

Электрофильные реакции как способы модификации пирролобензимидазолонов и пирролохиназолинонов

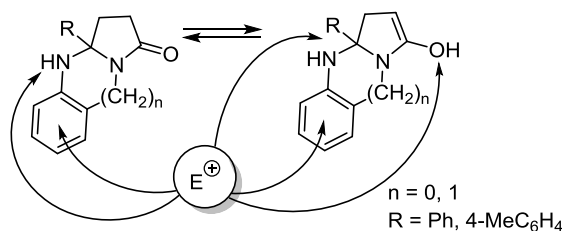
Вячеслав С. Гринёв^{1,2*}, Алевтина Ю. Егорова¹

¹ Саратовский государственный национальный исследовательский университет им. Н. Г. Чернышевского, ул. Астраханская, 83, Саратов 410012, Россия; e-mail: grinev@ibppm.ru

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, пр. Энтузиастов, 13, Саратов 410049, Россия

Поступило 28.04.2020

Принято 21.05.2020



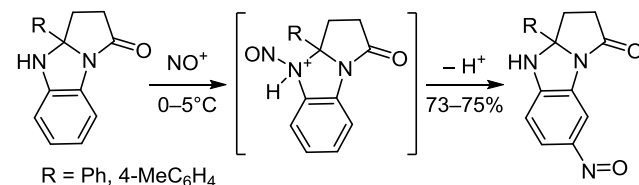
В работе представлен ряд модификаций на основе электрофильных реакций ранее синтезированных и показавших выраженную биологическую активность бензаннелированных пирроло[1,2-*a*]имидазолонов и пирроло[2,1-*b*]хиназолинонов, позволяющих широко изменять физико-химические свойства молекул. Проведены количественные оценки липофильности всех синтезированных соединений, на основе которых сделаны выводы относительно целесообразности введения алкильных и трифторацетильных групп для повышения биодоступности соединений путем увеличения их липофильности до 40%.

Ключевые слова: пирроло[1,2-*a*]бензимидазолы, пирроло[2,1-*b*]хиназолиноны, ацилирование, биодоступность, липофильность, метилирование, трифторацелирование, электрофильные реакции.

Известно, что полигетероциклы, содержащие пирролидоновый цикл, обладают высоким синтетическим потенциалом, а получение их функционализированных производных приводит к формированию обширных библиотек соединений, которые находят применение, в том числе в сельском хозяйстве и медицине.¹ При этом химические свойства конденсированных бициклических систем ряда пергидропирроло[2,1-*b*]оксазолонов, проявляющих выраженную биологическую активность, были изучены в реакциях ацилирования и гидрирования,^{2,3} но публикации на эту тему носят единичный характер. Бензаннелированные производные – как бензопирроло[2,1-*b*]оксазолы, так и их азотсодержащие аналоги бензопирроло[1,2-*a*]имидазолы – обладают противовоспалительным, антиноцицептивным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием⁴ и при этом сохраняют значительный потенциал для химических модификаций, в связи с чем интерес к ним в настоящее время вырос. Ранее нами выявлены особенности реакции нитрозирования 3а-замещенных 2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-онов, предложен вероятный механизм реакции, включающий первоначальную атаку нитрозокаатионом вто-

ричной аминогруппы с последующей перегруппировкой Фишера–Хеппа с образованием 7-нитрозопроизводных (схема 1),⁵ а также структурно охарактеризован один представитель 7-арилазопроизводных.⁶ Другие же синтетические возможности модификации 2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-онов остаются неизученными.

Схема 1



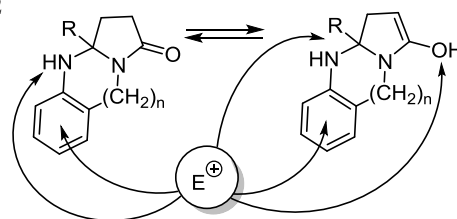
Пирроло[2,1-*b*]хиназолиноны, являющиеся бензаннелированными аналогами пирроло[2,1-*b*]пиримидинов, вследствие наличия дополнительного метиленового звена в диазаалкановом цикле обладают несколько большей конформационной подвижностью, в связи с чем синтез и исследование их свойств также перспективны.

