

Хемоселективное аминотетилирование гармола

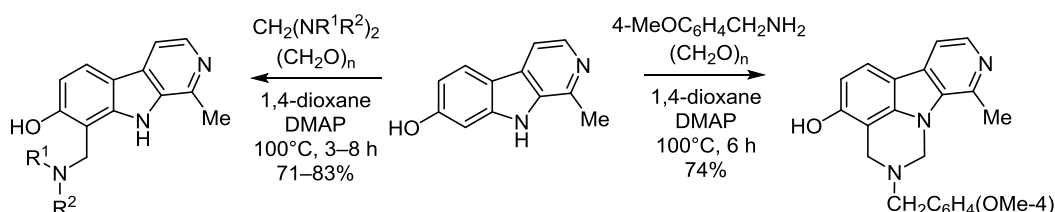
Светлана П. Бондаренко¹, Вера Н. Ищенко¹, Михаил С. Фрасинюк^{2*}

¹ Национальный университет пищевых технологий,
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина; e-mail: svitlana.bondarenko@ukr.net

² Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина; e-mail: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

Поступило 17.10.2018

Принято 23.11.2018



Исследовано аминотетилирование гармола (7-гидрокси-1-метил- β -карболина). Показано, что под действием аминалей или смеси вторичного амина с параформом реакция протекает хемоселективно с образованием 8-аминотетильных производных. В случае применения первичных аминов и избытка параформа в реакции Манниха образуются производные 2,3-дигидро-1*H*-пиридо[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-*ij*]хиназолин-4-ола и 1,2,3,11-тетрагидро[1,3]оксазино[6,5-*g*]пиридо[3,4-*b*]индола.

Ключевые слова: гармол, β -карболин, основание Манниха, 1*H*-пиридо[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-*ij*]хиназолин, аминотетилирование.

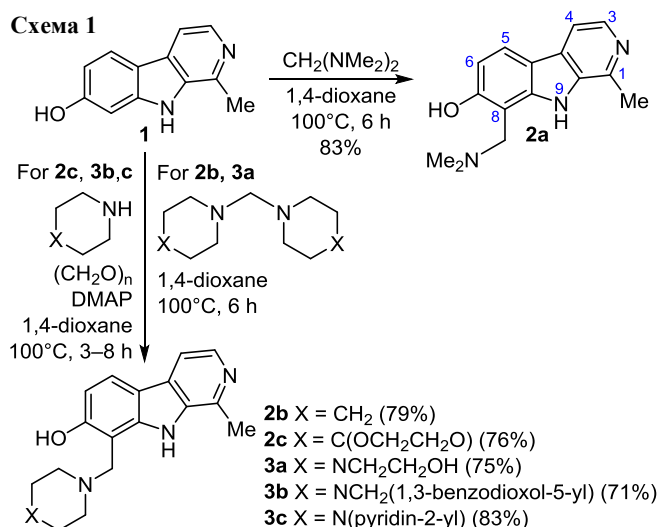
Гармол (**1**), наряду с гармином и гармалином (алкалоиды из *Peganum harmala*), обладает рядом психофармакологических свойств¹ и ингибирует моноаминоксидазы (MAO).² Среди синтетических производных гармола выявлены соединения, проявляющие цитотоксическое действие,³ ингибирующие циклинзависимые киназы,⁴ MAO,⁵ протеинкиназы,⁶ а также соединения, обладающие фунгицидной активностью.⁷ Химическая модификация природных β -карболинов может также существенно влиять на их токсичность.⁸

В настоящей работе нами изучено аминотетилирование гармола как полифункционального субстрата. Стоит отметить, что аминотетилирование производных β -карболина не является систематически изученным, известно всего несколько примеров проведения реакции. Как показано, аминотетилирование *N*-замещенных 6-гидроксипроизводных β -карболина протекает по положению 5.⁹ Взаимодействие безиламинов, параформа и 5-гидрокси- β -карболина приводит к образованию конденсированных производных 1*H*-пиридо[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-*ij*]хиназолина при одновременном протекании реакции по положениям N-9, C-6 и C-8.¹⁰ Изомерные производные 1*H*-2,4,10b-триазафлуорантена были получены при взаимодействии 1-аминотетильных производных β -карболина с параформом.¹¹

