

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.03.060>

УДК 547.856 + 547.75

Р.І. Васькевич, <https://orcid.org/0000-0001-9266-7600>

Н.О. Савінчук, <https://orcid.org/0000-0003-1115-1798>

А.І. Васькевич, <https://orcid.org/0000-0003-0370-6626>

М.В. Вовк, <https://orcid.org/0000-0003-1753-3535>

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

E-mail: a.yu.vaskevich@gmail.com

1-Функціонально заміщені похідні піроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів

Представлено членом-кореспондентом НАН України М.В. Вовком

Розроблено препаративно зручний метод синтезу 1-(йодометил)-2,3,3а,4-тетрагідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів, який базується на селективному відновленні 1-йодометилпіролохіназолінію йодидів борогідридом натрію. Показано можливість спрямованої модифікації йодометильного фрагмента 1-(йодометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів *S*- та *N*-вмісними нуклеофільними реагентами, у результаті чого одержано відповідні похідні з тіоацетатною та азидною функціональними групами. Гідруванням останніх на 10 % Pd/C отримано перспективні синтетичні будівельні блоки — 1-(амінометил)піроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-они. Зафіксовано особливу поведінку 1-(йодометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів у реакції з аміаком, що супроводжується розривом зв'язку C—N піролідінового циклу і утворенням 2-(3-оксобутил)хіназолін-4(3*H*)-онів, для яких виявлено ланцюгово-кільцеву таутомерію.

Ключові слова: хіназолінони, піролохіназолінони, відновлення, нуклеофільне заміщення, функціональні похідні.

Хіназолінонове ядро як окрема субодинаця або як базовий фрагмент різноманітних поліциклічних структур входить до складу понад 150 алкалоїдів [1—4]. Серед конденсованих хіназолінонів важливе місце займають піролохіназолінони, які є основою багатьох природних продуктів і лікарських засобів [5—9]. Хоча лінійно конденсовані піролохіназолінони більш поширені та вивчені, похідні їх ангулярних аналогів також відзначаються вираженим біомедичним потенціалом. В їх ряду виявлені протизапальні [10], антиоксидантні та антибактеріальні [11], антиаритмічні [12] агенти, депресанти центральної нервової системи [13], а також інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази [14] та бромодому [15].

Ц и т у в а н н я: Васькевич Р.І., Савінчук Н.О., Васькевич А.І., Вовк М.В. 1-Функціонально заміщені похідні піроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 3. С. 60—72. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.03.060>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

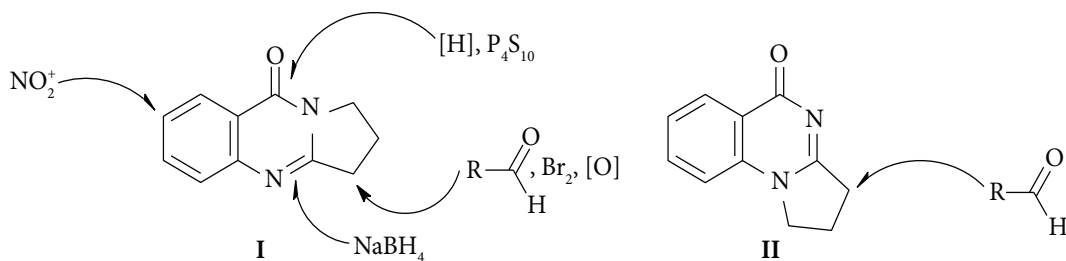


Рис. 1. Відомі перетворення 2,3-дигідропіроло[2,1-*b*]хіназолін-9(1H)-ону (I) та 2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1H)-ону (II)

Як випливає з аналізу літературних джерел, хімічні перетворення піролохіназоліонів обмежуються реакціями по метиленовій групі пірольного циклу, імінному або карбонільному фрагментах піримідинового циклу та ароматичному ядру. Зокрема, за участю положення 3 лінійного 2,3-дигідропіроло[2,1-*b*]хіназолін-9(1H)-ону (система I, рис. 1) описані конденсації із альдегідами [16—19], радикальне бромовання [16, 20, 21], літійування із подальшим введенням гідроксигрупи [20] та окиснення [22]. Трансформації піримідинового циклу знайшли відображення в реакціях відновлення C=N [23] і C=O [24] груп, а також у тіонуванні останньої реагентом Лоуссона [25]. Нітрування та подальшу модифікацію системи I здійснювали по положенню 7 [26]. У свою чергу, ангулярний 2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1H)-он (система II) менш вивчений, і інформація про його хімічні властивості обмежена конденсаціями з альдегідами по метиленовій групі пірольного ядра [15, 27].

На підставі вищевикладеного актуальним вбачається розроблення ефективних підходів до нових типів функціоналізованих піроло[1,2-*a*]хіназоліонів як перспективних синтетичних блоків для конструювання потенційно біоактивних сполук. Саме тому в ролі базових об'єктів для подальшої структурної модифікації були використані нещодавно [28] одержані внутрішньомолекулярною йодоциклізацією 2-бутенілхіназоліонів **1a—f** 1-йодометилпіролохіназолінію йодиди **2a—f** та продукти їх дегідройодування — основи **3a—f** (схема 1).

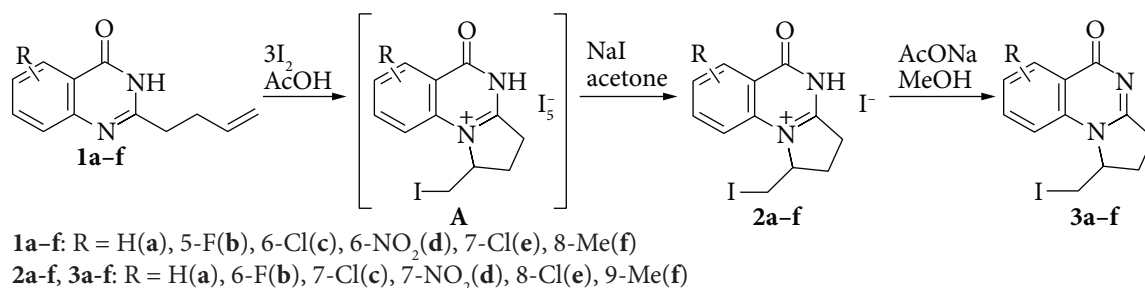


Схема 1. Синтез 1-йодометилзаміщених піролохіназоліонів **2a-f, 3a-f**

Як видно зі схеми, внаслідок дегідройодування солей **2a—f** під дією ацетату натрію утворюються відповідні 2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназоліони **3a—f** із sp^2 -гібридизованим вузловим атомом C⁴. Для отримання їх тетрагідроаналогів **4a—c,e,f** було успішно використано реакцію відновлення сполук **2a—c,e,f** борогідридом натрію в системі розчинників EtOH/THF за температури $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (схема 2). Такі умови сприяють селективному перебігу процесу,

що дало змогу виділити мажорні діастереомери **4a—c,e,f** із виходами 76—89 %. У свою чергу, мінорні ізомери були зафіксовані ЯМР ^1H та хроматомас-спектрами у кількості 5—7 %.

Стереохімічні особливості мажорних діастереомерів були з'ясовані на прикладі сполуки **4f** з використанням гомоядерного кореляційного методу NOESY ЯМР ^1H (рис. 2). Встановлено, що протони мають *цис*-конфігурацію біля стереогенних центрів C^1 та C^4 в піролідиновому фрагменті діастереомера **4f**. Такий висновок ґрунтується на наявних у спектрі NOESY взаємодіях протонів C^1H (4,20—4,26 м. ч.) та C^4H (5,26—5,28 м. ч.) з одним із діастереотопних C^3H -протонів (2,34—2,40 м. ч.), що свідчить про їх розташування по один бік піролідинового циклу. Додатковим підтвердженням цього факту є виявлений ядерний ефект Оверхаузера (NOE) між протоном екзоциклічної CH_2I -групи (2,83—2,87 м. ч.) та іншим C^3H -протоном (2,04—2,11 м. ч.), який, судячи зі слабкої взаємодії, знаходиться у *транс*-положенні до C^4H -протона.

