

Посвящается светлой памяти А. Н. Коста

С. А. Лакатош*, Е. Е. Быков, М. Н. Преображенская

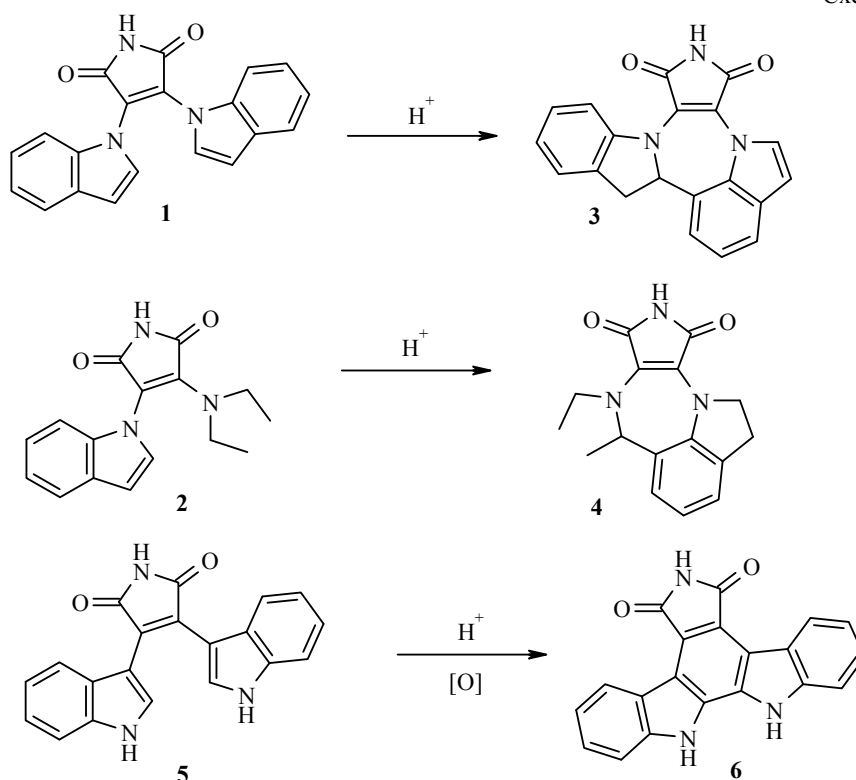
**СИНТЕЗ 2-ГЕТАРИЛ-3-(ИНДОЛ-1-ИЛ)- И -3-(ПИРРОЛ-1-ИЛ)-
МАЛЕИНИМИДОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОТОННЫХ КИСЛОТ**

Синтезирована серия 3-(индол-1-ил)малеинимидов, замещённых по положению 2 остатками аминов либо различных азотистых гетероциклов. Изучены возможности получения на их основе новых поликонденсированных гетероциклических структур. Экспериментальные исследования подтвердили теоретическое прогнозирование, сделанное на основе результатов квантово-химических расчётов.

Ключевые слова: индол, индолилмалеинимиды, квантовая химия, реакция циклизации.

2-Арил-3-индолилмалеинимиды, а также 2-аминоарил-3-индолилмалеинимиды и их производные представляют интерес как потенциальные ингибиторы протеинкиназ, которые могут служить основой для создания новых лекарственных препаратов. Ряд производных бис(индолил)малеинимидов в настоящее время проходит клинические испытания [1, 2]. Ранее были синтезированы производные бис(индол-1-ил)-, 2-алкиламино-3-(индол-1-ил)малеинимидов (например соединения **1** и **2**) [3]. Было показано, что под действием протонных кислот эти соединения циклизуются с образованием диазепинового семичленного цикла с аннелированными индолиновым и малеинимидным фрагментами (соответственно **3** и **4**) в отличие от бис(индол-3-ил)малеинимидов **5**, образующих в сходных условиях соединения с шестичленным центральным циклом **6** [4] (схема 1).

