

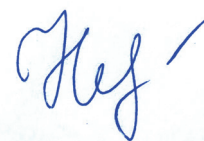
**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования

**«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»**

*На правах рукописи*

НЕВСКАЯ АЛИСА АЛЕКСАНДРОВНА



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

1.4.3.– Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, профессор  
Воскресенский Леонид Геннадьевич

Москва-2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	3
<b>Глава 1 Общие методы синтеза индолизинов, пирроло[2,1-<i>a</i>]изохинолинов и пирроло[2,1-<i>a</i>][2]бензазепинов и их биологическая активность (литературный обзор)</b> .....	8
1.1 Синтез индолизинов .....	8
1.1.1 Синтез индолизинов на основе производных пиррола .....	9
1.1.2 Синтез индолизинов на основе производных пиридина .....	14
1.2 Синтез пирроло[2,1- <i>a</i> ]изохинолинов .....	22
1.2.1 Синтез пирроло[2,1- <i>a</i> ]изохинолинов из производных изохинолина .....	23
1.2.2 Синтез пирроло[2,1- <i>a</i> ]изохинолинов из производных пиррола .....	32
1.2.3 Реакции металлкатализируемой внутримолекулярной циклизации .....	36
1.3 Методы синтеза пирроло[2,1- <i>a</i> ][2]бензазепинов .....	39
1.4 Биологически активные производные индолизинов, пирроло[2,1- <i>a</i> ]изохинолинов и пирроло[2,1- <i>a</i> ][2]бензазепинов .....	53
1.4.1 Биологически активные производные индолизинов .....	53
1.4.2 Биологически активные производные пирроло[2,1- <i>a</i> ]изохинолинов .....	59
1.4.3 Биологически активные производные пирроло[2,1- <i>a</i> ][2]бензазепинов .....	63
Выводы по главе 1 .....	65
<b>Глава 2 Получение биологически активных производных индолизинов, пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов (обсуждение результатов)</b> .....	67
2.1 Синтез исходных соединений .....	67
2.2 Синтез биологически активных 1-арилиндолизинов и 1-арилпирроло[2,1- <i>a</i> ]изохинолинов .....	70
2.3 Синтез биологически активных производных 1-арил-3,4-дигидропирроло[2,1- <i>a</i> ]изохинолинов .....	80
2.4 Синтез 6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>a</i> ][2]бензазепинов .....	94
Выводы по главе 2 .....	100
<b>Глава 3 Экспериментальная часть</b> .....	101
Выводы по главе 3 .....	154
<b>Заключение</b> .....	155
<b>Список используемых сокращений и аббревиатур</b> .....	156
<b>Список используемой литературы</b> .....	158

## ВВЕДЕНИЕ

### **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 скелетон 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).

### **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 индолизинов, пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов 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]бензазепинов на основе домино-реакций 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с электронодефицитными 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-ароилизохинолинах 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 пиридинового фрагмента по отношению к  $\alpha$ -положению пиррольного цикла. На основании превращений диальдегидов ряда индолизинов и пирролоизохинолинов предложен метод синтеза ранее не описанных 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 арильной 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-формилпроизводных 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, нафтоимидазо-азепиноиндолизинов, бензимидазоазепинопирролоизохинолинов и нафтоимидазо-азепинопирролоизохинолинов.

### **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, кето-группами, карбоксильными, сложноэфирными, азометиновыми, амидными и аминогруппами 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 МАО 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 скелетона 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, моноаминоксидазы, и ацетил (бутирил) холинэстеразы агрегации  $\beta$ -амилоида.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов работы подтверждается исследованиями с помощью физико-химических методов: спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , хромато-масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ и рентгеноструктурное 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, выводов, списка литературы из 128 наименований. Материал изложен на 168 страницах машинописного текста, содержит 26 рисунков, 18 таблиц и 103 схемы.

## ГЛАВА 1

**ОБЩИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ИНДОЛИЗИНОВ, ПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ  
И ПИРРОЛО[2,1-*a*][2]БЕНЗАЗЕПИНОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

Данная глава состоит из четырех разделов. Первые три части посвящены описанию актуальных методов синтеза индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов – азотсодержащих гетероциклических соединений, содержащих пиррольный фрагмент. Заключительный раздел включает в себя краткую характеристику биологической активности ранее рассмотренных гетероциклических соединений.

### 1.1 Синтез индолизинов

Развитие химии лекарственных препаратов способствовало тому, что индолизин оказался в центре внимания химиков и биологов. Основная часть исследований связана с синтезом противораковых лекарственных препаратов, однако соединения, имеющие в своем составе индолизиновый фрагмент, проявляют и другие виды активности. Известны производные индолизинов, которые обладают противовоспалительными свойствами [1], являются ингибиторами фосфодиэстеразы [2-4], антиоксидантами [5]. Было показано, что некоторые соединения, содержащие индолизиновый фрагмент, проявляют антипролиферативную активность [6] (Рисунок 1). Описанию методов синтеза индолизинов посвящено пять обзоров 1975 [7], 1976 [8], 2014 [1], 2016 [9] и 2018 [10] годов.

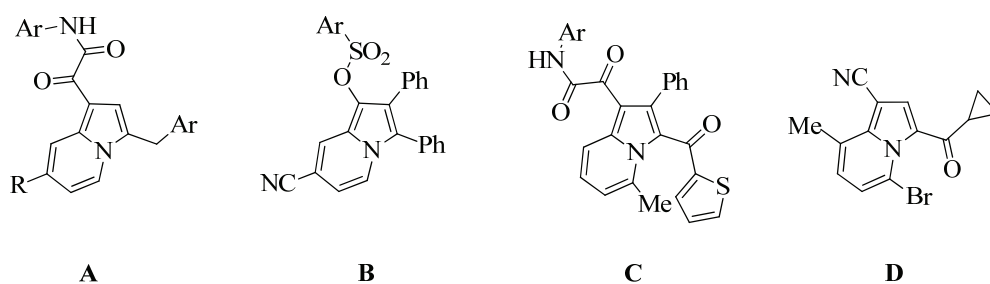


Рисунок 1 – Биоактивные производные индолизина, проявляющие различную биологическую активность: А – ингибитор фосфодиэстеразы; В – антиоксидант; С – противомикробная активность; D – антипролиферативная активность.

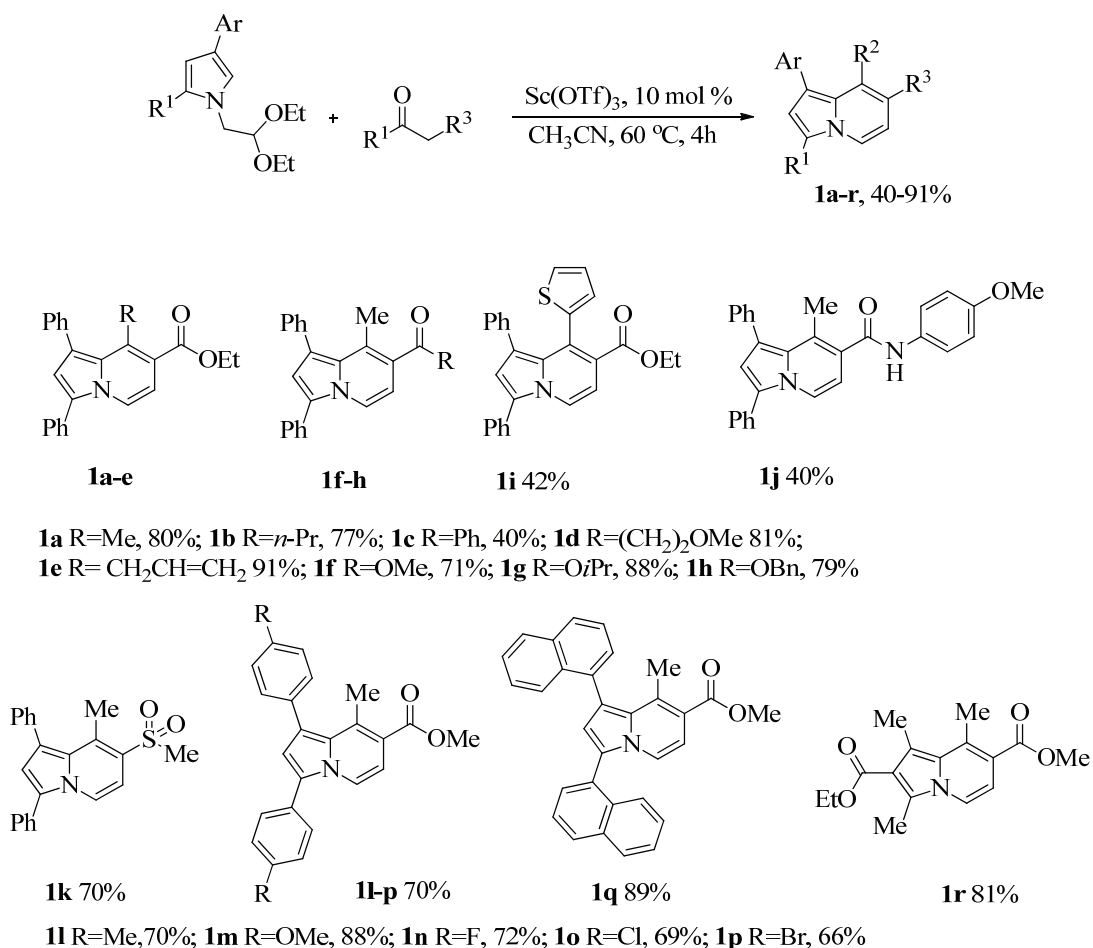
В настоящей главе описаны актуальные методы синтеза индолизинов, опубликованные за последние 10 лет. На данный момент различают два основных подхода к образованию индолизинового цикла – реакции, основанные на трансформации производных пиррола и методики синтеза, где в качестве исходных соединений используются производные пиридина.



## 1.1.1 Синтез индолизинов на основе производных пиррола

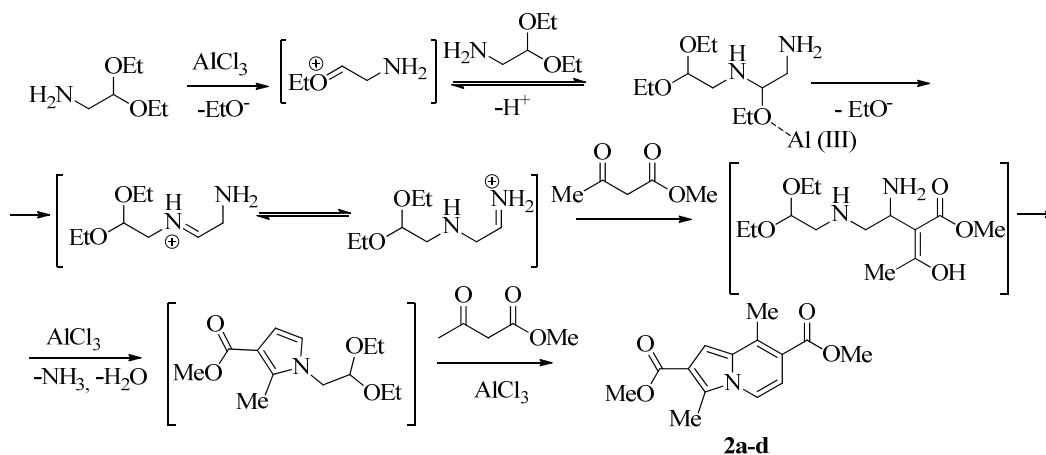
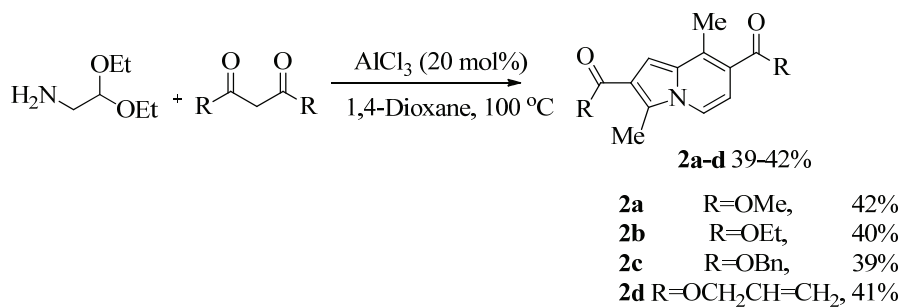
В 2019 году В. Хуанг с коллегами описали интересный подход к синтезу индолизинов. Катализируемое трифлатом скандия [4+2] аннелирование замещенного пиррола в реакциях с 1,3-дикарбонильными производными, эфирами и амидами 3-оксокислот, позволяет получить замещенные индолизины **1a-s** с выходами от умеренных до высоких (Схема 1). [11]

Схема 1

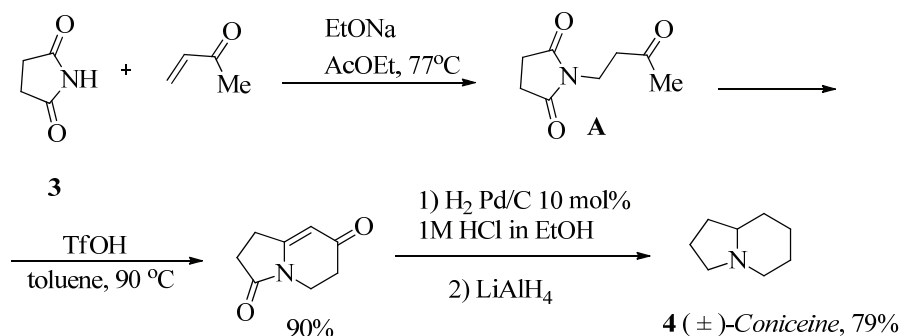


Для расширения возможностей синтеза авторами также был разработан метод формирования индолизинового цикла из неароматических производных. В таком случае, замещенные пирролы генерируются *in situ* с помощью реакции 2,2-диэтоксиэтиламина с двумя молекулами 1,3-дикарбонильного соединения в присутствии каталитического количества AlCl<sub>3</sub> в 1,4-диоксане. Дальнейшая реакция 1,3-дикарбонильного соединения с пиридином приводит к образованию индолизинов **2a-d** (Схема 2). Химизм реакции приведен на Схеме 3.

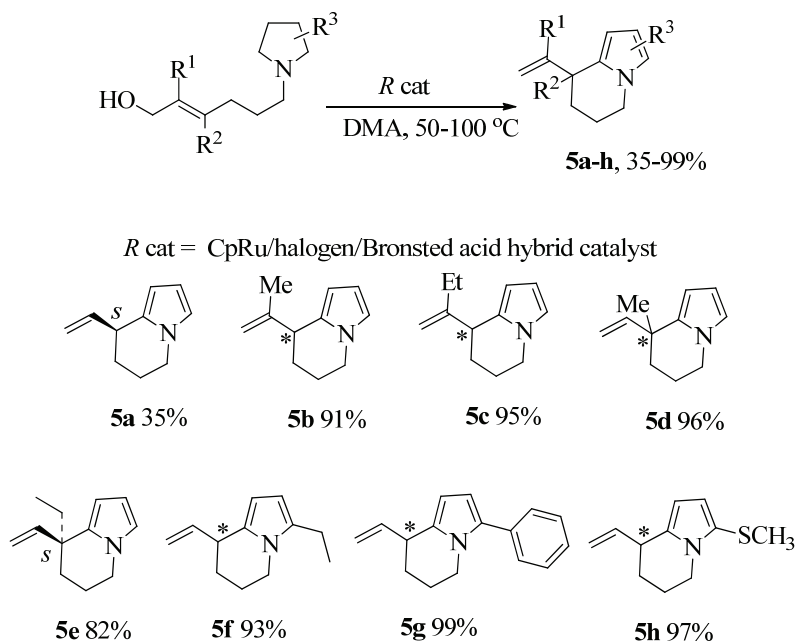
В 2019 году группой ученых из Бразилии описан метод синтеза алкалоида (±)-*конциеина* **4** (Схема 4). Реакция начинается с *аза*-Михаэлевского присоединения сукцинимиды **3** к метилвинилкетону с образованием интермедиата **A**.



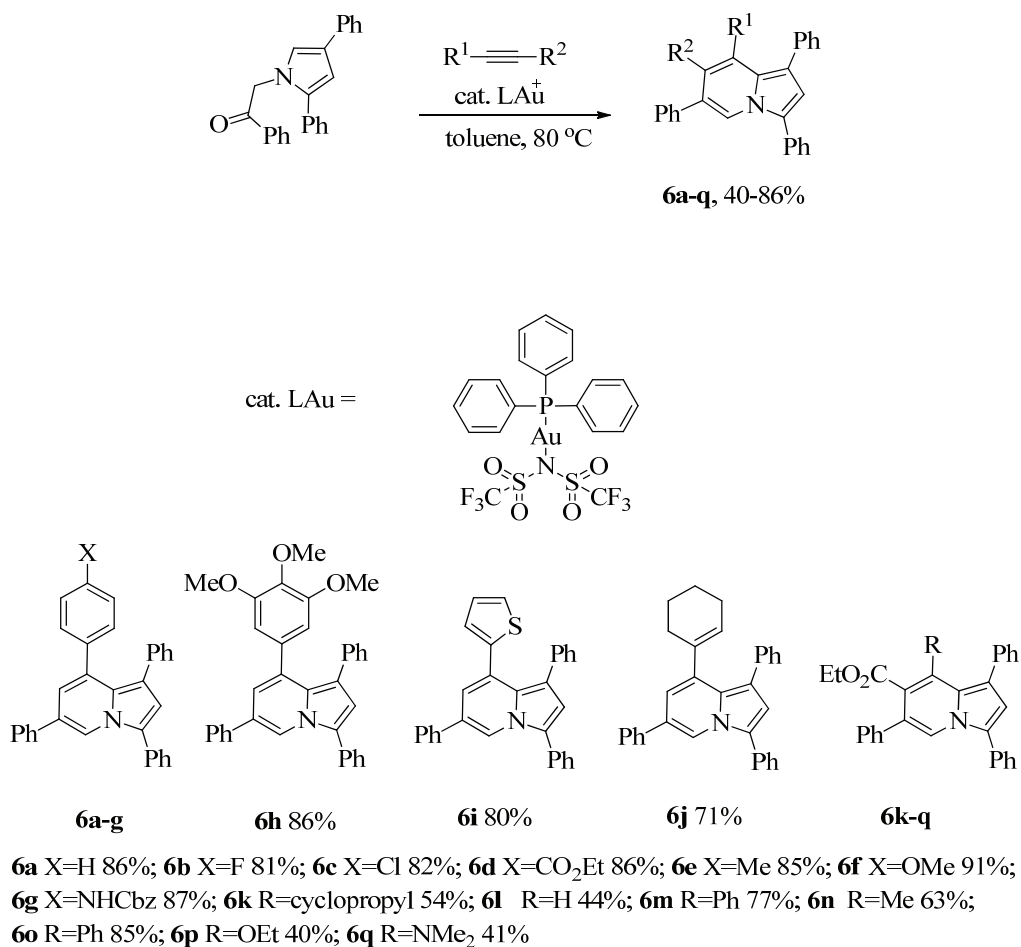
Затем следует аннелирование замещенного сукцинимида по реакции аза-Робинсона, что приводит к формированию индолизинового цикла с высоким выходом. Завершающей стадией процесса является гидрирование на Pd/C и восстановление LiAlH<sub>4</sub> для получения желаемого продукта ( $\pm$ )-*коницеина* **4** с отличным выходом. Авторы утверждают, что проведение синтеза в граммовых загрузках не приводит к уменьшению выхода. Этот метод может быть полезным для получения ряда конденсированных бициклических аминов [12].



В 2020 году группой С. Ивасе была разработана новая, эффективная синтетическая стратегия для создания энантиомерно чистых 5,6,7,8-тетрагидроиндолизинов. Использование хирального гибридного катализатора CrRu / галоген / кислота Бренстеда позволяет получить индолизины **5a-h** (Схема 5) [13].

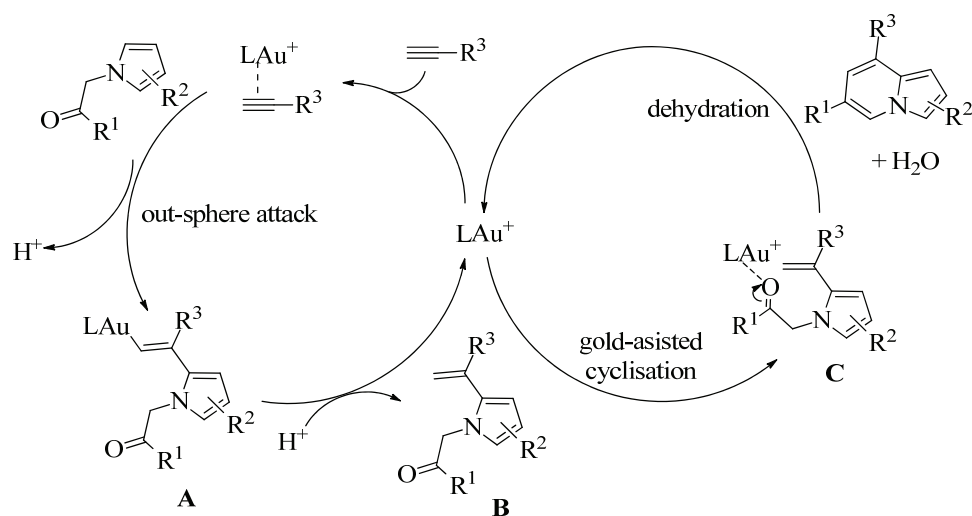


В 2016 году Х. Ли с коллегами описали катализируемую золотом (I) каскадную реакцию  $\alpha$ -(*N*-пирролил) кетонов с алкинами. Этот метод является удобным способом синтеза индолизинов, содержащих различные функциональные группы (Схема 6) [14].



Винилирование пиррола терминальным алкином приводит к образованию интермедиата **A**, который при помощи реакции протодеаурирования преобразуется в промежуточное соединение **B**. Нуклеофильная атака винильного фрагмента на карбонильную группу **B** с последующей дегидратацией завершает превращение. В качестве катализатора для описанного процесса используется бис(трифторметансульфонил)имидат]-(трифенилфосфин) золота (I) ( $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ ), благодаря его свойству кислоты Льюиса. В качестве альтернативы, замыкание кольца может происходить непосредственно после образования интермедиата **A** с последующей деаурированием и дегидратацией (Схема 7).

Схема 7



В 2017 году авторы усовершенствовали описанную ранее методику. N-алкилирование пиррола эффективно проводилось с использованием 1-бром-бут-3-ин-2-олов **7** в качестве алкилирующих реагентов, которые выполняли функцию  $\alpha$ -бромкетона с помощью удаления алкинильной группы. Добавление алкиниллитиевого реагента к полученным N-замещенным пирролам **A** обеспечило синтез соединения **B** (Схема 8). Этот метод позволяет ввести различные функциональные группы в алкиновый или пиррольный фрагменты. Циклизация полученных N-замещенных пирролов приводит к образованию индолизинов. Оптимальными условиями проведения реакции является ДХМ в качестве растворителя и катализатор  $i\text{-PrAuCl/AgPF}_6$ , что позволяет получить индолизины **9a-t** и их конденсированные аналоги с превосходными выходами [15].

В 2016 году группой М. Небе был описан подход к синтезу пирролосодержащих гетероциклов в две стадии из коммерчески доступных исходных соединений. Добавление небольшого избытка LDA к раствору 3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбонитрилов приводило к образованию литиевых солей, которые затем вводили в реакцию с  $\alpha$ -бром- $\omega$ -хлоралканами для синтеза соответствующих 5-циано-5-( $\omega$ -хлоралкил)-1-пирролинов **11**. Затем пирролины

превращали в индолизины **12** путем взаимодействия с дополнительным количеством LDA *in situ* с высокими выходами (Схема 9, Таблица 1) [16].

Схема 8

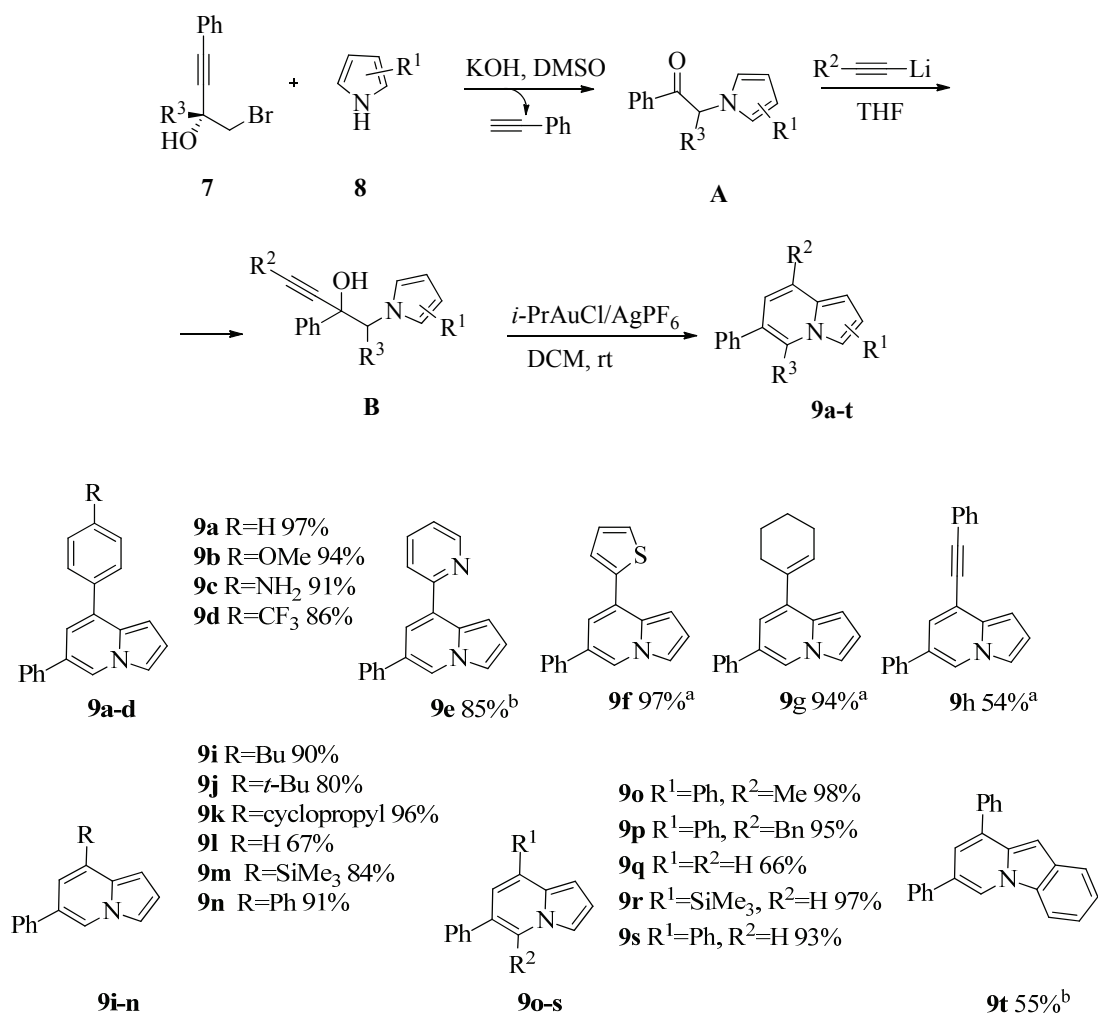


Схема 9

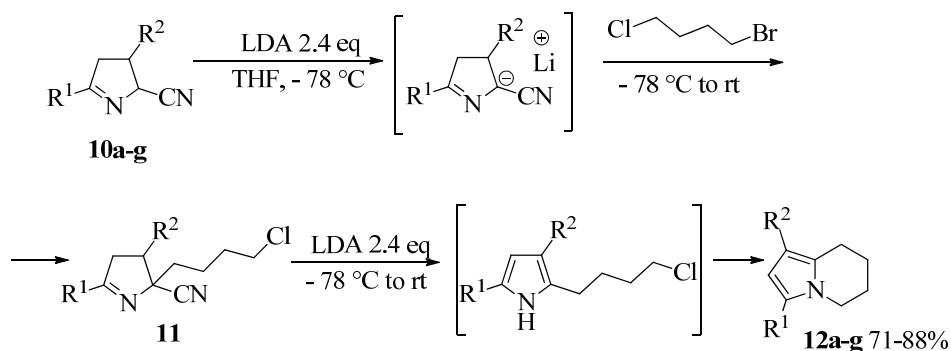
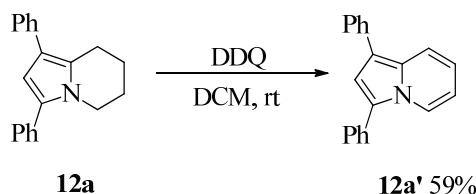


Таблица 1 – Выход индолизинов **12**

Пирролин	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Продукт	Выход (%)
<b>10a</b>	Ph	Ph	<b>12a</b>	88
<b>10b</b>	Ph	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12b</b>	88
<b>10c</b>	Ph	2,3-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>12c</b>	79
<b>10d</b>	2-Naph	Ph	<b>12d</b>	71
<b>10e</b>	2-Naph	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12e</b>	79
<b>10f</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12f</b>	76
<b>10g</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12g</b>	82

Авторами также была проведена ароматизация одного из полученных тетрагидроиндолизинов под действием DDQ в дихлорметане (Схема 10).

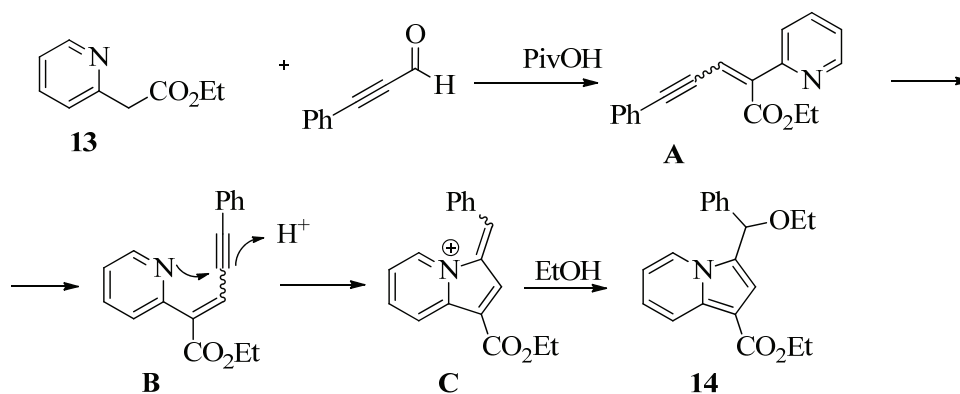
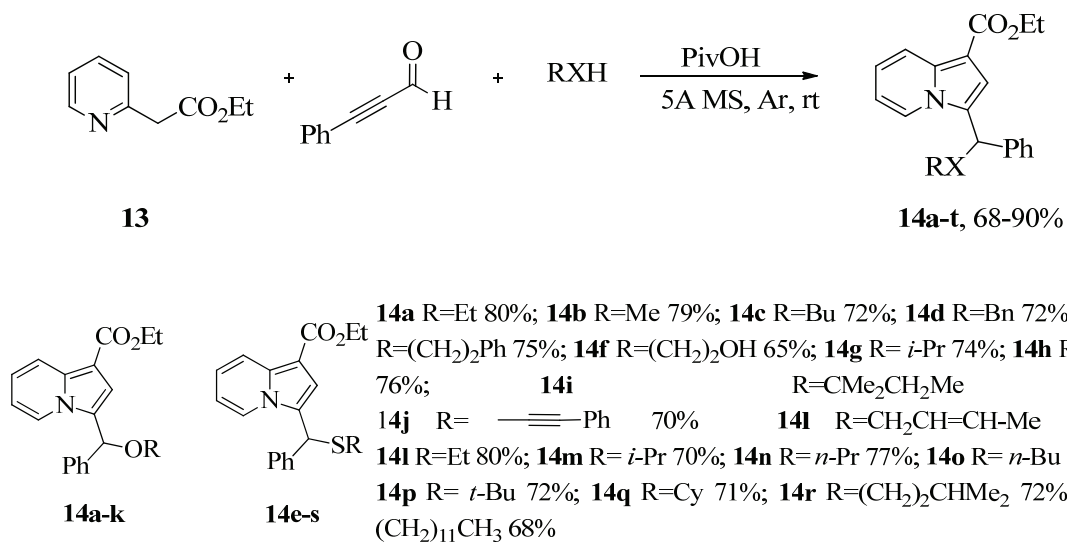
Схема 10



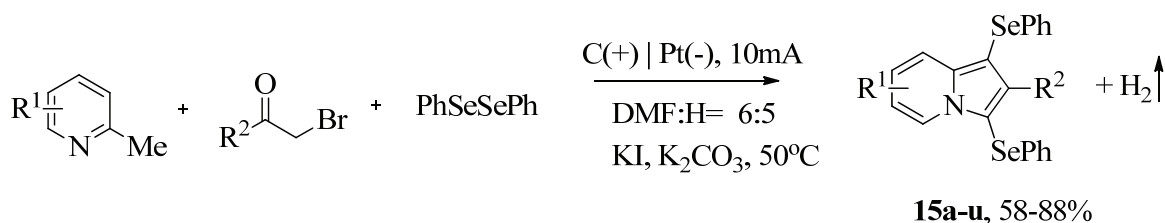
### 1.1.2 Синтез индолизинов на основе производных пиридина

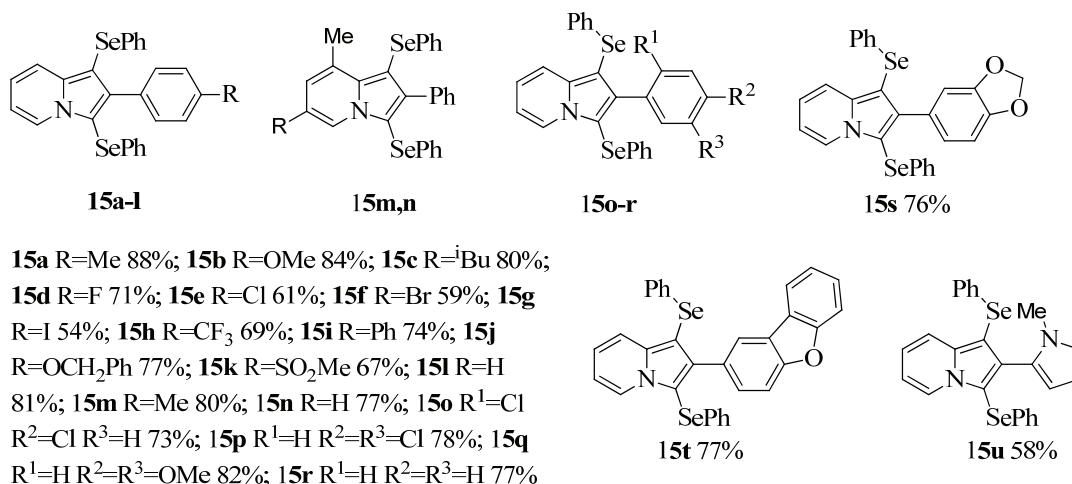
Актуальным подходом к синтезу индолизинов является трансформация производных пиридина. В 2018 году группой Д. Янга была описана мультикомпонентная реакция с участием 2-(пиридин-2-ил)ацетата **13**, 3-фенилпропинальдегида со спиртами и тиопроизводными. В результате подбора условий было обнаружено, что наиболее эффективным катализатором для этого домино-процесса является пивалиновая кислота. Продукты реакции, индолизины **14a-t** с различными функциональными группами, были получены с высокими выходами (Схема 11)[17].

Химизм реакции приведен ниже. На первой стадии катализируемая PivOH конденсация Кневенагеля пиридина **13** и алкина приводит к образованию интермедиата **A**, который трансформируется в интермедиат **C** посредством нуклеофильной атаки неподеленной пары электронов на атом азота в пиридиновом кольце к тройной связи. Ароматизация **C** и образование сложного эфира **14** завершает последовательность, представленную на Схеме 12.



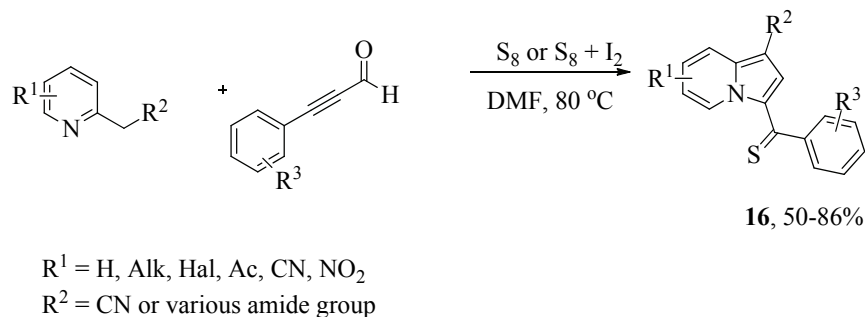
В 2019 году Й. Ли с соавторами разработали высокоэффективную электрохимическую систему для получения диселенированных индолизинов **15a-u** из доступных пиридинов, кетонов и диселенидов. Для успешного протекания этой трехкомпонентной тандемной реакции, в ходе которой происходит образование связей C – C, C – N и C – Se, не требуются внешние окислители и катализаторы на основе переходных металлов (Схема 13) [18].





Пример трехкомпонентной *one-pot* реакции с участием 2-алкилпиридинов, активированных алкинов и серы был разработан в 2019 году группой китайских ученых (Схема 14). Преимуществом описанного синтеза является коммерческая доступность исходных соединений и отсутствие металлосодержащих катализаторов. Методика позволяет получить широкий спектр производных индолизинов **16**, имеющих различные функциональные группы такие, как сложноэфирные, карбонильные, циано- и амидные группы. [19]

Схема 14



В представленном химизме реакции промежуточное соединение **A** было получено с помощью конденсации Кневенагеля с участием пиридина и алкина. Затем в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки в интермедиате **A** и активации с помощью серы образуется промежуточное соединение **B**. На заключительной стадии индолизин-тион **16** получают путем расщепления дисульфидной связи (Схема 15).

В 2014 году Д. Басавайя с коллегами описали интересный подход к синтезу индолизинов из 2-арилпиридинов с участием метилвинилкетона по реакции Бейлиса-Хиллмана (Схема 16) [20]. Реакция Бейлиса-Хиллмана представляет собой интересную трехкомпонентную реакцию, включающую связывание  $\alpha$ -положения активированных алкенов с электрофилами под действием катализатора.



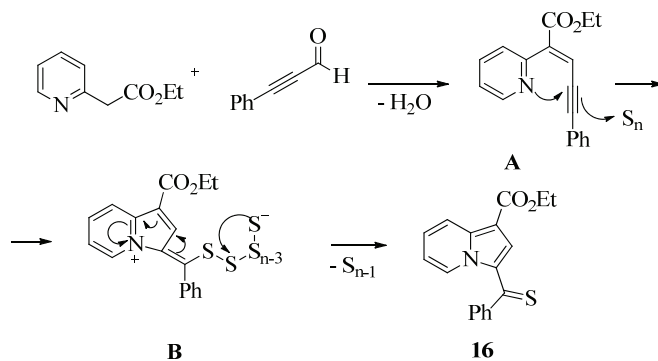
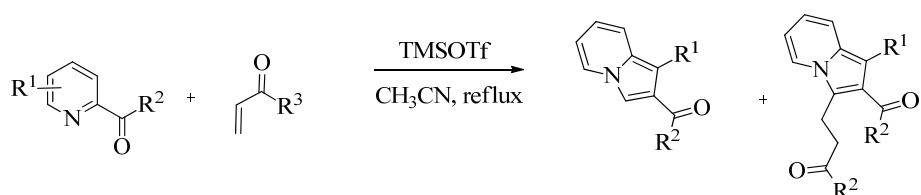


Схема 16



$R^1 = \text{H, 4-Me, 6-MeO}$

$R^2 = \text{Me, Et, Ph, Pyrid-2-yl}$

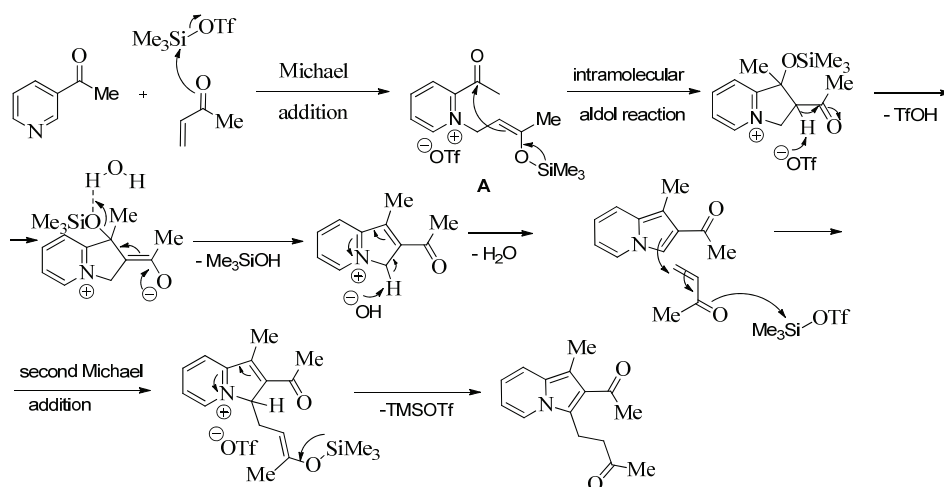
$R^3 = \text{Me, Et}$

**17**, 23-62%

**18**, 11-46%

По мнению авторов, реакция начинается с присоединение по Михаэлю азота пиридина к метилвинилкетону, приводящее к образованию силлил енолята **A**. На второй стадии происходит внутримолекулярное альдольное присоединение енолята **A** к карбонилу ацетильной группы. Последующее удаление триметилсилилокси группы (в виде силанола или его эфира) и TfOH с последующей нейтрализацией положительного заряда на азоте дает целевой основной продукт **17**. Минорное соединение **18**, вероятно, образуется путем присоединения по Михаэлю индолизина **17** к метилвинилкетону (Схема 17) под влиянием TMSOTf.

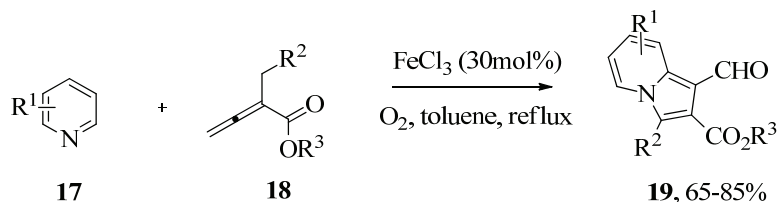
Схема 17



Эта методология демонстрирует возможность применения кетонов в качестве хороших электрофилов в реакции Бейлиса-Хиллмана, что открывает перспективы для разработки соответствующих субстратов для двухкомпонентных реакций.

В 2018 году группой Т. Жин был предложен интересный подход к синтезу индолизинов. Реакция осуществляется путем катализируемого железом аэробного окисления и аннелирования пиридинов и  $\alpha$ -замещенных алленов в толуоле (Схема 18). Описанный метод позволяет получить широкий ряд производных индолизинов **19** с хорошими выходами [21].

Схема 18



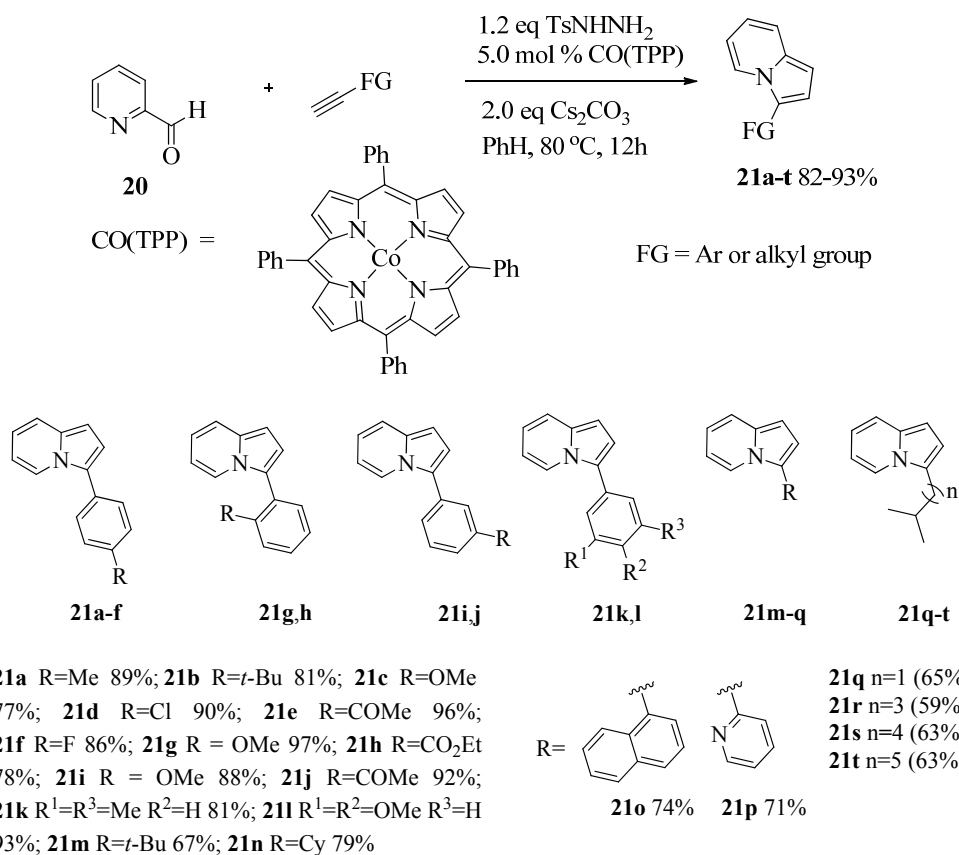
$R^1 = \text{H, OMe, } t\text{-Bu, NO}_2, \text{Me, Et, COOMe, OH}$

$R^2 = \text{H, Me, Et, } n\text{-Pr, Ph, C}_6\text{H}_4\text{-4-Me, C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl, C}_6\text{H}_4\text{-3-Br, C}_6\text{H}_4\text{-3-Me, 2-Naphtyl}$

$R^3 = \text{Et, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu}$

В том же году С. Рой с коллегами разработали подход, основанный на радикальной реакции 2-формилпиридина **20** с использованием тетрапиррольных комплексов Co (II) в качестве катализатора (Схема 19). В результате использования этой методики в реакциях с различными алкинами был получен ряд индолизинов **21** с высокими выходами [22].

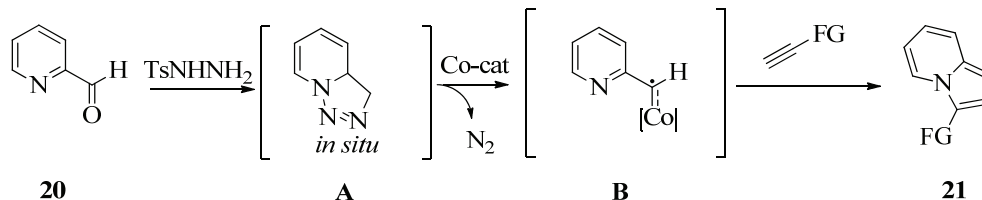
Схема 19



Химизм образования индолизинового цикла приведен на Схеме 20. На первой стадии происходит генерация *in situ* 3,3a-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридина А. Воздействие

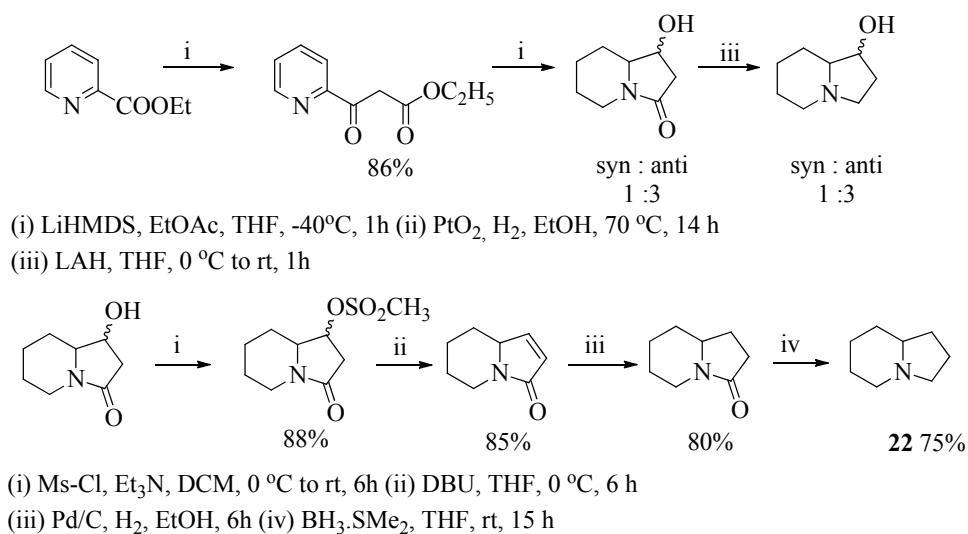
катализатора Co (III) на интермедиат **A** приводит к образованию радикала **B**, реакция которого с алкином с последующей циклизацией завершает образование целевого индолизина **21**.

Схема 20



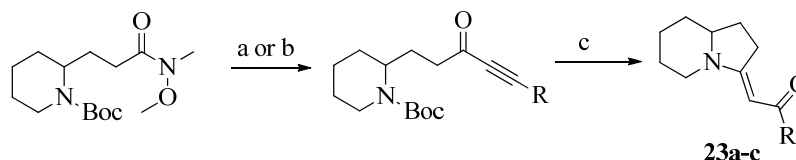
В 2015 году С. Провинс с коллегами разработали эффективный метод синтеза индолизинов из коммерчески доступных исходных: пиколиновой кислоты или ее этилового эфира [23]. Описанный подход к синтезу позволяет получить гидрированные индолизины, представляющие интерес для препаративной химии. Условия многостадийной последовательности приведены на Схеме 21.

Схема 21



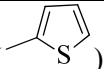
В 2016 году группой Х.Д. Ву был описан синтез 3-замещенных индолизинов из амидов Вайнреба (Схема 22). Реакция с реактивом Юочича, удаление *Вос*-защиты и циклизация в результате перегруппировки Мейера – Шустера приводит к образованию малоизученных винилиден-амидов **23** на основе индолизинов [24].

В 2018 году Х. Лиу с коллегами описали *one pot* синтез перфторалкилированных индолизинилфосфонатов, катализируемый диизопропилэтиламином (DIPEA), в результате трехкомпонентной реакции с участием пиридинов **24**, бромметилкетонов **25** и перфторалкинилфосфонатов **26** (Схема 23, Таблица 2).



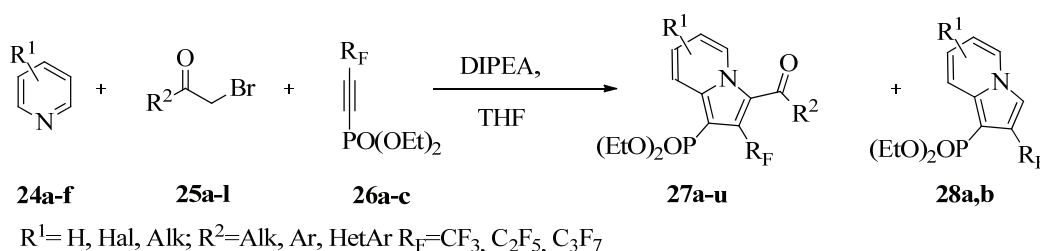
(a)  $\text{Me-C}\equiv\text{C-MgBr}$ , THF, 0 °C; (b)  $\text{R-C}\equiv\text{C-H}$ , BuLi, THF, -50°C,  
 (c) 1)  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  5 eq,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ , rt, 4h; 2)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$   
**23a** R = H (15%), **23b** R=*m*-Pr (90%), **23c** R=Ph (86%)

Таблица 2 – Выход индолизинов **27**, **28**

Пиридин <b>24</b> ( $\text{R}^1$ )	Бромметил-кетон <b>25</b> ( $\text{R}^2$ )	Перфтор-алкинил-фосфаноат ( $\text{R}^F$ )	Соотношение <b>27:28</b>	Продукт	Выход (%)
<b>24a</b> (H)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	6:1	<b>27a+28a</b>	85
<b>24b</b> (4-Me)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27b</b>	86
<b>24c</b> (4-OMe)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27c</b>	78
<b>24d</b> (4-CO <sub>2</sub> Me)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	15:1	<b>27d+28b</b>	71
<b>24e</b> (3-Br)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27e</b>	63
<b>24f</b> (2-Me)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	Нет реакции		
<b>24a</b> (H)	<b>25b</b> (4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	5:1	<b>27f+28a</b>	88
<b>24a</b> (H)	<b>25c</b> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	25:1	<b>27g+28a</b>	65
<b>24a</b> (H)	<b>25d</b> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	5:1	<b>27h+28a</b>	71
<b>24a</b> (H)	<b>25e</b> (4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	32:1	<b>27i+28a</b>	65
<b>24a</b> (H)	<b>25f</b> (3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	5:1	<b>27j+28a</b>	80
<b>24a</b> (H)	<b>25g</b> (3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	5:1	<b>27k+28a</b>	71
<b>24a</b> (H)	<b>25h</b> (2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27l</b>	60
<b>24d</b> (4-CO <sub>2</sub> Me)	<b>25b</b> (4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27m</b>	76
<b>24a</b> (H)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26b</b> ( $\text{C}_2\text{F}_5$ )	1:0	<b>27n</b>	73
<b>24b</b> (4-Me)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26b</b> ( $\text{C}_2\text{F}_5$ )	1:0	<b>27o</b>	67
<b>24a</b> (H)	<b>25a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ -)	<b>26c</b> ( $\text{C}_3\text{F}_7$ )	1:0	<b>27p</b>	66
<b>24g</b> (3-Cl)	<b>25j</b> (Me-)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27q</b>	82
<b>24b</b> (4-Me)	<b>25j</b> (Me-)	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27r</b>	80
<b>24a</b> (H)	<b>25k</b> (  )	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27s</b>	74
<b>24b</b> (4-Me)	<b>25k</b> (  )	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	1:0	<b>27t</b>	70
<b>24a</b> (H)	<b>25l</b> ( $-\text{CO}_2\text{Et}$ )	<b>26a</b> ( $-\text{CF}_3$ )	4:1	<b>27u+28a</b>	64

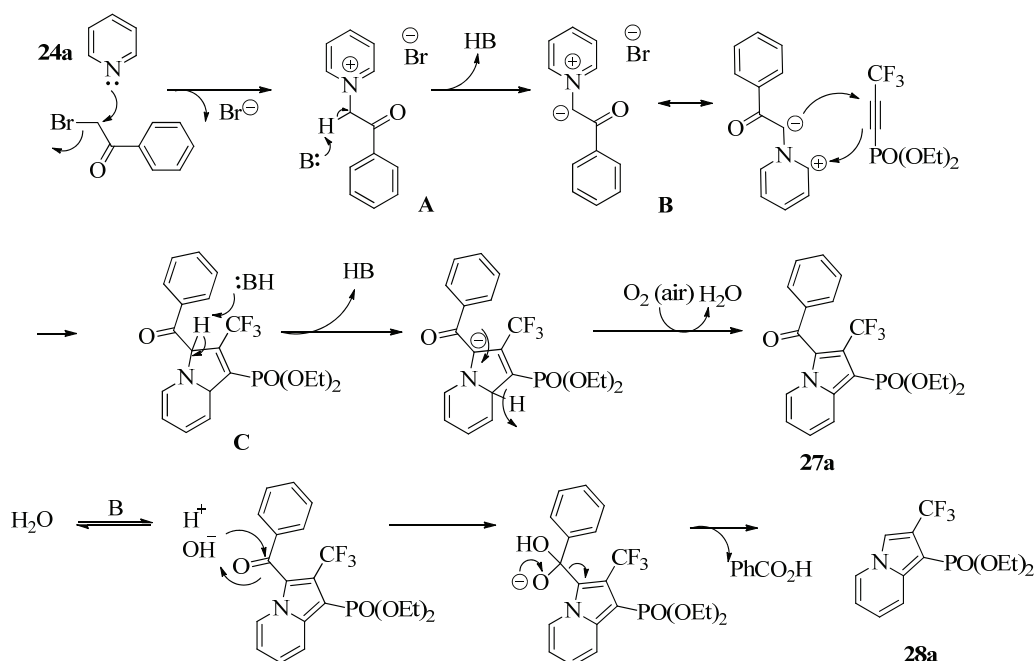
Эта методика применима для пиридинов и кетонов с широким спектром функциональных групп и позволяет получать разнообразные индолизины с хорошими выходами [25].