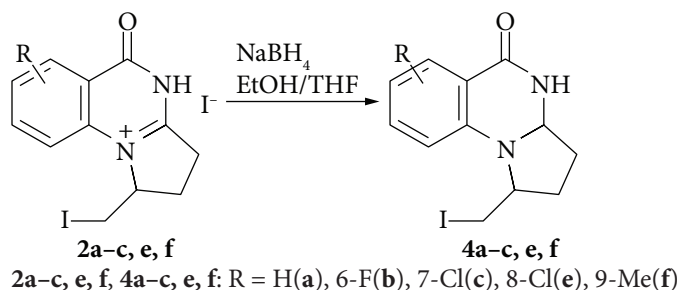
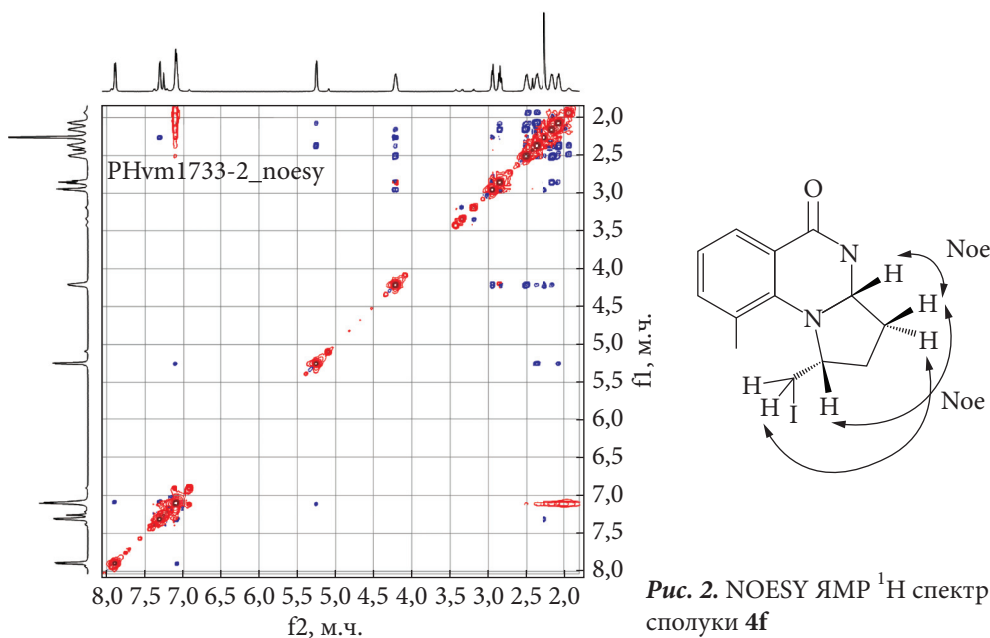


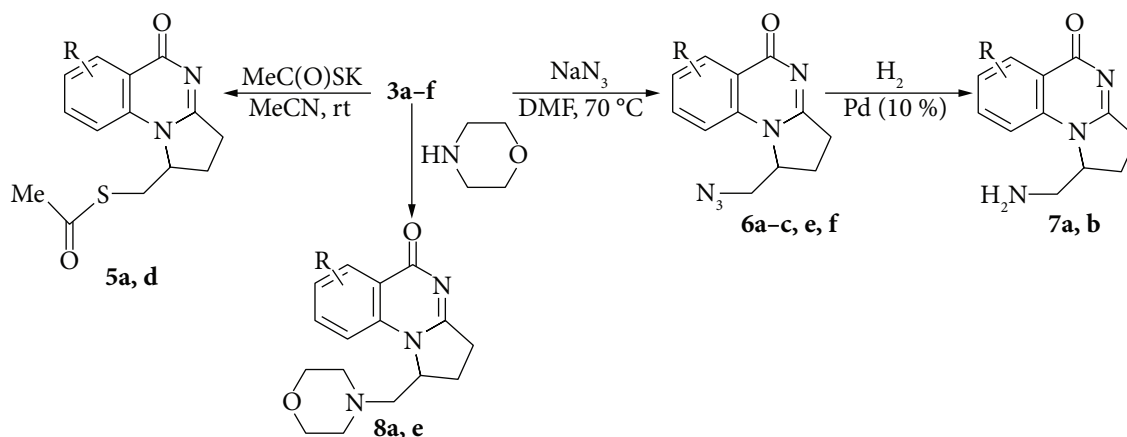
Схема 2. Синтез 1-(йодометил)-2,3,3a,4-тетрагідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів **4a—c,e,f**

Наявність у положенні 1 сполук **3a—f** йодометильної групи створює необхідні передумови для їх використання в ролі алкілувальних реагентів низки *S*- та *N*-нуклеofilів, що, у свою чергу, є зручним варіантом конструювання нових функціональних похідних (схема 3). Такий підхід наочно показано на прикладі реакції селективного нуклеofilного заміщення 1-йодометилпіролохіназолінонів **3a,d** із тіоацетатом калію, яка гладко прохо-



дять у розчині ацетонітрилу за кімнатної температури та з виходами 63—85 % приводить до тіоестерів **5a,d**. У свою чергу, 1-йодометилпохідні **3a,b** взаємодіють з азидом натрію в розчині диметилформаміду (DMF) за температури 70 °C і з високими виходами дають ази-дометилпохідні **6a—c,e,f**. Каталітичне відновлення останніх воднем на 10 % Pd/C було вда-ло використано для одержання 1-амінометилпіролохіназолінонів **7a,b** — перспективних молекулярних платформ для подальшої модифікації фармакофорними групами.

Для синтезу їх діалкіламіноаналогів досліджено взаємодію сполук **3a,e,f** із низкою циклоалкіламінів: піролідину, піперидину та морфоліну. Встановлено, що високоосновні піролідин та піперидин ($pK_{a(BH^+)}$ відповідно 11,27 та 11,24) спричиняють деструкцію пі-ролохіназолінового циклу. Натомість менш основний морфолін ($pK_{a(BH^+)}$ 8,33) селективно реагує зі сполуками **3a,e** за участю йодометильної групи з утворенням тільки продуктів ну-клеофільного заміщення — *N*-метилморфолінопіролохіназолонів **8a,e**, хоча 9-Ме-заміщена похідна **3f** внаслідок просторових перешкод не піддається такій взаємодії. Отримані ре-зультати контрастують з раніше опублікованими даними, згідно з якими реакція гетероана-логів сполук **3** — 1-галогенометилдигідротіазоло[3,2-*a*]хіназолінонів [29] та 3-бромометил-дигідроімідазо[2,1-*b*]хіназолінонів [30] — із морфоліном супроводжується не нуклеофіль-ним заміщенням, а елімінуванням галогеноводню.



5a, d: R = H(**a**), 7-NO₂(**d**); **6a—c, e, f:** R = H(**a**), 6-F(**b**), 7-Cl(**c**), 8-Cl(**e**), 9-Me(**f**);
7a, b: R = H(**a**), 5-F(**b**); **8a, e:** R = H(**a**), 8-Cl(**e**)

Схема 3. Функціоналізація 1-йодометилзаміщених піроло[1,2-а]хіназолінонів **3a,b,d,e**

З метою перетворення 1-йодометилпіролохіназолінонів **3a—c,e,f** у відповідні 1-метил-іденпохідні як реагент для дегідрйодування було використано метанольний розчин амі-аку. В результаті дводобового експонування реакційної суміші за кімнатної температури з подальшим видаленням надлишку реагенту та розчинника відбулося елімінування йо-доводню і утворення первинних продуктів дегідрйодування **A**, у спектрах ЯМР ¹H яких зафіксовано характерні сигнали екзоцикличної метиленової групи при 5,10—5,15 та 5,43—5,50 м. ч. Однак за подальшого очищення таких продуктів на силікагелі або кристалізації з ізопропанолу неочікувано були виділені 2-(3-оксобутил)хіназолінони **9a—c,e** (схема 4). Найвірогідніше, що у виявленому процесі каталізована йодистим амонієм гідратація ме-тиліденової групи продуктів **A** супроводжується розривом зв'язку C—N піролідінового циклу інтермедіату **B** з утворенням кетопохідних **9a—c,e**. При цьому варто відзначити, що

сполука **3f** (R = 9-Me) під дією метанольного розчину амоніаку, як і за спроби нуклеофільного заміщення морфоліном, не зазнавала змін.

