

## Синтез октагидропирроло[3,4-с]пирролов, полученных в результате термических превращений *N*-фталимидазиридинов на основе 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов

Вера В. Сиднева<sup>1\*</sup>, Марина В. Тарасенко<sup>2</sup>, Алена С. Панькова<sup>3</sup>, Евгений Р. Кофанов<sup>1</sup>

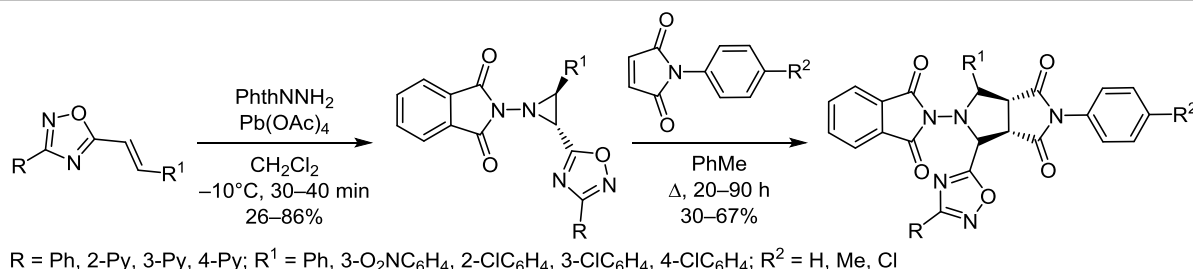
<sup>1</sup> Ярославский государственный технический университет,  
Московский пр., 88, Ярославль 150023, Россия; e-mail: sidneva-vera@mail.ru

<sup>2</sup> Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова,  
Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского,  
ул. Республиканская, 108, Ярославль 150000, Россия

<sup>3</sup> Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,  
Университетский пр., 26, Санкт-Петербург 198504, Россия

Поступило 31.05.2023

Принято после доработки 31.08.2023



Синтезированы *N*-фталимидазиридины на основе 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих алкенильный и пиридиновый фрагменты. *N*-Фталимидазиридины подвергались нагреванию в присутствии *N*-арилмалеимида с получением соответствующих *N*-фталимидопирролидинов. Синтезированные *N*-фталимидазиридины и *N*-фталимидопирролидины содержат несколько фармакофорных групп (азиридиновый, оксадиазольный, пиридиновый и фталимидный фрагменты), что делает их потенциальными активными компонентами фармацевтических препаратов.

**Ключевые слова:** 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолы, 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы, *N*-фталимидазиридины, *N*-фталимидопирролидины, октагидропирроло[3,4-с]пирролы, окислительное аминазиридинование.

Соединения, содержащие 1,2,4-оксадиазольный фрагмент, применяются для лечения мигрени,<sup>1</sup> муковисцидоза,<sup>2</sup> мышечной дистрофии Дюшена,<sup>3</sup> болезней Альцгеймера<sup>3,4</sup> и Паркинсона,<sup>1,4,5</sup> обладают противовоспалительной,<sup>6</sup> противоопухолевой,<sup>6</sup> анальгетической,<sup>6a</sup> антимикробной<sup>3</sup> и гипотензивной<sup>7</sup> активностью. Пиридиновый фрагмент содержится в молекулах действующих веществ противотуберкулезного средства изониазида<sup>8</sup> и его производного фтивазида, никотиновой кислоты (ниацина) и никотинамида,<sup>9</sup> которые применяются для предотвращения развития пеллагры,<sup>9a,b</sup> лечения нарушений сердечного кровообращения,<sup>9c,d</sup> гипертонии, поражений печени, а также в молекуле фузариновой кислоты<sup>10</sup> – антибиотика, который ингибирует дофамингидроксилазу и за счет этого останавливает биосинтез гормона норэпинефрина. Омепразол, производное 4-гидроксипиридина, применяют для

лечения гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.<sup>11</sup> Соединения на основе хлоропирамина, применяющегося как антигистаминное и седативное средство, исследованы на предмет наличия противоопухолевой активности.<sup>12</sup>

*N*-Замещенные азиридины проявляют цитотоксические свойства, тормозя рост раковых клеток благодаря алкилированию молекул ДНК. Производные азиридина применяются в качестве антибиотиков, противоопухолевых<sup>13,14</sup> и противотуберкулезных средств, а также в терапии ВИЧ-инфекции.<sup>13</sup> Кроме того, азиридины являются важными промежуточными соединениями для органического синтеза, так как на их основе можно получить большое число гетероциклических соединений, недоступных другими способами. *N*-Фталимидазиридины могут быть использованы для получения *N*-аминоазиридинов с помощью реакции гидразинолиза.<sup>15</sup>

Они также являются предшественниками биологически активных веществ, противоопухолевых, антибактериальных препаратов, которые используются для лечения заболеваний органов дыхательной системы.<sup>15b</sup>

Известно несколько способов формирования азиридинового цикла, большинство из которых основано на реакциях циклизации или присоединения. Азиридины могут быть получены из β-галогенаминов (метод Габриэля<sup>16</sup>) или β-аминосульфатов (метод Венкера<sup>17</sup>) под действием щелочи, при действии на эпоксидазидом натрия и трифенилфосфином (реакция Блума<sup>18</sup>), при взаимодействии илидов серы с имидами (реакция Кори–Чайковского<sup>19</sup>).