Более широко изучено аминотетилирование производных карбазола, структура которого подобна β -карболину. Как правило, аминотетилирование произ-

водных карбазола, не содержащих гидроксигрупп, протекает по положению N-9.¹² При использовании первичных аминов и параформа для аминотетилирования *N*-замещенных производных 2-гидрокси-карбазола наблюдалось образование 1,2,3,11-тетрагидро[1,3]оксазино[5,6-*a*]карбазолов или их смесей с изомерными 2,3,4,10-тетрагидро[1,3]оксазино[6,5-*b*]карбазолами.¹³ Взаимодействие 4-гидроксипроизводных карбазола с ароматическими альдегидами или параформом с вторичными или первичными аминами протекает по положению 3 с образованием 3-аминотетильных производных карбазола^{13a,14} и 2,3,4,7-тетрагидро[1,3]оксазино[5,6-*c*]карбазолов¹³ соответственно. Об аминотетилировании по положению N-9 в последнем случае не сообщалось.

В настоящей работе нами показано, что взаимодействие гармола с эквивалентным количеством *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина или 1,1'-метандилдипиперидина в диоксане протекает с образованием 8-аминотетильных производных гармола **2a, b** соответственно. Аминотетилирование гармола в классических условиях реакции Манниха осуществлено с использованием параформа и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана, 2-(пиперазин-1-ил)этанола, 1-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)пиперазина или 2-(пиперидин-4-ил)пиридина, для которых получение аминалей связано с трудностями выделения при кипячении реакционной смеси в диоксане. В этом случае также были выделены



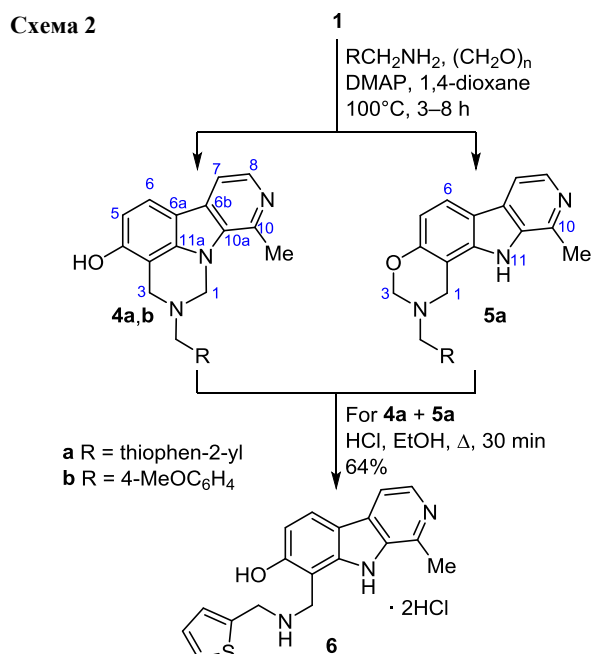
исключительно 8-аминометильные производные **2c** и **3a–c** (схема 1). Данные условия проведения аминотетилирования гармола позволяют исключить образование N(9)-аминометильных производных, благодаря тому, что при высокой температуре они могут перегруппировываться в термодинамически более стабильные C-аминометильные производные.

Структура соединений **2, 3 a–c** подтверждена спектроскопией ЯМР ¹H благодаря наличию КССВ 8.5–8.8 Гц для протонов Н-5 и Н-6 фенольного фрагмента β-карболина. Сигналы, для которых наблюдается расщепление с КССВ 5.1–5.5 Гц, отнесены к протонам Н-3,4 пиридинового фрагмента.