Аналізом спектрів ЯМР ^1H оксобутилхіназолінонів **9a—c,e** встановлено, що для них характерною є ланцюгово-кільцева таутомерія. Так, у розчині $\text{DMSO-}d_6$ вказані сполуки мають кетонну форму, проте в розчині CDCl_3 має місце їх рівновага із циклічною гідроксипіролідиною формою **9'a—c,e**, вміст якої досягає 50 %.

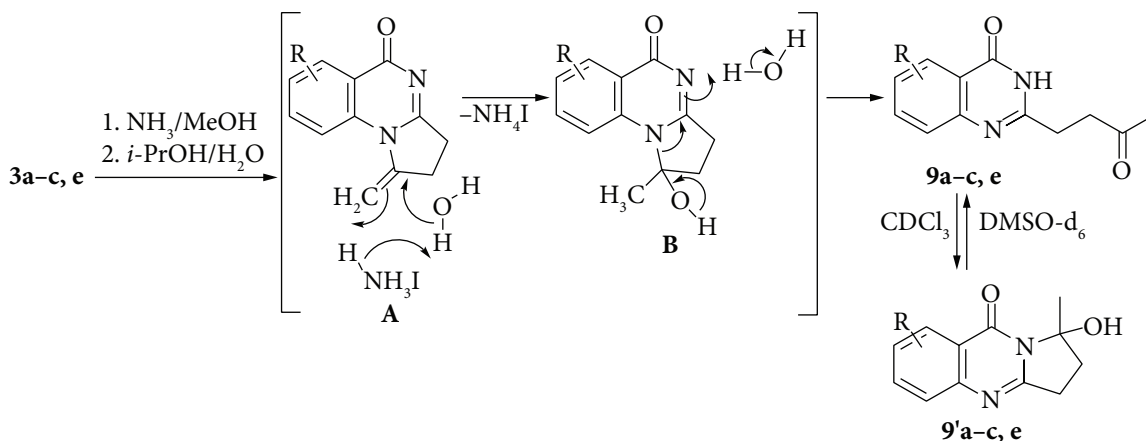


Схема 4. Перетворення 1-йодометилзаміщених піролохіназолінонів **3a—c,e** у 2-(3-оксобутил)хіназоліони **9a—c,e**

Отже, нами розроблено ефективний підхід до спрямованої модифікації 1-(йодометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів *S*- та *N*-вмісними нуклеофільними реагентами. Виявлено особливу поведінку 1-(йодометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів у реакції з аміаком, яка зумовлює утворення 2-(3-оксобутил)хіназолін-4(3*H*)-онів, для яких зафіксовано ланцюгово-кільцеву таутомерію.

Експериментальна частина. Контроль за перебігом реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках “Merck 60 F 254”. Спектри ЯМР виміряні на спектрометрах “Bruker Avance DRX-500” та “Varian Mercury” (робоча частота 500 та 400 МГц для реєстрації ЯМР ^1H і 125 МГц — для ЯМР ^{13}C , внутрішній стандарт ТМС). Хроматомас-спектри отримані на вискоефективному рідинному хроматографі “Agilent 1100 Series”, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором “Agilent LC\MSD SL”, метод іонізації — хімічна іонізація за умов атмосферного тиску (APCI). Температури топлення визначені на установці “Fisher-Johns”.

Загальний метод синтезу 1-(йодометил)-2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **4a—e.** До 1 ммоль йодиду **2a—e**, розчиненого в 40 мл суміші етанол/ТГФ (1 : 1), впродовж 5 хв додають 0,057 г (1,5 ммоль) борогідриду натрію, перемішуючи і охолоджуючи до $-20\text{ }^\circ\text{C}$, і продовжують перемішування ще 2 год за температури $-20\text{ }^\circ\text{C}$, а потім 8 год за кімнатної температури. Розчинник випарюють у вакуумі, до отриманого залишку за температури $0\text{ }^\circ\text{C}$ додають 20 мл води і екстрагують дихлорометаном (3×20 мл), екстракт сушать сульфатом натрію, розчинник випарюють у вакуумі. Залишок піддають градієнтному флеш-хроматографуванню на силікагелі, елюент дихлорометан-ацетонітрил (від 0 до 100 %). Отриманий після видалення розчинника твердий залишок кристалізують з ацетону.

1-(Йодометил)-2,3,3а,4-тетрагідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (4а). Вихід 89 %. Т. топл. 135–137 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3173, 3058, 2913, 1666, 1606, 1493, 1378, 1292, 1164, 749. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. ч., J, Гц): 2,13–2,17 (1H, м, CH), 2,19–2,32 (3H, м, CH + CH₂), 3,07 (1H, т, J = 10,0, CH), 3,39 (1H, дд, $J^1 = 10,0$, $J^2 = 2,0$, CH), 4,08–4,13 (1H, м, CH), 4,97–5,00 (1H, м, CH), 6,62 (1H, д, J = 8,0, CH), 6,88 (1H, т, J = 7,6, CH), 7,38–7,42 (2H, м, CH + NH), 7,95 (1H, д, J = 6,4, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150 МГц, δ , м. ч.): 8,76, 28,56, 29,19, 58,04, 70,44, 111,87, 117,20, 118,54, 129,57, 134,03, 144,96, 166,60. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 329 [M+H]⁺(100).

1-(Йодометил)-6-фторо-2,3,3а,4-тетрагідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (4б). Вихід 82 %. Т. топл. 153–155 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3186, 3073, 1669, 1617, 1489, 1461, 1387, 1215, 1163, 1075, 798. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. ч., J, Гц): 2,12–2,17 (1H, м, CH), 2,22–2,28 (2H, м, CH₂), 2,30–2,35 (1H, м, CH), 3,07 (1H, т, J = 10,2, CH), 3,37 (1H, дд, $J^1 = 10,0$, $J^2 = 2,0$, CH), 4,05–4,10 (1H, м, CH), 4,90–4,93 (1H, м, CH), 6,39 (1H, д, J = 8,4, CH), 6,55 (1H, дд, $J^1 = 10,8$, $J^2 = 8,0$, CH), 7,30–7,35 (1H, м, CH), 7,51–7,54 (1H, с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц, δ , м. ч.): 8,20, 28,54, 28,93, 58,36, 70,12, 105,97 (д, J = 8,75), 106,60 (д, J = 22,5), 107,72 (д, J = 3,75), 134,69 (д, J = 11,25), 146,83 (д, J = 3,75), 163,69 (д, J = 177,5), 164,75. ^{19}F ЯМР (188 МГц, CDCl_3): δ , м.ч. — 109,24. [M+H]⁺ m/z : розраховано 347,14, знайдено 347,0.

1-(Йодометил)-7-хлоро-2,3,3а,4-тетрагідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (4с). Вихід 78 %. Т. топл. 157–159 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3138, 3059, 2914, 1670, 1606, 1492, 1438, 1363, 1259, 1162, 807, 790. Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц, δ , м. ч., J, Гц): 1,94–1,98 (1H, м, CH), 2,00–2,09 (2H, м, CH₂), 2,13–2,22 (1H, м, CH), 3,30–3,38 (2H, м, CH₂), 3,94–3,99 (1H, м, CH), 4,79–4,83 (1H, м, CH), 6,75 (1H, д, J = 8,8, CH), 7,40 (1H, дд, $J^1 = 8,4$, $J^2 = 2,4$, CH), 7,61 (1H, д, J = 2,8, CH), 8,57 (1H, с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 150 МГц, δ , м. ч.): 11,57, 28,87, 29,11, 56,88, 70,61, 114,46, 118,97, 121,95, 128,17, 133,50, 144,44, 163,79. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 364 [M+H]⁺(100).