Одним из наиболее удобных способов синтеза азиридинов является стереоспецифичная реакция окислительного аминоазиридинирования соединений, содержащих двойную углерод-углеродную связь. В качестве *N*-аминосоединения применяются *N*-аминофталимид, многочисленные производные 3-аминохиназолин-4(3*H*)-она, а также 3-амино-3*H*-бензоксазол-2-он. Наиболее часто используемым окислителем является тетраацетат свинца.<sup>20</sup>

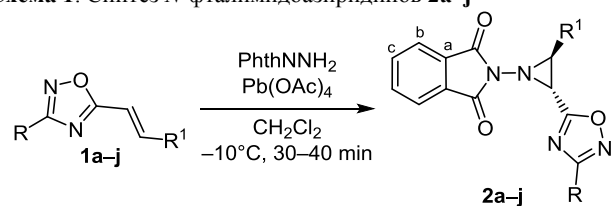
Цель настоящей работы – получение новых октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов на основе *N*-фталимидоазиридинов, содержащих пиридиновый и 1,2,4-оксадиазольный фрагменты. В молекулах *N*-фталимидоазиридинов содержится несколько фармакофорных групп (азиридинового, оксадиазольного, пиридинового и фталимидного фрагменты), поэтому можно ожидать как проявления биологической активности, характерной для соединений с этими фармакофорными группами, так и возникновения новых полезных свойств.

Нами получены новые производные *N*-фталимидоазиридина **2a–j**, содержащие пиридиновый и 1,2,4-оксадиазольные фрагменты, из соответствующих 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов **1a–j**, содержащих алкенильный фрагмент, по реакции окислительного аминоазиридинирования<sup>20</sup> (схема 1). Синтез 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов **1a–j** осуществляли в соответствии с разработанным нами одореакторным способом<sup>21</sup> при комнатной температуре в растворе *N,N*-диметилацетамида, используя ароматические амидоксими и алкенилароматические карбоновые кислоты – коричную кислоту и ее замещенные аналоги.

Идентификацию полученных соединений проводили методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. *Транс*-конфигурация исходного 5-алкенил-1,2,4-оксадиазола сохраняется, о чем свидетельствует значение константы спин-спинового взаимодействия азиридиновых протонов  $J = 5.2$  Гц.<sup>22</sup>

Особенностью *N*-фталимидоазиридинов является высокий барьер инверсии атома азота азиридинового цикла.<sup>20</sup> Это свойство азиридинового цикла, вследствие медленной в шкале времени ЯМР инверсии эндоциклического атома азота, позволяет зафиксировать присутствие двух инвертомеров в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H. Полученные нами *N*-фталимидоазиридины **2a–j** существуют в виде двух инвертомеров в соотношении 1:0.10–1:0.20.

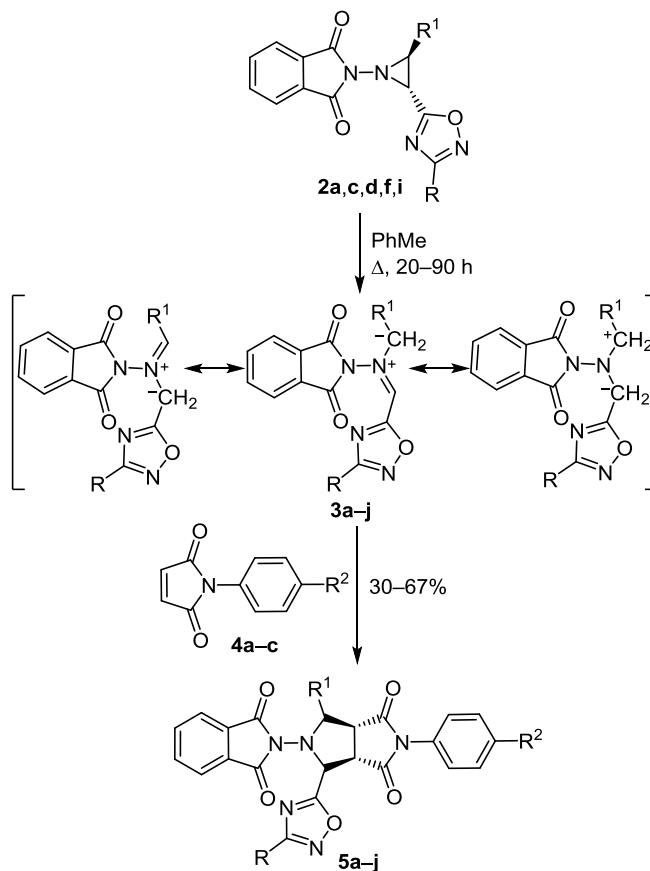
### Схема 1. Синтез *N*-фталимидоазиридинов **2a–j**



**2 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = Ph (86%); **b** R = 2-Py, R<sup>1</sup> = Ph (63%);  
**c** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = Ph (56%); **d** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (57%)  
**e** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (26%); **f** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (40%);  
**g** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (48%); **h** R = 4-Py, R<sup>1</sup> = Ph (62%);  
**i** R = 4-Py, R<sup>1</sup> = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (52%); **j** R = 4-Py, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (55%)

*N*-Фталимидоазиридины **2a,c,d,f,i** далее вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, используя в качестве диполярофилов производные *N*-фенилмалеимида **4a–c** (схема 2).<sup>22</sup> Реакцию проводили в закрытом сосуде в PhMe при 140°C до полного превращения исходного *N*-фталимидоазиридина **2a,c,d,f,i**. Контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ, элюируя смесь гептан–EtOAc в соотношении 1:1. В ходе работы впервые осуществлен синтез *N*-фталимидоазиридинов **2a–j**, содержащих одновременно 1,2,4-оксадиазольный и пиридиновый фрагменты, и доказана возможность введения этих соединений в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с получением новых октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов **5a–j** (табл. 1).