Взаимодействие гармола (**1**) с 1-(тиофен-2-ил)метиламином или 4-метоксибензиламином и избытком параформа привело к различным результатам (схема 2). В случае введения в реакцию 1-(тиофен-2-ил)метиламина, по данным спектра ЯМР ¹H, получена смесь продуктов в соотношении 1:1, для которых предложена структура изомерных 10-метил-2-(тиофен-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хиназолин-4-ола (**4a**) и 10-метил-2-(тиофен-2-илметил)-1,2,3,11-тетрагидро[1,3]оксазино[6,5-g]пиридо[3,4-b]индола (**5a**), характеризующихся наличием сигналов полуаминальной и аминальной метиленовых групп при 5.52 и 5.37 м. д. Вероятно, это результат таутомерии или медленного равновесия смеси подобных продуктов, исследованных нами в случае аминотетилирования изофлавонов и аурунов с применением ω-аминоспиртов,¹⁵ а также характерных для бис(1,3-оксазолидин-3-ил)метанов.¹⁶

Дальнейшее нагревание смеси соединений **4a** и **5a** в спиртовом растворе HCl привело к образованию единственного продукта – дигидрохлорида 1-метил-8-[(2-тиофен-2-илметил)амино]метил-9H-β-карболин-7-ола (**6**), что является следствием нестабильности аминалей и полуаминалей под действием кислот.

Результатом аналогичного взаимодействия гармола с параформом и 4-метоксибензиламином стал продукт, идентифицированный с помощью двумерной спектроскопии как 10-метил-2-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хиназолин-4-ол (**4b**) (рис. 1). На основании спектра ¹H-¹³C HSQC удалось установить корреляции для атомов углерода, связан-



ных с атомами водорода. Наличие корреляций слабополюного синглета протона при 9.71 м. д. с атомами C-3a, C-5 и C-4 при 103.2, 110.2 и 153.6 м. д. соответственно позволяет отнести его к гидроксильной группе фенольного фрагмента. Наличие кросс-пиков протонов метиленовых групп пиримидинового фрагмента с атомом углерода при 139.0 м. д. свидетельствует в пользу структуры **4b**, поскольку для альтернативной структуры **5b** должны наблюдаться кросс-пики протонов метиленовых групп с атомом C-7 (при 153.6 м. д.).

В масс-спектрах синтезированных соединений **2, 3 a–c** кроме пика [M+H]⁺ присутствует сигнал с *m/z* 211, соответствующий протонированному орто-хинон-метиду, который образуется при элиминировании аминного остатка оснований Манниха **2a–c**, **3a,b** и **6** или остатка 4-метоксибензиламина и метиленовой группы в положении N-9.

Таким образом, нами изучено аминотетилирование алкалоида гармола под действием аминалей, а также аминов и параформа. Показано, что в предложенных условиях при участии вторичных аминов и их производных реакция протекает по положению 8

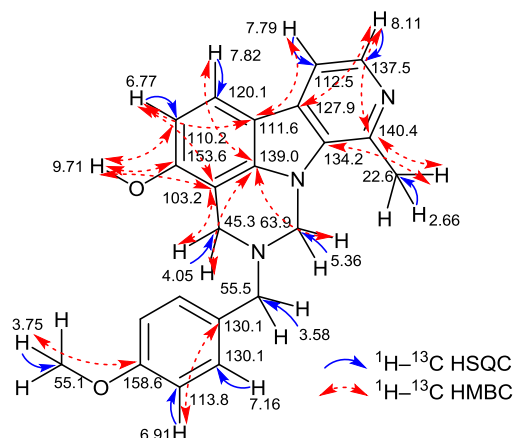


Рисунок 1. Основные корреляции в спектрах ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC соединения **4b**.

β -карболинового цикла, в то время как аминометилирование под действием первичных аминов и избытка параформа протекает не только по положению 8, а также и по гидроксильной группе фенольного фрагмента и/или циклическому атому азота с образованием дополнительного аминального или полуаминального фрагмента.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также спектры ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC записаны на приборе Varian M400, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 1100 (ХИ при атмосферном давлении). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на приборе Buchi В-535. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck 60 F₂₅₄, элюент CHCl_3 -MeOH (9:1, 19:1) или EtOAc.

Гармол производится INDOFINE Chemical Company, Inc. использован без дополнительной очистки.

