.д. и 14.4-14.5 м.д, с соотношением интегральных интенсивностей 1 : 1. Из этого следует, что полученные поликонденсированные продукты представляет собой смесь двух таутомерных форм 1,2,4-триазин-3(2H)-тионов **5 a-b** и 1,2,4-тиазин-3-тиолов **5 a-b** в соотношении 1 : 1. Переход тионной формы в тиольную для конденсированных с циклом индола 1,2,4-триазино-3-тионов описан [35, 37].

Различное поведение 8- и 9-замещенных 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов в реакции с тиосемикарбазидом, вероятно, объясняется тем, что в первом случае промежуточно образующиеся тиосемикарбазоны имеют по отношению к карбонильной группе *анти-(транс)* конфигурацию, а во втором из-за стерического воздействия заместителя в 9-ом положении – *син-(цис)*. Именно и только *син-(цис)*-конфигурация тиосемикарбазонов **6 a-b** способствует циклоконденсации последних в **5 a-b** (Схема 3).

В случае *анти-(транс)* конфигурации промежуточно образующихся на первой стадии тиосемикарбазонов **A** первичная аминогруппа удалена от α -карбонильной группы и конденсация невозможна. Вероятно, происходит раскрытие пиррольного цикла с образованием соли промежуточной кислоты **B**, циклизация которой при подкислении приводит к формированию 1,2,4-триазинового цикла и образованию не описанных ранее линейно-связанных хинолинилтриазинов **2, 4** (Схема 4).

Подобные процессы раскрытия пиррольного цикла известны для реакций изатинов с тиосемикарбазидом [38].

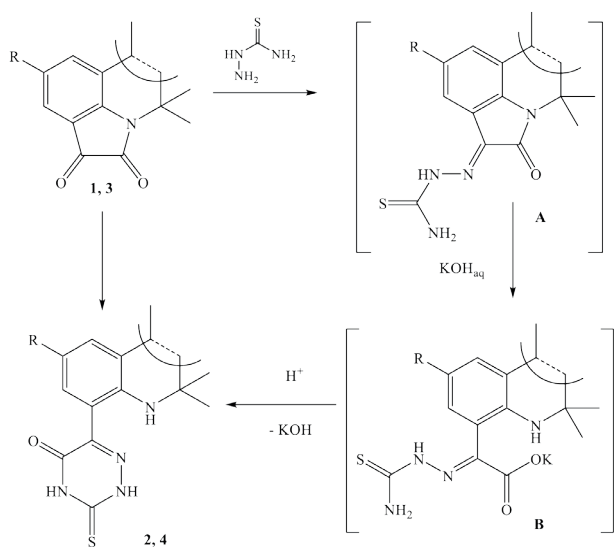


Схема 4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что взаимодействие тиосемикарбазида и 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов, имеющих заместитель только в 8-ом положении, в водном растворе щелочи протекает с образованием новых 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-R-1,2-дигидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-онов и 3-тиоксо-6-(2,2,4-триметил-6-R-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-онов, сочетающих в своей структуре линейно-связанные хинолиновый и 1,2,4-триазин-5(2H)-оновокислотные циклы. Структура соединений комплексно изучена методом ЯМР ^1H -спектроскопии.

