

СИНТЕЗ НОВЫХ ЕНАМИНОПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[3,2,1-*l*]ХИНОЛИН-1,2-ДИОНОВС. М. Медведева^{1*}, В. Ф. Селеменев¹, О. Б. Рудаков², Х. С. Шихалиев¹¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет»

Поступила в редакцию 20.09.2024 г

Аннотация. Среди природных и синтетических трициклических производных гидрохинолинов известны сотни высокоэффективных биологически активных соединений. Ранее нами был выявлен широкий спектр биологической активности для функционализированных по бензольному кольцу или/и атому азота 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и производных трициклических 2,2-дизамещенных гидрохинолинов. В то же время соединения, содержащие енаминоый фрагмент, обладают различными видами биологической активности, а также широко применяются в синтетической органической химии.

Таким образом, разработка методов синтеза функционально замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с фрагментами енаминов актуальна и имеет практическую значимость. Одним из наиболее распространенных способов синтеза енаминов является взаимодействие диалкилацеталей диметилформамида с активными метиленовыми соединениями. В связи с этим целью данной работы является получение ранее неизвестных енаминов на основе взаимодействия замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (ДМА ДМФА), а также в результате последующего переаминирования полученных продуктов.

Было установлено, что реакция с ДМА ДМФА протекает одинаково гладко для 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 4,4,6,9-тетраметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона при кипячении в ДМФА и завершается в течение 12 ч. С помощью совокупности данных ЯМР ¹H спектроскопии и ВЭЖХ-МС-спектрометрии продуктам приписаны структуры 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона.

С целью получения новых линейно связанных гибридных соединений нами было осуществлено переаминирование полученных диметиламиновинилпроизводных пирролохинолиндионов при их кипячении в избытке вторичного амина (морфолина или *N*-метилпиперидина). Было установлено, что реакция исчерпывающе протекает в течение 18-20 ч. В результате были получены 4,4,6-триметил-9-[2-морфолин-4-илвинил]-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, 4,4,6-триметил-9-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)винил]-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, 4,4,6-триметил-9-(2-морфолин-4-илвинил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион и 4,4,6-триметил-9-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)винил]-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион с количественными выходами.

Таким образом, пирролдионоый фрагмент увеличивает активность метильной группы в ароматическом цикле 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 4,4,6,9-тетраметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона, что способствует введению енаминового фрагмента в их структуру в реакции с ДМА ДМФА. Для впервые полученных 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона на примере реакции с морфолином и *N*-метилпиперазином продемонстрирована возможность переаминирования с образованием гибридных соединений.

Ключевые слова: 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, 4,4,6,9-тетраметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, метиленактивная группа, диметилацеталь *N,N*-диметилформамида, енамин, переаминирование.

калоидов, большинство из которых обладает биологической активностью. К настоящему времени выделено и охарактеризовано более 500 хинолиновых алкалоидов, в том числе из ряда трициклических хинолинов, в структурах которых фрагмент частично гидрированного хинолина аннелирован по различным положениям с разнообразными карбо- и гетероциклами [1,2]. Среди синтетических трициклических производных гидрохинолинов также известны сотни высокоэффективных биологически активных соединений, применяемых в качестве лекарственных препаратов для борьбы с различными патологическими состояниями человека, например, оксолиновая кислота – эффективный антибиотик против граммотрицательных бактерий (*Proteus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), целый класс фторхинолоновых антибиотиков с широким антибактериальным действием (офлоксацин др.) [2]. Методы синтеза таких соединений, как правило, многостадийны и требуют последовательного проведения нескольких реакций функционализации в ходе гетероаннелирования. Высокая реакционная способность и разнообразие химических превращений хинолинов с частично или полностью гидрированным гетероциклическим кольцом делает их удобными конструкционными блоками в синтезе трициклических структур с высокой биологической активностью [1,2]. Удобными полифункциональными субстратами для синтеза таких структур являются 2,2,4-триметилгидрохинолины, которые могут быть получены только синтетически на основе доступных реагентов [3].

Ранее нами был выявлен широкий спектр биологической активности для функционализированных по бензольному кольцу или/и атому азота 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов, включающий нейропротекторную, антиоксидантную, противовоспалительную активность и росторегулирующее действие в отношении сельскохозяйственных и декоративных растений [4–10]. Среди производных трициклических 2,2-дизамещенных гидрохинолинов – 1,2-дитиоло[3,4-*c*]хинолин-1-тионов и пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов – нами обнаружены вещества, обладающие антибактериальным, противогрибковым, противовирусным, противораковым, противовоспалительным и антикоагулянтным действием [11–17].