8-[(Диметиламино)метил]-1-метил-9H- β -карболин-7-ол (2a). К горячему раствору 400 мг (2 ммоль) гармола (**1**) в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 0.3 мл (2.2 ммоль) *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина и реакционную смесь кипятят в течение 6 ч, затем охлаждают, разбавляют 20 мл гексана, фильтруют выпавший осадок и кристаллизуют из смеси *i*-PrOH-гексан, 1:1. Выход 423 мг (83%), т. пл. > 330 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2852, 1622, 1426, 1293, 1206, 1038, 802. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.46 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.83 (3H, с, 1- CH_3); 4.01 (2H, с, 8- CH_2); 6.85 (1H, д, *J* = 8.7, H-6); 7.70 (1H, д, *J* = 5.5, H-4); 7.87 (1H, д, *J* = 8.7, H-5); 8.27 (1H, д, *J* = 5.5, H-3); 8.52 (1H, с, 7-OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 20.6; 44.3; 55.8; 104.3; 110.1; 111.5; 114.0; 121.1; 127.9; 134.5; 137.8; 140.5; 141.3; 158.3. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 256 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (68), 211 (100). Найдено, %: С 70.28; Н 6.49; N 16.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 70.56; Н 6.71; N 16.46.

1-Метил-8-(пиперидин-1-илметил)-9H- β -карболин-7-ол (2b) получают аналогично. Выход 466 мг (79%), т. пл. 210–212 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2802, 1625, 1593, 1458, 1342, 1317, 809. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ м. д. (*J*, Гц): 1.36–1.66 (2H, м, 4'- CH_2); 1.73–1.83 (4H, м, 3',5'- CH_2); 3.24–3.72 (7H, м, 1- CH_3 , 2',6'- CH_2); 4.78 (2H, с, 8- CH_2); 7.22 (1H, д, *J* = 8.7, H-6); 8.29–8.40 (3H, м, H-3,4,5); 13.32 (1H, с, 9-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ м. д.: 16.6; 21.3; 22.4; 49.8; 51.8; 98.9; 112.1; 113.2; 113.6; 126.0; 129.1; 132.5; 133.8; 137.4; 145.6; 161.0. Масс-спектр *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 296 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 211 (43). Найдено, %: С 73.02; Н 7.42; N 14.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 73.19; Н 7.17; N 14.23.

8-[[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метил]-1-метил-9H- β -карболин-7-ол (3a) получают аналогично. Выход 510 мг (75%), т. пл. 254–256 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2929, 1627, 1593, 1460, 1432, 1309, 805. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (2H, т, *J* = 6.2, $\text{N}'\text{CH}_2$); 2.52–2.67 (4H, м, 2',6'- CH_2); 2.75 (3H, с, 1- CH_3); 3.50 (2H, т, *J* = 6.2, CH_2OH); 3.61–4.91

(7H, м, 8- CH_2 , 3',5'- CH_2 , CH_2OH); 6.68 (1H, д, *J* = 8.5, H-6); 7.72 (1H, д, *J* = 5.3, H-4); 7.87 (1H, д, *J* = 8.5, H-5); 8.11 (1H, д, *J* = 5.3, H-3); 10.80 (1H, с, 9-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 20.6; 52.3; 53.2; 54.4; 58.5; 60.1; 103.6; 110.1; 111.6; 114.1; 121.1; 127.9; 134.4; 137.9; 140.7; 141.3; 158.0. Масс-спектр *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 341 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 211 (84). Найдено, %: С 66.76; Н 7.02; N 16.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.04; Н 7.11; N 16.46.

Получение соединений 2с, 3b,с, 4b и 6 (общая методика). К горячему раствору 400 мг (2 ммоль) гармола (**1**) в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 2.5 ммоль амина, 180 мг (6 ммоль) параформа и 2–3 мг DMAP. Реакционную смесь кипятят в течение 3–8 ч, затем охлаждают, разбавляют 15–20 мл гексана, фильтруют выпавший осадок и кристаллизуют соединения **2с, 3a, b** из MeCN или смеси *i*-PrOH-гексан, 1:1, а соединение **4b** – из EtOH. В случае использования 1-(тиофен-2-ил)-метиламина реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, растворяют в 20 мл EtOH, добавляют 1 мл концентрированной HCl и кипятят в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении и кристаллизуют соединения **6** из MeCN.

