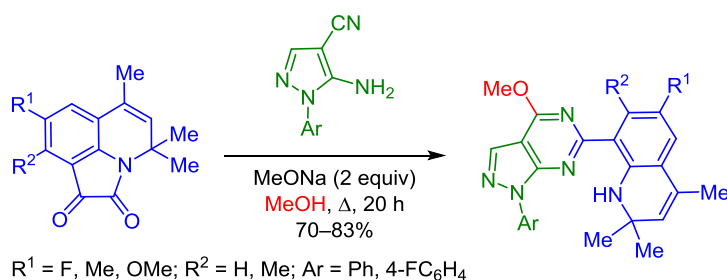


## Эффективный синтез замещенных 8-(пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-1,2-дигидрохинолинов

Светлана М. Медведева<sup>1</sup>, Евгения А. Кошелева<sup>1</sup>,  
Мария А. Бердникова<sup>1</sup>, Хидмет С. Шихалиев<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет,  
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия  
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступило 29.06.2018  
Принято 17.09.2018



Эффективный способ синтеза 8-(1-арил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов разработан на основе трехкомпонентного взаимодействия замещенных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилами в кипящем метаноле в присутствии избытка метилата натрия. Методом хромато-масс-спектрометрии показано, что каскадный процесс начинается с присоединения метанола к нитрильной группе аминопиразолкарбонитрила.

**Ключевые слова:** 5-аминопиразол-4-карбонитрил, пиразоло[3,4-*d*]пиримидин, 8-(1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-1,2-дигидрохинолин, пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, гибридные молекулы.

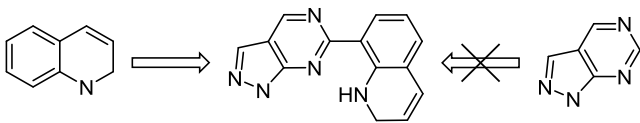
Концепция "гибридных лекарственных средств" набирает популярность в медицине, так как сочетание в одной молекуле фрагментов с различным фармако-терапевтическими профилями может быть необходимо с целью снижения побочных эффектов, для усиления действия препарата или для снижения резистентности к нему, а также для расширения спектра его применения. В основе этих лекарственных средств лежат гибридные молекулы – многофункциональные соединения, построенные за счет объединения нескольких исходных активных молекул ковалентными связями.<sup>1–4</sup> Создание гибридных молекул, содержащих в своей структуре несколько фармакофорных фрагментов, является одним из активно развивающихся направлений современного органического синтеза. В последнее время большой интерес представляют гибридные молекулы, в которых фрагмент хинолина линейно связан с различными гетероциклами,<sup>5–8</sup> в частности с циклом пиримидина.<sup>8</sup> Конденсированные пиримидины, а именно пиразоло[3,4-*d*]пиримидины, проявляют широ-

кий спектр биологической активности (противоопухолевое, антидиабетическое, противовоспалительное, противовирусное, антимикробное, противотуберкулезное и антифунгицидное действие).<sup>9</sup> В связи с этим получение гибридных молекул, сочетающих в своей структуре фрагменты гидрохинолина и пиразоло[3,4-*d*]пиримидина, является актуальным.

Краеугольным камнем синтетической органической химии является разработка простых универсальных методов синтеза максимально функционализированных полициклических гетероциклических соединений. Поэтому интерес представляют подходы, позволяющие при наименьшем числе стадий получать новые гибридные гетероциклические системы с препаративными выходами.

Целью данной работы является разработка эффективной стратегии синтеза гибридной гетероциклической системы, в которой линейно соединены циклы гидрохинолина и пиразоло[3,4-*d*]пиримидина. При этом наиболее предпочтительным представляется подход,

Схема 1



включающий достраивание к циклу гидрохинолина пиразолопиримидинового фрагмента (схема 1), что связано с разнообразием и относительной простотой методов синтеза последнего.<sup>9</sup>