Разработка эффективных методов синтеза различных сочлененных азот-, кислород-, серосодержащих гетероциклических соединений и способов их модификации не теряет своей актуальности. 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.⁷ Различные электрофильные реакции представляют собой мощный инструмент модификации структур с целью управления физико-химическими свойствами синтезируемых гетероциклов. Для биологически активных молекул важно сочетать как гидрофильные, так и гидрофобные свойства, то есть иметь высокие липофильные характеристики.⁸ 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 структуры как карбоциклических, так и гетероциклических соединений позволяет защитить аминогруппы,^{9,10} а также приводит к существенному изменению физико-химических свойств,¹¹ увеличению биологической активности, в том числе за счет увеличения липофильности,^{12,13} при этом оставляя возможности для дальнейшей химической модификации.¹⁴

Особенности строения изучаемых 2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-онов **1**, **2** и 3,3a,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2*H*)-онов **3**, **4**, наличие в структуре вторичных аминогрупп, активированного ароматического цикла, а также их способность к енолизации в полярных растворителях путем таутомерного [1,3]-сдвига протона из α -положения пирролидинового цикла на экзоциклический атом кислорода предполагают удобную дальнейшую модификацию существующих структур с использованием электрофильных агентов (схема 2). Выбор данных субстратов обусловлен проявляемой ими, а также некоторыми их производными ростостимулирующей активностью.^{15,16}

Реакции алкилирования, в частности метилирования, в ряду 2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-

Схема 2



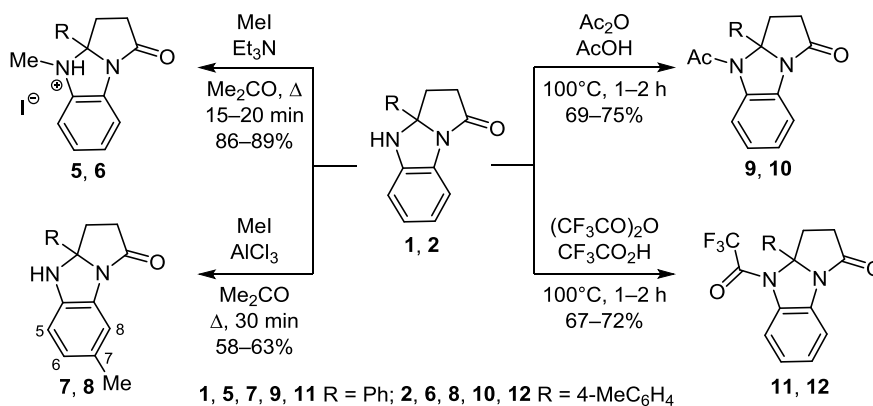
1, **2** $n = 0$; **3**, **4** $n = 1$
 $R = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

1-онов **1**, **2** и 2,3,3a,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов **3**, **4** ранее не изучались. Реакция метилирования, в зависимости от условий и природы растворителя, предположительно, может проходить по фрагменту вторичной аминогруппы субстратов (*N*-метилирование), по енольному гидроксилу образующейся енольной формы (*O*-метилирование), а также по активированному ароматическому фрагменту (*C*-алкилирование) в соответствии со схемой 2.

Нами было осуществлено взаимодействие бензопирролоимидазолонов **1**, **2** с MeI. Реакции проводились в различных условиях: при комнатной температуре и при нагревании в среде протонных (низшие спирты) и апротонных растворителей (1,4-диоксан, (*i*-Pr)₂O, Me₂CO) с катализом и без такового. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в растворе Me₂CO в присутствии каталитических количеств Et₃N – целевые соединения **5**, **6** были выделены с выходами 86–89% (схема 3).

Совокупность физико-химических свойств, а также данных элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР ¹H и ¹³C позволила сделать вывод об образовании иодидов 4-метил-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-ония **5**, **6**. В ИК спектрах полученных соединений **5**, **6** отмечены полосы поглощения, соответствующие колебаниям карбонильной группы при 1703–1705 см⁻¹, в области 3297–3373 см⁻¹ наблюдается полоса поглощения, которая обусловлена колебаниями группы NH, а также наиболее характеристичная полоса, обусловленная колебаниями фрагмента NH⁺CH₃ при 2277 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5**, **6** наблюдаются мультиплетные сигналы протонов метиленовых групп пирролидинового фрагмента при 2.26–2.46 и 2.53–2.86 м. д., сигналы протонов метильных групп при 2.85 и 2.86 м. д., в спектре соединения **6** отмечен

Схема 3



1, **5**, **7**, **9**, **11** $R = \text{Ph}$; **2**, **6**, **8**, **10**, **12** $R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

синглет метильной группы *n*-толильного заместителя в положении 3а при 2.34 м. д., в спектрах обоих соединений отмечены синглеты протона группы NH⁺ при 8.28 и 8.26 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **5**, **6** отмечены характеристичные сигналы атома углерода метильной группы, связанной с четвертичным атомом азота NH⁺CH₃, при 36.2 и 36.3 м. д., а также сигналы атома углерода карбонильной группы при 173.2 и 173.4 м. д. Качественной реакцией образования характерного желтого осадка при взаимодействии с раствором AgNO₃ доказано наличие иодид-анионов в составе соединений **5**, **6**. Таким образом, при проведении реакции с MeI в Me₂CO в присутствии в качестве катализатора Et₃N происходит алкилирование по атому азота вторичной аминогруппы и образование хорошо растворимых в воде солей.