### Схема 2. Синтез октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов **5a–j**



**Таблица 1.** Время проведения реакции и выходы октагидропирроло[3,4-с]пирролов **5a–j**

Соединение	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Время реакции, ч	Выход, %
<b>5a</b>	Ph	Ph	H	20	48
<b>5b</b>	3-Py	Ph	H	40	58
<b>5c</b>	3-Py	Ph	Me	84	61
<b>5d</b>	3-Py	Ph	Cl	30	67
<b>5e</b>	3-Py	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	90	57
<b>5f</b>	3-Py	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	72	43
<b>5g</b>	3-Py	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	80	30
<b>5h</b>	3-Py	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	47	40
<b>5i</b>	4-Py	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	70	50
<b>5j</b>	4-Py	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	38	53

Продолжительное время реакции связано, по всей видимости, с низкой скоростью образования промежуточного диполя (азометинилида) **3a–j**. При конротаторном раскрытии азиридинового цикла соединений **2a,c,d,f,i** образуется азометинирид, неустойчивый вследствие стерических затруднений, вызванных сближением объемных заместителей. Электроноакцепторное влияние 1,2,4-оксадиазольного фрагмента и связанного с ним пиридинового цикла также может дестабилизировать диполь. Быстрее всего реакция протекает при взаимодействии азиридина **2a** с *N*-фенилмалеимидом (время реакции 20 ч). В случае азиридинов, полученных на основе 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов, содержащих пиридиновый фрагмент в положении С-3, наблюдается значительное увеличение времени реакции. Относительно быстро протекает реакция азиридинов **2c,f,i** с *N*-(4-хлорфенил)малеимидом **4c** с получением соответствующих октагидропирроло[3,4-с]пирролов **5d,h,j**, время реакции – 30, 47 и 38 ч соответственно.

*N*-Фталимидопирролидин **5b** получен из *N*-фталимидоазиридина **2c**. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **5b** отсутствуют сигналы, характерные для протонов азиридинового цикла, и присутствуют сигналы 3.75, 4.57, 5.42 и 5.57 м. д., характерные для аддукта **5b**, а также соответствующие брутто-формуле сигналы ароматических протонов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **5a,c–j**, также наблюдаются характерные сигналы в алифатической области.

Таким образом, осуществлен синтез новых производных октагидропирроло[3,4-с]пиррола, содержащих 1,2,4-оксадиазольный и пиридиновый фрагменты, по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к малеицидам. Соответствующие азометинилиды могут быть термически генерированы из азиридинов, полученных на основе 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов. Данная последовательность превращений стереоспецифична на обеих стадиях и позволяет контролировать конфигурацию конечного продукта. Октагидропирроло[3,4-с]пирролы содержат несколько фармакофорных групп (азиридиновый, оксадиазольный, пиридиновый и фталимидный фрагменты) и потенциально биологически активны.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (400 и 100 МГц соответственно) растворов соединений в CDCl<sub>3</sub> и ДМСО-*d*<sub>6</sub> записаны на приборе Bruker 400 Avance, в качестве стандарта использованы остаточные сигналы протонов и сигналы атомов углерода растворителя (CDCl<sub>3</sub>: 7.26 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 77.2 м. д. для ядер <sup>13</sup>C, ДМСО-*d*<sub>6</sub>: 2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF, ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9300 Series капиллярным методом. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – смесь гептан–этилацетат, 1:1, проявление в УФ свете.

*N*-Аминофталиимид<sup>23</sup> и тетраацетат свинца<sup>24</sup> получены по известным методикам.

**Получение *N*-фталимидоазиридинов 2a–j** (общая методика). К раствору 1.8 ммоль 5-алкенил-1,2,4-оксадиазола **1a–j** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют 1.24 г (9.0 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, суспензию охлаждают до –10°C. При перемешивании небольшими примерно равными порциями поочередно добавляют 0.44 г (2.7 ммоль) *N*-аминофталимида и 1.20 г (2.7 ммоль) тетраацетата свинца. Смесь перемешивают в течение 30–40 мин при температуре –10°C, контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ. По завершении реакции неорганический осадок отфильтровывают, растворитель упаривают. Очистку *N*-фталимидоазиридинов **2a–j** осуществляют осаждением продуктов гептаном из раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и последующей фильтрацией.

**2-[2-Фенил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-азиридин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2a)**. Выход 420 мг (86%), белый порошок, т. пл. 108–109°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.13. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.75 (1H, д, *J* = 5.3, CH); 4.89 (1H, д, *J* = 5.3, CH); 7.38–7.52 (6H, м, H Ar); 7.56–7.64 (4H, м, H Ar); 7.70–7.84 (4H, м, H PhthN). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 41.4 (C); 51.7 (C); 123.1 (2C C-b); 125.4 (C Ar); 126.6 (2C Ar); 127.6 (2C Ar); 128.5 (2C Ar); 128.8 (C Ar); 129.1 (2C Ar); 129.3 (2C C-a); 131.7 (C Ar); 134.1 (C Ar); 134.3 (2C C-c); 164.5 (C(O)N); 167.4 (C-3); 173.7 (C-5).

**2-[2-Фенил-3-[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2b)**. Выход 100 мг (63%), светло-желтый порошок, т. пл. 150–152°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.14. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.74 (1H, д, *J* = 5.3, CH); 4.92 (1H, д, *J* = 5.3, CH); 7.41–7.54 (4H, м, H Ar); 7.56–7.65 (3H, м, H Ar); 7.78 (4H, с, H PhthN); 7.80–7.88 (1H, м, H Py); 8.65–8.66 (1H, м, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 41.4 (C); 51.7 (C); 122.8 (C Ar); 123.1 (C-b); 126.2 (C Ar); 127.7 (2C Ar); 128.5 (C Ar);

128.8 (2C Ar); 129.3 (2C C-a); 134.1 (C Ar); 134.8 (C-c); 137.6 (C Ar); 145.0 (C Ar); 150.3 (C Ar); 164.5 (C(O)N); 167.4 (C-3); 173.7 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 410.1246 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 410.1248.