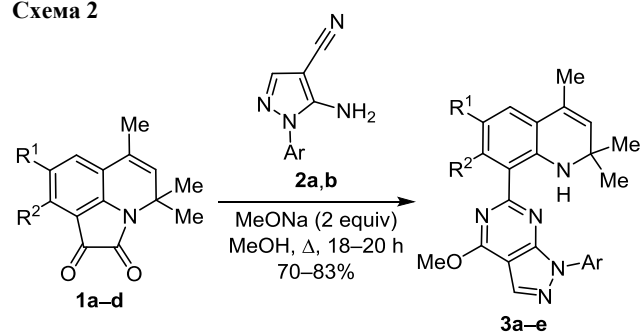
Среди множества путей синтеза системы пиразоло[3,4-*d*]пиримидина,<sup>9</sup> описанных в последнее время, представляет интерес способ, заключающийся во взаимодействии 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с карбонильными соединениями<sup>10,11</sup> в спиртовой среде в присутствии оснований. Авторами работ<sup>10,11</sup> был отмечен тот факт, что спирт принимает участие в реакции не только как растворитель, но и как реагент. В приведенном в работе<sup>10</sup> вероятном механизме этого взаимодействия молекула спирта присоединяется к имину, образованному при конденсации альдегида с аминогруппой аминопиразолкарбонитрила, полученный в результате амидин далее подвергается циклизации и ароматизации с образованием замещенного пиразоло[3,4-*d*]пиримидина. Кроме этого, в статье<sup>11</sup> рассматривается еще один вероятный путь, включающий внутримолекулярную реакцию Пиннера (продукта присоединения аминогруппы к карбонильной группе), полученный при этом имино-1,3-оксазин претерпевает рециклизацию, превращается в соответствующий пиримидинон, который последовательно подвергается ароматизации и нуклеофильной атаке молекулой спирта, завершающейся образованием конечного продукта.

Недавно нами<sup>12</sup> было показано, что 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил с *N*-замещенными изатинами в спиртовой среде в присутствии MeONa реагирует каскадно с образованием замещенных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. Приводя вероятный механизм процесса, мы так же, как и авторы работ,<sup>10,11</sup> полагали, что на первом этапе этого каскада происходит нуклеофильная атака аминогруппы пиразола на β-карбонильную группу изатина, а только потом происходят алкоголиз нитрильной группы продукта конденсации и циклизация в спиросоединение с последующим раскрытием пиррольного цикла.<sup>12</sup>

Ранее нами было установлено, что реакционная способность изатинового фрагмента замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в реакциях с динуклеофилами сохраняется,<sup>13,14</sup> при этом пиррол-1,2-дионовый цикл проявляет избирательную активность – циклоконденсация протекает по β-карбонильной (по отношению к атому азота) группе. Также нами показано, что, подобно изатину, все пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы при действии перекиси водорода в присутствии щелочи претерпевают раскрытие пиррол-1,2-дионного фрагмента и декарбоксилирование с образованием гидрохинолин-8-карбоновых кислот.<sup>15</sup> Это позволило предположить, что взаимодействие замещенных 4,4,6-три-

метил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **1a–d** с 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилами **2a,b** будет протекать каскадно, подобно реакции изатинов,<sup>12</sup> с раскрытием пиррольного цикла и приведет к формированию пиразоло[3,4-*d*]пиримидинового фрагмента в положении С-8 цикла 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина. Взаимодействие проводили при кипячении эквимольных количеств соответствующих соединений **1a–d** и **2a,b** в MeOH в присутствии двухкратного мольного избытка MeONa. Установлено, что реакция исчерпывающе протекает в течение 18–20 ч и завершается выпадением продукта в виде желтого порошкообразного осадка. На основании совокупности данных спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии продуктам реакции приписана структура 8-(1-арил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **3a–e** (схема 2).