С целью изменения направления реакции и получения продуктов алкилирования по активированному ароматическому фрагменту исследованы реакции субстратов **1**, **2** с MeI в условиях алкилирования по Фриделю–Крафтсу. Реакция проводилась в безводных полярных растворителях (абсолютный EtOH, *i*-PrOH, ДМСО, Me₂CO) в присутствии безводного AlCl₃ (схема 3). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ. В результате реакции удалось выделить продукты **7**, **8**, которые по совокупности данных элементного анализа, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C были охарактеризованы как 3а-фенил- и 3а-(*n*-толил)-7-метил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-оны соответственно. В ИК спектрах полученных соединений **7**, **8** отмечены полосы поглощения, соответствующие колебаниям карбонильной группы при 1670–1682 см⁻¹, в области 3361–3373 см⁻¹ наблюдаются полосы поглощения, обусловленные колебаниями группы NH. В спектрах ЯМР ¹H протоны метильной группы, введенной в аннелированный бензольный цикл гетероциклического фрагмента, проявляются в виде синглетов при 1.56 и 1.58 м. д. Также отмечены триплетные сигналы протонов метиленовых групп пирролидонового фрагмента при 2.76–2.80 и 3.42–3.45 м. д., в спектре соединения **8** отмечен синглет метильной группы *n*-толильного заместителя в положении 3а при 2.41 м. д., в спектрах обоих соединений отмечены несколько уширенные синглеты протонов групп NH при 4.37 и 4.50 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются характеристичные сигналы метильной группы, связанной с бензольным циклом гетероциклической системы, при 21.2 и 21.1 м. д., а также сигналы атома углерода карбонильной группы при 172.7 и 174.1 м. д.

Положение атаки катиона CH₃⁺ было уточнено с помощью двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР. Так, в спектрах двумерного эксперимента COSY наблюдаются сигналы, соответствующие корреляции протонов в положениях C-5 и C-6, доказывающие их непосредственную близость. Синглет протона при атоме C-8, как и ожидалось, никаких корреляций не обнаруживает. Предполагаемая схема реакции включает генерирование хлоридом алюминия электрофильной частицы, которая далее атакует ароматический гетероцикл по положению C-7, где сосредоточена

наибольшая электронная плотность. Основное ориентирующее действие оказывает аминный атом азота, что обеспечивает хемоселективность процесса.

Суммируя все сказанное выше, можно сделать вывод, что, в зависимости от условий проведения метилирования, возможно протекание реакции как по типу алкилирования Фриделя–Крафтса, так и с образованием гидроидидов бензимидазолия. *O*-Алкилирование в изученных условиях не наблюдалось. Таким образом, наличие в структуре пирроло[1,2-*a*]бензимидазолонов нуклеофильных центров, а также π-систем, активированных гетероатомами, позволяет, варьируя условия, посредством электрофильных реакций вводить алкильные заместители регионаправленно.

Реакция ацилирования субстратов **1**, **2** была проведена при нагревании в ледяной AcOH, ацилирующим агентом служил Ac₂O (схема 3). Реакционную смесь нейтрализовали раствором соды, в результате были выделены кристаллы светлой окраски, которые по совокупности данных элементного анализа, спектроскопии ИК и ЯМР ¹H были охарактеризованы как 4-ацетил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-оны **9**, **10**. В ИК спектрах полученных соединений **9**, **10** отсутствуют полосы поглощения групп NH. Отмечены полосы поглощения, соответствующие колебаниям карбонильной группы лактамного фрагмента, при 1687–1688 см⁻¹; в области 1642–1644 см⁻¹ наблюдается полоса поглощения, которая обусловлена колебаниями карбонильной группы ацильного фрагмента, связанного с третичной аминогруппой. В спектрах ЯМР ¹H соединений **9**, **10** характеристичный сигнал – синглет протонов метильной группы ацильного фрагмента при 2.15 и 2.22 м. д., а также исчезновение сигнала протона вторичной аминогруппы по сравнению со спектрами исходных соединений **1**, **2**. Отмечены триплетные сигналы протонов метиленовых групп пирролидонового фрагмента при 2.71 и 2.77 (*J* = 4.0 Гц) и 3.40 и 3.45 м. д. (*J* = 4.0 Гц), в спектре соединения **10** отмечен синглет метильной группы *n*-толильного заместителя в положении 3а при 2.31 м. д., в области 7.06–8.26 находятся сигналы протонов ароматических фрагментов. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **9**, **10** отмечены характеристичные сигналы атомов углерода метильной группы ацильного фрагмента при 24.0 и 24.2 м. д., атома углерода карбонильной группы ацильного фрагмента при 169.7 и 170.1 м. д., а также сигналы четвертичного атома углерода C-3а (83.8 и 85.8 м. д.) и атома углерода карбонильной группы пирролонового фрагмента при 171.2 и 171.7 м. д.