В то же время соединения, содержащие енаминовый фрагмент, обладают различными видами биологической активности, а также широко применяются в синтетической органической

химии как исходные реагенты для синтеза витаминов и фармацевтических препаратов [18]. Енамины применяются в медицине, например, как кардиотонические средства, агонисты ГАМК-рецепторов, ингибиторы ВИЧ-протеазы [19].

Кроме того, функционально замещенные полизагетероциклы применяются в различных отраслях промышленности как стабилизаторы в производстве пластмасс, противозадирные присадки в смазочных материалах, ингибиторы коррозии в смазочно-охлаждающих жидкостях и нефтепродуктах, а также ингибиторы коррозии для меди и в качестве добавок в процессах электрохимического меднения [20,21].

Таким образом, разработка методов синтеза функционально замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с фрагментами енаминов, актуальна и имеет практическую значимость. Одним из наиболее распространенных способов синтеза енаминов является взаимодействие диалкилацеталей *N,N*-диметилформамида с активными метиленовыми соединениями [22].

В связи с этим целью данной работы является получение ранее неизвестных енаминов в ряду замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов на основе их взаимодействия с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (ДМА ДМФА), а также в результате последующего переаминирования полученных продуктов.

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), 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 с внутренним стандартом Me₄Si в импульсном Фурье-режиме, положение сигналов исследуемых веществ определялось по δ-шкале. Отнесение сигналов проведено относительно остаточных сигналов протона дейтерорастворителя. 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 полярированность). В синтезах использованы коммерчески доступные реагенты фирмы Lancaster. Исходные соединения **1** и **2** синтезированы по ранее разработанным нами методикам [23]. Растворители очищены по стандартным методикам.

Общая методика взаимодействия 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **1 и 4,4,6,9-тетраметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **2** с ДМА ДМФА**

К раствору 5,0 ммоль соответствующего пирролохинолиндиона **1** или **2** в 5 мл ДМФА добавляли 0,8 мл (0,71 г, 6,0 ммоль) ДМА ДМФА и кипятили в течение 12 ч (ТСХ контроль). Избыток растворителя удаляли на роторном испарителе, остаток кристаллизовали из изопропилового спирта, отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и сушили.

9-[2-(Диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **3**. Темно-фиолетовые кристаллы. Выход – 69%. $T_{\text{пл}} = 193-194^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,59 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1,93 (с, 3H, CH₃); 2,96 (уш. с, 6H, N(CH₃)₂); 5,25 (с, 1H, CH); 5,94 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H, CH=C); 7,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-Ar); 7,11 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-Ar); 7,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 1H, NCH). Найдено: m/z 297,1598 [M+H]⁺. C₁₈H₂₀N₂O₂. Вычислено: [M+H]⁺ 297,1599

9-[2-(Диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **4**. Сине-фиолетовые кристаллы. Выход – 64%. $T_{\text{пл}} = 201-202^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,21 (с, 3H, CH₃), 1,38 (с, 3H, 2CH₃), 1,44 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H, CH₂), 1,95 (м, 1H, CH₂), 2,93 – 2,99 (м, 7H, CH + N(CH₃)₂), 5,96 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H, CH=C); 7,00 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-Ar); 7,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-Ar); 7,89 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H, NCH). Найдено: m/z 299,1751 [M+H]⁺. C₁₈H₂₂N₂O₂. Вычислено: [M+H]⁺ 299,1755.

Общая методика переаминирования 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **3 и 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4****

К 0,5 г соответствующего 2-(диметиламино)винил-пирролохинолиндиона **3** или **4** добавляли 5 мл морфолина (или *N*-метилпиперазина) и кипятили 18-20 ч. Избыток растворителя удаляли на роторном испарителе, остаток кристаллизова-

ли из изопропилового спирта, отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и сушили.

4,4,6-Триметил-9-[2-морфолин-4-ил-винил]-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **5a**. Темно-фиолетовые кристаллы. Выход – 69%. $T_{\text{пл}} = 217-218^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,56 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1,93 (с, 3H, CH₃); 3,24-3,26 (м, 4H, N-(CH₂)₂); 3,65-3,68 (м, 4H, O-(CH₂)₂ морфолин); 5,28 (с, 1H, CH); 6,13 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H, CH=C); 7,06 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-Ar); 7,13 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-Ar); 7,68 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H, NCH). Найдено: m/z 339,1701 [M+H]⁺. C₂₀H₂₂N₂O₃. Вычислено: [M+H]⁺ 339,1704.