Реакция тиосемикарбазида 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионами, имеющими заместитель в 9-ом положении в зависимости от условий может приводить к различным продуктам. Так, проведение реакции в воде в присутствии каталитических количеств соляной кислоты приводит к образованию 2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1(2H)-илиден)гидразин-1-карботиоамидов, в щелочной среде к формированию конденсированной гетероциклической системы – 1,1,3-триметил-1H-[1,2,4]триазино[6',5':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хинолин-9(8H)-тиона.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2022-2024 годы, проект № FZGU-2022-0003.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Modapa S., Tusi Z., Sridhar D., Kumar A., Siddiqi M.I., Srivastava K., et al. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17, pp. 203-221.
2. Shiraki H., Kozar M.P., Melendez V., Hudson T. H., Ohrt C., Magill A. J., Lin A. J. // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54, pp. 131-142.
3. Fakhfakh M., Fournet A., Prina E., Francois M., Franck X., Hocquemiller R. // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11, pp. 5013-5023.
4. Massari S., Daelemans D., Manfroni G., Sabatini S., Tabarrini O., Pannecouque C., et al. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol.17, pp. 667-674.
5. Sulimov A., Ilin I., Kutov D., Shikhaliev K., Shcherbakov D., Pyankov O., Stolpovskaya N., Medvedeva S., Sulimov V. // Molecules. 2022. Vol. 27, p.n. 5732.
6. Fu H.G., Li Z., Hu X.X., Si S.Y., You X.F., Tang S., Wang Y.X., Song D.Q. // Molecules. 2019. Vol. 24, p.n. 548.

7. Malghani Z., Khan A.U., Faheem M., Danish M. Z., Nadeem H., Ansari S. F., et al. // *Anticancer. Agents Med. Chem.* 2020. Vol. 20, pp. 1516–1529.
8. Smist M., Kwiciczen H. // *Curr.Org. Synth.* 2014.Vol. 11. pp. 676-695.
9. Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. // *Chem. Rev.* 2011.Vol. 111, pp. 7157-7259.
10. Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Крысин М.Ю. // *Конденсированные среды и межфазные границы.* 2014. Т. 16. № 2. С. 225-227.
11. Касаикина О. Т., Лобанова Т. В., Фенцов Д. В. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.*1983. №10. С. 2214-2218.
12. Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S. // *Molecules.* 2022. Vol. 27, p.n. 4033.
13. Kartsev V., Shikhaliev K.S., Geronikaki A., Medvedeva S.M., Ledenyova I.V., Krysin M.Y., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 175, pp. 201-214.
14. Sztanke K., Pasternak K., Rajtar B., Sztanke M., Majek M., Polz-Dacewicz M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15, pp. 5480–5486.
15. Arshad M., Bhat A. R., Hoi K. K., Choi I., Athar F. // *Chin. Chem. Lett.* 2017. Vol. 28, pp. 1559-1565.
16. Krauth F., Dahse H.M., Ruttinger H.H., Froberg P.// *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18, pp. 1816-1821.
17. Rajeev K., Sirohi T.S., Hariram S., Ramji Y., Roy R.K., Chaudhary A., Pandeya S.N. // *Med.Chem.* 2014. Vol.14, pp. 168-207.
18. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 142, pp. 328-375.
19. Rusinov V.L., Egorov I.N., Chupakhin O.N., Belanov E.F., Bormotov N.I., Serova O.A. // *Pharm. Chem. J.* 2012. Vol. 45, pp. 655-659.
20. Khodair A.I., El-Barbary A.A., Imam D.R., Kheder N.A., Elmalki F., Hadda T.B. // *Carbohydrate Research.* 2021. Vol. 500, p.n. 108246.
21. Li J., Zhou G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. // *ACS Omega.* 2020. Vol. 5, pp. 4868-4874.
22. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 9, pp. 40921-40929.
23. Meunier B. // *Acc. Chem. Res.* 2008. Vol. 41, pp. 69-77.
24. Morphy R., Rankovic Z. J. // *Med. Chem.* 2005. Vol. 48, pp. 6523-6543.
25. Ghanim A.M., Rezq S., Ibrahim T.S., Romero D.G., Kothayer H. // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 219, p.n. 113457.
26. Feng Y., Dong C., Li R., Zhang X., Wang W., Zhang X., Liu W., Shi D. // *J. Mol. Struct.* 2023. Vol. 1271, P.n. 133982.
27. Manohar S., Pepe A., Vélez Gerena C.E., Zayas B., Malhotra S.V., Rawat D.S. // *RSC Advances.* 2014. Vol. 4, pp. 7062-7067.
28. Namitha R., Elakkiya S., Selvi G. // *Mater. Today: Proceedings.* 2020. Vol. 40, pp. S107-S116.
29. Лещева Е. В., Шихалиев Х. С., Шаталов Г. В. и др. // *Изв. вузов, Химия и химич. технол.* 2003. Т. 46. №5. С. 105.
30. Новичихина Н. П., Ашрафова З. Э., Столповская Н. В., Леденева И. В., Холявка М. Г., Подоплелов Н. А., Пантелеев М. А., Шихалиев Х. С. // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2022. № 9. С. 1969-1975.
31. Medvedeva S.M., Potapov A.Y., Gribkova I.V. et al. // *Pharm.Chem.J.* 2018. Vol. 51, pp. 975-979.
32. Novichikhina N.P., Skoptsova A.A., Shestakov A.S. et al. // *Russ.J.Org.Chem.* 2020. Vol. 56, pp. 1550-1556.
33. Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Potapov A.Y. et al. // *Russ.Chem.Bull.* 2020. Vol. 69, pp. 787-792.
34. Matesic L., Locke J. M., Vine K. L., Ranson M., Bremner J. B., Skropeta D. // *Tetrahedron.* 2012. Vol. 68, pp. 6810-6819.
35. Миронович Л.М., Промоненков В.К. // *Итоги науки и техники. Серия: органическая химия.* 1990. Т. 22. С. 267.
36. Томчин, А.Б. // *Журнал органической химии.* 1990. Вып. 4. № 26. С. 860–873 .
37. Рыбакова А.В., Ким Д.Г. // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия».* 2012. № 36. С. 64-67.
38. Hlaváč J., Slouka J., Hradil P., Lemr K. // *J. Het. Chem.* 2000. Vol. 37, pp.115-118.
39. Werber C., Buccheri F., Vivona N. and Gentile M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1977. Vol. 14, pp. 1433–1434.
40. Taylor E. C., Edward C., Macor J. E. // *Tetrahedron Lett.* 1985. Vol. 26, No. 20, pp. 2419-2422.
41. Wolff L., Lindenhayn H. // *Chemische Berichte.* 1903. Vol. 36, No. 4, pp. 4127–4129.
42. Лещева Е.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. // *Журн. орг. та фармац. хімії.* 2014. № 2. С. 15-20.