Реакции трифторацетилирования нами проведены в CF₃CO₂H, ацилирующим агентом служил (CF₃CO)₂O (схема 3). В результате реакции выделены кристаллы светлой окраски, которые по совокупности данных элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР ¹H и ¹³C были охарактеризованы как 3а-арил-4-трифторацетил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-1-оны **11**, **12**. В ИК спектрах полученных соединений **11**, **12** отсутствуют полосы поглощения групп NH. Отмечены полосы поглощения, соответствующие колебаниям карбонильной группы лактамного фрагмента

при 1685–1686 cm^{-1} , а в области 1716–1718 cm^{-1} наблюдается резонансное поглощение, связанное с валентными колебаниями карбонильной группы трифторацетильного фрагмента соединений **11**, **12**. В спектрах ЯМР ^1H отмечено исчезновение сигнала протона вторичной аминогруппы по сравнению со спектрами исходных соединений. Кроме того, в спектрах имеются мультиплетные сигналы протонов метиленовых звеньев пирролидинового фрагмента при 1.98–2.13 и 3.74–3.83 м. д., в области 7.08–7.65 находятся сигналы протонов ароматических циклов. В спектре соединения **12** отмечен синглет метильной группы *n*-толильного заместителя в положении 3а при 2.27 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **11**, **12** проявляются сигналы в виде квадруплетов при 116.5–116.6 м. д. с КССВ $J_{\text{CF}} = 290.0$ Гц. При 155.0–162.1 м. д. с КССВ $J_{\text{CF}} = 37.0$ Гц отмечены квадруплеты карбонильных атомов углерода трифторацетильных заместителей. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **11**, **12** имеются слабоинтенсивные сигналы четвертичных атомов углерода С-3а в диапазоне 91.8–92.1 м. д. Атомы углерода карбонильной группы пирролонового фрагмента резонируют при 173.6 м. д. В спектре соединения **12** отмечен сигнал атома углерода метильной группы *n*-толильного заместителя в положении 3а при 20.5 м. д.

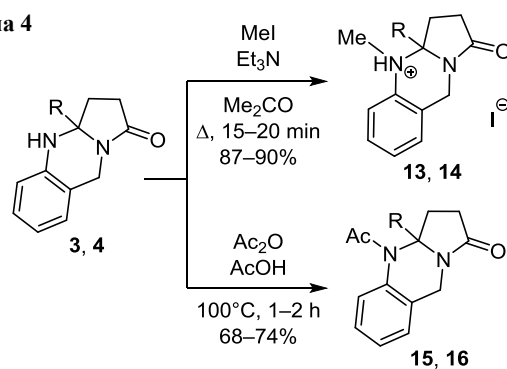
Спектральные характеристики соединений **9–12** свидетельствуют о том, что, вне зависимости от выбранных условий проведения синтеза, ацетилирование, как и трифторацетилирование, проходит по вторичной аминогруппе исходных бензопирролоимидазолонов подобно ароматическим аминам,^{9,10} не затрагивая ароматические циклы и другие центры нуклеофильности молекулы.

Аналогичные реакции были проведены и для 3,3а,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2*H*)-онов **3**, **4**, которые также способны подвергаться электрофильной атаке метилирующих агентов. Наличие дополнительного метиленового звена в гетероциклической системе соединений **3**, **4** несколько меняет распределение электронной плотности в активированном ароматическом цикле за счет изменения окружения последнего. При электрофильных реакциях в этих системах можно ожидать различного направления атаки электрофилов: потенциальными нуклеофильными центрами в молекулах **3**, **4** являются вторичная аминогруппа, ароматический цикл гетероциклической системы и метиленовые звенья, активированные влиянием электроноакцептирных фрагментов, находящихся в непосредственной близости от них.

Взаимодействие соединений **3**, **4** с MeI проводили при комнатной температуре и при нагревании в среде протонных (низшие спирты) и апротонных растворителей (1,4-диоксан, (*i*-Pr)₂O, Me₂CO) с основным катализом. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в растворе Me₂CO в присутствии Et₃N – целевые соединения в виде бесцветных кристаллов были выделены с выходами до 90% (схема 4). Контроль за ходом реакций осуществлялся методом ТСХ.

Совокупность физико-химических характеристик и данных спектроскопии ИК и ЯМР ^1H позволила

Схема 4



3, **13**, **15** R = Ph; **4**, **14**, **16** R = 4-MeC₆H₄

сделать вывод об образовании иодидов 4-метил-3,3а,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2*H*)-ония **13**, **14**, хорошо растворимых в воде. В ИК спектрах полученных соединений **13**, **14** отмечены полосы поглощения, соответствующие колебаниям карбонильной группы, при 1703–1705 cm^{-1} , широкая полоса поглощения колебаний фрагмента NH⁺CH₃ при 2277 cm^{-1} , в области 3297–3300 cm^{-1} наблюдается полоса поглощения, которая обусловлена колебаниями группы NH. В спектрах ЯМР ^1H отмечены мультиплетные сигналы протонов метиленовых групп пирролидинового фрагмента при 2.55–2.63 и 3.13–3.23 м. д., в спектре соединения **14** отмечен синглет метильной группы *n*-толильного заместителя в положении 3а при 2.31 м. д., в спектрах обоих соединений отмечены сигналы протонов группы 9-CH₂ в виде двух дублетов, каждый с КССВ 16.8 Гц. Наблюдаются также синглеты протона группы NH⁺ при 8.17 и 8.19 м. д.