Схема 23

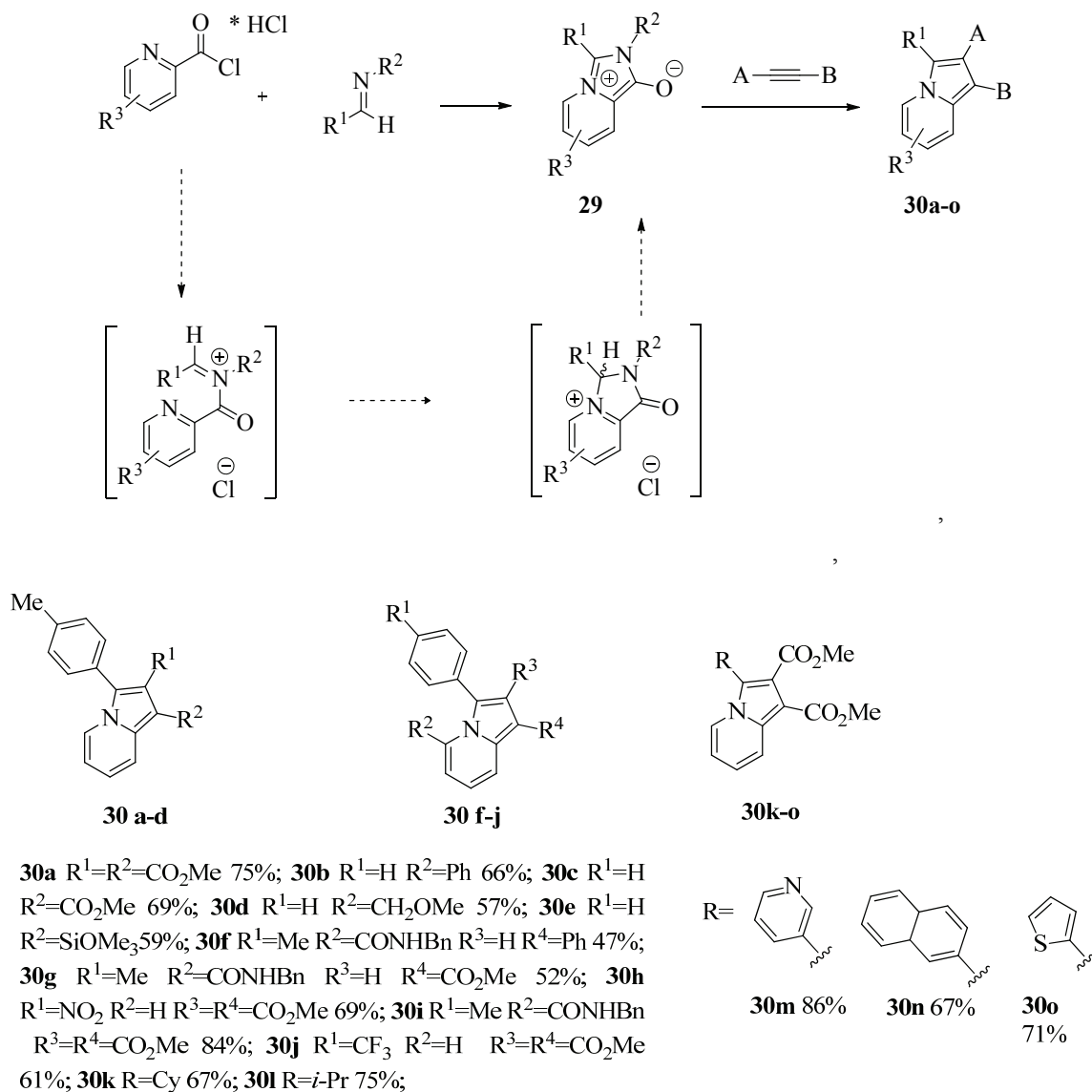


Предполагаемый химизм превращения показан на Схеме 24. На первой стадии происходит алкилирование пиридина **24a** с образованием ильда **B**. Присоединение по Михаэлю перфторалкинилфосфоната к интермедиату **B** приводит к замыканию пиррольного цикла с получением интермедиата **C**. Депротонирование и ароматизация влечет за собой образование индолизина **27a**. Затем, индолизин **27a** претерпевает тандемное нуклеофильное присоединение и отщепление с образованием его дебензоилированного производного **28a**.

Схема 24



Интересный подход к синтезу индолизинов разработали Х. Ергувен с коллегами в 2017 году. В статье описывается новый тип мезоионных 1,3-диполей **29**, которые могут быть получены при взаимодействии иминов с хлорангидридами 2-пиридинкарбоновых кислот в виде гидрохлоридов. Циклоприсоединение с участием полученных 1,4-диполей **29** и электронодефицитных алкинов может открыть общий путь синтеза гетероциклов из доступных и разнообразных строительных блоков [26] (Схема 25).



## 1.2 Синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолинов

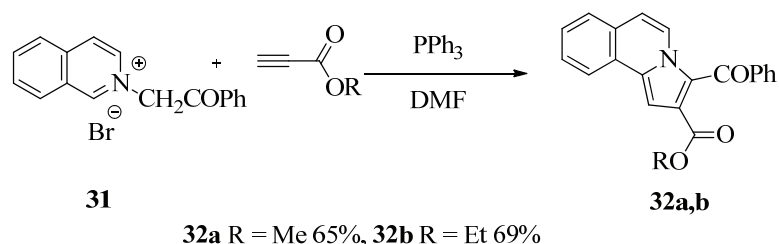
Бензоидные аналоги индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолины – один из важнейших представителей класса гетероциклических соединений. Соединения на основе пирроло[2,1-*a*]изохинолинов проявляют разнообразную биологическую активность [27], в том числе выступают в роли ингибиторов топоизомеразы [28], интегразы ВИЧ [29], обладают цитотоксической активностью [30], используются в качестве сердечно-сосудистых препаратов [31]. Описанию методов синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов посвящено четыре обзора 1997 [32], 2011 [33] и 2019 [34-35] годов. Следующая глава содержит информацию об актуальных методах синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов за последние 15 лет: превращения на основе производных изохинолина, далее-из производных пиррола и, наконец, с участием реакций внутримолекулярной циклизации.

### 1.2.1 Синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолинов из производных изохинолина

Существует несколько подходов к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, но самым распространенным из них является [3+2]-циклоприсоединение активированных алкенов и алкинов к диполям на основе изохинолина.

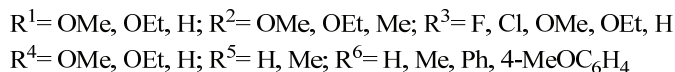
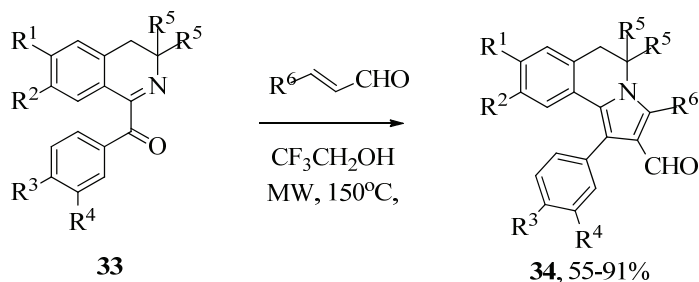
В 2015 году группой С. Хашеми была разработана методика синтеза пирролоизохинолинов из четвертичных солей изохинолина **31** посредством реакции с алкилпропиолатами (Схема 26). Катализируемую трифенилфосфином реакцию проводили в ДМФА, что позволило получить пирроло[2,1-*a*]изохинолины **32** со средними выходами [36].

Схема 26

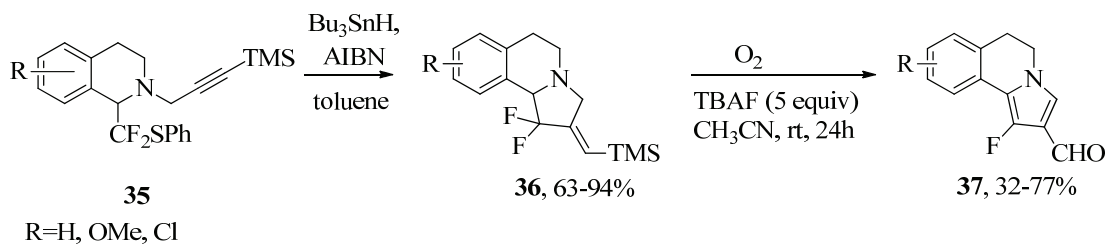


На кафедре органической химии РУДН была описана домино-реакция 1-ароилизамещенных 3,4-дигидроизохинолинов **33** с активированными алкенами в условиях микроволновой активации, позволяющая получить пирроло[2,1-*a*]изохинолины **34** с выходами от средних до высоких. В результате оптимизации было показано, что оптимальным растворителем для описанного превращения является трифторэтанол (Схема 27) [37].

Схема 27

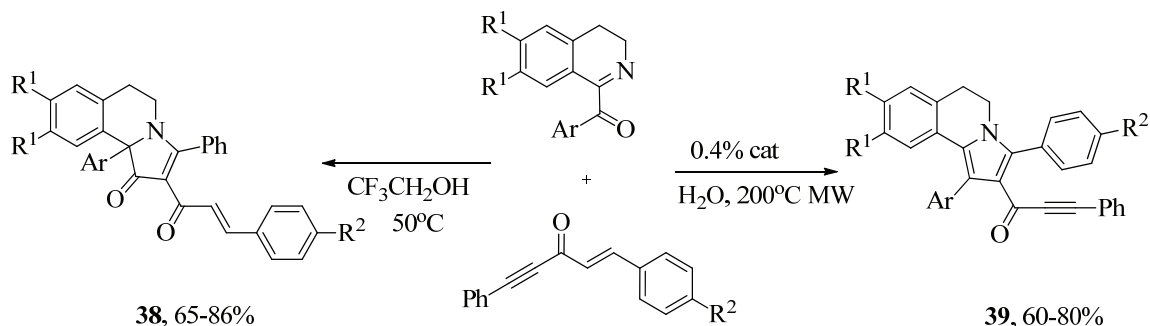


В 2018 году группой ученых из Таиланда была описана 5-экзо-триг циклизация производных изохинолина **35** с образованием пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **36**. В качестве катализатора в трансформациях использовались трибутилолово ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) и азобисизобутиронитрил (AIBN). Окисление с помощью кислорода в присутствии фторида тетрабутиламмония (TBAF) обеспечило ароматизацию пиррольного цикла, что позволило получить пирролоизохинолины **37** со средними выходами (Схема 28) [38].

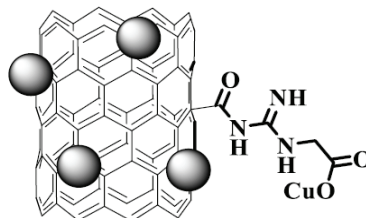


В 2018 году на кафедре органической химии РУДН был разработан эффективный подход к синтезу пирролоизохинолинов **38** и **39**. В зависимости от условий, винилэтинилкетоны реагируют с исходными 1-аролизохинолинами избирательно с участием двойной или по тройной связи. При проведении превращения в трифторэтаноле при 50 °С реагирует двойная связь, что приводит к образованию пирролоизохинолинов **38**. При использовании воды в качестве растворителя [39-40] и 0,4% катализатора Cu-CsNPs/MWCNT-GAA@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>[41] реакция протекает по тройной связи с образованием пирролоизохинолинов **39** (Схема 29).

Схема 29

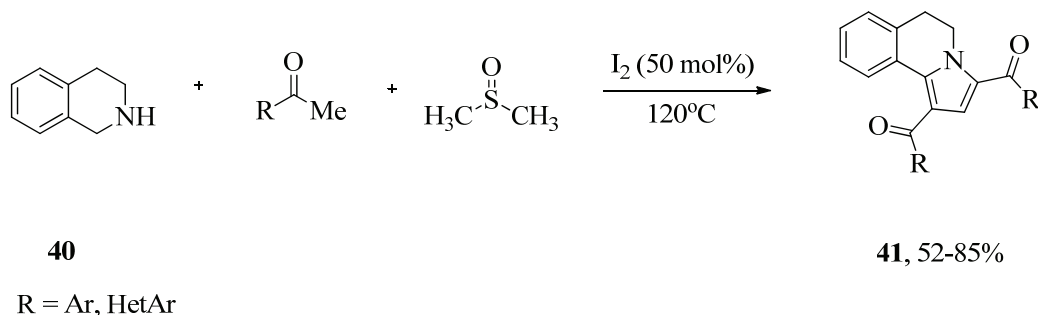


$\text{R}^1=\text{OMe, OEt}; \text{R}^2=\text{H, Me, OMe, Cl}; \text{Ar}=\text{4-Cl-C}_6\text{H}_4; \text{3,4-(EtO)}_2\text{-C}_6\text{H}_5$   
 cat Cu-CsNPs/MWCNT-GAA@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>



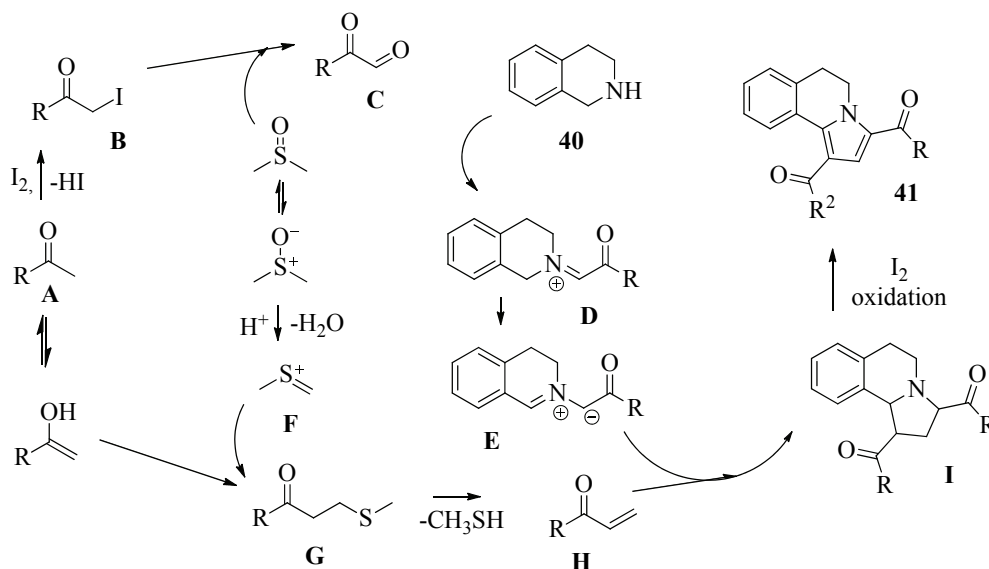
Группа К. Женг в 2018 году описала трехкомпонентную реакцию тетрагидроизохинолинов с участием кетонов и ДМСО (Схема 30). В этой катализируемой иодом реакции ДМСО играет роль как растворителя, так и источника метиленовой группы. Химизм реакции приведен ниже (Схема 31) [42].



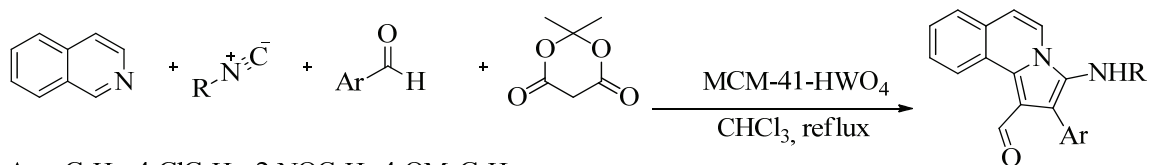


На первой стадии процесса ацетофенон **A** был частично иодирован и превращен в  $\alpha$ -иодацетофенон **B** с одновременным отщеплением HI. Окисление Корнблума происходило с образованием фенилглиоксаля **C**, конденсация которого с изохинолином **40** привела к образованию иминиевого производного **D**, депротонирование которого позволило получить илид **E**.

Кроме того, ДМСО был активирован с помощью HI для образования иона сульфения *in situ*. Реакция енолята, полученного из **A**, с ионом сульфения приводила к образованию соединения **G**, которое далее подвергалось элиминированию с образованием  $\beta$ -ненасыщенного карбонильного соединения **H**. Реакция межмолекулярного циклоприсоединения между **H** и илидом **E** способствует образованию промежуточного соединения **I**, которое затем подвергается окислительной ароматизации иодом с получением целевого продукта **41**.

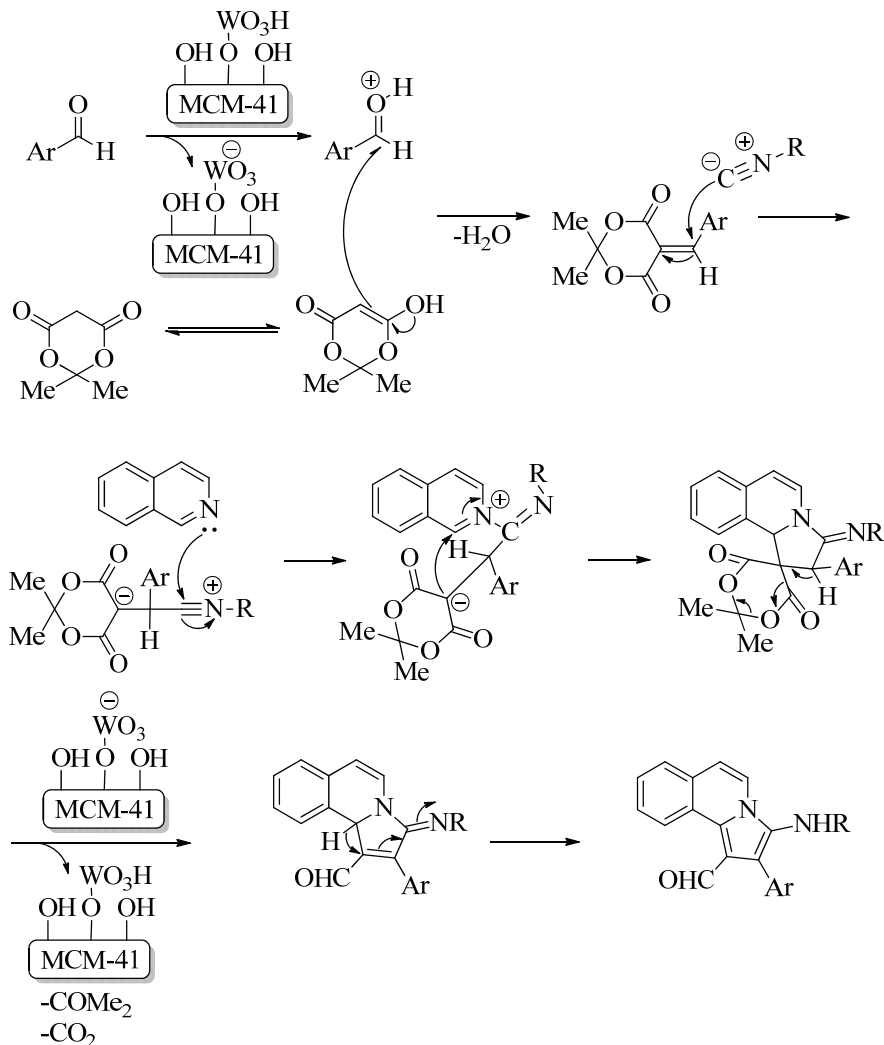


В 2018 году группой Б. Карамии был описан подход к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, основанный на четырехкомпонентной домино-реакции (Схема 32). Использование функционализированного вольфрамовой кислотой мезопористого катализатора MCM-41-HWO<sub>4</sub> позволяет получить пирролоизохинолины **42** с хорошими выходами [43].

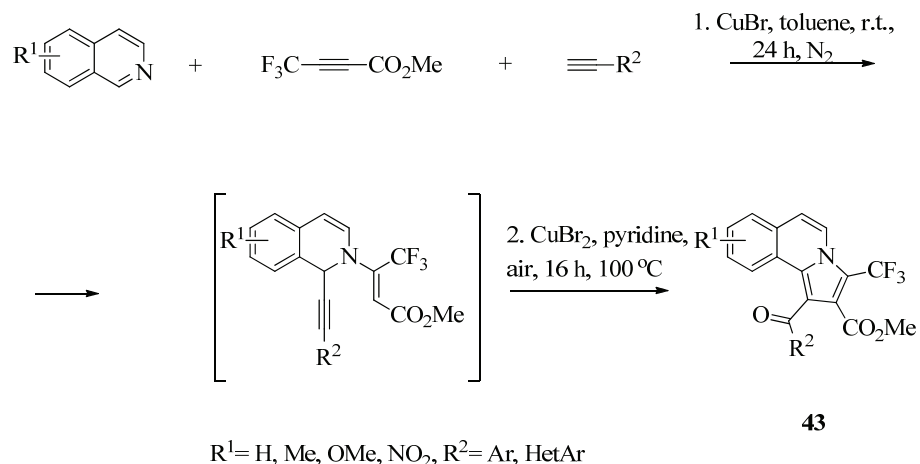


Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  
 R = *t*-butyl, cyclohexyl.

**42**, 65-87%

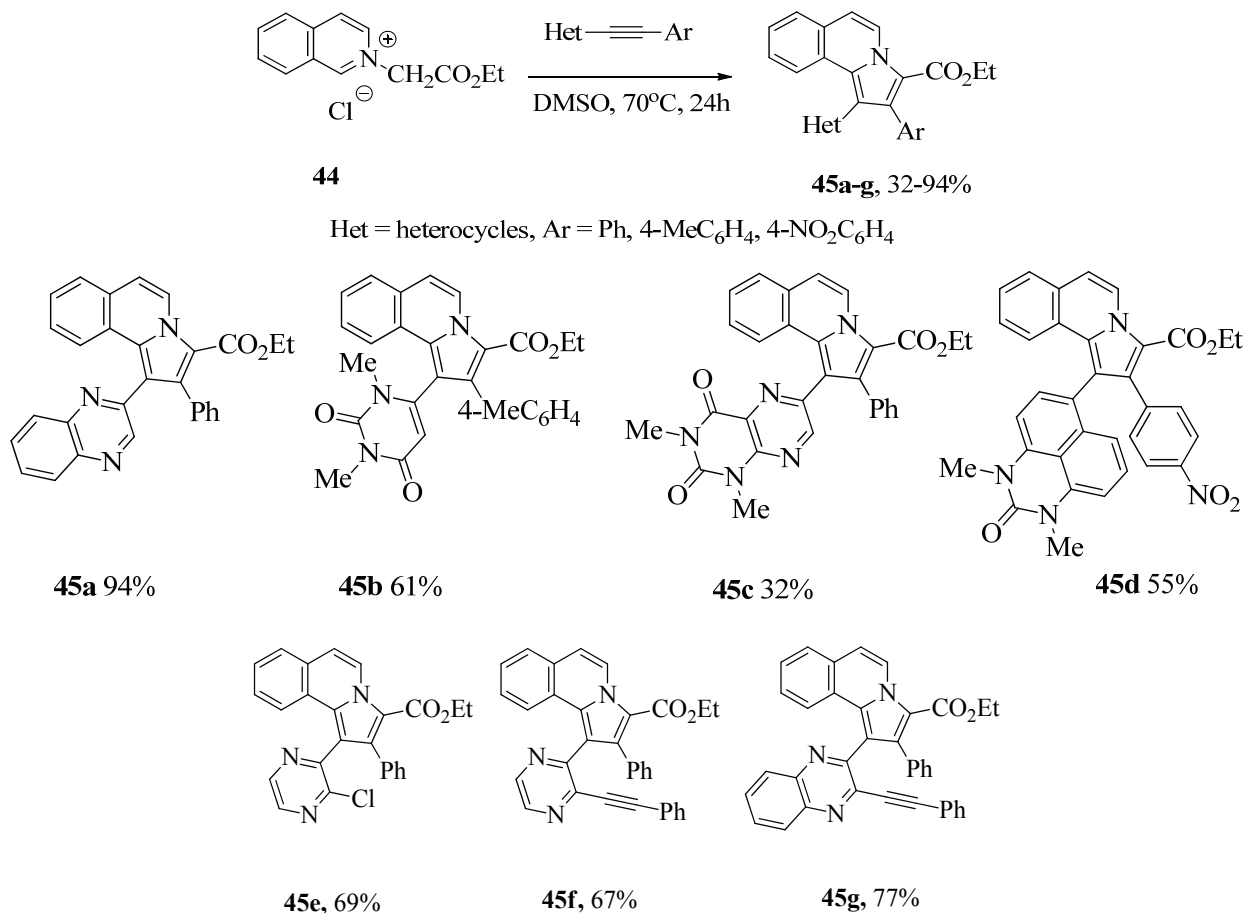


Группой Т. Жин в 2016 году была предложена методика синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **43**, содержащих в третьем положении трифторметильную группу. Описанный процесс представляет собой последовательную трехкомпонентную реакцию изохинолина, терминального алкина и метила 4,4,4-трифторбут-2-иноата, в качестве катализатора использован бромид меди (I). Первый этап превращения представляет собой C-N-алкинирование, катализируемое ионами меди, в результате чего образуется алкинил-1,2-дигидроизохинолин. На второй стадии процесса алкинил-1,2-дигидроизохинолины подвергаются внутримолекулярной циклизации при помощи меди (II). Кислород воздуха в данной реакции играет роль окислителя (Схема 33) [21].



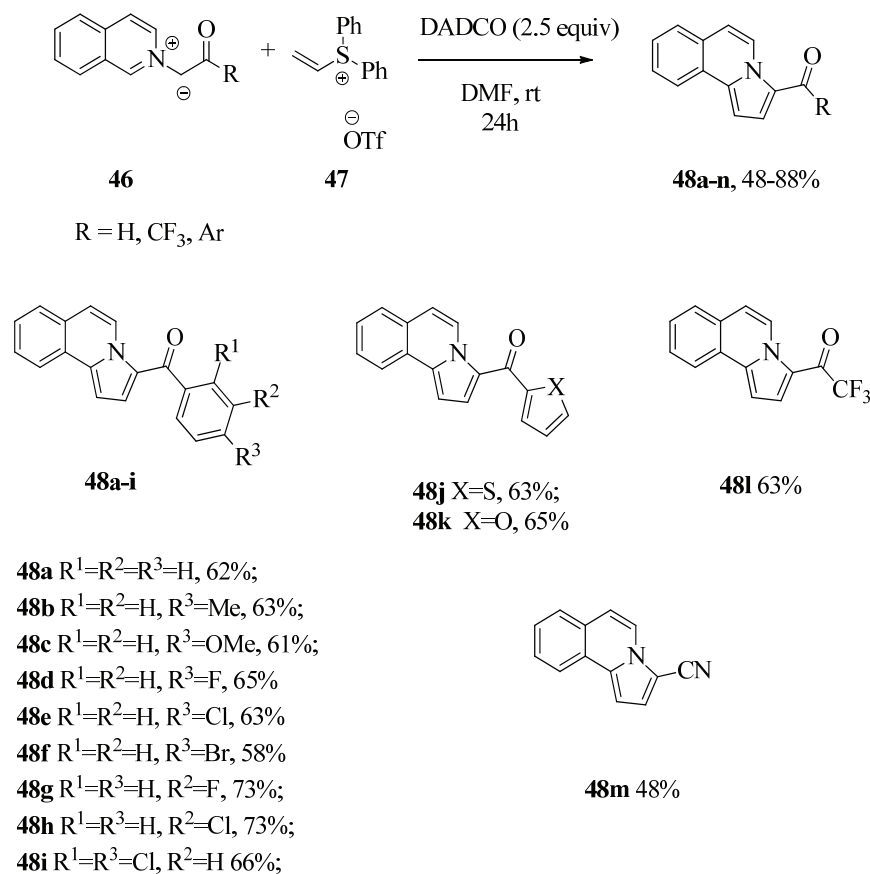
В 2016 году группой вьетнамских ученых был описан подход к синтезу пирролоизохинолинов с помощью реакции четвертичной соли изохинолина **44** с алкинилгетаренами в ДМСО (Схема 34). Описанная трансформация позволяет получить 1,2-арил замещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины **45a-g** со средними выходами. Стоит отметить, что превращение протекает с высокой степенью региоселективности [44].

Схема 34



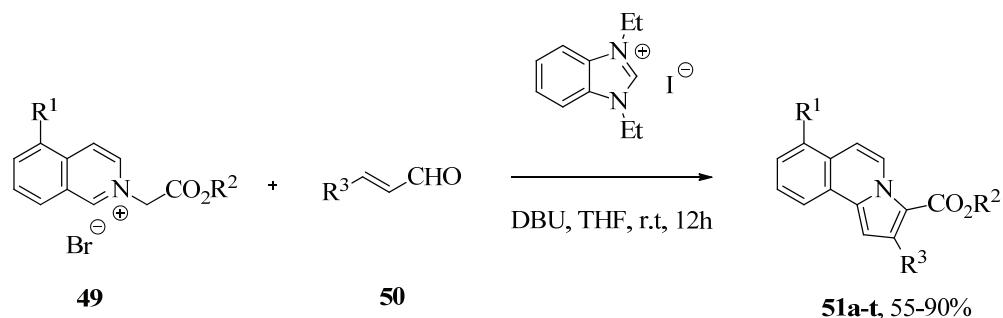
В 2013 году группой Ж. Ан была опубликована статья об эффективном подходе к синтезу 2,3-незамещенных 1-ацилпирроло[2,1-*a*]изохинолинов **48**. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-илидов изохинолиния **46** с винилсульфониевыми солями **47** в присутствии катализатора DADCO проходит в мягких условиях (Схема 35) [45].

Схема 35

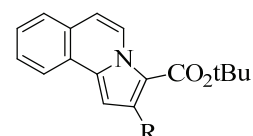
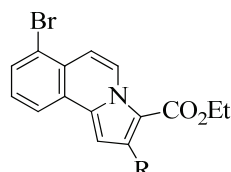
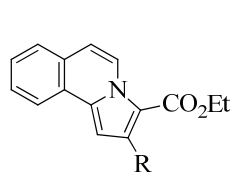


В 2017 году в статье индийских ученых было показано, что при взаимодействии четвертичных солей **49** с альдегидами **50** образуются пирроло[2,1-*a*]изохинолины **51** с отличными выходами. Проведение реакции в тетрагидрофуране с использованием DBU и иодида диэтилбензимидазола в качестве катализатора увеличивает выход целевых пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и сокращает время протекания реакции (Схема 36) [46].

Двумя годами позже группой Ю. Ху был предложен фоторедокс-катализируемый процесс, являющийся удобным методом синтеза биологически активных фосфонат-замещенных пирролоизохинолинов **53**. Каскадная реакция [3+2]-циклоприсоединения (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил]фосфонатов **52** с различными алкенами и алкинами позволяет получить производные пирролоизохинолинов с отличными выходами. Преимуществами описанного метода являются мягкие условия проведения реакции (комнатная температура, облучение видимым светом) (Схема 37) [47].



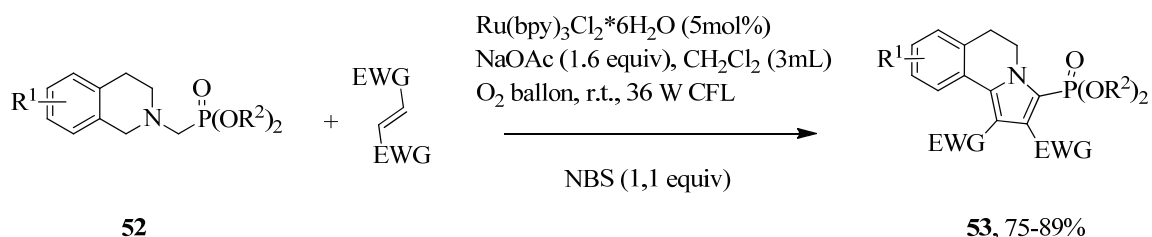
$R^1 = \text{H, Br}; R^2 = \text{Alkyl}; R^3 = \text{Ar}$



**51a** R=4-MeO-Ph, 77%;  
**51b** R=2-MeO-Ph, 71%;  
**51c** R=thienyl, 83%;  
**51d** R=4-F-Ph, 90%;  
**51e** R=furyl, 66%;  
**51f** R=4-Me-Ph, 71%;  
**51g** R=Naphthyl, 71%;  
**51h** R=Me, 71%;

**51i** R=4-MeO-Ph, 80%;  
**51j** R=furyl, 68%;  
**51k** R=thienyl, 69%;

**51l** R=4-MeO-Ph, 80%;  
**51m** R=furyl, 68%;  
**51n** R=thienyl, 69%;  
**51o** R=4-MeO-Ph, 82%;  
**51p** R=2-MeO-Ph, 71%;  
**51q** R=thienyl, 82%;  
**51r** R=furyl, 68%;  
**51s** R=4-F-Ph, 87%;  
**51t** R=4-NO<sub>2</sub>-Ph, 55%.



EWG = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et; NBS = N-bromosuccinimide;  
 $R^1 = \text{H, 7-Br}; R^2 = \text{Me, Et, Bn, } t\text{-Bu}$

В 2015 году Ф. Ли с коллегами описали катализируемую фосфином реакцию ильда изохинолина **54** с алленоатом **55**, приводящую к образованию замещенного пирроло[2,1-*a*]изохинолина **56** с превосходным выходом (Схема 38) [48].

Авторы расширили синтетические границы реакции алленоатов **58** с четвертичными солями изохинолина **57**. Было показано, что оптимальными условиями для 1,3-диполярного циклоприсоединения является использование толуола в качестве растворителя и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в

качестве основания. В результате оптимизации пирроло[2,1-*a*]изохинолины **59** были получены с отличными выходами (Схема 39).

Схема 38

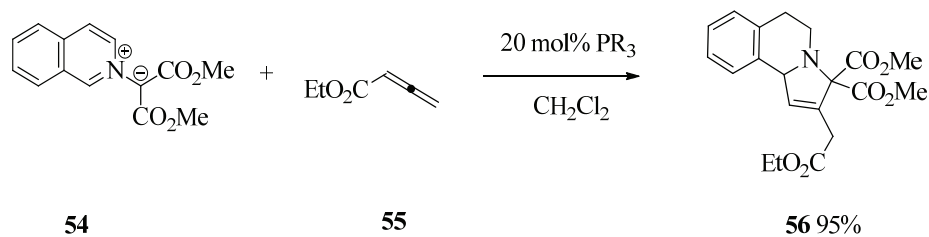
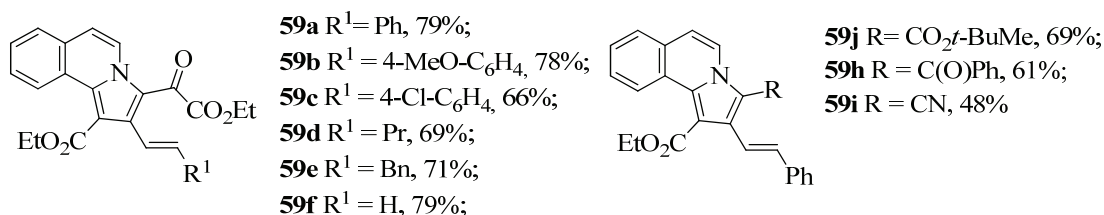
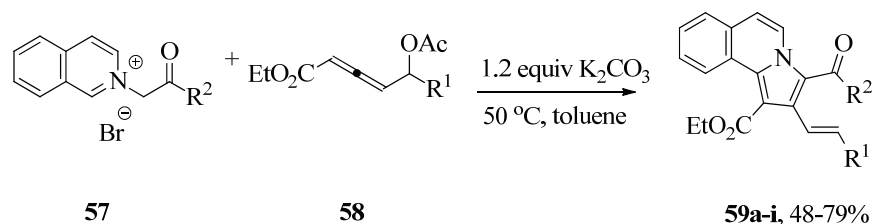
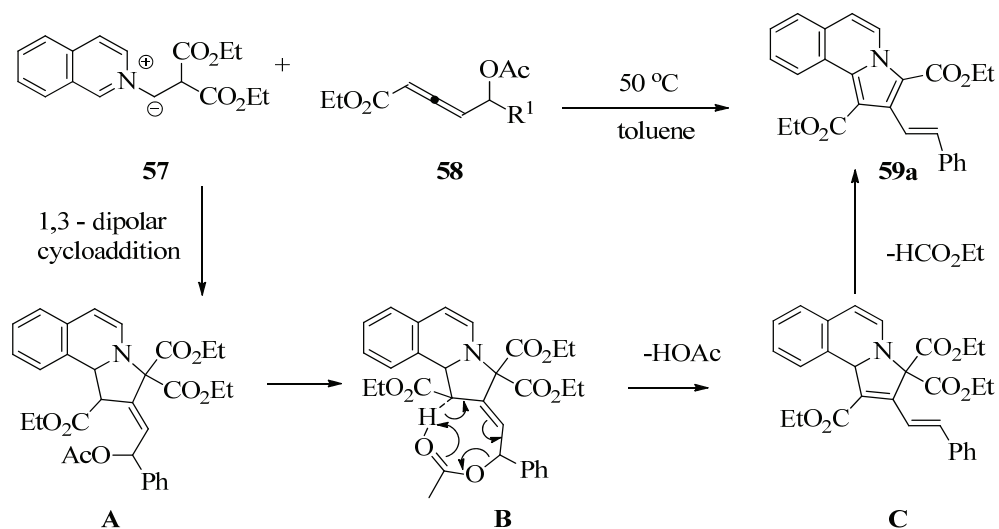


Схема 39



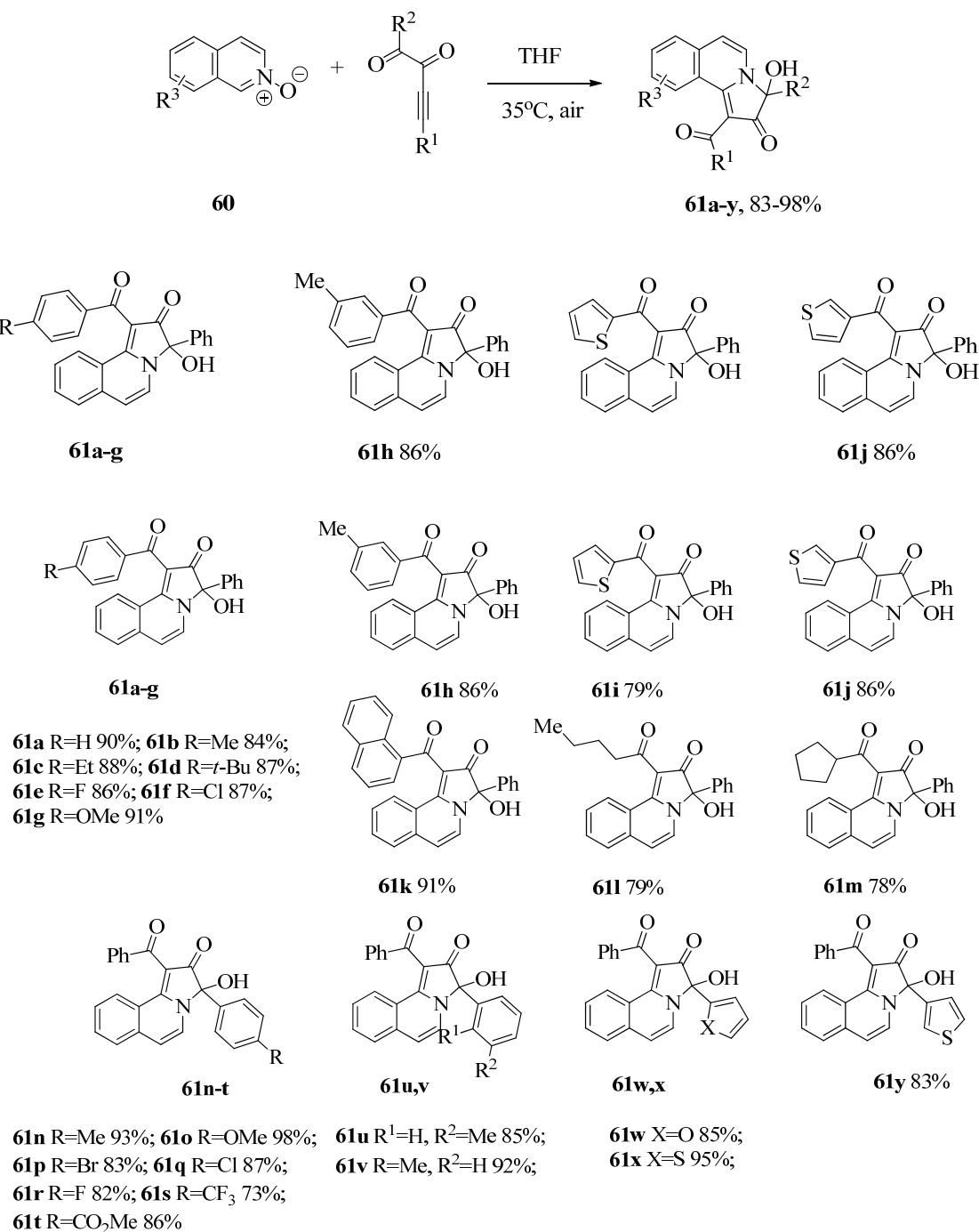
Химизм процесса представлен ниже. Авторы описывают химизм реакции как последовательное 1,3-дипольное циклоприсоединение, приводящее к образованию пиррольного цикла, с последующим элиминированием молекул уксусной кислоты и сложноэфирной группы (Схема 40) [49].

Схема 40



В 2020 году группа В. Янг предложила простой и эффективный метод получения различных замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **61**, основанный на реакции циклоприсоединения с участием электронодефицитных алкинов и изохинолин-N-оксидов **60** (Схема 41). Высокая региоселективность, отличные выходы продуктов, отсутствие катализаторов и коммерческая доступность исходных соединений делает описанный подход к синтезу не только удобным, но и актуальным. Химизм процесса приведен ниже.

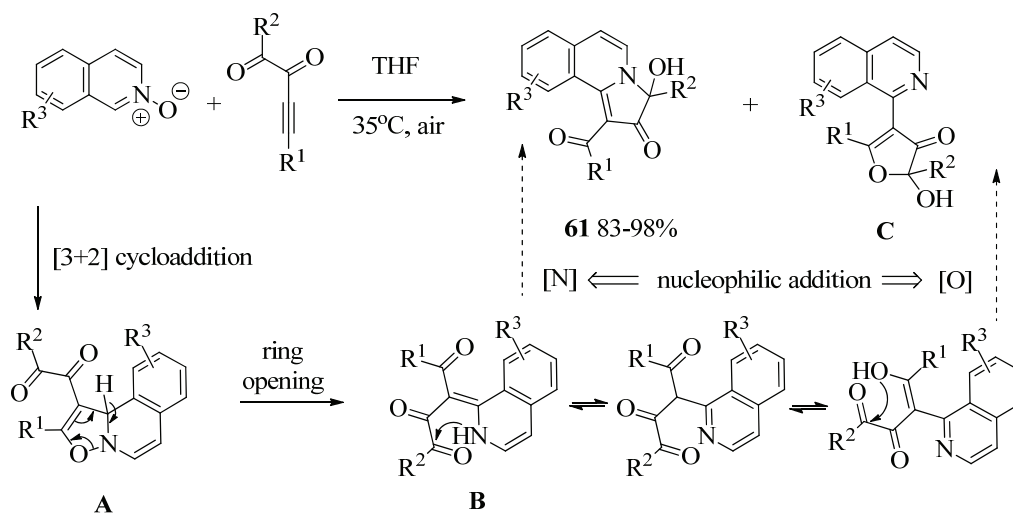
Схема 41



На первой стадии, изоксазоло[3,2-*a*]изохинолиновые интермедиаты **A** были получены посредством реакции [3+2]циклоприсоединения. Затем происходило раскрытие кольца и

образование интермедиата **B** в виде смеси таутомеров (имин-енамин и кето-енольная таутомерия). Далее, реакция N-нуклеофильного присоединения приводит к образованию различных целевых пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **61**. Авторам статьи также удалось зафиксировать наличие второго продукта **C**, по-видимому, полученного посредством реакции O-нуклеофильного присоединения. Однако, его выход составил лишь 7% (Схема 42) [50].

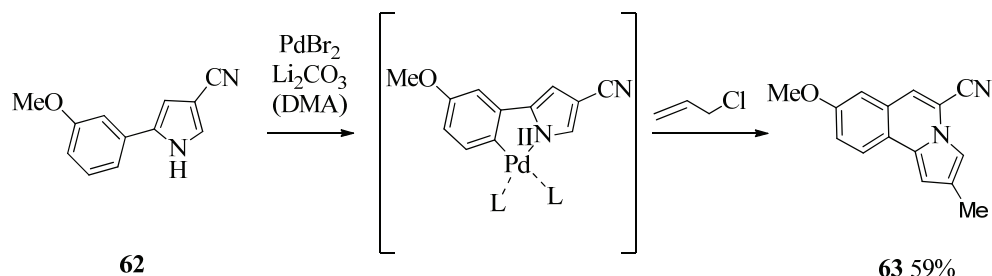
Схема 42



### 1.2.2 Синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолинов из производных пиррола

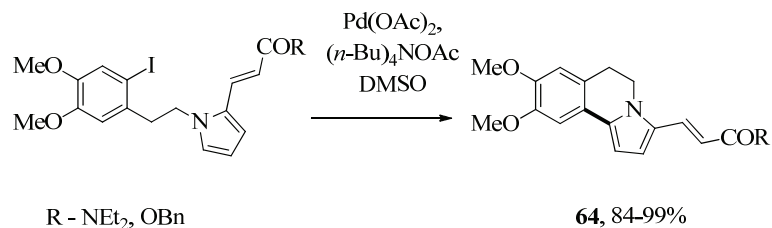
В литературе также описаны методы синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, основанные на модификации пиррольного кольца. Так, группа Д.М. Виста предложила палладий-катализируемое алкилирование пиррола с последующей циклизацией при участии хлористого аллила. Методика позволяет получить пирролоизохинолины с нитрильной группой в изохинолиновом фрагменте (Схема 43) [51].

Схема 43



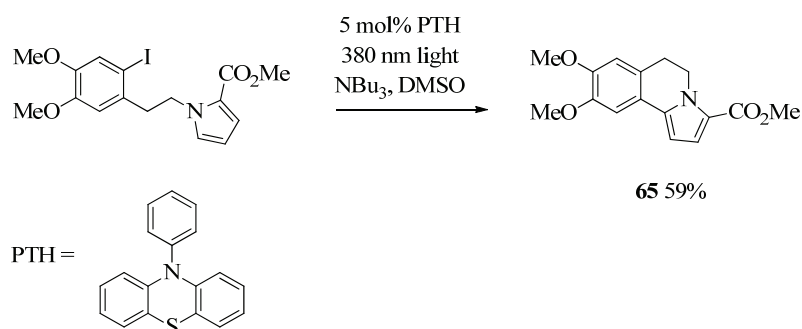
Группой Е. Соя в 2014 и 2016 годах были предложены эффективные методы синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, основанные на реакции Мизороки-Хека. Описанная циклизация 1-(2-иодфенетил)пирролов, катализируемая палладием, позволяет получить пирролоизохинолины **64** с превосходными выходами (Схема 44) [52, 53].





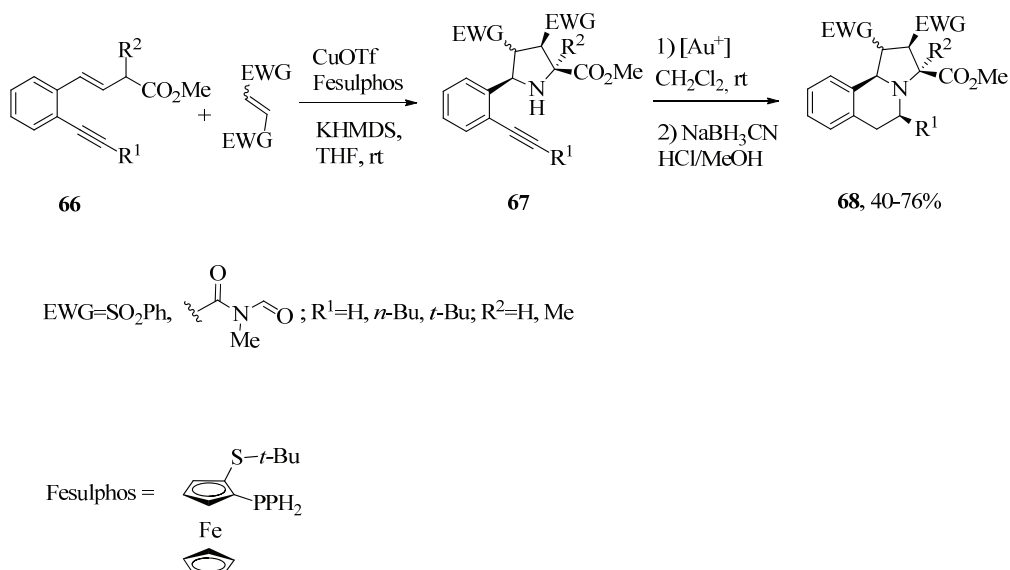
В 2016 году С.О. Поэлма с коллегами описали еще один пример получения пирроло[2,1-*a*]изохинолинового каркаса путем циклизации 1-(2-иодфенетил)пирролов. Особенностью предложенного радикального фотохимического дегалогенирования является использование органического фоторедокс-катализатора – РТН (фенилфенотиазина) (Схема 45) [54].

Схема 45



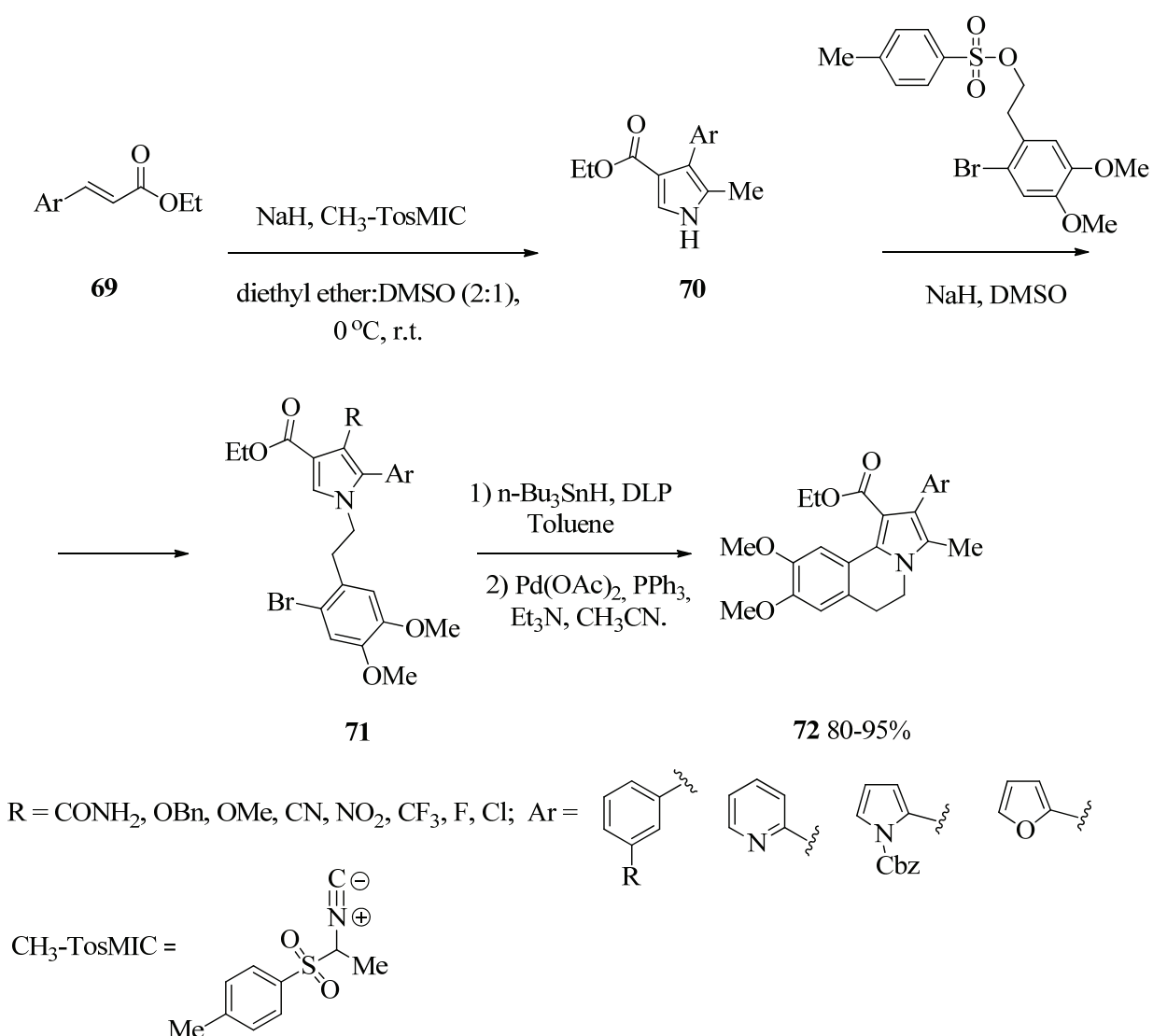
В 2017 году группой А. Молина был разработан трехстадийный подход к синтезу производных пирролоизохинолина **68**, который включает в себя на первой стадии каталитическое 1,3-диполярное циклоприсоединение, на второй – внутримолекулярное, катализируемое Au<sup>I</sup>, гидроаминирование алкина и на третьей стадии – восстановление полученного енамина (Схема 46) [55].

Схема 46



Р.М. Чавез-Сантос предложил описание трехстадийного синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов из соответствующих  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных сложных эфиров **69**. На первой стадии описанного метода происходила обработка электрофильных алкенов **69** CH<sub>3</sub>-TosMIC, что привело к образованию 2,3,4-полизамещенных пирролов **70**. На следующей стадии промежуточные пирролы **71** были получены N-алкилированием соединений **70** с помощью 2-бром-4,5-диметоксифенетил-4-метилбензолсульфоната. Затем, пирролы **71** подвергали циклизации, что позволило получить целевые тетразамещенные-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **72** со средними выходами. Реакция проводилась в толуоле в присутствии дилауроил пероксида (DLP) и гидрида трибутилолова (*n*-Bu<sub>3</sub>SnH) (Схема 47) [56].

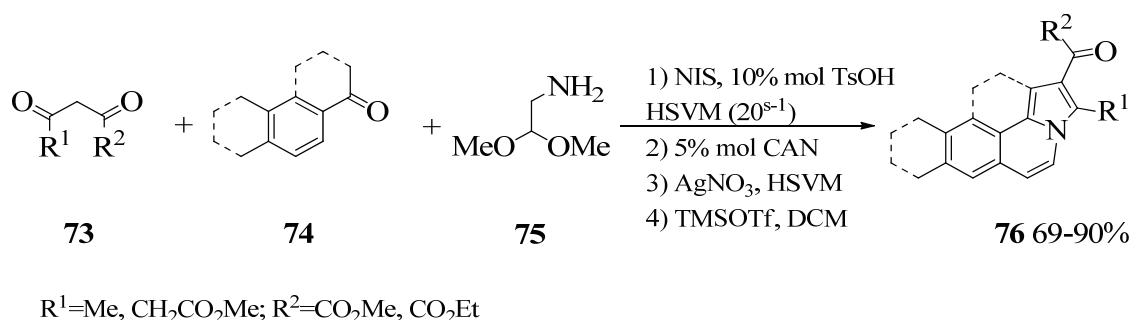
Схема 47



Пример получения пирроло[2,1-*a*]изохинолинового каркаса с помощью трехкомпонентной реакции был продемонстрирован группой М. Леонарди в 2017 году. Реакция ацетилбензола и его аналогов с диметилацеталем  $\alpha$ -аминоуксусного альдегида и  $\beta$ -дикарбонильными соединениями проходила без растворителей в мягких условиях.