Гурова М. А., Трушкин Н. В., Медведева С. М., Дмитренко А. С., Перепухов А. М.,
Стопловская Н. В., Шихалиев Х. С.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
университет»

Гурова М. А., аспирант кафедры органической
химии

E-mail: b-mae@yandex.ru

Трушкин Н.В., студент кафедры органиче-
ской химии

E-mail: kolya0017@gmail.com

Медведева С. М., к.х.н., доцент кафедры орга-
нической химии

E-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Стопловская Н. В., к.х.н., доцент кафедры ор-
ганической химии

E-mail: gusnv@yandex.ru

Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий
кафедрой органической химии

E-mail: shikh1961@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное уч-
реждение науки Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Дмитренко А.С., к.х.н.

E-mail: dmt@ioc.ac.ru

Перепухов А.М., к.ф.-м.н.

E-mail: aleksandr-iv@mail.ru

Voronezh State University

Gurova M. A., post-graduate student, Dept. of the
Organic Chemistry

E-mail: b-mae@yandex.ru

Trushkin N.V., student, Dept. of the Organic
Chemistry

E-mail: kolya0017@gmail.com

Medvedeva S. M., PhD, Assistant Professor, Dept.
of organic chemistry

E-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Stolpovskaya N. V., PhD, Assistant Professor,
Dept. of organic chemistry

E-mail: gusnv@yandex.ru

Shikhaliev Kh. S., PhD., DSci., Full Professor,
head of the Dept. of organic chemistry

E-mail: shikh1961@yandex.ru

Institute of Organic Chemistry. N. D. Zelinsky of
the Russian Academy of Sciences