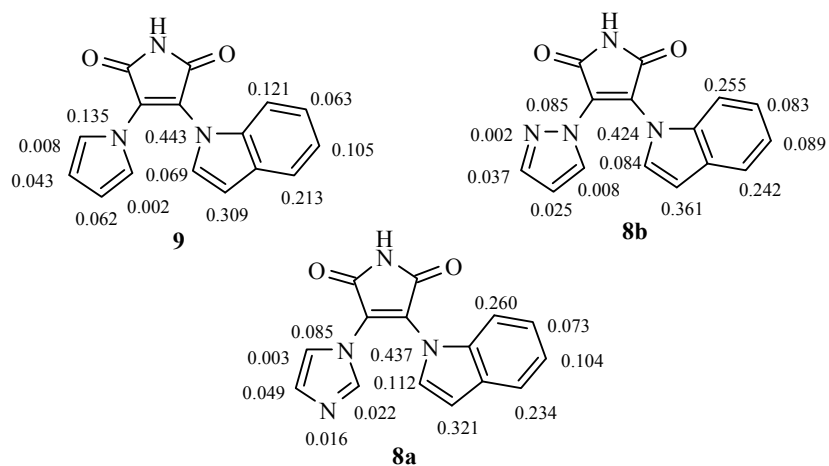
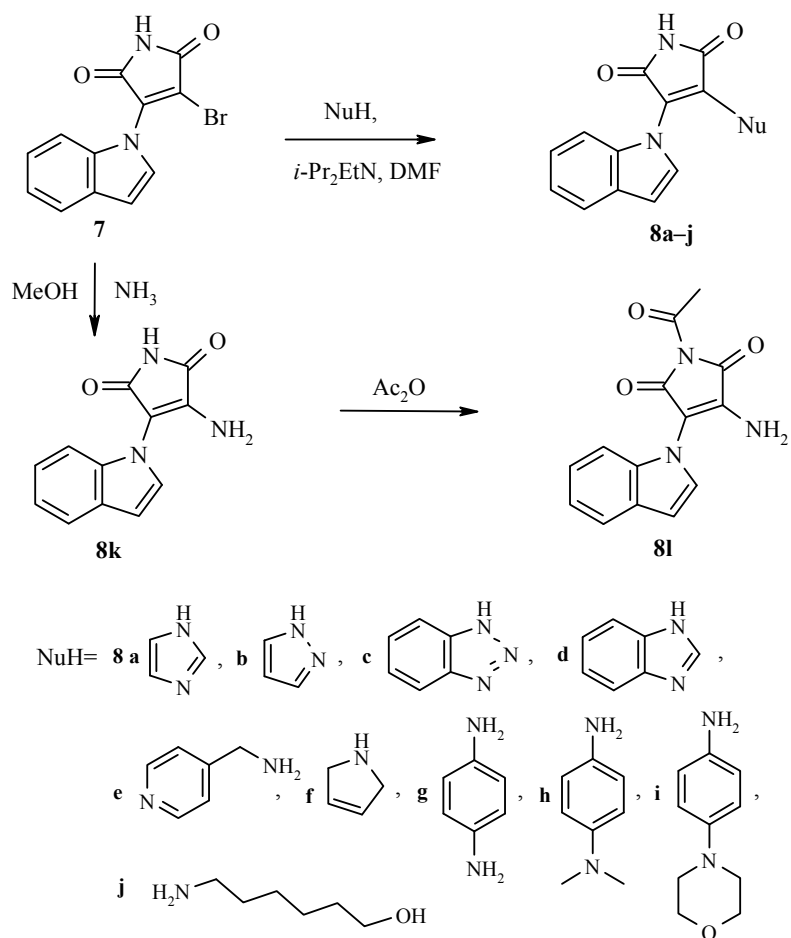
В настоящей работе описано получение различных 3,4-бис(гетарил)малеинимидов, в том числе 2-гетарил-3-(индол-1-ил)малеинимидов, а также 2-амино-3-(индол-1-ил)малеинимидов и изучены трансформации некоторых из них под действием протонных кислот. В целях прогнозирования направления циклизации 2-гетарил-3-(индол-1-ил)малеинимидов под действием протонных кислот были проведены квантово-химические расчёты распределения электронной плотности на реакционных центрах гетарилмалеинимидов и их индолениниевых катионов, образующихся при протонировании, а также энергетических параметров соответствующих реакций циклизации.



Конденсацией 2-бром-3-(индол-1-ил)малеинимида (**7**) с соответствующими аминами или азотистыми гетероциклами в ДМФА при нагревании в присутствии этилдиизопропиламина были получены производные (индол-1-ил)малеинимида **8a–j**. 2-Амино-3-(индол-1-ил)малеинимид (**8k**) был получен взаимодействием соединения **7** с аммиаком в метаноле при комнатной температуре (схема 2).

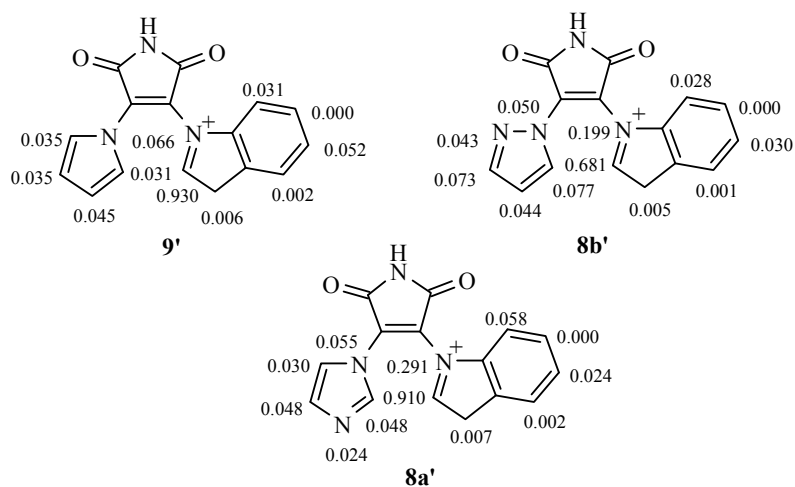
Нагревание соединения **8k** в уксусном ангидриде привело к ацетилированию по малеинимидному атому азота, а не по азоту в положении 2 малеинимидного фрагмента. Возможность и направление циклизации аналогов 2-гетарил-3-(индол-1-ил)малеинимидов, в которых 2-гетарил = пиррол-1-ил (**9**), пиразол-1-ил (**8b**) или имидазол-1-ил (**8a**), были исследованы методами квантовой химии. Для изучения направления протонирования этих молекул был проведён расчёт распределения граничной электронной плотности на их ВЗМО.