Схема 2



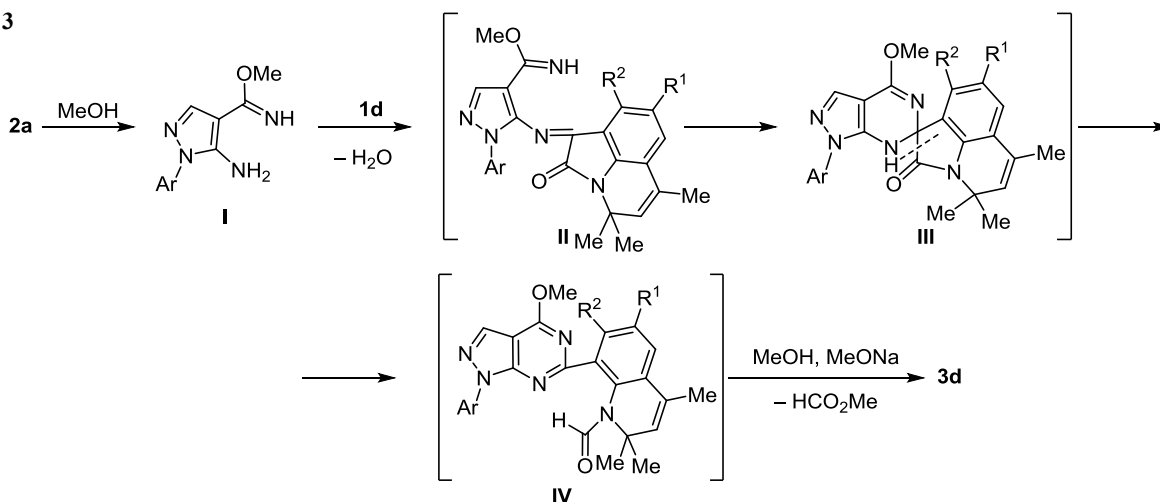
**1a, 3a** R<sup>1</sup> = F; **1b, 3b,c** R<sup>1</sup> = Me; **1d, 3d,e** R<sup>1</sup> = OMe  
**1a,b,d, 3a,b,d,e** R<sup>2</sup> = H; **1c, 3c** R<sup>2</sup> = Me  
**2a, 3a–d** Ar = Ph; **2b, 3e** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Было установлено, что наличие заместителя в положении С-7 и электронная природа заместителя в положении С-6 гидрохинолинового цикла соединений **1a–d** не оказывают значительного влияния на время циклоприсоединения и выходы продуктов. Кроме того, реакция протекает одинаково гладко как для незамещенного в ароматическом цикле (соединение **2a**), так и для 4-фторзамещенного аминопиразолкарбонитрила **2b**.

Выделение промежуточных спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-онов в реакции 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила с *N*-замещенными изатинами позволило нам предположить вероятный механизм этого каскадного превращения.<sup>12</sup> Однако в другой работе нам удалось описать вероятный механизм каскадной циклоконденсации и без выделения промежуточных продуктов с помощью масс-спектрометрического мониторинга (при ионизации электрораспылением) в комбинации с жидкостной хроматографией, что позволило анализировать состав интермедиатов и продуктов реакций, протекающих в жидкой фазе.<sup>16</sup>

В данной работе с целью изучения маршрута исследуемого каскадного процесса проведен анализ состава реакционной смеси методом ВЭЖХ–МС на примере взаимодействия пирролохинолиндиона **1d** с аминопиразолкарбонитрилом **2a** в MeOH через 10–15 мин, 20–25 мин и 4 ч после начала реакции. Через 15 мин в

Схема 3



реакционной смеси, помимо исходных пирролохинолиндиона **1d** ( $m/z$  для  $[M+H]^+$  вычислено 258.1126 / найдено 258.1123) и аминопиразолкарбонитрила **2a** ( $m/z$  185.0822 / 185.0820), появляется соединение с  $m/z$  217.1082, что соответствует молекулярному иону продукта присоединения к нитрильной группе соединения **2a** молекулы MeOH (соединение **I**,  $m/z$  217.1084) (схема 3). Кроме того, в реакционной смеси присутствует соединение с  $m/z$  456.2019. Такое значение молекулярного иона ( $m/z$  456.2031) имеет спиропродукт, полученный в результате циклоконденсации пирролохинолиндиона **1d** с интермедиатом **I**. Достаточно быстро (через 25 мин) из реакционной смеси исчезает исходное соединение **1d**, а через 4 ч исчезает спиропродукт и появляется конечный продукт **3d** ( $m/z$  428.2082 / 428.2105). В реакционной смеси также обнаружены побочные продукты с  $m/z$  276.1229 и 262.1428, что соответствует молекулярным ионам продукта гидратации пирролохинолиндиона **1d** ( $m/z$  276.1231) и метиловому эфиру 6-метокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоновой кислоты ( $m/z$  456.2031), образуемому при дециклизации пирролодионного цикла исходного соединения **1d** под действием MeONa в MeOH.