Dmitrenok A.S., PhD

E-mail: dmt@ioc.ac.ru

Perepukhov A.M., PhD

E-mail: aleksandr-iv@mail.ru

NEW ASPECTS OF THE REACTION OF 4,4,6-TRIMETHYL-4H-PYRROLO[3,2,1-I,J]QUINOLINE-1,2- DIONES WITH THIOSEMICARBAZIDE

M. A. Gurova¹, N. V. Trushkin¹, S. M. Medvedeva¹, A. S. Dmitrenok², A. M. Perepukhov²,
N. V. Stolpovskaya¹, Kh. S. Shikhaliev¹

¹Voronezh State University

²Institute of Organic Chemistry. N. D. Zelinsky of the Russian Academy of Sciences

Abstract. The reactions of hydrogenated 4,4,6-trimethyl-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones substituted at the 8th and 9th positions with thiosemicarbazide under various conditions were studied to obtain hybrid molecules with several pharmacophore fragments in their structure.

It was found that during the reaction of thiosemicarbazide and 4,4,6-trimethyl-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones having a substituent only in 8-th position in an aqueous alkali solution followed proceeds with the formation of new 3-thioxo-6-(2,2,4-trimethyl-6-R-1,2-dihydroquinolin-8-yl)-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-ones **2** and 3-thioxo-6-(2,2,4-trimethyl-6-R-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl)-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-ones **4**. These substances combined linearly linked quinoline and 1,2,4-triazine rings in their structure.

The reaction of thiosemicarbazide with 4,4,6-trimethyl-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones having a substituent in the 9th position can lead to various products depending on the conditions. Carrying out the reaction in water in the presence of catalytic amounts of hydrochloric acid leads to the formation

of 2-(4,4,6-trimethyl-2-oxo-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1(2H)-ylidene)hydrazine -1-carbothioamides. And the reaction in an alkaline medium leads to the formation of a condensed heterocyclic system - 1,1,3-trimethyl-1H-[1,2,4]triazino[6',5':4,5]pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-9(8H)-thione.

The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H NMR spectroscopy and HPLC-MS spectrometry. The products contain in their structure 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline or 2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline fragments linearly linked to the 1,2,4-triazine ring. Correspondingly, the ¹H NMR spectra contain proton signals of both cycles, as well as signals of substituent protons.

The spectra of products of both types contained proton signals of three methyl groups. But for 3-thioxo-6-(2,2,4-trimethyl-6-R-1,2-dihydroquinolin-8-yl)-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-ones **2** proton signals of these groups were represented by two singlets: a singlet of two magnetically equivalent methyl groups in the 6th position at 1.17-1.20 ppm. and a methyl group in the 4th position at 1.91-1.92 ppm. In the spectra of 3-thioxo-6-(2,2,4-trimethyl-6-R-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl)-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-ones **4**, proton signals of two methyl groups in the 6th position were present in the form of two closely spaced singlets at 1.03-1.07 and 1.06-1.12 ppm. The signals of the protons of the methyl group in the 4th position were shifted downfield. They were seen as a multiplet in the region of 1.18-1.29 ppm. The position of the signal of the secondary amino group of the quinoline ring for compounds **2** and **4** was the same, the singlet was at 5.48–5.58 ppm. The position of the signals of the protons of the benzene ring practically did not change either. Compounds **2** are characterized by a singlet of the methine proton in the 3rd position of the quinoline ring at 5.32-5.41 ppm. For compounds **4**, signals of three CH-protons in the form of multiplets in the region of 1.18-1.29 ppm, 1.67-1.73 and 2.82-2.88 ppm, respectively, are characteristic.

Keywords: 3-thioxo-6-(2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin-8-yl)-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-one, 4,4,6-trimethyl-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione, thiosemicarbazide, heterocyclization, ¹H NMR spectroscopy.