8-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-илметил)-1-метил-9H- β -карболин-7-ол (2с). Выход 537 мг (76%), т. пл. 128–130 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2960, 1622, 1430, 1292, 1211, 1149, 1086, 803. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.53–1.80 (4H, м, 6',10'- CH_2); 2.58–2.70 (4H, м, 7',9'- CH_2); 2.73 (3H, с, 1- CH_3); 3.11–4.05 (4H, м, 2',3'- CH_2); 4.11 (2H, с, 8- CH_2); 6.68 (1H, д, *J* = 8.5, H-6); 7.73 (1H, д, *J* = 5.2, H-4); 7.87 (1H, д, *J* = 8.5, H-5); 8.10 (1H, д, *J* = 5.2, H-3); 10.76 (1H, с, 9-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.3; 34.8; 51.3; 55.7; 64.5; 103.1; 106.5; 111.3; 112.3; 115.0; 121.7; 129.5; 134.8; 138.4; 140.5; 140.9; 159.0. Масс-спектр *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 354 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 211 (28). Найдено, %: С 68.13; Н 6.74; N 11.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.97; Н 6.56; N 11.89.

8-[[4-(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил]метил]-1-метил-9H- β -карболин-7-ол (3b). Выход 611 мг (71%), т. пл. 110–112 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2821, 1621, 1446, 1296, 1242, 1208, 1038, 811. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.28–2.47 (4H, м) и 2.54–2.67 (4H, м, H пиперазин); 2.73 (3H, с, 1- CH_3); 3.41 (2H, с, $\text{N}'\text{CH}_2$); 4.09 (2H, с, 8- CH_2); 5.98 (2H, с, OCH_2O); 6.68 (1H, д, *J* = 8.5, H-6); 6.72–6.77 (1H, м, H-6''); 6.80–6.88 (2H, м, H-5'',2''); 7.72 (1H, д, *J* = 5.2, H-4); 7.87 (1H, д, *J* = 8.5, H-5); 8.11 (1H, д, *J* = 5.2, H-3); 10.74 (1H, с, 9-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.4; 52.8; 53.0; 56.0; 62.6; 101.0; 102.8; 108.0; 109.5; 111.3; 112.2; 115.1; 121.8; 122.3; 129.5; 131.6; 134.8; 138.6; 140.5; 141.0; 146.8; 147.7; 158.8. Масс-спектр *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 431 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 211 (41). Найдено, %: С 69.62; Н 6.33; N 12.87. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.75; Н 6.09; N 13.01.

1-Метил-8-[[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]метил]-9H- β -карболин-7-ол (3с). Выход 619 мг (83%), т. пл. 243–245 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2707, 1647, 1632, 1620, 1433, 1315. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.61–2.73 (4H, м, 2',6'- CH_2); 2.76 (3H, с, 1- CH_3); 3.49–3.59 (4H, м, 3',5'- CH_2); 4.13 (2H, с, 8- CH_2); 6.64 (1H, д, *J* = 7.1, *J* = 4.9, H-5''); 6.75 (1H, д, *J* = 8.5, H-6); 6.80 (1H, д, *J* = 8.6, H-3''); 7.48–7.56 (1H, м, H-4''); 7.74 (1H, д, *J* = 5.3, H-4); 7.91 (1H, д, *J* = 8.5, H-5); 8.07–

8.20 (2H, м, Н-3,6"); 10.79 (1H, с, 9-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.6; 44.6; 52.0; 53.9; 103.9; 107.2; 110.0; 111.6; 113.2; 114.2; 121.2; 127.9; 134.4; 137.5; 137.9; 140.9; 141.2; 147.5; 157.6; 158.9. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (87), 211 (100). Найдено, %: С 70.94; Н 6.47; N 19.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 70.76; Н 6.21; N 18.75.