Таким образом, в зависимости от используемого катализа, реакция может проходить по различным реакционным центрам исходных субстратов. Несогласованная ориентация вторичной и третичной аминогрупп, находящихся в *орто*-положении в соединениях **1**, **2**, в молекулах **3**, **4** менее выражена, так как третичная аминогруппа (в соединениях **1**, **2**) обладает более сильным суммарным электронным эффектом, чем метиленовый фрагмент в соединениях **3**, **4**. Данный факт позволяет ожидать несколько более легкого электрофильного замещения в ароматическом фрагменте молекул **3**, **4** по сравнению с их аналогами – соединениями **1**, **2**.

Введение ацетильной группы в структуры соединений **3**, **4** было осуществлено взаимодействием с Ac₂O в среде AcOH. Условия реакции были аналогичны описанным выше для субстратов **1**, **2** (схема 4). Полученные кристаллы имеют светло-бежевую окраску.

Совокупность данных элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C позволила сделать вывод об образовании 3а-замещенных 4-ацетил-3,3а,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2*H*)-онов **15**, **16**. В ИК спектрах соединений **15**, **16** отсутствуют полосы поглощения групп NH. Отмечены полосы поглощения, соответствующие колебаниям карбонильной группы лактамного фрагмента, при 1688–1690 cm^{-1} ; в области 1643–1648 cm^{-1} наблюдается полоса поглощения, которая обусловлена колебаниями карбонильной группы

ацильного фрагмента, связанного с третичной аминогруппой; полоса при 993–997 см⁻¹ относится к валентным колебаниям ацильного фрагмента CH₃CO. В спектрах ЯМР ¹H соединений **15**, **16** отмечены триплетные сигналы протонов метиленовых групп пирролидинового фрагмента при 2.64–2.65 и 3.02–3.03 м. д., в спектре соединения **16** отмечен синглет метильной группы *n*-толильного заместителя в положении 3а при 2.31 м. д. В спектрах соединений **15** и **16** отмечен синглет метильной группы ацильного фрагмента при 2.24 и 2.25 м. д., а также характерные для замещенных тетрагидрохиназолинонов сигналы протонов метиленового звена в положении С-9 при 4.41 и 5.38–5.40 м. д. с КССВ 16.2 Гц. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **15**, **16** отмечены характеристичные сигналы четвертичного атома углерода С-3а при 82.6 и 82.7 м. д., атома углерода карбонильной группы при 172.8 и 174.8 м. д., а также карбонильной группы ацильного фрагмента при 171.0 и 172.1 м. д.

Для оценки эффективности проведенных модификаций с точки зрения увеличения биодоступности всех синтезированных соединений нами были рассчитаны индексы липофильности log *P*, которые определяются как десятичный логарифм коэффициента распределения 1-октанол/вода. Данная характеристика для органических соединений достаточно хорошо может быть спрогнозирована, исходя из их структуры. Для оценки липофильности (индекс MI-log *P*) мы воспользовались онлайн-ресурсом Molinspiration Cheminformatics 2019.¹⁷ Помимо этого, мы рассчитывали индекс липофильности по эмпирическому уравнению:

$$\log P = 1.015 \times \text{MI-log } P - 0.234,$$

полученному на основе библиотеки первичных, вторичных и третичных алканолов в качестве модельных соединений,⁸ которое позволяет несколько уточнить расчетные индексы и приблизить их значения к экспериментальным. Увеличение индекса липофильности исходных соединений **2–4** и модифицированных соединений **5–16** вычислено в процентном отношении к немодифицированной "родительской" структуре соединения **1**. Результаты расчета индексов липофильности представлены в табл. 1.

Гетероциклические системы **2** и **4**, содержащие *n*-толильный боковой заместитель в положении 3а, согласно расчетам могут обладать на приблизительно 17–19% большей липофильностью, по сравнению с фенилзамещенными аналогами. Переход от бензаннелированных пирролоимидазолонов **1**, **2** к соответствующим пирролохиназолинонам **3**, **4** может позволить 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 к ароматическому циклу. Среди предложенных нами модификаций на основе электрофильных реакций введение алкильного заместителя в ароматический цикл, а также трифторацетильного фрагмента по вторичной