**2-{2-Фенил-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2c).** Выход 110 мг (56%), светло-желтый порошок, т. пл. 130–132°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.20. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.28 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 4.81 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 7.40–7.48 (3H, м, H Ar); 7.55 (2H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 1.3, H Ar); 7.64–7.77 (5H, м, H PhthN, H Py); 8.53 (1H, д, *J* = 8.0, H Py); 8.77 (1H, д, *J* = 4.6, H Py); 9.05 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 42.4 (C); 51.9 (C); 123.1 (C Ar); 123.5 (2C C-b); 124.2 (C Ar); 127.3 (2C Ar); 129.0 (2C Ar); 129.2 (C Ar); 130.0 (2C C-a); 133.9 (C Ar); 134.6 (2C C-c); 135.7 (C Ar); 147.4 (C Ar); 151.1 (C Ar); 164.8 (C(O)N); 166.2 (C-3); 173.8 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 410.1248 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 410.1248.

**2-{2-(3-Нитрофенил)-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2d).** Выход 130 мг (57%), светло-желтый порошок, т. пл. 123–125°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.10. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.31 (1H, д, *J* = 5.1, CH); 4.91 (1H, д, *J* = 5.0, CH); 7.58–7.61 (1H, м, H Ar); 7.64–7.69 (1H, м, H Py); 7.70–7.78 (4H, м, H PhthN); 7.93 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 8.29 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 8.42 (2H, с, H Ar, H Py); 8.77 (1H, д, *J* = 3.9, H Py); 9.05 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 42.4 (C); 52.7 (C); 122.5 (C Ar); 123.4 (C Ar); 123.7 (2C C-b); 124.2 (C Ar); 124.6 (C Ar); 129.9 (2C C-a); 130.2 (C Ar); 133.5 (C Ar); 134.8 (2C C-c); 136.2 (C Ar); 136.5 (C Ar); 146.7 (C Ar); 148.7 (C Ar); 150.4 (C Ar); 164.7 (2C C(O)N); 166.1 (C-3); 173.2 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 455.1096 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 455.1098.

**2-{2-(2-Хлорфенил)-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2e).** Выход 80 мг (26%), светло-желтый порошок, т. пл. 126–129°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.11. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.06 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 5.00 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 7.30–7.39 (3H, м, H Ar); 7.43–7.45 (1H, м, H Ar); 7.67–7.78 (5H, м, H PhthN, H Py); 8.12 (1H, д, т, *J* = 8.0, *J* = 1.9, H Py); 8.67 (1H, д, д, *J* = 4.8, *J* = 1.5, H Py); 9.00 (1H, д, *J* = 1.5, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 42.6 (C); 50.2 (C); 123.6 (2C C-b); 123.7 (C Ar); 127.4 (C Ar); 128.5 (C Ar); 129.4 (C Ar); 130.0 (C Ar); 130.1 (2C C-a); 132.5 (C Ar); 133.9 (C Ar); 134.4 (C Ar); 134.6 (2C C-c); 134.8 (C Ar); 148.5 (C Ar); 152.2 (C Ar); 164.8 (2C C(O)N); 166.6 (C-3); 173.3 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 444.0855 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 444.0858.

**2-{2-(3-Хлорфенил)-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-**

**1,3-дион (2f).** Выход 90 мг (40%), светло-желтый порошок, т. пл. 114–115°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.13. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.23 (1H, д, *J* = 5.1, CH); 4.82 (1H, д, *J* = 5.1, CH); 7.30–7.33 (1H, м, H Ar); 7.38–7.39 (1H, м, H Ar); 7.42–7.45 (1H, м, H Ar); 7.57 (1H, с, H Ar); 7.68–7.77 (5H, м, H PhthN, H Py); 8.10 (1H, д, т, *J* = 8.0, *J* = 1.8, H Py); 8.67 (1H, д, *J* = 3.9, H Py); 8.97 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 42.5 (C); 51.0 (C); 123.6 (2C C-b); 123.7 (C Ar); 125.6 (C Ar); 127.5 (C Ar); 129.4 (C Ar); 130.0 (C Ar); 130.3 (2C C-a); 134.4 (C Ar); 134.6 (2C C-c); 134.7 (C Ar); 135.1 (C Ar); 136.0 (C Ar); 148.5 (C Ar); 152.3 (C Ar); 164.8 (2C C(O)N); 166.6 (C-3); 173.2 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 444.0851 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 444.0858.

**2-{2-(4-Хлорфенил)-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2g).** Выход 150 мг (48%), светло-желтый порошок, т. пл. 150–151°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.15. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.24 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 4.77 (1H, д, *J* = 5.1, CH); 7.43 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.50 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.71–7.78 (5H, м, H PhthN, H Py); 8.61 (1H, д, *J* = 7.9, H Py); 8.80 (1H, д, *J* = 4.5, H Py); 9.07 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 42.4 (C); 51.2 (C); 123.6 (2C C-b); 124.3 (C Ar); 128.7 (2C Ar); 129.0 (C Ar); 129.3 (2C Ar); 129.9 (2C C-a); 132.4 (C Ar); 134.7 (2C C-c); 153.3 (C Ar); 136.0 (C Ar); 147.1 (C Ar); 150.8 (C Ar); 164.8 (2C C(O)N); 166.1 (C-3); 173.6 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 444.0856 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 444.0858.