4,4,6-Триметил-9-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)винил]-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **5b**. Темно-фиолетовые кристаллы. Выход – 73%. $T_{\text{пл}} = 173-174^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,61 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1,97 (с, 3H, CH₃); 2,27 (с, 3H, NCH₃); 2,38-2,66 (м, 8H, (CH₂)₂); 5,23 (с, 1H, CH); 6,11 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H, CH=C); 7,09 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-Ar); 7,14 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-Ar); 7,71 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H, NCH). Найдено: m/z 352,2018 [M+H]⁺. C₂₁H₂₅N₃O₂. Вычислено: [M+H]⁺ 352,2021.

4,4,6-Триметил-9-(2-морфолин-4-илвинил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **6a**. Темно-фиолетовые кристаллы. Выход – 67%. $T_{\text{пл}} = 227-228^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,21 (с, 3H, CH₃), 1,38 (с, 3H, 2CH₃), 1,44 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H, CH₂), 1,95 (м, 1H, CH₂), 2,97 – 3,01 (м, 1H, CH), 3,29-3,34 (м, 4H, N-(CH₂)₂); 3,59-3,70 (м, 4H, O-(CH₂)₂); 5,99 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H, CH=C); 7,03 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, H-Ar); 7,09 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, H-Ar); 7,97 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H, NCH). Найдено: m/z 341,1857 [M+H]⁺. C₂₀H₂₄N₂O₃. Вычислено: [M+H]⁺ 341,1861.

4,4,6-Триметил-9-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)винил]-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **6b**. Темно-фиолетовые кристаллы. Выход – 64%. $T_{\text{пл}} = 178-179^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,20 (с, 3H, CH₃), 1,36 (с, 3H, 2CH₃), 1,47 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H, CH₂), 1,95 (м, 1H, CH₂), 2,29 (с, 3H, NCH₃); 2,41-2,71 (м, 8H, (CH₂)₂); 2,99 – 3,03 (м, 1H, CH), 6,01 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H, CH=C); 7,09 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-Ar); 7,13 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-Ar); 7,99 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H, NCH). Найдено: m/z 354,2171 [M+H]⁺. C₂₁H₂₇N₃O₂. Вычислено: [M+H]⁺ 354,2177.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее нами изучалось взаимодействие 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоновой кислоты с ДМА ДМФА, было вы-

явлено, что действие последнего направлено на карбоксильную группу вопреки ожидаемой атаке метильной группы, находящейся в ароматическом цикле в *орто*-положении относительно карбоксильной группы [24]. Таким образом, для увеличения метиленовой активности метильной группы ароматической части хинолинового цикла нужен акцепторный заместитель более сильный, чем карбоксильная группа. В связи с этим в данной работе изучалось взаимодействие с ДМА ДМФА 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **1** и 4,4,6,9-тетраметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **2**, содержащих по соседству с метильной группой акцепторный пирролдионовый фрагмент.

Было установлено, что реакция с 20 %-ным избытком ДМА ДМФА протекает одинаково гладко для пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **1** и **2** при кипячении реагентов в ДМФА и завершается в течение 12 ч. С помощью совокупности данных ЯМР ¹H спектроскопии и ВЭЖХ-МС-спектрометрии продуктам приписаны структуры 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **3** и 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4**.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3** и **4** наряду с сигналами протонов замещенных пирролохинолиндионовых фрагментов присутствуют сигналы шести протонов диметиламиногруппы в виде уширенного синглета в районе 2,9 м.д. и сигналы двух протонов винильного фрагмента в виде дублетов в области 5,9 и 7,8 м.д. В спектрах сигналы всех протонов проявляются в виде одного набора, следовательно, реакция протекает диастереоселективно, очевидно, с образованием преимущественно более выгодного *транс*-изомера.

