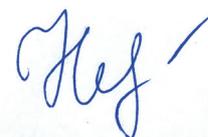


НЕВСКАЯ АЛИСА АЛЕКСАНДРОВНА



**ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЗИНОВ,
ПИРРОЛОИЗОХИНОЛИНОВ
И КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗЕПИНОВ**

1.4.3. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2021

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель: **Воскресенский Леонид Геннадьевич**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Латыпова Эльвира Разифовна**
доктор химических наук, доцент
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» / кафедра органической и биоорганической химии, профессор

Ахмадиев Наиль Салаватович
кандидат химических наук
Институт нефтехимии и катализа –
обособленное структурное подразделение
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального
исследовательского центра
Российской академии наук / лаборатория
молекулярного дизайна
и биологического скрининга
веществ-кандидатов для фарминдустрии,
научный сотрудник

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский
федеральный университет», г. Ставрополь

Защита диссертационной работы состоится 22 декабря 2021 года в 12³⁰
на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский
государственный нефтяной технический университет» по адресу:

450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО
«Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте:
www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Химия азотсодержащих гетероциклических соединений – быстроразвивающаяся отрасль современной органической химии. Одной из актуальных задач химиков и биологов является создание библиотек азотсодержащих гетероциклических соединений и проведение биоскрининга с целью поиска новых лекарственных препаратов. Прежде всего, это связано с широким спектром свойств, которые проявляют производные азотсодержащих гетероциклов. Так, индолизины являются структурообразующим фрагментом ряда биологически активных соединений синтетического и природного происхождения. Известны производные индолизинов, которые обладают противовоспалительными свойствами, проявляют активность в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы и являются антиоксидантами. Пирроло[2,1-*a*]изохинолины, конденсированные производные индолизинов, проявляют разнообразную биологическую активность, что подтверждает большое количество публикаций по данной тематике. Наиболее известными алкалоидами, содержащими каркас пирроло[2,1-*a*]изохинолина, являются *Ламелларины (Lamellarins)*. Многочисленные производные этого класса морских алкалоидов были синтезированы и испытаны в качестве противовирусных или противораковых агентов. Настоящая работа посвящена разработке методов синтеза производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирролобензо[2,1-*a*][2]азепинов с последующим изучением биологической активности.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов, поддержанным в рамках программы повышения конкурентоспособности РУДН «5-100» и грантами РФФИ (№18-33-20040, 19-33-70021 и 21-53-54002). Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)).

Степень разработанности темы исследования

На кафедре органической химии РУДН на протяжении нескольких лет изучают синтез гетероциклических соединений, основанный на домино-реакциях гетероциклов, имеющих имино-кетонный фрагмент с участием электронодефицитных алкенов и алкинов. Продолжение поиска подходов к синтезу таких гетероциклических систем, как индолизины, пирролоизохинолины и конденсированные азапины, с последующим проведением биоскрининга остается важной и актуальной задачей.

Соответствие паспорту заявленной специальности

Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности ВАК РФ 1.4.3.– Органическая химия (п.1 – выделение и очистка новых соединений; п.3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7 – выявление закономерностей типа «структура – свойство»).

Цель работы заключалась в разработке методик синтеза таких азотсодержащих гетероциклов, как индолизины, пирроло[2,1-*a*]изохинолины и пирроло[2,1-*a*][2]бензазапины, на основе домино-реакций 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с электроно-

дефицитными алкенами и алкинами, а также исследование биологической активности библиотеки азотсодержащих гетероциклов, имеющих различные фармакофорные группы.

В рамках поставленной цели решались следующие **задачи**:

1) Изучить домино-реакции 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов, 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с электронодефицитными алкенами и алкинами для синтеза индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов.

2) Разработать оптимальные методы синтеза. Получить библиотеки функционализированных производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих карбоксильную, сложноэфирную, азометиновую, амидную и аминогруппы.

3) Провести первичный биоскрининг для полученных библиотек соединений.

Научная новизна работы

Все полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются новыми и не имеют аналогов в литературе. Было показано, что наличие имино-кетонного фрагмента в 1-бензоилпиридинах и 1-ароил-изохинолинах позволяет сформировать пятичленный азотсодержащий цикл в реакциях с электронодефицитными алкенами и алкинами и получить производные индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Впервые показано, что домино-реакция с участием электронодефицитных алкенов и алкина может быть использована для синтеза 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов на основе 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов. Для реакции 2-ароилпиридинов и 1-ароил-изохинолинов с акролеином характерно образование продуктов присоединения 2-х молей реагента, что не наблюдалось в трансформациях 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов. Различия в протекании реакций 3,4-дигидропроизводных и ароматических изохинолинов, содержащих ароильный фрагмент в положении 1, преимущественно связаны со снижением нуклеофильности атома азота и усилением электроноакцепторных свойств пирридинового фрагмента по отношению к α -положению пиррольного цикла. На основании превращений диальдегидов ряда индолизинов и пирроло-изохинолинов предложен метод синтеза ранее неописанных в литературе индолизиноазепинобензимидазолов, нафтоимидазоазепиноиндолизинов, бензимидазоазепинопирролоизохинолинов и нафтоимидазоазепинопирролоизохинолинов. Трансформации 2-ароилпиридинов и 2-ароилизохинолинов с участием как симметричных, так и несимметричных алкинов проходят с образованием продуктов перегруппировки с переносом ароильной группы – индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, в отличие от ранее изученных 3,4-дигидроаналогов. Изучены превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов в домино-реакциях с электронодефицитными алкенами, приводящие к образованию карбоновых кислот и сложных эфиров карбоновых кислот ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина. На основе превращений 2-формил-производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов подобраны удобные методы синтеза азометинов, аминов и амидов.

Теоретическая значимость работы

Разработан подход к синтезу индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов, имеющих фармакофорные группы, на основе домино-реакций 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов, 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с электронодефицитными алкенами и алкинами. На основании превращений диальдегидов ряда индолизинов и пирролоизохинолинов предложен метод синтеза ранее неописанных в литературе индолизиноазепинобензимидазолов, нафтоимидазоазепиноиндолизинов, бензимидазоазепинопирролоизохинолинов и нафтоимидазоазепинопирролоизохинолинов.

Практическая значимость работы

Библиотека соединений, являющимися производными индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, обладающих различными фармакофорными группами: альдегидными, кетогруппами, карбоксильными, сложноэфирными, азометиновыми, амидными и аминокетогруппами была протестирована на различные виды биологической активности. Основания Шиффа на основе 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов являются эффективными ингибиторами мультилекарственной резистентности опухолевых клеток. Азометины димерного типа обладают выраженными свойствами ингибиторов MAO и ацетилхолинэстеразы. Диальдегиды ряда индолизина и пирролоизохинолина проявляют цитотоксическую активность в микромолекулярном диапазоне на четырех линиях клеток. При исследовании взаимосвязей структура–активность в рамках изученных групп соединений можно прийти к заключению, что для проявления цитотоксичности в ряду полученных индолизинов и пирролоизохинолинов большее значение имеет наличие и количество альдегидных групп, чем наличие плоского каркаса у тестируемых соединений.

Методология и методы

Для выполнения работы применялись современные физико-химические методы анализа, а также классические методы синтетической органической химии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез биологически активных 1-арилиндолизинов и 1-арилпирроло[2,1-*a*]изохинолинов на основе домино-реакций 2-ароилпиридинов и 1-ароилизохинолинов. Трансформации диальдегидов ряда индолизина и пирролоизохинолина в синтезе индолизиноазепинобензимидазолов, нафтоимидазоазепиноиндолизинов, бензимидазоазепинопирролоизохинолинов и нафтоимидазоазепинопирролоизохинолинов.
2. Разработка удобных и доступных методов синтеза биологически активных производных 1-арил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих различные фармакофорные группы.
3. Подбор условий для нового метода синтеза производных 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов на основе домино-реакции 1-ароил-4,5-

дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с участием электронодефицитных алкенов и алкинов.

4. Обсуждение результатов первичного биоскрининга полученных групп соединений на наличие цитотоксичности, способности ингибирования эффлюксных насосов, моноаминооксидазы, и ацетил (бутирил) холинэстеразы агрегации β -амилоида.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов работы подтверждается исследованиями с помощью физико-химических методов: спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , хромато-масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ и рентгено-структурное исследование.

Личный вклад автора

Автор выполнил все приведенные в работе эксперименты, обработал полученные результаты, подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке статей и тезисов докладов для публикации.

Публикации

Опубликовано 13 научных работ: 3 статьи в научных журналах, рецензируемых Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 10 работ в материалах международных и всероссийских конференций.