**2-{2-Фенил-3-[3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2h).** Выход 160 мг (62%), светло-желтый порошок, т. пл. 152–154°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.15. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.27 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 4.85 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 7.40–7.48 (3H, м, H Ar); 7.55 (2H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.4, H Ar); 7.67–7.76 (6H, м, H PhthN, H Py); 8.67 (2H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: основной инвертомер: 42.4 (C); 52.0 (C); 121.7 (C Ar); 123.5 (2C C-b); 127.3 (2C Ar); 129.0 (2C Ar); 129.3 (2C Ar); 130.0 (2C C-a); 133.8 (C Ar); 134.4 (C Ar); 134.6 (2C C-c); 149.4 (2C Ar); 164.8 (2C C(O)N); 166.6 (C-3); 174.1 (C-5).

**2-{2-(3-Нитрофенил)-3-[3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2i).** Выход 160 мг (52%), светло-желтый порошок, т. пл. 152–153°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.10. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): основной инвертомер: 4.95 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 5.10 (1H, д, *J* = 5.2, CH); 7.58 (2H, д, д, *J* = 4.5, *J* = 1.5, H Py); 7.72–7.82 (6H, м, H PhthN, H Ar, H Py); 8.11 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 8.29 (2H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.4, H Ar); 8.52 (1H, с, H Ar); 8.67 (2H, д, *J* = 5.8, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C

(DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: основной инвертомер: 50.8 (C); 120.5 (C Ar); 122.6 (C Ar); 123.2 (2C C-b); 123.6 (C Ar); 129.3 (2C C-a); 130.2 (C Ar); 132.6 (C Ar); 134.4 (2C C-c); 134.9 (2C Ar); 136.4 (C Ar); 147.9 (C Ar); 150.9 (2C Ar); 164.4 (2C C(O)N); 166.2 (C-3); 174.0 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 455.1093 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 455.1098.

**2-{2-(4-Хлорфенил)-3-[3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азиридин-1-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (2j).** Выход 160 мг (55%), светло-желтый порошок, т. пл. 147–148°C. Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, существует в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.10. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): основной инвертомер: 4.77 (1H, д,  $J = 5.3$ , CH); 4.98 (1H, д,  $J = 5.3$ , CH); 7.53–7.56 (4H, м, H Ar, H Py); 7.67 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.73–7.83 (4H, м, H PhthN); 8.66 (2H, д,  $J = 5.9$ , H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: основной инвертомер: 41.3 (C); 51.2 (C); 120.5 (2C Ar); 123.1 (2C C-b); 128.5 (2C Ar); 129.3 (C Ar); 129.6 (2C C-a); 132.6 (C Ar); 135.1 (C Ar); 134.4 (2C C-c); 134.9 (2C Ar); 150.8 (2C Ar); 164.4 (2C C(O)N); 166.1 (C-3); 174.2 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 444.0863 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 444.0858.

**Синтез октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов 5а–j** (общая методика). К раствору 0.23 ммоль *N*-фталимидоазиридина **2a,c,d,f,i** в 3 мл PhMe добавляют 0.35 ммоль соответствующего малеимида **4a–с**. Смесь нагревают до полного превращения исходного азиридина при 140°C в сосуде с завинчивающейся крышкой, контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривают. Очистку продуктов осуществляют методом флеш-хроматографии (элюент смесь петролейный эфир – EtOAc, 2:1).

**2-[4,6-Диоксо-1,5-дифенил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5a).** Выход 120 мг (48%), светло-желтый порошок, т. пл. 211–213°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.74 (1H, д, д,  $J = 9.5$ ,  $J = 8.3$ , CH); 4.57 (1H, д, д,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.2$ , CH); 5.41 (1H, д,  $J = 8.2$ , CH); 5.56 (1H, д,  $J = 6.2$ , CH); 7.28–7.36 (3H, м, H Ar); 7.43–7.50 (6H, м, H Ar); 7.54–7.57 (2H, м, H Ar); 7.61–7.63 (2H, м, H Ar); 7.71–7.81 (4H, м, H PhthN); 8.03 (2H, д, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.4$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 46.7 (C); 50.8 (C); 59.1 (C); 69.7 (C); 126.2 (C Ar); 126.4 (C Ar); 126.6 (2C C-b); 127.7, 127.8 (6C Ar); 128.9 (2C Ar); 129.1 (2C Ar); 129.2 (2C Ar); 129.3 (C Ar); 129.5 (2C C-a); 129.7 (C Ar); 131.5 (2C C-c); 134.7 (C Ar); 136.6 (C Ar); 168.7 (2C C(O)N); 174.1 (C-3); 174.2 (2C C(O)N); 175.5 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 582.1610 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>34</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 582.1591.

**2-[4,6-Диоксо-1,5-дифенил-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5b).** Выход 80 мг (58%), светло-желтый порошок, т. пл. 136–137°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.75 (1H, д, д,  $J = 9.5$ ,  $J = 8.3$ , CH); 4.57 (1H, д, д,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.2$ , CH); 5.42 (1H, д,  $J = 8.2$ , CH); 5.57 (1H, д,  $J = 6.2$ , CH); 7.29–7.36 (3H, м, H Ar); 7.39–7.43 (1H, м, H Py); 7.45–7.49 (3H, м, H Ar); 7.54–7.62 (4H, м, H Ar); 7.72–7.82 (4H, м,

H PhthN); 8.32 (1H, д, т,  $J = 8.0$ ,  $J = 1.9$ , H Py); 8.74 (1H, д, д,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.6$ , H Py); 9.24 (1H, д,  $J = 1.5$ , H Py). Найдено,  $m/z$ : 583.1725 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 583.1724.