Согласно результатам расчётов по методу функционала плотности B3LYP/6-31G(d) и методу AM1, несмотря на то, что значения индексов Фукуи в пирролдионах **8**, **9** больше на N(1), чем на C(3), более нуклеофильным следует считать атом C(3) [5]. Следовательно, можно предположить, что протонирование будет происходить по положению 3 индольного фрагмента каждой из перечисленных выше молекул.

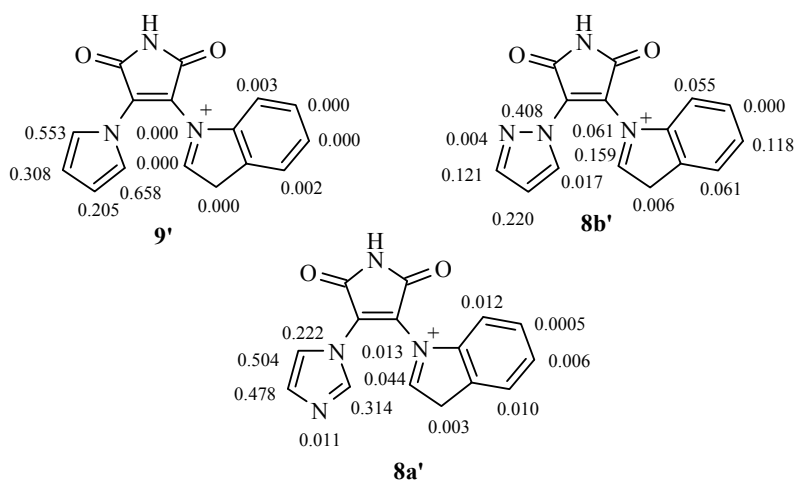


Для оценки реакционной способности сопряжённых кислот соединений **8a**, **8b** и **9** (соответственно **8a'**, **8b'** и **9'**) в реакциях внутри-

молекулярной циклизации для этих частиц были рассчитаны индексы Фукуи f , соответствующие НСМО и ВЗМО – $f_{\text{НСМО}}$ и $f_{\text{ВЗМО}}$.



Распределение граничной электронной плотности $f_{\text{НСМО}}$ в катионах **8a'**, **8b'** и **9'**