Апробация результатов

Результаты работы докладывались на Международной научной конференции «Advances in synthesis and complexing» (24-28 апреля 2017, Москва, Россия), Байкальской школе-конференции по химии (15-19 мая 2017, Иркутск, Россия), IX научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (9-13 апреля 2018, Москва, Россия), Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (23-26 сентября 2018, Крым, г. Новый Свет), научной конференции «The Fifth International Scientific Conference: Advances in Synthesis and Complexing», (22-26 апреля 2019, Москва, Россия), научной конференции «Марковниковские чтения» Winter School on Organic Chemistry (WSOC-2019)» (18-21 января 2019, Москва, Россия), научной конференции «Марковниковские чтения: От Марковникова до наших дней» (17-20 января 2020, Красновидово, Россия), V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (22-23 мая 2020, Ростов-на-Дону, Россия), научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии», (18-21 ноября 2020 г. Екатеринбург, Россия), научной конференции «Ломоносов 2020», (10-27 ноября 2020, Москва, Россия).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы из 128 наименований. Материал изложен на 168 страницах машинописного текста, содержит 26 рисунков, 18 таблиц и 103 схемы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, практическая значимость и основные научные положения, выносимые на защиту.

В **главе 1 (литературный обзор)** описаны актуальные методы синтеза индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов – азотсодержащих гетероциклов, содержащих пиррольный фрагмент, представлена краткая характеристика биологической активности ранее рассмотренных гетероциклических соединений. Анализ современных литературных данных, приведенных в обзоре, показывает, что производные индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов проявляют разнообразную биологическую активность. Разработка новых подходов к синтезу производных описанных гетероциклов важна как для препаративной, так и для медицинской и фармацевтической химии.

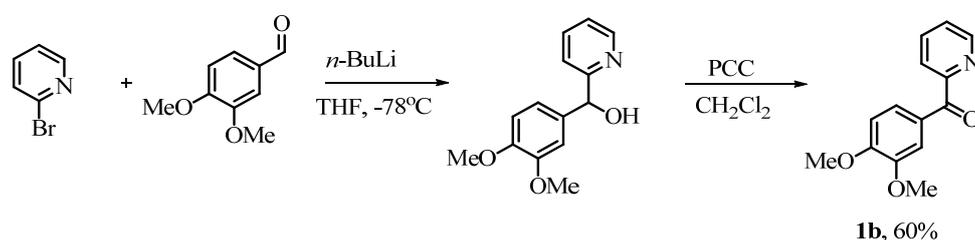
В **главе 2 (обсуждение результатов)** описан синтез биологически активных 2-арилиндолизинов и 1-арилпирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 1-арил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и 6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов.

Синтез исходных соединений

В качестве исходных соединений для синтеза производных индолизинов и пирролоизохинолинов были выбраны 2-арилпиридины **1a,b**, 2-арил-3,4-дигидроизохинолины **3a-d** и 2-ароилизохинолины **4a-c**.

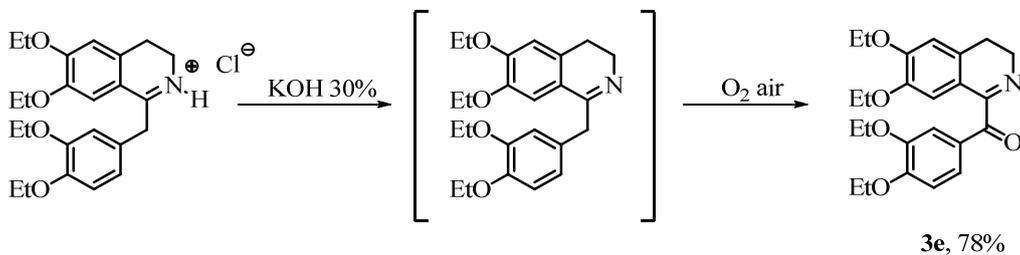
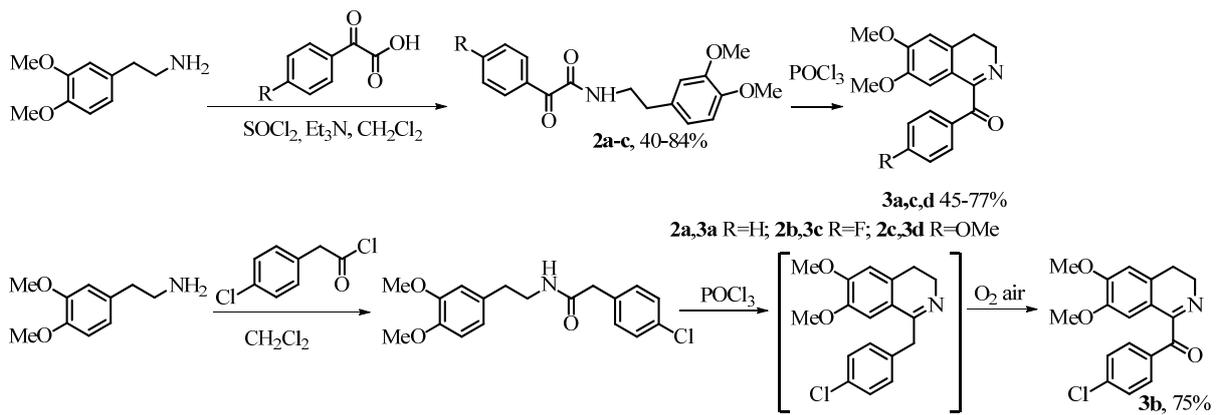
2-Бензоилпиридин **1a** является коммерчески доступным соединением, пиридин **1b** получен по описанной методике из 2-бромпиридина (Схема 1).

Схема 1

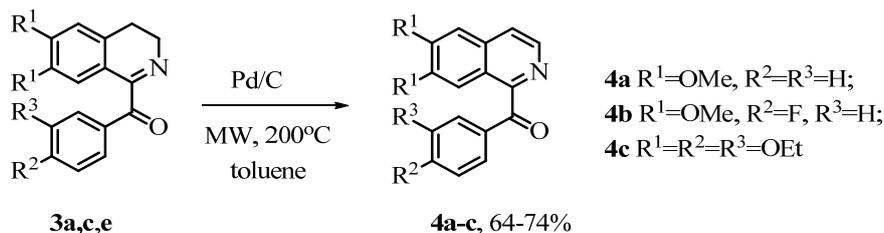


3,4-Дигидроизохинолины **3a,c,d** синтезированы по реакции Бишлера-Напиральского из соответствующих амидов ароилмуравьиных кислот. Isoхинолин **3b** получен из 2-(4-хлорфенил)-*N*-(3,4-диметоксифенил)ацетамида по реакции Бишлера-Напиральского с последующим окислением метиленовой группы (Схема 2).

Изохинолин **3e** (*дротаверальдин*) выделен из коммерчески доступного гидрохлорида 1-(3,4-диэтоксифенил)-6,7-диэтоксиизохинолина окислением кислородом воздуха в щелочной среде (Схема 3).



Изохинолины **4a-c** синтезированы в результате дегидрирования 3,4-дигидроизохинолинов **3a,c,e** на Pd/C в толуоле при 200 °С и микроволновой активации (Схема 4).

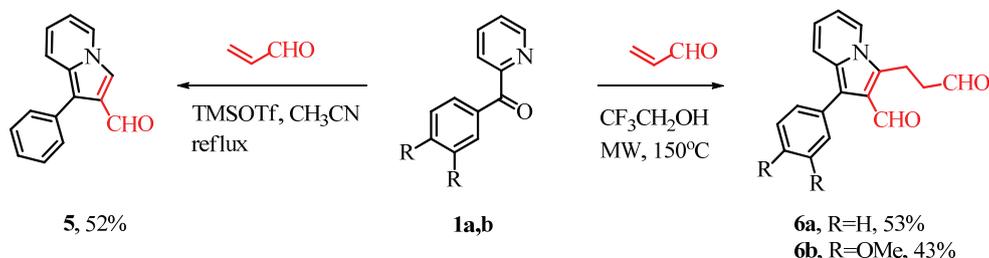


Синтез биологически активных 2-арилндолизинов и 1-арилпирроло[2,1-а]изохинолинов

2-Ароилпиридины и 1-ароилизохинолины, имеющие имино-кетонный фрагмент, послужили основой для синтеза индолизинов и пирроло[2,1-а]изохинолинов, содержащих в пиррольном фрагменте карбонильные и сложноэфирные группы. Трансформации осуществлены с помощью домино-реакций с участием электронодефицитных алкена (акролеина) и алкинов (ацетилацетилена, метилпропиолата, диметил- и диэтилацетилен-дикарбоксилатов).