10-Метил-2-(тиофен-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хиназолин-4-ол (4a) и 10-метил-2-(тиофен-2-илметил)-1,2,3,11-тетрагидро-[1,3]оксаино[6,5-g]пиридо[3,4-b]индол (5a), смесь изомеров 1:1. Суммарный выход 580 мг (87%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (1.5H, с) и 2.96 (1.5H, с, 10- CH_3); 2.87 (1H, с) и 3.91 (1H, с, N(2) CH_2); 4.35 (2H, с, 3- CH_2 4a и 1- CH_2 5a); 5.37 (1H, с) и 5.52 (1H, с, 1- CH_2 4a и 3- CH_2 5a); 6.70–6.81 (1H, м, Н-4'); 6.88–7.01 (1H, м, Н-5'); 7.12 (0.5H, д, $J = 8.5$) и 7.20 (0.5H, д, $J = 8.5$, Н-5); 7.32 (0.5H, д, $J = 5.3$) и 7.36 (0.5H, д, $J = 5.3$, Н-7); 7.84 (0.5H, д, $J = 8.5$) и 8.05 (0.5H, д, $J = 8.5$, Н-6); 7.92 (0.5H, д, $J = 5.3$) и 7.96 (0.5H, д, $J = 5.3$, Н-8); 8.22 (0.5H, д, $J = 5.8$) и 8.36 (0.5H, д, $J = 5.8$, Н-3').

10-Метил-2-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[3,2,1-ij]хиназолин-4-ол (4b). Выход 531 мг (74%), т. пл. 237–239 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2836, 1625, 1609, 1514, 1417, 1325, 1256, 1240, 1208. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.66 (3H, с, 10- CH_3); 3.58 (2H, с, N(2) CH_2); 3.75 (3H, с, 4'- OCH_3); 4.05 (2H, с, 3- CH_2); 5.36 (2H, с, 1- CH_2); 6.77 (1H, д, $J = 8.5$, Н-5); 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, Н-3',5'); 7.16 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2',6'); 7.79 (1H, д, $J = 5.2$, Н-7); 7.82 (1H, д, $J = 8.5$, Н-6); 8.11 (1H, д, $J = 5.2$, Н-8); 9.71 (1H, с, 4-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 22.6 (CH_3); 45.3 (3- CH_2); 55.1 (4'- OCH_3); 55.5 (N CH_2); 63.9 (1- CH_2); 103.2 (C-3a); 110.2 (5-CH); 111.6 (C-6a); 112.5 (7-CH); 113.8 (3',5'-CH); 120.1 (6-CH); 127.9 (C-6b); 130.1 (C-1'); 130.1 (2',6'-CH); 134.2 (C-10a); 137.5 (C-8CH); 139.0 (C-11a); 140.4 (C-10); 153.6 (C-4); 158.6 (C-4'). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 211 (21). Найдено, %: С 73.40; Н 5.61; N 11.42. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.52; Н 5.89; N 11.69.

Дигидрохлорид 1-метил-8-[(2-тиофен-2-илметил)-амино]метил-9H- β -карболин-7-ола (6). Выход 507 мг (64%), т. пл. 225–227 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3401, 2820, 1626, 1596, 1432, 1333, 1310, 817. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.17 (3H, с, 1- CH_3); 4.58 (2H, с) и 4.69 (2H, с, 8- CH_2 , CH_2NH_2^+); 7.07 (1H, д, $J = 5.1$, $J = 3.5$, Н-4'); 7.16 (1H, д, $J = 8.8$, Н-6); 7.42 (1H, д, $J = 3.5$, Н-3'); 7.60 (1H, д, $J = 5.1$, Н-5'); 8.31 (1H, д, $J = 8.8$, Н-5); 8.34 (1H, д, $J = 6.4$) и 8.40 (1H, д, $J = 6.4$, Н-3,4); 9.47 (2H, с, NH_2^+); 11.35 (1H, с, 7-OH); 13.33 (1H, с, 9-NH); 15.58 (1H, с, 2-NH $^+$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 16.3; 40.4; 44.2; 100.6; 112.0; 113.0; 113.6; 125.5; 127.0; 128.1; 128.8; 130.7; 132.5; 132.7; 133.7; 137.0; 145.1; 160.3. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 211 (82). Найдено, %: С 54.41; Н 5.01; N 10.37; S 7.82. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}\cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: С 54.55; Н 4.83; N 10.60; S 8.09.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений, а также спектры ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC соединения 4b, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>