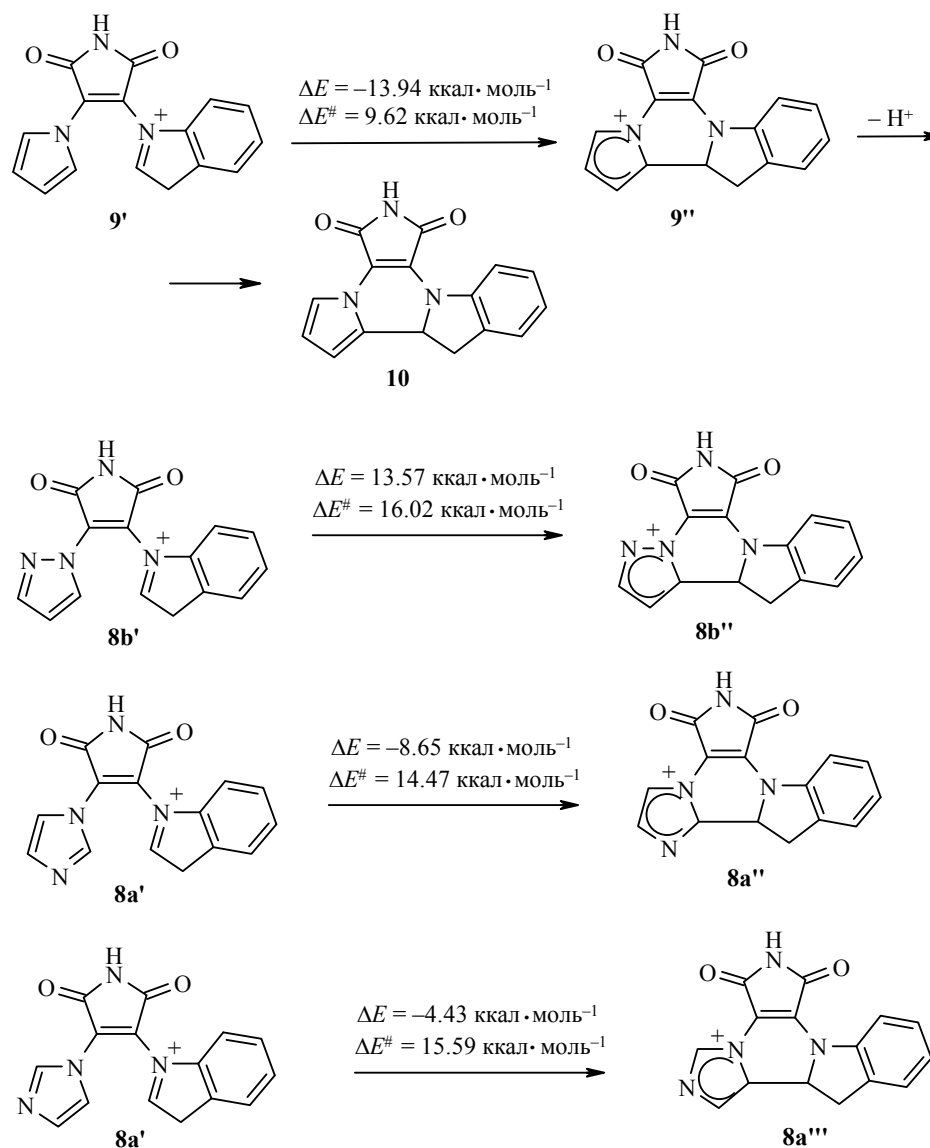


Распределение граничной электронной плотности $f_{\text{ВЗМО}}$ в катионах **8a'**, **8b'** и **9'**

Наибольшие значения $f_{\text{НСМО}}$ для представленных индоленииевых катионов сосредоточены в положении 2 индольного цикла, а значения $f_{\text{ВЗМО}}$ максимальны в положении 2 пиррольного цикла для катиона **9'**, в положении 5 имидазольного фрагмента для катиона **8a'** и в положении 4 пирразольного фрагмента для катиона **8b'**. Таким образом благоприятными направлениями циклизации являются 2–2', 2–5' и 2–4' для катионов **9'**, **8a'** и **8b'** соответственно. Следует отметить, что циклизация **8b'** по направлению 2–4' маловероятна из-за сильного искажения валентных углов в предполагаемом продукте.

Были также рассчитаны и проанализированы активационные барьеры ΔE^\ddagger и теплоты ΔE внутримолекулярной циклизации катионов **8a'**, **8b'** и **9'** (схема 3).

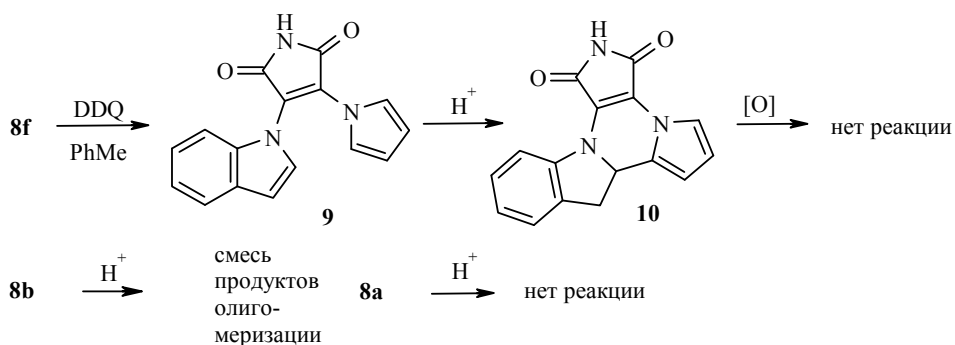
Схема 3



Расчёты показали, что ΔE^{\ddagger} и ΔE внутримолекулярной циклизации пиррольной системы **9'** ниже таковых для систем **8a'** и **8b'**. Таким образом, установлена корреляция результатов расчёта энергетических параметров с результатами расчёта распределения электронной плотности в системах **8a'**, **8b'** и **9'** (схема 3).