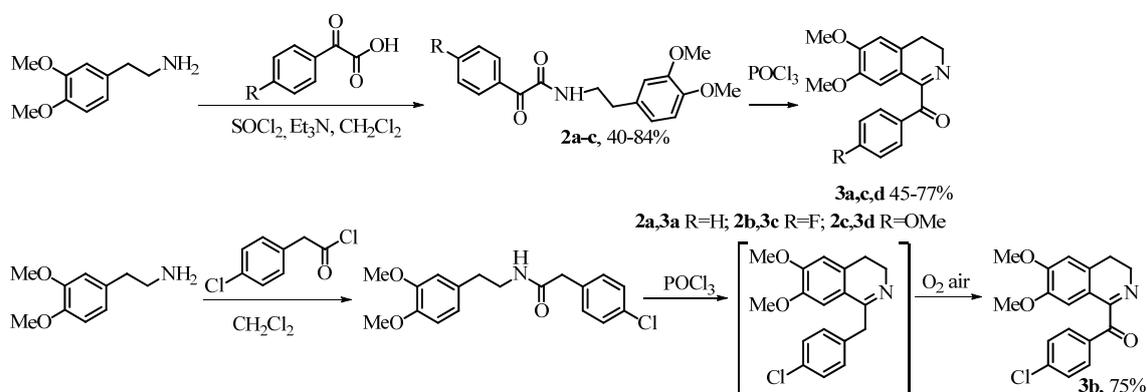
Установлено, что при взаимодействии 2-бензоилпиридина **1a** с акролеином в кипящем ацетонитриле в присутствии триметилсилилтрифлата образуется 2-формилиндолизин **5**. Однако при проведении реакции в трифторэтаноле при 150 °С в условиях микроволновой активации из 2-ароилпиридинов **1a,b** были получены диальдегиды **6a,b** (Схема 5).

Схема 5



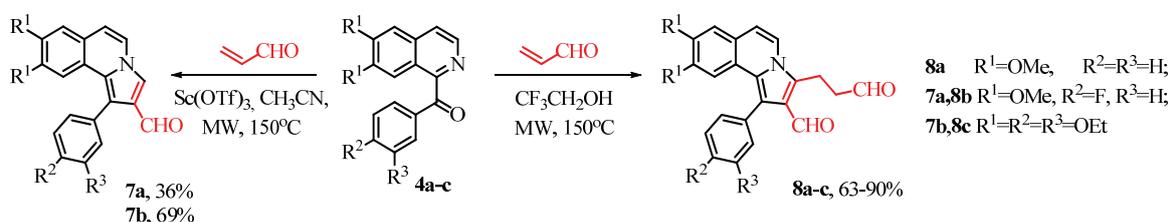
Для синтеза 2-формилпирролоизохинолинов **7a,b** из 1-ароилизохинолинов **4b,c** применяют микроволновое облучение при 150 °С и трифлат скандия в качестве катализатора, но при проведении реакции в трифторэтаноле образуются диальдегиды **8a-c** (Схема 6).

Схема 6



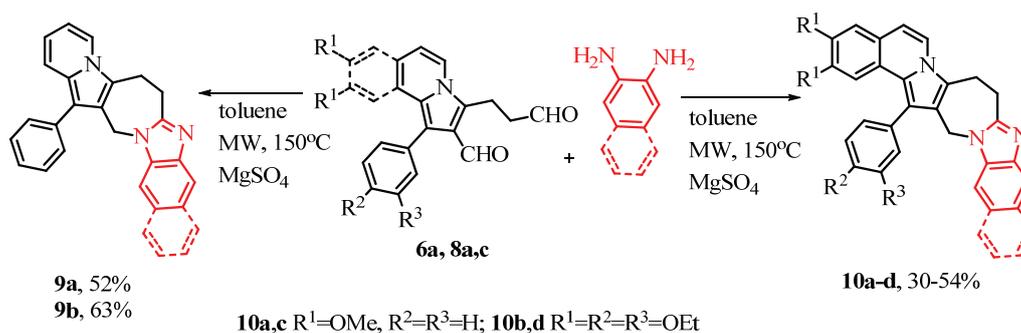
Согласно предполагаемому химизму процесса образования индолизинов **6a,b** и пирролоизохинолинов **8a-c**, на первом этапе происходит *N*-Михаэлевское присоединение акролеина. Затем следует вторичная С-реакция Михаэля, вовлекающая в трансформацию 2-й моль реагента и приводящая к синтезу диальдегидов **6a,b** и **8a-c** (Схема 7).

Схема 7



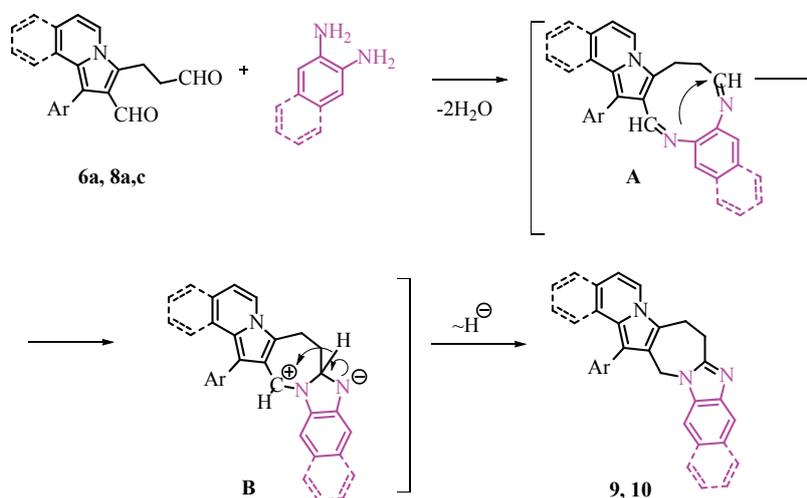
С целью расширения библиотеки новых производных на основе индолизина и пирроло[2,1-*a*]изохинолина в результате конденсации диальдегидов **6a** и **8a,c** с *орто*-фенилендиамином или 2,3-диаминонафталином в условиях микроволновой активации и в присутствии прокаленного сульфата магния был осуществлен синтез поликонденсированных индолизиноазепинобензимидазола **9a**, нафтоимидазоазепиноиндолизина **9b**, бензимидазоазепинопирролоизохинолинов **10a,b** и нафтоимидазоазепинопирролоизохинолинов **10c,d** с умеренными выходами (Схема 8).

Схема 8



Мы полагаем, что реакция протекает через образование в качестве интермедиата диазазепина **A**, внутримолекулярная перегруппировка которого и гидридный перенос в интермедиате **B** приводят к синтезу конденсированных соединений **9** и **10** (Схема 9).

Схема 9



Для корректного подтверждения строения 15-(3,4-диэтоксифенил)-12,13-диэтокси-7,16-дигидро-6*H*-бензимидазо[1'',2'':1',7']азепино[3',4':4,5]-пирроло[2,1-*a*]-изохинолина **10b** был сделан ряд корреляционных спектров– NOESY (*Nuclear overhauser effect spectroscopy*/Ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера); НМВС (*Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*/Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия). Анализ результатов представлен на Рисунке 1. Отнесение сигналов для остальных соединений этого ряда проведено согласно установленным данным.

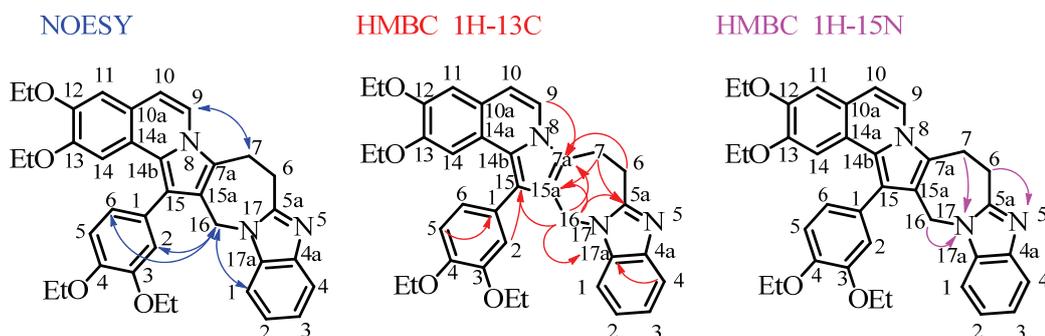
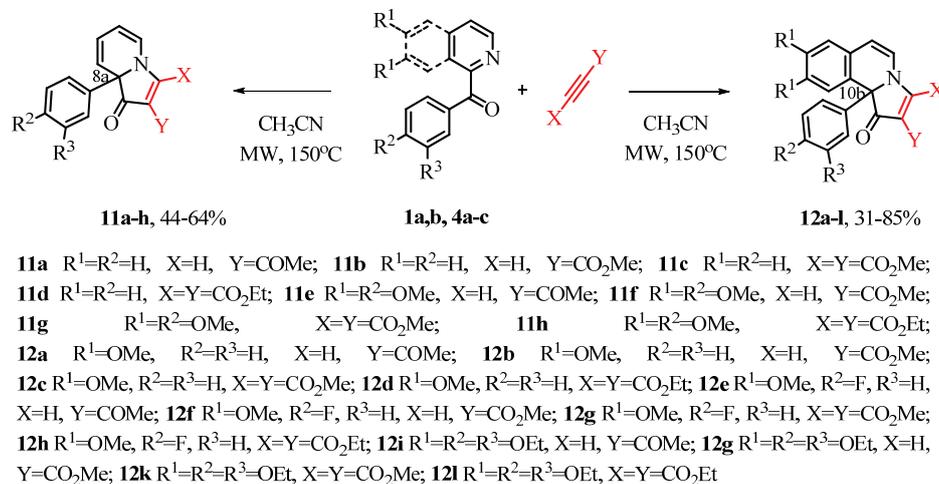