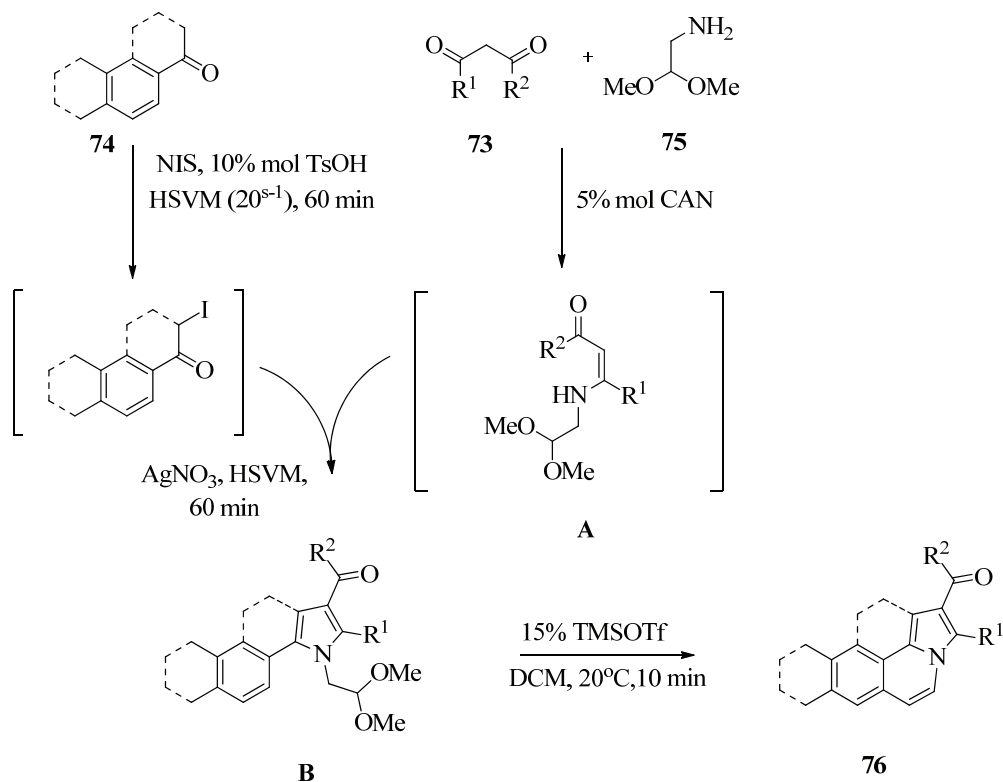
В качестве катализатора для описанного процесса использовался триметилсилилтрифлат (Схема 48).

Схема 48



Химизм превращения приведен на Схеме 49. На первой стадии осуществляется синтез пиррола **B** из интермедиата **A**, последующая циклизация которого приводит к образованию замещенных пирролоизохинолинов **76**, а также их конденсированных аналогов [57].

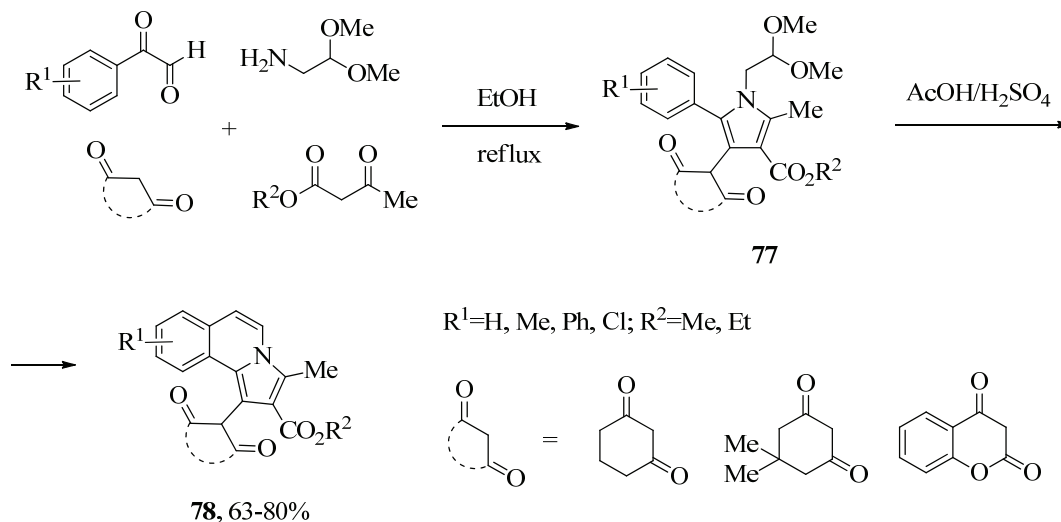
Схема 49



В 2020 году М. Ганди была описана новая двухэтапная методика синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Первый этап представляет собой четырехкомпонентную конденсацию арилглиоксаля, циклических 1,3-дикарбонил, диметилацетала аминокетальдегида и  $\beta$ -кетозэфиров, приводящую к образованию полизамещенных пирролов **77**.

На втором этапе пирролы **77** подвергались внутримолекулярной катализируемой кислотой циклизации, что привело к образованию целевых пирролоизохинолинов **78** с хорошими выходами (Схема 50) [58].

Схема 50

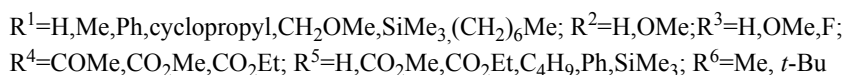
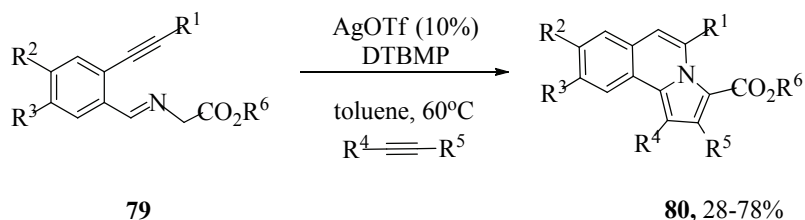


### 1.2.3 Реакции металлкализируемой внутримолекулярной циклизации

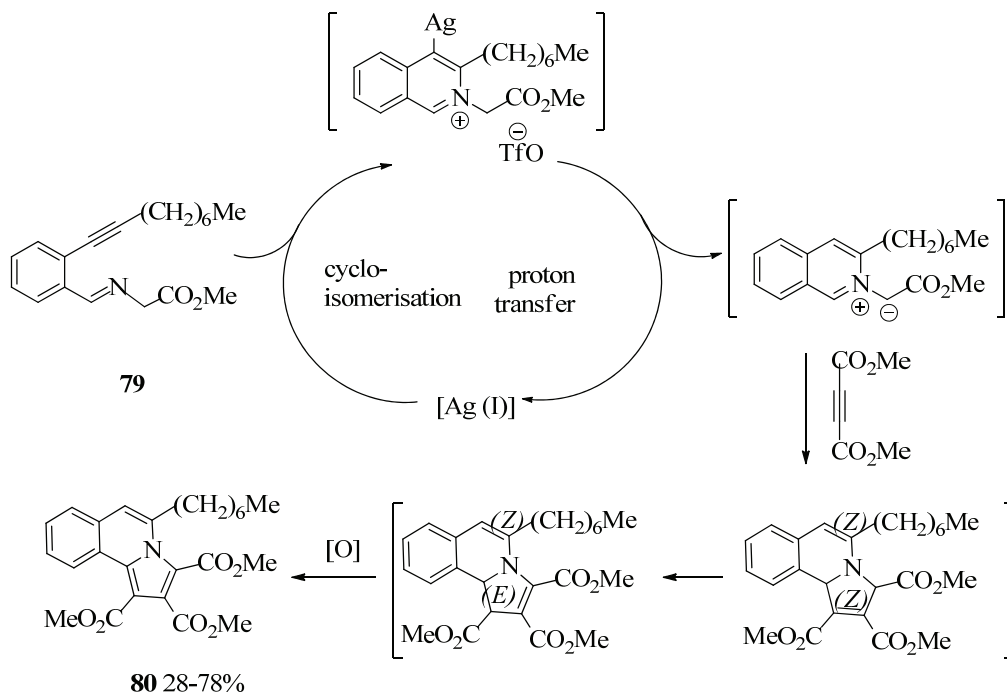
Важным подходом к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов является применение реакций внутримолекулярной циклизации на основе аренов или изохинолинов.

Синтез пирролоизохинолинов **80** возможен за счет внутримолекулярной циклизации с участием имина **79** и различных алкинов в присутствии трифлата серебра в качестве катализатора (Схема 51) [59].

Схема 51

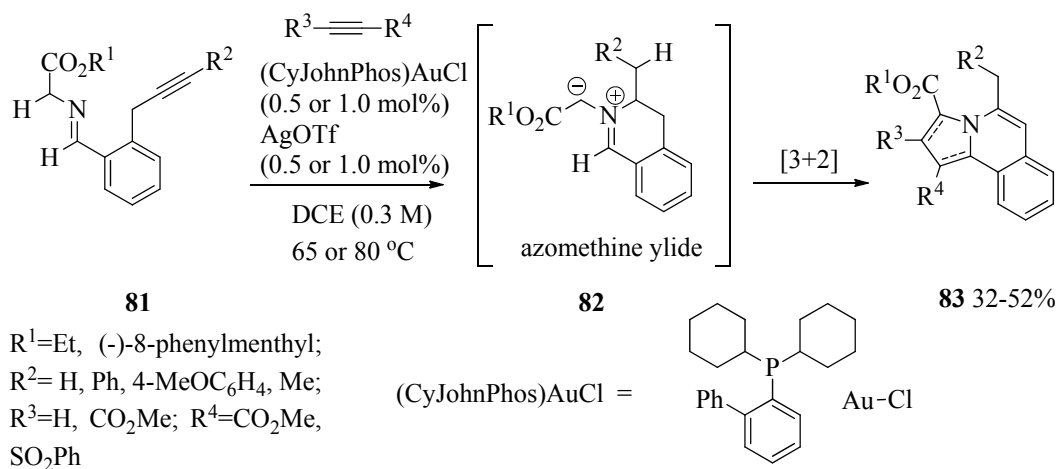


Химизм процесса представлен ниже. С. Су с коллегами установили, что катализируемая Ag (I) циклоизомеризация до азометин-ирида является ключевым этапом образования пирролоизохинолиновых структур (Схема 52).



К. Сугимото с коллегами в 2016 году описали новую эффективную стратегию синтеза пирролоизохинолинов, основанную на домино-реакции, катализируемой солями золота. В качестве диполярфилов используются активированные алкены и алкины, при этом роль катализатора выполнял 0,5-1,0 мол % AuCl/AgOTf. 6-Экзо-диг циклизация исходного соединения **81** приводит к образованию азометинида **82**, который затем подвергается [3+2]-циклоприсоединению. В результате целевые пирроло[2,1-*a*]изохинолины **83** образуются со средними выходами (Схема 53) [60].

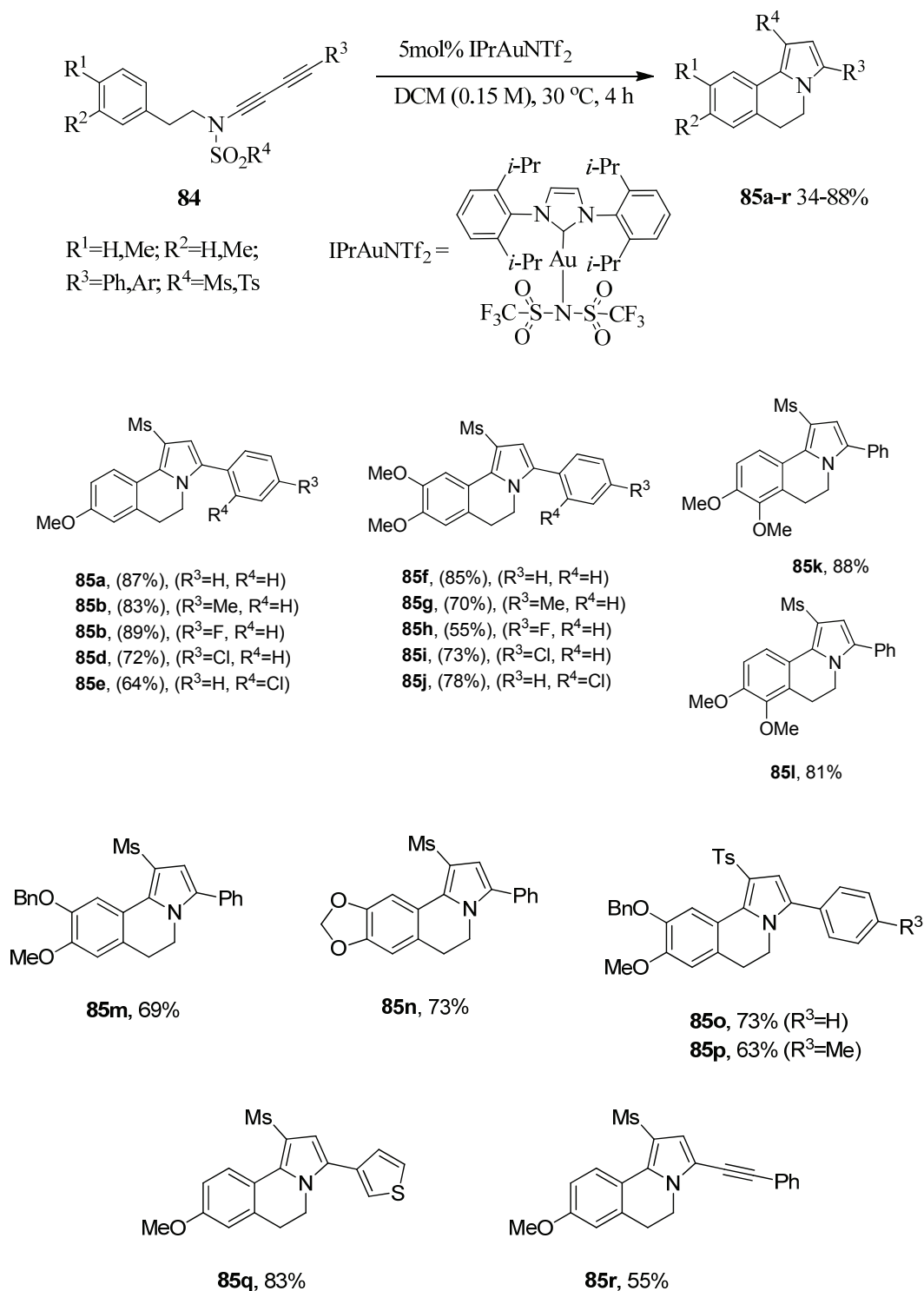
Схема 53



Подход к синтезу сульфон-содержащих пирроло[2,1-*a*]изохинолинов основан на катализируемой золотом тандемной реакции производных 2-(гетеро)-арил-1-аминов.

Замечательной особенностью этого превращения является возможность получить производные пирролоизохинолина с заместителями как в пиррольном, так и в изохинолиновом циклах; таким образом, различные сложные сульфонсодержащие пирроло[2,1-*a*]изохинолины могут быть легко синтезированы модульным способом (Схема 54) [61].

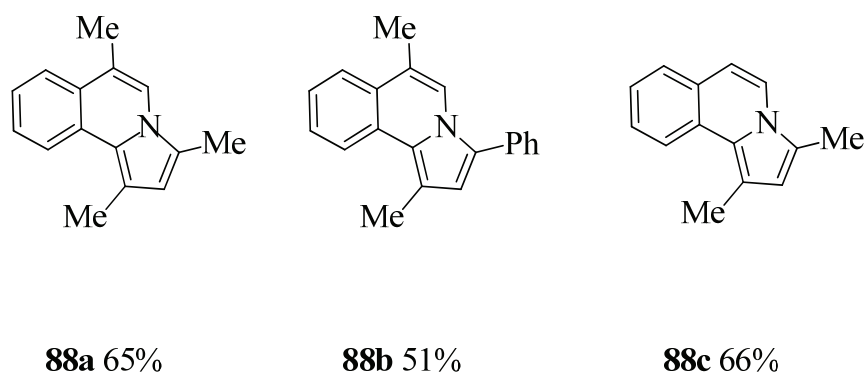
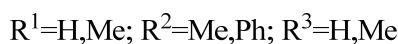
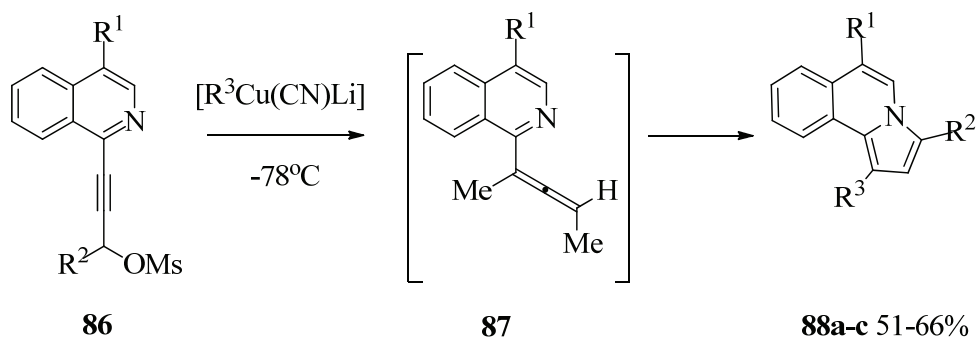
Схема 54



Группой Д. Черняк была описана двухкомпонентная реакция кросс-сочетания/циклоизомеризации, катализируемая медьорганическими соединениями, в

отношении N-конденсированных гетероциклов. Авторами было показано, что циклоизомеризация пропаргилмезилатов **86** с участием цианocupрата в качестве катализатора протекает через интермедиат алленового типа **87**, образуя пирроло[2,1-*a*]изохинолины **88** со средними выходами (Схема 55) [62].

Схема 55



### 1.3 Методы синтеза пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов

Пирроло[2,1-*a*]азепины, схожие по строению со структурой пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, являются многообещающими гетероциклическими соединениями с точки зрения биологической активности. Пирроло[2,1-*a*][2]бензазепин является структурообразующим фрагментом алкалоидов ряда *гомозритрина*, которые проявляют различные биологические свойства. Например, *дисгомозритрин А* используется в качестве средства против сельскохозяйственных вредителей [63,64], *2,7-дигидрогомозризотрин В* обладает высокой моллюскоцидной активностью [65], *С-3-эпивильсонин С* проявляет цитотоксическую активность против клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы человека (Нер G2, Нер 3В), эпителиоподобной клеточной линии, полученной из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека (MCF-7) и клеточной линии рака толстой кишки человека (HT-29) [66] (Рисунок 2).

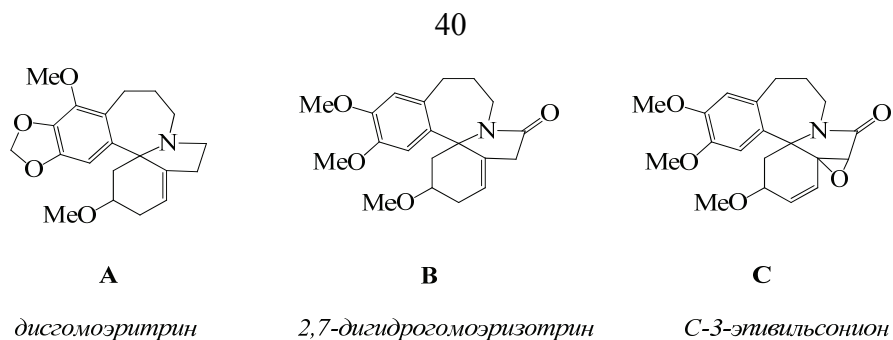
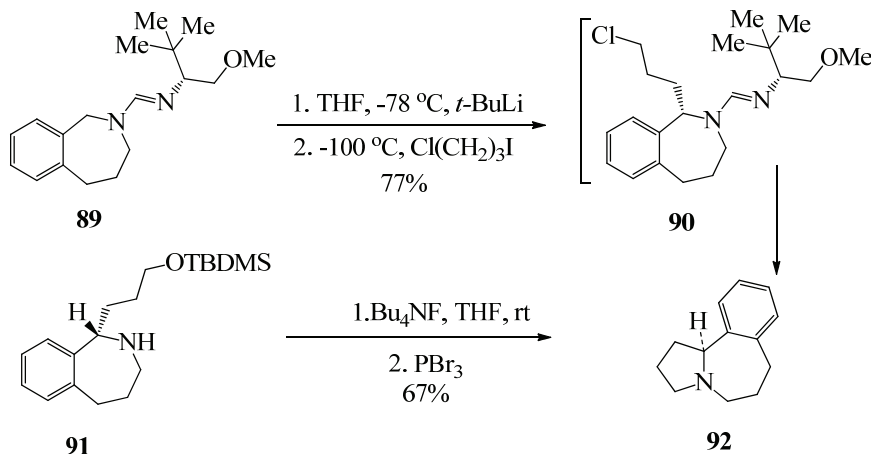


Рисунок 2 – Гомоэритриновые алкалоиды

Настоящая глава посвящена описанию методов синтеза пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов, опубликованных в течение 25 лет.

В своей статье М. Восоугис с коллегами предложили два метода асимметричного синтеза 1-алкил-2,3,4,5-тетрагидробензазепинов. Первая методика заключается в алкилировании формамидина **89** 1-хлор-3-иодпропаном, что дает промежуточный формамидин **90**, который самопроизвольно циклизуется в трициклический амин **92** с выходом 77%. Во втором способе *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир **91** в ТГФ обрабатывают фторидом тетра-*n*-бутиламмония (ТВАФ) и далее трибромидом фосфора, что приводит к синтезу пирроло[2,1-*a*][2]бензазепина **92** [67] (Схема 56).

Схема 56



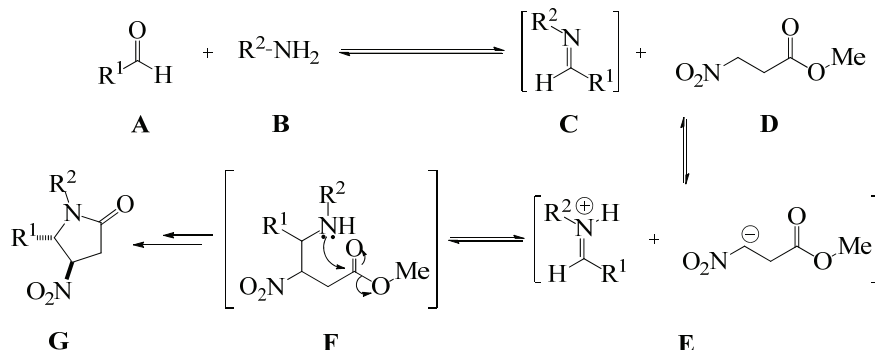
Группа Л.В. Ванг в 2004 году проводила исследования по стереоселективному синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений, используя каскадную трехкомпонентную реакцию с участием нитроэфира **D**, амина **B** и альдегида **A**. Авторы описывают реакцию как каскадный процесс, включающий в себя реакцию нитро-Манниха и лактамизацию с иминными субстратами, полученными *in situ* [68].

Предполагаемый химизм процесса изображен на Схеме 57. При обработке альдегида **A** амином **B** получают промежуточный имин **C**, который затем вступает в реакцию протонного обмена с нитроэфиром **D**. Далее, взаимодействие ионной пары **E** привело к формированию



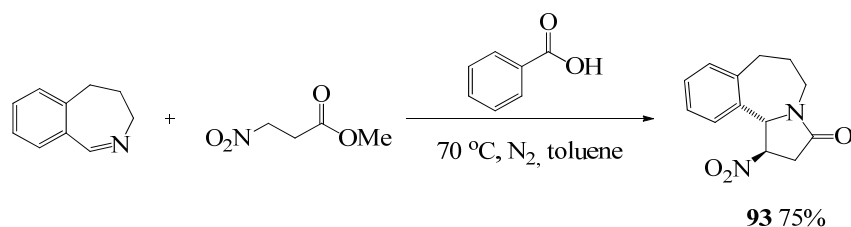
углерод-углеродной связи и затем к образованию продукта нитро-Манниха **F**. Далее, за счет благоприятного расположения аминной и сложноэфирной групп, интермедиат **F** подвергается необратимой лактамизации с образованием пиррола **G** (Схема 57).

Схема 57



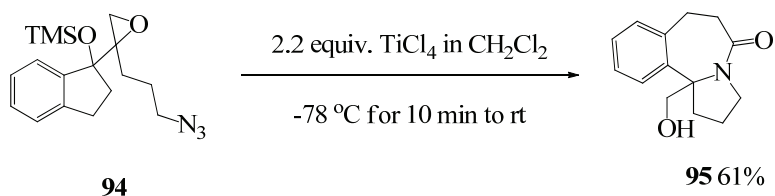
Сначала исследовалась реакционная способность алифатических иминов. Расширение методологии на циклические имины позволило получить полициклические производные пирролидинона. Так, обработка циклических иминов метил-3-нитропропаноатом в присутствии бензойной кислоты в толуоле при 70 °С приводит к образованию полициклических производных пирролидинона, в том числе пирроло[2,1-*a*][2]бензазепина **93**, с выходом около 75% (Схема 58).

Схема 58



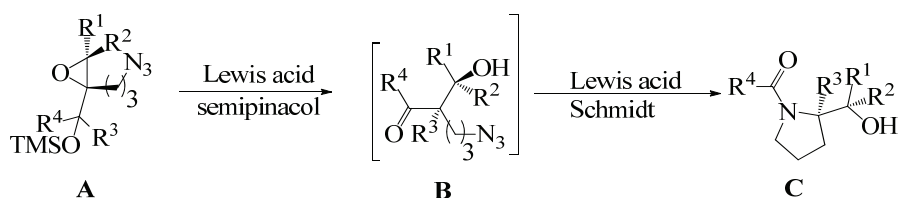
В 2006 году П. Гу с коллегами сообщили о тандемной реакции, инициируемой тетрахлоридом титана, с участием  $\alpha$ -силокси-эпокси-азидных субстратов **94**. Эта методика включала семипинаколиновую перегруппировку, за которой следовала внутримолекулярная реакция Шмидта. Таким образом, обработка субстрата **94** с помощью 2,2 экв. тетрахлорида титана в дихлорметане при – 78 °С привела к образованию целевого пирроло[2,1-*a*][2]бензазепина **95** с выходом 61% (Схема 59)[69].

Схема 59



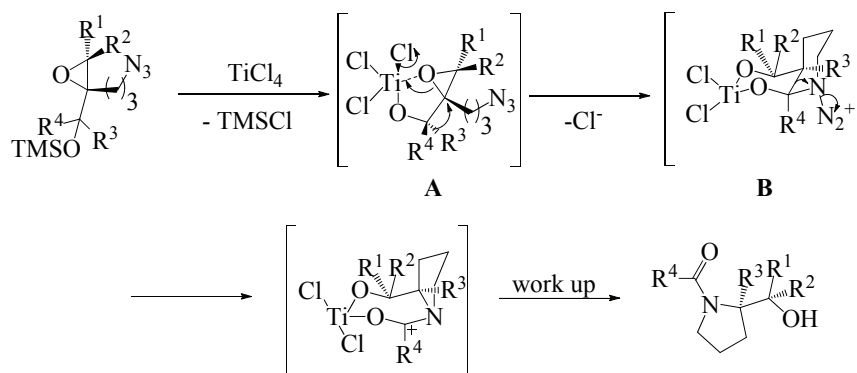
Авторы предполагали, что  $\alpha$ -силокси-эпокси-азид **A** может претерпевать семипинаколиновую перегруппировку, инициируемую кислотой Льюиса, с образованием кетоазидного промежуточного соединения **B** за счет 1,2-миграции связи углерод-углерод. Далее этот интермедиат при тех же условиях подвергался перегруппировке Шмидта за счет миграции связи углерод-азот, что приводило к образованию ожидаемого конечного продукта **C** (Схема 60).

Схема 60



Согласно экспериментальным результатам был предложен следующий механизм тандемной трансформации. По мнению авторов статьи, реакция протекает через хелатные переходные состояния **A** и **B** титана (IV) с двумя атомами кислорода, которые вызывают раскрытие эпоксидного кольца. Затем, миграция  $R^3$  приводит к образованию диастереоселективного промежуточного соединения. Последующая антиперипланарная миграция четвертичного углерода к электронодефицитному атому азота завершается формированием пиррольного цикла (Схема 61).

Схема 61

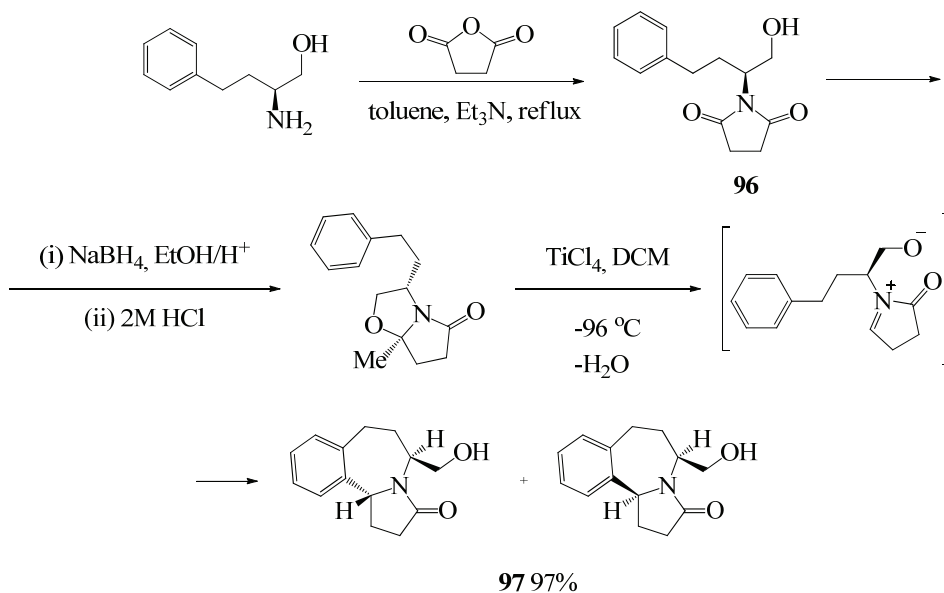


В 2012 году группа С.М. Аллина предложила новый метод получения пирроло[2,1-*a*][2]бензазепиновых систем, основанный реакции циклизации N-ацилиминия [70].

На первом этапе в описанной методике получают новый лактам **96**, который служит предшественником N-ацилиминия в ключевой реакции циклизации. Синтез имида с последующим восстановлением и циклизацией позволил получить пирроло[2,1-*a*][2]бензазепин **97** в виде отдельного диастереоизомера.

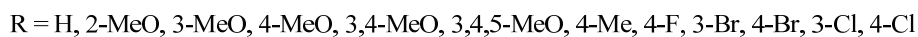
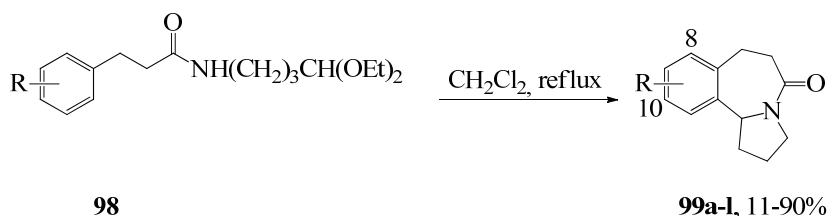
Для ключевой реакции циклизации N-ацилиминия в качестве катализатора использовали 1,5 экв. тетрахлорида титана в сухом дихлорметане при -96 °С с последующим медленным нагревом до комнатной температуры. В этих условиях желаемый пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинон образовывался в виде смеси разделяемых диастереоизомеров в соотношении 4:1. Было обнаружено, что стереохимическая индукция, наблюдаемая в этой циклизации, благоприятствует образованию диастереоизомеров **97** (Схема 62).

Схема 62



В 2009 году Кинг и его группа исследовали циклизацию  $\alpha$ -замещенных фенилацетамидов **98**. Образование пирролобензоазепинонов **99** в ходе экспериментов побудило авторов исследовать универсальность применения изученной циклизации для синтеза этого типа гетероциклических систем. Таким образом, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепин-5-оны **99a-1** были получены циклизацией 3-фенилпропионамидов **98** (Схема 63) [71].

Схема 63



Результаты исследования циклизации субстратов, содержащих 3-арилпропионильную группу, показаны в Таблице 3.

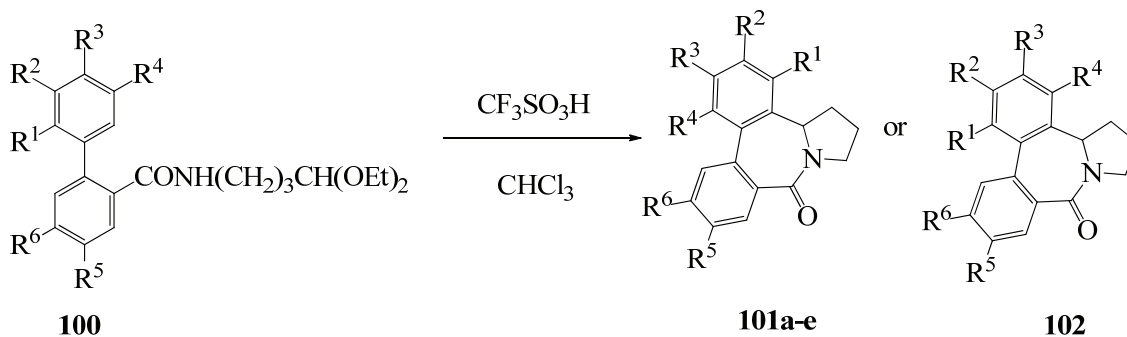
Таблица 3 – Выход индолизинов пирролобензоазепинонов **99**

№	R	Выход, %
<b>99a</b>	H	80
<b>99b</b>	2-MeO	13
<b>99c</b>	3-MeO	11
<b>99d</b>	4-MeO	15
<b>99e</b>	3,4-диметокси	86
<b>99f</b>	3,4,5-триметокси	90
<b>99g</b>	4-Me	75
<b>99h</b>	4-F	77
<b>99i</b>	3-Br	75
<b>99j</b>	4-Br	78
<b>99k</b>	3-Cl	9
<b>99l</b>	4-Cl	90

Продолжая свое исследование, Кинг и его группа разработали методику синтеза пирролодипензоазепинонов с помощью электрофильной циклизации ацилпирролидиновых ионов, катализируемую трифторметансульфокислотой [72].

Нагревание 2-фениламидов **100** в хлороформе с 10 эквивалентами трифторметансульфокислоты привело к образованию тетрагидродипирролобензоазепин-9-онов **101** или **102** (Схема 64, Таблица 4).

Схема 64



$R^1 = \text{OMe}; R^2 = \text{H, OMe}; R^3 = \text{H, OMe}; R^4 = \text{H, OMe}; R^5 = \text{H, OMe}; R^6 = \text{H, OMe}$

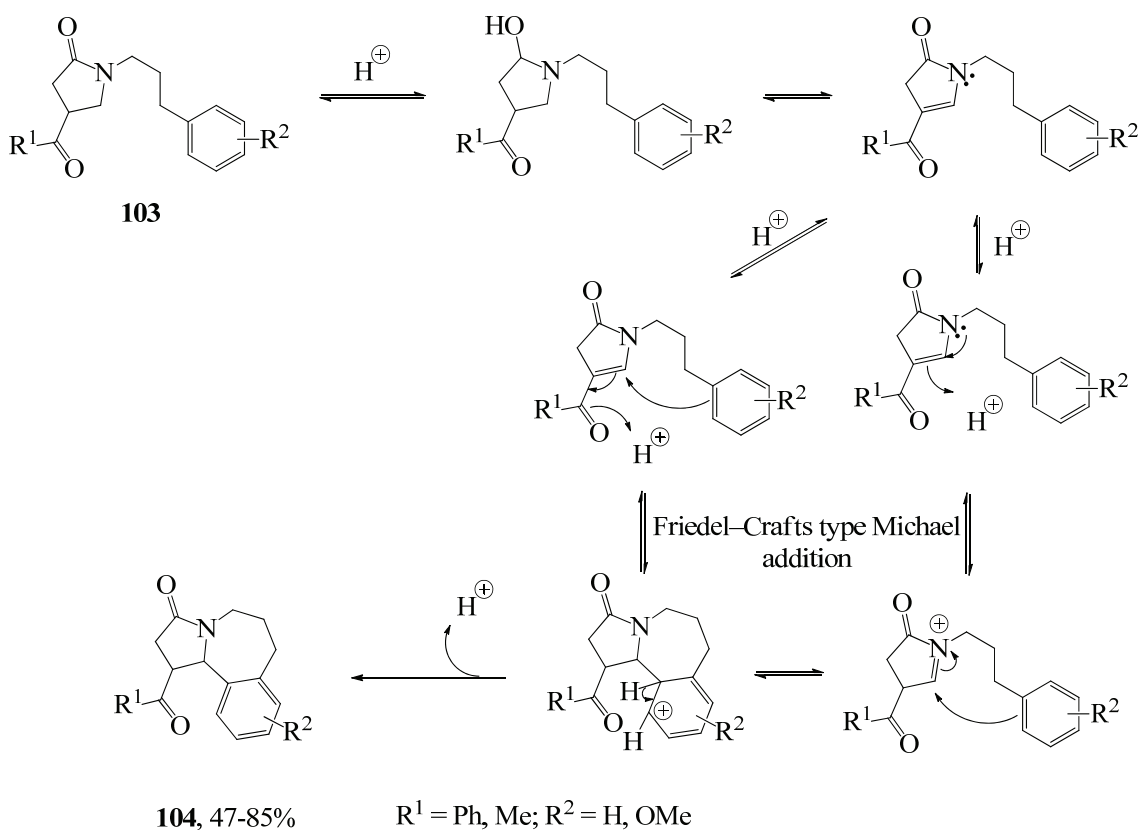
Таблица 4 – Выход пирролобензоазепинонов тетрагидропирролобензоазепин-9-онов **101**, **102**

Амид	Лактам	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Выход, %
<b>100a</b>	<b>101a</b>	OMe	H	H	H	H	H	62
<b>100b</b>	<b>101b</b>	OMe	H	H	H	OMe	OMe	75
<b>100c</b>	<b>101c</b>	OMe	H	H	OMe	OMe	OMe	51
<b>100d</b>	<b>101d</b>	OMe	OMe	OMe	H	OMe	OMe	50
<b>100e</b>	<b>101e</b>	OMe	OMe	OMe	H	OMe	H	41
<b>100f</b>	<b>102</b>	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	20

Во всех реакциях был выделен только один региоизомер, что подтверждало гипотезу о том, что строение продукта определяется относительной нуклеофильностью атомов углерода C-1- и C-2-бифенильной группы.

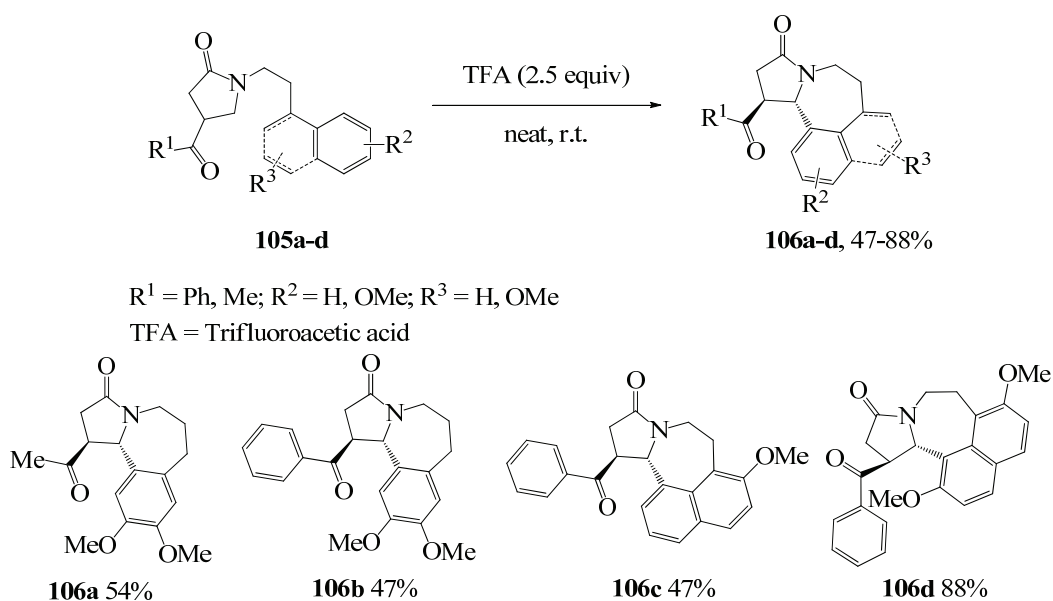
В 2016 Амри со своей научной группой предложили стереоселективный метод синтеза 1Н-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепиновых структур **104** из легко доступных этил(*Z*)-3-бромметил-4-оксопент-2-еноатов **103** (Схема 65). Ключевой этап этой стратегии включает внутримолекулярную циклизацию Фриделя-Крафтса [73].

Схема 65



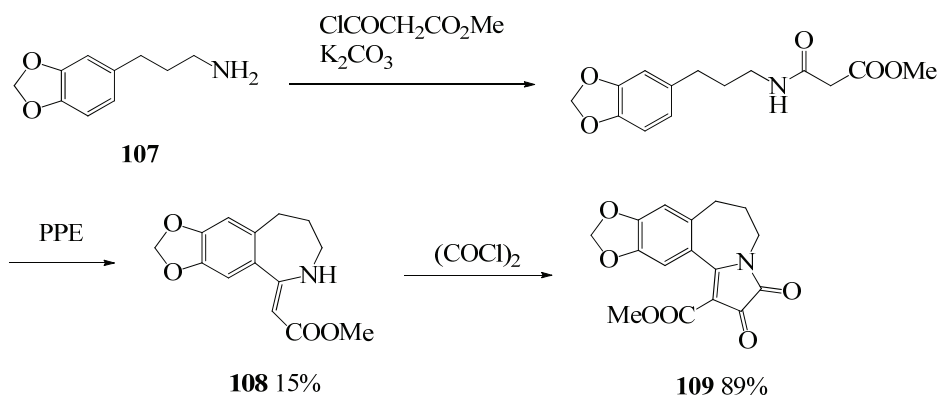
Авторам удалось расширить синтетические границы реакции, получив замещенные пирроло[2,1-*a*][2]бензазепины **106**. Была исследована реакционная способность нафтильной группы как  $\pi$ -электрофила. Субстраты **105a-d** были преобразованы в ожидаемые соединения **106a-d** с выходами от средних до высоких. Авторы предполагают, что более низкий выход, наблюдаемый для пиррол-2-(5H)-она **105c** может быть результатом отсутствия метоксигруппы в положении C-7 нафтильного кольца по сравнению с субстратом **106d** (Схема 66).

Схема 66



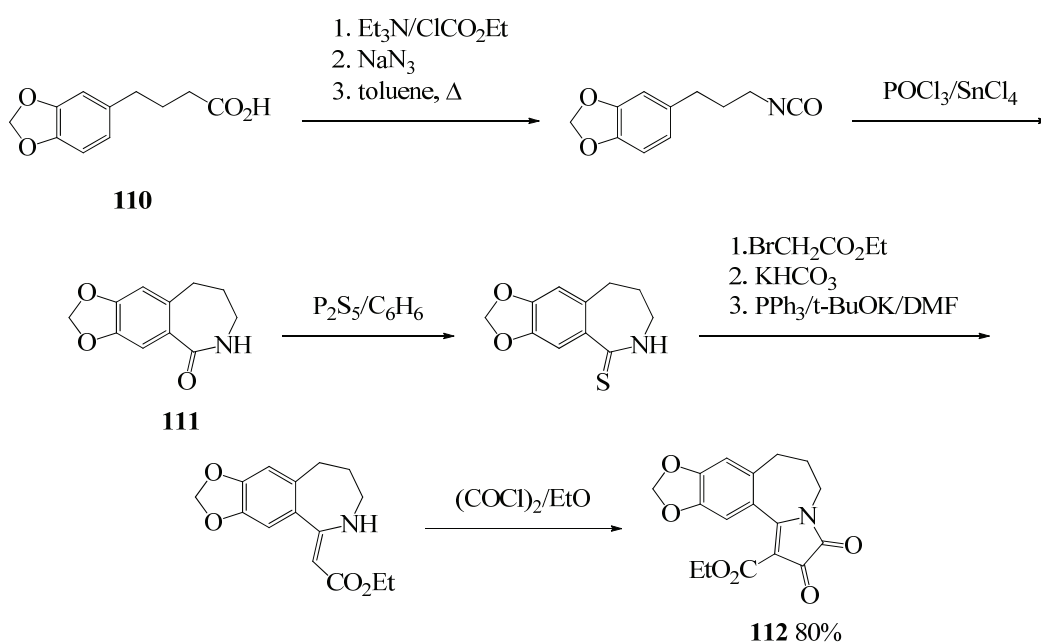
При разработке методов синтеза алкалоидов ряда *гомозритрина* японскими учеными было предложено два способа синтеза пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов. Первый подход содержал синтез соединения **109** посредством реакции оксалилхлорида с енаминоэфиром бензазепинового типа, который в свою очередь получали циклизацией Бишлера-Напиральского малонамидных производных 3,4-диметоксифенилпропиламина **107** (Схема 67)[74].

Схема 67

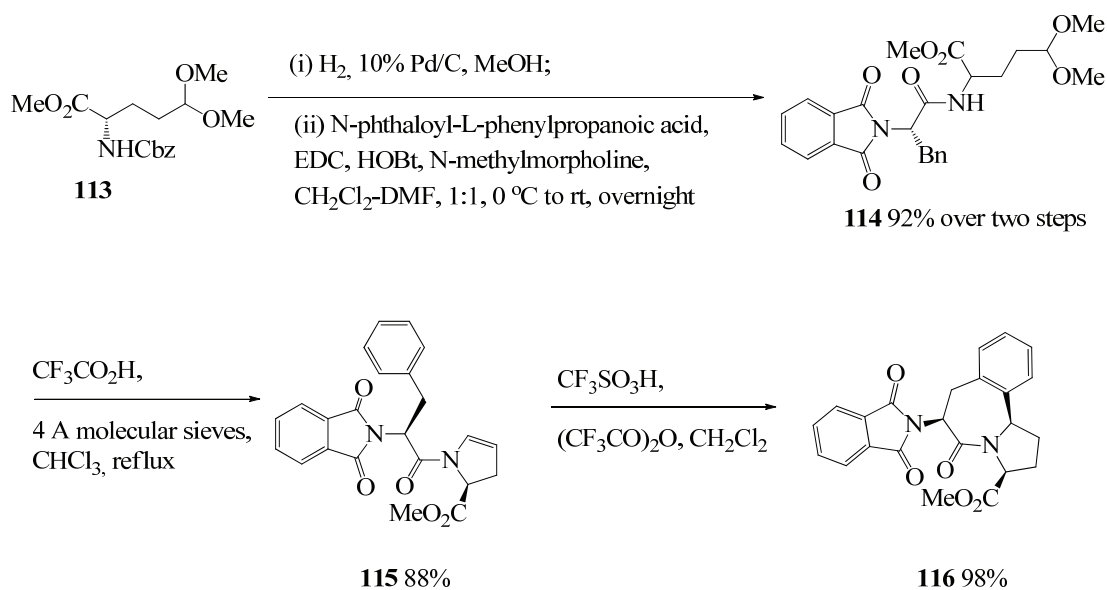


Поскольку выход бензазепина **108** в реакции циклизации не превышал 15%, был разработан альтернативный метод [75]. Во второй методике  $\gamma$ -(3,4-метилendioксифенил)масляную кислоту **110** превращали в изоцианат, а затем циклизовали в бензазепин **112** с помощью оксихлорида фосфора в присутствии хлорид олова (IV) в качестве катализатора. Эта методика оказалась успешнее, и выход на данном этапе составил 63%. Далее обработка полученного промежуточного соединения сульфидом фосфора ( $P_2S_5$ ) приводила к тиолактаму с выходом 96%, который затем был превращен в этиловый эфир с выходом 96%. Полученный эфир под действием оксалилхлорида циклизовался в целевой продукт **112** с выходом 80% (Схема 68).

Схема 68



Интересный способ синтеза пирролобензоазепинов был описан группой ученых из Китая. Удаление Cbz-защитной группы с последующей конденсацией амина **113** с N-фталоил-L-фенилпропановой кислотой приводит к амиду **114**, который подвергают циклизации в каталитических условиях с использованием трифторуксусной кислоты. Замыкание цикла енамидного фрагмента с участием фенильного кольца в полученном промежуточном соединении **115** в присутствии трифторсульфоновой кислоты и 2,2,2-трифторуксусного ангидрида позволило получить (3S,6S,11bR)-метил-6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксо-2,3,5,6,7,11b-гексагидро-1H-пирроло[2,1-a][2]бензазепин-3-карбоксилат **116** с превосходным выходом (Схема 69) [76].

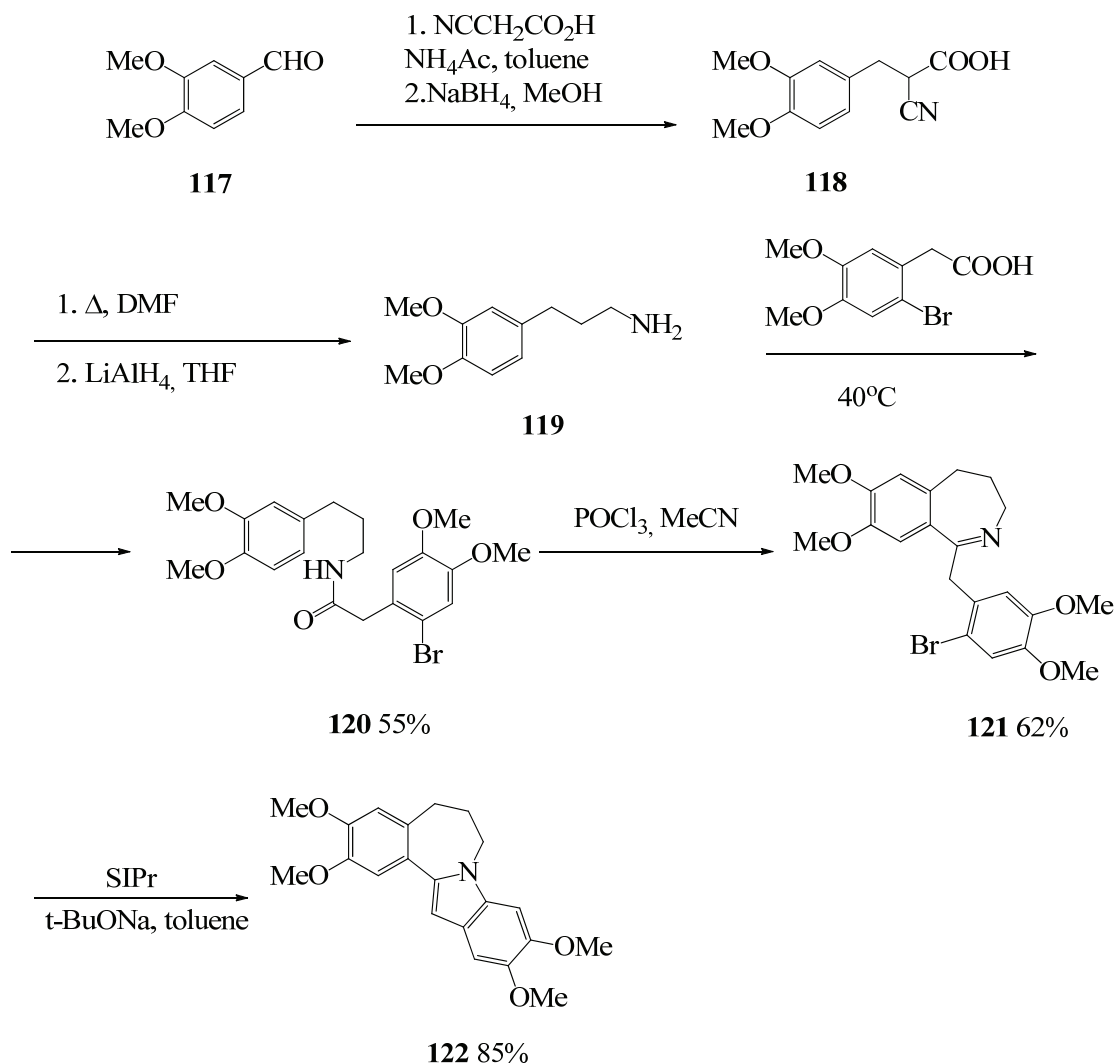


В 2006 году группой З. Винце был предложен метод синтеза пирролобензазепинового ядра с использованием реакции сочетания Бухвальда-Хартвига. Авторы установили, что сочетание циклических енаминов, образующихся в таутомерном равновесии, может использоваться для получения индоло[2,1-*a*]дигидроизохинолина. Успех в разработке данного способа инициировал исследовательскую группу применить этот новый метод замыкания кольца на другие системы, в частности индолобензазепиновые (Схема 70)[77].

Производные дигидроизохинолина и их аналоги, полученные по реакции Бишлера – Напиральского, были преобразованы в их индол-конденсированные производные. При получении исходных веществ с замкнутым циклом авторы следовали стратегии, разработанной для производных дибензопирроколина.

Производные пирролобензоазепина получали в результате многостадийной последовательности, представленной на Схеме 70. Конденсация по Кневенагелю 3,4-диметоксibenзальдегида **117** с цианоксусной кислотой с последующим восстановлением приводила к образованию цианокислоты **118**, которую декарбосилировали до соответствующего производного фенилпропионитрила. Восстановление нитрильной группы с помощью алюмогидрида лития ( $\text{LiAlH}_4$ ) позволяет получить амин **119**, который ацилировали бромфенилалкановыми кислотами при 180 °C. Заключительной стадией является реакция циклизации по Бишлеру-Напиральскому, приводящая к производным бензазепинам **121**, которые затем были преобразованы в их индол-конденсированные производные азепинов **122**.