Исходя из полученных данных, можно предложить следующий вероятный механизм этой каскадной реакции (схема 3). Очевидно, что на первом этапе происходит конденсация  $\beta$ -карбонильной группы пирролохинолиндиона **1d** не с аминогруппой исходного соединения **2a** (как считалось авторами работ<sup>10,11</sup> и нами ранее<sup>12</sup>), а с аминогруппой интермедиата **I**. Полученный при этом продукт конденсации **II** превращается в спиропродукт **III**. Дальнейшая трансформация спиропродукта **III** протекает, как предполагалось нами ранее<sup>12</sup> (подобно спиро-индол-3,2'-хиназолину в присутствии основания<sup>17</sup>), с раскрытием пиррольного цикла, что, по нашему мнению, приводит к неустойчивому интермедиату **IV**, при основном алкоголизе амидной группы которого образуется конечный продукт **3d**.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех соединений **3a–e** сигналы метинового протона пиразольного цикла и протонов метоксигруппы проявляются в виде синглетов в харак-

терных областях – 8.38–8.55 и 4.13–4.24 м. д. соответственно.<sup>10,12</sup> Отличительной особенностью спектров монозамещенных в ароматическом цикле хинолина продуктов **3a,b,d,e** является аномальный слабополюный химический сдвиг (8.75–8.93 м. д.) сигналов протонов NH гидрохинолиновых фрагментов, в то время как для дизамещенного продукта **3c** сигнал этого протона проявляется в характерной области – 5.27–5.29 м. д.<sup>18,19</sup> Подобное смещение химического сдвига сигналов протонов аминогрупп наблюдалось нами ранее в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H гидрохинолин-8-карбоновых кислот.<sup>15</sup> Очевидно это связано с наличием в соединениях **3a,b,d,e** внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода аминогруппы гидрохинолинового цикла и атомом азота в положении С-7 пиразолопиримидинового фрагмента. С помощью рентгеноструктурного исследования одного из дизамещенных продуктов (соединения **3d**) было однозначно подтверждено наличие внутримолекулярной водородной связи (рис. 1, водородная связь показана пунктиром). В соединении **3c** внутримолекулярная водородная связь не образуется, очевидно, вследствие нарушения копланарности молекулы из-за стерического влияния заместителя в положении С-7 гидрохинолинового цикла.

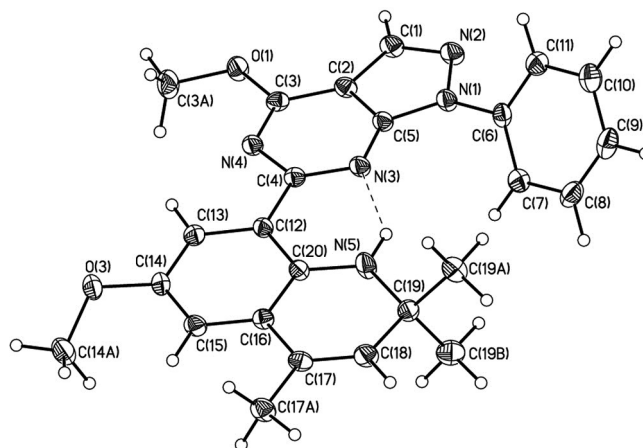


Рисунок 1. Молекулярное строение соединения **3d** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Таким образом, в данной работе предложен простой и удобный одnoreакторный метод синтеза ранее неописанных 8-(1-арил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]-пиримидин-6-ил)-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов каскадным взаимодействием замещенных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилами.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 Мгц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителя (2.50 и 39.5 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соответственно). Анализ методом ВЭЖХ–МС проведен на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 с масс-селективным детектором Agilent 6230 TOF. Условия разделения: подвижная фаза 0.1% муравьиная кислота в MeCN (элюент А) / 0.1% муравьиная кислота в воде (элюент В), градиент 0–100%: А, 3.5 мин, 50%; А, 1.5 мин, 50–100%; В, 3.5 мин, 50%; В, 1.5 мин, 50–0%; поток 0.4 мл/мин, колонка – Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм), термостат 28 °С, ионизация электрораспылением (капилляр –3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). Температуры плавления определены на приборе ПТП-М. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> в системе CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете).

В синтезах использованы коммерчески доступные реагенты фирмы Lancaster. Исходные соединения **1a–d**<sup>20</sup> и **2a,b**<sup>21</sup> синтезированы по известным методикам. Растворители очищены по стандартным методикам.