Рисунок 1 – Анализ результатов корреляционных спектров соединения **10b**

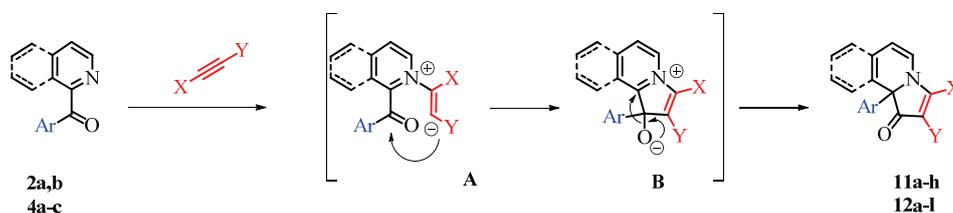
Для синтеза индолизинов и пирролоизохинолинов, имеющих более плоский каркас, чем у 5,6-дигидропирролоизохинолинов, была использована разработанная нами методика, основанная на домино-реакциях 2-арил-пиридинов **1a,b** и 1-ароилизохинолинов **4a-c** с участием терминальных и симметричных алкинов, таких как метилпропионат, ацетилацетилен, диметилацетилендикарбоксилат (АДКЭ) и диэтилацетилендикарбоксилат. Трансформации проводились в ацетонитриле, в условиях микроволновой активации и при 150 °С (Схема 10). В результате описанных превращений были получены индолизины **11a-h** пирролоизохинолины **12a-l**, имеющие узловой атом С и являющиеся результатом скелетной перегруппировки с переносом арильной группы в положение **8a** (**10b**).

Схема 10



Мы полагаем, что реакция идет через образование цвиттер-иона **A**, в котором после замыкания пиррольного кольца происходит миграция арильного радикала с образованием кольца пирролинона (Схема 11).

Схема 11



Для полученных соединений был проведен первичный биоскрининг на наличие цитотоксической активности. Испытания были осуществлены в рамках сотрудничества с ФГБУ «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН)». Мы выражаем благодарность за проведенные исследования кандидату биологических наук Аникиной Л.В. Первичная оценка цитотоксической активности соединений **5**, **6a**, **6b**, **7b**, **7c**, **8a-c**, **9a**, **9b**, **10b**, **10d**, **11a-c**, **12c**, **12g**, **12i**, **12k**, **12l** была реализована на культурах клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома) и HeLa (аденокарцинома шейки матки).

Согласно полученным данным, цитотоксичность в отношении опухолевых линий клеток проявили индолизины с одной и двумя альдегидными группами (соединения **5** и **6a,b** соответственно) и пирролоизохинолины с двумя альдегидными группами (**8a-c**). Наиболее активен в отношении всех четырех использованных опухолевых линий клеток пирролоизохинолин **8c**, чей цитотоксический эффект сравним с эффектом известного ингибитора топоизомеразы I *камптотецина*. Группы пирролоизохинолинов **11** и **12** не являются цитотоксичными по отношению к изученным линиям раковых клеток.

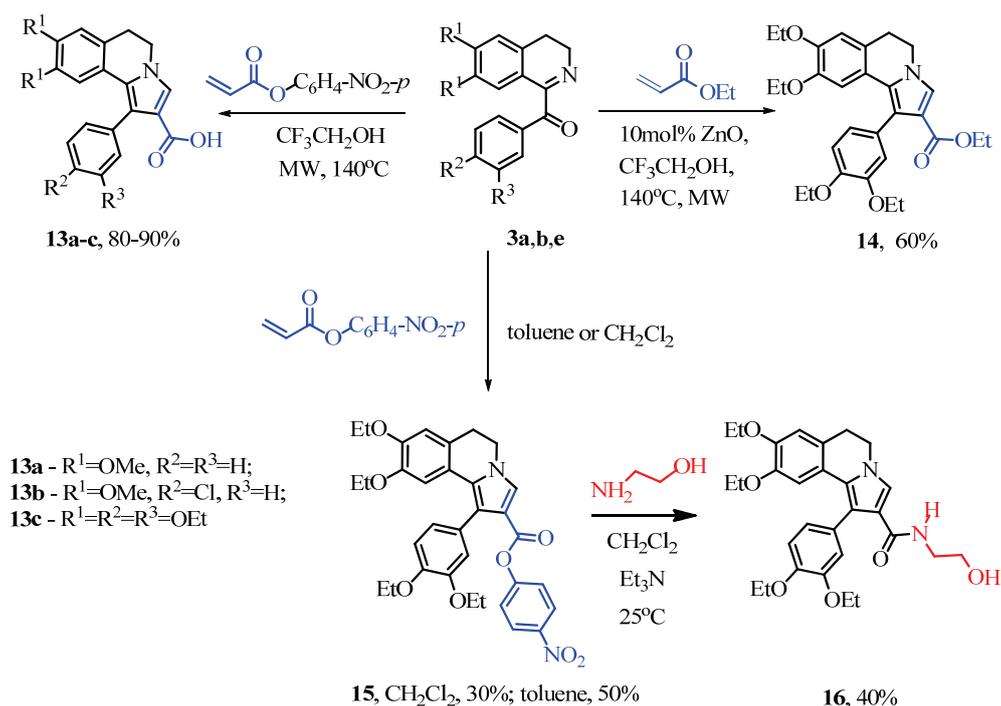
Для понимания вероятного механизма действия наиболее перспективных соединений был выполнен *докинг* с помощью программы Epic для индолизинов **6a,b** и пирролоизохинолинов **8a,c**, имеющих две альдегидные группы для модели комплекса ДНК человека – топоизомеразы I. Соединение **8c**, проявляющее максимальный эффект, демонстрирует также и максимальное сродство к комплексу ДНК-топоизомеразы I.

При исследовании взаимосвязей структура–активность в рамках изученных групп соединений можно прийти к заключению, что для проявления цитотоксичности в ряду полученных индолизинов и пирролоизохинолинов ключевое значение имеет наличие и количество альдегидных групп и в меньшей степени наличие плоского каркаса.

Синтез биологически активных производных 1-арил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов

Для синтеза карбоновых кислот и их производных ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина были изучены домино-реакции 1-арил-3,4-дигидроизохинолинов с электронодефицитными алкенами. Модификация 2-формилпроизводных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов позволила получить азометины, амины и амиды.

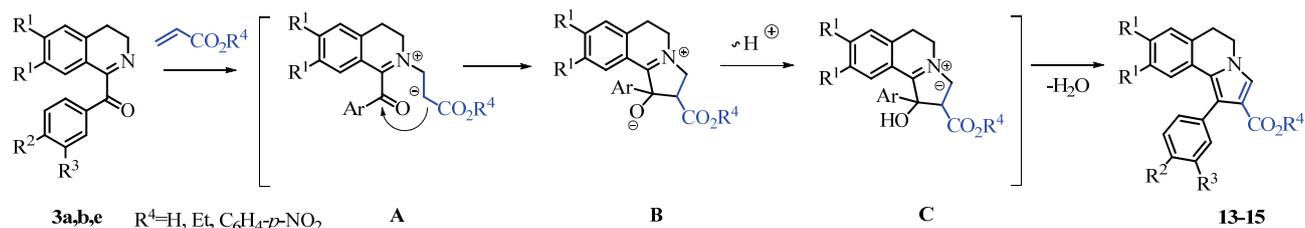
Установлено, что 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновые кислоты **13a-c** образуются с высокими выходами при взаимодействии 1-арил-3,4-дигидроизохинолинов **3a,b,e** с *n*-нитрофенилакрилатом в трифторэтаноле при 140 °С и микроволновой активации. Удаление сложноэфирной группы происходит за счет воды, выделившейся в процессе реакции. Превращение с менее активным этилакрилатом возможно только в присутствии оксида цинка с образованием соответствующего сложного эфира **14** с выходом 60% (Схема 12).



Проведение реакции соединения **3e** с *n*-нитрофенилакрилатом без микроволновой активации в дихлорметане или в толуоле при комнатной температуре позволяет получить соответствующий эфир **15**, который был модифицирован в амид **16** действием 2-аминоэтанола в присутствии триэтиламина.

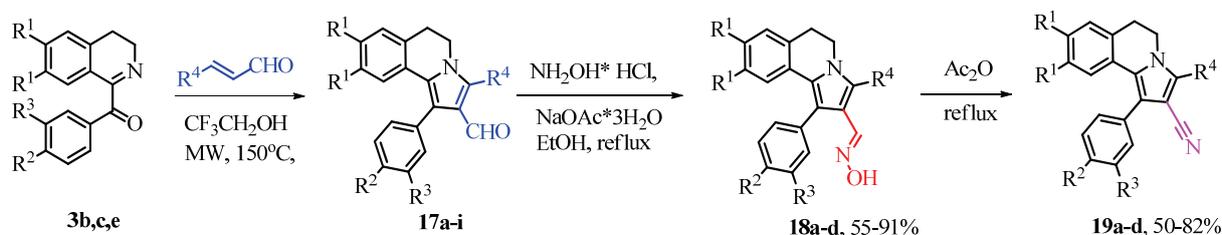
Химизм превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **3a,b,e** в карбоновые кислоты и сложные эфиры ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина **13a-c**, **14**, **15** представляет собой домино-реакцию, включающую в себя генерацию цвиттер-иона **A**, образующегося в результате реакции Михаэлевского присоединения с участием атома азота имино-кетонного фрагмента и электронодефицитных алкенов, замыкание пятичленного цикла (интермедиат **B**) и, далее, образование пирролоизохинолинов **13a-c**, **14**, **15** через ирид **C** (Схема 13). Элиминирование *n*-нитрофенола при образовании карбоновых кислот **13a-c**, скорее всего, происходит на заключительной стадии.