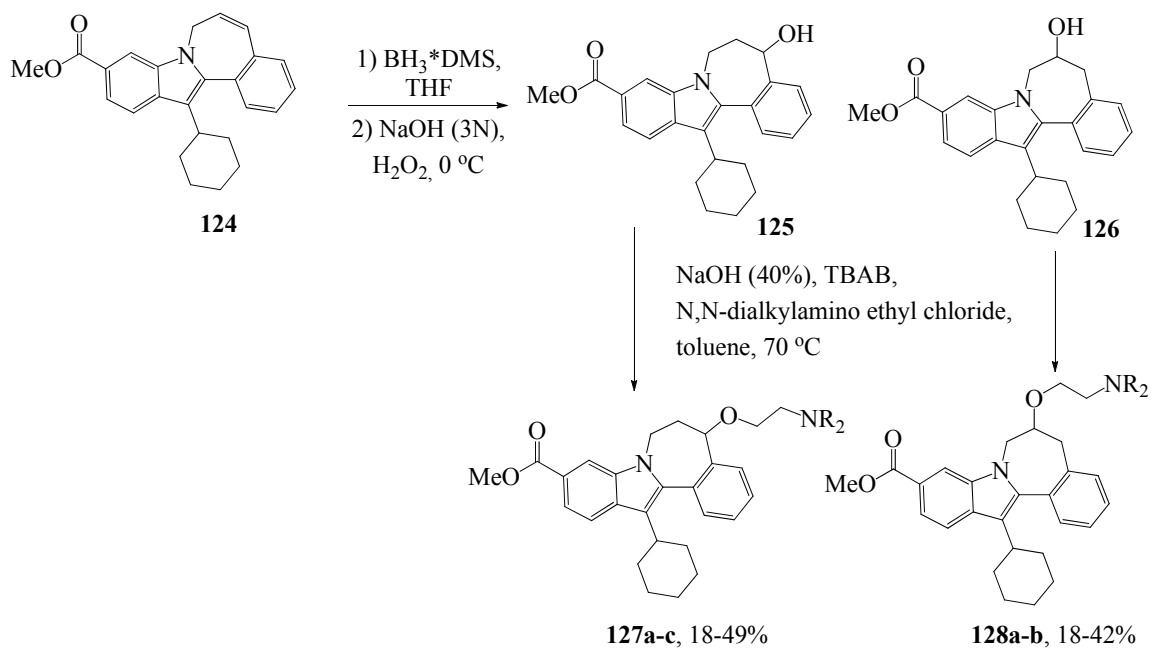
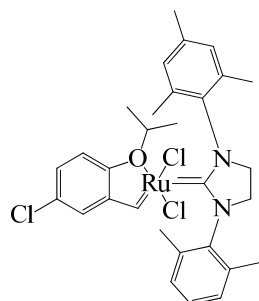
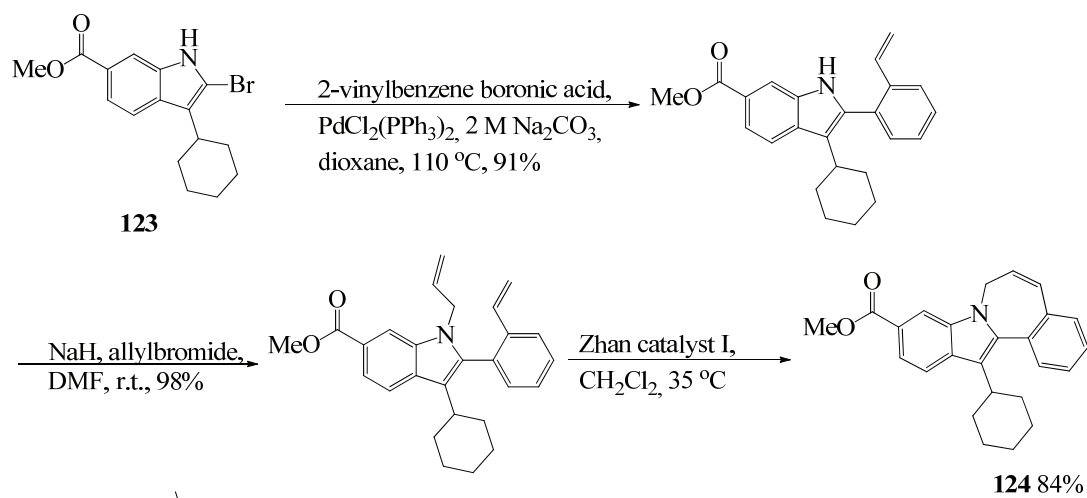


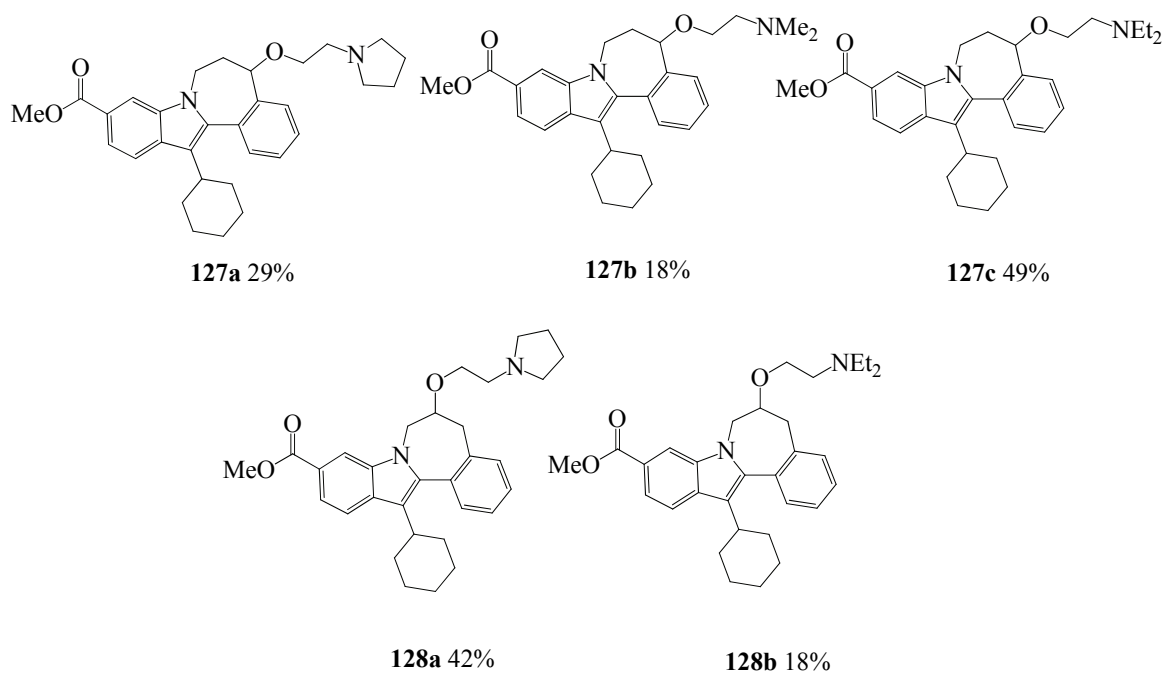


Существенным преимуществом описанной многостадийной последовательности является коммерческая доступность исходных соединений, что позволяет значительно удешевить синтез как дорогостоящего амина **119**, так и целевых продуктов.

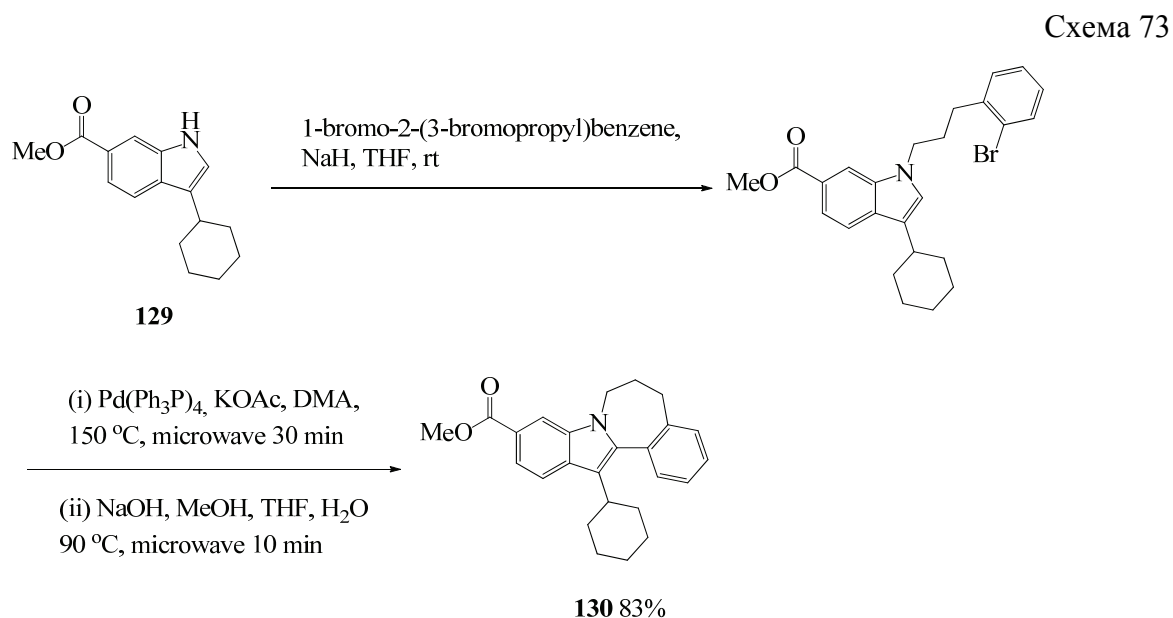
В 2009 году группа итальянских ученых разработала метод синтеза, который заключался в образовании связи между атомом азота индола и арильной группой с помощью реакции метатезиса. Этот метод позволил получить тетрациклические индолобензоазепины [78].

На первом этапе синтеза получали 3-циклогексил-2-(2-винилфенил)-1-индол-6-карбоксилат из метил-2-бром-3-циклогексил-1Н-индол-6-карбоксилата **123** реакцией Сузуки с 2-винилбензолбороновой кислотой. Ацилирование и циклизация в присутствии катализатора Чжана в дихлорметане приводит к образованию индолобензоазепина **124** (Схема 71). Кроме того, для расширения библиотеки производных были получены аминоспирты на основе индолобензоазепинов **127a-c** и **128a-c** из соединений **125** и **126**, соответственно (Схема 72).





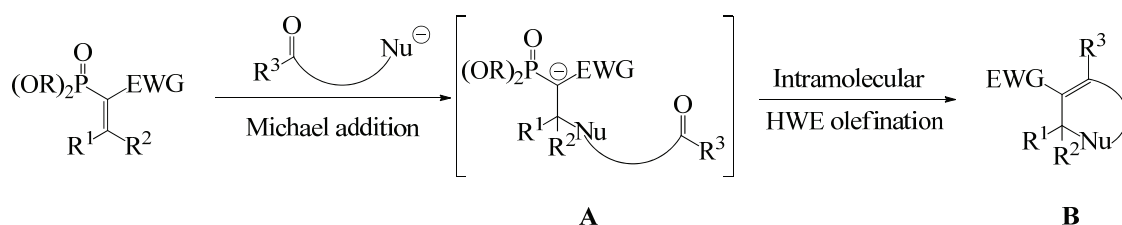
В 2011 году группой И. Стансфилд был разработан метод для синтеза ряда индоло-конденсированных гетероциклов [79]. Авторы взяли за основу работу, где получали пирролобензодиазепины и синтезировали индолобензоазепин из индола с использованием реакции Хека в качестве ключевой стадии циклизации [80]. Алкилирование индола **129** 1-бром-2-(3-бромпропил)бензолом в условиях реакции Хека привело к целевому индолобензоазепину **130** с высоким выходом (Схема 73).



В дальнейшем этой же группой авторов были разработаны методы введения функциональных групп в азапиновый цикл пирроло[2,1-*a*][2]бензазепина [81].

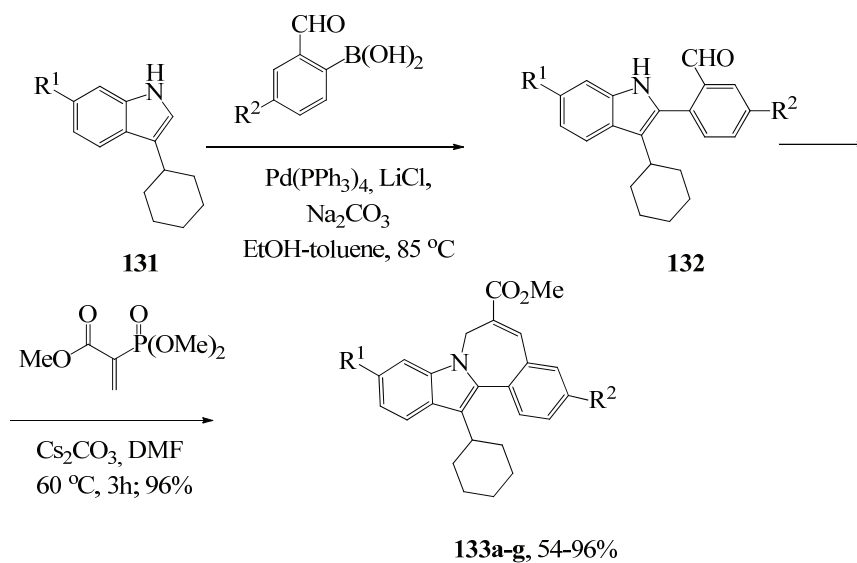
Новый синтетический подход основывался на тандемной реакции присоединения по Михаэлю и замыканию кольца по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу (HWE). Этот процесс предусматривает использование активированного винилфосфоната, реагирующего как акцептор Михаэля с атомом азота индола, выступающего в роли нуклеофила. Механизм описанного превращения представлен на Схеме 74.

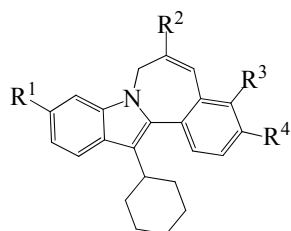
Схема 74



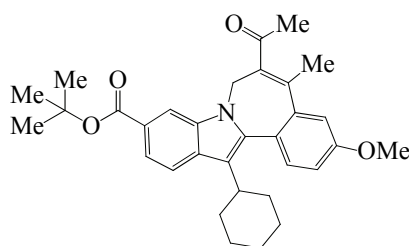
На первой стадии был получен альдегид **132** из индола **131** и 2-формилфенилбороновой кислоты по реакции Сузуки. Дальнейшее нагревание продукта в ДМФА при 60 °С в атмосфере азота приводило к протеканию тандемной реакции присоединения Михаэля и замыкания кольца по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу с образованием конечного продукта **133** с высокими выходами (Схема 75). Авторами было показано, что наличие фосфор-содержащей части в реагенте является существенным для успешного протекания реакции, поскольку реакция индола с метилакрилатом приводила лишь к аддукту Михаэля.

Схема 75



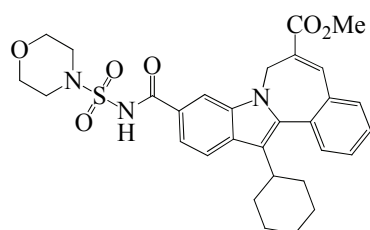


133a-d

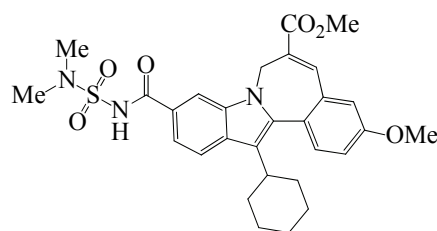


133e 54%

**133a** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>Me R<sup>3</sup>=H R<sup>4</sup>=OMe 96%; **133b** R<sup>1</sup>=*t*-Bu R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>Me R<sup>3</sup>=H R<sup>4</sup>=OBn 95%; **133c** R<sup>1</sup>=*t*-Bu R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>Me R<sup>3</sup>=H R<sup>4</sup>=OMe 90%; **133d** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>Me R<sup>3</sup>=OMe R<sup>4</sup>=H 89%;



133f 81%



133g 72%

Данный метод совместим с наличием в молекуле карбоксильной группы и эффективен в реакциях с электронодонорными альдегидами, включая стерически затрудненные. В реакции возможно замыкание цикла с участием карбонильной группы кетонов, например, ацетофенонов.

#### 1.4 Биологически активные производные индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов

В настоящей главе приведена краткая характеристика биологической активности производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов с различными фармакофорными группами, охватывающая публикации за последние 15 лет.

##### 1.4.1 Биологически активные производные индолизинов

Индолизин является фармакологически активным компонентом и проявляет разнообразную биологическую активность, в том числе антимикробное, гипогликемическое, противовоспалительное, обезболивающее, антиоксидантное, противораковое действие. Некоторые производные индолизина используются в качестве антидепрессантов (Рисунок 3) [82].

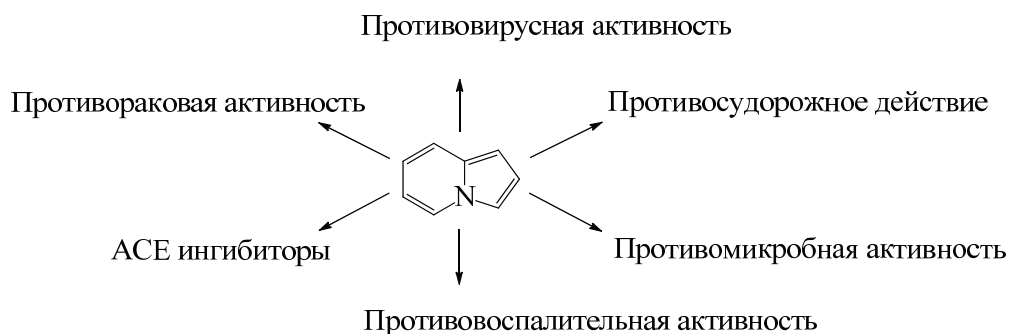


Рисунок 3 – Биологическая активность индолизинов

Противотуберкулезная активность.

Туберкулез является одним из смертельно опасных респираторных заболеваний, вызываемых бактерией *Mycobacterium tuberculosis* [83]. Кроме того, от туберкулеза умерло 0,4 миллиона человек, страдающих от ВИЧ-инфекции [84]. Из полученных данных было доказано, что у более 500 тысяч человек развилась устойчивость к комбинированной лекарственной терапии и терапии рифампицином, что потребовало разработки синтеза новых противотуберкулезных препаратов с лучшими фармакокинетическими характеристиками.

В 2003 году научной группой Л. Гундерсена было проведено исследование, в рамках которого ряд 1-замещенных индолизинов **134a-f** был протестирован на наличие противотуберкулезной активности в концентрации 6,25 мкг/мл (Рисунок 4) [85].

Данные исследования для самых активных соединений приведены в Таблице 5. Наибольшую активность против *Mycobacterium tuberculosis* (палочка Коха) проявил индолизин **134a**, *para*-замещенные аналоги **134d** и **134e**, а также индолизин с циклогексильной группой в положении 1 **134c**. Авторы отметили, что введение дополнительной метильной группы в  $\alpha$  – положение в случае индолизина **134b** приводило к небольшому снижению активности против *M. tuberculosis*. Стоит отметить, что соединение **134a** и его аналоги являются первыми производными индолизина, проявляющими антимикобактериальные свойства, о которых сообщалось. Потребность в новых противотуберкулезных препаратах, особенно из-за растущей проблемы с множественной лекарственной устойчивостью палочки Коха, делает индолизин **134a** перспективным хитом.

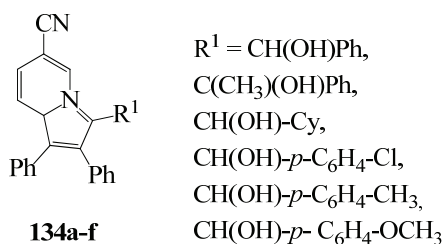


Рисунок 4 – Строение индолизинов **132**

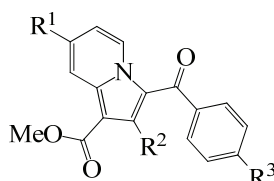
Таблица 5 – Биологическая активность индолизинов **134**

№	R <sup>1</sup>	% ингибирования <i>M.tuberculosis</i> при 6.25 мкг/мл	МИК мкг/мл
<b>134a</b>	CH(OH)Ph	100	6.25
<b>134b</b>	C(CH <sub>3</sub> )(OH)Ph	71	-
<b>134c</b>	CH(OH)-циклогексил	90	>6.25
<b>134d</b>	CH(OH)- <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	95	6.25
<b>134e</b>	CH(OH)- <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	90	6.25
<b>134f</b>	CH(OH)- <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	87	-

(-) нет активности

МИК – минимальная ингибирующая концентрация-минимальная концентрация, при которой лекарственное вещество предотвращает заметный рост бактерий.

Группа К.Н. Венугопала в 2019 году исследовала замещенные индолизины **133** на наличие антимикобактериальной активности *in vitro* против H37Rv (штамм микобактериального туберкулеза) и штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной реистентностью (MDR) [86, 87]. Было обнаружено, что многие соединения проявляют значительную ингибирующую активность. Индолизины **135a**, **135b** и **135c** оказались активными в отношении *M. tuberculosis* с множественной устойчивостью к рифампицину и изониазиду. Индолизин **135c** был идентифицирован как наиболее многообещающий антимикобактериальный агент, демонстрирующий значения минимальной ингибирующей концентрации 4 и 32 мкг/мл против штаммов H37Rv и MDR, соответственно [88]. Кроме того, было выполнено дополнительное исследование *in silico* для поиска молекулярных мишеней. В результате ученые обнаружили благоприятные взаимодействия с целевыми ферментами CYP 121, малатсинтазой и ДНК GyrB ATPase. Ни один из индолизинов, показавших высокую активность в ранее описанных тестах, не проявил токсичности по отношению к линиям мононуклеарных клеток периферической крови, что доказывает их потенциальную возможность использования для лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза (Рисунок 5, Таблица 6) [88].



R<sup>1</sup> = Me, CHO;  
R<sup>2</sup> = H, Me, Et, Ph;  
R<sup>3</sup> = H, F, Cl, Br, CN

135

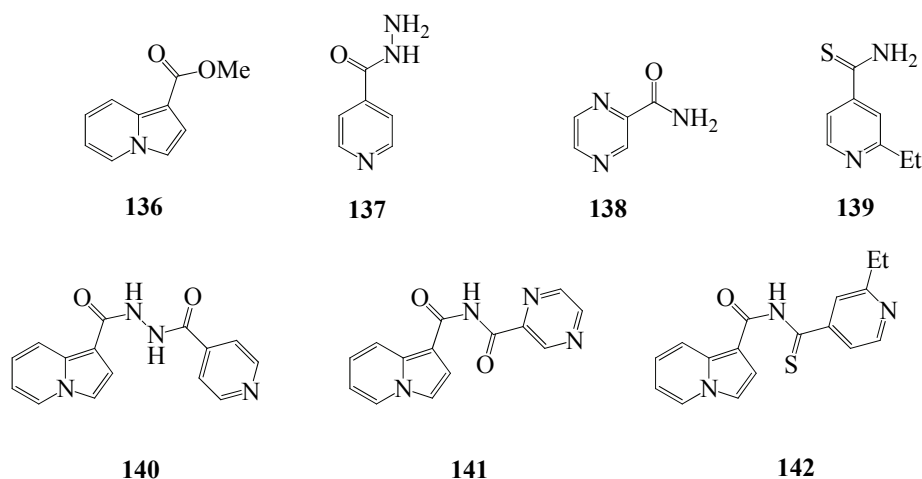
Рисунок 5 – Строение индолизинов **135**

Таблица 6 – Биологическая активность индолизинов **135**

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	% ингибирования <i>M.tuberculosis</i>	
				H37Rv	MDR–MTB
<b>135a</b>	Me	Me	Br	16 ±0.02	32±0.02
<b>135b</b>	Me	Me	CN	16 ±0.02	32±0.02
<b>135c</b>	CHO	Me	Br	4 ±0.02	32±0.02

Антимикробная активность.

Л. Срикенс с коллегами в 2011 году синтезировали серию производных 1-карбогидразидов на основе индолизинов **140-142** из гетероциклических соединений **136-139** (Рисунок 6) и провели скрининг на наличие антимикробной активности против *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Escherchia coli* (кишечная палочка) и *P. Aeruginosa* (синегнойная палочка) [89].

Рисунок 6 – Структура индолизинов **135**

Результаты представлены в Таблице 7. Все протестированные соединения проявили антимикробную активность разной степени выраженности. Несмотря на то, что активность производных **136-142** значительно уступает значениям стандартного лекарственного препарата *ципрофлоксацина*, авторами были сделаны выводы о положительном влиянии индолизинового фрагмента на антимикробные свойства протестированных гетероциклических производных. Конденсированные соединения **140**, **141**, **142** показали значительную антимикробную активность по сравнению с исходными соединениями **137**, **138**, **139**, что подчеркивает важность разработки новых методик синтеза производных на основе индолизина с последующим проведением биоскрининга.



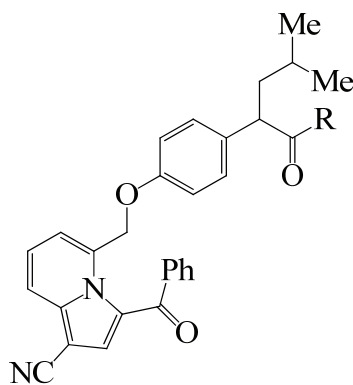
Таблица 7 – Антимикробная активность. Зона ингибирования (мм)

№	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.fecalis</i>
137	10	8	9	12
140	18	12	10	16
138	9	10	8	10
141	13	14	12	14
139	9	8	8	9
142	11	13	12	15
Ципрофлоксацин	32	36	33	35

## Противогрибковая активность.

Системные микозы – заболевания кожи, вызываемые грибом, остаются основной медицинской проблемой из-за увеличения численности пациентов с ослабленным иммунитетом [90]. Одной из наиболее распространенных грибковых инфекций является кандидоз, вызываемый в основном *Candida albicans*. Этот грибок также может повышать устойчивость к антимикотическим препаратам, которые уже существуют на рынке, что требует постоянного поиска новых лекарств и методов лечения [91]. Недавние достижения в области открытия ингибиторов фосфатазы могут стать мишенью для следующего поколения лекарств, поскольку ингибиторы играют важную роль в развитии заболеваний.

В 2005 году группа немецких ученых во главе с Т. Вайдом провела исследование новой серии производных 3-замещенного индолизин-1-карбонитрилов на наличие противогрибковой активности. Лучшие результаты показал индолизин **142** (ингибирование фосфатазы МРТРВ  $IC_{50}$   $7.5 \pm 1.9$  мкМ) (Рисунок 7) [92].



142

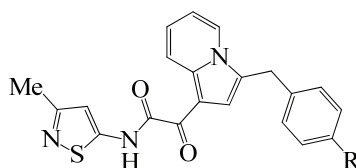
Рисунок 7 – Строение индолизинов **142**

## Противораковая активность

Рак – одно из самых опасных заболеваний 21 века. Существуют исследования, доказывающие, что некоторые соединения на основе индолизина проявляют потенциальную противораковую активность [93].

В 2008 году группа Д.А. Джеймса провела исследование зависимости структуры серии глиоксиламидов на основе индолизинов от их биологической активности. Соединения проявили высокую антипролиферативную активность *in vitro* против линий раковых клеток, в том числе с множественной лекарственной резистентностью.

Цитотоксический эффект *in vitro* был продемонстрирован на широком спектре типов опухолей различного происхождения (например, рак груди, толстой кишки, матки), лучшие результаты приведены в Таблице 8. Исследование показало, что глиоксиламиды индолизинов **144a** и **144b** обладают выраженной цитотоксичностью в отношении ряда линий раковых клеток, которые проявляют устойчивость к *таксолу*. Специфическое расположение заместителей вокруг индольного центра, как было показано, имеет важное значение для эффективности потенциального лекарственного препарата. Описанные соединения индолизина представляют собой новый класс противоопухолевых средств (Рисунок 8) [94].



**144a** R = Cl; **144b** R = CN

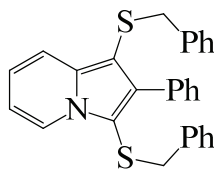
Рисунок 8 – Строение индолизинов **144**

Таблица 8 – Цитотоксичность индолизинов **144**

№	Цитотоксичность <i>in vitro</i> IC <sub>50</sub> (мкМ) против устойчивой к таксолу линии клеток HL60 / TX1000.
<b>144a</b>	0.06
<b>144b</b>	0.02

Недавно были синтезированы новые гетероциклические производные индолизина и проведен скрининг против линий раковых клеток, в которых эти соединения оказались активными. Группой Г. Ли было осуществлено несколько исследований немелкоклеточного рака. Результат анализа МТТ показал, что соединение **145** заметно ингибирует пролиферацию клеток A549 (карцинома легкого), однако при изученных концентрациях (15, 30 мкг/мл) имеет небольшую цитотоксичность на других клеточных линиях (SH-SY5Y

(клетки нейробластомы костного мозга человека), HepG2 (клетки печени человека) и BEAS-2B (легкие человека) (Рисунок 9) [95].



145

Рисунок 9 – Строение индолизина 145

#### 1.4.2 Биологически активные производные пирроло[2,1-а]изохинолинов

Пирроло[2,1-а]изохинолины являются очень интересными соединениями с точки зрения биологической активности. В этой главе представлен краткий обзор биоактивности производных пирролоизохинолинов природного и синтетического происхождения (Рисунок 10).

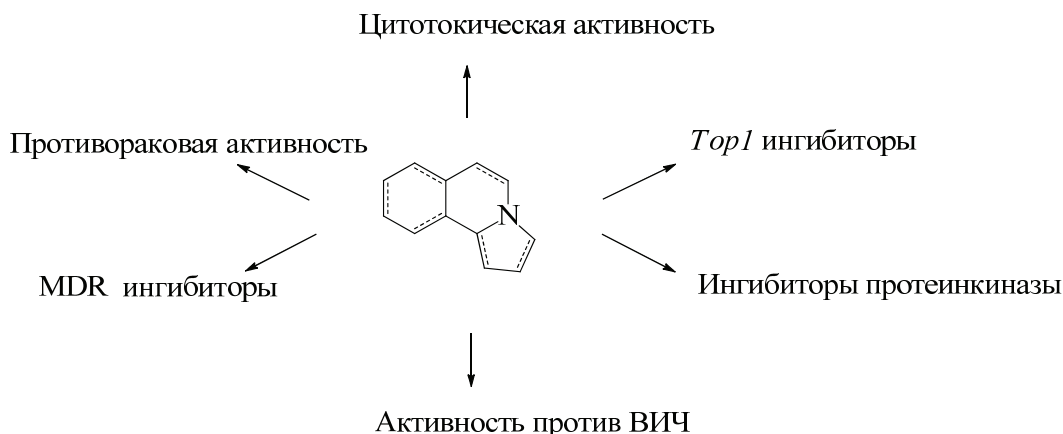


Рисунок 10 – Биологическая активность пирролоизохинолинов

Криспины, троллин и олерацеин.

Природные алкалоиды, содержащие пирролоизохинолиновый каркас, впервые выделенные из морских беспозвоночных или растений, проявляют интересную биологическую активность. К. Чжан и его коллеги в 2002 году описали цитотоксическую активность алкалоидов, выделенных из чертополоха, названных *криспин А – Е* [96]. *Криспин В* 147 является мощным ингибитором роста раковых клеток человека (линии клеток SKOV 3, KB, Hela). В 2004 году Р. Ванг с коллегами выделили *троллин (-)* 148 из растения Купальница китайская, а через год группа З. Янга выделила энантимерно чистый (+) *олерацин Е (+)* 149 из растения Портулак огородный. Алкалоид 148 проявлял значительную

ингибирующую активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий и умеренную противовирусную активность против вируса гриппа А.[97] *Олерацеин Е 149* является ингибитором перекисного окисления липидов, индуцированного перекисью водорода в гомогенатах головного мозга крыс [98]. В 2017 году группа Ф. Баи провела исследование *in vivo* о биологической активности *троллин* **148**. В результате было показано, что *троллин* значительно уменьшает фиброз печени, ингибируя путь NF-κB, способствуя апоптозу HSC (звездчатые клетки печени) и подавляя аутофагию HSC. Это исследование демонстрирует, что *троллин* имеет большой потенциал в качестве нового средства для лечения фиброза печени (Рисунок 11) [99].

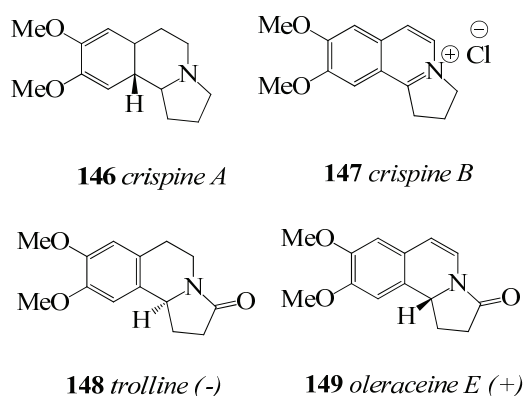


Рисунок 11 – Алкалоиды криспин А, криспин В, троллин (-), олерацин Е (+)

#### Ламелларины и их аналоги.

Впервые выделенные из морских организмов алкалоиды *Ламелларины* проявляют разнообразную биологическую активность [100]. Эти алкалоиды можно разделить на группы в зависимости от того, конденсировано ли пиррольное кольцо с другими кольцами, и от насыщенности связи С5 – С6. Структура некоторых биоактивных природных алкалоидов и их синтетических аналогов представлена на Рисунке 12.

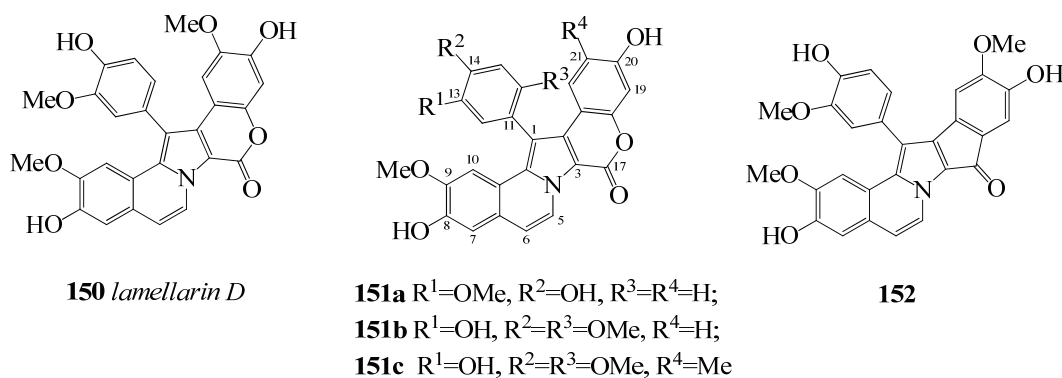
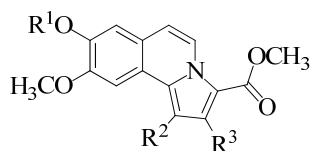


Рисунок 12 – Ламелларины

Большинство ламелларинов проявляют цитотоксическую активность. Наиболее сильную антипролиферативную активность продемонстрировал *Ламелларин D 150*. Его основная мишень – *Топоизомераза 1 (Top1)*. В 2005 году группой Э. Марко были синтезированы аналоги *ламелларина 151* и проведен анализ электрофореза плазмидной ДНК и человеческого *Top1* с использованием *камптотецина* в качестве положительного контроля.[101] В результате исследования было показано, что как *Ламелларин D*, так и его производные без метоксигрупп в С-21 были эффективны в стабилизации ковалентного комплекса ДНК-*Top1*. Максимальную ингибирующую активность проявили соединения **150** (СЕМ  $IC_{50}$  = 5 нМ, СЕМ / С2  $IC_{50}$  = 720 нМ) и **151a** (СЕМ  $IC_{50}$  = 17 нМ, СЕМ / С2  $IC_{50}$  = 2740 нМ), тогда как другие производные, не имеющие гидроксильных групп в положениях С-8 и С-20, оказались неактивны. Авторы предположили, что наличие гидроксильных групп как в положении С-8, так и С-20 необходимы для ингибирования *Top1*, и их теория позднее была подтверждена расчетами группы Т. Охта.[102] В 2015 году К. Байли описал механизм цитотоксичности *ламелларинов* и предположил, что *ламелларин D* также вызывает окислительный стресс и связанные с ним повреждения ДНК.[29] В 2017 году В. Коллигс с коллегами синтезировали новое производное *ламелларина D 152* и исследовали его на предмет антипролиферативного действия в отношении линии раковых клеток ряда MDR. Было обнаружено, что соединение ингибирует рост опухолевых клеток при субмикромольных концентрациях и показало более низкую относительную устойчивость на линии клеток MDR, чем противоопухолевое лекарственное средство *камптотецин* (Рисунок 12) [103].

В 2006 году Д. Пла с коллегами разработали методику синтеза аналога *Lamellarin D* с открытой цепью **153** и провели биоскрининг на панели из трех линий опухолевых клеток человека, MDA-MB-231 (рак груди), А-549 (легкие) и НТ-29 (толстая кишка), чтобы оценить цитотоксический потенциал пирролоизохинолина **153**. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что более 75% протестированных аналогов *Lamellarin D* с открытой цепью показали цитотоксичность в низком микромолярном диапазоне  $GI_{50}$ . Стоит отметить, что соединения с гидроксильными группами при С-8 и С-4 обычно были более эффективными, чем другие аналоги. Неудивительно, что соединение, которое показало наибольшее сходство с *Lamellarin D*, оказалось наиболее эффективным против трех тестируемых клеточных линий (Рисунок 13) [104].

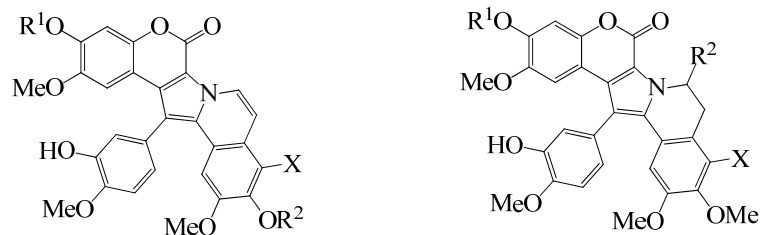
Некоторые ламелларины ингибируют различные протеинкиназы такие, как циклин-зависимая киназа (CDK) и киназа гликогенсинтазы-3 (GSK-3). В 2013 группой японских ученых было доказано, что активность пирролоизохинолина **151b** ( $IC_{50}$  в диапазоне низких нМ) гораздо выше, чем у *ламелларина D 150* (мкМ  $IC_{50}$ ) [105].



**151** R<sup>1</sup>=H, Ar; R<sup>2</sup>=H, i-Pr; R<sup>3</sup>=H, Ar

Рисунок 13 – Аналоги Lamellarin D с открытой цепью

Группа М. В. Редди провела исследование *in vitro*, в рамках которого изучили ламелларины в качестве ингибиторов активности интегразы ВИЧ-1. Было обнаружено, что из всех протестированных соединений **154a-h**  $\alpha$ -20-сульфат ламелларина **154a** показал самые лучшие результаты. Ламелларин **154a** является одним из наиболее активных ингибиторов интегразы ВИЧ-1, влияющий как на терминальное расщепление, так и на перенос цепи (IC<sub>50</sub> составляет 16 и 22 мкМ соответственно). Также было обнаружено, что он ингибирует ранние стадии репликации ВИЧ. Стоит отметить, что все производные ламелларинов с сульфатной группой **154a,d,e,h** проявили активность по отношению к интегразе ВИЧ-1, при этом не обладая цитотоксической активностью на линии клеток Hela. Авторы предположили, что наличие сульфо-группы играет важную роль для разработки противовирусных препаратов (Рисунок 14) [106].



**154a** R<sup>1</sup>=SO<sub>3</sub>Na, R<sup>2</sup>=Me, X=H;

**154b** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me, X=OMe;

**154c** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, X=H

**154d** R<sup>1</sup>=SO<sub>3</sub>Na, R<sup>2</sup>=H, X=OH;

**154e** R<sup>1</sup>=SO<sub>3</sub>Na, R<sup>2</sup>=H, X=H;

**154f** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, X=OH;

**154g** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, X=OMe;

**154h** R<sup>1</sup>=SO<sub>3</sub>Na, R<sup>2</sup>=OH, X=OMe

Рисунок 14 – Ламелларины

А. Кесада с коллегами исследовали цитотоксическое действие нескольких ламелларинов на различные линии клетки рака с множественной лекарственной резистентностью (MDR). Триацетат ламелларина D **155c**, триацетат ламелларина K **155b**, ламелларин I **155a** и триацетат ламелларина N **155d** показали цитотоксическую активность на линиях клеток MDR. Более того, ламелларин I **155a** оказался наиболее активным соединением в серии, проявив способность восстанавливать действие доксорубина в клетках MDRP388/Schabel (лейкемия). Полное изменение устойчивости к доксорубину,

даунорубицину и винбластину наблюдалось при нетоксичной 2 мкМ концентрации **155a**, что в десять раз лучше, чем у верапамила (прототипного ингибитора MDR) (Рисунок 15) [107].

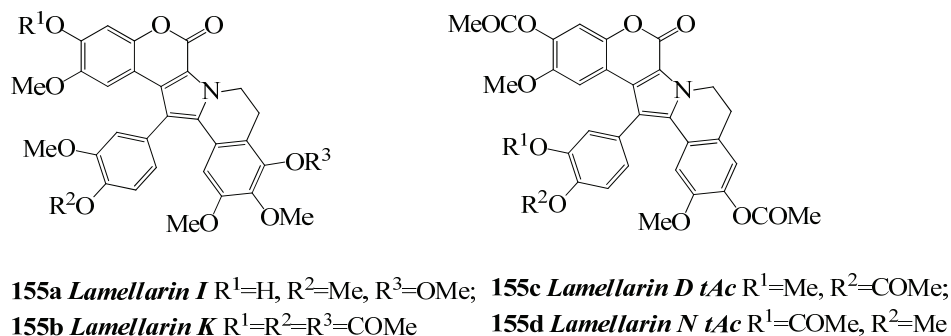


Рисунок 15 – Ламелларины

Несомненно, самой изученным видом активности пирролоизохинолинов является цитотоксическая активность. Получение различных производных на основе пирролоизохинолинов с дальнейшим проведением биоскрининга является важной задачей медицинской химии, что подтверждает большое количество публикаций по данной тематике.

#### 1.4.3 Биологически активные производные пирроло[2,1-а][2]бензазепинов

Биологическая активность производных пирроло[2,1-а][2]бензазепинов (Рисунок 16) изучена не так хорошо, как активность описанных ранее индолизинов и пирроло[2,1-а]изохинолинов.

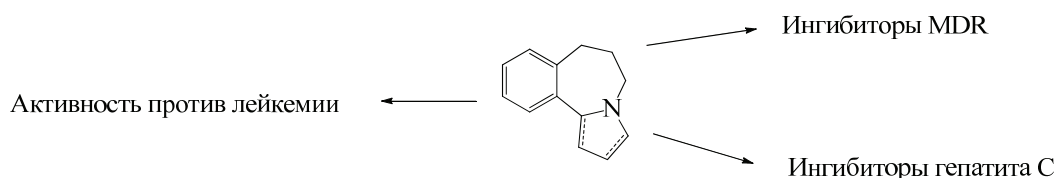


Рисунок 16 – Биологическая активность пирроло[2,1-а][2]бензазепинов

Лимфоидная лейкемия P-388, открытая в 1955, сыграла важную роль в развитии биоскрининга новых соединений [108]. Эта модель все еще используется для оценки противоопухолевой активности и для изучения механизмов мультилекарственной резистентности [109].

Дизайн противоопухолевых агентов класса «ацилированных винилогичных карбиноламинов» основан на концепции, что эти агенты могут действовать как бифункциональные электрофилы, в которых [(карбамоил)окси]метильные группы служат электрофильными центрами. Роль гетероароматической системы заключается в стабилизации переходных состояний реакции, и это позволяет управлять реакционной способностью двух электрофильных центров. Контроль может быть достигнут путем

изменения гетероароматической системы. Кроме того, если заместители в гетероцикле расположены не симметрично, то для каждого из двух предполагаемых электрофильных центров реакционная способность будет разной. В рамках этой концепции ученые из Университета штата Нью-Йорк в Буффало исследовали активность различных трициклических бис[[карбамоил)окси]метил] производных пирроло[2,1-а][2]бензазепинов против лимфоидной лейкемии P-388 *in vivo* (Рисунок 17, Таблица 9) [110].

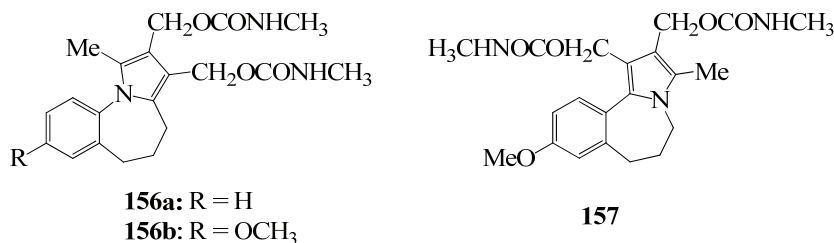


Рисунок 17 – Строение пирроло[2,1-а][2]бензазепинов **154**, **155**

Таблица 9 – Биологическая активность соединений **156a**, **156b**, **157**

№	Дозировка, мг/кг	Выживаемость контрольной группы	Изменение веса животных, г	Продолжительность жизни, %	КЕ
<b>156a</b>	40	0/6			
	20	6/6	-2.6		
	10	6/6	-2.2	152	1.00
	5	6/6	-0.9	147	0.55
	2.5	6/6	-1.7	154	1.19
<b>156b</b>	60	4/6	-2.8		
	30	4/6			
	15	6/6	-1.2	144	0.27
	7.5	6/6	-1.3	147	0.55
	3.75	6/6	-1.6	135	-0.06
	1.87	6/6	-1.0	125	-0.74
<b>157</b>	60	5/6	-2.6		
	30	6/6	-2.2	133	-0.15
	15	6/6	-1.8	124	-0.88

*Продолжительность жизни – процентное соотношение продолжительности жизни подопытных по сравнению с продолжительностью жизни животных, не подвергавшимся лечению (средняя продолжительность жизни 10-12 дней). Значение  $\geq 127\%$  считается статистически значимым, а воспроизводимость  $\geq 175\%$  считается хорошей активностью – КЕ – логарифм от числа умерших раковых клеток.*



Пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинбискарбаматы **156a** и **156b** показали среднюю активность против клеточной культуры. Пирролобензоазепин **157** был менее активен и более цитотоксичен.

В 2009 году группа Й. Хаберманна проводила исследование, посвященное поиску новых ингибиторов гепатита С (Рисунок 18) [111].

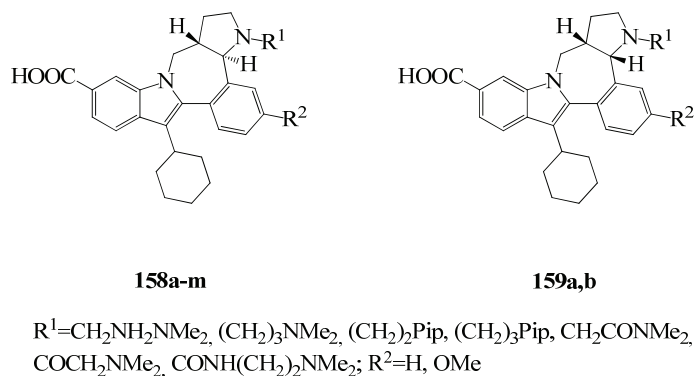


Рисунок 18 – Строение пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **158**, **159**

Все изученные производные пирролобензоазепинов проявили активность в качестве ингибиторов полимеразы NS5B HCV. Самые лучшие результаты показало соединение **158m** ( $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $R^2 = \text{OMe}$ , активность при наномолярных концентрациях).

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. Несомненно, разработка новых подходов к синтезу производных описанных гетероциклов важна как для препаративной, так и для медицинской и фармацевтической химии.

### Выводы по главе 1

В течение последних десяти лет было исследовано множество методов синтеза молекул индолизина. Большинство статей посвящено методам синтеза индолизинов, основанных на производных пиридина в качестве исходного материала, однако растет число методологий, использующих производные пиррола. В большинстве случаев в качестве катализаторов используют переходные металлы, что позволяет получать разнообразные производные индолизинов, однако это нежелательно с точки зрения медицинской химии.

Диполярное циклоприсоединение позволяет существенно расширить синтетические границы превращений, направленных на получение производных индолизинов. Возможность использовать легко доступные ненасыщенные диполярофилы (алкины, алкены, имины и т.

д.) делает описанный тип реакций удобнее, чем классический способ образования пятичленных гетероциклов путем циклизации предварительно полученных субстратов.

Разработка подходов к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с различными функциональными группами, несомненно, остается актуальной задачей современной органической химии. Удобство проведения реакции, хорошие выходы и скорость протекания процесса делают домино-реакции оптимальным подходом к синтезу пирролоизохинолинов.

В настоящее время существует не так много методов синтеза пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов. Как правило, описанные методики основаны на получении замещенных бензазепинов с последующей циклизацией, однако, существуют и альтернативные варианты. Большинство описанных методик являются многостадийными, трудоемкими и дорогостоящими. По нашему мнению, оптимальным методом получения бензазепинового фрагмента является циклизация по Бишлеру-Напиральскому, однако последующая стадия позволяет получить лишь индол-конденсированные производные азепинов. Разработка альтернативных методов синтеза пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинового фрагмента, несомненно, является актуальной задачей органического синтеза.

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. Несомненно, разработка новых подходов к синтезу производных описанных гетероциклов важна как для препаративной, так и для медицинской и фармацевтической химии.

## ГЛАВА 2

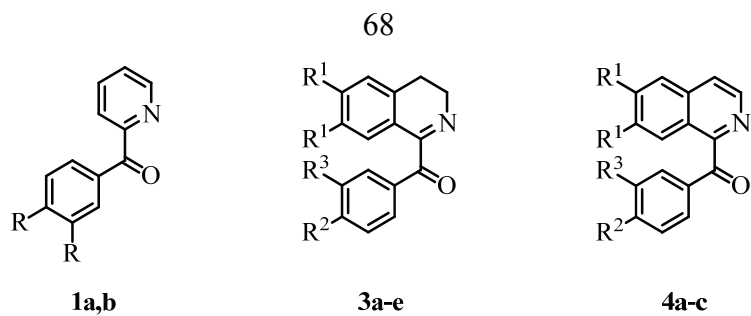
### ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЗИНОВ, ПИРРОЛОИЗОХИНОЛИНОВ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗЕПИНОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Синтез биологически активных соединений на основе таких азотсодержащих гетероциклов, как индолизины, пирролоизохинолины и бензазепины, является важной задачей современного органического синтеза. Анализ современных литературных данных, приведенных в литературном обзоре, показывает, что для получения индолизинового бицикла в основном используют подходы к синтезу из производных пиррола или пиридина, а пирролоизохинолинового цикла – из производных пиррола и изохинолина, в то время как синтез пирролобензазепинов остается малоизученным. Однако, в литературе отсутствуют примеры синтеза пирролоизохинолинов из изохинолинов, содержащих имино-кетонный фрагмент посредством реакции с активированными алкенами и алкинами. В случае индолизинов существует лишь один пример, описывающий подход к синтезу бициклических систем из 2-ароилпиридинов с участием метилвинилкетона [20].

Ранее на кафедре органической химии РУДН была показана возможность получения 1-ароил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов из 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, имеющих иминокетонный фрагмент с участием алкенов и алкинов.[37, 40, 112-114] Нами было проведено обширное исследование реакции на ароматических 1-ароилизохинолинов, а также расширены синтетические границы описанного домино-процесса на серии 2-ароилпиридинов и 1-ароилбензазепинов. В процессе исследований была проведена оптимизация условий синтезов. Кроме того, была изучена биологическая активность полученных библиотек гетероциклических соединений.

#### 2.1 Синтез исходных соединений

Домино-реакции гетероциклических соединений, имеющих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов, позволяют аннелировать пятичленный цикл и получить конденсированные пирролсодержащие гетероциклы [37, 112-117]. Для реализации указанного подхода в качестве исходных соединений для синтеза производных индолизинов и пирролоизохинолинов были выбраны 2-ароилпиридины **1a,b**, 1-ароил-3,4-дигидроизохинолины **3a-e** и 1-ароилизохинолины **4a-c** (Рисунок 19).

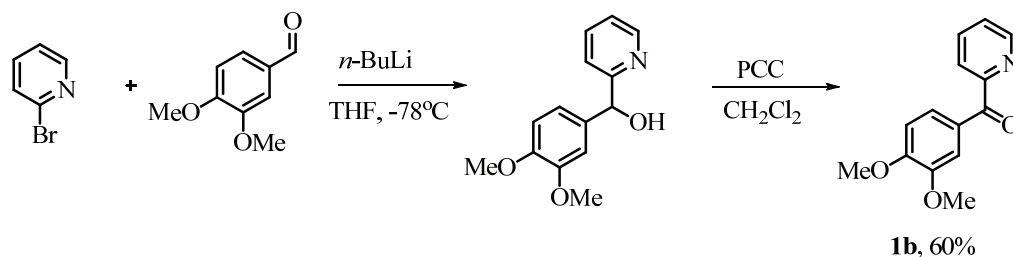


**1a** R=H; **1b** R=OMe; **3a,4a** R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H; **3b** R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H; **3c,4b** R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=F, R<sup>3</sup>=H; **3d** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OMe, R<sup>3</sup>=H; **3e,4c** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=OEt

Рисунок 19 – Структура исходных соединений **1-4**

2-Бензоилпиридин **1a** является коммерчески доступным соединением, 2-ароилпиридин **1b** получен по описанной методике из 2-бромпиридина в два этапа [22] (Схема 76).

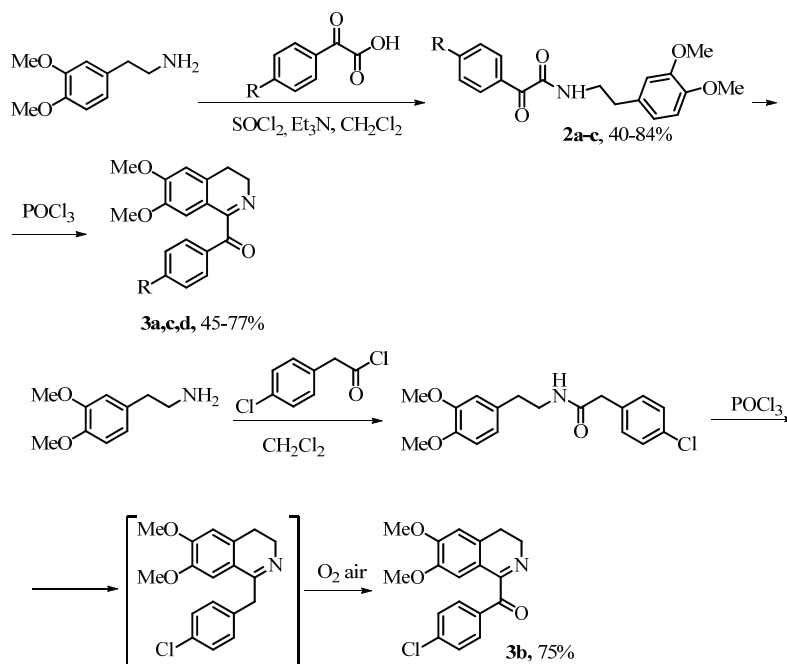
Схема 76



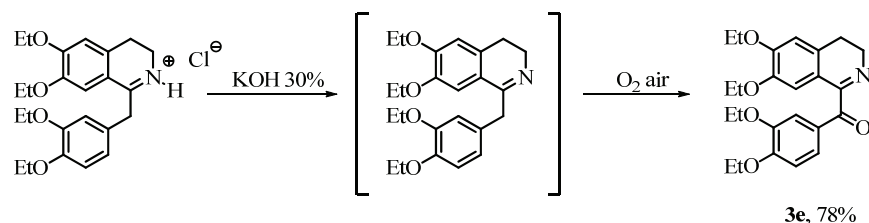
1-Ароил-3,4-дигидроизохинолины **3a,c,d** синтезированы по реакции Бишлера-Напиральского из соответствующих амидов ароилмуравьиных кислот. 1-(4-Хлорбензоил)-3,4-дигидроизохинолин **3b** получен из 2-(4-хлорфенил)-*N*-(3,4-диметоксифенил)ацетамида по реакции Бишлера-Напиральского с последующим окислением метиленовой группы [118] (Схема 77, Таблица 10). Следует отметить, что первый подход к синтезу 3,4-дигидроизохинолинов из ароилмуравьиных кислот является более удобным, поскольку он позволяет избежать длительной стадии окисления метиленовой группы.

Таблица 10 – Выход соединений **2a-c, 3a,c,d**

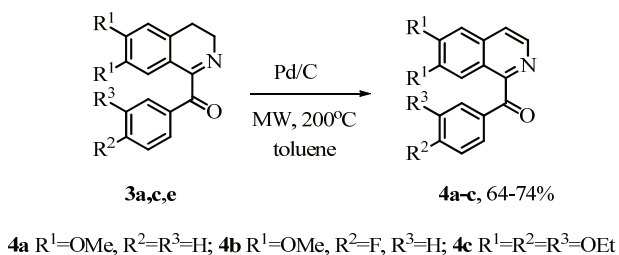
№	R	Выход
<b>2a</b>	H	40
<b>3a</b>	H	45
<b>2b</b>	F	58
<b>3c</b>	F	77
<b>2c</b>	OMe	84
<b>3d</b>	OMe	72



1-(3,4-Диэтоксibenzoил)-3,4-дигидроизохинолин **3e** (дротаверальдин) получен из коммерчески доступного гидрохлорида 1-(3,4-диэтоксibenзил)-6,7-диэтоксиизохинолина (дротаверина) за счет окисления кислородом воздуха в щелочной среде в процессе выделения (Схема 78).



С помощью дегидрирования в толуоле на 10% Pd/C при 200 °С в условиях микроволновой активации из 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **3a,c,e** были синтезированы 1-ароилизохинолины **4a-c** (Схема 79).



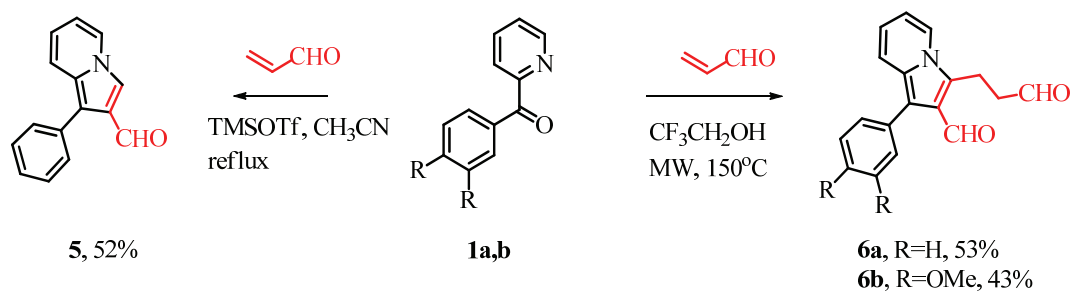
Спектральные данные полученных соединений **1-4** приведены в экспериментальной части и соответствуют структурным формулам, приведенным на Схемах 76-79.