(Йодометил)-8-хлоро-2,3,3а,4-тетрагідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (4е). Вихід 79 %. Т. топл. 158–160 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3063, 2926, 1676, 1603, 1485, 1447, 1393, 1167, 843, 770. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. ч., J, Гц): 2,14–2,20 (1H, м, CH), 2,22–2,32 (3H, м, CH + CH₂), 3,09 (1H, т, CH, J = 10,0), 3,38 (1H, дд, CH, $J^1 = 10,0$, $J^2 = 2,0$), 4,03–4,09 (1H, м, CH), 4,97–5,01 (1H, м, CH), 6,59 (1H, д, CH, J = 2,0), 6,84 (1H, дд, CH, $J^1 = 8,0$, $J^2 = 2,0$), 7,13–7,17 (1H, с, NH), 7,86 (1H, д, CH, J = 8,0). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц, δ , м. ч.): 7,63, 28,18, 28,70, 57,46, 70,16, 111,30, 115,11, 118,44, 130,54, 139,77, 145,31, 165,53. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 364 [M+H]⁺(100).

1-(Йодометил)-9-метил-2,3,3а,4-тетрагідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (4ф). Вихід 76 %. Т. топл. 153–155 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 3165, 3054, 2884, 1663, 1590, 1461, 1393, 1337, 1144, 777. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. ч., J, Гц): 2,04–2,11 (1H, м, CH), 2,13–2,21 (1H, м, CH), 2,28 (3H, с, CH₃), 2,34–2,40 (1H, м, CH), 2,47–2,53 (1H, м, CH), 2,83–2,87 (1H, м, CH), 2,93–2,97 (1H, м, CH), 4,20–4,26 (1H, м, CH), 5,26–5,28 (1H, м, CH), 6,93–7,01 (1H, с, NH), 7,11 (1H, т, J = 8,0, CH), 7,33 (1H, д, J = 7,2, CH), 7,91 (1H, д, J = 7,6, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150 МГц, δ , м. ч.): 10,56, 18,41, 30,00, 31,61, 62,43, 70,62, 123,39, 124,31, 126,10, 130,87, 135,28, 143,04, 166,73. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 343 [M+H]⁺(100).

Загальний метод синтезу S-[(5-оксо-1,2,3,5-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-1-іл)метил]етантіоатів 5а,д. До 2 ммоль сполуки 3а,д в 50 мл ацетонітрилу додають 0,342 г (3 ммоль) тіоацетату калію і перемішують впродовж 12 год за кімнатної температури. Розчинник випарюють у вакуумі, залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент ацетонітрил.

S-[(5-Оксо-1,2,3,5-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-1-іл)метил]етантіоат (5а). Вихід 63 %. Т. топл. 113–115 °С. Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3397, 1685, 1627, 1600, 1543, 1495, 1470, 1136, 772. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,01–2,06 (1H, м, CH), 2,35–2,43 (4H, м, CH + CH₃), 2,85–2,91 (1H, м, CH), 3,13–3,19 (1H, м, CH), 3,23–3,30 (1H, м, CH), 3,38–3,43 (1H, м, CH), 4,87–4,93 (1H, м, CH), 7,49 (1H, т, $J = 8,0$, CH), 7,83–7,89 (2H, м, 2CH), 8,07 (1H, д, $J = 7,6$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц, δ , м. ч.): 23,77, 30,15, 30,55, 30,83, 59,66, 115,83, 118,40, 125,56, 127,69, 133,72, 137,85, 166,51, 168,99, 195,53. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 275 [M+H]⁺(100).

S-[(7-Нітро-5-оксо-1,2,3,5-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-1-іл)метил]етантіоат (5d). Вихід 85 %. Т. топл. 91–93 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,04–2,07 (1H, м, CH), 2,10 (3H, с, CH₃), 2,38–2,46 (1H, м, CH), 2,92–2,98 (1H, м, CH), 3,21–3,28 (1H, м, CH), 3,31–3,33 (1H, м, CH), 3,38–3,43 (1H, м, CH), 4,98–5,03 (1H, м, CH), 8,07 (1H, д, $J = 9,2$, CH), 8,63 (1H, дд, $J^1 = 9,2$, $J^2 = 2,8$, CH), 8,74 (1H, д, $J = 2,8$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц, δ , м. ч.): 23,75, 30,16, 30,46, 30,96, 60,26, 117,90, 118,09, 123,50, 127,99, 142,07, 144,15, 167,86, 168,61, 195,65. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 320 [M+H]⁺(100).

Загальний метод синтезу 1-(азидометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів ба—с,е,ф. До 2 ммоль сполуки **3а—с,е,ф** в 20 мл ДМФА додають 0,195 г (3 ммоль) азиду натрію і нагрівають за температури 70 °С, перемішуючи, впродовж 1 год, охолоджують та випарюють розчинник у вакуумі. До отриманого залишку додають 5 мл води, утворений осад відфільтровують і промивають ізопропанолом.

1-(Азидометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (6а). Вихід 62 %. Т. топл. 152–154 °С. Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 2122, 1636, 1603, 1544, 1494, 1292. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,11–2,16 (1H, м, CH), 2,41–2,46 (1H, м, CH), 2,88–2,95 (1H, м, CH), 3,20–3,29 (1H, м, CH), 3,77–3,81 (1H, м, CH), 3,93–3,98 (1H, м, CH), 5,09–5,14 (1H, м, CH), 7,48 (1H, т, $J = 7,2$, CH), 7,67 (1H, д, $J = 8,0$, CH), 7,81 (1H, м, $J = 7,2$, CH), 8,07 (1H, д, $J = 7,6$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц, δ , м. ч.): 23,00, 31,43, 51,97, 59,48, 116,00, 118,40, 125,59, 127,73, 133,66, 137,78, 167,00, 168,90. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 242 [M+H]⁺(100).

1-(Азидометил)-6-фторо-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (6b). Вихід 84 %. Т. топл. 187–189 °С. Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 2126, 1650, 1619, 1608, 1549, 1496, 1299, 1160, 817, 784. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,10–2,15 (1H, м, CH), 2,39–2,47 (1H, м, CH), 2,85–2,92 (1H, м, CH), 3,17–3,27 (1H, м, CH), 3,77 (1H, дд, $J^1 = 11,2$, $J^2 = 2,2$, CH), 3,93 (1H, дд, $J^1 = 12,8$, $J^2 = 5,2$, CH), 5,04–5,10 (1H, м, CH), 7,22 (1H, т, $J = 8,8$, CH), 7,46 (1H, д, $J = 8,8$, CH), 7,76–7,82 (1H, м, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 150 МГц, δ , м. ч.): 23,32, 31,62, 52,17, 60,37, 108,30 (д, $J = 8,75$), 112,50, 112,75 (д, $J = 17,5$), 135,06 (д, $J = 8,75$), 140,16, 161,54 (д, $J = 215,0$), 166,47, 167,17. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 260 [M+H]⁺(100).

1-(Азидометил)-7-хлоро-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (6с). Вихід 86 %. Т. топл. 169–171 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,10–2,16 (1H, м, CH), 2,42–2,48 (1H, м, CH), 2,88–2,95 (1H, м, CH), 3,20–3,29 (1H, м, CH), 3,78 (1H, дд, $J^1 = 13,2$, $J^2 = 3,2$, CH), 3,93 (1H, дд, $J^1 = 13,2$, $J^2 = 4,4$, CH), 5,10–5,14 (1H, м, CH), 7,76 (1H, д, $J = 8,8$, CH), 7,87 (1H, дд, $J^1 = 8,4$, $J^2 = 2,0$, CH), 7,99 (1H, д, $J = 2,0$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц, δ , м. ч.): 22,93, 31,45, 51,95, 59,77, 118,73, 119,65, 126,67, 129,98, 133,60, 136,64, 167,48, 167,83. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 276 [M+H]⁺(100).