Таблица 1. Индексы липофильности соединений **1–16**

Соединение	MI-log <i>P</i> (прирост, %)	log <i>P</i> (прирост, %)
1	2.61 (+0.00)	2.41 (+0.00)
2	3.06 (+17.24)	2.87 (+18.91)
3	2.77 (+6.13)	2.57 (+6.72)
4	3.22 (+23.37)	3.03 (+25.64)
5	-0.3 (-111.49)	-0.54 (-122.31)
6	0.14 (-94.64)	-0.09 (-103.82)
7	3.04 (+16.48)	2.85 (+18.07)
8	3.48 (+33.33)	3.29 (+36.57)
9	2.22 (-14.94)	2.02 (-16.39)
10	2.67 (+2.3)	2.47 (+2.52)
11	3.1 (+18.77)	2.91 (+20.59)
12	3.55 (+36.02)	3.37 (+39.51)
13	-0.14 (-105.36)	-0.38 (-115.58)
14	0.31 (-88.12)	0.08 (-96.67)
15	2.38 (-8.81)	2.18 (-9.67)
16	2.83 (+8.43)	2.64 (+9.25)

аминогруппе, исходя из расчетных данных, могут позволить значительно увеличить липофильность гетероцикла (до 40%). Солеобразование при метилировании в присутствии Et₃N в качестве катализатора ожидаемо приводит к резкому падению липофильности. В то же время данная модификация может быть полезной при разработке ростостимулирующих препаратов для повышения урожайности сельскохозяйственно важных культур, что было нами ранее экспериментально показано.¹⁸

Таким образом, можно сделать вывод относительно целесообразности и перспективности использования электрофильных реакций для введения алкильных и трифторацетильных групп в сочлененные полигетероциклические системы, в частности содержащие в своем составе пирролидиноновый и активированный ароматические циклы, с целью повышения биодоступности соединений посредством изменения их липофильности.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Varian 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃ или D₂O, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Elementar vario Micro cube. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP10 (Cole-Parmer). Однородность соединений подтверждена методом ТСХ на пластинах Alugram Sil G UV254 Macherey-Nagel, элюент EtOAc-гексан-CHCl₃, 2:2:1, проявление в УФ свете (длина волны 254 нм).

Синтез исходных 2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-пирроло-[1,2-*a*]бензимидазол-1-онов **1**, **2** и 2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов **3**, **4** осуществлен по литературной методике.¹⁸

Синтез соединений 5, 6, 13, 14 (общая методика). В плоскодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 1.2 г (4.8 ммоль)

бензопирролоимидазолон 1–4, растворенного в 25 мл Me_2CO , 0.3 мл (4.8 ммоль) MeI , добавляют 3–5 капель Et_3N при постоянном перемешивании. Реакционную смесь кипятят в течение 15–20 мин, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из EtOH .

Иодид 4-метил-3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-ония (5). Выход 1.62 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 283–284 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1703 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 2277 (NH^+CH_3), 3297 (NH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 2.26–2.42 (2H, м, CH_2); 2.53–2.67 (2H, м, CH_2); 2.85 (3H, с, NH^+CH_3); 6.50–7.42 (9H, м, H Ar); 8.28 (1H, с, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 30.9, 31.7 (CH_2CH_2); 36.2 (NH^+CH_3); 116.0, 119.8, 123.7, 125.1, 125.8, 128.3, 130.2, 130.3, 131.2, 136.0 (C Ar); 173.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 51.82; H 4.82; N 7.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 52.06; H 4.37; N 7.14.

Иодид 4-метил-3а-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-ония (6). Выход 1.73 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 286–288 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1705 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 2277 (NH^+CH_3), 3373 (NH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, CH_3 Ar); 2.38–2.46 (2H, м, CH_2); 2.60–2.86 (2H, м, CH_2); 2.86 (3H, с, NH^+CH_3); 7.18–7.80 (8H, м, H Ar); 8.26 (1H, с, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 21.1 (CH_3 Ar); 31.2, 32.5 (CH_2CH_2); 36.3 (NH^+CH_3); 115.8, 119.9, 123.8, 124.6, 126.8, 130.0, 132.3, 135.9, 137.4 (C Ar); 173.4 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 52.91; H 4.52; N 7.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 53.22; H 4.71; N 6.90.

7-Метил-3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (7). В плоскодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 1.2 г (4.8 ммоль) бензопирролоимидазолон 1, растворенного в 25 мл Me_2CO , 0.3 мл (4.8 ммоль) MeI , добавляют 5 г (37 ммоль) безводного AlCl_3 при постоянном перемешивании. Реакционную смесь нагревают в течение 30 мин, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из EtOH . Выход 0.79 г (63%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 160–163 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 3373 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.56 (3H, с, 7- CH_3); 2.76 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 3.42 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 4.37 (1H, с, NH); 6.36–7.61 (8H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.2 (7- CH_3); 31.0, 32.8 (CH_2CH_2); 114.1, 124.0, 125.8, 126.0, 127.3, 128.5, 128.7, 130.0, 134.6, 142.3 (C Ar); 172.7 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 77.58; H 5.85; N 10.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.25; H 6.10; N 10.60.