**2-{5-(4-Метилфенил)-4,6-диоксо-1-фенил-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5c).** Выход 140 мг (61%), светло-желтый порошок, т. пл. 238–240°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.48 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.71–3.76 (1H, м, CH); 4.55 (1H, д, д,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.3$ , CH); 5.41 (1H, д,  $J = 8.2$ , CH); 5.56 (1H, д,  $J = 6.3$ , CH); 7.26–7.34 (7H, м, H Ar); 7.41 (1H, д, д,  $J = 7.8$ ,  $J = 4.9$ , H Py); 7.60 (2H, д,  $J = 7.1$ , H Ar); 7.71–7.81 (4H, м, H PhthN); 8.32 (1H, д, т,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.8$ , H Py); 8.74 (1H, д,  $J = 3.6$ , H Py); 9.23 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 21.4 (CH<sub>3</sub>); 46.5 (C); 50.7 (C); 59.0 (C); 69.6 (C); 122.7 (C Ar); 123.8 (2C Ar); 126.4 (2C C-b); 127.7 (2C Ar); 128.8 (C Ar); 129.1 (2C Ar); 129.2 (2C C-a); 129.6 (C Ar); 130.1 (2C Ar); 135.0 (2C C-c); 136.4 (C Ar); 139.3 (C Ar); 148.8 (2C Ar); 152.3 (2C Ar); 166.8 (2C C(O)N); 174.1 (C-3); 174.3 (2C C(O)N); 176.1 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 597.1907 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 597.1881.

**2-{5-(4-Хлорфенил)-4,6-диоксо-1-фенил-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5d).** Выход 70 мг (67%), светло-желтый порошок, т. пл. 215–216°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.73–3.78 (1H, м, CH); 4.56 (1H, д, д,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.2$ , CH); 5.39 (1H, д,  $J = 8.1$ , CH); 5.56 (1H, д,  $J = 6.1$ , CH); 7.29–7.36 (3H, м, H Ar); 7.40–7.46 (3H, м, H Ar, H Py); 7.53 (2H, д,  $J = 8.7$ , H Ar); 7.60 (2H, д,  $J = 7.1$ , H Ar); 7.72–7.82 (4H, м, H PhthN); 8.32 (1H, д, т,  $J = 8.0$ ,  $J = 1.8$ , H Py); 8.75 (1H, д, т,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.5$ , H Py); 9.24 (1H, д,  $J = 1.6$ , H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 46.7 (C); 50.8 (C); 59.2 (C); 69.7 (C); 122.6 (C Ar); 123.8 (2C Ar); 127.7 (2C Ar); 127.9 (2C C-b); 129.1 (2C Ar); 129.3 (2C C-a); 129.7 (2C Ar); 129.9 (C Ar); 134.9 (2C C-c); 135.1 (2C Ar); 136.4 (C Ar); 148.9 (2C Ar); 152.5 (2C Ar); 166.8 (2C C(O)N); 173.8 (C-3); 173.9 (2C C(O)N); 176.0 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 617.1364 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 617.1335.

**2-{1-(3-Нитрофенил)-4,6-диоксо-5-фенил-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5e).** Выход 80 мг (57%), светло-желтый порошок, т. пл. 140–141°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.75 (1H, д, д,  $J = 9.5$ ,  $J = 7.9$ , CH); 4.58 (1H, д, д,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.0$ , CH); 5.50 (1H, д,  $J = 7.9$ , CH); 5.61 (1H, д,  $J = 5.9$ , CH); 7.41–7.44 (1H, м, H Py); 7.48–7.51 (3H, м, H Ar); 7.54–7.60 (3H, м, H Ar); 7.75–7.86 (4H, м, H PhthN); 8.05 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.17 (1H, д, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.3$ , H Ar); 8.33 (1H, д, т,  $J = 8.0$ ,  $J = 1.9$ , H Py); 8.52 (1H, с, H Ar); 8.75 (1H, д,  $J = 3.6$ , H Py); 9.24 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 46.9 (C); 51.0 (C); 59.7 (C); 69.2 (C); 122.6 (C Ar); 123.0 (C Ar); 123.8 (C Ar); 124.2 (C Ar); 125.0 (C Ar); 126.6 (2C C-b); 129.4 (2C Ar); 129.5 (2C C-a); 129.6 (2C Ar); 130.3 (C Ar); 131.4 (2C Ar); 133.6 (C Ar); 135.0 (2C C-c); 139.4 (C Ar); 148.8 (C Ar); 148.9 (C Ar); 152.5 (C Ar); 166.9 (2C C(O)N);

173.7 (C-3); 173.8 (2C C(O)N); 176.0 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 628.1570 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 628.1575.