1-(Азидометил)-8-хлоро-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (6е). Вихід 74 %. Т. топл. 149–151 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,08–2,16 (1H, м, CH), 2,39–2,46 (1H, м, CH), 2,85–2,94 (1H, м, CH), 3,17–3,33 (1H, м, CH), 3,74–3,79 (1H, м, CH), 3,95

(1H, дд, $J^1 = 12,3$, $J^2 = 4,2$, CH), 5,07–5,16 (1H, м, CH), 7,51 (1H, д, $J = 8,4$, CH), 7,87 (1H, с, CH), 8,04 (1H, д, $J = 8,4$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц, δ , м. ч.): 22,94, 31,48, 51,91, 59,60, 115,91, 116,97, 125,94, 129,79, 138,57, 138,85, 167,76, 168,27. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$.

1-(Азидометил)-9-метил-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (6f). Вихід 93 %. Т. топл. 187–189 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 1,99–2,07 (1H, м, CH), 2,34–2,45 (1H, м, CH), 2,64 (3H, с, CH_3), 2,89–2,98 (1H, м, CH), 3,10–3,22 (1H, м, CH), 3,65–3,70 (2H, м, 2CH), 5,41–5,50 (1H, м, CH), 7,37 (1H, т, $J = 6,9$, CH), 7,60 (1H, д, $J = 6,6$, CH), 7,99 (1H, д, $J = 8,1$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц, δ , м. ч.): 22,01, 30,79, 39,50, 53,35, 62,32, 120,20, 125,65, 125,89, 126,50, 137,61, 137,81, 168,27, 169,07. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 256 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$.

Загальний метод синтезу 1-(амінометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів 7a,b. До 1 ммоль сполуки **6a,b** в 150 мл метанолу додають 0,01 г 10 % Pd/C та пропускають через реакційну суміш струмінь водню впродовж 5 год, контролюючи хід реакції за допомогою ТШХ. Реакційну суміш фільтрують, фільтрат випарюють у вакуумі, отриманий залишок очищують градієнтним хроматографуванням на силікагелі (елюент хлороформ-метанол, від 0 до 100 %).

1-(Амінометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (7a). Вихід 73 %. Т. топл. 93–94 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 1650, 1605, 1487, 753. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 1,30–1,41 (2H, м, NH_2), 2,30–2,36 (1H, м, CH), 2,44–2,54 (1H, м, CH), 3,02–3,22 (3H, м, CH + CH_2), 3,30–3,40 (1H, м, CH), 4,72–4,77 (1H, м, CH), 7,31 (1H, д, $J = 8,0$, CH), 7,44 (1H, т, $J = 8,0$, CH), 7,69 (1H, т, $J = 7,8$, CH), 8,33 (1H, д, $J = 8,0$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц, δ , м. ч.): 22,77, 31,69, 42,50, 62,52, 114,58, 118,46, 125,09, 128,15, 133,02, 137,52, 166,40, 169,73. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 216 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$.

1-(Амінометил)-6-фторо-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (7b). Вихід 67 %. Т. топл. 102–104 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 1,60–1,66 (2H, м, NH_2), 2,29–2,36 (1H, м, CH), 2,43–2,53 (1H, м, CH), 2,98–3,15 (3H, м, CH + CH_2), 3,29–3,42 (1H, м, CH), 4,66–4,73 (1H, м, CH), 7,07–7,13 (2H, м), 7,61–7,68 (1H, м). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150 МГц, δ , м. ч.): 23,27, 31,94, 42,76, 63,40, 108,76 (д, $J = 9,00$), 110,72 (д, $J = 4,5$), 112,63 (д, $J = 21,0$), 134,12 (д, $J = 12,0$), 139,95, 162,23 (д, $J = 262,5$), 166,67, 167,26. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 234 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$.

Загальний метод синтезу 1-(морфолін-4-ілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів 8a,b,e. До 3 мл морфоліну при 40 °С впродовж 5 хв додають 1 ммоль сполуки **3a,b,e**, температуру знижують до кімнатної і перемішують 12 год. Надлишок морфоліну видаляють у вакуумі, залишок очищують хроматографуванням на силікагелі (елюент хлороформ-метанол, 30 : 1).

1-(Морфолін-4-ілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (8a). Вихід 65 %. Т. топл. 170–172 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 2957, 2933, 2853, 2792, 1639, 1602, 1551, 1491, 1287, 1112, 768. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,38–2,52 (4H, м, 2 CH_2), 2,58–2,63 (2H, м, CH_2), 2,65–2,77 (2H, м, CH_2), 3,05–3,12 (1H, м, CH), 3,29–3,39 (1H, м, CH), 3,66–3,75 (4H, м, 2 CH_2), 4,80–4,85 (1H, м, CH), 7,31 (1H, д, $J = 8,4$, CH), 7,46 (1H, т, $J = 7,6$, CH), 7,72 (1H, т, $J = 8,0$, CH), 8,33 (1H, д, $J = 8,0$, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц, δ , м. ч.): 24,22, 31,72, 54,55, 59,24, 59,66, 66,86, 114,73, 118,89, 125,69, 128,95, 133,50, 137,94, 166,52, 170,00. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 286 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$.

8-Хлоро-1-(морфолін-4-ілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-он (8e). Вихід 71 %. Т. топл. 175–176 °С. Спектр ІЧ, ν , см^{-1} : 2855, 1652, 1601, 1545, 1453, 1115, 781. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. ч., J , Гц): 2,31–2,36 (1H, м, CH), 2,42–2,45 (3H, м, CH + CH_2),

2,49–2,56 (2H, м, CH₂), 2,64–2,74 (2H, м, CH₂), 3,03–3,10 (1H, м, CH), 3,26–3,36 (1H, м, CH), 3,62–3,72 (4H, м, 2CH₂), 4,72–4,78 (1H, м, CH), 7,35–7,39 (2H, м, 2CH), 8,21 (1H, т, $J = 7,4$, CH). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, 125 МГц, δ, м. ч.): 24,03, 31,35, 54,08, 59,63, 59,71, 66,42, 114,81, 116,71, 125,81, 130,07, 138,54, 139,21, 166,68, 168,79. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 286 [M+H]⁺(100).

Загальний метод синтезу 2-(3-оксобутил)хіназолін-4(3H)-онів 9a–c, e. До 30 мл насиченого розчину аміаку в метанолі додають 1 ммоль сполуки **3a–c, e** і перемішують 48 год до повної гомогенізації розчину. Надлишок метанолу і аміаку видаляють у вакуумі, до залишку додають 20 мл ізопропанолу, доводять до кипіння, охолоджують і залишають випаровуватися на відкритому повітрі. Після випарування 2/3 розчинника утворюється кристалічний продукт, який відфільтровують, промивають невеликою кількістю води та ізопропанолу і сушать.

2-(3-Оксобутил)хіназолін-4(3H)-он (9a+9'a). Вихід 68 %. Т. топл. 169–171 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц, δ, м. ч., J , Гц): 2,15 (3H, с, CH₃), 2,79 (2H, т, CH₂, $J = 6,6$), 2,94 (2H, т, $J = 6,9$, CH₂), 7,42 (1H, т, $J = 7,6$, CH), 7,53 (1H, д, $J = 8,1$, CH), 7,71 (1H, м, $J = 8,1$, CH), 8,05 (1H, д, $J = 7,8$, CH), 12,17 (1H, с, NH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ, м. ч., J , Гц) 1,95 (1,5H, с, CH₃), 2,29 (1,5H, с, CH₃), 2,33–2,49 (1H, м, CH), 3,00–3,23 (3H, м, CH + CH₂), 5,30–5,37 (0,5H, м, CH), 7,44–7,51 (1H, м, CH), 7,64–7,69 (1H, м, CH), 7,73–7,80 (1H, м, CH), 8,26–8,30 (1H, м, CH), 11,13–11,47 (0,5H, м, NH). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, 125 МГц, δ, м. ч.): 28,09, 29,81, 38,52, 120,78, 125,66, 125,89, 126,68, 134,18, 148,59, 156,44, 161,61, 207,09. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 217 [M+H]⁺(100).