**Синтез соединений 3a–e** (общая методика). К смеси 2.5 ммоль аминокпирролокарбонитрила **2a,b** и 2.5 ммоль соответствующего пирролохинолиндина **1a–d** в 15–20 мл MeOH добавляют 2.5 мл (5 ммоль) 2 М раствора MeONa в MeOH и кипятят реакционную смесь в течение 18–20 ч (контроль методом ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

**2,2,4-Триметил-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-6-фтор-1,2-дигидрохинолин (3a).** Выход 861 мг (83%), ярко-желтый порошок, т. пл. 135–136 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. д. (*J*, Гц): 1.22 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.95 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.22 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.54 (1H, с, Н-3 хинолин); 7.00 (1H, д, *J* = 9.2, *J* = 3.0, Н хинолин); 7.48 (1H, т, *J* = 7.4, Н Ph); 7.63 (2H, т, *J* = 7.8, Н Ph); 7.99 (2H, д, *J* = 7.6, Н Ph); 8.09 (1H, д, *J* = 9.7, *J* = 3.1, Н хинолин); 8.47 (1H, с, Н пиразол); 8.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , δ, м. д. (*J*, Гц): 18.7; 31.6; 51.3; 54.1; 101.1; 113.8 (д, *J* = 24.3); 114.9 (д, *J* = 24.4); 115.1 (д, *J* = 8.1); 116.2; 121.9; 123.3 (д, *J* = 6.6); 126.8; 127.1; 129.4; 129.7; 129.9; 133.1; 138.3; 141.9; 151.8; 153.6 (д, *J* = 22.9); 158.5 (д, *J* = 38.9); 161.5; 162.2. Найдено, *m/z*: 416.1883 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 416.1882.

**2,2,4,6-Тетраметил-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-1,2-дигидрохинолин (3b).** Выход 719 мг (70%), ярко-желтый порошок, т. пл. 121–122 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.95 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.23 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.20 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.41 (1H, с, Н-3 хинолин); 7.00 (1H, с, Н хинолин); 7.60 (1H, т, *J* = 7.4, Н Ph); 7.63 (2H, т, *J* = 7.8, Н Ph); 8.01 (2H, д, *J* = 7.8, Н Ph); 8.17 (1H, с, Н хинолин); 8.38 (1H, с, Н пиразол); 8.93 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , δ, м. д.: 19.0; 20.6; 31.8; 51.1; 54.1; 100.1; 115.2; 121.9; 122.2; 124.2; 127.1; 127.4; 127.7; 127.9; 128.5; 129.6; 130.7; 133.2; 138.4; 143.2; 154.1; 162.2; 162.7. Найдено, *m/z*: 412.2058 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 412.2133.

**2,2,4,6,7-Пентаметил-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-1,2-дигидрохинолин (3c).** Выход 807 мг (76%), ярко-желтый порошок, т. пл. 186–187 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. д. (*J*, Гц): 1.15 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.94 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.96 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.16 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.13 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.27 (1H, с, Н-3 хинолин(NH)); 5.29 (1H, с, NH(Н-3 хинолин)); 6.90 (1H, с, Н хинолин); 7.38 (1H, т, *J* = 7.4, Н Ph); 7.56 (2H, т, *J* = 7.6, Н Ph); 8.21 (2H, д, *J* = 7.6, Н Ph); 8.55 (1H, с, Н пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , δ, м. д.: 17.3; 18.6; 19.6; 25.5; 30.6; 51.3; 54.4; 102.1; 119.0; 121.0; 122.9; 123.1; 125.2; 126.7; 127.4; 128.3; 129.3; 133.1; 134.4; 138.6; 140.1; 155.3; 163.6; 163.8. Найдено, *m/z*: 426.2381 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 426.2290.

**2,2,4-Триметил-6-метокси-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-1,2-дигидрохинолин (3d).** Выход 769 мг (72%), ярко-желтый порошок, т. пл. 135–136 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. д. (*J*, Гц): 1.22 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.96 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.76 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.24 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.51 (1H, с, Н-3 хинолин); 6.84 (1H, с, Н хинолин); 7.48 (1H, т, *J* = 7.4, Н Ph); 7.63 (2H, т, *J* = 7.8, Н Ph); 8.00 (1H, с, Н хинолин); 8.05 (2H, д, *J* = 7.8, Н Ph); 8.47 (1H, с, Н пиразол); 8.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , δ, м. д.: 18.9; 31.5; 39.8; 51.1; 54.1; 55.2; 100.1; 113.4; 115.2; 115.4; 121.9; 123.3; 127.1; 127.3; 129.5; 129.7; 133.2; 138.4; 140.4; 148.8; 154.1; 162.2; 162.3. Найдено, *m/z*: 428.2105 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 428.2082.