Полученные диметиламиновинилпроизводные пирролохинолиндионов **3** и **4** содержат легко уходящую диметиламиногруппу, что делает возможным конструирование на их основе новых линейно связанных гибридных соединений путем реакции переаминирования. С этой целью в реакцию переаминирования диметиламиновинилпроизводных **3** и **4** нами были вовлечены вторичные гетероциклические амины – морфолин и *N*-метилпиперидин, обладающие широким спектром биологического действия. Замещенные морфолины обладают анальгетическим, противовоспалительным, антимикробным, антинейродегенеративным, противораковым, антиоксидантным и антигиперлипидемическим действием [25]. Морфолин – важное

составляющее звено антибиотика линезолида, применяемого для лечения инфекций, вызванных грамположительными бактериями, противоракового препарата gefinitiba, также он используется в качестве ингибитора коррозии таких металлов, как медь, железо, свинец, цинк и другие металлы [25]. *N*-Метилпиперазин используют для получения антибиотиков (рифампицина, офлоксацина), нейролептиков (трифлуоперазина, азалептина), противогельминтного средства – дитразина и т. д. [25].

Переаминирование диметиламиновинилпроизводных пирролохинолиндионов **3** и **4** нами осуществлялось кипячением в избытке вторичного амина (морфолина или *N*-метилпиперидина). Было установлено, что реакция исчерпывающе протекает в течение 18-20 ч. В результате были получены 4,4,6-триметил-9-[2-морфолин-4-илвинил]-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **5a**, 4,4,6-триметил-9-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)винил]-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **5b**, 4,4,6-триметил-9-(2-морфолин-4-илвинил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **6a** и 4,4,6-триметил-9-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)винил]-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **6b** с количественными выходами (схема 1).

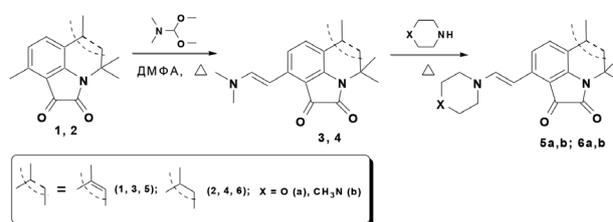


Схема 1.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **5a,b** и **6a,b**, по сравнению со спектрами исходных соединений **3** и **4**, отсутствуют сигналы метильных протонов диметиламиногруппы и появляются мультиплеты восьми протонов метиленовых групп морфолинового фрагмента в области 3,2-3,7 м.д. (соединения **5a** и **6a**) или пиперазинового фрагмента в области 2,4-2,7 м.д. (соединения **5b** и **6b**), дополнительно в спектрах соединений **6a** и **6b** присутствует синглет трех протонов метильной группы в районе 2,2-2,3 м.д. В спектрах ВЭЖХ-МС соединений **5a,b** и **6a,b** присутствуют пики протонированных молекулярных ионов, согласующихся со структурой этих соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было показано, что пирролдионовый фрагмент увеличивает актив-

ность метильной группы в ароматическом цикле 4,4,6,9-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 4,4,6,9-тетраметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона, что способствует введению енаминового фрагмента в их структуру в реакции с ДМА ДМФА. Для впервые полученных 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 9-[2-(диметиламино)винил]-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона на примере реакции с морфолином и *N*-метилпиперазином продемонстрирована возможность переаминирования с образованием гибридных соединений.