REFERENCES

1. Modapa S., Tusi Z., Sridhar D., Kumar A., Siddiqi M.I., Srivastava K., et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, Vol. 17, pp. 203-221. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.021.
2. Shiraki H., Kozar M.P., Melendez V., Hudson T. H., Ohrt C., Magill A. J., Lin A. J., *J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 54, pp. 131-142. DOI: 10.1021/jm100911f.
3. Fakhfakh M., Fournet A., Prina E., Francois M., Franck X., Hocquemiller R., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, Vol. 11, pp. 5013-5023. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.09.007.
4. Massari S., Daelemans D., Manfroni G., Sabatini S., Tabarrini O., Pannecouque C., et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, Vol.17, pp. 667-674. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.056.
5. Sulimov A., Ilin I., Kutov D., Shikhaliev K., Shcherbakov D., Pyankov O., Stolpovskaya N., Medvedeva S., Sulimov V., *Molecules*, 2022, Vol. 27, p.n. 5732. DOI: 10.3390/molecules27175732.
6. Fu H.G., Li Z., Hu X.X., Si S.Y., You X.F., Tang S., Wang Y.X., Song D.Q., *Molecules*, 2019, Vol. 24, p.n. 548. DOI: 10.3390/molecules24030548.
7. Malghani Z., Khan A.U., Faheem M., Danish M. Z., Nadeem H., Ansari S. F., et al., *Anticancer. Agents Med. Chem.*, 2020, Vol. 20, pp. 1516–1529. DOI: 10.2174/1871520620666200516145117.
8. Smist M., Kwiecien H., *Curr. Org. Synth.*, 2014, Vol. 11, pp. 676-695. DOI: 10.2174/1570179411666140623230529.
9. Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C., *Chem. Rev.*, 2011, Vol. 111, pp. 7157-7259. DOI: 10.1021/cr100307m.
10. Shihaliyev H.S., Medvedeva S.M., Krysin M.Ju., *Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granicy*, 2014, Vol. 16, No. 2, pp. 225-227.
11. Kasaikina O. T., Lobanova T. V., Fencov D. V., *Izv. AN SSSR. Ser. him.*, 1983, No. 10, pp. 2214-2218.
12. Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S., *Molecules*, 2022, Vol. 27, p.n. 4033. DOI: 10.3390/molecules27134033.
13. Kartsev V., Shikhaliev K.S., Geronikaki A., Medvedeva S.M., Ledenyova I.V., Krysin M.Y., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 175, pp. 201-214. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.046.
14. Sztanke K., Pasternak K., Rajtar B., Sztanke M., Majek M., Polz-Dacewicz M., *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, Vol. 15, pp. 5480-5486. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.05.048.
15. Arshad M., Bhat A. R., Hoi K. K., Choi I., Athar F., *Chin. Chem. Lett.*, 2017, Vol. 28, pp. 1559-1565. DOI: 10.1016/j.ccllet.2016.12.037.

Гурова М. А., Трушкин Н. В., Медведева С. М., Дмитренко А. С., Перепухов А. М., Столповская Н. В., Шихалиев Х. С.