**2-{1-(3-Хлорфенил)-4,6-диоксо-5-фенил-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5f).** Выход 60 мг (43%), светло-желтый порошок, т. пл. 127–130°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.80–3.84 (1H, м, CH); 4.46 (1H, д, *J* = 9.1, *J* = 4.9, CH); 5.34 (1H, д, *J* = 7.2, CH); 5.75 (1H, д, *J* = 4.4, CH); 7.34–7.40 (2H, м, H Ar, H Py); 7.53–7.64 (7H, м, H Ar); 7.84–7.92 (5H, м, H PhthN, H Ar); 8.36 (1H, д, *J* = 7.8, H Py); 8.80 (1H, д, *J* = 3.9, H Py); 9.16 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 48.7 (C); 52.0 (C); 60.6 (C); 69.2 (C); 122.1 (C Ar); 123.5 (2C Ar); 124.4 (C Ar); 126.1 (C Ar); 127.1 (2C C-b); 127.2 (2C Ar); 128.0 (C Ar); 128.7 (C Ar); 129.0 (2C Ar); 130.3 (2C C-a); 132.1 (C Ar); 133.1 (C Ar); 134.6 (2C C-c); 135.0 (C Ar); 141.9 (C Ar); 147.7 (C Ar); 152.5 (C Ar); 166.0 (2C C(O)N); 174.7 (C-3); 174.8 (2C C(O)N); 178.3 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 617.1335 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 617.1329.

**2-{5-(4-Метилфенил)-1-(3-хлорфенил)-4,6-диоксо-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5g).** Выход 40 мг (30%), светло-желтый порошок, т. пл. 126–129°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.74–3.81 (1H, м, CH); 4.44 (1H, д, *J* = 9.0, *J* = 4.7, CH); 5.31 (1H, д, *J* = 7.1, CH); 5.73 (1H, д, *J* = 4.5, CH); 7.36–7.40 (6H, м, H Ar, H Py); 7.56–7.64 (2H, м, H Ar); 7.81–7.91 (5H, м, H PhthN, H Ar); 8.35 (1H, д, *J* = 7.6, H Py); 8.80 (1H, д, *J* = 4.5, H Py); 9.15 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.8 (CH<sub>3</sub>); 48.6 (C); 51.9 (C); 60.6 (C); 69.2 (C); 122.1 (C Ar); 123.4 (C Ar); 124.4 (C Ar); 126.1 (C Ar); 126.9 (2C C-b); 127.2 (2C Ar); 128.0 (C Ar); 129.2 (C Ar); 129.5 (C Ar); 130.3 (2C C-a); 133.1 (C Ar); 134.6 (2C C-c); 135.0 (C Ar); 138.3 (C Ar); 141.9 (C Ar); 147.7 (C Ar); 150.6 (C Ar); 152.5 (2C Ar); 166.8 (2C C(O)N); 174.8 (3C C-3, C(O)N); 178.3 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 631.1491 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>34</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 631.1485.

**2-{5-(4-Хлорфенил)-1-(3-хлорфенил)-4,6-диоксо-3-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5h).** Выход 60 мг (40%), светло-желтый порошок, т. пл. 127–129°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.76–3.80 (1H, м, CH); 4.41–4.45 (1H, м, CH); 5.31 (1H, д, *J* = 6.6, CH); 5.72 (1H, с, CH); 7.32–7.35 (2H, м, H Ar, H Py); 7.53–7.66 (6H, м, H Ar); 7.81–7.86 (5H, м, H PhthN, H Ar); 8.31 (1H, д, *J* = 6.3, H Py); 8.76 (1H, с, H Py); 9.10 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 48.8 (C); 52.0 (C); 60.6 (C); 69.2 (C); 122.1 (C Ar); 123.4 (C Ar); 123.6 (C Ar); 124.4 (2C Ar); 126.1 (C Ar); 127.3 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.9 (2C C-b); 129.2 (2C Ar); 130.3 (2C C-a); 133.2 (C Ar); 133.3 (C Ar); 134.6 (2C C-c); 135.0 (C Ar); 141.9 (C Ar); 147.7 (C Ar); 152.6 (2C Ar); 166.0 (2C C(O)N); 174.6 (3C C-3, C(O)N); 178.3 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 651.0938 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 651.0945.

**2-{1-(3-Нитрофенил)-4,6-диоксо-5-фенил-3-[3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло-**

**[3,4-с]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5i).** Выход 70 мг (50%), светло-желтый порошок, т. пл. 167–169°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.85–3.89 (1H, м, CH); 4.47–4.48 (1H, м, CH); 5.49 (1H, д, *J* = 6.6, CH); 5.82 (1H, д, *J* = 3.3, CH); 7.53–7.71 (6H, м, H Ar, H Py); 7.84–7.96 (6H, м, H PhthN, H Py); 8.14 (2H, д, *J* = 16.4, *J* = 7.8, H Ar); 8.75–8.83 (3H, м, H Py, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 49.3 (C); 52.3 (C); 61.3 (C); 69.4 (C); 120.9 (2C Ar); 122.2 (C Ar); 122.9 (C Ar); 123.4 (2C Ar); 127.1 (2C C-b); 128.7 (C Ar); 129.1 (2C C-a); 129.9 (2C Ar); 132.2 (C Ar); 133.2 (C Ar); 134.1 (2C Ar); 134.9 (2C C-c); 142.4 (C Ar); 147.9 (C Ar); 150.9 (2C Ar); 166.4 (2C C(O)N); 174.8 (C-3); 174.9 (2C C(O)N); 179.1 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 628.1833 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 628.1837.