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. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Том 6. Хинолины: химия и биологическая активность / под. ред. В. Г. Карцев. – М.: ICSPF Press, 2007. – 744 с.
2. Saddique F. A., Farhad M., Aslam S., Ahmad M. Recent synthetic methodologies for the tricyclic fused-quinoline derivatives // *Synthetic Communications*. – 2021. – V. 51. – № 1. – P. 13-36. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1817942>
3. Медведева, С. М. Трициклические системы на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов: синтез и свойства : монография / С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2023. – 148 с. – ISBN 978-5-4446-1841-7.
4. Krylskii E. D., Razuvaev G. A., Popova T. N., Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Alleviates Oxidative Stress and NF- κ B-Mediated Inflammation in Rats with Experimental Parkinson's Disease. // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2023. – V. 45. – № 9. – P. 7653-7667. <https://doi.org/10.3390/cimb45090483>
5. Kryl'skii E. D., Sinityna D. A., Popova T. N., Shikhaliev Kh. S., Medvedeva S. M., Matasova L. V., Mittova V. O. The new antioxidant 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline has a protective effect against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. // *Journal of Biomedical Research*. – 2022. – V. 36. – № 6. – P. 423-434. <https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220098>
6. Kryl'skii E. D., Popova T. N., Verevkin A. N., Chupandina E. E., Shikhaliev Kh. S., Medvedeva S. M., Popov S. S., Mittova V. O. 1-Benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline exerts a neuroprotective effect and normalises redox homeostasis in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion. // *Metabolic Brain Disease*. – 2022. – V. 37. – № 4. – P. 1271-1282. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00928-3>
7. Krylskii E. D., Kravtsova S. E., Popova T. N., Matasova L. V., Shikhaliev Kh. S., Medvedeva S. M. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline Demonstrates Anti-Inflammatory Properties and Reduces Oxidative Stress in Acetaminophen-Induced Liver Injury in Rats. // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2023. – V. 45. – № 10. – P. 8321-8336. <https://doi.org/10.3390/cimb45100525>
8. Kryl'skii E. D., Razuvaev G. A., Popova T. N., Oleinik S. A., Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Demonstrates Neuroprotective Properties in Experimental Parkinson's Disease by Enhancing the Antioxidant System, Normalising Chaperone Activity and Suppressing Apoptosis. // *Neurochemical Research*. – 2024. – V. 49. – № 5. – P. 1387-1405. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04125-9>
9. Vostrikova T. V., Kalaev V. N., Medvedeva S. M., Novichikhina N. P., Shikhaliev Kh. S. Compostos organicos sintetizados utilizados como estimulantes de crescimento para plantas lenhosas. // *Periodico Tche Quimica*. – 2020. – V. 17. – № 35. – P. 327-337.
10. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. Quinoline derivatives as growth regulators for ornamental plants. // *Southern Brazilian Journal of Chemistry*. – 2020. – V. 28. – № 28. – P. 10-16.
11. Medvedeva S. M., Petrou A., Fesatidou M., Gavalas A., Geronikaki A. A., Savosina P. I., Druzhilovskiy D. S., Poroikov V. V., Shikhaliev K. S., Kartsev V. G. Anti-inflammatory action of new hybrid *N*-acyl-[1,2]dithiolo-[3,4-*c*]quinoline-1-thione. // *SAR and QSAR in Environmental Research*. – 2024. – V. 35. – № 5. – P. 343-366. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2024.2347965>
12. Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S., Geronikaki A. A., Savosina P. I., Druzhilovskiy D. S., Poroikov V. Computer-aided discovery of pleiotropic effects: Anti-inflammatory action of dithioloquinolinethiones as a case study. SAR QSAR Environmental Research. – 2022. – V. 33. – № 4. – P. 273-287. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2022.2064547>
13. Kartsev V., Shikhaliev Kh.S., Geronikaki A., Medvedeva S.M., Ledenyova I.V., Krysin

- M.Y., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M. Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 175. – P. 201–2147. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.046>.
15. Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh.S. Synthesis of 4,5-Dihydro-1*H*-[1,2]dithiolo[3,4-*c*]quinoline-1-thione Derivatives and Their Application as Protein Kinase Inhibitors. // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 13. – P. 4033. <https://doi.org/10.3390/molecules27134033>.
15. Sulimov A., Ilin I., Kutov D., Shikhaliev Kh., Shcherbakov D., Pyankov O., Stolpovskaya N., Medvedeva S., Sulimov V. New Chemicals Suppressing SARS-CoV-2 Replication in Cell Culture. // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 17. – P. 5732. <https://doi.org/10.3390/molecules27175732>.
16. Novichikhina N. P., Shestakov A. S., Medvedeva S. M., Lagutina A. M., Krysin M. Yu., Podoplelova N. A., Panteleev M. A., Ilin I. S., Sulimov A. V., Tashchilova A. S., Sulimov V. B., Geronikaki A., Shikhaliev Kh. S. New Hybrid Tetrahydropyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones as New Inhibitors of Factor Xa and Factor XIa: Design, Synthesis, and In Silico and Experimental Evaluation. // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – № 9. – P. 3851. <https://doi.org/10.3390/molecules28093851>
17. Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ilin I., Sulimov V., Podoplelova N., Panteleev M., Shikhaliev Kh., Medvedeva S., Novichikhina N., Potapov A. New Blood Coagulation Factor XIIa Inhibitors: Molecular Modeling, Synthesis, and Experimental Confirmation // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 4. – P. 1234. <https://doi.org/10.3390/molecules27041234>
18. Ferraz H. M. C., Pereira, F. L. C. Synthesis of enamines // *Quimica Nova*. – 2004. – V. 27. – № 1. – P. 89–95. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000100019>
19. Lue P., Greenhill J.V. Enaminones in Heterocyclic Synthesis // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – 1997. – V. 67. – P. 207-343. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60072-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60072-0)
20. Zhou J. Li, G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. Copolymer of pyrrole and 1, 4-butanediol diglycidyl as an efficient additive leveler for through-hole copper electroplating // *ACS Omega*. – 2020. – V. 5. – № 10. – P. 4868-4874. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03691>
21. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. Electrodeposition of copper for three-dimensional metamaterial fabrication // *ACS Applied Materials Interfaces*. – 2017. – V. 9. – № 46. – P. 40921-40929. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b04721>.
22. Fathi A. A.-S., Sherif M. Sh., Sayed A. S. M. Dimethylformamide Dimethyl Acetal as a Building Block in Heterocyclic Synthesis // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2009. – V. 46. – № 5. – P. 801–827. <https://doi.org/10.1002/jhet.69>
23. Лещева Е. В., Медведева С. М., Шихалиев Х. С. Синтез 4,4,6-триметил-8-*R*-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. // *Журнал органической и фармацевтической химии*. – 2014. – Т. 12. – № 2. – С. 15-20.
24. Медведева С. М., Гурова М. А., Шихалиев Х. С. Синтез 2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоновой кислоты и трансформация при действии диметилацетата *N,N*-диметилформамида. // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2021. – Т. 4. – С. 12-17.
25. Al-Ghorbani M., Begum A., Zabiulla S. V. M., Khanum S. Piperazine and Morpholine: Synthetic Preview and Pharmaceutical Applications. // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2015. – V. 8. – № 5. – P. 611-628. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00100.6>