Схема 13



Ранее было установлено, что требуемые для биологического скрининга нитрилы пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновых кислот **19a-d** не удается получить в результате домино-реакций из 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием кротоно- и циннамоил-нитрилов, поэтому их синтез осуществляли через оксимирование и дегидратацию 2-формилпирролоизохинолинов **17a-i**. Дегидратацию оксимов **18a-d** проводили с помощью кипячения в уксусном ангидриде (Схема 14).

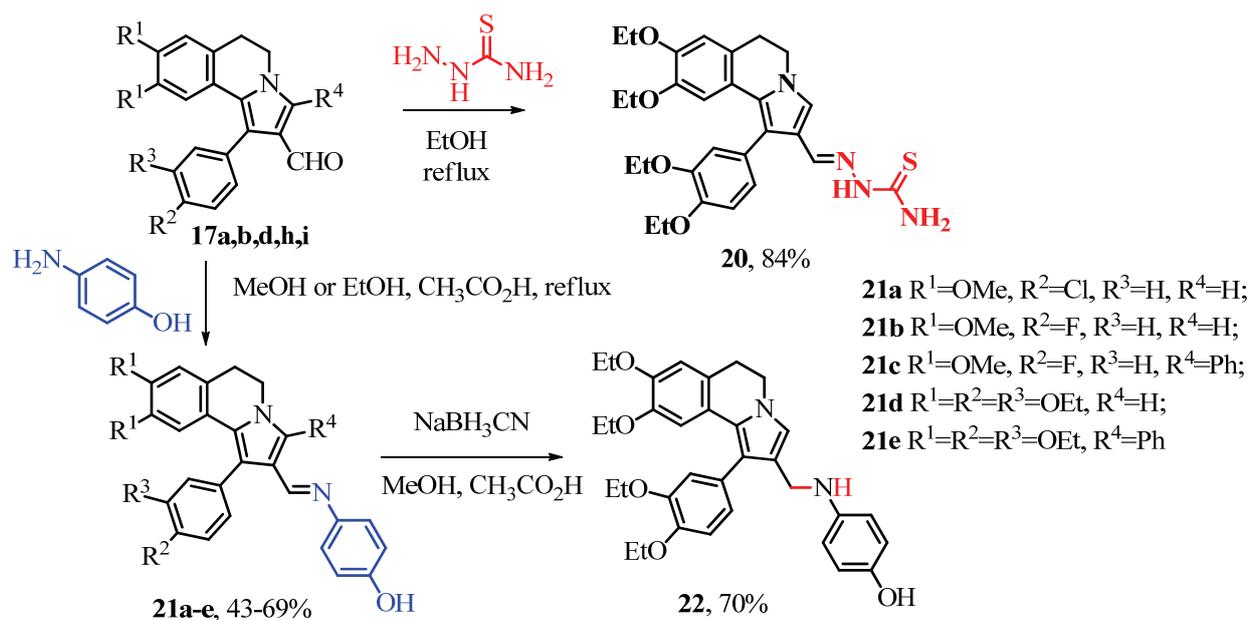
Схема 14



17a R¹=OMe, R²=Cl, R³=R⁴=H; **17b** R¹=OMe, R²=F, R³=R⁴=H; **17c** R¹=R²=OMe, R³=R⁴=H; **17d** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=H; **17e** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=Me; **17f** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=Me; **17g** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=Ph; **17h** R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=Ph; **17i** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=Ph; **18a,19a** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=Me; **18b,19b** R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=Ph; **18c,19c** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=Me; **18d,19d** R¹=R²=R³=OEt, R⁴=Ph

Оптимальным путем для получения азометинов, необходимых для проведения биологического скрининга, является модификация альдегидной группы с участием анилинов и аминов различного строения. Так, на основе 2-формилпроизводных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов с участием тиомочевин (1 пример) и *n*-аминофенола получены тиосемикарбазон **20** и основания Шиффа **21a-e**. Из соединения **21d** синтезирован соответствующий аминофенол **22** (Схема 15).

Схема 15

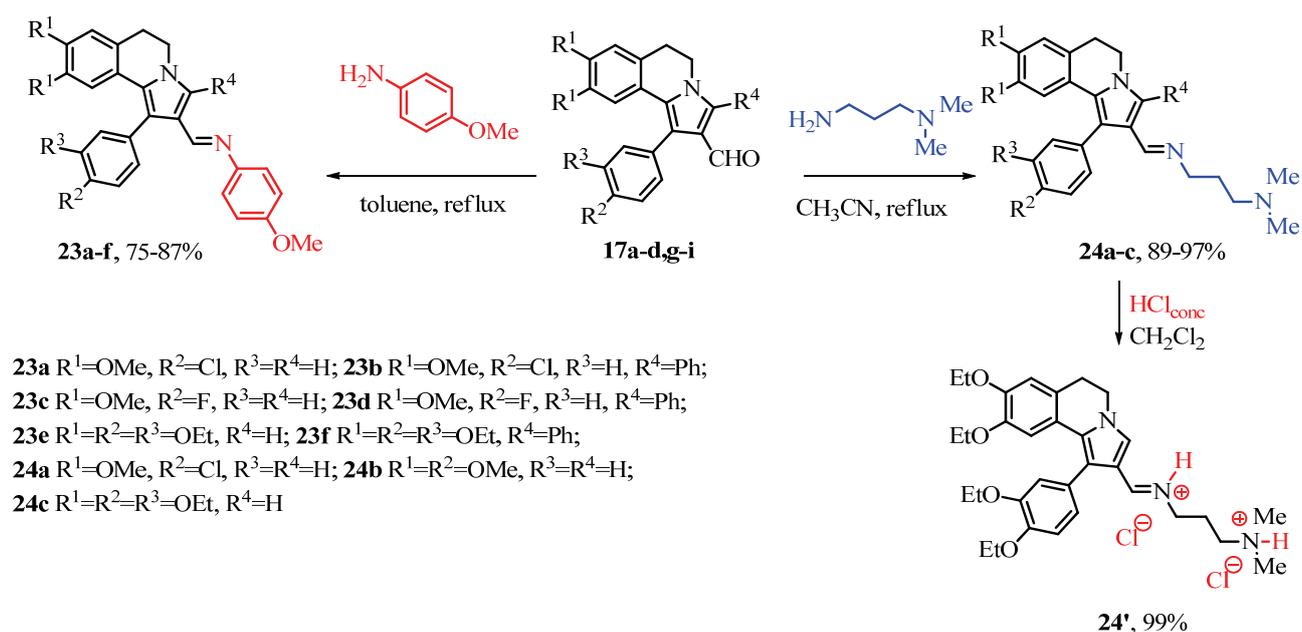


21a R¹=OMe, R²=Cl, R³=H, R⁴=H;
21b R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=H;
21c R¹=OMe, R²=F, R³=H, R⁴=Ph;
21d R¹=R²=R³=OEt, R⁴=H;
21e R¹=R²=R³=OEt, R⁴=Ph

Для выяснения особенностей биологической активности 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **20-22** был проведен биоскрининг этих соединений в университете Альдо Моро (Италия). Мы выражаем благодарность за проведенные исследования группе профессора Альтомаре К.Д. В результате экспериментов было обнаружено, что пирролоизохинолины **20-22** способны ингибировать действие эффлюксных насосов, снижая мультилекарственную резистентность злокачественных клеток. Основания Шиффа **21b**, **21c**, **21d**, **21e** и амин **22** проявили максимальную активность. Было показано, что наличие иминиевого фрагмента – важный критерий проявления биологической активности. Дополнительно исследована стабильность оснований Шиффа при различном pH методами ЯМР и спектрофотометрии. Установлено, что в кислых условиях гидролиз проходит практически незамедлительно, однако период полужизни при нейтральном pH составляет около 3 ч, что является очень хорошим результатом. pH-Зависимое гидролитическое разложение, приводящее к синтезу биоактивного исходного пирролоизохинолина – очень быстрое и эффективное при pH желудочного сока и очень медленное при нейтральном физиологическом pH – позволяет предполагать, что основания Шиффа ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина потенциально могут использоваться в качестве кандидатов при создании пролекарства для перорального введения или в качестве кандидатов для инъекций с медленным высвобождением *in vivo*.