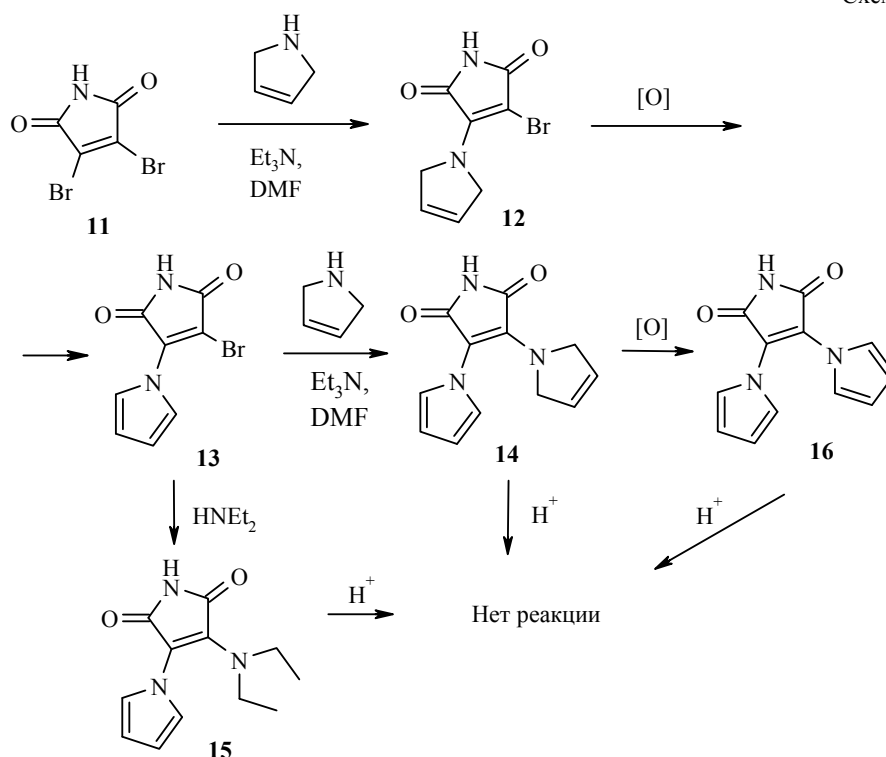
Продукт конденсации **8f** при обработке 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном дал 2-(индол-1-ил)-3-(пиррол-1-ил)малеинимид (**9**) (схема 4).

Схема 4



Обработка имида **9** трифторуксусной кислотой в дихлорметане привела к производному пиразина **10** с аннелированными пиррольным, малеинимидным и индолиновым фрагментами, а именно 7*a*,8-дигидро-1*H*-дипирроло[2',1':3,4;3'',4'':5,6]пиразино[1,2-*a*]индол-1,3(2*H*)-диону (схема 4). Вывод о строении продукта реакции был сделан на основе анализа спектров ЯМР ^1H и спектров двойного резонанса. В спектре продукта присутствуют два однопротонных дублета дублетов (3.28 и 3.74 м. д.), соответствующие протонам в положении 3 индолинового фрагмента, а также однопротонный триплет (5.33 м. д.), соответствующий протону в положении 2 индолинового фрагмента. Однопротонные дублет (6.14), триплет (6.31) и мультиплет (7.29 м. д.) соответствуют протонам в положениях 3, 4 и 5 пиррольного фрагмента. Попытка окислить индолиновый фрагмент в соединении **10** до индольного при помощи MnO_2 или 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона не привела к желаемому продукту (схема 4).

Схема 5



Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
8a	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O ₂	<u>64.78</u>	<u>3.57</u>	<u>20.23</u>	233–235	70
		64.74	3.62	20.13		
8b	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O ₂	<u>64.79</u>	<u>3.68</u>	<u>20.19</u>	148–149	75
		64.74	3.62	20.13		
8c	C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₂	<u>65.72</u>	<u>3.30</u>	<u>21.20</u>	199–200	83
		65.65	3.37	21.27		
8d	C ₁₉ H ₁₂ N ₄ O ₂	<u>69.62</u>	<u>3.58</u>	<u>17.15</u>	245–246	74
		69.51	3.68	17.06		
8e	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	<u>67.88</u>	<u>4.49</u>	<u>17.64</u>	214–215	80
		67.91	4.43	17.60		
8f	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>68.79</u>	<u>4.72</u>	<u>15.09</u>	209–210	69
		68.81	4.69	15.05		
8g	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	<u>67.96</u>	<u>4.42</u>	<u>17.61</u>	180–181 (разл.)	77
		67.91	4.43	17.60		
8h	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>69.39</u>	<u>5.29</u>	<u>16.13</u>	189–190	75
		69.35	5.24	16.17		
8i	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>68.09</u>	<u>5.22</u>	<u>14.38</u>	221–222	76
		68.03	5.19	14.42		
8j	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>66.09</u>	<u>6.55</u>	<u>12.89</u>	110–112	73
		66.04	6.47	12.84		
8k	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂	<u>63.47</u>	<u>4.02</u>	<u>18.41</u>	185–186	80
		63.43	3.99	18.49		
8l	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>62.40</u>	<u>4.14</u>	<u>15.68</u>	221–222	68
		62.45	4.12	15.61		
9	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>69.34</u>	<u>3.95</u>	<u>15.18</u>	225–226	85
		69.31	4.00	15.15		
10	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>69.39</u>	<u>4.03</u>	<u>15.09</u>	229–230	62
		69.31	4.00	15.15		
12	C ₈ H ₇ BrN ₂ O ₂	<u>39.59</u>	<u>2.94</u>	<u>11.49</u>	163–164	70
		39.53	2.90	11.53		
13	C ₈ H ₅ BrN ₂ O ₂	<u>39.92</u>	<u>2.03</u>	<u>11.67</u>	135–136	72
		39.86	2.09	11.62		
14	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>62.90</u>	<u>4.80</u>	<u>18.32</u>	219–220	75
		62.87	4.84	18.33		
15	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>61.82</u>	<u>6.50</u>	<u>17.97</u>	187–188	92
		61.79	6.48	18.01		
16	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂	<u>63.46</u>	<u>4.02</u>	<u>18.51</u>	143–144	76
		63.43	3.99	18.49		

Пиразольное производное **8b** (схема 4) не изменялось под действием CF₃COOH в дихлорметане, а при обработке MsOH давало смесь продуктов олигомеризации (данные масс-спектрокопии). Имидазольное производное **8a** не изменялось под действием протонных кислот.