*Воронежский государственный университет
Медведева Светлана Михайловна, к.х.н., доцент кафедры органической химии
E-mail: smmedvedeva@rambler.ru*

*Селеменев Владимир Федорович, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии
E-mail: common@chem.vsu.ru*

*Voronezh State University
Medvedeva Svetlana M., PhD., Assistant Professor of the chair of organic chemistry
E-mail: smmedvedeva@rambler.ru*

*Selemenev Vladimir F., PhD., DSci., Full Professor, Department of Analytical Chemistry
E-mail: common@chem.vsu.ru*

Рудаков Олег Борисович, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и химической технологии материалов

E-mail: robi57@mail.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии

E-mail: shikh1961@yandex.ru

Rudakov Oleg B., PhD., DSci., head of the Department of Chemistry and Chemical Technology of Materials

E-mail: robi57@mail.ru

Shikhaliev Khidmet S., PhD., DSci., head of the Department of Organic Chemistry

E-mail: shikh1961@yandex.ru

SYNTHESIS OF NEW ENAMINE DERIVATIVES OF PYRROLO[3,2,1-*IJ*]QUINOLINE-1,2-DIONES

S. M. Medvedeva^{1*}, V. F. Selemenov¹, O. B. Rudakov², Kh. S. Shikhaliev¹

¹ Voronezh State University

² Voronezh State Technical University

Abstract. Among natural and synthetic tricyclic hydroquinolines, hundreds of highly effective biologically active compounds are known. Previously, we identified a wide spectrum of biological activity for 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolines functionalized at the benzene ring and/or nitrogen atom and derivatives of tricyclic 2,2-disubstituted hydroquinolines. At the same time, compounds containing an enamine fragment have various types of biological activity and are also widely used in synthetic organic chemistry.

Thus, the development of methods for the synthesis of functionally substituted pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones with enamine fragments is relevant and has practical significance. One of the most common methods for the synthesis of enamines is the interaction of dimethylformamide dialkyl acetals with active methylene compounds. In this regard, the aim of this work is to obtain previously unknown enamines in the series of substituted pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones based on their interaction with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMA DMF), as well as a result of subsequent transamination of the obtained products.

In this work, we found that the reaction with DMA DMF proceeds equally smoothly for 4,4,6,9-tetramethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione and 4,4,6,9-tetramethyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, when boiling them in DMF and is complete within 12 h. Using a combination of ¹H NMR spectroscopy and HPLC-MS spectrometry data, the structures of 9-[2-(dimethylamino)vinyl]-4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione and 9-[2-(dimethylamino)vinyl]-4,4,6-trimethyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione.

In order to obtain new linearly linked hybrid compounds, we carried out transamination of the obtained dimethylaminovinyl derivatives of pyrroloquinoline diones by boiling them in an excess of a secondary amine (morpholine or *N*-methylpiperidine). The reaction was found to proceed exhaustively within 18-20 h. As a result, 4,4,6-trimethyl-9-[2-morpholin-4-ylvinyl]-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, 4,4,6-trimethyl-9-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)vinyl]-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, 4,4,6-trimethyl-9-(2-morpholin-4-ylvinyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione and 4,4,6-trimethyl-9-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)vinyl]-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione in quantitative yields.