**2-{5-(4-Хлорфенил)-1-(3-нитрофенил)-4,6-диоксо-3-[3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (5j).** Выход 80 мг (53%), светло-желтый порошок, т. пл. 160–161°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.85–3.89 (1H, м, CH); 4.47 (1H, д, *J* = 9.0, *J* = 4.2, CH); 5.50 (1H, д, *J* = 6.8, CH); 5.83 (1H, д, *J* = 4.4, CH); 7.60 (2H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.67–7.71 (3H, м, H Ar); 7.81–7.95 (6H, м, H PhthN, H Py); 8.14 (2H, д, *J* = 18.2, *J* = 8.1, H Ar); 8.73 (1H, с, H Ar); 8.82 (2H, д, *J* = 5.1, H Py). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 49.3 (C); 52.3 (C); 61.2 (C); 69.3 (C); 120.9 (2C Ar); 122.2 (C Ar); 122.9 (C Ar); 123.3 (2C Ar); 128.9 (2C C-b); 129.2 (2C Ar); 129.9 (2C C-a); 131.0 (C Ar); 133.1 (C Ar); 133.3 (C Ar); 134.1 (2C Ar); 134.9 (2C C-c); 142.3 (C Ar); 147.9 (C Ar); 150.9 (2C Ar); 166.4 (2C C(O)N); 174.6 (3C C-3, C(O)N); 179.0 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 662.1438 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 662.1448.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарят ресурсные центры "Магнитно-резонансные методы исследования" и "Методы анализа состава вещества" Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета за проведение анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии.

#### Список литературы

- Hemming, K. *J. Chem. Res.* **2001**, 209.
- Welch, E. M.; Barton, E. R.; Zhuo, J.; Tomizawa, Yu.; Paushkin, S.; Patel, M.; Trotta, Ch. R.; Hwan, S. *Nature* **2007**, 447, 87.
- (a) Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4337. (b) Pace, A.; Buscemi, S.; Piccionello, A. P.; Pibiri, I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, 116, 85. (c) Piccionello, A. P.; Pace, A.; Buscemi, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 936.
- Shetnev, A.; Osipyanyan, A.; Baykov, S.; Sapegin, A.; Chirkova, Zh.; Korsakov, M.; Petzer, A.; Engelbrecht, I.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 40.
- Scott, L. J. *Drugs* **2016**, 76, 1293.
- (a) Srivastava, R. M.; Conceicao Pereira, M.; Hallwas, F.; Pacheco, C. R. N. *Heterocycles* **1999**, 51, 2961. (b) Biernacki, K.;

- Daško M.; Ciupak, O.; Kubiński, K.; Rachon, J.; Demkowicz, S. *Pharmaceuticals* **2020**, 13, 111.
7. Lanier, G.; Sankholkar, K.; Aronow, W. S. *Am. J. Ther.* **2014**, 21, 419.
8. Marriner, G. A.; Nayyar, A.; Uh, E.; Wong, S. Y.; Mukherjee, T.; Via, L. E.; Carroll, M.; Edwards, R. L.; Gruber, T. D.; Choi, I.; Lee, J.; Arora, K.; England, K. D.; Boshoff, H. I. M.; Barry, C. E. *Topics in Medicinal Chemistry, Vol. 7: Third World Diseases*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2011, p. 50.
9. (a) Lanska, D. J. *Ann. Nutr. Metab.* **2012**, 61, 246. (b) Savvidou, S. *Clin. Pract.* **2014**, 4(1), 637. (c) Schandelmaier, S.; Briel, M.; Saccilotto, R.; Olu, K. K.; Arpagaus, A.; Hemlens, L. G.; Nordmann, A. J. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, 6. (d) Garg, A.; Sharma, A.; Krishnamoorthy, P.; Garg, J.; Virmani, D.; Sharma, T.; Stefanini, G.; Kostis, J. B.; Mukherjee, D.; Sikorskaya, E. *Am. J. Med.* **2017**, 130, 173.
10. Tung, T. T.; Jakobsen, T. H.; Dao, T. T.; Fuglsang, A. T.; Givskov, M.; Christensen, S. B.; Nielse, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 1011.
11. (a) Al-Badr, A. A. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*; 2010, vol. 35, p. 151. (b) Abed, M. N.; Alassaf, F. A.; Jasim, M. H. M.; Alfahad, M.; Qazzaz, M. E. *Pharmacology* **2020**, 105, 645.
12. Kandil, S.; Prencipe, F.; Jones, S.; Hiscox, S.; Westwell, A. D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, 91, 314.
13. Hameed, A.; Maqsood, W.; Farooq, T. *Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles*; 2020, p. 21.
14. Ismail, F. M. D.; Levitsky, D. O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3373.
15. (a) Alcaide, A.; Trapero, A.; Pérez, A.; Llebaria, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 5690. (b) Бландов, А. Н. *Научный журн. НИУ ИТМО. Серия "Процессы и аппараты пищевых производств"* **2014**, 1(19), 68.
16. Katritzky, A.; Pozharskii, A. F.; Ramsden, C. A.; Joule, J.; Zhdankin, V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; 2020, 2nd ed.
17. Li, X.; Chen, N.; Xu, J. *Synthesis* **2010**, 3423.
18. Rawat, V.; Dey, S.; Sudalai, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3988.
19. Gualandi, A.; Mamoni, F.; Monari, M.; Savoia, D. *Tetrahedron* **2010**, 66, 715.
20. (a) Beletskii, E. V.; Ignatenko, O. A.; Kuznetsov, M. A.; Selivanov, S. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 678. (b) Pankova, A. S.; Kuznetsov, M. S. *Synthesis* **2017**, 49, 5093. (c) Kuznetsov, M. A.; Kuznetsova, L. M.; Pankova, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3575.
21. (a) Sidneva, V. V.; Tarasenko, M. V.; Reut, K. V.; Kofanov, E. R. RU Patent 2754735; *Byul. Izobret.* **2021**, № 25. (b) Sidneva, V. V.; Tarasenko, M. V.; Kofanov, E. R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 349.
22. Kuznetsov, M. A.; Voronin, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 219.
23. Dey, S. K.; Lightner, D. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9395.
24. Tsinovoy, Yu. N.; Novotorov, Yu. N.; Feshchenko, I. A. RU Patent 2277530.