## 2.2 Синтез биологически активных 1-ариллиндолизинов и 1-арилпирроло[2,1-*a*]изохинолинов

2-Ароилпиридины **1a,b** и 1-ароилизохинолины **4a-c**, имеющие имино-кетонный фрагмент, послужили основой для синтеза индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих в пиррольном фрагменте карбонильные и сложноэфирные группы. Трансформации осуществлены с помощью домино-реакций при участии электронодефицитных алкена (акролеина) и алкинов (ацетилацетилен, метилпропионат, диметил- и диэтилацетилендикарбоксилаты).

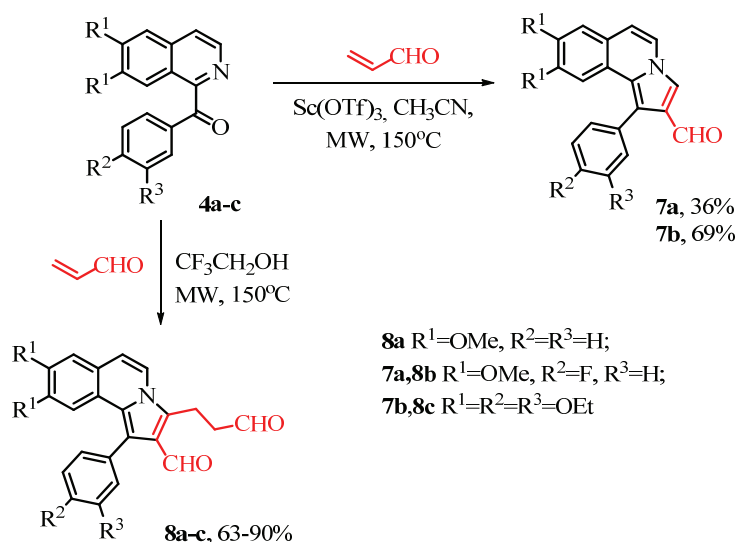
Направление домино-реакций 2-ароилпиридинов **1a,b** с участием акролеина зависит от типа растворителя и наличия катализатора. Установлено, что взаимодействие 2-ароилпиридинов **1a,b** с акролеином в кипящем ацетонитриле возможно в присутствии 1 эквивалента триметилсилилтрифлата, однако в индивидуальном виде был выделен только 1-фенил-2-формилиндолизин **5**. Образование второго 1-(3,4-диметоксифенил)-2-формилиндолизина зафиксировано хроматографически, но многочисленные попытки выделить это вещество не удалось из-за его очевидной нестабильности в условиях колоночной хроматографии.

Реакцию 2-ароилпиридинов **1a,b** с акролеином в кипящем трифторэтаноле или при 150°C в условиях микроволновой активации не удается остановить на стадии образования моноальдегида **5**, трансформации завершаются образованием диальдегидов **6a,b** (Схема 80).



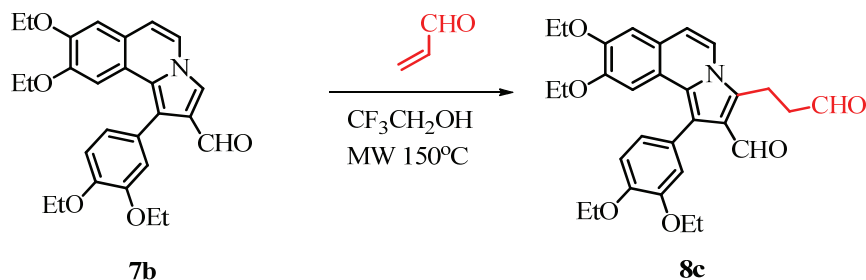
Для синтеза 2-формилпирроло[2,1-*a*]изохинолинов **7a,b** из 1-ароилизохинолинов **4b,c** для ускорения протекания реакций в ацетонитриле была использована микроволновая активация при 150°C и трифлат скандия в качестве катализатора. 2-Формилпирроло[2,1-*a*]изохинолины **7a,b** были выделены со средними выходами. Превращения в трифторэтаноле приводят к синтезу ожидаемых диальдегидов **8a-c** с хорошими выходами (Схема 81).

Индолизины **5**, **6a,b** и пирроло[2,1-*a*]изохинолины **7a,b**, **8a-c** представляют собой желтые кристаллические вещества, их строение однозначно подтверждено с помощью комплекса спектральных данных, которые приведены в экспериментальной части.



Масс-спектры этих соединений содержат молекулярные пики, соответствующие брутто-формулам. В ИК спектрах индолизинов **5**, **6a,b** и пирролоизохинолинов **7a,b**, **8a-c** имеются полосы валентных колебаний высокой интенсивности при 1665 и 1671  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующие карбонильным группам. Для спектров  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **5**, **6a,b** и **7a,b**, **8a-c** характерно наличие синглетных сигналов, принадлежащим протонам одной или двум формильным группам в области 9.50-9.60 м.д. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **6a,b**, **8a-c** в отличие от спектров соединений **5** и **7a,b** отсутствуют синглетные сигналы протонов 3-Н (7.79-8.01 м.д.), но присутствуют сигналы протонов этанового фрагмента при альдегидной группе, которые имеют вид триплетов при 2.92-2.94 и 3.56-3.57 м.д. Наличие констант спин-спинового взаимодействия в спектрах **7a** и **8b** доказывают наличие атома фтора в полученных альдегидах (21.6 Гц при 115.6 м.д., 7.2 Гц при 133.3 м.д., 247.1 Гц при 162.5 м.д. в **7a** и 21.7 Гц при 115.7 м.д., 7.2 Гц при 133.5 м.д., 247.1 Гц при 162.5 м.д. в **8b**).

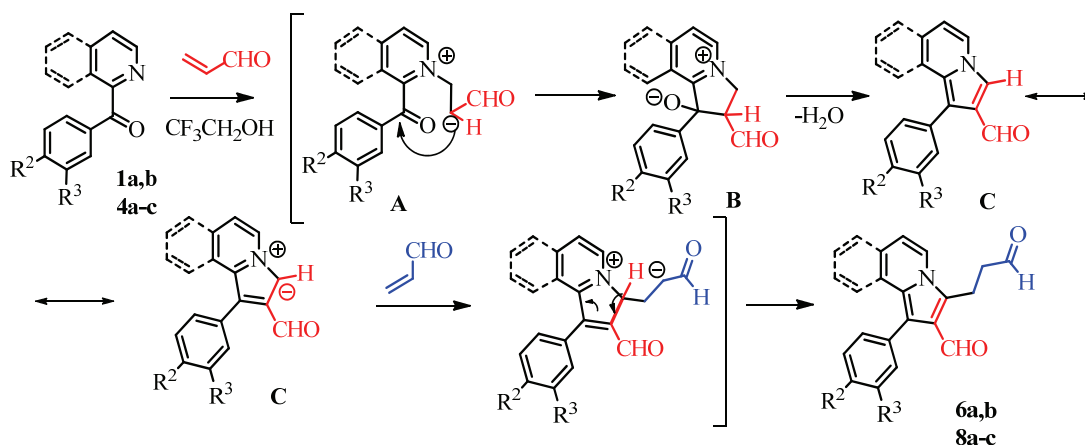
С целью уточнения протекания превращений нами был проведен встречный синтез диальдегида **8c** в условиях микроволновой активации при 150 $^\circ\text{C}$  из 2-формилпирроло[2,1-*a*]изохинолина **7b** (Схема 82). Спектральные данные полученного соединения совпадают со спектральными данными пирролоизохинолина **8c**.



В реакциях 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **3**, описанных ранее [36], не было отмечено образование продуктов присоединения двух молей акролеина. По-видимому, более выраженные электроноакцепторные свойства пиридинового цикла, по сравнению с частично гидрированным, вызывают повышение подвижности  $\alpha$ -протона пиррольного цикла и инициируют реакцию С-Михаэля с участием еще одной молекулы реагента.

На Схеме 8 приведен предполагаемый химизм образования диальдегидов индолизинов **6a,b** и пирролоизохинолинов **8a-c**. После первичной реакции *N*-Михаэля (A) с участием акролеина и замыкания цикла (B), происходит отрыв молекулы воды и ароматизация пятичленного фрагмента (C). Затем следует вторичная С-реакция Михаэля, вовлекающая в трансформацию 2-й моль реагента и приводящая к синтезу диальдегидов **6a,b** и **8a-c** (Схема 83).

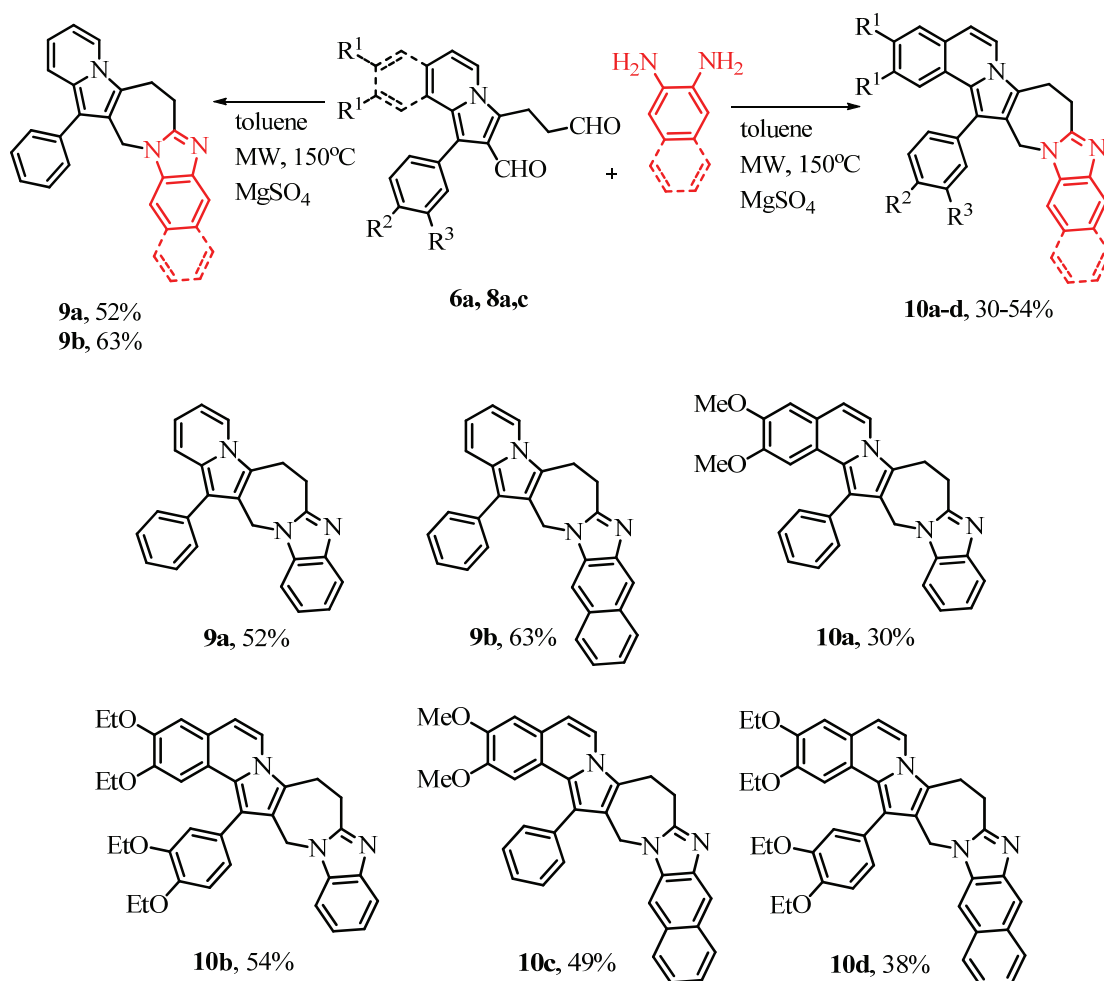
Схема 83



Установлено, что 2-ароилпиридины **1a,b** и 1-ароилизохинолины **4a-c** не реагируют с другими электронодефицитными альдегидами такими, как кротоновый и коричный альдегиды. В этом состоит существенное отличие в уровне реакционной способности 2-ароилпиридинов **1a,b**, 1-ароилизохинолинов **4a-c** по сравнению с 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинами [37]. Определенная пассивность соединений **1a,b** и **4a-c** в домино-реакциях с электронодефицитными альдегидами, очевидно, определяется более низкой нуклеофильностью атома азота пиридинового типа в имино-кетонном фрагменте.

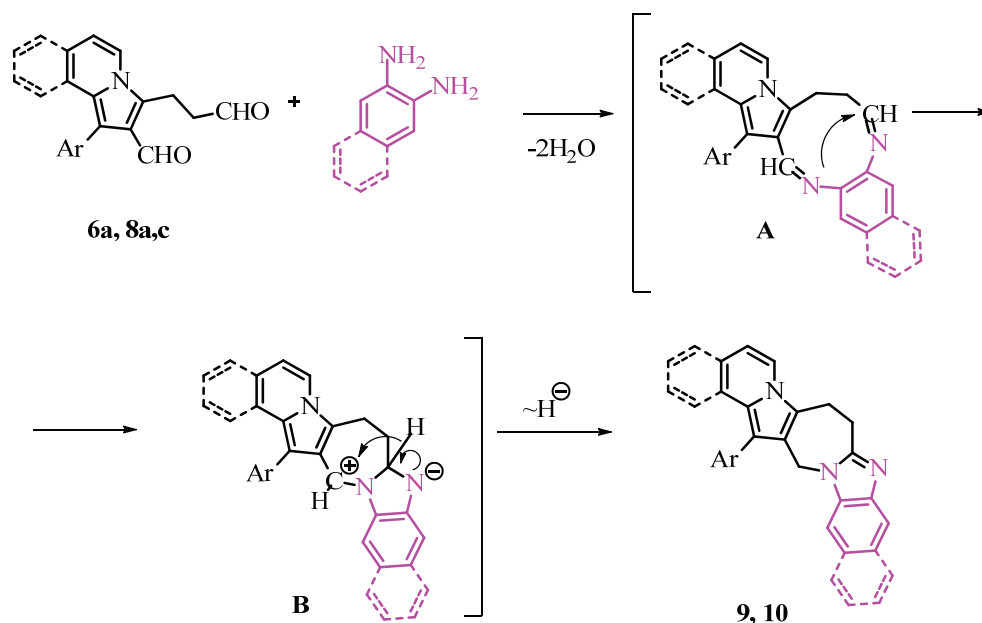
С целью расширения библиотеки новых производных на основе каркаса индолизина и пирроло[2,1-*a*]изохинолина были проведены реакции конденсации диальдегидов **6a** и **8a,c** с *орто*-фенилендиамином и 2,3-диаминонафталином в условиях микроволновой активации в присутствии обезвоженного сульфата магния. В процессе трансформаций происходит формирование системы имидазоазепина с образованием поликонденсированных индолизиноазепинобензимидазола **9a**, нафтоимидазоазепиноиндолизина **9b**, бензимидазоазепинопирролоизохинолинов **10a,b** и нафтоимидазоазепинопирролоизохинолинов **10c,d** с умеренными выходами (Схема 84).





Мы полагаем, что превращения диальдегидов **6a** и **8a,c** протекают через образование в качестве интермедиата диазаазепина **A**, который образуется в результате конденсации альдегидных и аминогрупп реагентов. Далее следует внутримолекулярная перегруппировка, приводящая к замыканию семичленного цикла и генерации имидазольного фрагмента (интермедиат **B**). Гидридный перенос в интермедиате **B** обеспечивает ароматизацию имидазольного цикла. Этот каскад трансформаций завершается синтезом конденсированных имидазоазепинов **9a,b** и **10a-d** (Схема 85).

Для  $^1\text{H}$  ЯМР спектров производных **9a,b** и **10a-d** характеристичным сигналом является наличие синглета интенсивностью два протона метиленовой группы бензильного типа при 5.19-5.63 м.д. для соединений **9a**, **9b**, **10a**, **10c**, **10d** и АВ-системы при 5.17 и 5.21 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 16.2 Гц для соединения **10b**. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР также присутствуют два триплетных сигнала при 3.22-3.31 и 3.67-3.73 м.д. этанового фрагмента азепинового кольца с константами 6.3 Гц для соединений **9a**, **10a** и **10c** или мультиплетов 3.23-3.73 и 4.00-4.31 для соединений **9b**, **10b** и **10d**, соответственно. Молярные пики соединений **9a,b** и **10 a-d** соответствуют брутто-формулам.



С целью корректного подтверждения строения для 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 effects spectroscopy/ Ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера); HMBC (Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy/ Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия). Анализ результатов представлен на Рисунке 20.

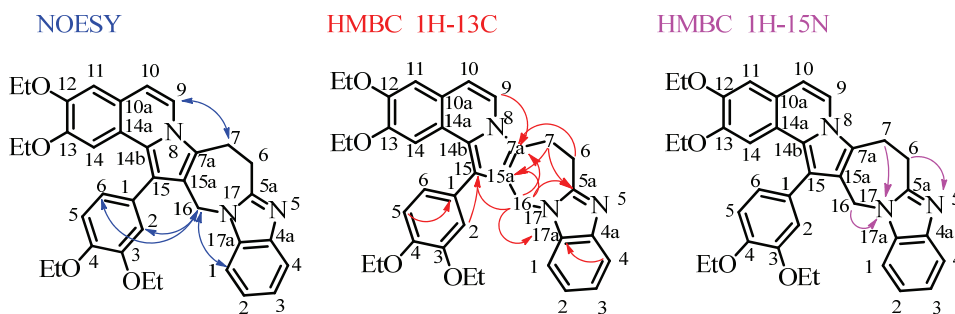


Рисунок 20 – Анализ результатов корреляционных спектров для соединения **10b**

Для синтеза индолизинов и пирролоизохинолинов, имеющих более плоский скелетон, чем у 5,6-дигидропирролоизохинолинов, была использована разработанная нами методика, основанная на домино-реакциях 2-ароилпиридинов **1a, b** и 1-ароилизохинолинов **4a-c** с участием терминальных и симметричных алкинов таких, как метилпропионат, ацетилацетилен, диметилацетилендикарбоксилат (АДКЭ) и диэтилацетилендикарбоксилат.

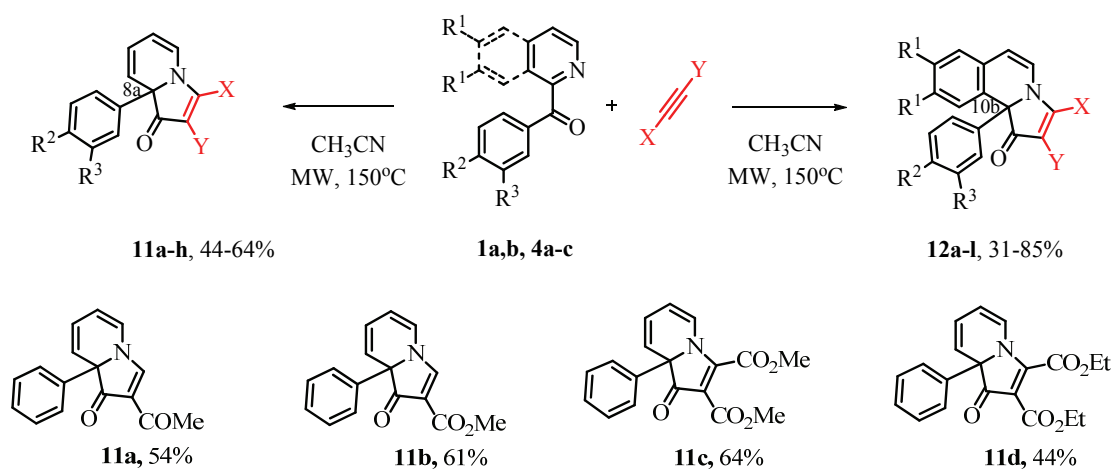
На примере превращений 1-ароилизохинолина **4c** были опробованы различные растворители. Трансформации были проведены в ацетонитриле, толуоле, эфире и ТГФ в условиях микроволновой активации при 150 °С, а также в спиртах. В Таблице 11 приведены

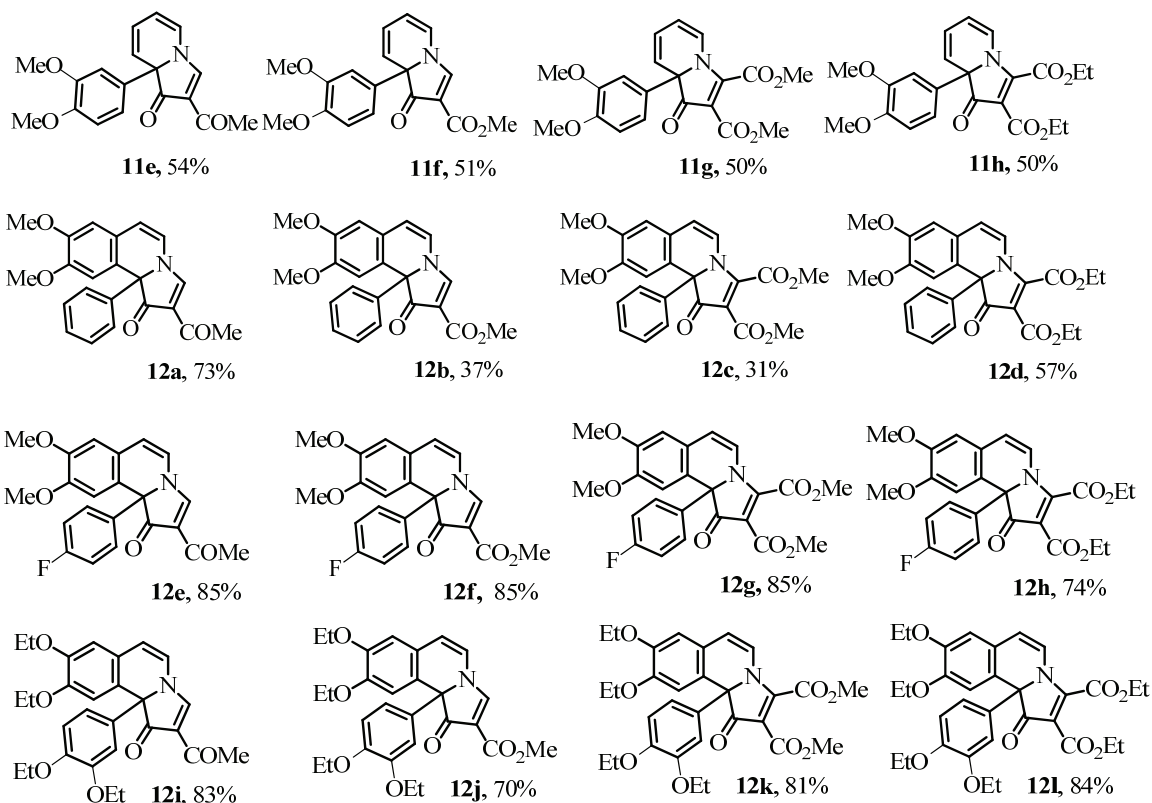
результаты оптимизации синтеза на примере реакций 1-ароилизохинолина **4c** с метилпропиолатом и АДКЭ. Установлено, что в спиртах образуются многокомпонентные смеси и, в отличие, от трехкомпонентных реакций 3,4-дигидропроизводных [114], выделить ожидаемые пирролоизохинолины не удастся. Максимальные выходы продуктов реакции – пирролоизохинолинов **12j** и **12k** были получены в ацетонитриле в условиях микроволновой активации при 150 °С (Схема 86). Превращения 2-ароилпиридинов **1a,b** и 1-ароилизохинолинов **4a-c**, проведенные в этих условиях, привели к синтезу индолизинов **11a-h** и пирролоизохинолинов **12a-l**, имеющие узловой атом С и являющиеся результатом скелетной перегруппировки с переносом арильной группы в положение 8a (10b). Реакции 3,4-дигидропроизводных пирролоизохинолинов **3** протекают аналогично с участием симметричных алкинов (АДКЭ и диэтилацетилендикарбоксилат) [112].

Таблица 11 – Оптимизация условий реакций 1-ароилизохинолина **4c** с алкинами

Алкин	Условия	Продукт	Выход
$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{Et}_2\text{O}$ , кипячение	<b>12j</b>	–
	$\text{MeOH}$ , кипячение		–
	$\text{EtOH}$ , кипячение		–
$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{CH}_3\text{CN}$ , MW 150 °С	<b>12k</b>	70%
	ТГФ, MW 150 °С		44%
	Toluene, MW 200 °С		37%
	$\text{CH}_3\text{CN}$ , MW 150 °С		81%

Схема 86

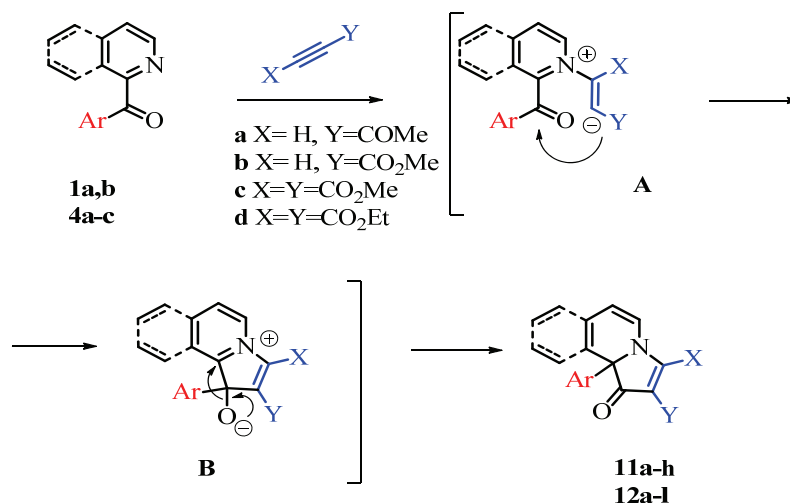




Индолизины **11a-h** и пирроло[2,1-*a*]изохинолины **12a-l** выделены в виде густых масел желтого или оранжевого цвета. В масс-спектрах содержатся молекулярные пики, соответствующие брутто-формулам соединений **11a-h** и **12a-l**. Полосы валентных колебаний высокой интенсивности при  $1642\text{--}1698\text{ см}^{-1}$ , имеющиеся в ИК спектрах, отвечают валентным колебаниям карбонильных групп. Для спектров  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **11a-h** и **12a-l** характерно наличие синглетных сигналов протонов ацетильных и метокси-групп в интервале 2.35-4.08 и 3.98-4.08 и соответствующий набор сигналов, отвечающих наличию этокси-групп при 1.28-1.44 м.д. соответственно. Для спектров  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединений **11a**, **11e**, **12a**, **12e** характерно наличие двух сигналов карбонильных групп в области 192.8-193.3 и 194.6-195.8 м.д., а для соединений **11b-d**, **11f-h**, **12b-12d**, **12f-12h** – сигнала в области 192.4-194.6 м.д.

Мы полагаем, что превращения 2-ароиблиридинов **1a,b** и 1-ароилизохинолинов **4a-c** идут через образование цвиттер-иона **A** в результате присоединения по Михаэлю атома азота имино-группы к алкинам. Далее следует замыкание пятичленного цикла и стабилизация интермедиата **B** за счет миграции арильного заместителя (Схема 87), что приводит к синтезу индолизинов **11a-h** и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **12a-l**.

Для полученных соединений был проведен первичный биоскрининг на наличие цитотоксической активности. Испытания были осуществлены в рамках сотрудничества с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФВ РАН)». Мы выражаем благодарность за проведенные исследования кандидату биологических наук Аникиной Л.В.



Первичная оценка цитотоксической активности соединений **5**, **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **8a**, **8b**, **8c**, **9a**, **9b**, **10b**, **10d**, **11a**, **11b**, **11c**, **11g**, **12c**, **12g**, **12i**, **12k**, **12l** была реализована на культурах клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома) и HeLa (аденокарцинома шейки матки). Результаты испытаний приведены ниже (Таблица 12).

Таблица 12 – Цитотоксичность соединений **5**, **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **8a**, **8b**, **8c**, **9a**, **9b**, **10b**, **10d**, **11a**, **11b**, **11c**, **11g**, **12c**, **12g**, **12i**, **12k**, **12l**, определенная в МТТ-тесте

№	IC <sub>50</sub> (мкМ)			
	A549	HCT116	HeLa	RD
<b>5</b>	>100	14,87±1,20	18,10±0,17	40,69±0,66
<b>6a</b>	72,86±5,00	44,07±6,08	20,94±1,06	11,27±0,64
<b>6b</b>	>100	87,23±3,12	>100	>100
<b>7b</b>	>100	>100	>100	>100
<b>7c</b>	>100	>100	>100	>100
<b>8a</b>	62,74±2,78	37,31±3,63	21,60±0,80	18,54±0,63
<b>8b</b>	>100	97,20±4,18	77,63±10,06	73,81±7,01
<b>8c</b>	9,46±0,13	5,92±0,08	10,05±0,16	5,26±0,05
<b>9a</b>	>100	80,48±3,04	54,95±2,08	71,90±6,06
<b>9b</b>	>100	75,11±5,72	36,52±3,74	33,14±2,68
<b>10b</b>	>100	84,91±3,15	62,73±3,69	72,62±4,62
<b>10d</b>	>100	>100	>100	>100
<b>11a</b>	>100	>100	>100	>100
<b>11b</b>	>100	>100	>100	>100
<b>11c</b>	>100	>100	>100	>100
<b>12c</b>	>100	>100	>100	>100
<b>12g</b>	>100	>100	>100	>100
<b>12i</b>	>100	>100	>100	>100
<b>12k</b>	>100	>100	>100	>100
<b>12l</b>	>100	>100	>100	>100
<i>Камптотецин</i>	24,30±2,87	6,20±0,25	6,10±0,02	10,25±0,69
<i>Даунорубицин</i>	0,33±0,01	0,12±0,00	0,38±0,01	0,63±0,03
<i>Доксорубицин</i>	0,38±0,02	0,14±0,01	0,89±0,01	0,29±0,02

Согласно полученным данным, цитотоксичность в отношении опухолевых линий клеток проявили индолизины с одной и двумя альдегидными группами (соединения **5** и **6a,b** соответственно) и пирроло[2,1-*a*]изохинолины с двумя альдегидными группами (**8a,c**) (Рисунок 21). Наиболее активен в отношении всех четырех использованных опухолевых линий клеток пирроло[2,1-*a*]изохинолин **8c**, чей цитотоксический эффект сравним с эффектом известного ингибитора топоизомеразы I *камптотецина*. Группы индолизинов **11** пирролоизохинолинов **12** не являются цитотоксичными по отношению к изученным линиям раковых клеток.

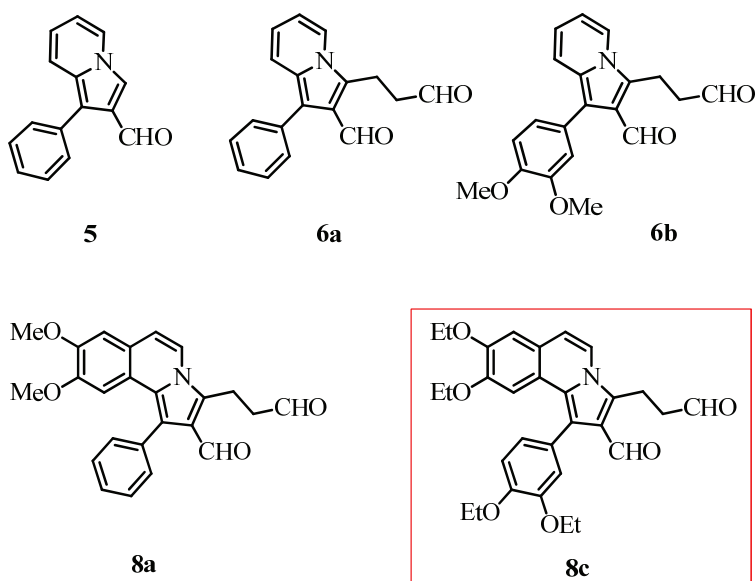


Рисунок 21 – Структура соединений **5**, **6a**, **6b**, **8a**, **8c**, проявивших высокую активность в отношении четырех опухолевых линий клеток

Для понимания вероятного механизма действия наиболее перспективных соединений был выполнен *докинг* с помощью программы EpiK 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. Очевидно, что ключевые для проявления цитотоксичности альдегидные группы образуют водородные связи с остатками Lys436 и Asn352 фермента, в свою очередь этокси-группы изохинолинового кольца и этокси-группы арильного фрагмента дополнительно фиксируют соединение за счет водородных связей с остатками Arg364 и Lys425 топоизомеразы I, соответственно. Кроме того, пирролоизохинолин **8c** образует слоистую структуру с молекулой ДНК, стабилизированную гидрофобными взаимодействиями за счет плоского ароматического скелета пирролоизохинолина (Рисунок 22).

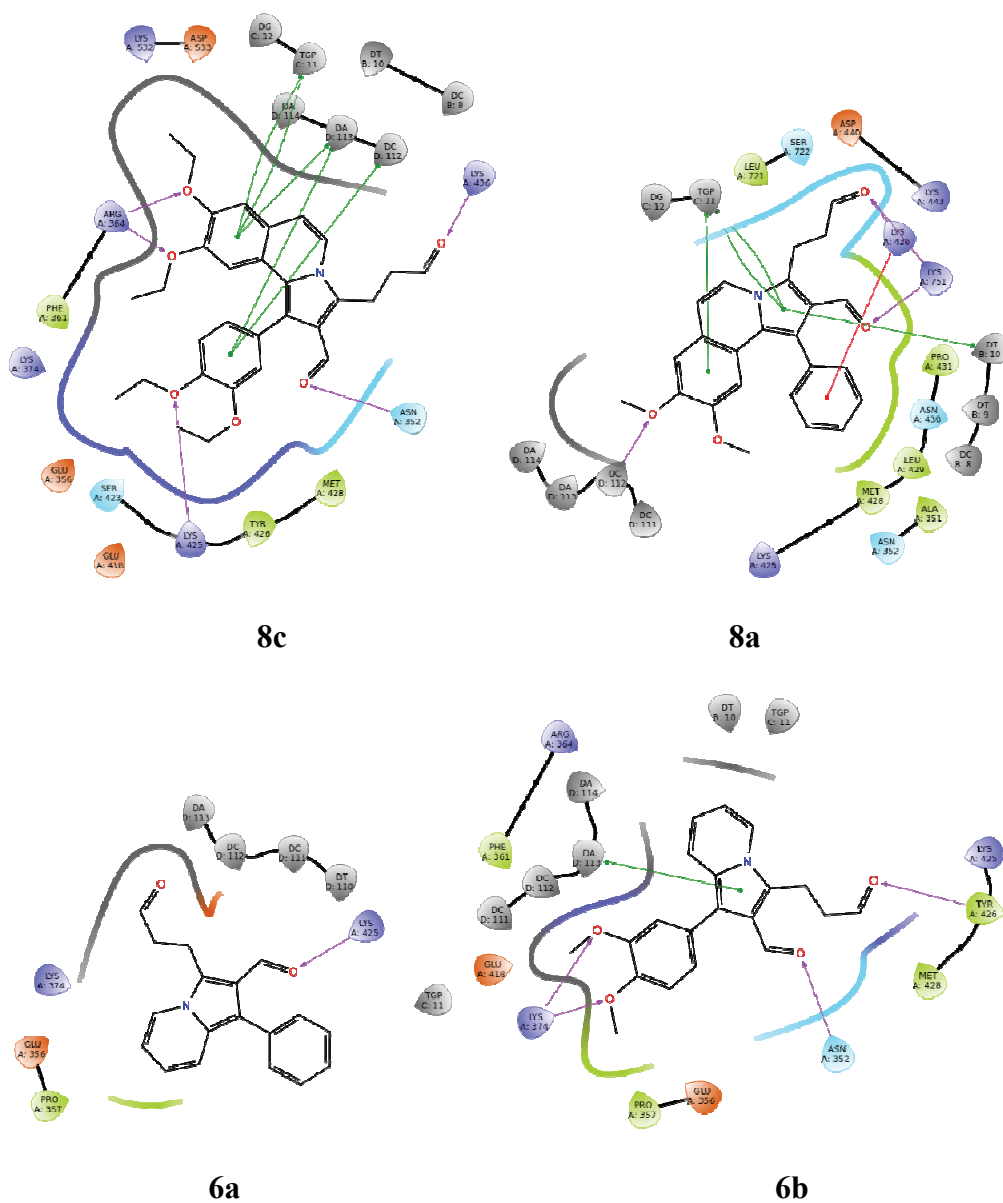


Рисунок 22 – Результаты докинга для соединений **6a,b** и **8a,c**

Соединения **6a**, **6b** и **8a** имеют, согласно проведенному докингу, меньше сайтов для связывания с комплексом ДНК-топоизомеразы I. Для соединения **8a** характерны водородные связи между альдегидными группами и остатками Lys436 и Lys751 фермента и гидрофобные взаимодействия между скелетом пирролоизохинолина и ДНК. Соединения **6a** и **6b** из-за меньшего размера не вступают в гидрофобные взаимодействия с ДНК, кроме того, конфигурация молекул этих соединений не позволяет образовать такое количество водородных связей, как в случае с более крупными молекулами пирролоизохинолинов **8a** и **8c**.

При исследовании взаимосвязей структура-активность в рамках изученных групп соединений можно прийти к заключению, что для проявления цитотоксичности в ряду полученных индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов ключевое значение имеет наличие и количество альдегидных групп и в меньшей степени наличие плоского скелетона.

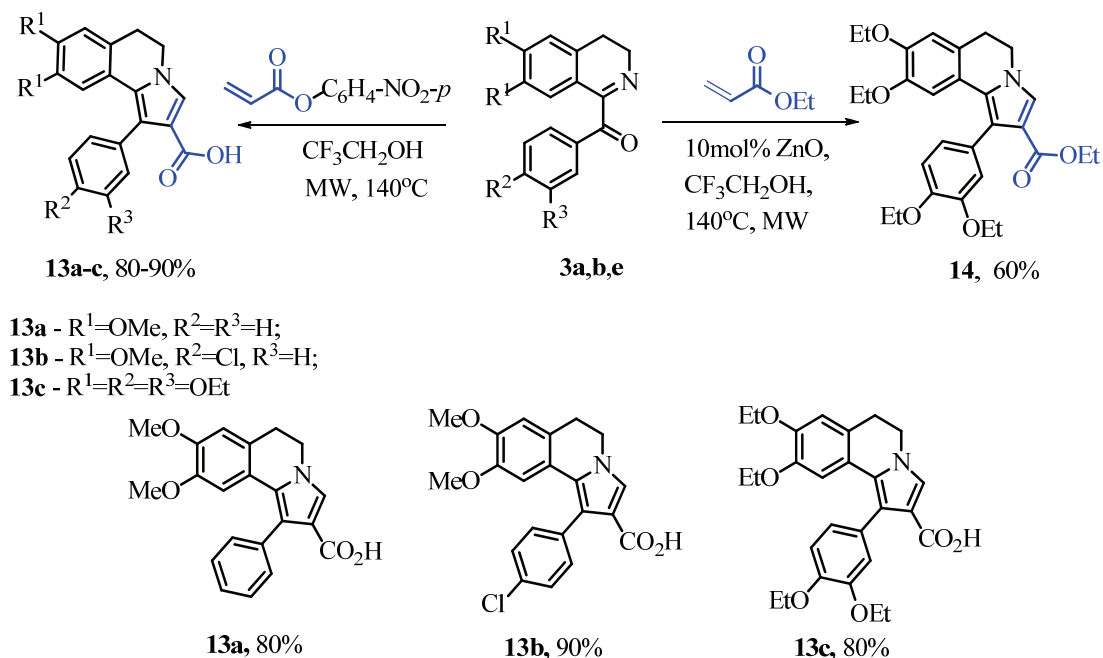
### 2.3 Синтез биологически активных производных

#### 1-арил-3,4-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-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с электронодефицитными алкенами. Модификация 2-формилпроизводных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов позволила получить азометины, в том числе основания Шиффа, амины и амиды. Синтез перечисленных производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов был осуществлен в рамках сотрудничества с группой профессора Косимо Альтомаре из университета г. Бари (Италия) с целью дальнейшего изучения биологической активности.

Показано, что 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновые кислоты и их сложные эфиры образуются при взаимодействии 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **3a,b,e** с участием сложных эфиров акриловой кислоты в различных условиях. Так, для синтеза 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновых кислот **13a-c** оптимальным является использование *n*-нитрофенилакрилата в качестве реагента, реакция протекает в трифторэтаноле при 140 °С в условиях микроволновой активации. Гидролиз сложноэфирной группы происходит за счет воды, выделяющейся в процессе реакции. Карбоновые кислоты **13a-c** образуются с высокими выходами 80-90% (Схема 88).

Схема 88



Установлено, что превращение *дротаверальдина* **3e** с менее активным этилакрилатом возможно в трифторэтаноле при 140 °С в условиях микроволновой активации только при добавлении 10% мол. ZnO. При отсутствии оксида цинка протекание реакции не

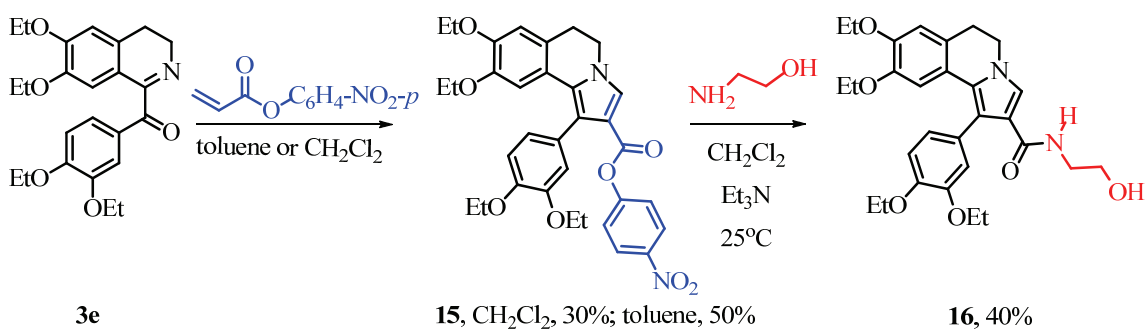


наблюдается. Этиловый эфир 2-пирролоизохинолинкарбоновой кислоты **14** образуется с выходом 60% (Схема 88).

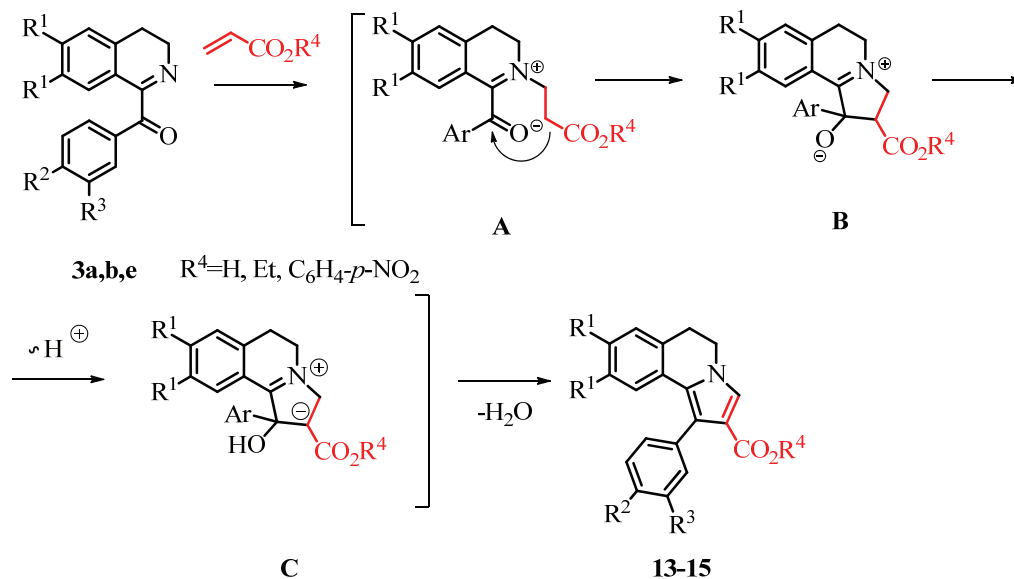
Структура 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновых кислот **13а-с** и этилового эфира **14** подтверждена необходимыми спектральными данными. Молекулярные пики, имеющиеся в масс-спектре, соответствуют брутто-формулам. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **13а-с**, **14** присутствуют синглетные сигналы протонов 3-Н при 7.41-7.44 м.д. Для спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **14** характерно также наличие квартетного и триплетного сигналов, принадлежащих этильной группе сложноэфирного фрагмента при 4.05 и 1.15 м.д. с КССВ 6.1 Гц. ИК спектры соединений **13а-с** имеют полосы валентных колебаний карбоксильной группы при 1707-1724  $\text{cm}^{-1}$ . В ИК спектрах пирролоизохинолина **14** содержится полоса валентных колебаний карбонильной группы сложноэфирного фрагмента при 1662  $\text{cm}^{-1}$ .

Для того, чтобы сохранить в реакциях с *n*-нитрофенилакрилатом хорошую уходящую группу с целью дальнейших ее трансформаций, был проведен поиск условий проведения превращений. Замена трифторэтанола на дихлорметан, а затем на абс. толуол и проведение реакции *дротаверальдина* **3е** с *n*-нитрофенилакрилатом при комнатной температуре и без микроволновой активации позволяет выделить 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин **15** кристаллизацией. Соединение **15** легко может быть модифицировано в амид **16** при взаимодействии с 2-аминоэтанолом в присутствии триэтиламина (Схема 89).

Схема 89

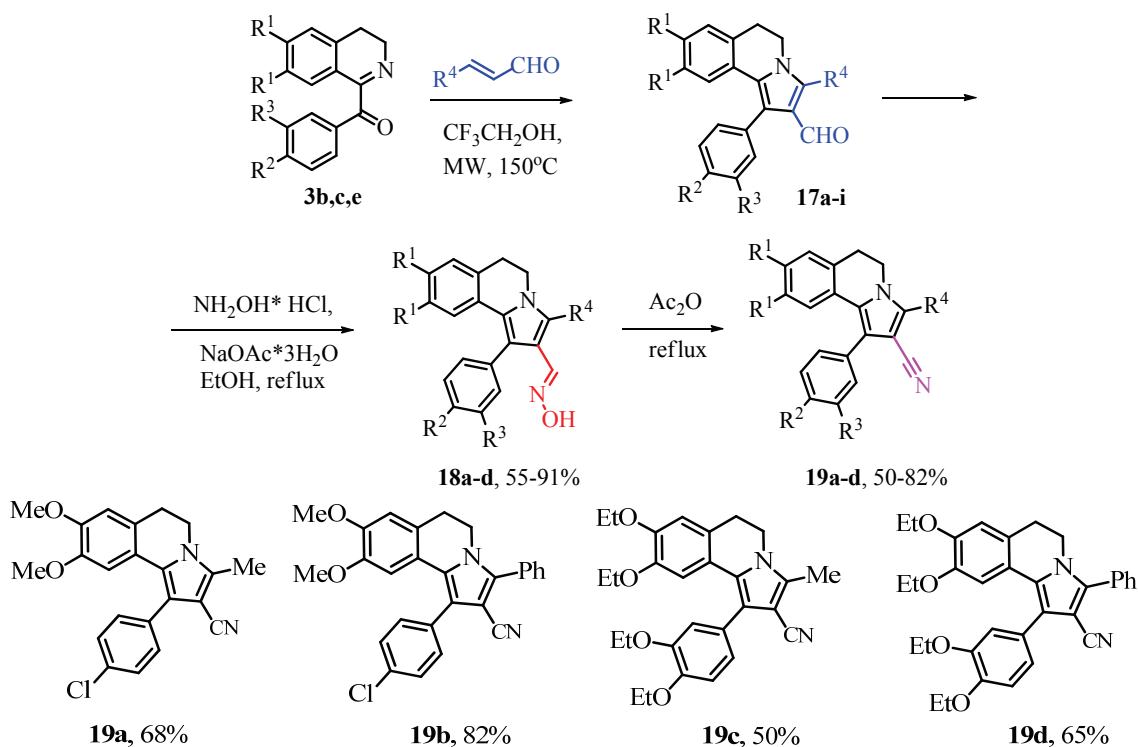


Химизм превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **3а,б,е** в карбоновые кислоты и сложные эфиры ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина **13а-с**, **14**, **15** представляет собой домино-реакцию, включающую в себя генерацию цвиттер-иона **A**, образующегося в результате реакции Михаэлевского присоединения с участием атома азота имино-кетонного фрагмента и электронодефицитных алкенов, замыкание пятичленного цикла (интермедиат **B**) и, далее, образование пирролоизохинолинов **13а-с**, **14**, **15** через илид **C** (Схема 90). Элиминирование *n*-нитрофенола при образовании карбоновых кислот **13а-с**, скорее всего, происходит на заключительной стадии.



Строение 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **15**, **16** однозначно подтверждено с помощью комплекса спектральных данных. Молекулярные пики, имеющиеся в масс-спектрах, соответствует брутто-формулам. Для ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **15**, **16** характерно наличие синглетных сигналов протонов 3-Н при 7.55 и 7.38 м.д. соответственно. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **15** имеется также дублетный (КССВ 9,1 Гц) и мультиплетный сигналы протонов *m*-нитрофенильного фрагмента при 7.22 и 6.92 – 6.94 м.д. соответственно. ИК спектр соединения **15** имеют полосу валентных колебаний карбонильной группы при 1680  $\text{cm}^{-1}$ , а также-соответствующий набор полос валентных колебаний нитро-группы при 1630 и 1280  $\text{cm}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  пирролоизохинолина **16** отсутствуют дублетные сигналы протонов *m*-нитрофенильного фрагмента, новый набор сигналов принадлежит протонам этанового фрагмента 2-оксиэтильной группы в виде одного квартета при 3.54 м.д. интенсивностью 4Н. В ИК спектре соединения **16** присутствует полоса валентных колебаний карбонильной группы при 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

Ранее было установлено, что требуемые для биологического скрининга нитрилы 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновых кислот **19a-d** не удастся получить в результате домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием кротоно- и циннамоилнитрилов [112], поэтому их синтез осуществляли из 2-формилпирролоизохинолинов **17a-i** (Схема 91). Альдегиды **17a-i** были получены из 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **3b,c,e** с участием акролеина, кротонового и коричного альдегидов по описанной методике [37]. Далее альдегиды **17a,g,f,i** были превращены в соответствующие оксимы **18a-d** с помощью гидрохлорида гидроксилamina в присутствии ацетата натрия. Дегидратацию оксимов **18a-d** проводили при кипячении в уксусном ангидриде (Схема 91). Нитрилы пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновых кислот **19a-d** были получены с хорошими выходами.

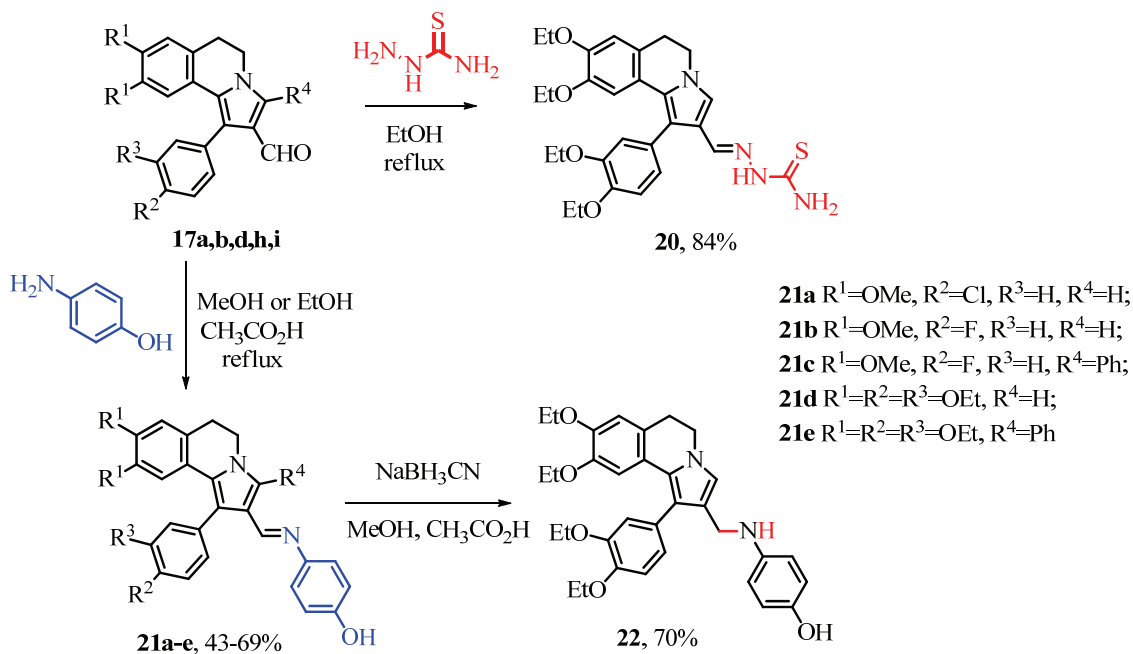


Структура соединений **18a-d** и **19a-d** подтверждена на основании ряда спектральных данных. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  оксимов **18a-d** содержатся синглетные сигналы протонов азометинового фрагмента в области 7.83-7.98 м.д., напротив, для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  нитрилов **19a-d** характерно отсутствие указанных сигналов. В ИК спектрах пирролоизохинолинов **19a-d** наблюдаются сигналы валентных колебаний нитрильной группы при 2206-2215  $\text{cm}^{-1}$ . В масс-спектрах оксимов и нитрилов **18a-d** и **19a-d** содержатся пики молекулярных ионов, которые соответствуют их брутто-формулам.

На данный момент карбоновые кислоты **13a-c** и нитрилы 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновых кислот **19a-d**, а также этиловый эфир **14** и амид **16** переданы группе профессора Косимо Альтомаре для проведения биоскрининга. Проблемы, связанные с пандемией, не позволили расширить список сложных эфиров и амидов, а также осуществить своевременное проведение тестирования на биологическую активность производных кислот ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина.

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 **17a,b,d,h,i** с участием тиомочевины (1 пример) и *n*-аминофенола получены тиосемикарбазон **20** и основания Шиффа **21a-e**. Реакции с *n*-аминофенолом проводились в метаноле или этаноле в присутствии ледяной уксусной кислоты (Схема 92).



Для эффективного синтеза оснований Шиффа **21a-e** был проведен подбор условий на основе превращений пирролоизохинолина-2-карбальдегида **3e** в качестве исходного пирролоизохинолина. Реакцию проводили в метаноле, этаноле и *n*-бутаноле, а также в абсолютном этаноле в присутствии прокаленного сульфата магния. Как и следовало ожидать, лучшие выходы **21d** были получены в абсолютном этаноле и метаноле в присутствии уксусной кислоты, причем при проведении реакции в метаноле продукт реакции **21d** выпадает в осадок, что позволяет избежать перекристаллизации.

Для сравнения биологической активности азометинов **21a-e** и продуктов их восстановления из соединения **21d** был получен соответствующий аминифенол **22** (Схема 92) восстановлением с помощью цианборгидрида в метаноле, выход соединения **22** составил 70%.

Для подтверждения структуры оснований Шиффа **20** и **21a-e** были получены необходимые спектральные данные. По данным хроматомасс-спектрометрии молекулярные пики соответствуют брутто-формулам. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H содержат синглетные сигналы, соответствующие протонам имино-группы в области 8.00-8.11 м.д. и протонам гидроксильной группы в области 9.15-9.28 м.д., а также набор сигналов от введенного ароматического фрагмента.

Для выяснения особенностей биологической активности 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **20**, **21a-e**, **22** был проведен биоскрининг этих соединений в университете Альдо Моро (Италия) (Рисунок 23).