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
8a	6.80 (1H, д, д, $J = 8.3, J = 0.7$); 6.84 (1H, д, $J = 3.5$); 6.95–7.04 (3H, м); 7.14 (1H, т, $J = 7.5$); 7.52 (1H, д, $J = 3.5$); 7.64 (1H, д, $J = 7.7$); 7.76 (1H, с); 11.71 (1H, с)
8b	6.56 (1H, д, д, $J = 2.6, J = 1.7$); 6.71 (1H, д, $J = 8.4$); 6.74 (1H, д, д, $J = 3.4, J = 0.9$); 6.95 (1H, т, $J = 7.8$); 7.08 (1H, т, $J = 7.8$); 7.52 (1H, д, $J = 3.5$); 7.58 (1H, д, $J = 7.8$); 7.61 (1H, д, $J = 1.8$); 8.36 (1H, д, $J = 3.5$); 11.63 (1H, с)
8c	6.25 (1H, д, $J = 8.4$); 6.65 (1H, т, $J = 7.6$); 6.85 (1H, д, $J = 3.1$); 6.97 (1H, т, $J = 7.3$); 7.39–7.43 (1H, м); 7.49–7.54 (3H, м); 7.71 (1H, д, $J = 3.1$); 8.09 (1H, д, $J = 8.4$); 11.94 (1H, с)
8d	6.55 (1H, д, $J = 8.1$); 6.69 (1H, д, $J = 7.9$); 6.76 (1H, т, $J = 7.4$); 6.82 (1H, д, $J = 3.4$); 6.85 (1H, т, $J = 7.5$); 6.94 (1H, т, $J = 7.4$); 7.07 (1H, т, $J = 7.6$); 7.49 (1H, д, $J = 7.9$); 7.60 (1H, д, $J = 8.0$); 7.69 (1H, д, $J = 3.4$); 8.53 (1H, с); 11.80 (1H, с)
8e	3.93 (2H, уш. с); 6.48 (1H, д, $J = 2.7$); 6.65 (2H, д, $J = 5.1$); 6.99–7.07 (4H, м); 7.53 (1H, м); 8.22 (2H, д, $J = 5.5$); 8.43 (1H, т, $J = 6.7$); 10.77 (1H, с)
8f	4.58 (4H, с); 5.76 (2H, с); 6.58 (1H, д, $J = 3.1$); 7.09 (1H, т, $J = 7.5$); 7.16 (1H, т, $J = 7.5$); 7.30 (1H, д, $J = 7.6$); 7.34 (1H, д, $J = 3.2$); 7.59 (1H, д, $J = 7.6$); 10.71 (1H, с)
8g	4.82 (2H, с); 6.04 (2H, д, $J = 8.9$); 6.34 (1H, д, $J = 3.3$); 6.60 (2H, д, $J = 8.8$); 6.82 (1H, с); 6.89 (1H, д, $J = 3.3$); 6.99 (1H, т, $J = 7.1$); 7.03 (1H, т, $J = 8.1$); 7.11 (1H, д, $J = 8.3$); 7.41 (1H, д, $J = 6.0$); 9.73 (1H, с); 10.74 (1H, с)
8h	2.61 (6H, с); 6.02 (2H, д, $J = 8.9$); 6.32 (1H, д, $J = 3.3$); 6.52 (2H, д, $J = 8.8$); 6.79 (1H, с); 6.87 (1H, д, $J = 3.3$); 6.95 (1H, т, $J = 7.1$); 7.01 (1H, т, $J = 8.1$); 7.11 (1H, д, $J = 8.3$); 7.41 (1H, д, $J = 6.0$); 9.65 (1H, с); 10.54 (1H, с)
8i	2.77 (4H, т, $J = 4.7$); 3.6 (4H, т, $J = 4.7$); 6.23 (2H, д, $J = 8.7$); 6.37 (1H, д, $J = 3.3$); 6.52 (2H, д, $J = 8.8$); 6.91–7.00 (3H, м); 7.07 (1H, д, $J = 8.1$); 7.40 (1H, д, $J = 8.1$); 9.59 (1H, с); 10.84 (1H, с)
8j	0.63–0.73 (2H, м); 0.79–0.87 (2H, м); 1.04–1.18 (4H, м); 2.55 (2H, м); 3.20–3.24 (2H, м); 4.29 (1H, т, $J = 5.2$); 6.59 (1H, д, $J = 3.1$); 7.08 (1H, т, $J = 7.4$); 7.15 (1H, т, $J = 7.4$); 7.24 (1H, д, $J = 7.9$); 7.31 (1H, д, $J = 3.2$); 7.59 (1H, д, $J = 7.8$); 7.90 (1H, т, $J = 6.3$); 10.64 (1H, с)
8k	6.62 (1H, д, $J = 3.3$); 7.07–7.14 (2H, м); 7.17 (2H, м); 7.28 (1H, д, $J = 3.3$); 7.36 (2H, с); 7.62 (1H, д, $J = 7.9$); 10.55 (1H, с)
8l	2.46 (3H, с); 6.66 (1H, д, $J = 3.3$); 7.12 (1H, т, $J = 7.25$); 7.18 (1H, т, $J = 7.28$); 7.26 (1H, д, $J = 7.1$); 7.29 (1H, д, $J = 3.2$); 7.63 (1H, д, $J = 7.5$); 7.78 (2H, с)
9	6.19 (2H, т, $J = 2.3$); 6.80 (1H, д, $J = 3.3$); 6.83 (2H, т, $J = 2.2$); 6.97 (1H, д, $J = 8.1$); 7.04 (1H, т, $J = 7.1$); 7.13 (1H, т, $J = 7.2$); 7.47 (1H, д, $J = 3.3$); 7.64 (1H, д, $J = 7.7$); 11.53 (1H, с)
10	3.28 (1H, д, д, $J = 15.7, J = 9.7$); 3.74 (1H, д, д, $J = 15.7, J = 9.5$); 5.33 (1H, т, $J = 9.6$); 6.14 (1H, д, $J = 3.3$); 6.31 (1H, т, $J = 3.1$); 6.92 (1H, т, $J = 7.3$); 7.14 (1H, т, $J = 7.3$); 7.21 (1H, д, $J = 7.3$); 7.29 (1H, м); 7.93 (1H, д, $J = 7.3$); 10.7 (1H, с)
12	4.66 (4H, с); 5.95 (2H, с); 10.78 (1H, с)
13	6.39 (2H, с); 7.62 (2H, с); 11.56 (1H, с)
14	4.16 (4H, с); 5.86 (2H, с); 6.11 (2H, т, $J = 2.0$); 6.78 (2H, т, $J = 2.1$); 10.60 (1H, с)
15	1.01 (6H, т, $J = 7.0$); 3.28 (4H, к, $J = 7.0$); 6.13 (2H, т, $J = 2.0$); 6.74 (2H, т, $J = 2.0$); 10.61 (1H, с)
16	6.32 (4H, т, $J = 2.2$); 6.87 (4H, т, $J = 2.2$); 11.43 (1H, с)