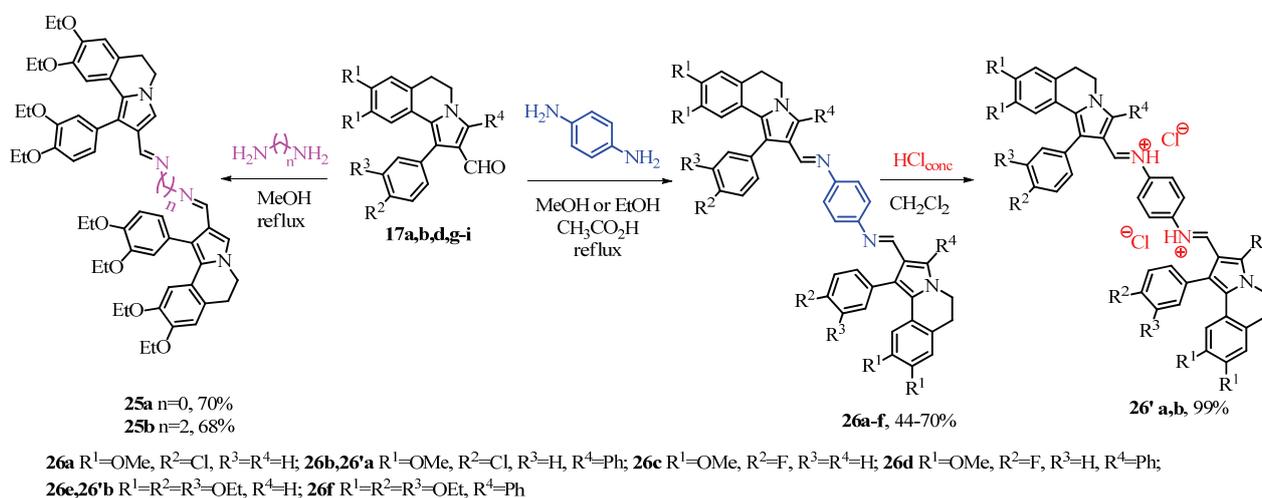
Для дальнейшего изучения биологических свойств азометинов ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов проведен синтез оснований Шиффа **23a-f** на основе *n*-аниидина и азометинов **24a-c** с участием *N,N*-диметилпропиламина. Для увеличения растворимости в водных средах соединение **24c** впоследствии было превращено в гидрохлорид **24'** (Схема 16).

Схема 16



В реакциях 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов-2-карбальдегидов **17a,b,d,g-i** с *para*-фенилендиамином, гидразином и этилендиамином синтезированы азометины димерного типа **25a,b** и **26a-f**. Азометины **26b,e** были превращены в гидрохлориды **26'a,b** (Схема 17).

Схема 17



С целью дальнейшего расширения библиотеки биологически активных производных ряда пирроло[2,1-*a*]изохинолинов на основе альдегидов **17a,c,d** синтезированы амины и диамины, используя простую и доступную схему восстановления промежуточных азометинов боргидридом натрия. В качестве реагентов были выбраны бензиламин, морфолин, *N,N*-диметилпропандиамин и *N,N'*-диметилэтилендиамин. В результате проведен синтез аминов **27a-c**, **28a-c** и диаминов **29a-c** и **30** с умеренными выходами после двух стадий. Дополнительно из соединений **28c** и **30** получены соли **28'** и **30'** (Схемы 18,19).

Схема 18

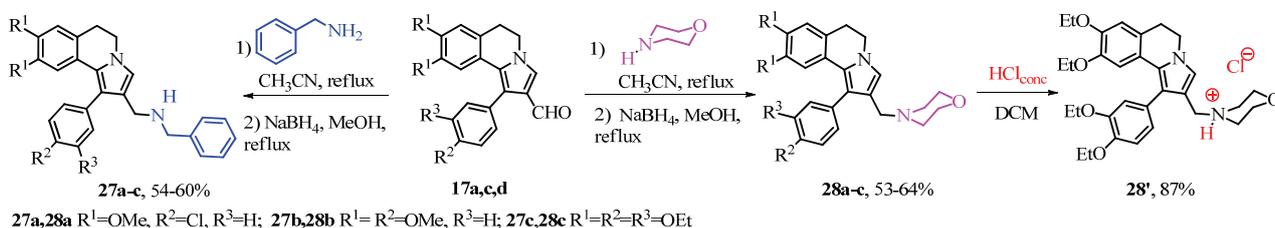
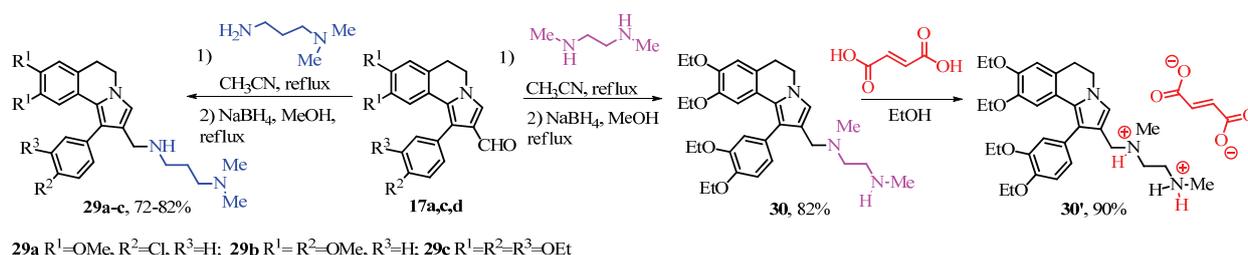
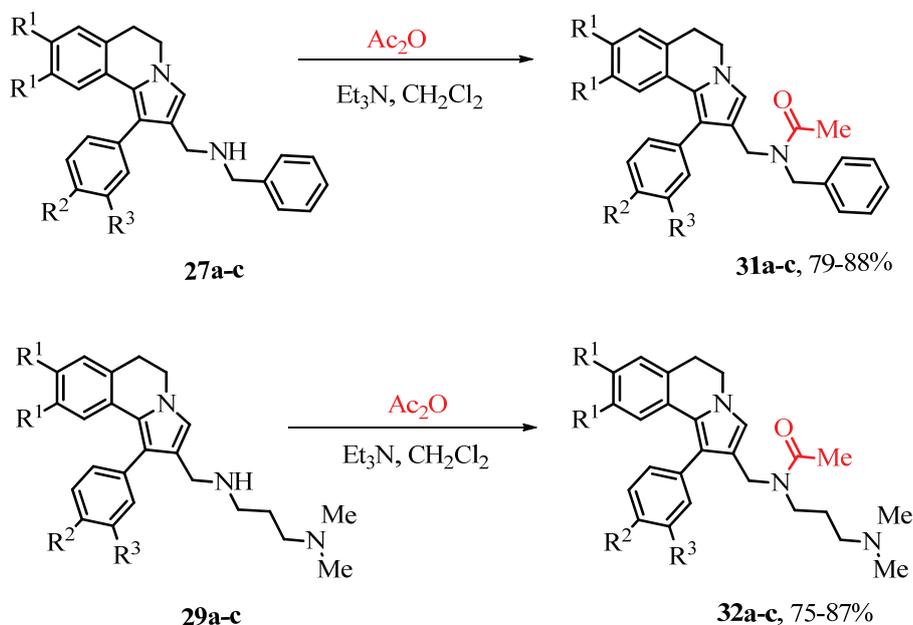


Схема 19



Амины **27a-c** и **29a-c** далее были использованы для синтеза соответствующих амидов путем ацилирования с помощью уксусного ангидрида. Амиды **31a-c** и **32a-c** образуются в дихлорметане в присутствии триэтиламина с высокими выходами (Схема 20).

Схема 20



31a,32a R¹=OMe, R²=Cl, R³=H; **31b,32b** R¹= R²=OMe, R³=H; **31c,32c** R¹=R²=R³=OEt

Производные пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **23a,b,c,e**, **24'**, **25b**, **26a,e**, **26'a**, **30'** были исследованы на наличие биологической активности в лаборатории университета Альдо Море. То, что молекулы, способные ингибировать эффлюксные насосы P-gp, могут проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), побудило провести исследование об их возможном влиянии на мишени для лекарственных препаратов, связанных с неврологическими расстройствами. В этой задаче был использован алгоритм поиска сходства по множественным отпечаткам пальцев (MuSSEL), разработанный с целью определения приоритетных мишеней для лекарственных препаратов. Интересно, что в соответствии с данными расчета MuSSEL, основания Шиффа димерного типа **26a,e**, **26'a**, полученные в реакции с *para*-фенилендиамином, оказались новыми хитами для многоцелевых лигандов (MTDL), направленных на соединения, связанные с болезнью Альцгеймера такие, как ацетилхолинэстераза (AChE), моноаминоксидаза (MAO) и *бета*-амилоид (Aβ₄₀) человека. Соединение **26a** проявило себя как многообещающий ингибитор самоагрегации Aβ₄₀ (IC₅₀ = 13 мкМ) и AChE (K_i = 4,69 мкМ). Кроме того, пирроло[2,1-*a*]изохинолин **26a** при низкой цитотоксичности проявил умеренную ингибирующую активность в отношении MAO A, которая является