7-Метил-3а-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (8) получают аналогично из бензопирролоимидазолон 2. Выход 0.77 г (58%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 173–175 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 3361 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (3H, с, 7- CH_3); 2.41 (3H, с, CH_3 Ar); 2.80 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 3.45 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 4.50 (1H, с, NH); 6.86–7.90 (7H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.1 (7- CH_3); 21.4 (CH_3 Ar); 32.8, 34.1 (CH_2CH_2); 120.6, 124.0, 125.4, 127.3, 128.7, 131.6, 134.7, 136.4, 140.7 (C Ar); 174.1

($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 77.86; H 6.23; N 10.38. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.67; H 6.52; N 10.06.

Синтез соединений 9, 10, 15, 16 (общая методика). В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 2 ммоль бензопирролоимидазолон 1, 2 или пирролохиназолинон 3, 4, приливают 10 мл Ac_2O и 5 мл AcOH . Реакционную смесь нагревают без кипячения, при температуре приблизительно 100 °С в течение 1–2 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором соды, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из EtOH .

4-Ацетил-3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (9). Выход 0.44 г (75%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1688 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 1642 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ амид). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH_3CO); 2.71 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 3.40 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 7.06–8.26 (9H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.0 (CH_3CO); 30.6 (CH_2); 34.0 (CH_2); 85.8 (C-3a); 124.8, 125.6, 125.7, 126.6, 128.0, 128.7, 129.2, 131.6, 133.5, 136.3 (C Ar); 169.7 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 171.7 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 73.49; H 5.29; N 9.79. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.95; H 5.52; N 9.58.

4-Ацетил-3а-(4-метилфенил)-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (10). Выход 0.42 г (69%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 200–202 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1687 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 1644 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ амид). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.22 (3H, с, CH_3CO); 2.31 (3H, с, CH_3 Ar); 2.77 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 3.45 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 7.11–8.15 (8H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.7 (CH_3 Ar); 24.2 (CH_3CO); 30.8 (CH_2); 34.1 (CH_2); 83.8 (C-3a); 124.6, 125.5, 125.8, 126.9, 128.2, 129.4 (C Ar); 170.1 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 171.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 74.27; H 5.68; N 9.31. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.49; H 5.92; N 9.14.

4-Трифторацетил-3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (11). В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0.5 г (2 ммоль) бензопирролоимидазолон 1, приливают 10 мл $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и 5 мл $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Реакционную смесь нагревают при температуре приблизительно 100 °С в течение 1–2 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором соды, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из EtOH . Выход 0.50 г (72%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 138–142 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716 ($\text{CF}_3\text{C}=\text{O}$ амид), 1685 ($\text{C}=\text{O}$ амид). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.98–2.12 (2H, м, CH_2); 3.75–3.83 (2H, м, CH_2); 7.18–7.63 (9H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 29.2 (CH_2); 35.8 (CH_2); 92.1 (C-3a); 116.6 (к, $J_{\text{CF}} = 290.0$, CF_3); 125.8, 126.9, 127.8, 128.0, 128.2, 128.7, 129.2, 130.1, 130.3, 132.3 (C Ar); 155.0 (к, $J_{\text{CF}} = 37.0$, CF_3CO); 173.6 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 62.23; H 3.73; N 8.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.43; H 3.78; N 8.09.

3а-(4-Метилфенил)-4-трифторацетил-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а]бензимидазол-1-он (12) получают аналогично из бензопирролоимидазолон 2. Выход

0.48 г (67%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 188–192 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1718 ($\text{CF}_3\text{C}=\text{O}$ амид), 1686 ($\text{C}=\text{O}$ амид). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.96–2.13 (2H, м, CH_2); 2.27 (3H, с, CH_3); 3.74–3.80 (2H, м, CH_2); 7.08–7.65 (8H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 20.5 (CH_3); 28.8 (CH_2); 35.7 (CH_2); 91.8 (C-3a); 116.5 (к, $J_{\text{CF}} = 290.0$, CF_3); 125.7, 126.8, 127.9, 128.0, 128.5, 129.2, 130.3, 135.8 (C Ar); 162.1 (к, $J_{\text{CF}} = 37.0$, $\text{CF}_3\text{C}=\text{O}$); 173.6 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 63.56; Н 4.53; N 7.56. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.33; Н 4.20; N 7.77.

Иодид 4-метил-3a-фенил-3,3a,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2H)-ония (13). Выход 1.69 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 284–286 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1703 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 2277 (NH^+CH_3), 3297 (NH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 2.55–2.63 (2H, м, CH_2); 3.16–3.23 (2H, м, CH_2); 3.32 (3H, с, NH^+CH_3); 4.41 (1H, д, $J = 16.8$) и 5.40 (1H, д, $J = 16.8$, 9- CH_2); 7.22–7.70 (9H, м, H Ar); 8.17 (1H, с, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 28.3; 31.1 (CH_2CH_2); 37.8 (NH^+CH_3); 46.9 (9- CH_2); 118.1, 124.3, 124.5, 128.4, 128.7, 129.1, 129.2, 130.2, 149.5 (C Ar); 173.4 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 53.47; Н 4.62; N 7.18. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53.22; Н 4.71; N 6.90.