Из пирролина и 2,3-диброммалеинимида (**11**) путём последовательной замены атомов брома и ароматизации (схема 5) были получены 2,3-бис-(пиррол-1-ил)малеинимид (**16**) и 2-диэтиламино-3-(пиррол-1-ил)малеинимид (**15**) – аналоги синтезированных ранее 2,3-бис(индол-1-ил)малеинимида (**1**) и 2-диэтиламино-3-(индол-1-ил)малеинимида (**2**) – с целью изучения возможности получения из них продуктов циклизации, аналогичных соединениям **3** и **4**.

Однако обработка соединений **15** или **16** трифторуксусной кислотой не привела к продуктам циклизации, подобным **3** или **4**. При использовании более сильных кислот и более жестких условий (нагревание) наблюдалось осмоление.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Varian VXR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определяли на приборе Buchi SMP-20 и приводили неисправленными. Аналитическую ТСХ выполняли на пластинках Silica Gel F254 (Merck), колоночную хроматографию – на силикагеле Silica Gel Merck 60. Экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Использовали коммерческие реагенты (Acros, Fluka) и растворители (Химмед). Элементный анализ выполняли в аналитической лаборатории Центра химии лекарственных средств ВНИХФИ.

Синтез 2-замещённых 3-(индол-1-ил)малеинимидов 8a–j (общая методика). К раствору 2-бром-3-(индол-1-ил)малеинимида (**7**) в 10 мл ДМФА добавляют 1.2 экв. соответствующего нуклеофила и 1.2 экв. $\text{Et}(2\text{-Pr})_2\text{N}$, реакционную массу перемешивают при 60 °С, контролируя ход реакции с помощью ТСХ (элюент *n*-гексан–этилацетат, 1:1), до полной конверсии исходного имида **7**. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 100 мл этилацетата и промывают 0.1 н. HCl (2 × 20 мл), 10 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH.

2-Амино-3-(индол-1-ил)малеинимид (8k). Раствор 100 мг (0.34 ммоль) соединения **7** в 5 мл насыщенного раствора аммиака в MeOH перемешивают при комнатной температуре до полного исчезновения исходного соединения **7** (3–4 ч). Реакционную смесь отфильтровывают и упаривают. Остаток растворяют в 10 мл этилацетата и промывают 0.1 н. HCl (2 × 3 мл), 5 мл насыщенного раствора NaHCO_3 сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 63 мг (0.28 ммоль) соединения **8k** в виде твёрдого вещества жёлтого цвета, выход 80%.