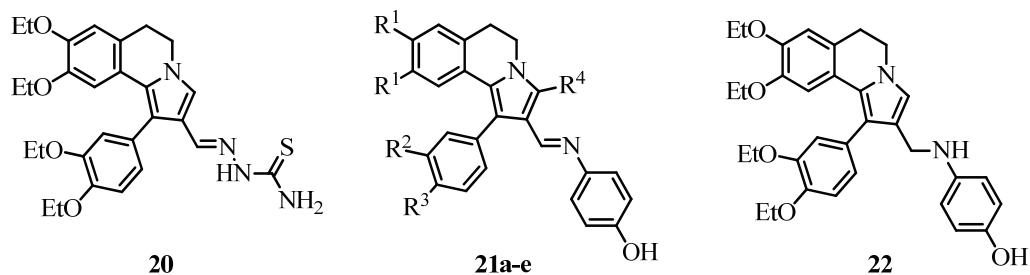


Рисунок 23 – Соединения, участвовавшие в биоскрининге

Мы выражаем благодарность за проведенные исследования группе профессора Альтомаре К.Д. В результате экспериментов было обнаружено, что пирролоизохинолины **20**, **21a-e**, **22** способны ингибировать действие эффлюксных насосов, снижая мультилекарственную резистентность злокачественных клеток (Таблица 13).

Таблица 13 – Концентрация полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ) производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **17i**, **17b**, **20**, **21a**, **21b**, **21c**, **21d**, **21e**, **22** в отношении P-гликопротеина (Pgp) и белка с множественной лекарственной резистентностью 1 (MRP1)

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	$IC_{50} \pm CO$ (мкМ) <sup>[a]</sup>	
					P-gp	MRP1
<b>17i</b>	OEt	OEt	OEt	Ph	$0.24 \pm 0.05$	>100
<b>17b</b>	OMe	F	H	H	$10.7 \pm 1.0$	$4.24 \pm 0.7$
<b>20</b>	OEt	OEt	OEt	H	$0.24 \pm 0.03$	> 100
<b>21a</b>	OMe	Cl	H	H	29% <sup>[b]</sup>	ND
<b>21b</b>	OMe	F	H	H	$10.2 \pm 1.1$	$9.93 \pm 1.2$
<b>21c</b>	OMe	F	H	Ph	$1.01 \pm 0.2$	$2.23 \pm 0.4$
<b>21d</b>	OEt	OEt	OEt	H	$11.2 \pm 1.3$	$51.4 \pm 4.3$
<b>21e</b>	OEt	OEt	OEt	Ph	$1.91 \pm 0.7$	$6.68 \pm 1.0$
<b>22</b>	OEt	OEt	OEt	H	$0.71 \pm 0.09$	$7.37 \pm 0.8$
MC18 <sup>[c]</sup>					$1.20 \pm 0.30$	
VRP <sup>[d]</sup>						$4.53 \pm 0.5$

[a] Значения  $IC_{50}$  представляют собой среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения в серии трех независимых экспериментов; ND = не определено;

[b] Средний % ингибирования при концентрации 50 мкМ (максимальная испытанная концентрация; предел растворимости);

[c] MC18-6,7-диметокси-2-(3-(5-метокси-3,4-дигидронафтален-1(2H)-илиден)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, Pgp-селективный положительный контроль;

[d] VRP-Верапамил, MRP1-селективный положительный контроль.

По данным Таблицы 13 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-а]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-а]изохинолинов проведен синтез оснований Шиффа **23a-f** на основе *n*-анизидина и азометинов **24a-c** с участием N,N-диметилпропиламина из соответствующих 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбальдегидов **17a,b,d,g-i**. В реакциях были опробованы различные растворители-метанол, этанол, бензол, толуол, ацетонитрил. Максимальные выходы в реакциях *n*-анизидином и N,N-диметилпропиламином были получены при кипячении в толуоле и ацетонитриле соответственно. Выход оснований Шиффа **23a-f** составил 65-84%, для азометинов **24a-c**-89-97%. Для увеличения растворимости в водных средах соединение **24c** впоследствии было превращено в гидрохлорид **24'** с помощью концентрированной соляной кислоты в дихлорметане (Схема 93, Таблица 14).

Схема 93

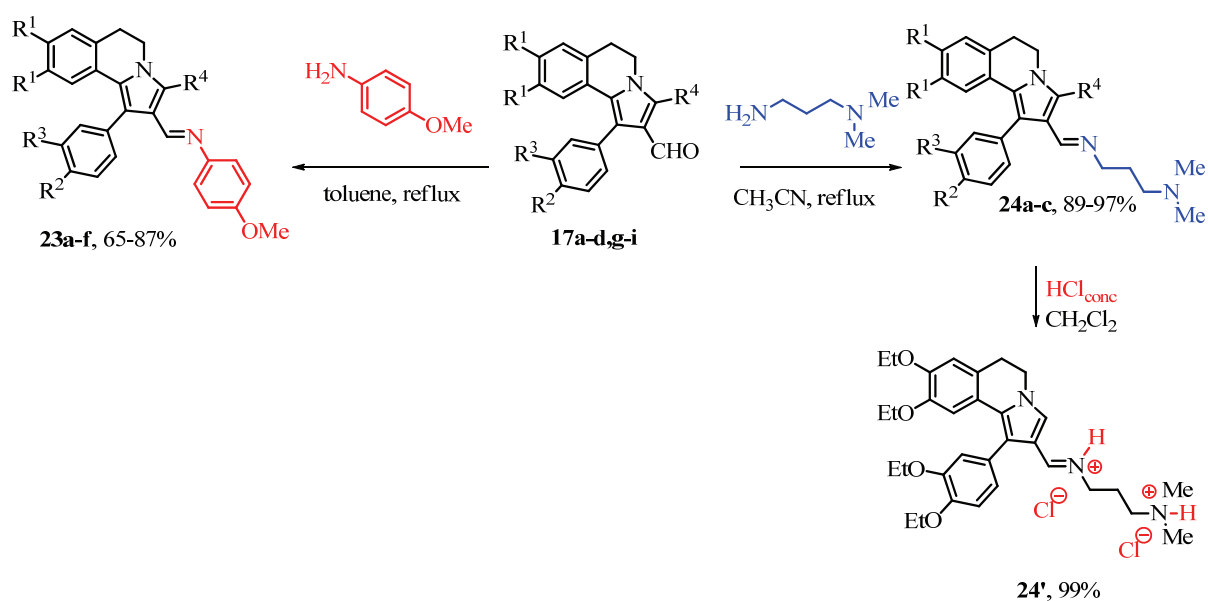


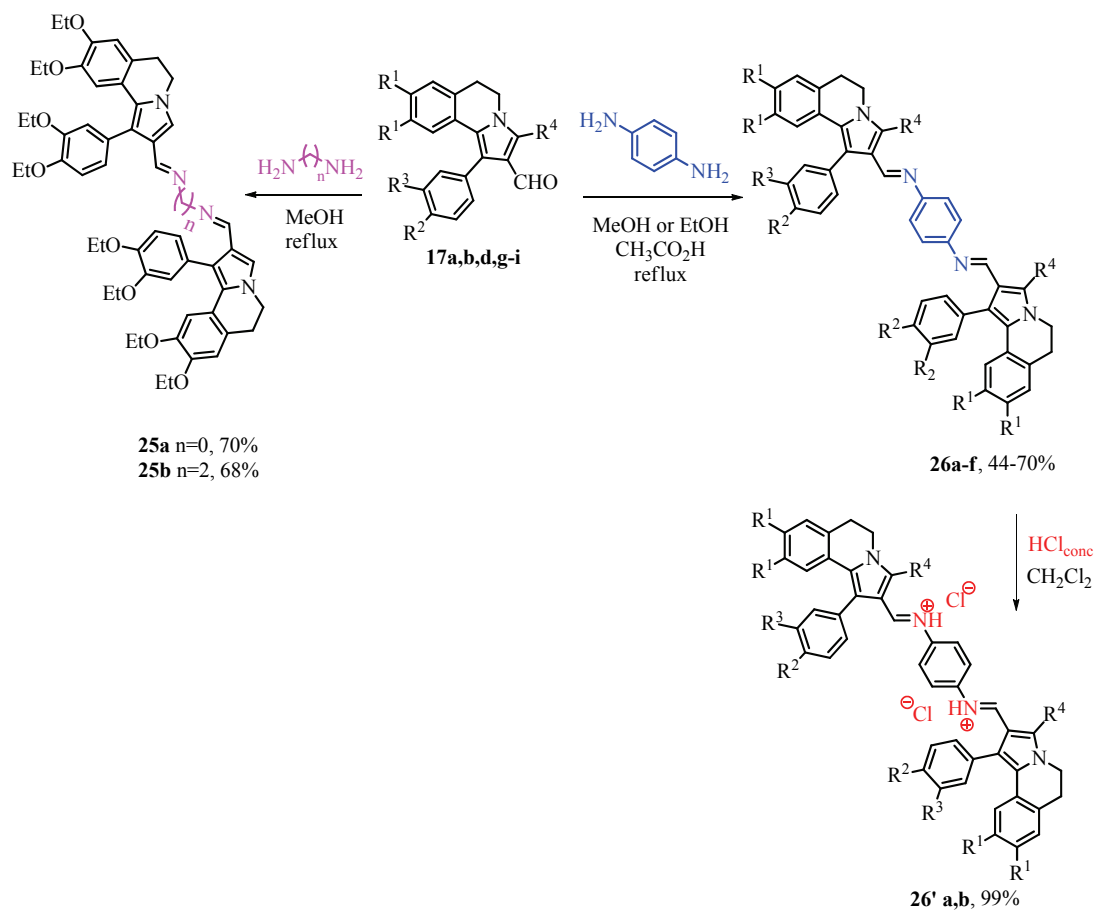
Таблица 14 – Выход соединений **23a-f**, **24a-c**, **24'**

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
<b>23a</b>	OMe	Cl	H	H	82
<b>23b</b>	OMe	Cl	H	Ph	76
<b>23c</b>	OMe	F	H	H	84
<b>23d</b>	OMe	F	H	Ph	75
<b>23e</b>	OEt	OEt	OEt	H	87
<b>23f</b>	OEt	OEt	OEt	Ph	85
<b>24a</b>	OMe	Cl	H	H	90
<b>24b</b>	OMe	OMe	H	H	89
<b>24c</b>	OEt	OEt	OEt	H	97
<b>24'</b>	OEt	OEt	OEt	H	99

Строение оснований Шиффа **23a-f** и азометинов **24a-c** подтверждено на основании комплекса спектральных данных. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **23a-f** и **24a-c** содержатся синглетные сигналы, соответствующие протонам азометинового фрагмента при 7.94-8.22 м.д., а также синглетные сигналы метокси-групп в области 3.39-3.78 м.д. для оснований Шиффа **23a-f**. Для спектров ЯМР <sup>1</sup>H азометинов **24a-c** характерно наличие набора сигналов диметиламинопропильной группы: синглетные сигналы метильных групп на шесть протонов в областях 2.18-2.20 м.д. и триплеты в областях 1.77-1.78, 2.27-2.29, 3.42-3.43 м.д. с КССВ 7.3 Гц для соединений **24a,b** и мультиплеты в области 1.75-1.78 и 4.00-4.06 м.д. и триплет 2.26 м.д. с КССВ 7.6 Гц для соединения **24c**.

В ИК спектрах всех азометинов присутствуют полосы валентных колебаний группы C=N при 1602-1620 см<sup>-1</sup>. Образование гидрохлорида подтверждено данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и хроматомасс-спектрометрии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синглетный сигнал, соответствующий протонам азометинового фрагмента, для четвертичной соли **24'** по сравнению с исходным соединением **24c**, смещается из области 7.95 м.д. в область 9.50 м.д. Молекулярные пики оснований Шиффа **23a-f** и азометинов **24a-c** соответствуют брутто-формулам по результатам масс-спектрометрии.

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**. Реакции проводились в метаноле и этаноле при кипячении, основания Шиффа **26a-f** самопроизвольно кристаллизуются в процессе проведения реакции (Схема 94, Таблица 15).

Таблица 15 – Выход соединений **23a-f**, **24a-c**, **24'**

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
<b>25a</b>	OEt	OEt	OEt	H	70
<b>25b</b>	OEt	OEt	OEt	H	68
<b>26a</b>	OMe	Cl	H	H	65
<b>26b</b>	OMe	Cl	H	Ph	61
<b>26c</b>	OMe	F	H	H	50
<b>26d</b>	OMe	F	H	Ph	44
<b>26e</b>	OEt	OEt	OEt	H	70
<b>26f</b>	OEt	OEt	OEt	Ph	69
<b>26'a</b>	OMe	Cl	H	Ph	99
<b>26'b</b>	OEt	OEt	OEt	H	99

Первоначально планировалось в реакции с *n*-фенилендиамином получить азометин мономерного типа, так как предполагалась дальнейшая модификация амино-группы. Мы предприняли попытку выделить продукт реакции с 1 молем 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов-2-карбальдегида **17d**, изменив условия синтеза. Разбавленный раствор пирролоизохинолина **17d** был медленно прибавлен к избытку *n*-фенилендиамина в растворе



значительного количества этанола при слабом нагревании. Несмотря на изменение порядка прибавления и использование избытка реагента, примерно, через час мы наблюдали кристаллизацию соответствующего димера **26e**.

Соединения **26b,e** были превращены в гидрохлориды **26'a,b** в описанных выше условиях (Схема 94) с целью увеличения растворимости в воде.

Строение димеров **25a,b**, **26a-f**, **26'a,b** подтверждено с помощью комплекса спектральных данных. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **25a,b** и **26a-f** присутствуют синглетные сигналы азометинового протона в области 7.97 – 8.32 м.д. Наличие мультиплетного сигнала на четыре протона этанового фрагмента при 3.61 – 3.64 м.д. характерно для спектра соединения **25b**. В спектрах соединений **26a-f**-продуктов реакции с *n*-фенилендиамином, содержится характеристичный мультиплет на 4 протона, соответствующий протонам бензольного ядра. В ИК спектрах соединений **25a,b** и **26a-f** присутствуют полосы валентных колебаний группы C=N при 1612-1635  $\text{cm}^{-1}$ . Молекулярные пики соответствуют молярным массам димеров **25a,b** и **26a-f**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей **26'a,b** синглетные сигналы протонов азометинового фрагмента претерпевают смещение, по сравнению с исходным димером, из области 8.0.6 – 8.19 м.д. в область 9.60 – 9.62 м.д.

С целью дальнейшего расширения библиотеки биологически активных производных ряда пирроло[2,1-*a*]изохинолинов на основе альдегидов **17a,c,d** были 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. Синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих морфолиновый фрагмент, а также диаминоэтановую и диаминопропановую группы, был обусловлен наличием запроса на синтез аминов ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина со стороны биохимиков Университета г. Бари.

Первую стадию превращения в соответствующие азометины 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбальдегидов **17a,c,d** с участием бензиламина, морфолина, *N,N*-диметилпропандиамина и *N,N'*-диметилэтилендиамин проводили при кипячении в ацетонитриле, далее после замены растворителя на метанол добавляли боргидрид натрия. В результате были получены амины **27a-c**, **28a-c** и диамины **29a-c** и **30** с умеренными выходами после двух стадий. Дополнительно из соединений **28c** и **30** был проведен синтез гидрохлорида **28'** и fumarата **30'** (Схемы 95, 96).

Полученные спектральные данные для аминов **27a-c**, **28a-c** и диаминов **29a-c** и **30** соответствуют структурным формулам, приведенным на Схемат 20, 21. Молекулярные пики соединений **27a-c**, **28a-c**, **29a-c** и **30** соответствуют их брутто-формулам. Для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **27a-c**, **28a-c** характерно присутствие синглетного сигнала группы  $\text{CH}_2\text{-N}$  в

интервале 3.26 – 3.62 м.д. Для спектров  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **28a,c** характерно также наличие сигналов протонов этановых фрагментов морфолинового заместителя в виде мультиплетов при 2.35-2.45 и 3.64-3.67 м.д. или мультиплета при 2.36-2.45 м.д. и триплета при 3.67 м.д. с КССВ 4.5 Гц для соединения **28b**.

Схема 95

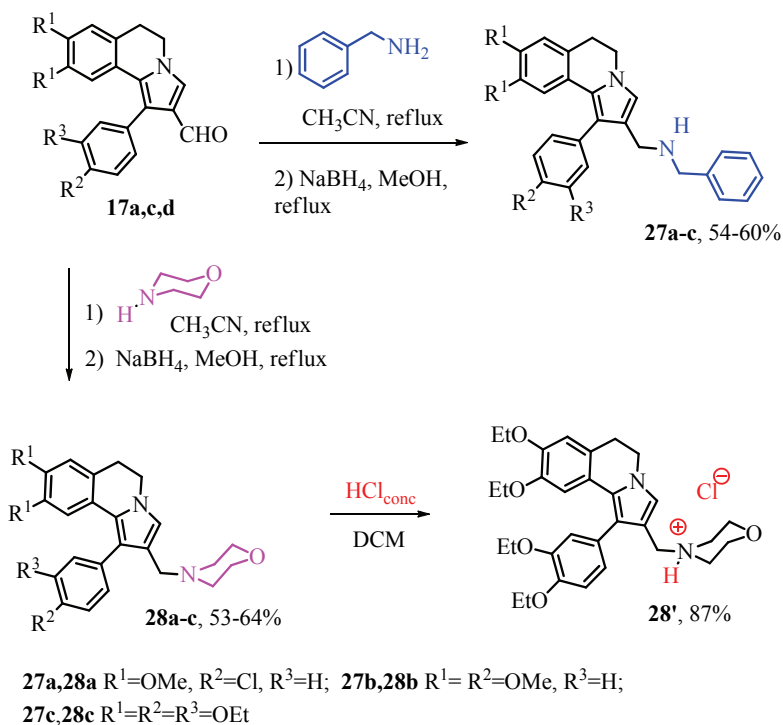
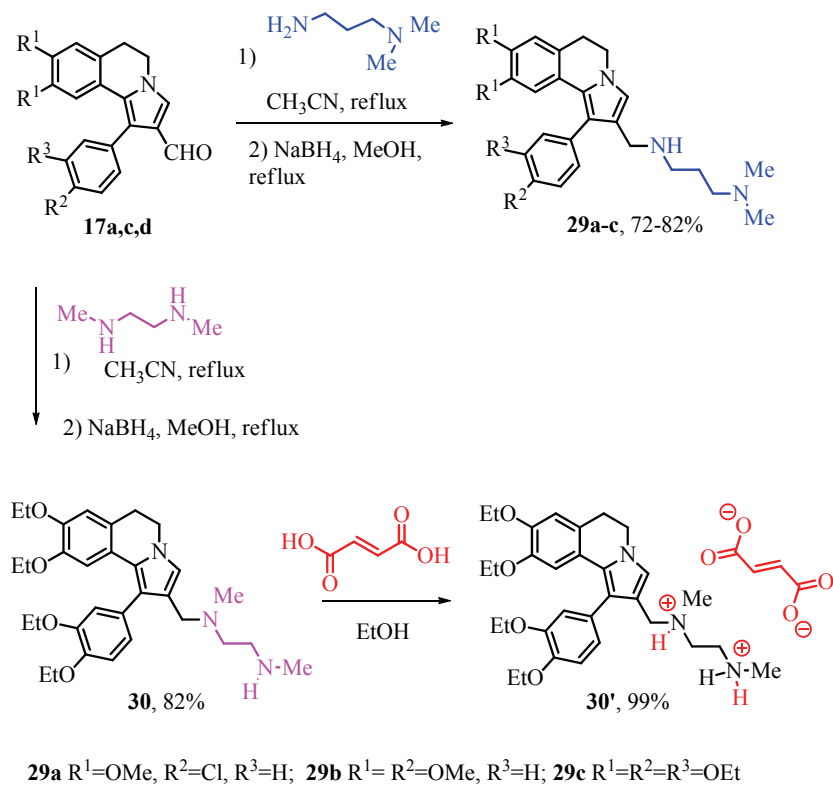


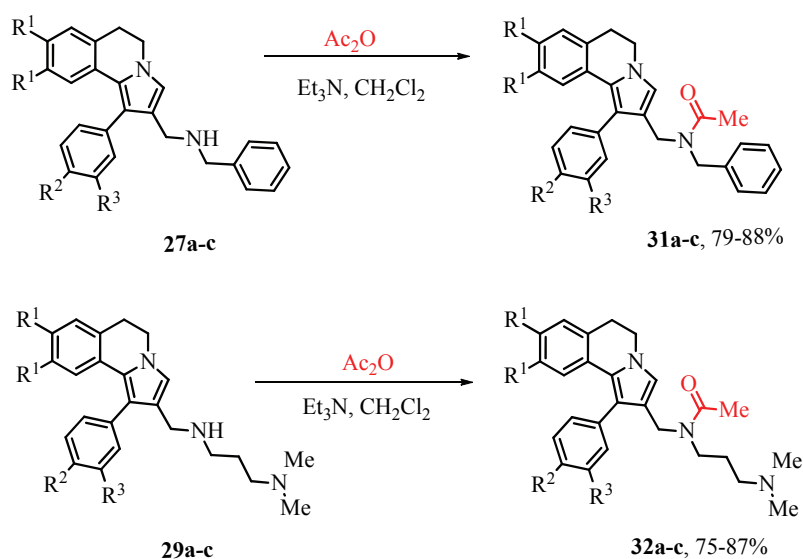
Схема 96



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  диаминов **29a-c** отмечен набор сигналов пропанового фрагмента в виде триплетов при 1.46 – 1.64, 2.22-2.25 и 2.57 – 2.64 м.д. Синглетные сигналы диаминометильных групп находятся в области при 2.16 – 2.18 м.д. Протоны этанового фрагмента в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  диамина **30** имеют вид мультиплетов при 2.95 – 2.98 м.д., синглетные сигналы *N*-метильных групп находятся при 2.35 и 2.49 м.д.

Амины **27a-c** и **29a-c** далее были использованы для синтеза соответствующих амидов путем ацилирования с помощью уксусного ангидрида. Реакцию проводили при кипячении в дихлорметане в присутствии триэтиламина. Амиды **31a-c** и **32a-c** образуются с высокими выходами (Схема 97).

Схема 97



**31a,32a**  $\text{R}^1=\text{OMe}$ ,  $\text{R}^2=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$ ; **31b,32b**  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$ ; **31c,32c**  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{OEt}$

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР амидов **31a-c** и **32a-c**, снятые в  $\text{CDCl}_3$  и ДМСО, имеют двойной набор сигналов, соответствующий наличию смеси изомеров относительно связи С-N амидного фрагмента в соотношении 1:3. При повышении температуры съемки спектра в ДМСО наблюдается переход к одному набору сигналов. Для спектров амидов **31a-c**, снятых при  $90^\circ\text{C}$ , характерно наличие двух синглетных сигналов метиленовых групп, соседних с амидным фрагментом, при 4.15-4.19 м.д. и 4.23-4.35 м.д., а также синглета метильной группы ацетильного заместителя при 1.88 – 2.13 м.д. Для спектров амидов **32a-c** характерно наличие синглетного сигнала метиленовой группы, соседней с амидным фрагментом, при 4.19-4.22 м.д., синглета метильной группы ацетильного заместителя при 1.87-1.98 м.д. и синглета метильных групп при азоте в области 2.01 – 2.04 м.д. В ИК спектрах амидов **31a-c** и **32a-c** присутствуют полосы высокой интенсивности, соответствующие валентным колебаниям

амидной группы при  $1628-1647\text{ см}^{-1}$ . Пики молекулярных ионов соединений **31a-c** и **32a-c** соответствуют их брутто-формулам.

Амины **27a-c**, **28a-c**, диамины **29a-c**, диамиды **31a-c** и **32a-c** ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина переданы на исследование группе профессора Косимо Альтомаре. Производные пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **23a,b,c,e**, **24'**, **25b**, **26a,e**, **26a**, **30'** были исследованы на наличие биологической активности в лаборатории университета Альдо Море (Рисунок 24).

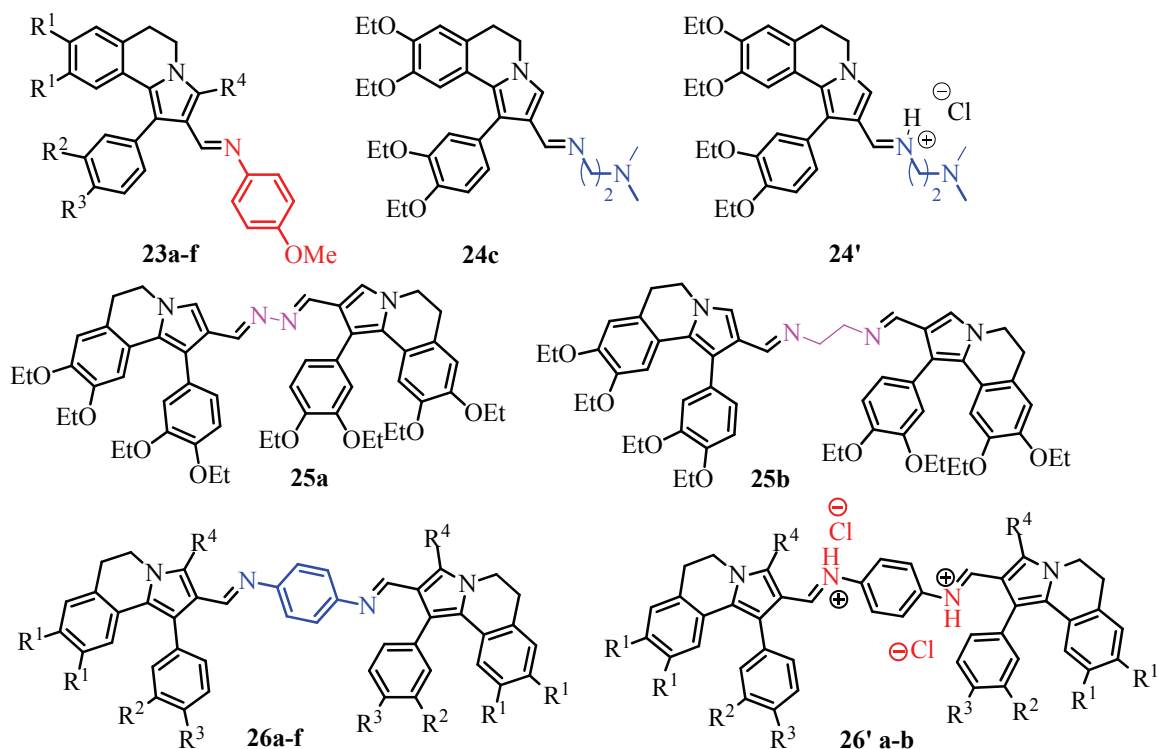


Рисунок 24 – Соединения, участвовавшие в биоскрининге

То, что молекулы, способные ингибировать эффлюксные насосы P-gr, могут проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), побудило провести исследование об их возможном влиянии на мишени для лекарственных препаратов, связанных с неврологическими расстройствами. Для решения этой задачи был использован алгоритм поиска сходства по множественным отпечаткам пальцев (MuSSeL), разработанный с целью определения приоритетных мишеней для лекарственных препаратов. Результаты приведены ниже в Таблицах 16, 17.

Интересно, что в соответствии с данными расчета MuSSeL[119-120], основания Шиффа димерного типа **26a-f**, **26'a,b**, 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 ( $A\beta_{40}$ ) человека.

Таблица 16 – Ингибирующая активность производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **17a**, **17g**, **17b**, **23e**, **23a**, **23b**, **23c**, **26e**, **26a**, **26'a**, **24'**, **30'**, **25b** в отношении человеческой ацетилхолинэстеразы (*hAChE*) и бутирилхолинэстеразы (*hBChE*) и агрегации  $\beta$ -амилоида ( $A\beta_{40}$ ).

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	IC <sub>50</sub> (мкМ) или % ингибирования <sup>a</sup>		
					<i>hAChE</i>	<i>hBChE</i>	$A\beta_{40}$
<b>17a</b>	Me	H	Cl	H	32 ± 3%	n.i.	<b>66 ± 2.2</b>
<b>17b</b>	Me	H	F	H	33 ± 4%	n.i.	n.t.
<b>17g</b>	Me	H	Cl	Ph	<b>7.90 ± 0.13</b>	n.i.	35 ± 6%
<b>23a</b>	Me	H	Cl	H	<b>29.3 ± 2.3</b>	<b>13 ± 4%</b>	<b>46 ± 5.0</b>
<b>23b</b>	Me	H	Cl	Ph	35 ± 7%	n.i.	42 ± 5%
<b>23c</b>	Me	H	F	H	40 ± 2%	n.i.	<b>54 ± 2.2</b>
<b>23e</b>	Et	OEt	OEt	H	<b>20.2 ± 3.1</b>	n.i.	<b>78 ± 5.1</b>
<b>24'</b>	Et	OEt	OEt	H	32 ± 2%	n.i.	48 ± 4%
<b>25b</b>	Et	OEt	OEt	H	37 ± 2%	n.i.	48 ± 3%
<b>26a</b>	Me	H	Cl	H	<b>7.30 ± 0.74</b>	13 ± 1%	<b>13 ± 1.0</b>
<b>26e</b>	Et	OEt	OEt	H	<b>13.1 ± 1.0</b>	11 ± 3%	<b>42 ± 3.0</b>
<b>26'a</b>	Me	H	Cl	Ph	25 ± 3%	n.i.	<b>50 ± 6.3</b>
<b>30'</b>	Et	OEt	OEt	H	<b>16.4 ± 3.8</b>	n.i.	31 ± 3%
<b>Галантамин</b>					<b>0.721 ± 0.150</b>	<b>8.78 ± 0.36</b>	
<b>Кверцетин</b>							<b>0.822 ± 0.071</b>

[a] Значения выражены в виде IC<sub>50</sub> (мкМ) или % ингибирования при 10 мкМ (холинэстераза) и 100 мкМ ( $\beta$ -амилоид). Значения представляют собой среднее ± стандартное отклонение ( $n = 3$ ); n.i. = нет ингибирования.

Таблица 17 – Ингибирующая активность производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **23a**, **23c**, **26e**, **26a**, **30'** в отношении моноаминоксидазы А и В человека (*hMAO A*, *hMAO B*) и жизнеспособности нейрональных клеток SH-SY5Y.

№	IC <sub>50</sub> (мкМ) или % ингибирования <sup>a</sup>		
	<i>hMAO A</i>	<i>hMAO B</i>	SH-SY5Y
<b>23a</b>	39 ± 2%	29 ± 5%	<b>22.1 ± 0.8</b>
<b>23c</b>	<b>18.1 ± 1.2</b>	22 ± 4%	<b>56.1 ± 2.4</b>
<b>26a</b>	<b>12.1 ± 2.3</b>	19 ± 5%	<b>29.3 ± 0.1</b>
<b>26e</b>	<b>12.3 ± 1.1</b>	31 ± 3%	<b>101 ± 6</b>
<b>30'</b>	38 ± 5%	<b>14.3 ± 1.4</b>	<b>17.9 ± 0.1</b>
<b>Паргилин</b>			
	<b>10.9 ± 0.6</b>	<b>2.69 ± 0.48</b>	
<b>Камптотецин</b>			
			<b>0.272 ± 0.010</b>

[a] Значения выражены в виде IC<sub>50</sub> (мкМ) (жирный шрифт) или % ингибирования при 10 мкМ для MAO и для популяции клеток линии клеток нейробластомы SH-SY5Y; значения представляют собой среднее ± CO ( $n = 3$ ).

Соединение **26a** проявило себя как многообещающий ингибитор самоагрегации  $A\beta_{40}$  ( $IC_{50} = 13$  мкМ) и АСhE ( $K_i = 4,69$  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.

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

Поиск новых методов синтеза 6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов, которые относятся к перспективным и интересным в плане биологической активности соединениям является актуальной задачей химии гетероциклических соединений.

Пирроло[2,1-*a*][2]бензазепиновый фрагмент является структурообразующим фрагментом алкалоидов ряда *гомозэритрина*, которые проявляют различные биологические свойства (Рисунок 7).

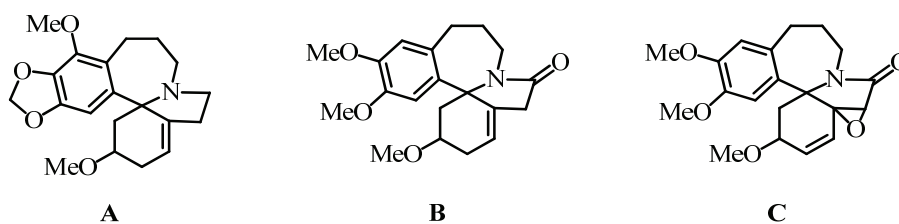


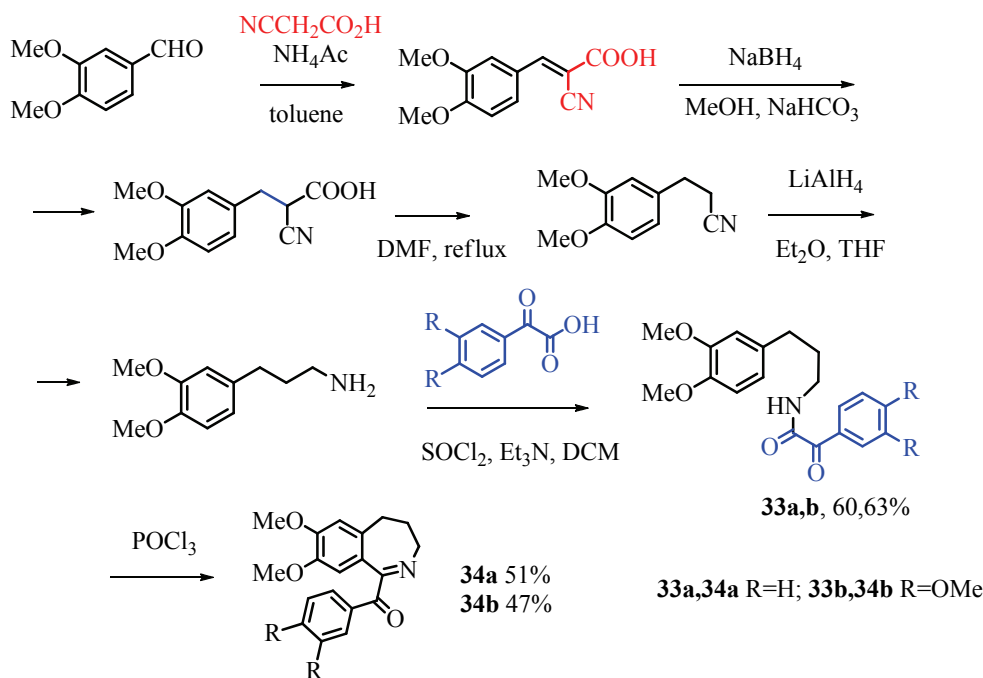
Рисунок 25 – Гомозэритриновые алкалоиды

Научная литература содержит ограниченное количество методов синтеза пирролобензоазепинов, между тем этот ряд соединений привлекает исследователей в связи с богатым спектром биологических свойств. В данной работе проведена апробация нового метода синтеза производных 6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов, основанный на домино-реакции 1-ароил-4,5-дигидро-3H-бензо[*c*]азепинов с участием электронодефицитных алкенов и алкинов. Домино-реакции 1-ароилзамещенных гетероциклических соединений, имеющих имино-кетонный фрагмент, являются удобным и эффективным методом аннелирования пиррольного цикла с одновременным введением полезных функциональных групп.

Для синтеза 1-ароил-4,5-дигидро-3H-бензо[*c*]азепинов, имеющих имино-кетонный фрагмент, была осуществлена многостадийная последовательность реакций. В начале получают диметоксифенилпропиламин из вератрового альдегида по известной методике [77] (Схема 98). Арилпропиламин **33a,b** образуются в процессе ацилирования с помощью

ароилмуравьиных кислот диметоксифенилпропиламина в дихлорметане с участием хлористого тионила и триэтиламина. Заключительный этап циклизации проводят в присутствии хлороксида фосфора. В результате 1-ароилбензазепины **34a,b** были получены со средними выходами 47-51 %.

Схема 98



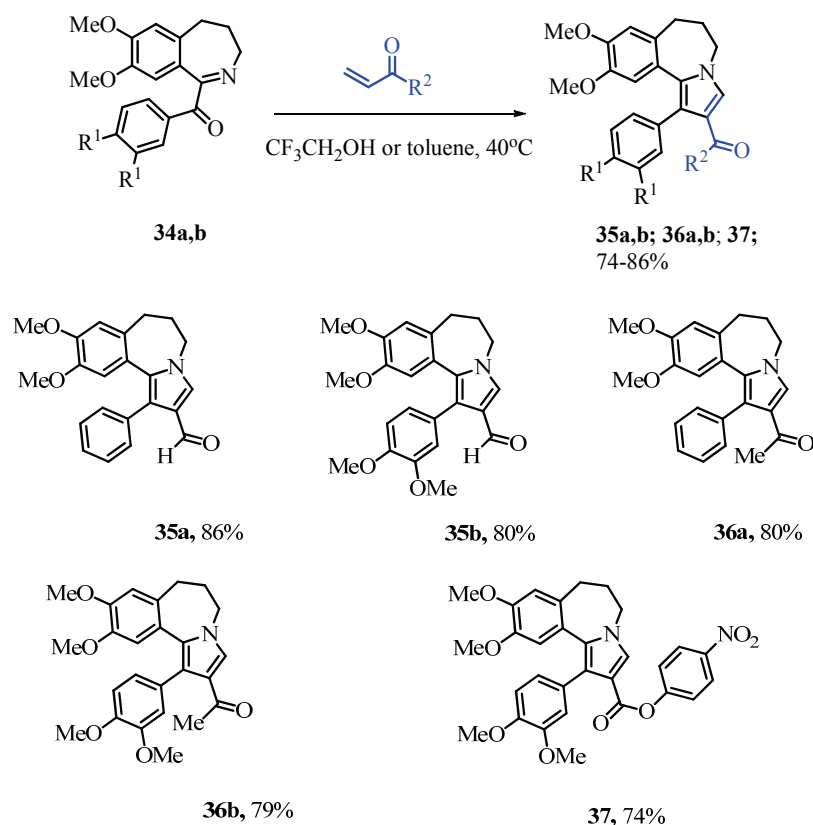
Установлено, что домино-реакции 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов **34a,b** с участием электронодефицитных алкенов (акролеин, метилвинилкетон, *n*-нитрофенилакрилат) (Схема 99) и в качестве алкина-диметилацетилендикарбоксилата (Схема 101) успешно приводят к синтезу ожидаемых 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **35a,b; 36a,b; 37; 38** с высокими выходами.

Реакции с алкенами протекают при 40 °С в трифторэтанол для акролеина и метилвинилкетона, и в толуоле для *n*-нитрофенилакрилата. Реакционная способность 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов в домино-реакциях с участием указанных алкенов близка к реакционной способности 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов при проведении превращений без использования микроволновой печи. Применение для описанных реакций микроволновой активации неизменно приводило к разложению реакционной массы.

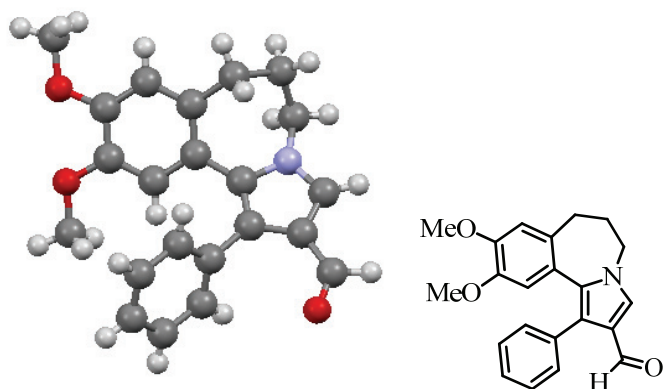
Строение 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **35a,b; 36a,b; 37** устанавливалось на основании ряда спектральных данных (ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии). В ИК спектрах пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **35a,b; 36a,b; 37** имеются полосы валентных колебаний высокой интенсивности при 1660-1677  $\text{cm}^{-1}$ , характерные для карбонильных групп. Для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **35a,b; 36a,b; 37**

характерно наличие сигналов, принадлежащих протонам пропанового фрагмента: мультиплетов в области 2.17 – 2.28 м.д., триплетов в области 2.64 – 2.73 м.д., а также триплетов в области 3.89 и 3.91 м.д. (**35a** и **36a**) или мультиплетов в области 3.83 – 3.94 м.д. (**35b**, **36b**, **37**). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **35a,b**; **36a,b**; **37** присутствуют синглетные сигналы протонов 3-Н (7.41-8.00). Для соединений **35a,b** характерно наличие синглетного сигнала альдегидной группы (9.78 и 9.80 м.д., соответственно), для **36a,b** – синглетного сигнала ацетильной группы при 2.21 и 2.23 м.д, соответственно.

Схема 99



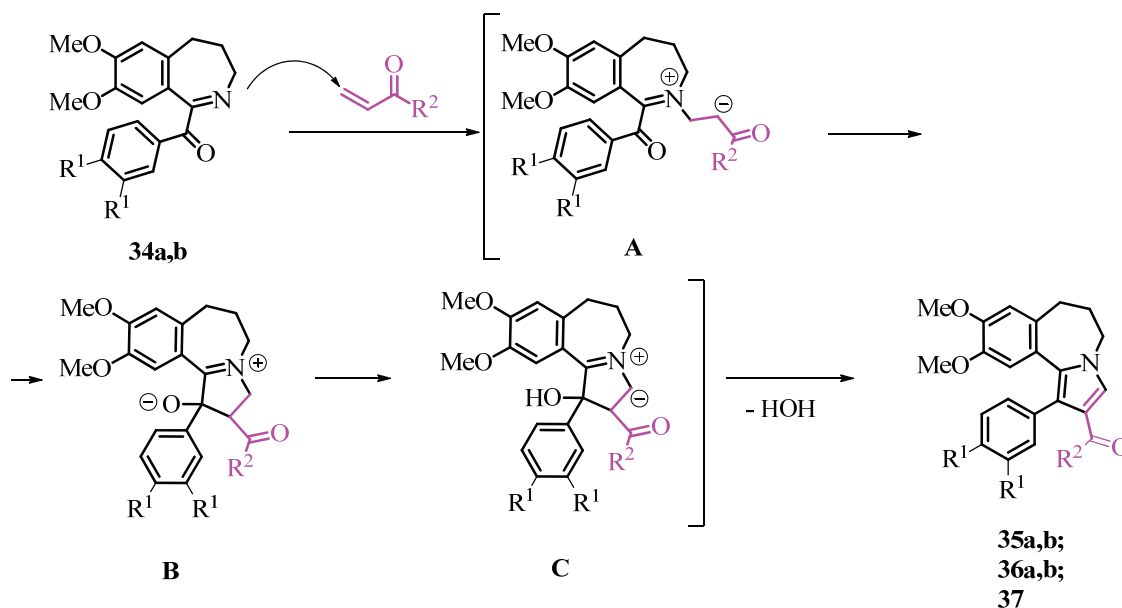
Для соединения **35a** на Рисунке 26 приведены данные РСА, дополнительно подтверждающие строение полученных 6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-a][2]бензазепинов.

Рисунок 26 – Молекулярная структура соединения **35a**



Мы полагаем, что домино-реакции 1-ароилбензазепинов **34a,b** с участием электронодефицитных алкенов протекают аналогично превращениям 1-ароилизохинолинов и 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов. После генерации цвиттер-иона **A** в результате присоединения по Михаэлю алкена к атому азота следует нуклеофильная атака анионного центра на карбонильную группу и образование интермедиата **B**. Замыкание пятичленного цикла и превращение в илид **C** с последующей дегидратацией завершает превращение и синтез 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **35a,b**; **36a,b**; **37** (Схема 100).

Схема 100



Многочисленные попытки провести трансформации с участием кротонового, коричного альдегидов, а также получить производные 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов-2-карбоновых кислот (нитрилы, этиловый эфир) и карбоновые кислоты не привели к желаемому результату. Отсутствие превращений в описанных в Таблице 18 условиях является существенным отличием в уровне реакционной способности 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов по сравнению с 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинами (Схема 101, Таблица 18).

Схема 101

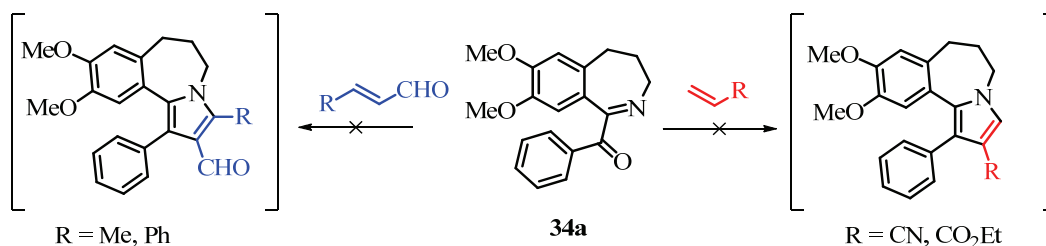
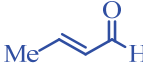
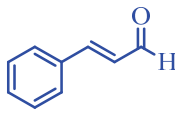

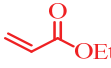


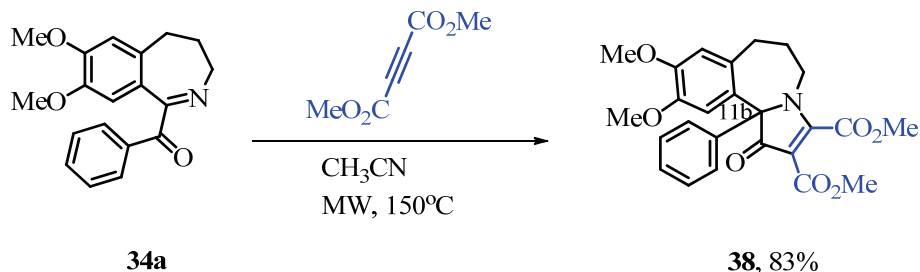
Таблица 18 – Подбор условий для реакции 1-ароил-4,5-дигидро-3H-бензо[с]азепина **34a** с кротоновым и коричным альдегидами, акрилонитрилом и этилакрилатом

Реагент	T, °C	Кол-во реагента	Условия	Результат
	25	1.5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Нет реакции
	70	1.5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Нет реакции
	150	1.5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW	Нет реакции
	150	1.5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW, AcOH	Нет реакции
	150	1.5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW, CuOAc 10%	Нет реакции
	25	1.2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Нет реакции
	25	2.5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Нет реакции
	110	2.5	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW	Разложение
	25	1.2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Нет реакции
	40	4	CH <sub>3</sub> CN	Нет реакции
	кипячение	1.2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Нет реакции
	кипячение	1.2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, Ag <sub>2</sub> OAc	Нет реакции
	кипячение	7	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, Ag <sub>2</sub> OAc	Разложение
	100	7	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW	Нет реакции
	120	1.2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW	Нет реакции
	150	1.2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW	Нет реакции
	170	1.2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, MW	Разложение
	25	95	Без растворителя	Нет реакции
	40	95	Без растворителя	Нет реакции
	40	95	Без растворителя, ZnO 10%	Нет реакции
	60	95	Без растворителя, ZnO 10%	Нет реакции
	60	95	CH <sub>3</sub> CN, ZnO 10%	Нет реакции
	25	59	Без растворителя	Нет реакции
	40	59	Без растворителя	Нет реакции
	40	59	Без растворителя, ZnO 10%	Нет реакции
	60	59	Без растворителя, ZnO 10%	Нет реакции
	60	59	CH <sub>3</sub> CN, ZnO 10%	Нет реакции
	120	59	CH <sub>3</sub> CN, ZnO 10%, MW	Разложение

Домино-реакции 1-ароил-4,5-дигидро-3H-бензо[с]азепина **34a** с участием ацетилацетилена, метилпропиолата и диметил ацетилендикарбоксилата были проведены в условиях микроволнового облучения в ацетонитриле при 150°C. Установлено, что в этих условиях трансформация проходит только в реакции с АДКЭ и, аналогично превращениям 1-

ароил-3,4-дигидроизохинолинов [112], сопровождается скелетной перегруппировкой, связанной с переносом арильной группы в положение 11b. В результате был получен 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепин **38** с высоким выходом (Схема 102).

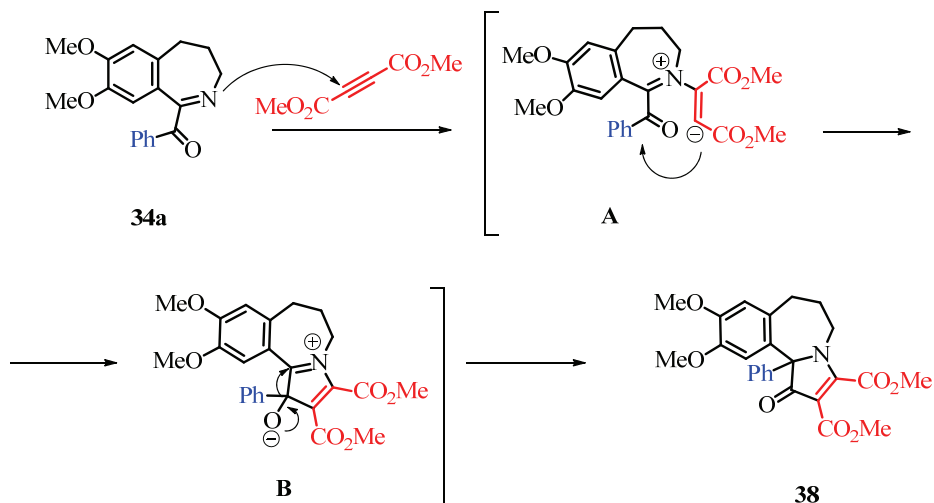
Схема 102



Структура соединения **38** подтверждена спектральными данными. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют синглетные сигналы карбметокси-групп при 3.88 и 4.05 м.д., для спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР характерно наличие сигнала атома С, принадлежащего карбонильной группе при 194 м.д. В ИК спектре пирроло[2,1-*a*][2]бензазепина **38** имеются полосы валентных колебаний высокой интенсивности при 1517, 1689 и 1743  $\text{cm}^{-1}$ , характерные для С=О групп.

Реакция 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепина **34a** с АДКЭ, по-видимому, протекает аналогично описанному ранее превращению 2-ароилпиридинов и 1-ароилизохинолинов с электронодефицитными алкинами (Схема 103).

Схема 103



На данный момент все полученные 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепины находятся на исследовании в группе профессора Косимо Альтомаре в университете Альдо Море.

## Выводы по главе 2

Таким образом, в данной главе описаны трансформации 2-ароилпиридинов и 1-ароилизохинолинов с акролеином и рядом алкинов, основанные на домино-реакциях, начинающихся с реакции Михаэля. Проведено сравнение и установлены различия протекания превращений исходных соединений ароматического и частично гидрированного типа, имеющих имино-кетонный фрагмент. Для большинства полученных соединений проведен первичный биоскрининг, для наиболее перспективных в плане цитотоксичности выполнен докинг с помощью программы Ерік для модели комплекса ДНК человека – топоизомеразы I.

В результате проведенного исследования разработаны доступные, удобные и эффективные методики синтеза производных 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолина, имеющих различные фармакофорные группы: альдегидные, кетонные, карбоксильные, сложноэфирные, азометиновые, амидные и аминокгруппы. Результаты проведенного биоскрининга позволяют сделать заключение, что функционализация 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолина позволяет усилить биологическую активность.

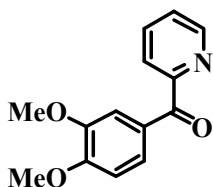
В результате проведенных превращений разработаны удобные и доступные методики синтеза производных индолизинов, пирроло[2,1-а]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолинов и 6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][2]бензазепинов на основе домино-реакций 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов, 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3Н-бензо[с]азепинов, имеющих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов. Для значительной части полученной библиотеки соединений проведен первичный биоскрининг.

### ГЛАВА 3

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Используемые в работе реактивы были приобретены в компаниях Sigma-Aldrich, TCI и ABCR GmbH и использовались без дополнительной очистки. ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на Фурье-спектрометре «Инфралюм ФТ-801» в таблетках с KBr для твердых веществ или в пленке для масел. Температуры плавления синтезированных соединений определены на приборе SMP 10 в открытых капиллярах. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы в  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  или  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  на приборах Bruker AMX-400 (рабочая частота 400 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и 100.6 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$ ) и JEOL JNM ECA (600 МГц и 150.9 МГц, соответственно). Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  измерены в м.д. ( $\delta$ -шкала), в качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы растворителей: 7.26 м.д. для ядер  $^1\text{H}$  и 77.2 м.д. для ядер  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ); 2.05 м.д. для ядер  $^1\text{H}$  и 29.8 м.д. для ядер  $^{13}\text{C}$   $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ; 2.50 м.д. для ядер  $^1\text{H}$  и 39.5 м.д. для ядер  $^{13}\text{C}$   $((\text{CH}_3)_2\text{SO})$ . Масс-спектры зарегистрированы на ВЭЖХ/МС Shimadzu LCMS-8040, оснащенный детектором SPD-M20A. Масс-спектры (ЖХ/МС) соединений записаны на системе, включающей жидкостный хроматограф Agilent 1100 Series (MeCN-H<sub>2</sub>O-HCO<sub>2</sub>H, 80:20:0.1), масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MS VL (ионизация электрораспылением), детектор ELSD Sedex 75. Масс-спектры МАЛДИ зарегистрированы на приборе Bruker autoflex speed в режиме рефлектрона в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Элементный анализ выполнен на приборе Euro Vector EA-3000. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil –1 Å (зернистость 5–17 мкм) и Alugram® Xtra SIL G/UV254 (проявление раствором перманганата калия, либо парами иода, либо в УФ свете). Для колоночной хроматографии использовали силикагель фирмы Macherey-Nagel GmbH&Co (0.04-0.06 мм /230-400 меш), 60 Å и оксид алюминия (нейтральный, II степени активности по Брокману, 58 Å Sigma-Aldrich). Используемые в работе растворители были приобретены в фирме Химмед. Ацетонитрил, ТГФ, толуол и диэтиловый эфир абсолютизировали по стандартным методикам. Реакции с использованием микроволнового излучения проводились в реакторах Microwave Synthetic Reactor Monowave 300 от Anton Paar и Monowave Anton Paar GmbH мощностью 800 МВт, температура реакции контролировалась ИК-датчиком. Данные рентгеноструктурного анализа получены на дифрактометре «Xcalibur 3».

Спектры возбуждения и эмиссии флуоресценции зарегистрированы на флуоресцентном спектрофотометре Tecan Infinite M1000 Pro (Италия). Величину оптической плотности измеряли с использованием микропланшетного ридера Cytation3 (BioTek Instruments, Inc).



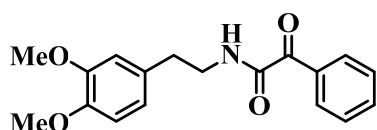
### Синтез 3,4-диметоксибензоилпиридина (1b).

К раствору 1,54 г (10 ммоль) 2-бромпиридина в 50 мл абсолютного ТГФ при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляют 4,8 мл (12 ммоль) 2,5 М раствора BuLi в гексане. Смесь перемешивают при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем добавляют 1,99 г (12 ммоль) дегазированного раствора 3,4-диметоксибензальдегида в 5 мл ДХМ и выдерживают еще 1 ч при той же температуре. К смеси прибавляют насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  до комнатной температуры. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×25 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученное оранжевое масло используют далее без предварительной очистки.

Масло растворяют в 50 мл ДХМ, добавляют 4,30 г (20 ммоль) пиридин хлорхромата (PCC) и перемешивают в течение 4 ч. Полученную черную реакционную массу экстрагируют этилацетатом (4×25 мл), промывают водой. Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Остаток после удаления растворителя очищают методом колоночной хроматографии (этилацетат-гексан, 1:6). Получают 1,45 г 3,4-диметокси бензоилпиридина в виде белого кристаллического вещества с т.пл.  $90\text{--}92\text{ }^{\circ}\text{C}$  с выходом 60%. Спектральные данные соответствуют представленным в литературе (см. Kim, С.-Н.; Rieke, D. R. // *Tetrahedron*.– 2010.– Vol.66.– P. 3135).

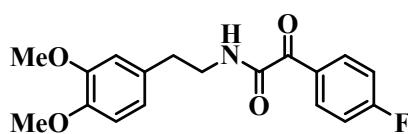
### Синтез амидов ароилмуравьиных кислот (2a-c).