5-Фторо-2-(3-оксобутил)хіназолін-4(3H)-он (9b+9'b). Вихід 71 %. Т. топл. 171–173 °С. Спектр ІЧ, ν , см⁻¹: 3056, 2917, 1711, 1687, 1619, 1473, 1038, 821. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц, δ, м. ч., J , Гц): 2,16 (3H, с, CH₃), 2,78 (2H, т, $J = 7,0$, CH₂), 2,93 (2H, т, $J = 6,6$, CH₂), 7,17 (1H, дд, $J^1 = 10,8$, $J^2 = 8,0$, CH), 7,35 (1H, д, $J = 8,4$, CH), 7,69–7,74 (1H, м, CH), 12,23 (1H, с, NH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м. ч., J , Гц) 1,95 (1,5H, с, CH₃), 2,28 (1,5H, с, CH₃), 2,32–2,46 (1H, м, CH), 2,99–3,19 (3H, м, CH + CH₂), 5,20–5,27 (0,5H, м, CH), 7,06–7,13 (1H, м, CH), 7,43–7,47 (1H, м, CH), 7,64–7,71 (1H, м, CH), 10,82–11,23 (0,5H, м, NH). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, 150 МГц, δ, м. ч.): 28,36, 30,22, 38,84, 110,72 (д, $J = 7,5$), 112,70 112,75 (д, $J = 21,0$), 123,23 (д, $J = 3,0$), 135,18 (д, $J = 10,5$), 151,29, 158,04, 160,06, 160,55 (д, $J = 375,0$), 207,46. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 235 [M+H]⁺(100).

6-Хлоро-2-(3-оксобутил)хіназолін-4(3H)-он (9c). Вихід 79 %. Т. топл. 206–208 °С. Спектр ІЧ, ν , см⁻¹: 2891, 1718, 1687, 1620, 1467, 1317, 1172, 839. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц, δ, м. ч., J , Гц): 2,16 (3H, с, CH₃), 2,81 (2H, т, $J = 7,0$, CH₂), 2,95 (2H, т, $J = 6,8$, CH₂), 7,58 (1H, дд, $J^1 = 8,4$, $J^2 = 1,6$, CH), 7,78 (1H, дд, $J^1 = 8,8$, $J^2 = 2,4$, CH), 8,00 (1H, д, $J = 2,4$, CH), 12,38 (1H, с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, 125 МГц, δ, м. ч.): 28,15, 29,82, 38,50, 122,06, 124,69, 128,98, 130,18, 134,29, 147,36, 157,12, 160,61, 207,03. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 252 [M+H]⁺(100).

7-Хлоро-2-(3-оксобутил)хіназолін-4(3H)-он (9e+9'e). Вихід 74 %. Т. топл. 185–187 °С. Спектр ІЧ, ν , см⁻¹: 2915, 1718, 1666, 1605, 1452, 1363, 1221, 1170, 1070, 875, 784. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц, δ, м. ч., J , Гц): 2,17 (3H, с, CH₃), 2,81 (2H, т, $J = 6,6$, CH₂), 2,94 (2H, т, $J = 7,0$, CH₂), 7,47 (1H, дд, $J^1 = 8,8$, $J^2 = 2,0$, CH), 7,58 (1H, д, $J = 2,0$, CH), 8,04 (1H, д, $J = 8,8$, CH), 12,34 (1H, с, NH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, δ, м. ч., J , Гц) 1,94 (1,5H, с, CH₃), 2,29 (1,5H, с, CH₃), 2,34–2,47 (1H, м, CH), 3,00–3,21 (3H, м, CH + CH₂), 5,16–5,24 (0,5H, м, CH), 7,40–7,44 (1H, м, CH), 7,65–7,67 (1H, м, CH), 8,17–8,21 (1H, м, CH), 11,11–11,47 (0,5H, м, NH). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, 125 МГц, δ, м. ч.): 28,19, 29,82, 38,47, 119,63, 125,87, 126,19, 127,76, 138,85, 149,75, 158,19, 160,98, 207,00. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) 252 [M+H]⁺(100).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Mhaske S.B., Argade N. P. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*. 2006. **62**, № 42. P. 9787—9826. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.098>
2. Kshirsagar U.A. Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids. *Org. Biomol. Chem.* 2015. **13**, № 36. P. 9336—9352. <https://doi.org/10.1039/C5OB01379H>
3. Shang X.-F., Morris-Natschke S.L., Liu Y.-Q., Guo X., Xu X.-Sh., Goto M., Li J.-C., Yang G.-Z., Lee K.-H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Med. Res. Rev.* 2018. **38**, № 3, P. 775—828. <https://doi.org/10.1002/med.21466>
4. Shang X.-F., Morris-Natschke S.L., Yang G.-Z., Liu Y.-Q., Guo X., Xu X.-Sh., Goto M., Li J.-C., Zhang J.-Y., Lee K.-H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part II. *Med. Res. Rev.* 2018. **38**, № 5. P. 1614—1660. <https://doi.org/10.1002/med.21492>
5. He D., Wang M., Zhao S., Shu Y., Zeng H., Xiao C., Lu C., Liu Y. Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*. 2017. **119**. P. 136—149. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.001>
6. Dumitrascu F., Georgescu F., Georgescu E., Caira M.R. Chapter three-pyrroloquinolines, imidazoquinolines, and pyrroloquinazolines with a bridgehead nitrogen. *Adv. Heterocyc. Chem.* 2019. **129**. P. 155—244. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2019.01.004>
7. Alagarsamy V., Chitra K., Saravanan G., Solomon V.R., Sulthana M.T., Narendhar B. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. **151**. P. 628—685. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.076>
8. Dumitrascu F., Popa M.M. Pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines: synthesis and biological properties. *Arkivoc*. 2014. **i**. P. 428—452. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.699>
9. Darras F.H., Kling B., Heilmann J., Decker M. Neuroprotective tri- and tetracyclic BChE inhibitors releasing reversible inhibitors upon carbamate transfer. *ACS Med. Chem. Lett.* 2012. **3**, № 11. P. 914—919. <https://doi.org/10.1021/ml3001825>
10. Stavtyskiy V., Antypenko O., Nosulenko I., Berest G., Voskoboinik O., Kovalenko S. Substituted 3-R-2,8-Di-oxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-5a(6H)carboxylic acids and their salts — a promising class of anti-inflammatory agents. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2021. **20**, № 1. P. 75—88. <https://doi.org/10.2174/1871523019666200505073232>
11. Kazemi S.S., Keivanloo A., Nasr-Isfahani H., Bamoniri A. Synthesis of novel 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines and their evaluation for anti-bacterial and anti-oxidant activities. *RSC Adv.* 2016. **6**. P. 92663—92669. <https://doi.org/10.1039/C6RA21219K>
12. Tetracyclic quinazoline derivatives, effective as antiarrhythmic agents: pat. 5214047A US. IPC C07D 471/14, A61P 9/06, C07D 487/14. Publ. 25.05.1993.
13. Pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline-1,5-(2H,3H)diones: pat. 3475432 US. Publ. 28.10.1969.
14. Novel compound having PARP inhibitory activity: pat. WO 2013008872/A1. IPC C07D 487/04, A61K 31/519, A61K 31/5377, A61K 31/551, A61P 9/10, A61P 27/02, A61P 43/00, C07D 495/14, C07D 519/00. Publ. 17.01.2013.
15. Sutherell C.L., Tallant C., Monteiro O.P., Yapp C., Fuchs J.E., Fedorov O., Siejka P., Müller S., Knapp S., Brenton J.D., Brennan P.E., Ley S.V. Identification and development of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1H)-one inhibitors targeting bromodomains within the switch/sucrose nonfermenting complex. *J. Med. Chem.* 2016. **59**, № 10. P. 5095—5101. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01997>
16. Bubenyák M., Pálfi M., Takács M., Béni S., Szökő E., Noszál B., Kökösi J. Synthesis of hybrids between the alkaloids rutaecarpine and luotonins A, B. *Tetrahedron Lett.* 2008. **49**, № 33. P. 4937—4940. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.05.141>
17. Rahman A.F.M.M., Jeong B.-S., Kim D.H., Park J.K., Lee E.S., Jahng Y. A facile synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene)-cycloalkanones and substituted-benzylidene heteroaromatics: utility of NaOAc as a catalyst for aldol-type reaction. *Tetrahedron*. 2007. **63**, № 11. P. 2426—2431. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.01.020>
18. Du H., Jiang X., Ma M., Xu H., Liu S., Ma F. Novel deoxyvasicinone and tetrahydro- β -carboline hybrids as inhibitors of acetylcholinesterase and amyloid β aggregation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. **30**, № 24. P. 127659. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127659>
19. Mangla V., Nepali K., Singh G., Singh J., Guru S., Gupta M. K., Mahajan P., Saxena A.K., Dhar K.L. Structure activity relationship of arylidene pyrrolo and pyrido[2,1-*b*]quinazolones as cytotoxic agents: synthesis, SAR