Список литературы

- Brierley, D. I.; Davidson, C. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2012**, *39*, 263.
- Herraiz, T.; Gonzalez, D.; Ancin-Azpilicueta, C.; Aran, V. J.; Guillen, H. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 839.
- (a) Shi, B.; Cao, R.; Fan, W.; Guo, L.; Ma, Q.; Zhang, G.; Qiu, L.; Song, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 10. (b) Zhang, G.; Cao, R.; Guo, L.; Ma, Q.; Fan, W.; Chen, X.; Li, J.; Shao, G.; Qiu, L.; Ren, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 21. (c) Cao, R.; Yi, W.; Wu, Q.; Guan, X.; Feng, M.; Ma, C.; Chen, Z.; Song, H.; Peng, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6558. (d) Meinguet, C.; Bruyère, C.; Frédérick, R.; Mathieu, V.; Vancraeynest, C.; Pochet, L.; Laloy, J.; Mortier, J.; Wolber, G.; Kiss, R.; Masereel, B.; Wouters, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 45.
- (a) Song, Y.; Kesuma, D.; Wang, J.; Deng, Y.; Duan, J.; Wang, J. H.; Qi, R. *Z. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *317*, 128. (b) Song, Y.; Wang, J.; Teng, S. F.; Kesuma, D.; Deng, Y.; Duan, J.; Wang, J. H.; Qi, R. Z.; Sim, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1129.
- Reniers, J.; Robert, S.; Frederick, B.; Masereel, B.; Vincent, S.; Wouters, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 134.
- Cuny, G. D.; Ulyanova, N. P.; Patnaik, D.; Liu, J.-F.; Lin, X.; Auerbach, K.; Ray, S. S.; Xian, J.; Glicksman, M. A.; Stein, R. L.; Higgins, J. M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2015.
- (a) Li, Z.; Chen, S.; Zhu, S.; Luo, J.; Zhang, Y.; Weng, Q. *Molecules* **2015**, *20*, 13941. (b) Song, H.; Liu, Y.; Liu, Y.; Wang, L.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 1010.
- Mahmoudian, M.; Jalilpour, H.; Dardashti, S. P. *Iran. J. Pharmacol. Ther.* **2002**, *1*, 1.
- Sen'ko, O. A.; Dybenko, A. G.; Garazd, M. M.; Kartsev, V. G. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, *53*, 523.
- Issa, S.; Walchshofer, N.; Kassab, I.; Gentili, J.; Geahchan, A.; Bouaziz, Z. *Heterocycles* **2008**, *75*, 2761.
- Del Giudice, M. R.; Gatta, F.; Settimj, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 967.
- (a) Love, B. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 630. (b) Akhmetova, V. R.; Bikbulatova, E. M.; Akhmadiev, N. S.; Galimzyanova, N. F.; Kunakova, R. V.; Ibragimov, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 520. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 520.] (c) Werner, V.; Ellwart, M.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2026. (d) Feldman, J. R.; Wagner, E. C. *J. Org. Chem.* **1942**, *7*, 31. (e) Elderfield, R. C.; Wood, J. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2463. (f) Katritzky, A. R.; Rewcastle, G. W.; Vazquez de Miguel, L. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 794.
- (a) Bouaziz, Z.; Issa, S.; Gentili, J.; Gratz, A.; Bollacke, A.; Kassack, M.; Jose, J.; Herfindal, L.; Gausdal, G.; Doskeland, S. O.; Mullie, C.; Sonnet, P.; Desgrouas, C.; Taudon, N.; Valdameri, G.; Di Pietro, A.; Baitiche, M.; Le Borgne, M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 180. (b) Issa, S.; Walchshofer, N.; Kassab, I.; Termoss, H.; Chamat, S.; Geahchan, A.; Bouaziz, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2567.
- (a) Reddy, P. N.; Padmaja, P.; Reddy, B. R.; Jadav, S. S. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2243. (b) Padmaja, P.; Reddy, P. N.; Reddy, B. R. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 653.
- (a) Frasinuk, M. S.; Bondarenko, S. P.; Khilya, V. P.; Liu, C.; Watt, D. S.; Sviripa, V. M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1053. (b) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 592. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 592.]
- Salas-Coronado, R.; Gálvez-Ruiz, J. C.; Guadarrama-Pérez, C.; Flores-Parra, A. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1123.