К смеси 4,20 г (28 ммоль) бензоилмуравьиной кислоты или 3,62 г (21 ммоль) 4-фторбензоилмуравьиной кислоты, или 1,64 г (9,1 ммоль) 4-метоксибензоилмуравьиной кислоты и 5,67 г (56 ммоль) или 3,35 г (33 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ , или 2,18 г (21,5 ммоль) в ДХМ (30 мл для бензоил муравьиной и 4-фторбензоилмуравьиной кислот и 20 мл для 4-метоксибензоилмуравьиной кислоты) добавляют по каплям и при перемешивании 6,66 г (56 ммоль), 3,93 г (33 ммоль), 2,56 г (21,5 ммоль), соответственно, тионилхлорида. Реакцию проводят при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. Далее смесь перемешивают в течение 20 мин, затем по каплям прибавляют суспензию 5,07 г (28 ммоль) или 3,00 г (16 ммоль), или 1,5 г (8,3 ммоль) 3,4 – диметоксифенэтиламина в дихлорметане. Прикапывание проводят при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. Реакция проходит при постоянном перемешивании при комнатной температуре за 2 дня. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (сорбfil, этилацетат-гексан, 1:1). Органический слой промывают водой (2 × 20 мл), затем промывают 40 мл  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенный раствор). Далее органический слой еще раз промывают небольшим количеством воды, экстракт сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают, остаток кристаллизуют в эфире. Соединение 2c выделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюэнт: этилацетат-петролейный эфир, 1:2.



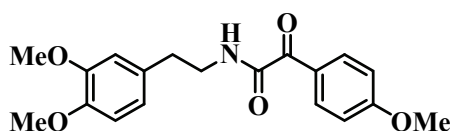
***N*-(3,4-Диметоксифенэтил)-2-оксо-2-фенилацетамид (2a).**

Выход: 3,50 г (40%), бежевые кристаллы, т. пл. 77-78 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1646 (C=O), 1668 (C=O), 3288 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.84 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.63 (кв, 2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.74 – 6.75 (м, 2H, H-Ar), 6.81 – 6.82 (м, 1H, H-Ar), 7.10 (уш.с, 1H, NH), 7.46 (т, 2H,  $J = 7.8$  Гц, H-Ar), 7.61-7.63 (м, 1H, H-Ar), 8.29 (д, 2H,  $J = 7.8$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 35.1; 40.7; 55.8; 55.9; 111.4; 111.8; 120.9; 128.5 (2C); 130.8; 131.2 (2C); 133.3; 134.4; 147.8; 149.1; 161.7; 187.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , (%): С, 69.05; Н, 6.22; N, 4.53. Вычислено, (%): С, 68.99; Н, 6.11; N, 4.47.



***N*-(3,4-Диметоксифенэтил)-2-(4-фторфенил)-2-оксоацетамид (2b).** Выход: 4,05 г (58%), бежевые кристаллы, т. пл. 88-90 °С.

ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1596 (C=O), 1669 (C=O), 3369 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.83 (т, 2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.63 (кв, 2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.73 – 6.75 (м, 2H, H-Ar) 6.80 – 6.81 (м, 1H, H-Ar), 7.12 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.16 (уш.с, 1H, NH), 8.39 (д, 2H,  $J = 5.5, 8.6$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 35.1; 40.7; 56.0; 111.5; 111.9; 115.8; 115.9; 120.8; 129.8; 130.8; 134.3; 134.3; 147.9; 149.2; 161.7; 165.8; 167.6; 185.9. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$ , (%): С, 65.19; Н, 5.52; N, 4.25. Вычислено, (%): С, 65.25; Н, 5.48; N, 4.23.

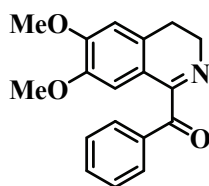


***N*-(3,4-Диметоксифенэтил)-2-(4-метоксифенил)-2-оксоацетамид (2c).** Выход: 2,62 г (84%), т. пл. 74-75°С.

ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1601 (C=O), 1672 (C=O), 3364 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.83 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.61 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.73 (с, 1H, H-Ar), 6.76 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 6.80 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 6.93 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.16 (уш.с, 1H, NH), 8.36 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 35.1; 40.6; 55.5; 55.9; 55.9; 111.4; 111.9; 113.8 (2C); 120.7; 126.3; 130.9; 133.9 (2C); 147.8; 149.1; 162.3; 164.7; 185.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ , (%): С, 66.58; Н, 6.01; N, 4.14. Вычислено, (%): С, 66.46; Н, 6.16; N, 4.08.

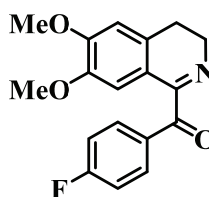
**Синтез 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов (3a,c,d).** Растворяют 2,80 г (7,9 ммоль) амида **2a** или 2,50 г (7,5 ммоль) амида **2b**, 1,5 г (4,38 ммоль) амида **2c** в 21 мл (0,23 моль) или 17 мл (0,19 моль), 12 мл (0,13 моль) соответственно, свежеперегнанного  $\text{POCl}_3$  при 0 °С. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре до растворения амида. Реакцию проводят в токе аргона при нагревании (40-45 °С) и постоянном перемешивании в

течение 6 дней. Контроль хода реакции с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). Затем реакционную массу выливают на лед, нейтрализуют раствором КОН. Далее экстрагируют этилацетатом, органический слой сушат над  $MgSO_4$ . После удаления растворителя, реакционную смесь разделяют методом колоночной хроматографии (элюент-этилацетат-гексан, 1:3) (**3a**, **c**) или кристаллизуют из смеси эфир-гексан (**3d**).



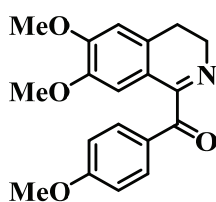
**(6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(фенил)метанон (3a).**

Выход: 1,05 г (45%), масло желтого цвета.  $R_f$  (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1667 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.81 (т, 2H,  $J = 7.9$  Гц, 4- $CH_2$ ), 3.77 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.90 – 3.92 (м, 2H, 3- $CH_2$ ), 3.93 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.74 (с, 1H, 5-H), 6.93 (с, 1H, 8-H), 7.46 (т, 2H,  $J = 7.5$  Гц, H-Ar), 7.59 (т, 1H,  $J = 7.5$  Гц, H-Ar), 8.02 – 8.03 (м, 2H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.5; 47.4; 56.1; 56.2; 109.7; 110.6; 119.5; 128.6 (2C); 130.5 (2C); 131.2; 133.9; 135.7; 147.7; 151.8; 164.5; 194.1. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 296  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{18}H_{17}NO_3$ , (%): C, 73.22; H, 5.37; N, 4.38. Вычислено, (%): C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74.



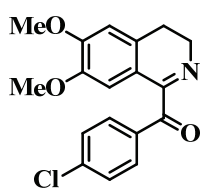
**(6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(4-фторфенил)метанон (3c).**

Выход: 1,83 г (77%), бежевые кристаллы, т. пл. 104-105 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1662 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ), м. д.: 2.80 (т, 2H,  $J = 7.9$  Гц, 4- $CH_2$ ), 3.78 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.90 – 3.92 (м, 2H, 3- $CH_2$ ), 3.93 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.74 (с, 1H, 5-H), 6.93 (с, 1H, 8-H), 7.14 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 8.06 – 8.08 (м, 2H, H-Ar). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 25.2; 47.6; 56.1; 56.5; 110.7; 111.2; 115.0; 120.1; 131.5; 133.2 (2C); 135.0; 148.3; 150.7; 164.3; 165.0; 166.0; 192.3. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 314  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{18}H_{16}FNO_3$ , (%): C, 70.22; H, 5.37; N, 4.38. Вычислено, (%): C, 69.00; H, 5.15; N, 4.47.



**(6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(4-метоксифенил) метанон (3d).**

Выход: 1,02 г (72%), бежевые кристаллы, т.пл. 105-106°С. ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1649 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.84 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц, 4- $CH_2$ ), 3.75 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.85 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.89 – 3.92 (м, 2H, 3- $CH_2$ ), 3.92 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.74 (с, 1H, 5-H), 6.90 (с, 1H, 8-H), 6.94 (д, 2H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar), 8.00 (д, 2H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 25.2; 47.0; 55.3; 55.7; 55.8; 109.4; 110.2; 113.6 (2C); 119.2; 128.2; 130.8; 132.6 (2C); 147.4; 151.4; 164.0; 164.4; 192.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 326  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{19}H_{19}NO_4$ , (%): C, 69.89; H, 6.01; N, 4.43. Вычислено, (%): C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31.

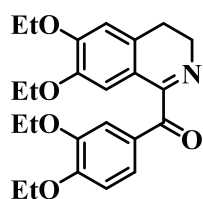


**(4-Хлорфенил)(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанон (3b).**

К 70 мл абсолютного толуола добавляют 17,6 ммоль соответствующего ацетамида и 27 г (0,176 моль)  $POCl_3$ . Реакцию ведут в токе аргона при



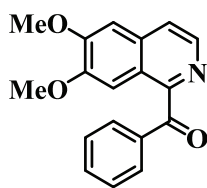
кипячении в течение 6 ч. Контроль хода реакции проводят с помощью ТСХ (Sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1) до завершения. Затем реакционную массу выливают в стакан со льдом, нейтрализуют карбонатом натрия до pH 9. Экстрагируют дихлорметаном. Органический слой оставляют над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, остаток растворяют в этилацетате и оставляют перемешиваться в токе кислорода воздуха при нагревании (ТСХ контроль, sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из смеси этилацетат и гексана. Спектральные данные соответствуют представленным в литературе (Cho, S.D.-Kweon, D. H. // J. Heterocyclic Chem.– 1999.– Vol.36.– P. 1151-1156).



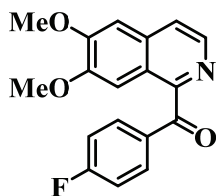
**Методика получения Дротаверальдина (3e).** 160 Таблеток (3,2 г)

гидрохлорида *дротаверина* растирают в ступке, затем добавляют порциями к предварительно приготовленному 30% водному раствору КОН. Полученную смесь оставляют на неделю. Далее экстрагируют смесь эфира с этилацетатом. Экстракт сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из смеси гексана с этилацетатом. Выпавшие кристаллы фильтруют, перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан. Выход: 2,36 г (78%), белое аморфное вещество с т. пл. 209-210 °С. Спектральные данные соответствуют представленным в литературе (см. Pavel, I.Z.-Heller, L.// Arch. Pharm. Chem. Life – 2016.– Vol.349.– P. 1-5).

**Синтез 3,4-дигидроизохинолинов 4a-с.** К раствору 500 мг (1,14 ммоль) соединения **3a**, (1,74 ммоль) соединения **3c** или (1,22 ммоль) соединения **3e** в 5 мл абсолютного толуола добавляют порциями 121 мг (1,14 ммоль), 185 мг (1,74 ммоль) и 129 мг (1,22 ммоль), соответственно, 10% Pd/C. Реакцию ведут в микроволновом реакторе при 200°C в атмосфере аргона в течение 3,5 ч, контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Далее растворитель удаляют, остаток кристаллизуют в смеси эфира с гексаном.

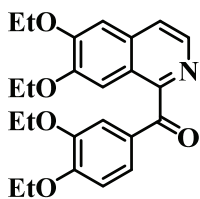


**(6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанон (4a).** Выход: 214 мг (64%), белые кристаллы, т.пл. 128-130°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1657 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 3.97 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.14 (с, 1H, 5-H), 7.47 (т, 2H,  $J=7.6$  Гц, H-Ar), 7.59 (т, 1H,  $J=7.6$  Гц, H-Ar), 7.64 – 7.66 (м, 2H, 4-H, 8-H), 7.94 (д, 2H,  $J=7.6$  Гц, H-Ar), 8.45 (д, 1H,  $J=5.6$  Гц, 3-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 56.2; 104.1; 104.9; 121.7; 123.2; 127.8 (2C); 128.5; 128.8; 130.9; 133.9; 133.5; 134.1; 137.2; 140.2; 151.3; 153.1; 153.3. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 294 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>, (%):C, 73.69; H, 5.20; N, 4.75. Вычислено, (%):C, 73.71; H, 5.15; N, 4.78.



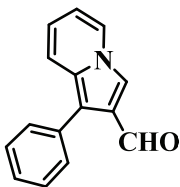
**(6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(4-фторфенил)метанон**

**(4b).** Выход: 241 мг (68%), бежевый порошок, т.пл. 142-144°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1662 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.97 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.13– 7.15 (м, 3H, 5-H, H-Ar), 7.65 – 7.66 (м, 2H, 4-H, 8-H), 8.00 (дд, 2H,  $J=5.6$ ; 8.6 Гц, H-Ar), 8.44 (д, 1H,  $J=5.6$  Гц, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 56.2 (2C); 104.0; 105.0; 115.5; 115.7; 122.0; 123.2; 133.7 (2C); 134.2; 140.1; 151.4; 152.6; 153.3; 165.2; 166.9; 193.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ , (%): С, 69.62; Н, 5.05; N, 4.38. Вычислено, (%): С, 69.45; Н, 4.53; N, 4.50.



**6,7-Диэтоксид-1-(3,4-диэтоксидбензоил) изохинолин (4c).** Выход:

369 мг (74%), бежевый порошок, т.пл. 95-98 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1649 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.46-2.02 (м, 9H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.54 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 – 4.17 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.24 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.83 (д, 1H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.09 (с, 1H, 5-H), 7.37 (дд, 1H,  $J = 2.0$ , 8.1 Гц, H-Ar), 7.49 (с, 1H, 8-H), 7.58 (д, 1H,  $J = 5.5$  Гц, 4-H), 7.67 (с, 1H, H-Ar), 8.41 (д, 1H,  $J=5.5$  Гц, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.4; 14.5; 14.6; 14.8; 64.7 (2C); 64.8 (2C); 105.3; 105.8 (2C); 111.4; 113.8; 121.4; 122.8; 127.0; 129.5; 134.5; 138.2; 148.8 (2C); 151.1; 153.6; 154.1. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ , (%): С, 70.35; Н, 6.62; N, 3.39. Вычислено, (%): С, 70.40; Н, 6.65; N, 3.42.

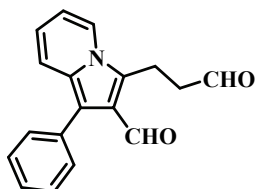


**Синтез фенилиндозезин-2-карбальдегида (5).** К раствору 200 мг

(1,10 ммоль) 2-бензоилпиридина в 30 мл ацетонитрила при 5 °С добавляют 243 мг (1,10 ммоль) триметилсилилтрифлата и затем 122 мг (1,10 ммоль) акролеина. Смесь перемешивают при -5 °С в течение 10 мин, затем кипятят в течение 6 ч (контроль по ТСХ, sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). После завершения реакции к реакционной смеси прибавляют 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические слои сушат над  $\text{MgSO}_4$ , отгоняют растворитель, продукт кристаллизуют из эфира.

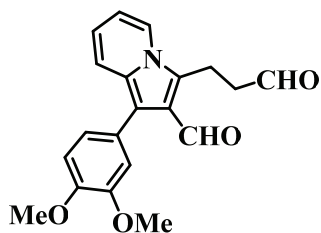
Выход: 126 мг (52%), желтый порошок, т.пл. 105-107 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1655 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.71 (т, 1H,  $J = 6.1$  Гц, 6-H), 6.81 (кв, 1H,  $J = 7.1$ , 9.1 Гц, 7-H), 7.34 (т, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 8-H), 7.46 (т, 1H,  $J = 7.6$  Гц, H-Ar), 7.49 – 7.51 (м, 4H, H-Ar), 8.11 (с, 1H, 3-H), 8.27 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-H), 10.05 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 113.5; 115.8; 116.7; 118.8; 119.5; 125.3; 126.4; 126.6; 128.0; 128.5; 130.4 (2C); 130.8; 130.9; 133.1. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$  : 222  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ , (%): С, 81.70; Н, 4.97; N, 6.40. Вычислено, (%): С, 81.43; Н, 5.01; N, 6.33.

**Синтез 3-(3-оксопропил)-1-арилиндолизин-2-карбальдегидов ба,б (общая методика).** В виалу для микроволнового синтеза помещают раствор 0,27 ммоль соответствующего 2-бензоилпиридина, 0,54 ммоль акролеина в 10 мл трифторэтанола. Реакцию проводят в условиях микроволновой активации при 150 °С в течение 1 ч (контроль осуществляется методом ТСХ, sorbfil, этилацетат-гексан, 1:4). По завершении реакции растворитель удаляют в вакууме, продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат-гексан, 1:10).



**3-(3-Оксопропил)-1-фенилиндолизин-2-карбальдегид (6a).**

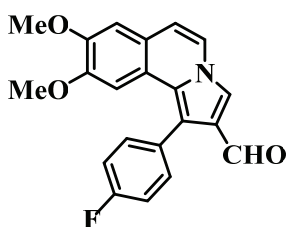
Выход: 40 мг (53%), желтый порошок, т.пл. 112-113°С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1670 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.86 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.58 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 6.75 – 6.80 (м, 2H, 5-H, 6-H), 7.34 – 7.36 (м, 1H, 7-H), 7.46 – 7.48 (м, 5H, H-Ar), 8.23 (д, 1H,  $J = 6.6$  Гц, 8-H), 9.81 (с, 1H, CHO), 10.11 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$ , м. д.: 17.1; 41.5; 113.7; 117.2; 118.7; 119.1; 121.1; 122.9; 126.8; 127.0; 128.6; 129.6; 130.8; 133.0; 188.6; 201.0; 205.5; 209.2. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 278  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ , (%): C, 77.85; H, 5.30; N, 5.25. Вычислено, (%): C, 77.96; H, 5.45; N, 5.05.



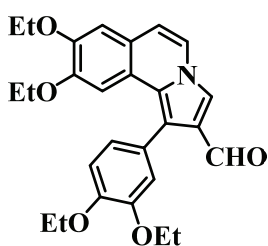
**1-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3-оксопропил)индолизин-2-**

**карбальдегид (6b).** Выход: 39 мг (43%), желтый порошок, т.пл. 110-111°С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1657, 1676 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.86 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.58 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.90 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.68 – 6.70 (м, 2H, 5-H, 6-H), 6.94 – 6.97 (м, 3H, H-Ar), 7.46 – 7.47 (м, 1H, 7-H), 7.95 – 7.96 (м, 1H, 8-H), 9.87 (с, 1H, CHO), 10.13 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 17.1; 41.5; 55.4; 68.5; 112.1; 113.6; 114.6; 118.2 (2C); 119.4 (2C); 121.2; 122.8; 123.2; 125.4; 126.5; 129.6; 137.2; 205.5 (2C). Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , (%): C, 71.12; H, 5.49; N, 4.09. Вычислено, (%): C, 71.20; H, 5.68; N, 4.15.

**Синтез 1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтоксипирроло[2,1-а] изохинолин-2-карбальдегидов 7a,b (общая методика).** К раствору (0,24 ммоль) соответствующего ароилизохинолина (4b или 4c) в 5 мл ацетонитрила прибавляют (0,05 ммоль) трифлата скандия и (0,32 ммоль) акролеина. Реакцию ведут при 150°С в микроволновом реакторе в атмосфере аргона в течение 1,5 ч, контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ, (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Растворитель упаривают, реакционную смесь разделяют методом колоночной хроматографии (этилацетат-гексан, 1:4). Полученный продукт кристаллизуют в смеси эфира с гексаном.



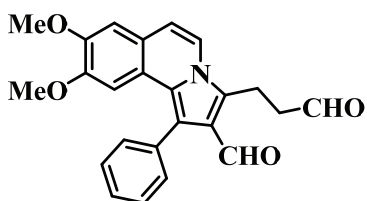
**1-(4-Фторфенил)-8,9-диэтоксипирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбальдегид (7a).** Выход: 30 мг (36%), белый порошок, т.пл. 129-131°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1670 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.47 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.77 (д, 1H,  $J = 7.4$  Гц, 6-H), 6.92 (с, 1H, 7-H), 6.94 (с, 1H, 10-H), 7.21 (т, 2H,  $J = 8.3$  Гц, H-Ar), 7.50 (дд, 2H,  $J = 5.6, 8.3$  Гц, H-Ar), 7.65 (т, 1H,  $J = 7.4$  Гц, 5-H), 7.81 (с, 1H, 3-H), 9.80 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 55.4; 56.0; 104.8; 108.5; 114.2; 115.6 (д, 2C,  $J = 21.6$  Гц); 116.8; 117.4; 120.9; 121.8; 122.8; 125.9; 127.0; 130.7; 133.3 (д, 2C,  $J = 7.2$  Гц); 148.6; 149.4; 162.5 (д, 1C,  $J = 247.1$  Гц); 187.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 350  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ , (%): C, 71.23; H, 4.39; N, 3.93. Вычислено, (%): C, 72.20; H, 4.62; N, 4.01.



**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтоксипирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбальдегид (7b).** Выход: 74 мг (69%), белый порошок, т.пл. 130-134°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1661 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.23 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 – 1.51 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.66 – 3.70 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.05 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.13 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14 – 4.19 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.73 (д, 1H,  $J = 7.3$  Гц, 6-H), 6.93 (с, 1H, 7-H), 7.01 – 7.04 (м, 3H, H-Ar), 7.08 (с, 1H, 10-H), 7.62 (д, 1H,  $J = 7.3$  Гц, 5-H), 7.79 (с, 1H, 3-H), 9.79 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.4; 14.7; 14.8; 14.9; 63.8; 64.5 (2C); 64.7; 106.0; 110.0; 113.5; 114.1; 116.1; 116.4; 118.5; 121.1; 121.4; 122.6; 123.7; 125.9; 126.6; 126.9; 147.9; 148.2; 148.7; 148.8; 188.2. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ , (%): C, 72.47; H, 6.70; N, 2.79. Вычислено, (%): C, 72.31; H, 6.53; N, 3.13.

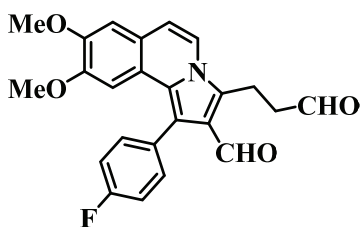
#### Синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбальдегидов 8а-с (общая методика).

К раствору (0,17 ммоль) соединений 4а-с в 4 мл трифторэтанола прибавляют (0,34 ммоль) акролеина. Реакцию ведут при 150°C в микроволновом реакторе в инертной атмосфере в течение 1 ч, контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ, (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Растворитель упаривают, полученную реакционную массу кристаллизуют в смеси эфира с гексаном.



**8,9-Диметокси-3-(3-оксипропил)-1-фенилпирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбальдегид (8a).** Выход: 41 мг (63%), желтый порошок, т.пл. 168-170°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1658 (C=O), 1715 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.94 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.38 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.91 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.82 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 5-H), 6.90 (с, 1H, 10-H), 6.93 (с, 1H, 7-H), 7.41 – 7.44 (м, 1H, H-Ar), 7.49 – 7.50 (м, 4H, H-Ar), 7.76 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 6-H), 9.78 (с, 1H, CHO), 9.87 (с,

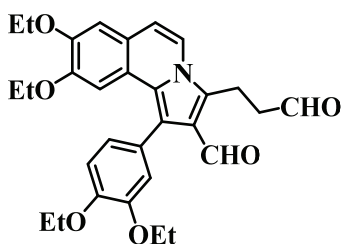
1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 17.3; 17.4; 42.5; 55.2; 56.0; 104.8; 108.3; 114.1; 119.1; 119.2; 121.2; 121.3; 121.9; 125.3; 127.8; 128.0; 128.7; 131.8 (2C); 134.6; 148.3; 149.3; 189.3; 201.4. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 388  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ , (%): C, 74.38; H, 5.49; N, 3.60. Вычислено, (%): C, 74.40; H, 5.46; N, 3.62.



**8,9-Диметокси-3-(3-оксопропил)-1-(4-фторфенил)-пирроло-[2,1-а]-изохинолин-2-карбальдегид (8b).** Выход: 43 мг (63%),

желтый порошок, т.пл. 166-167°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1714 (C=O), 1661 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.94 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.44 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56 (т,

2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.92 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 5-H), 6.87 (с, 1H, 10-H), 6.94 (с, 1H, 7-H), 7.21 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.46-7.49 (м, 2H, H-Ar), 7.77 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 6-H), 9.77 (с, 1H, CHO), 9.87 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 17.4; 42.5; 55.3; 56.0; 104.6; 108.3; 114.1; 115.7 (д, 2C,  $J = 21.7$  Гц); 117.7; 119.2; 121.1; 121.3; 121.9; 125.5; 128.3; 130.5; 133.5 (д, 2C,  $J = 7.2$  Гц); 148.4; 149.3; 162.5 (д, 1C,  $J = 247.1$  Гц); 188.9; 201.3. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ , (%): C, 71.21; H, 5.07; N, 3.40. Вычислено, (%): C, 71.10; H, 4.97; N, 3.45.



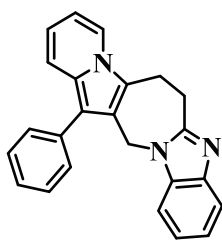
**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-(3-оксопропил)-пирроло-[2,1-а] изохинолин-2-карбальдегид (8c).** Выход: 76 мг (90%),

желтый порошок, т.пл. 165-166°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1666 (C=O), 1721 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.22 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),

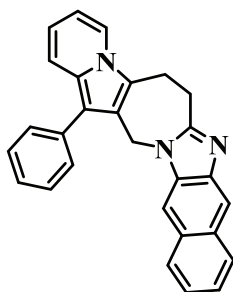
1.45 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.49 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.92 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.55 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.65 – 3.67 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.03 – 4.07 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.16 – 4.18 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.79 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 5-H), 6.93 (с, 1H, 7-H), 6.97 (с, 1H, 10-H), 7.00 – 7.02 (м, 3H, H-Ar), 7.72 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 6-H), 9.79 (с, 1H, CHO), 9.86 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.5; 14.8; 14.9; 15.0; 17.5; 42.5; 63.8; 64.6; 64.6; 64.9; 106.0; 110.0; 113.8; 114.2; 116.6; 118.9; 119.1; 121.0; 121.3; 122.0; 123.9; 125.4; 126.9; 127.7; 147.8; 148.4; 148.9; 149.0; 189.5; 201.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ , (%): C, 71.47; H, 6.70; N, 2.79. Вычислено, (%): C, 71.55; H, 6.61; N, 2.78.

**Синтез соединений 9a,b и 10 a-d (общая методика).** К суспензии индолизин-2-карбальдегида **6a** или пирроло[2,1-а] изохинолин-2-карбальдегидов **8a,c** (0,30 ммоль) с  $\text{MgSO}_4$  (0,59 ммоль) в абсолютном толуоле (6 мл) добавляют *o*-фенилендиамин или 2,3-диаминонафталин (0,30 ммоль). Реакцию проводят в условиях микроволновой активации в закрытой виае в инертной атмосфере при 150°C в течение 1,5 ч. Контроль хода реакции

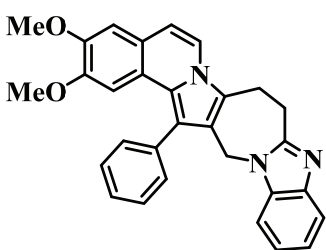
осуществляют методом ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Растворитель упаривают, продукты кристаллизуют из холодного эфира.



**13-Фенил-7,14-дигидро-6H-индолизино[3',2':5,6]азепино[1,2-a]-бензимидазол (9a).** Выход: 54 мг (52%), белый порошок, т.пл. 135-136°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.22 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.69 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 5.46 (с, 2H, 14- $\text{CH}_2$ ), 6.59 (т, 1H,  $J = 6.8$  Гц, 11-Н), 6.70 (т, 1H,  $J = 6.8$  Гц, 12-Н), 7.14 – 7.18 (м, 3H, H-Ar), 7.41 (т, 1H,  $J = 7.6$  Гц, H-Ar), 7.42 – 7.46 (м, 3H, H-Ar), 7.55 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц, H-Ar), 7.64 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, H-Ar), 7.68 – 7.70 (м, 1H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 26.2; 28.7; 39.8; 108.7; 110.0; 115.7; 117.7; 119.1; 122.0; 122.3; 125.1; 125.2; 125.7; 126.9 (2C); 127.8 (2C); 128.8; 132.8; 133.4; 134.3; 139.6; 144.6; 147.1. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 350  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3$ , (%): C, 82.32; H, 5.54; N, 12.22. Вычислено, (%): C, 82.49; H, 5.48; N, 12.03.

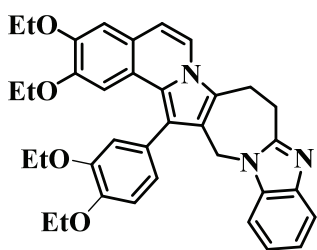


**14-Фенил-8,15-дигидро-7H-нафто[2'',3''':4',5']имидазо[1',2':1,7]-азепино-[3,4-b] индолизин (9b).** Выход: 75 мг (63%), бежевый порошок, т.пл. 141-142°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.27 – 3.33 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 4.00 – 4.06 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 5.63 (с, 2H, 15- $\text{CH}_2$ ), 6.61 – 6.64 (м, 1H, 12-Н), 6.72 – 6.75 (м, 1H, 13-Н), 7.41 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.43 – 7.46 (м, 4H, H-Ar), 7.57 – 7.61 (м, 4H, H-Ar), 7.85 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 8.18 (с, 1H, 5-Н). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.0; 25.6; 39.3; 104.3; 111.6 (2C); 112.9; 116.3; 117.6 (2C); 118.0 (2C); 118.7; 118.8; 121.1; 123.3; 124.2 (2C); 126.6; 127.5; 128.5; 129.0 (2C); 130.0; 130.3; 134.5; 136.0; 142.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_3$ , (%): C, 84.01; H, 5.45; N, 10.41. Вычислено, (%): C, 84.18; H, 5.30; N, 10.52.

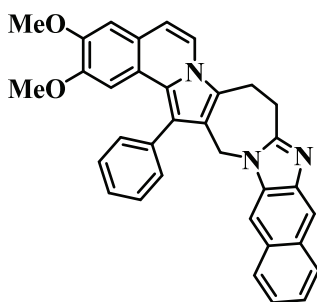


**12,13-Диметокси-15-фенил-7,16-дигидро-6H-бензоимидазо-[1'',2'':1',7']-азепино[3',4':4,5]пирроло[2,1-a]изохинолин (10a).** Выход: 41 мг (30%), оранжевый порошок, т.пл. 177-178°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.26 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.40 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.90 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.19 (с, 2H, 16- $\text{CH}_2$ ), 6.72 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 10-Н), 6.92 (с, 1H, 11-Н), 6.93 (с, 1H, 14-Н), 7.06 – 7.08 (м, 1H, H-Ar), 7.18 – 7.19 (м, 2H, H-Ar), 7.48 – 7.50 (м, 4H, H-Ar), 7.59 – 7.61 (м, 2H, H-Ar), 7.69 – 7.70 (м, 1H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.1; 25.3; 38.8; 55.2; 55.9; 104.2; 107.9; 108.6; 110.9; 114.5; 118.3; 119.0; 119.5; 119.7; 120.7; 121.3; 121.6; 122.3; 124.1; 127.7 (2C); 129.0(2C); 131.8; 135.2; 136.4; 142.3; 147.8; 149.0; 154.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ , (%): C, 78.52; H, 5.34; N, 9.14. Вычислено, (%): C, 78.41; H, 5.48; N, 9.23.

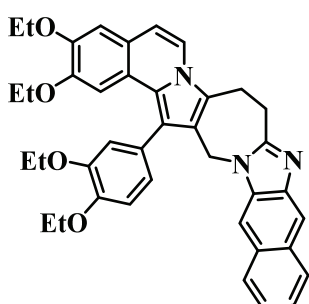




**17-(3,4-Диэтоксифенил)-12,13-диэтоксидецил-15-фенил-7,16-дигидро-6H-бензоимидазо[1'',2'':1',7']азепино[3',4':4,5]пирроло[2,1-a]изохинолин (10b).** Выход: 92 мг (54%), оранжевый порошок, т.пл. 105-108 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.21 – 1.25 (м, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.43 – 1.46 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.55 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.23 – 3.26 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.67 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09 – 4.13 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.21 – 4.27 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 5.17, 5.21 (кв, 2H,  $J_{\text{AB}} = 16.2$  Гц, 16- $\text{CH}_2$ ), 6.69 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 10-H), 6.93 (с, 1H, 11-H), 6.94 (д, 1H,  $J = 1.5$  Гц, H-Ar), 7.00 (дд, 1H,  $J = 1.5$ ; 8.1 Гц, H-Ar), 7.03 (с, 1H, 14-H), 7.09 – 7.11 (м, 2H, H-Ar), 7.15 – 7.18 (м, 2H, H-Ar), 7.45 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, H-Ar), 7.68 – 7.69 (м, 1H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.3; 14.5; 14.8; 15.0; 24.1; 25.3; 38.8; 60.5; 63.8; 64.5; 64.8; 105.4; 108.7; 109.6; 110.9; 113.9; 114.2; 116.3; 118.5; 118.8; 119.5; 120.7; 121.2; 121.6; 122.2; 123.8; 124.2; 128.8 (2C); 135.2; 142.3; 147.4; 148.2; 148.5; 149.2; 154.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 576  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ , (%): С, 75.09; Н, 6.52; N, 7.29. Вычислено, (%): С, 75.11; Н, 6.48; N, 7.30.



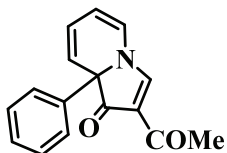
**2,3-Диметокси-19-фенил-9,18-дигидро-8H-нафто[2''',3''':4'',5'']имидазо[1'',2'':1',7']азепино[3',4':4,5]пирроло[2,1-a]изохинолин (10c).** Выход: 74 мг (49%), оранжевый порошок, т.пл. 151-152 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.31 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.41 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 8- $\text{CH}_2$ ), 3.90 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.27 (с, 2H, 17- $\text{CH}_2$ ), 6.72 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 11-H), 6.92 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.03 (с, 1H, 12-H), 7.33 – 7.39 (м, 2H, H-Ar), 7.52 – 7.56 (м, 4H, H-Ar), 7.65 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, 10-H), 7.87 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.94 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 8.15 (с, 1H, 19-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.0; 25.7; 38.9; 55.2; 55.9; 104.1; 104.3; 107.8; 111.0; 111.2; 114.5; 116.3; 118.4; 119.0; 119.6; 120.7; 121.3; 123.3; 124.2; 125.6; 127.5; 127.8; 128.5; 128.6; 129.1; 130.0; 130.3; 131.9; 136.0; 136.3; 136.4; 142.8; 147.9; 149.0. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ , (%): С, 80.20; Н, 5.12; N, 8.36. Вычислено, (%): С, 80.13; Н, 5.34; N, 8.25.



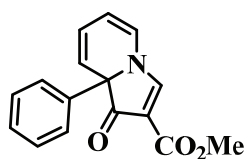
**19-(3,4-Диэтоксифенил)-2,3-диэтоксидецил-9,18-дигидро-8H-нафто[2''',3''':4'',5'']имидазо[1'',2'':1',7']азепино[3',4':4,5]пирроло[2,1-a]изохинолин (10d).** Выход: 71 мг (38%), оранжевый порошок, т.пл. 185-187 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.23 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 – 1.49 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.59 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.27 – 3.32 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.67 – 3.73 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.10 – 4.16 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.24 – 4.31 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 5.28 (с, 2H, 16- $\text{CH}_2$ ), 6.69 (д, 1H,  $J = 7.6$  Гц, 11-H), 6.93 (с, 1H, 12-H), 6.98 (с, 1H, 15-H), 7.04 (дд, 2H,  $J = 1.5$ ; 8.1 Гц, H-

Ar), 7.14 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.33 – 7.39 (м, 2H, H-Ar), 7.45 – 7.47 (м, 2H, H-Ar), 7.85 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.95 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 8.15 (с, 1H, 19-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.5; 14.8; 14.9; 15.0; 23.9; 25.7; 38.9; 63.7; 64.5; 64.6; 64.9; 104.2; 105.3; 109.6; 111.0; 114.0; 114.3; 116.2; 116.3; 118.6; 118.8; 119.3; 120.7; 121.2; 123.2; 123.9; 124.2; 124.3; 127.3; 128.5; 128.9; 130.0; 130.3; 136.0; 142.9; 147.4; 148.2; 148.6; 149.3; 159.2. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 626  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ , (%): С, 76.54; Н, 6.33; N, 6.52. Вычислено, (%): С, 76.78; Н, 6.28; N, 6.72.

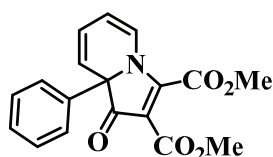
**Синтез индолизинов 11a-h (общая методика).** К раствору 1,09 ммоль кетонов **1a,b** в 5 мл абсолютного ацетонитрила добавляют 1,74 ммоль соответствующего алкина. Реакцию ведут в микроволновом реакторе при  $150^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:5). Далее растворитель удаляют, продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат-петролейный эфир, 1:10).



**2-Ацетил-8a-фенилиндолизин-1(8aH)-он (11a).** Выход: 148 мг (54%), желтое масло.  $R_f$  0,43 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1677 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.35 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 5.67 (т, 1H,  $J = 6.1$  Гц, 6-H), 6.09 (кв, 1H,  $J = 5.6, 9.1$  Гц, 7-H), 6.48 (д, 1H,  $J = 9.1$  Гц, 5-H), 6.64 (д, 1H,  $J = 6.6$  Гц, 8-H), 7.27 – 7.34 (м, 5H, H-Ar), 8.73 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.7; 114.1; 122.9; 124.3; 124.5; 124.9; 128.2; 128.6; 129.0; 131.14; 133.02; 137.1; 137.7; 165.2; 193.1; 195.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 252  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ , (%): С, 76.40; Н, 5.17; N, 5.52. Вычислено, (%): С, 76.48; Н, 5.21; N, 5.57.



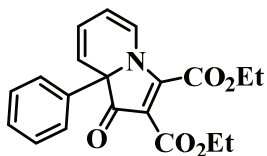
**Метил 1-оксо-8a-фенил-1,8a-дигидроиндолизин-2-карбоксилат (11b).** Выход: 177 мг (61%), желтое масло.  $R_f$  0,43 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1666, 1723 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.75 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.64 (т, 1H,  $J = 6.1$  Гц, 6-H), 6.07 (кв, 1H,  $J = 5.6, 9.1$  Гц, 7-H), 6.44 (д, 1H,  $J = 9.1$  Гц, 5-H), 6.63 (с, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 8-H), 7.29 – 7.24 (м, 5H, H-Ar), 8.70 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 51.6; 102.7; 113.6 (2C); 122.8 (2C); 124.4 (2C); 124.6; 128.5; 128.9 (2C); 137.8; 163.6; 166.1; 194.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 268  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ , (%): С, 71.83; Н, 4.91; N, 5.16. Вычислено, (%): С, 71.90; Н, 4.90; N, 5.24.



**Диметил 1-оксо-8a-фенил-1,8a-дигидроиндолизин-2,3-дикарбоксилат (11c).** Выход: 226 мг (64%), желтое масло.  $R_f$  0,50 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:5). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1697, 1698, 1746 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.75 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.08 (с, 3H,



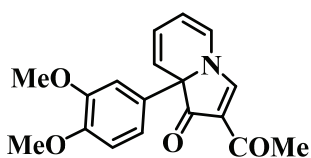
CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.68 (т, 1H,  $J = 6.6$  Гц, 6-Н), 6.09 (кв, 1H,  $J = 5.6, 7.9$  Гц, 7-Н), 6.52 (д, 1H,  $J = 9.6$  Гц, 5-Н), 6.54 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 8-Н), 7.28 – 7.36 (м, 5H, Н-Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 51.9; 54.1; 114.9; 122.1; 122.8; 124.3 (2С); 124.9 (2С); 128.7 (2С); 129.0 (2С); 137.4; 160.6; 162.9; 167.1; 193.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 326 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>, (%): С, 66.51; Н, 4.71; N, 4.26. Вычислено, (%): С, 66.46; Н, 4.65; N, 4.31.



**Диэтил 1-оксо-8а-фенил-1,8а-дигидроиндолизин-2,3-дикарбоксилат**

**(11d)**. Выход: 170 мг (44%), желтое масло. R<sub>f</sub> 0,32 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1690, 1697, 1740 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.26 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

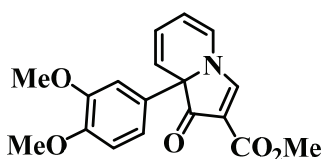
1.45 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18 – 4.23 (м, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.54 (кв, 2H,  $J = 6.6$  Гц, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.67 (т, 1H,  $J = 6.1$  Гц, 6-Н), 6.08 (кв, 1H,  $J = 5.6, 9.6$  Гц, 7-Н), 6.49 (д, 1H,  $J = 9.1$  Гц, 5-Н), 6.55 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 8-Н), 7.32 – 7.37 (м, 5H, Н-Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.1, 14.3; 60.7; 63.8; 114.6; 122.1; 123.4 (2С); 124.4 (2С); 128.6 (2С), 129.0 (2С); 137.6 (2С); 160.2; 162.2; 167.0; 193.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 354 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>, (%): С, 67.94; Н, 5.38; N, 3.89. Вычислено, (%): С, 67.98; Н, 5.42; N, 3.96.



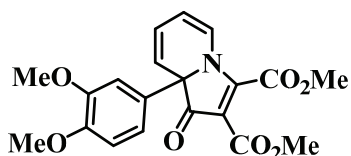
**2-Ацетил-8а-(3,4-диметоксифенил)индолизин-1(8аН)-он** **(11e)**.

Выход: 183 мг (54%), желтое масло. R<sub>f</sub> 0,40 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1724 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.37 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.68

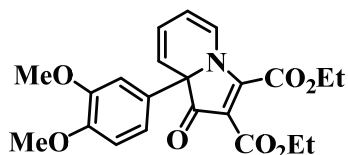
(т, 1H,  $J = 6.1$  Гц, 6-Н), 6.10 (кв, 1H,  $J = 5.6, 9.1$  Гц, 7-Н), 6.44 (д, 1H,  $J = 9.1$  Гц, 5-Н), 6.63 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 8-Н), 6.78 – 6.82 (м, 2H, Н-Аг), 6.88 (д, 1H,  $J = 2.0$  Гц, Н-Аг), 8.71 (с, 1H, 3-Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 28.7; 56.0; 56.1; 108.0; 111.1; 114.1; 116.5; 119.6; 120.3; 121.7; 122.8; 124.5; 125.0; 130.1; 148.4; 165.2, 193.3; 195.1. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 312 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>, (%): С, 69.40; Н, 5.44; N, 4.44. Вычислено, (%): С, 69.44; Н, 5.50; N, 4.50.



**Метил 8а-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-1,8а-дигидроиндолизин-2-карбоксилат** **(11f)**: Выход: 181 мг (51%), желтое масло. R<sub>f</sub> 0,42 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1668, 1723 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.65 (т, 1H,  $J = 6.1$  Гц, 6-Н), 6.06 (кв, 1H,  $J = 5.6, 9.6$  Гц, 7-Н), 6.39 (д, 1H,  $J = 9.6$  Гц, 5-Н), 6.62 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 8-Н), 6.76 (д, 1H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Аг), 6.81 (д, 1H,  $J = 2.1, 8.6$  Гц, Н-Аг), 6.92 (д, 1H,  $J = 2.1$  Гц, Н-Аг), 8.68 (с, 1H, 3-Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 51.6; 56.0; 56.1; 102.7; 108.1; 111.0; 113.5 (2С); 116.4; 122.5; 124.5; 124.7; 130.3; 149.4 (2С); 163.6; 165.9; 194.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 328 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>, (%): С, 66.02; Н, 5.19; N, 4.21. Вычислено, (%): С, 66.05; Н, 5.23; N, 4.28.

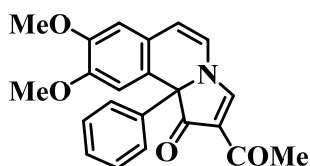


**Диметил 8а-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-1,8а-дигидроиндолизин-2,3-дикарбоксилат (11g).** Выход: 209 мг (50%), желтое масло.  $R_f$  0,33 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1687, 1693, 1746 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.76 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.87 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.69 (т, 1H,  $J = 6.1$  Гц, 6-Н), 6.08 (кв, 1H,  $J = 5.6, 9.5$  Гц, 7-Н), 6.47 (д, 1H,  $J = 9.5$  Гц, 5-Н), 6.53 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 8-Н), 7.77 (д, 1H,  $J = 8.5$  Гц, Н-Аr), 6.85 (дд, 1H,  $J = 2.0, 8.5$  Гц, Н-Аr), 6.90 (д, 1H,  $J = 2.0$  Гц, Н-Аr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 51.9; 54.1; 56.0 (2C); 101.0; 107.8; 111.5; 122.0 (2C); 122.7 (2C); 124.9 (2C); 129.8; 149.4; 149.5; 160.7; 162.9; 166.9; 193.9. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ . (%): С, 62.30; Н, 4.89; N, 3.56. Вычислено, (%): С, 62.33; Н, 4.97; N, 3.63.



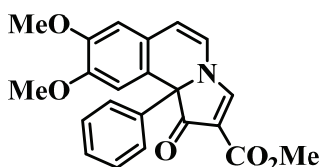
**Диэтил 8а-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-1,8а-дигидроиндолизин-2,3-дикарбоксилат (11h).** Выход: 225 мг (50%), желтое масло.  $R_f$  0,42 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:3). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1691, 1693, 1747 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.31 (т, 3H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.48 (т, 3H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.24 – 4.26 (м, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.56 (кв, 2H,  $J = 7.2, 14.1$  Гц,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.71 (т, 1H,  $J = 6.3$  Гц, 6-Н), 6.12 (кв, 1H,  $J = 6.3, 9.1$  Гц, 7-Н), 6.49 (д, 1H,  $J = 6.3$  Гц, 5-Н), 6.57 (д, 1H,  $J = 6.3$  Гц, 8-Н), 6.83 (д, 1H,  $J = 8.4$  Гц, Н-Аr), 6.90 (дд, 1H,  $J = 2.3, 8.4$  Гц, Н-Аr), 6.95 (д, 1H,  $J = 2.3$  Гц, Н-Аr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.0; 14.3; 55.9; 56.1; 60.6; 63.7; 72.6; 101.0; 107.7; 111.0; 114.4; 116.4; 122.0; 122.6; 124.7; 129.9; 149.3; 149.4; 160.2; 162.2; 166.8; 194.0. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ , (%): С, 63.87; Н, 5.54; N, 3.33. Вычислено, (%): С, 63.92; Н, 5.61; N, 3.39.

**Синтез пирроло[2,1-а]изохинолинов 12а-л (общая методика).** К раствору (0,34 ммоль) соединений **4а-с** в 5 мл абсолютного ацетонитрила прибавляют (0,69 ммоль) алкина (ацетилацетилен, метилпропиолата, АДКЭ или диэтилацетилендикарбоксилата). Реакцию ведут при  $150^\circ\text{C}$  в микроволновом реакторе в инертной атмосфере в течение 20 мин, контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ, (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Растворитель упаривают, в случае соединений **12а,b,d,e,h** продукт кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан, соединения **12с, f, g, i-l** были выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюэнт: градиент этилацетата в гексане от 1:8 до 1:4).



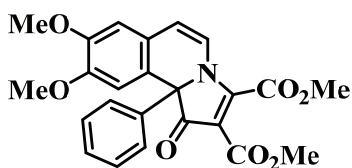
**2-Ацетил-8,9-диметокси-10b-фенилпирроло[2,1-а]изохинолин-1(10bH)-он (12а).** Выход: 90 мг (73%), желтый порошок, т.пл.  $216-218^\circ\text{C}$ . ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1733, 1745 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.41 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.86 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),

4.02 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.07 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-Н), 6.59 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-Н), 6.64 (с, 1H, 7-Н), 7.16 (д, 2H,  $J = 7.0$  Гц, Н-Аг), 7.24 – 7.28 (м, 3H, Н-Аг), 7.97 (с, 1H, 10-Н), 8.73 (с, 1H, 3-Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 28.6; 56.1; 56.4; 104.1; 104.9; 108.8, 110.1; 113.1; 117.5; 121.5; 123.6; 124.4; 125.2; 128.5; 128.8; 130.9; 137.0; 140.2; 148.7; 148.9; 192.8; 194.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 362 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, (%): С, 73.12; Н, 5.44; N, 3.88. Вычислено, (%): С, 73.24; Н, 5.52; N, 3.80.



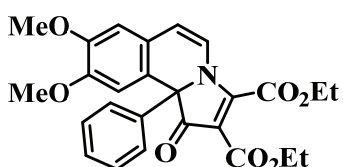
**Метил 8,9-диметокси-1-оксо-10b-фенил-1,10b-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (12b).** Выход: 47 мг (37%), коричневый порошок, т.пл. 220-222°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1689, 1728 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),

δ, м. д.: 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.05 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-Н), 6.58 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-Н), 6.62 (с, 1H, 10-Н), 7.17 (д, 2H,  $J = 7.0$  Гц, Н-Аг), 7.22 – 7.26 (м, 3H, Н-Аг), 7.97 (с, 1H, 7-Н), 8.69 (с, 1H, 3-Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 51.5; 56.1; 56.4; 73.4; 103.5; 108.9; 109.9; 116.9; 121.5; 123.6; 124.2; 125.3; 128.4; 128.7; 129.5; 130.8; 137.1; 148.6; 148.9; 163.5; 164.3; 193.4. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 378 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>, (%): С, 70.10; Н, 5.03; N, 3.83. Вычислено, (%): С, 70.02; Н, 5.07; N, 3.71.



**Диметил 8,9-диметокси-1-оксо-10b-фенил-1,10b-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (12c).** Выход: 46 мг (31%), оранжевое масло. R<sub>f</sub> 0,60 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:4). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1698, 1726, 1745 (C=O). Спектр ЯМР

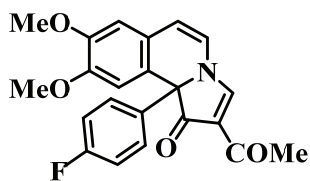
<sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.09 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-Н), 6.50 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-Н), 6.63 (с, 1H, 7-Н), 7.19 (д, 2H,  $J = 7.0$  Гц, Н-Аг), 7.26 – 7.29 (м, 3H, Н-Аг), 7.97 (с, 1H, 10-Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 51.9; 54.1; 56.1; 56.5; 73.2; 101.6; 108.8; 110.2 (2С); 118.3; 118.8; 123.2; 124.1; 125.3; 128.6; 128.9 (2С); 136.7; 148.8; 149.0; 160.7; 169.9; 165.6; 192.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 436 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>, (%): С, 66.18; Н, 4.84; N, 3.20. Вычислено, (%): С, 66.20; Н, 4.86; N, 3.22.



**Диэтил 8,9-диметокси-1-оксо-10b-фенил-1,10b-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (12d).** Выход: 90 мг (57%), оранжевый порошок, т.пл. 175-179°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1697, 1720, 1737 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),

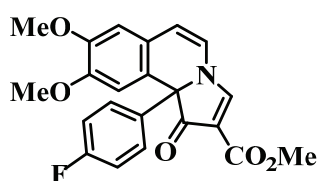
δ, м. д.: 1.28 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 – 4.27 (м, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.52 – 4.57 (м, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.07 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-Н), 6.50 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-Н), 6.62 (с, 1H, 7-Н), 7.21 (д, 2H,  $J = 7.1$  Гц, Н-Аг), 7.26 – 7.28 (м, 3H, Н-Аг), 7.98 (с, 1H, 10-Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.:

14.1; 14.4; 56.1; 56.5; 60.6; 63.7; 72.8; 101.5; 108.9; 110.1 (2C); 118.0; 118.9; 123.3; 124.2; 125.3; 128.8 (3C); 136.8; 148.7; 148.9; 160.4; 162.1; 165.5; 192.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 464  $[M+H]^+$ .  
Найдено,  $C_{26}H_{25}NO_7$ , (%): С, 67.42; Н, 5.50; N, 3.05. Вычислено, (%): С, 67.38; Н, 5.44; N, 3.02.



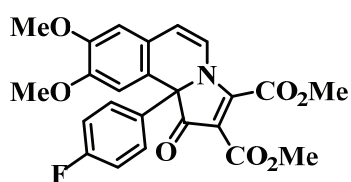
**2-Ацетил-10b-(4-фторфенил)-8,9-диметоксипирроло[2,1-а]**

**изохинолин-1(10bH)-он (12e).** Выход: 110 мг (85%), желтый порошок, т.пл. 189-190°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1683, 1712 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.41 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.08 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-Н), 6.58 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-Н), 6.65 (с, 1H, 7-Н), 6.94 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Ar), 7.11 – 7.13 (м, 2H, Н-Ar), 7.92 (с, 1H, 7-Н), 8.72 (с, 1H, 3-Н). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.7; 56.1; 56.4; 73.5; 108.7; 110.1; 113.1; 115.8 (д, 2C,  $J = 21.7$  Гц); 117.5; 121.4; 123.6; 124.1; 127.2 (д, 2C,  $J = 7.2$  Гц); 132.9; 148.8; 149.1; 162.7 (д, 1C,  $J = 248.5$  Гц); 163.6; 192.8; 194.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 380  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{22}H_{18}FNO_4$ , (%): С, 69.54; Н, 4.73; N, 3.70. Вычислено, (%): С, 69.65; Н, 4.78; N, 3.69.



**Метил 10b-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-1-оксо-1,10b-дигидро-**

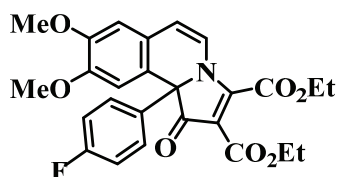
**пирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (12f).** Выход: 115 мг (85%), желтое масло.  $R_f$  0,42 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1691, 1731 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.06 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-Н), 6.56 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-Н), 6.63 (с, 1H, 7-Н), 6.92 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Ar), 7.12 – 7.14 (м, 2H, Н-Ar), 7.91 (с, 1H, 10-Н), 8.68 (с, 1H, 3-Н). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 51.6; 56.1; 56.4; 72.8; 103.6; 108.7; 109.9; 115.6 (д, 2C,  $J = 21.7$  Гц); 117.0; 121.3; 123.5; 123.9; 127.3 (д, 2C,  $J = 8.7$  Гц); 132.0; 148.7; 149.0; 162.9 (д, 1C,  $J = 248.5$  Гц); 163.4; 164.5; 193.3. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 396  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{22}H_{18}FNO_5$ , (%): С, 66.82; Н, 4.54; N, 3.50. Вычислено, (%): С, 66.83; Н, 4.59; N, 3.54.



**Диметил 10b-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-1-оксо-1,10b-дигидро-**

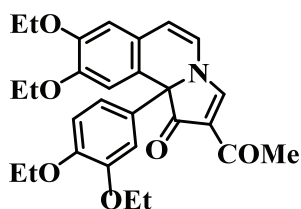
**пирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (12g).** Выход: 132 мг (85%), оранжевое масло.  $R_f$  0,40 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1697, 1710, 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.10 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-Н), 6.47 (д, 1H,  $J = 7.0$  Гц, 5-Н), 6.64 (с, 1H, 7-Н), 6.95 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Ar), 7.15 (дд, 2H,  $J = 5.5, 8.8$  Гц, Н-Ar), 7.92 (с, 1H, 10-Н). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 51.9; 54.1; 56.1; 56.5; 108.7; 110.3; 115.8 (д, 2C,  $J = 21.7$  Гц); 118.3; 118.7; 122.7; 123.2; 123.8; 127.3 (д, 2C,  $J = 8.6$  Гц); 132.6; 148.9; 149.2; 160.6; 161.9; 162.7 (д, 1C,  $J = 248.5$  Гц); 163.6; 165.75; 192.4. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 454  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{24}H_{20}FNO_7$ , (%): С, 63.53; Н, 4.40; N, 3.04. Вычислено, (%): С, 63.57; Н, 4.45; N, 3.09.