**2,2,4-Триметил-6-метокси-8-[4-метокси-1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]-1,2-дигидрохинолин (3e).** Выход 879 мг (79%), ярко-желтый порошок, т. пл. 138–139 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. д. (*J*, Гц): 1.20 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.96 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.76 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.24 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.51 (1H, с, Н-3 хинолин); 6.84 (1H, д, *J* = 3.0, Н хинолин); 7.46–7.50 (2H, м, Н Ar); 7.98 (1H, д, *J* = 3.0, Н хинолин); 8.04–8.08 (2H, м, Н Ar); 8.47 (1H, с, Н пиразол); 8.75 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , δ, м. д.: 18.9; 31.5; 39.8; 40.0; 51.1; 54.2; 55.2; 100.8; 113.3; 115.2; 115.4; 116.3 (д, *J* = 22.9); 123.4; 124.1 (д, *J* = 8.5); 127.4; 129.7; 133.2; 134.8; 140.3; 148.8; 154.1; 159.6; 161.5; 162.3 (д, *J* = 11.9). Найдено, *m/z*: 446.2081 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 446.1988.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 3d** проведено на дифрактометре APEX II CCD

(МоКа-излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Выращенные в ДМФА кристаллы соединения **3d** (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, *M* 427.50) моноклинные, ярко-желтого цвета. При 120 К: *a* 37.8970(3), *b* 12.1033(10), *c* 9.3678(7) Å;  $\beta$  101.7150(2)°; *V* 4207.30(6) Å<sup>3</sup>; *d*<sub>выч</sub> 1.350 г/см<sup>3</sup>; пространственная группа *C2/c*; *Z* 8. Окончательный фактор расходимости *R* 0.0661, максимальный угол Брэгга  $2\Theta_{\max}$  60°. Всего собрано 26922 отражения, из них независимых – 6235. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по  $F_{\text{hkl}}^2$ . Положения всех атомов водорода выявлены из разностного фурье-синтеза остаточной электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS.<sup>22</sup> Данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1503754).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектры соединений **3a–e**, а также результаты анализа методом ВЭЖХ–МС состава реакционной смеси синтеза соединения **3d**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2017–2019 гг. (проект № 4.3633.2017/4.6).

#### Список литературы

- Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *1*, 69.
- Morphy, R.; Rankovic, Z. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523.
- Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekh, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.
- Gademann, K. *Chimia* **2006**, *60*, 841.
- Nqoro, X.; Tobeka, N.; Aderibigbe, B. A. *Molecules* **2017**, *12*, 2268.
- Desai, N. C.; Rajpara, K. M.; Joshi, V. V.; Vaghani, H. V.; Satodiya, H. M. *J. Chem. Sci.* **2013**, *2*, 321.
- Burgess, S. J.; Selzer, A.; Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Riscoe, M. K.; Peyton, D. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5623.
- Rajpara, K.; Patel, Kh.; Jadeja, U. *Synthesis and Antimicrobial Screening of Hybrid Molecules of Quinoline*; Scholars' Press, 2017, p. 72.
- Chauhan, M.; Kumar, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5657.
- Liu, J.; Zhang, X.-w.; Wang, Y.; Chen, Y.; Zhang, M.-r.; Cai, Z.-q.; Zhou, Y.-p.; Xu, L.-f. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1009.
- Liu, M.; Li, J.; Chai, H.; Zhang, K.; Yang, D.; Zhang, Q.; Shi, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2125.
- Kosheleva, Y. A.; Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, Kh. S.; Zubkov, F. I.; Ryzhkova, E. A.; Prezent, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 578. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 578.]
- Medvedeva, S. M.; Krysin, M. Yu.; Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1280. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1388.]
- Medvedeva, S. M.; Sabyinin, A. L.; Shikhaliev, Kh. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 2693. [Изв. АН, Сер. хим. **2014**, 2693.]
- Medvedeva, S. M.; Plaksina, M. E.; Shikhaliev, Kh. S. *Zh. Org. Farm. Khim.* **2015**, *13*, 21.
- Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, Kh. S.; Krysin, M. Yu.; Gotsak, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 309. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 309.]
- Bergman, J.; Arewång, C.-J.; Svensson, P. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9065.
- Rosowsky, A.; Modest, E. J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1832.
- Tung, C. C. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1685.
- Santos, M. S.; Bernardino, A. M. R.; Pinheiro, L. C. S.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Leon, L. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1425.
- Leshcheva, E. V.; Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, Kh. S. *Zh. Org. Farm. Khim.* **2014**, *12*, 15.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.