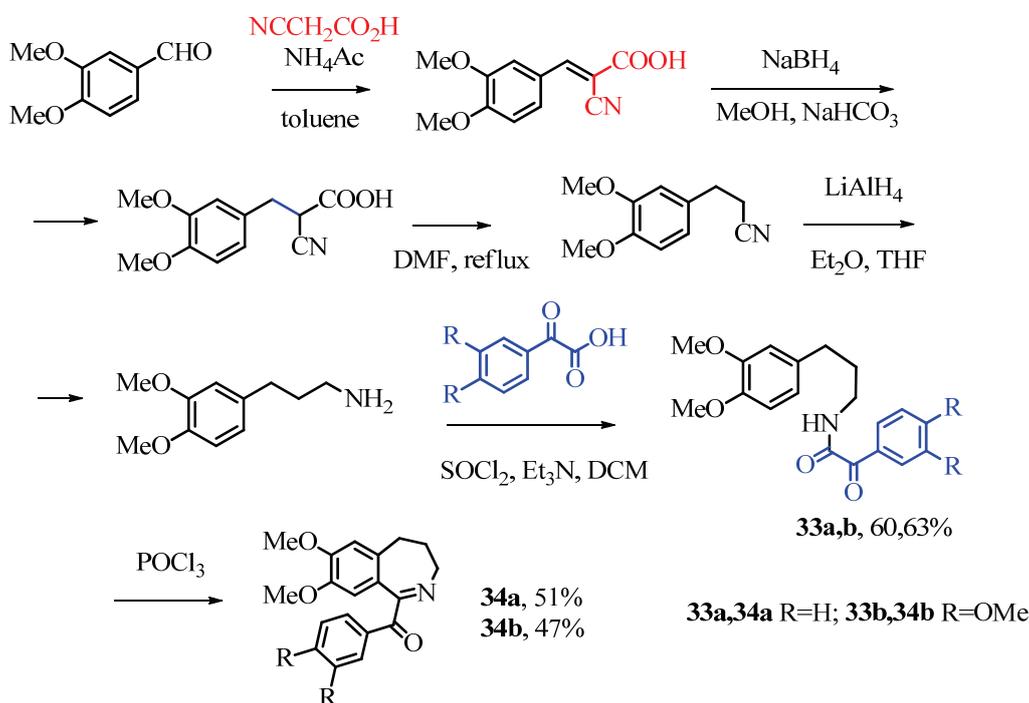
мишенью для антидепрессантов. Совокупность описанных свойств позволяет сделать вывод о том, что димер **26a** может выступать в роли перспективного лиганда, нацеленного на несколько мишеней: замедление прогрессирования болезни Альцгеймера с одновременным смягчением его симптомов.

Синтез 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов

Поиск новых методов синтеза пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов, которые относятся к перспективным и интересным в плане биологической активности соединениям – актуальная задача химии гетероциклических соединений. Domino-реакции 1-ароилзамещенных гетероциклических соединений, имеющих имино-кетонный фрагмент, являются удобным и эффективным методом аннелирования пиррольного цикла с одновременным введением полезных функциональных групп.

Необходимые для синтеза 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепины **34a,b** были получены на ключевых стадиях по реакции Бишлера-Напиральского из арилпропиламидов арилмуравьиных кислот **33a,b**. 3,4-Диметоксифенилпропиламин синтезировали на основе вератрового альдегида по известной методике (Схема 21).

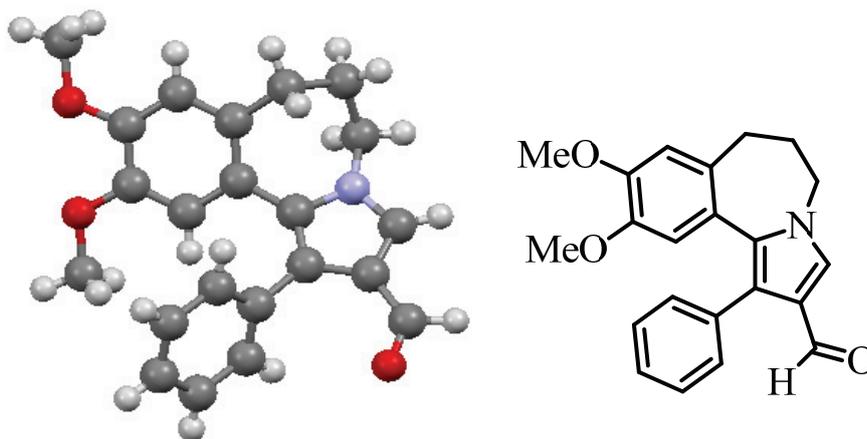
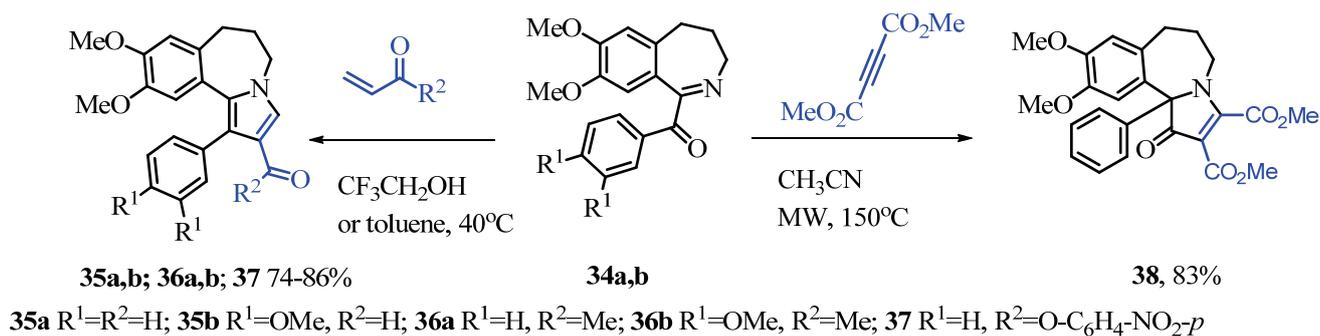
Схема 21



Установлено, что domino-реакции 1-ароилбензазепинов **34a,b** с участием электронодефицитных алкенов (акролеин, метилвинилкетон, *n*-нитрофенил-акрилат) и в качестве алкина – диметилацетилендикарбоксилат, успешно приводят к синтезу ожидаемых 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **35-38** с высокими выходами. Надо отметить, что реакции с алкенами протекают при 40 °С в трифторэтаноле для акролеина и метилвинилкетона, и в толуоле для

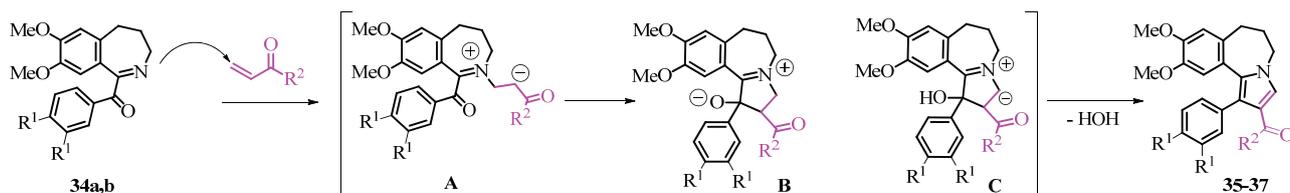
n-нитрофенилакрилата. Реакция с АДКЭ была проведена в условиях микроволнового облучения в ацетонитриле при 150 °С, и, аналогично реакции 1-ароилизохинолинов, сопровождается скелетной перегруппировкой и переносом арильной группы в положение 11b и образование пирролобензазепина **38** с высоким выходом. Строение полученных пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **35-38** однозначно установлено с помощью комплекса спектральных данных, и для соединения **35a** дополнительно подтверждено методом РСА (Рисунок 2).

Схема 22

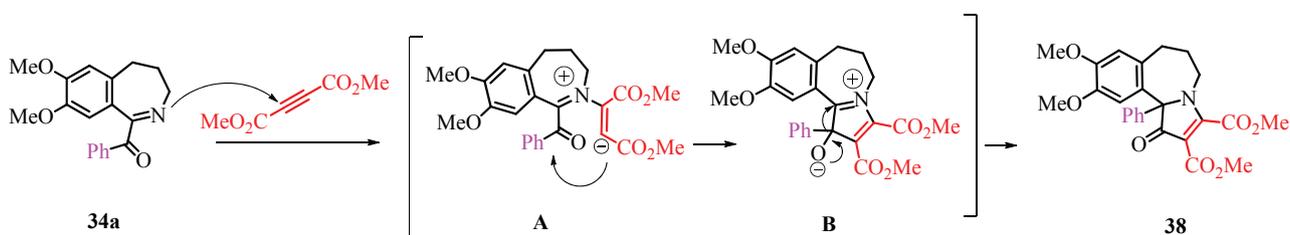
Рисунок 2 – Молекулярная структура соединения **35a**

Химизм превращений 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов **34a,b** в синтезе пирролобензоазепинов **36-38** приведен на Схемах 23, 24 и включает несколько этапов.