16. Krauth F., Dahse H.M., Ruttinger H.H., Frohberg P., *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, Vol.18, pp. 1816-1821. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.01.053.
17. Rajeev K., Sirohi T.S., Hariram S., Ramji Y., Roy R.K., Chaudhary A., Pandeya S.N., *Med.Chem.*, 2014, Vol.14, pp. 168-207. DOI: 10.2174/1389557514666140131111837
18. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G., *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, Vol. 142, pp. 328-375. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.08.009.
19. Rusinov V.L., Egorov I.N., Chupakhin O.N., Belanov E.F., Bormotov N.I., Serova O.A., *Pharm. Chem. J.*, 2012, Vol. 45, pp. 655-659. DOI: 10.1007/s11094-012-0698-z.
20. Khodair A.I., El-Barbary A.A., Imam D.R., Kheder N.A., Elmalki F., Hadda T.B., *Carbohydrate Research*, 2021, Vol. 500, p.n. 108246. DOI: 10.1016/j.carres.2021.108246.
21. Li J., Zhou G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q., *ACS Omega*, 2020, Vol. 5, pp. 4868-4874. DOI: 10.1021/acsomega.9b03691.
22. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, Vol.9, pp. 40921-40929. DOI: 10.1021/acscami.7b04721.
23. Meunier B., *Acc. Chem. Res.*, 2008, Vol. 41, pp. 69-77. DOI: 10.1021/ar7000843.
24. Morphy R., Rankovic Z. J., *Med. Chem.*, 2005, Vol. 48, pp. 6523-6543. DOI: 10.1021/jm058225d.
25. Ghanim A.M., Rezaq S., Ibrahim T.S., Romero D.G., Kothayer H., *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, Vol. 219, p.n. 113457. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113457.
26. Feng Y., Dong C., Li R., Zhang X., Wang W., Zhang X., Liu W., Shi D., *J. Mol. Struct.* 2023, Vol. 1271, P.n. 133982. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133982.
27. Manohar S., Pepe A., Vélez Gerena C.E., Zayas B., Malhotra S.V., Rawat D.S., *RSC Advances*, 2014, Vol. 4, pp. 7062-7067. DOI: 10.1039/c3ra45333b.
28. Namitha R., Elakkiya S., Selvi G., *Mater. Today: Proceedings*, 2020, Vol.40, pp. S107-S116. DOI: 10.1016/j.matpr.2020.04.125.
29. Leshheva E. V., Shihaliyev H. S., Shatalov G. V. i dr., *Izv. vuzov, Himija i himich. tehnol.*, 2003, Vol. 46, No. 5, p. 105.
30. Novichihina N. P., Ashrafova Z. Je., Stolpovskaja N. V., Ledeneva I. V., Holjavka M. G., Podoplelov N. A., Panteleev M. A., Shihaliyev H. S., *Izvestija Akademii nauk. Serija himicheskaja*, 2022, No. 9, pp. 1969-1975.
31. Medvedeva S.M., Potapov A.Y., Gribkova I.V. et al., *Pharm. Chem. J.*, 2018, Vol. 51, pp. 975-979. DOI: 10.1007/s11094-018-1726-4.
32. Novichikhina N.P., Skoptsova A.A., Shestakov A.S. et al., *Russ. J. Org. Chem.*, 2020, Vol. 56, pp. 1550-1556. DOI: 10.1134/S1070428020090080.
33. Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Potapov A.Y. et al., *Russ. Chem. Bull.*, 2020, Vol. 69, pp. 787-792. DOI: 10.1007/s11172-020-2834-3.
34. Matesic L., Locke J. M., Vine K. L., Ranson M., Bremner J. B., Skropeta D., *Tetrahedron*, 2012, Vol. 68, pp. 6810-6819. DOI: 10.1016/j.tet.2012.06.049.
35. Mironovich L.M., Promonenkov V.K., *Itogi nauki i tehniki, Serija organicheskaja himija*, 1990, Vol. 22, p. 267.
36. Tomchin, A.B., *Russ. J. of Organic Chemistry*, 1990, Vol. 4, No. 26, pp. 860–873.
37. Rybakova A.V., Kim D.G., *Proceedings of South Ural State University, Series: Chemistry*, 2012, Vol. 10, No. 36, pp. 64-67.
38. Hlaváč J., Slouka J., Hradil P., Lemr K., *J. Het. Chem.*, 2000, Vol. 37, pp.115-118. DOI: 10.1002/jhet.5570370119.
39. Werber C., Buccheri F., Vivona N. and Gentile M., *J. Heterocycl. Chem.*, 1977, Vol. 14, pp. 1433–1434. DOI: 10.1002/jhet.5570140831.
40. Taylor E. C., Edward C., Macor J. E., *Tetrahedron Lett.*, 1985, Vol. 26, No. 20, pp. 2419-2422. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)94842-1.
41. Wolff L., Lindenhayn H., *Chemische Berichte*, 1903, Vol. 36, No. 4, pp. 4127–4129.
42. Leshheva E.V., Medvedeva S.M., Shihaliyev H.S., *Zhurn. org. ta farmac. Himii*, 2014, No.2, pp. 15-20.