Thus, the pyrroledione fragment increases the activity of the methyl group in the aromatic cycle of 4,4,6,9-tetramethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione and 4,4,6,9-tetramethyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, which facilitates the introduction of the enamine fragment into the structures of the latter in the reaction with DMA-DMF. For the first obtained 9-[2-(dimethylamino)vinyl]-4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione and 9-[2-(dimethylamino)vinyl]-4,4,6-trimethyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, the possibility of transamination with the formation of hybrid compounds was demonstrated using the example of the reaction with morpholine and *N*-methylpiperazine.

Keywords: 4,4,6,9-tetramethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, 4,4,6,9-tetramethyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione, methylene active group, *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal, enamine, transamination.

REFERENCES

1. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. V. 6. Quinolines: Chemistry and Biological Activity / ed. by B. G. Kartsev. – M. : IC-SPF Press, 2007. – 744 с.
2. Saddique F. A., Farhad M., Aslam S., Ahmad M. Recent synthetic methodologies for the tricyclic fused-quinoline derivatives // *Synthetic Communications*. – 2021. – V. 51. – № 1. – P. 13-36. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1817942>
3. Medvedeva, S. M. Triciklicheskie sistemy na osnove 2,2,4-trimetilgidrohinolinov: sintez i svojstva : monografiya / S. M. Medvedeva, H. S. Shihaliyev. – Voronezh : Izdatel'sko-poligraficheskij centr «Nauchnaya kniga», 2023. – 148 s. – ISBN 978-5-4446-1841-7.
4. Krylskii E. D., Razuvaev G. A., Popova T. N., Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Alleviates Oxidative Stress and NF-κB-Mediated Inflammation in Rats with Experimental Parkinson's Disease. // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2023. – V. 45. – № 9. – P. 7653-7667. <https://doi.10.3390/cimb45090483>
5. Kryl'skii E. D., Sinitsyna D. A., Popova T. N., Shikhaliev Kh. S., Medvedeva S. M., Matasova L. V., Mittova V. O. The new antioxidant 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline has a protective effect against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. // *Journal of Biomedical Research*. – 2022. – V. 36. – № 6. – P. 423-434. <https://doi.10.7555/JBR.36.20220098>
6. Kryl'skii E. D., Popova T. N., Verevkin A. N., Chupandina E. E., Shikhaliev Kh. S., Medvedeva S. M., Popov S. S., Mittova V. O. 1-Benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline exerts a neuroprotective effect and normalises redox homeostasis in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion. // *Metabolic Brain Disease*. – 2022. – V. 37. – № 4. – P. 1271-1282. <https://doi.10.1007/s11011-022-00928-3>
7. Krylskii E. D., Kravtsova S. E., Popova T. N., Matasova L. V., Shikhaliev Kh. S., Medvedeva S. M. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline Demonstrates Anti-Inflammatory Properties and Reduces Oxidative Stress in Acetaminophen-Induced Liver Injury in Rats. // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2023. – V. 45. – № 10. – P. 8321-8336. <https://doi.10.3390/cimb45100525>
8. Kryl'skii E. D., Razuvaev G. A., Popova T. N., Oleinik S. A., Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Demonstrates Neuroprotective Properties in Experimental Parkinson's Disease by Enhancing the Antioxidant System, Normalising Chaperone Activity and Suppressing Apoptosis. // *Neurochemical Research*. – 2024. – V. 49. – № 5. – P. 1387-1405. <https://doi.10.1007/s11064-024-04125-9>
9. Vostrikova T. V., Kalaev V. N., Medvedeva S. M., Novichikhina N. P., Shikhaliev Kh. S. Compostos organicos sintetizados utilizados como estimulantes de crescimento para plantas lenhosas. // *Periodico Tche Quimica*. – 2020. – V. 17. – № 35. – P. 327-337.
10. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. Quinoline derivatives as growth regulators for ornamental plants. // *Southern Brazilian Journal of Chemistry*. – 2020. – V. 28. – № 28. – P. 10-16.
11. Medvedeva S. M., Petrou A., Fesatidou M., Gavalas A., Geronikaki A. A., Savosina P. I., Druzhilovskiy D. S., Poroikov V. V., Shikhaliev K. S., Kartsev V. G. Anti-inflammatory action of new hybrid *N*-acyl-[1,2]dithiolo-[3,4-*c*]quinoline-1-thione. // *SAR and QSAR in Environmental Research*. – 2024. – V. 35. – № 5. – P. 343-366.
12. Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S., Geronikaki A. A., Savosina P. I., Druzhilovskiy D. S., Poroikov V. Computer-aided discovery of pleiotropic effects: Anti-inflammatory action of dithioloquinolinethiones as a case study. *SAR QSAR Environmental Research*. – 2022. – V. 33. – № 4. – P. 273–287.
13. Kartsev V., Shikhaliev Kh.S., Geronikaki A., Medvedeva S.M., Ledenyova I.V., Krysin M.Y., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M. Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 175. – P. 201–2147. <https://doi.10.1016/j.ejmech.2019.04.046>.
14. Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh.S. Synthesis of 4,5-Dihydro-1*H*-[1,2]dithiolo[3,4-*c*]quinoline-1-thione Derivatives and Their Application as Protein Kinase Inhibitors. // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 13. – P. 4033. <https://doi.10.3390/molecules27134033>.
15. Sulimov A., Ilin I., Kutov D., Shikhaliev Kh., Shcherbakov D., Pyankov O., Stolpovskaya N., Medvedeva S., Sulimov V. New Chemicals Suppressing SARS-CoV-2 Replication in Cell Culture. // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 17. – P. 5732. <https://doi.org/10.3390/molecules27175732>.
16. Novichikhina N. P., Shestakov A. S., Medvedeva S. M., Lagutina A. M., Krysin M. Yu., Podoplelova N. A., Pantelev M. A., Ilin I.