Трансформация бензо[*c*]азепинов **34a,b** под действием электронодефицитных алкенов относится к домино-реакциям, первым этапом которой является присоединение по Михаэлю алкена к атому азота с образованием цвиттер-иона **A**. Затем следует нуклеофильная атака анионного центра на карбонильную группу с образованием интермедиата **B**. Замыкание пятичленного цикла и превращение в илид **C** с последующей дегидратацией завершает процесс (Схема 23).



Реакция 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепина **34a** с АДКЭ протекает аналогично описанному ранее взаимодействию 2-ароилпиридинов и 1-ароил-изохинолинов с электронодефицитными алкинами. В результате домино-реакции проходит образование продукта перегруппировки с переносом арильной группы – пирролобензо[2,1-*a*][2]азепина **38** (Схема 24).



Таким образом, были разработаны удобные методики синтеза производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирролобензо[2,1-*a*][2]азепинов и проведен первичный биоскрининг для значительной части полученной библиотеки соединений.

В главе 3 (экспериментальная часть) структура всех полученных соединений была подтверждена комплексом спектральных данных (^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия) и элементарным анализом. Для ключевых соединений был проведен рентгеноструктурный анализ или сделаны корреляционные спектры. Для большинства полученных соединений проведен первичный биоскрининг, для наиболее перспективных в плане цитотоксичности выполнен докинг с помощью программы EpiK для модели комплекса ДНК человека – топоизомеразы I.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучена реакционная способность 2-ароилпиридинов **1**, их бензоаналогов – 1-ароилизохинолинов **3** и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов **34** в реакциях с электронодефицитными алкенами и алкинами. Установлено, что наличие имино-кетонного фрагмента во всех субстратах позволяет сформировать пятичленный азотсодержащий цикл и получить производные индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов.
2. Установлено, что для превращений 2-ароилпиридинов и 1-ароилизохинолинов с акролеином характерно образование продуктов присоединения 2 молей реагента-индолизинов **6a,b** и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **8a-c**, в отличие от описанных ранее превращений 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов. Индолизин **6a** и пирроло[2,1-*a*]изохинолины **8a,c** способны вступать в реакцию с фенилендиаминами, приводя к образованию поликонденсированных азепиноимидазолов, ранее не описанных в литературе.
3. Показано, что трансформации 2-ароилпиридинов **1**, 1-ароилизохинолинов **3** и 1-ароилбензоазепина **34a** с участием алкинов проходят с образованием продуктов перегруппировки с переносом арильной группы – индолизинов **11a-h**, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **12a-l** и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепина **38**.
4. Предложены удобные методики синтеза производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, обладающих различными фармакофорными группами: альдегидными, кетонными, карбоксильными, сложноэфирными, нитрильными, азометиновыми, амидными и аминогруппами.
5. Проведено тестирование серии полученных соединений на наличие цитотоксической активности на четырех линиях опухолевых клеток, выявлены наиболее активные соединения, относящиеся к диальдегидам индолизинов **5,6** и пирролоизохинолинов **7,8**. Проведенный *докинг* с участием топоизомеразы I подтвердил выводы, сделанные на основе экспериментов.
6. Изучение биологических свойств производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов показало, что и амин **22** и основания Шиффа **21b**, **21c**, **21d** и **21e**, синтезированные на основании 4-аминофенола, являются эффективными ингибиторами мультилекарственной резистентности опухолевых клеток.
7. Установлено, что азометины димерного характера **26a-f**, **26'a,b** обладают выраженными свойствами ингибиторов MAO и ацетилхолинэстеразы. Соединение **26a** проявило себя как многообещающий ингибитор агрегации $A\beta$ 40. Пирроло[2,1-*a*]изохинолин **26a** при низкой цитотоксичности проявил умеренную ингибирующую активность в отношении MAO A, которая является мишенью для антидепрессантов. Димер может выступать в роли перспективного лиганда, нацеленного на замедление прогрессирования болезни Альцгеймера с одновременным смягчением ее симптомов.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 13 научных трудах, в том числе:

3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в базы данных *Web of Science* и *Scopus* и в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ:

1. Nevskaya A.A., Matveeva M.D., Borisova T.N., Niso M., Colabufo N.A., Voccarelli A., Purgatorio R., Candia M., Cellamare S., Voskressensky L.G., Altomare C.D. A New Class of 1-Aryl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline Derivatives as Reversers of P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance in Tumor Cells // *ChemMedChem.*– 2018.– V.13, №15.– Pp.1588-1596.
2. Nevskaya A.A., Miftyakhova A.R. Current approaches to the synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.*– 2019.– V.55, №3.– Pp.193-195.
3. Nevskaya A.A., Anikina L.V., Purgatorio R., Catto M., Nicolotti O., de Candia, M., Pisani L., Borisova T.N., Miftyakhova A.R., Varlamov A.V., Nevskaya E.Y., Borisov R.S., Voskressensky L.G., Altomare C.D. Homobivalent Lamellarin-Like Schiff Bases: In Vitro Evaluation of Their Cancer Cell Cytotoxicity and Multitargeting Anti-Alzheimer's Disease Potential // *Molecules.*– 2021.– V.26, №2.– P.359.

10 работ в материалах международных и всероссийских конференций:

4. Nevskaya A.A., Borisova T.N., Voskressensky L.G., Varlamov A.V. Transformations of 1-aroysl-3,4-dihydroisoquinolines as a method for the synthesis of Schiff base // *Успехи синтеза и комплексообразования Advances in synthesis and complexing: сборник тезисов четвертой международной научной конференции (Москва, РУДН, 24–28 апреля 2017 г.).*– М.: Изд-во РУДН, 2017.– С.178.
5. Невская А.А., Борисова Т.Н., Воскресенский Л.Г., Варламов А.В. Получение оснований Шиффа на основе 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов // *Байкальская школа-конференция по химии-2017: Сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции с международным участием БШКХ-2017, Иркутск, 15–19 мая 2017 г.*– Иркутск: «Издательство Оттиск», 2017.– С.104.
6. Невская А.А., Борисова Т.Н., Воскресенский Л.Г., Варламов А.В., Альтомаре К.Д. Исследование производных 1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина в качестве реверсоров опосредуемой Р-гликопротеином множественной лекарственной резистентности в опухолевых клетках // *Сборник тезисов докладов Четвертого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической химии и Фармацевтике (МОБИ-ХимФарма 2018; Крым, Новый Свет, 23-26 сентября 2018 г.).*– М.: Издательство «Перо», 2018.– С. 58.

7. Nevskaya A.A., Miftyahova A.R., Borisova T.N., Voskressensky L.G., Varlamov A.V. 1-Aroylisoquinoline and 2-benzoylpyridine in reactions with acrolein // Материалы конференции: Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней и школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (Москва, 18-21 января 2019 г.).– М.: Изд-во МГУ им. М. В. Ломоносова, 2019.– С. 144.
8. Borisova T.N., Matveeva M.D., Nevskaya A.A., Voskressensky L.G. Synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines derivatives // Материалы Марковниковского конгресса по органической химии (Москва-Казань, 21–28 июня 2019 г.).– Москва-Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2019.– С.26.
9. Nevskaya A.A., Miftyahova A.R., Borisova T.N., Voskressensky L.G., Varlamov A.V. 1-Aroylisoquinoline and 2-benzoylpyridine in reactions with acrolein // Успехи синтеза и комплексообразования Advances in synthesis and complexing: сборник тезисов пятой Международной научной конференции (Москва, 22-26 апреля 2019 г.).– М.: РУДН, 2019.– С.75.
10. Невская А.А., Борисова Т.Н., Воскресенский Л.Г., Варламов А.В. Анализ взаимосвязи «структура-активность» в ряду производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней : сборник тезисов Школы-конференции молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность (WSOC 2020, Москва, 17-20 января 2020 г.).– М.: Изд-во МГУ им. М.В. Ломоносова, 2020.– С.187.
11. Мезенцева Д.А., Невская А.А. Синтез аминов и амидов на основе производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов // Химия: достижения и перспективы: Сборник научных статей по материалам V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Ростов-на-Дону, 22-23 мая 2020 г.).– Ростов-на-Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2020.– С.61.
12. Борисова Т.Н., Матвеева М.Д., Невская А.А., Мифтяхова А.Р., Зиновьева А.Д., Варламов А.В., Воскресенский Л.Г. Домино-реакции гетероциклов, содержащих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции (18-21 ноября 2020 г., Екатеринбург).– Екатеринбург: Издательство АМБ, 2020.– С. 83.
13. Мезенцева Д.А., Невская А.А. Синтез аминов и амидов на основе производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов // Ломоносов-2020: Материалы Международного молодежного научного форума (Москва, 13-17 апреля 2020 г.).– М.: ООО «МАКС Пресс», 2020.– Электронный ресурс https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2020/data/section_39_19560.htm