- studies, biological evaluation and docking studies. *Med. Chem.* 2013. **9**, № 5. P. 642—650. <https://doi.org/10.2174/1573406411309050003>
20. Boisse T., Gavara L., Hénichart J.-P., Rigo B., Gautret P. Toward new camptothecins. Part 5: On the synthesis of precursors for the crucial Friedlander reaction. *Tetrahedron*. 2009. **65**, № 12. P. 2455—2466. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.01.077>
 21. Kamal A., Ramana K.V., Rao M.V. Chemoenzymatic synthesis of pyrrolo[2,1-*b*]quinazolinones: lipase-catalyzed resolution of vasicinone. *J. Org. Chem.* 2001. **66**, № 3. P. 997—1001. <https://doi.org/10.1021/jo0011484>
 22. Molina P., Tárraga A., González-Tejero A. A convenient divergent approach to the alkaloids isaindigotone and luotonin A. *Synthesis*. 2000. **2000**, № 11. P. 1523—1525. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7602>
 23. Dunn A.D., Kinnear K.I., Norrie R., Ringan N., Martin D. New reactions of deoxyvasicinone. Part 6. *J. Het. Chem.* 1987. **24**. P. 175—180. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570240133>
 24. Jaén J.C., Gregor V.E., Lee C., Davis R., Emmerling M. Acetylcholinesterase inhibition by fused dihydroquinazoline compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996. **6**, № 6. P. 737—742. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00102-3](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00102-3)
 25. Decker M., Krauth F., Lehmann J. Novel tricyclic quinazolinimines and related tetracyclic nitrogen bridgehead compounds as cholinesterase inhibitors with selectivity towards butyrylcholinesterase. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. **14**, № 6. P. 1966—1977. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.044>
 26. Du H., Liu X., Xie J., Ma F. Novel deoxyvasicinone-donepezil hybrids as potential multitarget drug candidates for Alzheimer's disease. *ACS Chem. Neurosci.* 2019. **10**, № 5. P. 2397—2407. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00699>
 27. Sutherland C.L., Ley S.V. On the synthesis and reactivity of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones. *Synthesis*. 2017. **49**. P. 135—144. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562792>
 28. Vaskevych R.I., Savinchuk N.O., Vaskevych A.I., Rusanov E.B., Bylina D.V., Kyrylchuk A.A., Vovk M.V. Proton- and halogen-induced cyclizations of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3*H*)-ones in the synthesis of pyrrolo[2,1-*b*] and pyrrolo[1,2-*a*]quinazolinone derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 2023. **60**, № 3. P. 431—448. <https://doi.org/10.1002/jhet.4598>
 29. Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Staninets V.I., Dobosh A.A., Khripak S.M. Synthesis of thiazino- and thiazoloquinazolinones by cyclization of S-(2-propenyl) derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinone. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2003. **39**. P. 640—644. <https://doi.org/10.1023/A:1025154317771>
 30. Chern J.-W., Tao P.-L., Wang K.-C., Gutcait A., Liu S.-W., Yen M.-H., Chien S.-L., Rong J.-K. Studies on quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides. 8.^{1,2} Synthesis and pharmacological evaluation of tricyclic fused quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as potential α_1 -adrenoceptor antagonists. *J. Med. Chem.* 1998. **41**, № 17. P. 3128—3141. <https://doi.org/10.1021/jm970159v>

Надійшло до редакції 23.01.2023

REFERENCES

1. Mhaske, S. B. & Argade, N. P. (2006). The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*, 62, No. 42, pp. 9787-9826. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.098>
2. Kshirsagar, U. A. (2015). Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids. *Org. Biomol. Chem.*, 13, No. 36, pp. 9336-9352. <https://doi.org/10.1039/C5OB01379H>
3. Shang, X.-F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y.-Q., Guo, X., Xu, X.-Sh., Goto, M., Li, J.-C., Yang, G.-Z. & Lee, K.-H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Med. Res. Rev.*, 38, No. 3, pp. 775-828. <https://doi.org/10.1002/med.21466>
4. Shang, X.-F., Morris-Natschke, S. L., Yang, G.-Z., Liu, Y.-Q., Guo, X., Xu X.-Sh., Goto, M., Li, J.-C., Zhang, J.-Y. & Lee, K.-H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part II. *Med. Res. Rev.*, 38, No. 5, pp. 1614-1660. <https://doi.org/10.1002/med.21492>
5. He, D., Wang, M., Zhao, S., Shu, Y., Zeng, H., Xiao, C., Lu, C. & Liu, Y. (2017). Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*, 119, pp. 136-149. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.001>
6. Dumitrascu, F., Georgescu, F., Georgescu, E. & Cairad, M. R. (2019). Chapter three-pyrroloquinolines, imidazoquinolines, and pyrroloquinazolines with a bridgehead nitrogen. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 129, pp. 155-244. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2019.01.004>