2-Амино-N-ацетил-3-(индол-1-ил)малеинимид (8l). Раствор 30 мг (0.13 ммоль) имида **8k** в 3 мл уксусного ангидрида нагревают 2 ч при 70 °С. Смесь охлаждают до ~20 °С и выливают в 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . После разложения избытка уксусного ангидрида продукт реакции экстрагируют этилацетатом (2 × 10 мл), органические экстракты сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 24 мг (0.09 ммоль) соединения **8l** в виде твёрдого вещества жёлтого цвета, выход 68%.

2-(Индол-1-ил)-3-(пиррол-1-ил)малеинимид (9). К раствору 200 мг (0.72 ммоль) соединения **8f** в 50 мл толуола прибавляют 200 мг (0.88 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивают при кипячении 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, промывают насыщенным раствором

NaHSO₃ (2 × 10 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (4 × 5 мл), сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 179 мг (0.61 ммоль) продукта **9** в виде твёрдого вещества тёмно-красного цвета, выход 85%.

7 α ,8-Дигидро-1H-дипирроло[2',1':3,4;3",4":5,6]пиразино[1,2-*a*]индол-1,3(2H)-диону (10). К раствору 100 мг (0.36 ммоль) имида **9** в 20 мл CH₂Cl₂ добавляют 2 мл CF₃COOH. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в 10 мл этилацетата и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 5 мл), сушат и упаривают.

Остаток перекристаллизовывают из толуола. Получают 62 мг (0.22 ммоль) продукта **10** в виде твёрдого вещества тёмно-красного цвета, выход 62%.

2-Бром-3-(2,5-дигидропиррол-1-ил)маленинимид (12). К раствору 1000 мг (3.9 ммоль) 3,4-диброммаленинимид в 20 мл ДМФА добавляют 300 мг (4.3 ммоль) пирролина и 430 мг (4.3 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляют 150 мл этилацетата, промывают насыщенным раствором лимонной кислоты (2 × 20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 30 мл), сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 663 мг (2.7 ммоль) имида **12** в виде твёрдого вещества жёлтого цвета, выход 70%.

2-Бром-3-(пиррол-1-ил)маленинимид (13). К раствору 500 мг (2.1 ммоль) соединения **12** в 50 мл толуола добавляют 530 мг (2.3 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивают при кипячении 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, промывают насыщенным раствором NaHSO₃ (2 × 10 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (4 × 10 мл), сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 363 мг (1.51 ммоль) имида **13** в виде твёрдого веществ жёлтого цвета, выход 72%.

2-(2,5-Дигидропиррол-1-ил)-3-(пиррол-1-ил)маленинимид (14). К раствору 300 мг (1.3 ммоль) имида **13** в 10 мл ДМФА добавляют 112 мг (1.6 ммоль) пирролина и 160 мг (1.6 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре, разбавляют 100 мл этилацетата, промывают насыщенным раствором лимонной кислоты (2 × 20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 30 мл), сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 223 мг (0.98 ммоль) соединения **14** в виде твёрдого вещества жёлтого цвета, выход 75%.

2-Диэтиламино-3-(пиррол-1-ил)маленинимид (15). К раствору 300 мг (1.3 ммоль) имида **13** в 10 мл ДМФА прибавляют 220 мг (3 ммоль) диэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре, разбавляют 100 мл этилацетата, промывают насыщенным раствором лимонной кислоты (2 × 20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 30 мл), сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 280 мг (1.2 ммоль) имида **15** в виде твёрдого вещества жёлтого цвета, выход 92%.

2,3-Бис(пиррол-1-ил)маленинимид (16). К раствору 200 мг (0.87 ммоль) соединения **14** в 50 мл толуола добавляют 220 мг (0.97 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивают при кипячении 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, промывают насыщенным раствором NaHSO₃ (2 × 10 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (4 × 10 мл), сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Получают 150 мг (0.66 ммоль) соединения **16** в виде твёрдого вещества жёлтого цвета, выход 76%.

Работа поддержана Федеральным агентством по науке и инновациям (государственный контракт 02.512.12.2035 от 12 мая 2009 г), а также грантом НШ-5290-2010.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Goekjian, M. Jirousek, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **10**, 2117 (2001).
2. H. Nakano, S. Omura, *J. Antibiot.*, **62**, 17 (2009).
3. S. A. Lakatosh, Y. N. Luzhikov, M. N. Preobrazhenskaya, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 826 (2003).
4. J. Bergman, *Chem. Scripta*, **27**, 539 (1987).
5. R. L. Hinman, C. P. Bauman, *J. Org. Chem.*, **29**, 2437 (1964).

Научно исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва 119021, Россия
e-mail: mnp@space.ru

Поступило 17.08.2010