- S., Sulimov A. V., Tashchilova A. S., Sulimov V. B., Geronikaki A., Shikhaliev Kh. S. New Hybrid Tetrahydropyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones as New Inhibitors of Factor Xa and Factor XIa: Design, Synthesis, and In Silico and Experimental Evaluation. // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – № 9. – P. 3851. <https://doi.org/10.3390/molecules28093851>
17. Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ilin I., Sulimov V., Podoplelova N., Panteleev M., Shikhaliev Kh., Medvedeva S., Novichikhina N., Potapov A. New Blood Coagulation Factor XIIa Inhibitors: Molecular Modeling, Synthesis, and Experimental Confirmation // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 4. – P. 1234. <https://doi.org/10.3390/molecules27041234>
18. Ferraz H. M. C., Pereira, F. L. C. Synthesis of enamines // *Quimica Nova*. – 2004. – V. 27. – № 1. – P. 89–95. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000100019>
19. Lue P., Greenhill J.V. Enamines in Heterocyclic Synthesis // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – 1997. – V. 67. – P. 207-343. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60072-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60072-0)
20. Zhou J. Li, G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. Copolymer of pyrrole and 1, 4-butanediol diglycidyl as an efficient additive leveler for through-hole copper electroplating // *ACS Omega*. – 2020. – V. 5. – № 10. – P. 4868-4874. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03691>
21. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. Electrodeposition of copper for three-dimensional metamaterial fabrication // *ACS Applied Materials Interfaces*. – 2017. – V. 9. – № 46. – P. 40921-40929. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b04721>
22. Fathi A. A.-S., Sherif M. Sh., Sayed A. S. M. Dimethylformamide Dimethyl Acetal as a Building Block in Heterocyclic Synthesis // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2009. – V. 46. – № 5. – P. 801–827. <https://doi.org/10.1002/jhet.69>
23. Leshheva E. V., Medvedeva S. M., Shihaliyev H. S. Sintez 4,4,6-trimetil-8-R-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]hinolin-1,2-dionov // *Zhurnal organicheskoy i farmacevitcheskoj himii*. – 2014. – T. 12. – № 2. – S. 15-20.
24. Medvedeva S. M., Gurova M. A., SHihaliyev H. S. Sintez 2,2,4,7-tetrametil-1,2-digidrohinolin-8-karbonovoj kisloty i transformaciya pri dejstvii dimetilacetyalya N,N-dimetilformamida. // *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya*. – 2021. – T. 4. – C. 12-17.
25. Al-Ghorbani M., Begum A., Zabiulla S. V. M., Khanum S. Piperazine and Morpholine: Synthetic Preview and Pharmaceutical Applications. // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2015. – V. 8. – № 5. – P. 611-628. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00100.6>