Иодид 4-метил-3a-(4-метилфенил)-3,3a,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2H)-ония (14). Выход 1.81 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 289–291 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 2277 (NH^+CH_3), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH_3 Ar); 2.55–2.62 (2H, м, CH_2); 3.13–3.23 (2H, м, CH_2); 3.38 (3H, с, NH^+CH_3); 4.41 (1H, д, $J = 16.8$) и 5.40 (1H, д, $J = 16.8$, 9- CH_2); 7.20–7.68 (8H, м, H Ar); 8.19 (1H, с, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 21.1 (CH_3 Ar); 28.7; 31.8 (CH_2CH_2); 37.6 (NH^+CH_3); 47.2 (9- CH_2); 120.3, 124.2, 124.3, 128.5, 128.6, 129.1, 129.2, 130.3, 136.3, 150.8 (C Ar); 174.1 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 54.17; Н 5.13; N 6.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 54.30; Н 5.04; N 6.67.

4-Ацетил-3a-фенил-3,3a,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2H)-он (15). Выход 1.09 г (74%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 192–194 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 997 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1643 ($\text{C}=\text{O}$ Ac), 1688 ($\text{C}=\text{O}$ амид). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с, CH_3CO); 2.64 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 3.02 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 4.41 (1H, д, $J = 16.2$) и 5.38 (1H, д, $J = 16.2$, 9- CH_2); 6.88–7.41 (9H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.4 (CH_3CO); 28.8, 33.4 (CH_2CH_2); 39.1 (9- CH_2); 82.6 (C-3a); 122.8, 124.7, 127.3, 128.2, 129.3, 129.7, 130.6, 134.5, 134.8, 142.5 (C Ar); 171.0 (CH_3CO); 172.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 74.82; Н 5.82; N 9.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.49; Н 5.92; N 9.14.

4-Ацетил-3a-(4-метилфенил)-3,3a,4,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(2H)-он (16). Выход 1.04 г (68%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 189–190 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 993 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1648 ($\text{C}=\text{O}$ Ac), 1690 ($\text{C}=\text{O}$ амид). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH_3CO); 2.31 (3H, с, CH_3 Ar); 2.65 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 3.03 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 4.41 (1H, д, $J = 16.2$) и 5.40 (1H, д, $J = 16.2$, 9- CH_2); 7.10–7.72 (9H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.1 (CH_3 Ar); 26.4 (CH_3CO); 30.0, 34.1 (CH_2CH_2); 39.2 (9- CH_2); 82.7 (C-3a); 119.4, 124.5, 127.5, 128.3, 129.2, 129.5, 130.6, 134.4, 135.6 (C Ar); 172.1 (CH_3CO); 174.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 75.29; Н 6.35; N 9.06. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.98; Н 6.29; N 8.74.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-73-00218).

Список литературы

1. Wu, S.; Zhu, G.; Wei, S.; Chen, H.; Qu, J.; Wang, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 807.
2. Rahman, M.; Bagdi, A. K.; Mishra, S.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2951.
3. Седавкина, В. А.; Лизак, И. В.; Куликова, Л. К. *Хим.-фарм. журн.* **1978**, *10*, 34.
4. Katritzky, A. R.; Qiu, G.; He, H.-Y.; Yang, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3683.
5. Grinev, V. S.; Egorova, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 517. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 624.]
6. Grinev, V. S.; Babkina, N. V.; Yegorova, A. Yu. *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.* **2017**, *E73*, 1590.
7. Arnott, J. A.; Kumar, R.; Planey, S. L. *J. Appl. Biopharm. Pharmacokinet.* **2013**, *1*, 31.
8. Michalik, M.; Lukeš, V. *Acta Chim. Slovaca* **2016**, *9*, 89.
9. Lopez, S. E.; Perez, Y.; Retrepo, J.; Salazar, J.; Charris, J. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 566.
10. Kim, J.-G.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 683.
11. Mphahlele, M. J.; Maluleka, M. M. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *189*, 88.
12. Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 527.
13. Shmatova, O. I.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Roschenthaler, G.-V.; Nanenajdenko, V. G. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 92.
14. Usachev, V. I. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *185*, 118.
15. Гринёв, В. С.; Любунь, Е. В.; Егорова, А. Ю. *Агрохимия* **2011**, *7*, 42.
16. Гринёв, В. С.; Бурухина, О. В.; Госенова, О. Л.; Апанасова, Н. В.; Егорова, А. Ю. *Агрохимия* **2013**, *3*, 46.
17. <http://www.molinspiration.com>
18. Grinev, V. S.; Amal'chieva, O. A.; Egorova, A. Yu.; Lyubun', E. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1378. [*Журн. орган. химии* **2010**, *46*, 1376.]