7. Alagarsamy, V., Chitra, K., Saravanan, G., Solomon, V. R., Sulthana, M. T. & Narendhar, B. (2018). An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Eur. J. Med. Chem.*, 151, pp. 628-685. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.076>
8. Dumitrascu, F. & Popa, M. M. (2014). Pyrrolo[1,2-a]quinazolines: synthesis and biological properties. *Arxiv.org*, i, pp. 428-452. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.699>
9. Darras, F. H., Kling, B., Heilmann, J. & Decker, M. (2012). Neuroprotective tri- and tetracyclic BChE inhibitors releasing reversible inhibitors upon carbamate transfer. *ACS Med. Chem. Lett.*, 3, No. 11, pp. 914-919. <https://doi.org/10.1021/ml3001825>
10. Stavitskyi, V., Antypenko, O., Nosulenko, I., Berest, G., Voskoboinik, O. & Kovalenko, S. (2021). Substituted 3-R-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)carboxylic acids and their salts — a promising class of anti-inflammatory agents. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.*, 20, pp. 75-88. <https://doi.org/10.2174/1871523019666200505073232>
11. Kazemi, S. S., Keivanloo, A., Nasr-Isfahani, H. & Bamoniri, A. (2016). Synthesis of novel 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-a]quinazolines and their evaluation for anti-bacterial and anti-oxidant activities. *RSC Adv.*, 6, pp. 92663-92669. <https://doi.org/10.1039/C6RA21219K>
12. Pat. 5214047A US, IPC C07D 471/14, A61P 9/06, C07D 487/14, Tetracyclic quinazoline derivatives, effective as antiarrhythmic agents, Ostersehl, B., Schlecker, R., Rendenbach, B., Von Philipsborn, G. & Franke, A., Publ. 25.05.1993.
13. Pat. 3475432 US, Pyrrolo[1,2-a]quinazoline-1,5-(2H,3H)diones. Bell, S. C. & Wei, P. H. L., Publ. 28.10.1969.
14. Pat. WO 2013008872/A1, IPC C07D 487/04, A61K 31/519, A61K 31/5377, A61K 31/551, A61P 9/10, A61P 27/02, A61P 43/00, C07D 495/14, C07D 519/00, Novel compound having PARP inhibitory activity, Honda, T., Enomoto, H., Kawashima, K., Takaoka, S., Fujioka, Y., Matsuda, M., Ohashi, K., Fujita, Y., Hirai, S.-I. & Kurashima, H., Publ. 17.01.2013.
15. Sutherell, C. L., Tallant, C., Monteiro, O. P., Yapp, C., Fuchs, J. E., Fedorov, O., Siejka, P., Müller, S., Knapp, S., Brenton, J. D., Brennan, P. E. & Ley, S. V. (2016). Identification and development of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)-one inhibitors targeting bromodomains within the switch/sucrose nonfermenting complex. *J. Med. Chem.*, 59, No. 10, pp. 5095-5101. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01997>
16. Bubenyák, M., Pálfi, M., Takács, M., Béni, S., Szökő, E., Noszál, B. & Kőkösi, J. (2008). Synthesis of hybrids between the alkaloids rutaecarpine and luotonins A, B. *Tetrahedron Lett.*, 49, No. 33, pp. 4937-4940. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.05.141>
17. Rahman, A. F. M. M., Jeong, B.-S., Kim, D. H., Park, J. K., Lee, E. S. & Jahng, Y. (2007). A facile synthesis of α , α' -bis(substituted-benzylidene)-cycloalkanones and substituted-benzylidene heteroaromatics: utility of NaOAc as a catalyst for aldol-type reaction. *Tetrahedron*, 63, No. 11, pp. 2426-2431. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.01.020>
18. Du, H., Jiang, X., Ma, M., Xu, H., Liu, S. & Ma, F. (2020). Novel deoxyvasicinone and tetrahydro-*beta*-carboline hybrids as inhibitors of acetylcholinesterase and amyloid beta aggregation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30, No. 24, 127659. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127659>
19. Mangla, V., Nepali, K., Singh, G., Singh, J., Guru, S., Gupta, M. K., Mahajan, P., Saxena, A. K. & Dhar, K. L. (2013). Structure activity relationship of arylidene pyrrolo and pyrido[2,1-*b*]quinazolones as cytotoxic agents: synthesis, SAR studies, biological evaluation and docking studies. *Med. Chem.*, 9, No. 5, pp. 642-650. <https://doi.org/10.2174/1573406411309050003>
20. Boisse, T., Gavara, L., Hénichart, J.-P., Rigo, B. & Gautret, P. (2009). Toward new camptothecins. Part 5: On the synthesis of precursors for the crucial Friedländer reaction. *Tetrahedron*, 65, No. 12, pp. 2455-2466. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.01.077>
21. Kamal, A., Ramana, K. V. & Rao, M. V. (2001). Chemoenzymatic synthesis of pyrrolo[2,1-*b*]quinazolinones: lipase-catalyzed resolution of vasicinone. *J. Org. Chem.*, 66, No. 3, pp. 997-1001. <https://doi.org/10.1021/jo0011484>
22. Molina, P., Tárraga, A. & González-Tejero, A. (2000). A convenient divergent approach to the alkaloids isaindigo-*tone* and luotonin A. *Synthesis*, 2000, No. 11, pp. 1523-1525. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7602>
23. Dunn, A. D., Kinnear, K. I., Norrie, R., Ringan, N. & Martin, D. (1987). New reactions of deoxyvasicinone. Part 6. *J. Het. Chem.*, 24, pp. 175-180. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570240133>

24. Jaén, J. C., Gregor, V. E., Lee, C., Davis, R. & Emmerling, M. (1996). Acetylcholinesterase inhibition by fused dihydroquinazoinone compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, No. 6, pp. 737-742. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00102-3](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00102-3)
25. Decker, M., Krauth, F. & Lehmann, J. (2006). Novel tricyclic quinazolinimines and related tetracyclic nitrogen bridgehead compounds as cholinesterase inhibitors with selectivity towards butyrylcholinesterase. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, No. 6, pp. 1966-1977. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.044>
26. Du, H., Liu, X., Xie, J. & Ma, F. (2019). Novel deoxyvasicinone-donepezil hybrids as potential multitarget drug candidates for Alzheimer's disease. *ACS Chem. Neurosci.*, 10, No. 5, pp. 2397-2407. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00699>
27. Sutherell, C. L. & Ley, S. V. (2017). On the synthesis and reactivity of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones. *Synthesis*, 49, pp. 135-144. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562792>
28. Vaskevych, R. I., Savinchuk, N. O., Vaskevych, A. I., Rusanov, E. B., Bylina, D. V., Kyrylchuk, A. A. & Vovk, M. V. (2022). Proton- and halogen-induced cyclizations of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3*H*)-ones in the synthesis of pyrrolo[2,1-*b*]- and pyrrolo[1,2-*a*]quinazolinone derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, 60, No. 3, pp. 431-448. <https://doi.org/10.1002/jhet.4598>
29. Orysyk, V. V., Zborovskii, Yu. L., Staninets, V. I., Dobosh, A. A. & Khripak, S. M. (2003). Synthesis of thiazino- and thiazoloquinazolinones by cyclization of S-(2-propenyl) derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinone. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 39, pp. 640-644. <https://doi.org/10.1023/A:1025154317771>
30. Chern, J.-W., Tao, P.-L., Wang, K.-C., Gutcait, A., Liu, S.-W., Yen, M.-H., Chien, S.-L. & Rong, J.-K. (1998). Studies on quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides. 8.^{1,2} Synthesis and pharmacological evaluation of tricyclic fused quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as potential α_1 -adrenoceptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 41, No. 17, pp. 3128-3141. <https://doi.org/10.1021/jm970159v>

Received 23.01.2023

R.I. Vaskevych, <https://orcid.org/0000-0001-9266-7600>

N.O. Savinchuk, <https://orcid.org/0000-0003-1115-1798>

A.I. Vaskevych, <https://orcid.org/0000-0003-0370-6626>

M.V. Vovk, <https://orcid.org/0000-0003-1753-3535>

Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

E-mail: a.yu.vaskevich@gmail.com

SYNTHESIS OF 1-FUNCTIONAL SUBSTITUTED PYRROLO[1,2-*a*]QUINAZOLINE-5(1*H*)-ONE DERIVATIVES

A convenient synthetic method for the preparation of 1-(iodomethyl)-2,3,3a,4-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones has been developed. This method involves the selective reduction of 1-iodomethylpyrroloquinazolinium iodides using sodium borohydride. The targeted modification of the iodomethyl moiety of 1-(iodomethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones with S- and N-containing nucleophilic reagents has been demonstrated, leading to the synthesis of derivatives with thioacetate and azide functional groups. Hydrogenation of the latter compounds using 10% Pd/C catalyst yielded promising synthetic building blocks, namely, 1-(aminomethyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones. Furthermore, the behavior of 1-(iodomethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones in the presence of ammonia was investigated, which resulted in the cleavage of the C-N bond of the pyrrolidine ring and the formation of 2-(3-oxobutyl)quinazolin-4(3*H*)-ones, displaying chain-ring tautomeric behavior.

Keywords: *quinazolinones, pyrroloquinazolinones, reduction, nucleophilic substitution, functional derivatives.*