118.3; 118.7; 122.7; 123.2; 123.8; 127.3 (д, 2C,  $J = 8.6$  Гц); 132.6; 148.9; 149.2; 160.6; 161.9; 162.7 (д, 1C,  $J = 248.5$  Гц); 163.6; 165.75; 192.4. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 454  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{24}H_{20}FNO_7$ , (%): С, 63.53; Н, 4.40; N, 3.04. Вычислено, (%): С, 63.57; Н, 4.45; N, 3.09.



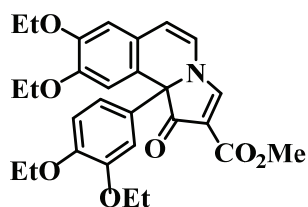
**Диэтил 10b-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-1-оксо-1,10b-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (12h).**

Выход: 122 мг (74%), оранжевый порошок, т.пл. 155-157°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1688, 1690, 1750 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.28 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 – 4.28 (м, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.53 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.08 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-H), 6.48 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-H), 6.63 (с, 1H, 7-H), 6.94 (т, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.16 (дд, 2H,  $J = 5.5, 8.8$  Гц, H-Ar), 7.92 (с, 1H, 10-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.1; 14.4; 56.1; 56.5; 60.7; 63.8; 72.3; 101.6; 108.7; 110.1; 115.8 (д, 2C,  $J = 21.7$  Гц); 118.6; 118.8; 123.2; 123.8; 127.2 (д, 2C,  $J = 8.6$  Гц); 132.7; 148.8; 149.0; 160.2; 161.0 (д, 1C,  $J = 248.5$  Гц); 163.9; 165.6; 192.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_7$ , (%): C, 64.83; H, 5.05; N, 2.89. Вычислено, (%): C, 64.86; H, 5.02; N, 2.91.



**2-Ацетил-10b-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтоксипирроло[2,1-а]изохинолин-1(10bH)-он (12i).**

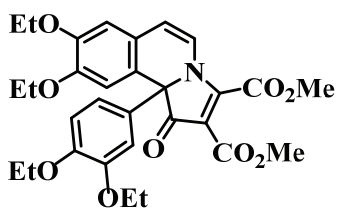
Выход: 135 мг (83%), желтое масло.  $R_f$  0,49 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1642, 1679 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.34 – 1.38 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 1.44 (т, 3H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.50 (т, 3H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.41 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.89 – 3.96 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.00 (кв, 2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 – 4.07 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.20 – 4.25 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.06 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-H), 6.55 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-H), 6.61 – 6.63 (м, 1H, H-Ar), 6.64 (с, 1H, 7-H), 6.69 – 6.72 (м, 2H, H-Ar), 7.92 (с, 1H, 10-H), 8.69 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.8 (2C); 28.6; 29.8; 64.5; 64.7; 64.8; 64.9; 73.8; 110.3; 111.4; 112.1 (2C); 112.9; 113.0; 117.6; 117.9; 121.3; 123.5; 124.6; 129.5; 148.3; 148.5; 148.7; 146.3; 163.3; 193.0; 194.9. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 478  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ , (%): C, 70.44; H, 6.49; N, 2.89. Вычислено, (%): C, 70.42; H, 6.54; N, 2.93.



**Метил 10b-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтоксо-1-оксо-1,10b-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (12j).**

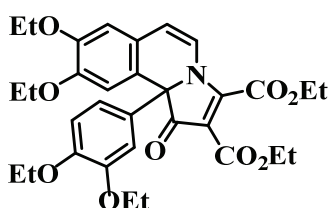
Выход: 118 мг (70%), желтое масло.  $R_f$  0,48 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1693, 1729 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.33 – 1.38 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.43 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.78 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 – 3.96 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.99 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.03 – 4.08 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.17 – 4.23 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.03 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-H), 6.54 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-H), 6.63 (с, 1H, 7-H), 6.64 (д, 1H,  $J = 2.5$  Гц, H-Ar), 6.69 – 6.72 (м, 2H, H-Ar), 7.93 (с, 1H, 10-H), 8.65 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.1 (2C); 29.8 (2C); 51.5; 60.5; 64.5; 64.7; 64.9; 73.2; 100.3; 110.3; 111.6; 111.8; 112.9;

117.0; 117.9; 121.3; 123.4; 124.4; 129.6; 148.3; 148.4; 148.7; 149.1; 163.7; 164.1; 193.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 494  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{28}H_{31}NO_7$ , (%): С, 68.11; Н, 6.38; N, 2.90. Вычислено, (%): С, 68.14; Н, 6.33; N, 2.84.



**Диметил 10b-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-1-оксо-1,10b-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (12k).**

Выход: 153 мг (81%), оранжевое масло.  $R_f$  0,46 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1697, 1719, 1742 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.34 – 1.38 (м, 6H,  $OCH_2CH_3$ ) 1.44 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 1.49 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 3.78 (с, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.92 – 3.98 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.99 – 4.02 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.03 – 4.06 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.07 (с, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.18 – 4.24 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 6.07 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-H), 6.45 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-H), 6.63 (с, 1H, 7-H), 6.66 – 6.67 (м, 1H, H-Ar), 6.71 – 6.73 (м, 2H, H-Ar), 7.94 (с, 1H, 10-H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.7; 14.8; 29.8 (2C); 51.9; 54.0; 64.5; 64.4; 64.8; 64.9; 79.9; 101.3; 110.2; 110.7; 112.1; 113.1; 117.8; 118.4; 118.6; 123.0; 124.3; 129.0; 148.4; 148.5; 148.7; 149.1; 160.8; 163.1; 165.4; 192.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z = 552 [M+H]^+$ . Найдено,  $C_{30}H_{33}NO_9$ , (%): С, 65.29; Н, 6.05; N, 2.51. Вычислено, (%): С, 65.33; Н, 6.03; N, 2.54.

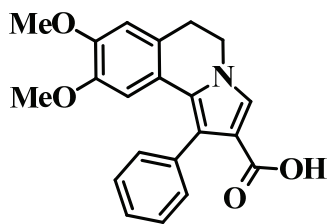


**Диэтил 10b-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-1-оксо-1,10b-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (12l).**

Выход: 167 мг (84%), оранжевое масло.  $R_f$  0,49 (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1693, 1718, 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.28 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.34 – 1.38 (м, 6H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.34 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 1.49 (т, 6H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 3.93 – 4.02 (м, 4H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.03 – 4.07 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.19 – 4.26 (м, 4H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.52 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 6.05 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 6-H), 6.46 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, 5-H), 6.63 (с, 1H, 7-H), 6.67 – 6.69 (м, 1H, H-Ar), 6.73 – 6.75 (м, 2H, H-Ar), 7.95 (с, 1H, 10-H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.1; 14.4; 14.7; 14.8; 29.8 (4C); 60.5; 63.6; 64.5; 64.6; 65.0; 72.7; 101.3; 110.4; 111.0; 112.1; 113.1; 117.8; 118.0; 118.7; 123.1; 124.4; 129.2; 148.4; 148.7; 149.0; 160.5; 162.3; 165.3; 192.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 580  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{32}H_{37}NO_9$ , (%): С, 66.29; Н, 6.33; N, 2.49. Вычислено, (%): С, 66.31; Н, 6.43; N, 2.42.

**Синтез 1-арил-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоновых кислот 13a-с (общая методика).** К раствору 1-ароилизохинолина **3a,b,e** (1,0 ммоль) в трифторэтаноле (5 мл) прибавляют 4-нитрофенилакрилат (1,2 ммоль). Реакцию проводят в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 ч. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из эфира.

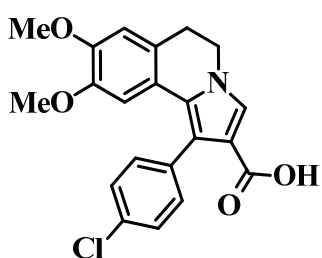




**8,9-Диметокси-1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновая кислота (13a):** Выход: 280 мг (80%), желтые кристаллы,

т.пл. 244–247°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3391 (OH), 1709 (C=O).

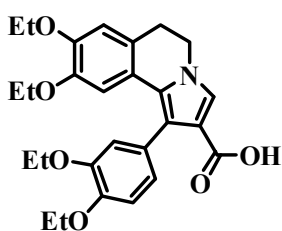
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.03 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.27 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.40 (с, 1H, 7-H), 6.66 (с, 1H, 10-H), 7.32 (т, 1H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.37–7.42 (м, 4H, H-Ar), 7.44 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.2; 45.2; 55.1; 56.0; 107.7; 111.1; 112.3; 115.8; 121.2; 121.8; 124.1; 126.5; 127.2; 128.3 (2C); 130.7 (2C); 135.6; 147.6; 147.7; 162.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 350  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , (%): С, 72.21; Н, 5.18; N, 3.62. Вычислено, (%): С, 72.19; Н, 5.48; N, 4.01.



**1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновая кислота (13b):** Выход: 345 мг (90%),

светло-желтые кристаллы, т.пл. 210–215°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3385 (OH), 1724 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.:

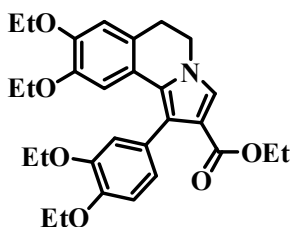
3.03 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.34 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.36 (с, 1H, 7-H), 6.67 (с, 1H, 10-H), 7.33 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.44 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.2; 45.2; 55.2; 56.0; 107.7; 111.2; 112.3; 120.3; 120.9; 124.3; 126.7; 127.8; 128.5 (2C); 132.2 (2C); 133.2; 134.1; 147.7; 147.8; 162.4. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ , (%): С, 65.98; Н, 4.93; N, 3.83. Вычислено, (%): С, 65.71; Н, 4.73; N, 3.65.



**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновая кислота (13c).** Выход: 372 мг (80%),

бежевые кристаллы, т.пл. 170–172°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3399 (OH), 1707 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.:

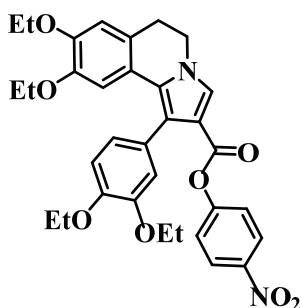
1.16 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37–1.42 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.00 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.56 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.01–4.06 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.11 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.53 (с, 1H, 7-H), 6.66 (с, 1H, 10-H), 6.88–6.92 (м, 3H, H-Ar), 7.41 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.6; 14.9; 14.9; 15.0; 29.2; 45.3; 63.8; 64.5; 64.7; 64.8; 109.3; 112.5; 113.3; 113.8; 116.1; 121.4; 121.5; 123.0; 123.9; 126.4; 127.7; 128.3; 147.2; 147.3; 148.0; 148.9; 162.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 466  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ , (%): С, 70.23; Н, 6.88; N, 3.12. Вычислено, (%): С, 69.66; Н, 6.71; N, 3.01.



**Синтез этил 1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилата (14).**

К раствору 1-ароилизохинолина **3e** (411 мг, 1,0 ммоль) в трифторэтанол (10 мл) прибавляют этилакрилат (150 мг, 1,5 ммоль) и 10 моль% (8 мг) ZnO.

Реакцию проводят при 140°C в течение 30 мин. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). Растворитель удаляют, остаток обрабатывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют этилацетатом (3 × 10 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и удаления растворителя добавляют 5 мл толуола и отгоняют досуха для избавления от непрореагировавшего этилакрилата. Остаток кристаллизуют из эфира. Выход: 296 мг (60%), белые кристаллы, т.пл. 170–172°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1662 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.12 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15 (т, 3H,  $J = 6.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37–1.42 (м, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.98 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.56 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.03 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05–4.08 (м, 4H, 5-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.53 (с, 1H, 7-H), 6.56 (с, 1H, 10-H), 6.88–6.90 (м, 3H, H-Ar), 7.34 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м. д.: 14.2; 14.8 (2C); 14.9 (2C); 28.1; 43.7; 60.2; 64.9; 65.7; 65.8; 65.9; 105.6; 112.0; 113.2; 113.9; 116.5; 120.4; 120.7; 126.1; 126.9; 129.2; 132.4; 132.5; 146.7; 148.9; 149.0; 152.1; 161.9. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 494 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub>, (%): C, 70.64; H, 6.95; N, 3.12. Вычислено, (%): C, 70.57; H, 7.15; N, 2.84.



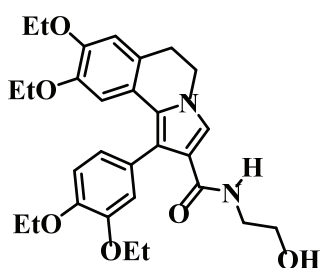
**Синтез 4-нитрофенил-1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилата (15).**

К соединению **3e** (411 мг, 1,0 ммоль) добавляют 7 мл толуола или ДХМ и *n*-нитрофенилакрилат (232 мг, 1,2 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 25°C до исчезновения пятна исходного на ТСХ

(sorbfil, этилацетат-гексан, 1:2). Растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из эфира. Выход: 294 мг (50%) толуол, 176 мг (30%) ДХМ, светло-желтые кристаллы, т.пл. 135–137°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1280 (NO<sub>2</sub>), 1630 (NO<sub>2</sub>), 1680 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.17 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41–1.45 (м, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.04 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.56 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.01 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.55 (с, 1H, 7-H), 6.68 (с, 1H, 10-H), 6.92 – 6.94 (м, 3H, H-Ar), 7.22 (д, 2H,  $J = 9.1$  Гц, H-Ar), 7.55 (с, 1H, 3-H), 8.18 (д, 2H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м. д.: 14.6; 14.9; 14.9; 15.0; 29.2; 45.4; 63.8; 64.6; 64.7; 64.8; 109.3; 112.7; 113.2; 113.6; 116.1; 121.2; 121.7; 122.4 (2C); 123.0; 124.0; 125.0 (3C); 127.0; 128.1; 128.2; 144.7; 147.3; 148.0; 148.8; 156.1; 161.4. Масс-спектр



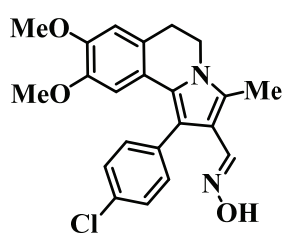
(LCMS),  $m/z$ : 587  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{33}H_{34}N_2O_8$ , (%):C, 67.63; H, 6.08; N, 4.65. Вычислено, (%):C, 67.56; H, 5.84; N, 4.78.



**Синтез 1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-N-(2-гидроксиэтил)-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксамида (16).**

Соединение **15** (586 мг, 1,0 ммоль) растворяют в 5 мл  $CH_2Cl_2$  добавляют (71 мг, 0,7 ммоль) триэтиламина и (76 мг, 1,2 ммоль) аминоэтанола. Полученный раствор перемешивают при 25°C до исчезновения пятна исходного на ТСХ (sorbfil, этилацетат). Растворитель удаляют, к остатку добавляют насыщенный раствор  $NaHCO_3$  и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл), органический слой дважды промывают солевым раствором и оставляют над  $MgSO_4$ . Затем растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из смеси эфира с этилацетатом. Выход: 204 мг (40%), белые кристаллы, т.пл. 170–172°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3420 (NH), 3399 (OH), 1707 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.15 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 1.25 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 1.40 – 1.42 (м, 6H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.48 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 2.98 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $CH_2$ ), 3.54 (кв, 4H,  $J = 6.6$  Гц,  $NHCH_2CH_2OH$ ), 4.03 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 4.08 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $CH_2$ ), 4.13 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 5.84 (уш.с, 1H, NH), 6.39 (с, 1H, 7-H), 6.66 (с, 1H, 10-H), 6.93 (с, 1H, H-Ar), 6.96 – 7.00 (м, 2H, H-Ar) 7.38 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , м. д.: 14.6; 14.8; 14.9; 14.9; 29.2; 43.0; 45.1; 63.5; 63.7; 64.6; 64.7; 64.8; 108.7; 113.4; 114.2; 115.7; 117.5; 117.9; 121.7; 123.2; 124.1; 124.7; 127.0; 128.2; 147.0; 147.2; 148.5; 149.6; 166.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 509  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{29}H_{36}N_2O_6$ , (%): C, 68.56; H, 7.17, N 5.41. Вычислено, (%): C, 68.48; H, 7.13; N, 5.51.

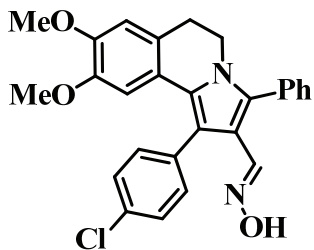
**Синтез 1-арил-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбальдегид оксимов 18a-d (общая методика).** Соединения **17e,g,f,i** (0,3 ммоль) растворяют в 7 мл этанола. К полученному раствору прибавляют гидросиламина гидрохлорида (2,0 ммоль) и  $NaOAc \cdot 3H_2O$  (3,0 ммоль), смесь кипятят в течение 2 дней, контроль хода реакции ведут с помощью метода ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:2). Растворитель удаляют, остаток экстрагируют эфиром, оставляют над  $Na_2SO_4$ . После удаления растворителя кристаллизуют из эфира.



**1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигидропирроло[2,1-а]-изохинолин-2-карбальдегида оксим (18a).** Выход: 105 мг (88%),

бежевые кристаллы, т.пл. 231–232°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1590 (C=N), 3420 (OH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.48 (с, 3H,  $CH_3$ ), 3.00 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 6- $CH_2$ ), 3.35 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.84 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.96 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 5- $CH_2$ ), 6.41 (с, 1H, 7-H), 6.67 (с, 1H, 10-H), 7.30 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.37 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.92 (с, 1H,  $CH=NOH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,

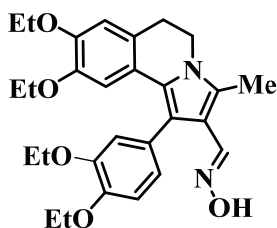
$\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 11.4; 29.1; 40.1; 55.2; 56.0; 107.3; 111.1; 112.1; 118.9; 121.7; 123.8; 125.3; 128.4; 128.8 (2C); 132.5 (2C); 133.0; 134.3; 146.5; 147.2; 147.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 397, 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , (%): С, 66.41; Н, 5.15; N, 7.17. Вычислено, (%): С, 66.58; Н, 5.33; N, 7.06



**1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*] изохинолин-2-карбальдегида оксим (18b).** Выход: 125 мг (91%),

бежевые кристаллы, т.пл. 206–208°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1615 (C=N), 3440 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.93 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.36 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.39 (с, 1H, 7-Н), 6.67 (с, 1H, 10-Н), 7.38 (м,

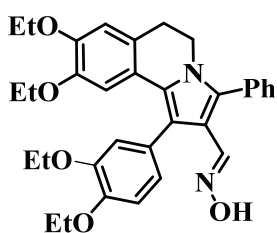
6H, H-Ar), 6.92 (уш.с, 1H, N-OH), 7.42 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar), 7.47 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar), 7.86 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{NOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.4; 42.5; 55.2; 56.0; 107.9; 111.1; 113.4; 117.8; 121.5; 124.9; 127.1; 128.4; 128.6 (2C); 128.7 (2C); 130.5; 130.9 (2C); 132.6 (2C); 132.9; 134.2; 135.1; 145.7; 147.4; 147.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 459, 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , (%): С, 70.85; Н, 5.27; N, 6.28. Вычислено (%): С, 70.66; Н, 5.05; N, 6.10.



**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-метил-5,6-дигидро пирроло[2,1-*a*] изохинолин-2-карбальдегида оксим (18с).** Выход: 79 мг

(55%), бежевые кристаллы, т.пл. 115–117°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ :

1580 (C=N), 3380 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.15 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 – 1.41 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.50 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.98 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.98 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.00 – 4.06 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.57 (с, 1H, 7-Н), 6.66 (с, 1H, H-Ar), 6.90 – 6.93 (м, 3H, H-Ar), 7.98 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{NOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 11.1; 14.6; 14.9 (2C); 15.0; 28.8; 40.9; 63.9; 64.6; 64.7; 64.8; 109.2; 113.0; 113.8; 116.1; 120.7; 121.6; 122.4; 123.4; 123.8; 125.4; 127.0; 134.7; 147.0; 147.3; 148.0; 148.9; 149.2. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ , (%): С, 70.55; Н, 7.18; N, 5.92. Вычислено, (%): С, 70.27; Н, 7.16; N, 5.85.



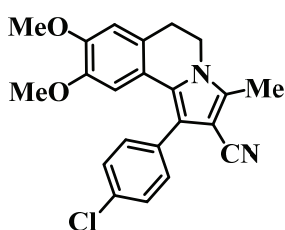
**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-фенил-5,6-дигидро пирроло[2,1-*a*] изохинолин-2-карбальдегида оксим (18d).** Выход: 110 мг

(68%), бежевые кристаллы, т.пл. 107–109°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ :

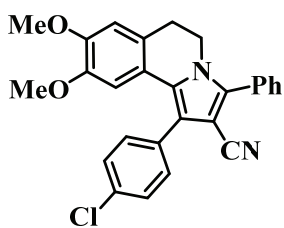
1620 (C=N), 3395 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.19 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.39 – 1.43 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.93 (т, 2H,  $J = 6.2$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.59 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.95 (т, 2H,  $J = 6.2$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.04 – 4.07 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.64 (с, 1H, 7-Н), 6.67 (с, 1H, 10-Н), 6.92 – 6.93 (м, 1H, H-Ar), 6.96 – 6.99 (м, 2H, H-Ar), 7.44 –

7.50 (м, 5H, H-Ar), 7.83 (с, 1H,  $\underline{\text{CH}}=\text{NOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м. д.: 14.6; 14.9; 14.9; 15.0; 29.2; 42.5; 63.8; 64.5; 64.6; 64.8; 109.8; 112.9; 113.8; 116.3; 120.9; 121.3; 121.4; 123.1; 124.8; 127.2; 127.5; 128.4 (2C); 129.0; 129.6; 131.0 (3C); 140.1; 147.4; 148.0; 148.9; 149.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ , (%): С, 73.40; Н, 6.71; N, 5.66. Вычислено, (%): С, 73.31; Н, 6.71; N, 5.18.

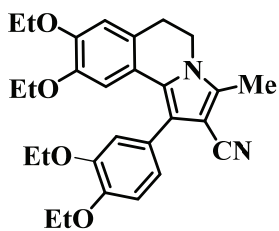
**Синтез 1-арил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбонитрилов 19a-d (общая методика).** Оксимы **18a-d** (0,2 ммоль) растворяют в 3 мл уксусного ангидрида. Полученный раствор кипятят до исчезновения пятна исходного на ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:2). К смеси прибавляют лед, гидрокарбонат натрия до pH 8, экстрагируют этилацетатом (3×10 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя остаток кристаллизуют из смеси эфира с гексаном.



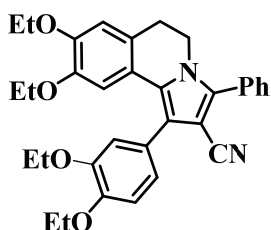
**1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбонитрил (19a).** Выход: 51 мг (68%), коричневые кристаллы, т.пл. 215–217°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2206 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м. д.: 2.48 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.00 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.35 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.41 (с, 1H, 7-H), 6.67 (с, 1H, 10-H), 7.30 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.37 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м. д.: 12.3; 28.5; 38.5; 54.5; 55.6; 83.6; 107.5; 110.8; 115.8; 119.7; 121.5; 125.9; 126.1 (2C); 129.2; 129.4 (2C); 133.3; 136.9; 146.0; 148.9; 151.0. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , (%): С, 69.81; Н, 5.13; N, 7.27. Вычислено, (%): С, 69.75; Н, 5.05; N, 7.39.



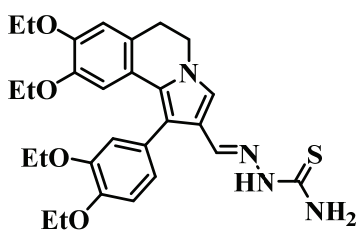
**1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбонитрил (19b).** Выход: 72 мг (82%), желтые кристаллы, т.пл. 206–208°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2215 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м. д.: 2.98 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.45 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.68 (с, 1H, 7-H), 6.72 (с, 1H, 10-H), 7.42 (д, 2H,  $J = 8.9$  Гц, H-Ar), 7.46 – 7.49 (м, 3H, H-Ar), 7.51 (д, 4H,  $J = 4.5$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м. д.: 29.3; 43.1; 55.5; 56.1; 93.9; 108.1; 111.1; 116.8; 120.5; 121.5; 125.3; 126.8; 128.8; 129.0; 129.1 (2C); 129.2; 129.6 (3C); 131.4 (2C); 132.2; 133.7; 139.8; 147.9; 148.3. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 441, 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , (%): С, 73.65; Н, 4.77; N, 6.28. Вычислено, (%): С, 73.55; Н, 4.80; N, 6.35.



**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-метил-5,6-дигидро пирроло-[2,1-*a*] изохинолин-2-карбонитрил (19c).** Выход: 46 мг (50%), коричневые кристаллы, т.пл. 270–272°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2207 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.20 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40 – 1.46 (м, 9H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.42 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.99 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.61 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.92 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.04 – 4.08 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.68 (с, 1H, 7-Н), 6.80 (с, 1H, 10-Н), 6.90 (д, 1H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Аг), 6.98 (с, 2H, Н-Аг). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 11.3; 14.7 (2C); 14.9 (2C); 29.0; 41.8; 64.1; 64.6; 64.7; 64.8; 93.5; 109.4; 113.1; 114.0; 114.9; 117.2; 121.2; 121.4; 122.2 (2C); 123.9; 125.3; 126.7; 136.2; 147.5; 148.1; 149.0. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ , (%):C, 72.98; Н, 6.93; N, 5.81. Вычислено, (%):C, 73.02; Н, 7.00; N, 6.08.



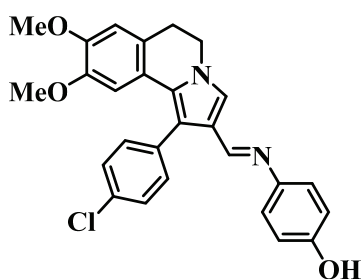
**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-фенил-5,6-дигидро пирроло-[2,1-*a*]изохинолин-2-карбонитрил (19d).** Выход: 68 мг (65%), коричневые кристаллы, т.пл. 271–273°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2215 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.22 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 – 1.47 (м, 9H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.95 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.64 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.06 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.07 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.70 (с, 1H, 7-Н), 6.84 (с, 1H, 10-Н), 6.94 (д, 1H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Аг), 7.04 (д, 2H,  $J = 6.1$  Гц, Н-Аг), 7.43–7.45 (м, 1H, Н-Аг), 7.49–7.51 (м, 4H, Н-Аг). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.7; 14.9; 14.9; 29.3; 43.2; 64.1; 64.6; 64.7; 64.8; 94.2; 109.9; 112.9; 114.0; 115.1; 117.2; 121.0; 122.4 (2C); 122.9; 124.9; 126.3; 126.5; 128.9 (2C); 129.0; 129.1; 129.6 (2C); 139.3; 147.4; 147.7; 148.3; 149.1. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ , (%): С, 75.91; Н, 6.86; N, 5.42. Вычислено, (%): С, 75.84; Н, 6.93; N, 5.36.



**Синтез 2-((1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)метилен)гидразин карботиоамида (20).** Тиосемикарбазид (17 мг, 0,19 ммоль) прибавляют к раствору соединения **17d** (70 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (4 мл). Смесь кипятят в течение 8 ч, контроль прохождения реакции ведут методом ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:3). Растворитель упаривают, полученный остаток кристаллизуют из этанола. Выход: 70 мг (84%), желтый порошок, т.пл. 174–176 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1636 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.15 (т, 3H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 – 1.43 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46 (т, 3H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.00 (т, 2H,  $J = 6.2$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (кв, 2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97 – 4.03 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.03 – 4.09 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 4,12 (кв, 2H,  $J = 6.9$  Гц,

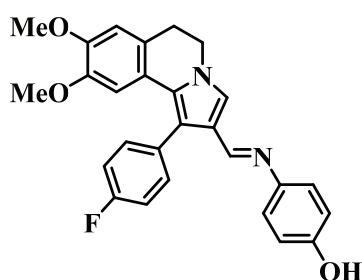
$\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.99 (уш.с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.60 (с, 1H, 10-H), 6.61 (уш.с., 1H,  $\text{NH}$ ), 6.67 (с, 1H, 7-H), 6.84 – 6.89 (м, 2H, H-Ar), 6.92 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.06 (с, 1H, 3-H), 7.97 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.6; 14.9 (2C); 29.2; 45.2 (2C); 63.9; 64.7; 64.8 (2C); 109.2; 113.3; 114.0; 116.1; 118.7; 121.4; 123.4 (2C); 124.1 (2C); 126.0; 126.9; 127.3; 147.2; 147.3; 148.1; 149.1 (2C). Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , (%): С, 64.12; Н, 6.36; N, 10.54. Вычислено, (%): С, 64.34; Н, 6.56; N, 10.72.

**Синтез оснований Шиффа 21a-e (общая методика).** 4-Аминофенол (1,0 ммоль) добавляют к раствору соответствующего альдегида **17a,b,d,h,i** (1,0 ммоль) в абсолютном спирте (EtOH для синтеза **21a-c** и MeOH для синтеза соединений **21d,e**). Реакцию проводят в присутствии ледяной уксусной кислоты (0,01 ммоль) и  $\text{MgSO}_4$  (2,0 ммоль) в качестве водоотнимающего агента. Реакцию проводят при кипячении. Контроль прохождения реакции осуществляют методом ТСХ (alufol, этилацетат-гексан, 2:1). Соединения **21a-c** выделены перекристаллизацией смесей, полученных после отгона растворителя, в системе этилацетат-гексан. Продукты **21d,e** получают фильтрованием с последующей промывкой метанолом (1×2 мл).



**4-(((1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метилен)амино)фенол (21a).** Выход: 197 мг (43%), бежевый порошок, т.пл. 281-283°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1612 (C=N), 3342 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.05 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.41 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (т, 2H,  $J = 6.3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 6.51 (с, 1H, 7-H), 6.71 (с, 1H, 10-

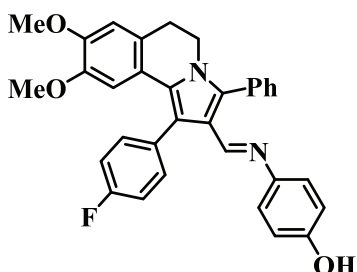
H), 6.77 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.02 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.42 (дд, 4H,  $J = 5.7, 8.5$  Гц, H-Ar), 7.58 (с, 1H, 3-H), 8.11 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 9.15 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.9; 44.7; 55.1; 56.1; 107.7; 112.8; 116.1 (2C); 119.5; 121.1; 121.3; 122.1 (3C); 122.5; 125.6; 126.5; 129.0 (2C); 132.2; 133.2; 134.5; 144.7; 147.6; 147.8; 151.7 (2C). Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Найдено,  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , (%): С, 70.52; Н, 5.25; N, 6.21. Вычислено, (%): С, 70.66; Н, 5.05; N, 6.10.



**4-(((1-(4-Фторфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метилен)амино)фенол (21b):** Выход: 290 мг (65%), бежевый порошок, т.пл 168-170 °C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1621 (C=N), 3347 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.99 (т, 2H,  $J = 5.8$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.26 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (т, 2H,  $J = 5.8$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.41 (с, 1H, 7-H), 6.70

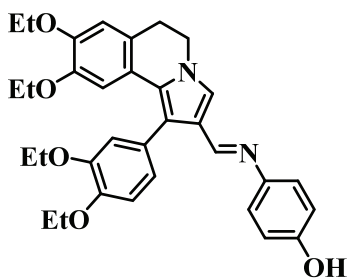
(д, 2H,  $J = 8.7$  Гц, H-Ar), 6.87 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц, H-Ar), 6.91 (с, 1H, 10-H), 7.29 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц, H-Ar), 7.43 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц, H-Ar), 7.56 (с, 1H, 3-H), 8.04 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 9.28 (с, 1H, OH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.9; 44.8; 55.1; 56.1; 107.5; 112.7; 115.9 (д,  $J = 21.7$ , 2C); 116.1 (2C); 119.8; 121.3; 121.4; 122.1 (2C); 122.2; 125.4; 126.4; 131.8 (д,  $J = 2.9$ , 1C); 133.3 (д,  $J = 7.2$ , 2C); 144.7; 147.6; 147.7; 151.8; 155.7; 161.9 (д,  $J = 244.2$ , 1C). Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ , (%): С, 73.61; Н, 5.00; N, 6.11. Вычислено, (%): С, 73.29; Н, 5.24; N, 6.33.



**4-(((1-(4-Фторфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*] изохинолин-2-ил)метиленамино)фенол (21с):**

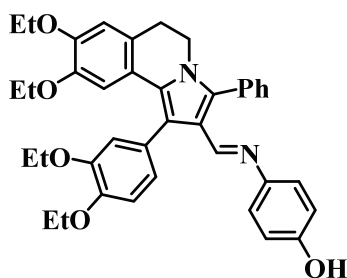
Выход: 357 мг (69%), бежевый порошок, т.пл. 309-311°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1615 (C=N), 3346 (ОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.92 (т, 2H,  $J = 6.2$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.20 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (т, 2H,  $J = 6.2$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.33 (с, 1H, 7-Н), 6.59 – 6.60 (м, 4H, Н-Аг), 6.87 (с, 1H, 10-Н), 7.20 (т, 2H,  $J = 8.7$  Гц, Н-Аг), 7.41 (дд, 2H,  $J = 6.0, 8.7$  Гц, Н-Аг), 7.43 – 7.45 (м, 1H, Н-Аг), 7.48 – 7.50 (м, 2H, Н-Аг), 7.51 – 7.52 (м, 2H, Н-Аг), 8.07 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 9.15 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.9; 42.6; 54.9; 56.0; 108.2; 112.4; 115.3 (д,  $J = 21.7$ , 2C); 116.0 (2C); 118.6; 118.9; 121.2; 121.8 (2C); 126.3; 127.2; 128.8; 128.9 (2C); 130.4; 131.5 (2C); 133.1 (д,  $J = 2.9$ ; 1C); 133.5 (д,  $J = 7.2$ , 2C); 136.5; 145.0; 147.5; 147.8; 152.0; 155.5; 161.7 (д,  $J = 242.8$ , 1C). Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$ , (%): С, 76.63; Н, 5.35; N, 5.58. Вычислено, (%): С, 76.43; Н, 5.25; N, 5.40.



**4-(((1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтоксифенил)-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)метиленамино)фенол (21d):**

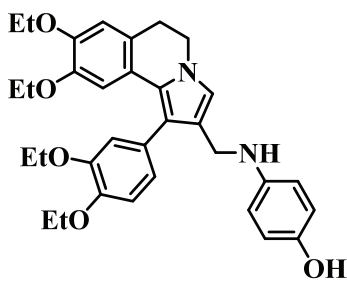
Выход: 287 мг (53%), белые кристаллы, т.пл. 216- 218 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1619 (C=N), 3391 (ОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.03 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.93 (т, 2H,  $J = 6.4$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.48 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.92 – 3.96 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.03 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.08 (т, 2H,  $J = 6.4$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.49 (с, 1H, 7-Н), 6.66 (д, 2H,  $J = 8.5$  Гц, Н-Аг), 6.82 – 6.84 (м, 3H, Н-Аг, 10-Н), 6.88 (д, 1H,  $J = 2.1$  Гц, Н-Аг), 7.00 (д, 2H,  $J = 8.5$  Гц, Н-Аг), 7.48 (с, 1H, 3-Н), 8.00 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 9.23 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.0; 15.2; 15.3 (2C); 28.9; 44.8; 63.7; 64.3; 64.4; 64.5; 109.2; 114.0; 114.4; 116.2 (3C); 116.5; 121.3 (2C); 121.6; 122.0 (3C); 123.5; 125.3; 126.1; 127.9; 144.9; 146.8; 147.9; 148.7; 152.3; 155.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ , (%): С, 73.42; Н, 6.90; N, 4.96. Вычислено, (%): С, 73.31; Н, 6.71; N, 5.18.





**4-(((1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтоксифенил-5,6-дигидро-пирроло[2,1-а] изохинолин-2-ил)метил)амино)фенол (21e):**

Выход: 320 мг (52%), белые кристаллы, т.пл. 202-204 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1612 (C=N), 3400 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.03 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.89 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.45 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.89 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.94 – 3.97 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.45 (с, 1H, 7-H), 6.55 – 6.61 (м, 4H, H-Ar), 6.82 (с, 1H, 10-H), 6.83 – 6.84 (м, 1H, H-Ar), 6.94 – 6.95 (м, 2H, H-Ar), 7.39 – 7.42 (м, 1H, H-Ar), 7.47 (т, 2H,  $J = 7.2$  Гц, H-Ar), 7.51 (т, 2H,  $J = 7.2$  Гц, H-Ar), 8.04 (с, 1H, CH=N), 9.15 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.9 (4C); 28.6; 31.0; 64.9; 65.0; 65.1; 65.8; 112.1; 113.0; 113.7; 115.1 (2C); 116.2; 117.5; 118.9 (2C); 119.3; 120.4; 122.2 (3C); 124.3; 124.5; 124.8; 126.7; 128.0 (2C); 131.0; 133.5; 137.6 (2C); 142.0; 146.8; 149.0; 151.9; 165.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 617  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ , (%): C, 76.13; H, 6.70; N, 4.63. Вычислено, (%): C, 75.95; H, 6.54; N, 4.54.

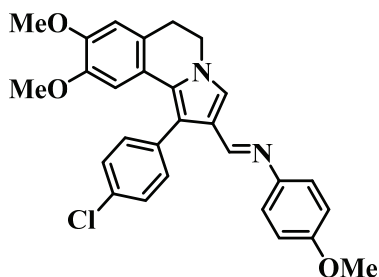


**Синтез 4-(((1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтоксифенил-5,6-дигидро-пирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метил)амино)фенола (22).**

К раствору соединения **21d** (200 мг, 0,37 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (70 мг, 1,11 ммоль). Реакцию проводят в присутствии ледяной уксусной кислоты (1 капля). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Контроль хода реакции осуществляют методом ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:1). По окончании реакции растворитель упаривают, к остатку добавляют ледяную уксусную кислоту до pH=7. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (4×9 мл). Объединенные органические слои сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривают, полученный остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан. Выход: 141 мг (70%), бежевый порошок, т.пл. 194-196°С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3387 (OH) Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.17 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 (т, 3H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.97 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.59 (кв, 2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.92 (кв, 2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.98 – 3.99 (м, 4H, 5- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.05 (кв, 2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.10 (кв, 2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.47 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 6.64 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 6.65 – 6.70 (м, 3H, H-Ar, 7-H, 10-H), 6.88 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 6.92 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 6.98 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.7; 14.9; 15.0 (2C); 29.5; 40.9; 44.7; 63.9; 64.4; 64.7 (2C); 109.1; 113.4; 113.9; 114.5 (2C); 115.5; 116.1; 118.6; 119.7; 121.1; 122.5; 122.7 (2C); 123.9; 125.9; 129.1; 142.7; 146.5;

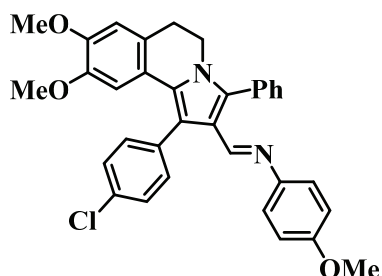
147.1; 147.4; 147.8; 148.9. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 543  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{33}H_{38}N_2O_5$ , (%): С, 73.28; Н, 7.24; N, 5.33. Вычислено, (%): С, 73.04; Н, 7.06; N, 5.16.

**Синтез азометинов 23а-f (общая методика).** К раствору 0,44 ммоль альдегидов **17a,b,d,g-i** в абсолютном толуоле добавляют 0,88 ммоль *n*-анизидина. Реакцию проводят при кипячении в присутствии ледяной уксусной кислоты (0,01 ммоль) в качестве катализатора. Контроль прохождения реакции ведут методом ТСХ (alufol, этилацетат-гексан, 1:3). Растворитель удаляют в вакууме, полученный остаток кристаллизуют из эфира.



**(E)-1-(1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)-N-(4-метоксифенил)метанимин (23а).**

Выход: 170 мг (82%), желтый порошок, т.пл. 153 – 154 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1617 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.04 (т, 2H,  $J = 6.2$  Гц, 6- $CH_2$ ), 3.40 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.78 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.86 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.11 (т, 2H,  $J = 6.2$  Гц, 5- $CH_2$ ), 6.51 (с, 1H, 7-H), 6.70 (с, 1H, 10-H), 6.84 (д, 2H,  $J = 8.8$  Гц, H-Ar), 7.05 (д, 2H,  $J = 8.8$  Гц, H-Ar), 7.37 – 7.41 (м, 4H, H-Ar), 7.47 (с, 1H, 3-H), 8.12 (с, 1H,  $CH=N$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.3; 45.2; 55.3; 55.6 (2C); 56.1; 107.4 (2C); 111.4 (2C); 114.4 (3C); 120.3; 120.7 (2C); 121.5; 121.8; 122.0 (3C); 124.3; 126.7; 128.8; 132.5 (2C); 133.1; 133.8. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 473  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{28}H_{25}ClN_2O_3$ , (%): С, 71.31; Н, 5.18; N, 6.12. Вычислено, (%): С, 71.10; Н, 5.33; N, 5.92.



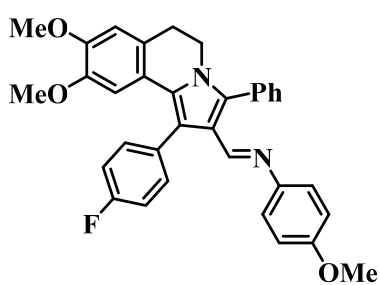
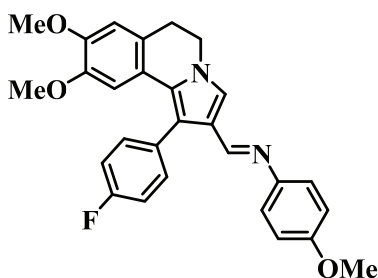
**(E)-1-(1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)-N-(4-метоксифенил)метанимин (23b).**

Выход: 184 мг (76%), желтый порошок, т.пл. 153 – 154 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1617 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.95 (т, 2H,  $J = 6.4$  Гц, 6- $CH_2$ ), 3.39 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.73 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.86 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.98 (т, 2H,  $J = 6.4$  Гц, 5- $CH_2$ ), 6.50 (с, 1H, 7-H), 6.69 (с, 1H, 10-H), 6.76 (д, 2H,  $J = 8.8$  Гц, H-Ar), 6.81 (д, 2H,  $J = 8.8$  Гц, H-Ar), 7.36 – 7.40 (м, 2H, H-Ar), 7.40 – 7.45 (м, 1H, H-Ar), 7.45 – 7.51 (м, 6H, H-Ar), 8.22 (с, 1H,  $CH=N$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.5; 42.5; 55.2; 55.6; 56.0; 106.2; 111.0; 114.1 (2C); 118.9; 119.3; 121.6; 121.8 (2C); 125.1; 127.2; 128.3 (2C); 128.4 (2C); 130.6; 131.1 (2C); 132.5; 132.9 (2C); 135.1; 136.4; 146.3; 147.5; 147.6; 152.7 (2C); 157.3. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 550  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{34}H_{29}ClN_2O_3$ , (%): С, 74.49; Н, 5.41; N, 5.02. Вычислено, (%): С, 74.38; Н, 5.28; N, 5.10;

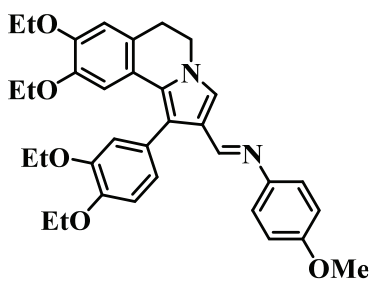
**(E)-1-(1-(4-Фторфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)-N-(4-метоксифенил)метанимин (23с).** Выход: 169 мг (84%), желтый порошок, т.пл. 160 – 162°С. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1615 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.04



(т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.39 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.51 (с, 1H, 7-H), 6.69 (с, 1H, 10-H), 6.85 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.05 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.12 (т, 2H,  $J = 8.3$  Гц, H-Ar), 7.40 (дд, 2H,  $J = 5.5, 8.1$  Гц, H-Ar), 7.47 (с, 1H, 3-H), 8.11 (с, 1H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 29.3; 45.2; 55.3; 55.6; 56.1; 107.3; 111.4; 114.4; 115.6 (д, 2C,  $J = 21.7$  Гц); 115.7; 120.5; 120.6; 121.6; 122.0; 124.2; 126.6; 131.2 (д, 1C,  $J = 4.3$  Гц); 132.7 (д, 2C,  $J = 8.7$  Гц); 132.8; 146.1; 147.4; 147.7; 153.5 (2C); 157.6; 161.4 (д,  $J = 245.7$ , 1C). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 457 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (%): C, 73.37; H, 5.28; N, 6.03. Вычислено, (%): C, 73.57; H, 5.42; N, 6.14.

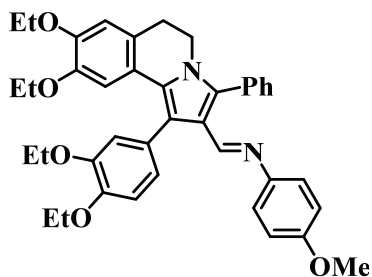


**(E)-1-(1-(4-Фторфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-а] изохинолин-2-ил)-N-(4-метоксифенил) метанимин (23d).** Выход: 175 мг (75%), белый порошок, т.пл. = 195 – 197 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1617 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.95 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.93 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (т, 2H,  $J = 6.6$ , 5-CH<sub>2</sub>), 6.50 (с, 1H, 7-H), 6.69 (с, 1H, 10-H), 6.76 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 6.82 (д, 2H,  $J = 8.6$ , H-Ar), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.43 – 7.48 (м, 7H, H-Ar), 8.22 (с, 1H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.9; 42.6; 54.9; 55.7; 56.1; 112.4; 114.7; 114.8 (д, 2C,  $J = 20.2$  Гц); 118.3; 118.6; 121.0; 121.8 (2C); 126.4; 127.5; 128.9 (2C); 129.0 (д, 1C,  $J = 4.3$  Гц); 130.2; 131.5 (2C); 131.8; 133.5 (д, 2C,  $J = 14.4$  Гц); 135.7; 137.1; 135.7; 137.1; 146.5; 147.5; 148.0; 153.0; 157.4 (д, 1C,  $J = 244.2$  Гц). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 533 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (%): C, 76.48; H, 5.62; N, 5.07. Вычислено, (%): C, 76.67; H, 5.49; N, 5.26.



**(E)-1-(1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а] изохинолин-2-ил)-N-(4-метоксифенил)метанимин (23e).** Выход: 212 мг (87%), желто-зеленый порошок, т.пл. 144 – 146 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1602 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.18 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 – 1.44 (м, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.01 (т, 2H,  $J = 6.3$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.60 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 – 4.08 (м, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10 – 4.14 (м, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 6.61 (с, 1H, 7-H), 6.69 (с, 1H, 10-H), 6.83 (д, 2H,  $J = 8.3$  Гц, H-Ar), 6.89 – 6.95 (м, 3H, H-Ar), 7.04 (д, 2H,  $J = 8.3$  Гц, H-Ar), 7.46 (с, 1H, 3-H), 8.15 (с, 1H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.7; 14.9 (2C); 15.0; 15.4; 29.3; 45.2; 55.6; 63.9; 64.5; 64.8; 66.0; 109.1; 112.4; 113.8; 114.3 (2C); 116.1; 120.1; 121.8; 122.0 (2C); 122.1; 123.4; 123.9; 126.4; 127.8; 146.2; 146.9; 147.3; 147.9; 148.9; 154.1; 157.5. Масс-

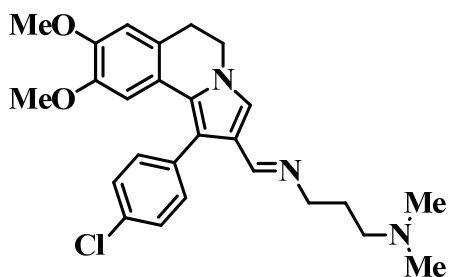
спектр (MALDI),  $m/z$ : 555  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{34}H_{38}N_2O_5$ , (%): C, 73.42; H, 7.10; N, 5.19. Вычислено, (%): C, 73.62; H, 6.91; N, 5.05.



**(E)-1-(1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтоксифенил-3-phenyl-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)-N-(4-метоксифенил)метанимин (23f).** Выход: 235 мг (85%), бежевый порошок, т.пл. 93 – 95 °С.

ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1606 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 1.39 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 1.43 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 1.47 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 2.92 (т, 2H,  $J = 6.5$  Гц, 6- $CH_2$ ), 3.61 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 3.73 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.97 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, 5- $CH_2$ ), 4.04 – 4.09 (м, 4H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.14 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 6.68 (с, 1H, 7-Н), 6.69 (с, 1H, 10-Н), 6.75 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Аг), 6.81 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Аг), 6.91 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, Н-Аг), 6.99 (дд, 1H,  $J = 1.5$ , 8.1 Гц, Н-Аг), 7.07 (д, 1H,  $J = 1.5$  Гц, Н-Аг), 7.39 – 7.41 (м, 1H, Н-Аг), 7.45 – 7.49 (м, 4H, Н-Аг), 8.22 (с, 1H,  $CH=N$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.7; 14.9; 15.0 (2C); 29.5; 42.5; 55.5; 55.8; 63.9; 64.5; 64.7 (2C); 109.8; 113.1; 113.6; 114.0 (3C); 114.9; 116.5; 116.7; 119.5; 120.7; 121.8 (3C); 122.1; 123.5; 124.7; 126.8; 128.1; 128.2 (2C); 128.5; 128.8; 130.9; 131.1; 131.2 (2C); 135.2. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 631  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{40}H_{42}N_2O_5$ , (%): C, 76.28; H, 6.63; N, 4.54. Вычислено, (%): C, 76.17; H, 6.71; N, 4.44.

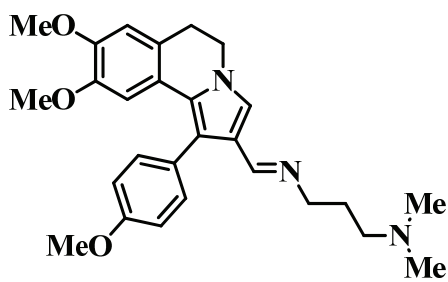
**Синтез 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метил)- $N^3,N^3$ -диметилпропан-1,3-диаминов 24а-с (общая методика).** К раствору 0,44 ммоль пирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбальдегидов **17а,с,г** в ацетонитриле добавляют 1,11 ммоль диметиламинопропиламина. Реакционную смесь кипятят в течение 8 ч. Контроль прохождения реакции ведут методом ТСХ, (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:2). Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан.



**(E)- $N^1$ -((1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метил)- $N^3,N^3$ -диметилпропан-1,3-диамин (24а).** Выход: 178 мг (90%), светло-желтое масло.  $R_f$  0,33 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1).

ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1612 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.77 (т, 2H,  $J=7.3$  Гц,  $N(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ), 2.19 (с, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 2.27 (т, 2H,  $J=7.3$  Гц,  $N(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ), 3.00 (т, 2H,  $J=6.6$  Гц, 6- $CH_2$ ), 3.38 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.42 (т, 2H,  $J=7.3$  Гц,  $N(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ), 3.84 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.06 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $CH_2$ ), 6.47 (с, 1H, 10-Н), 6.67 (с, 1H, 7-Н), 7.29 (с, 1H, 3-Н), 7.33 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Аг), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, Н-Аг), 7.94 (с, 1H,  $CH=N$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.1; 43.1; 43.8; 51.4; 52.3; 56.0; 56.2; 68.4; 70.1; 70.7 (2C);

77.0; 77.2; 77.4; 106.0; 107.8; 125.7; 135.5; 136.1; 137.2; 137.4; 138.8; 148.3; 148.7; 152.8; 166.4. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 453  $[M+H]^+$ . Найдено  $C_{26}H_{30}ClN_3O_2$ , (%): С, 69.21; Н, 6.82; N, 9.51. Вычислено, (%): С, 69.09; Н, 6.69; N, 9.30.



**(E)-N<sup>1</sup>-((8,9-Диметокси-1-(4-метоксифенил)-5,6-**

**дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метилден)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-**

**диметилпропан-1,3-диамин (24b).** Выход: 175 мг (89%),

светло-желтое масло.  $R_f$  0,27 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1).

ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1606 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600

МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.78 (т, 2H,  $J=7.3$  Гц,

$N(\underline{CH_2})_3N(CH_3)_2$ ), 2.20 (с, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 2.29 (т, 2H,  $J=7.3$  Гц,  $N(\underline{CH_2})_3N(CH_3)_2$ ), 3.02 (т, 2H,

$J=6.6$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.37 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (т, 2H,  $J=7.3$  Гц,  $N(\underline{CH_2})_3N(CH_3)_2$ ), 3.82 (с, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (т, 2H,  $J=6.6$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.45 (с, 1H, 10-H), 6.71 (с, 1H, 7-H),

7.30 (с, 1H, 3-H), 7.34 (д, 2H,  $J=8.6$  Гц, H-Ar), 7.39 (д, 2H,  $J=8.6$  Гц, H-Ar), 8.02 (с, 1H, CH=N).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 27.6; 28.7; 42.2; 44.2; 44.2; 53.3; 54.5; 55.1;

55.6; 58.3; 108.5; 111.3; 114.3 (2C); 117.0; 119.7; 121.4; 123.1; 125.9; 126.9; 127.2; 127.2; 133.2;

146.5; 147.3; 148.9; 158.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 448  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{27}H_{33}N_3O_3$ , (%):

С, 72.54; Н, 7.61; N, 9.25. Вычислено, (%): С, 72.46; Н, 7.43; N, 9.39.

**(E)-3-(((1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидро**

**пирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метилден)амино)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-**

**диметилпропан-1-амин (24c).** Выход: 227 мг (97%), желтое

масло.  $R_f$  0,43 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). ИК спектр

(KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1617 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-

$d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.17 (т, 3H,  $J = 7.3$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 – 1.42 (м,

6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (т, 3H,  $J = 7.3$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 – 1.78 (м, 2H,  $N(\underline{CH_2})_3N(CH_3)_2$ ), 2.18 (с,

6H,  $N(CH_3)_2$ ), 2.26 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц,  $N(\underline{CH_2})_3N(CH_3)_2$ ), 2.97 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.41 (т,

2H,  $J = 6.6$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 3.58 (кв, 2H,  $J = 7.3$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.00 – 4.06 (м, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

$N(\underline{CH_2})_3N(CH_3)_2$ ), 4.12 (кв, 2H,  $J = 7.3$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.62 (с, 1H, 7-H), 6.66 (с, 1H, 10-H), 6.88

– 6.89 (м, 2H, H-Ar), 6.91 (д, 1H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 7.28 (с, 1H, 3-H), 7.95 (с, 1H, CH=N). Спектр

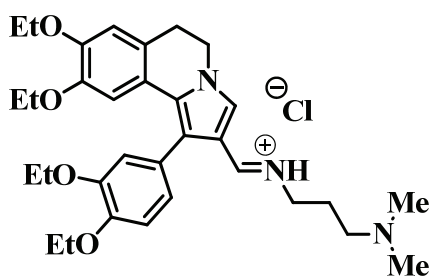
ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.7; 14.9 (2C); 15.0; 29.3 (2C); 45.1; 45.6 (2C); 57.8; 60.0;

63.9; 64.5; 64.7; 64.8; 109.1; 113.4; 113.7; 116.1; 119.2; 121.2 (2C); 122.1; 123.3; 123.9; 126.1; 128.1;

146.7; 147.2; 147.7; 148.8; 156.3. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 534  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{32}H_{43}N_3O_4$ ,

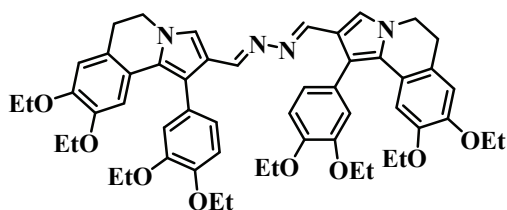
(%): С, 72.18; Н, 8.29; N, 7.74. Вычислено, (%): С, 72.01; Н, 8.12; N, 7.87.

**Синтез (E)-N<sup>1</sup>-((1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метилден)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамин хлорида (24')**: к раствору основания Шиффа **24c** (50 мг) в хлороформе (2 мл) добавляют концентрированную



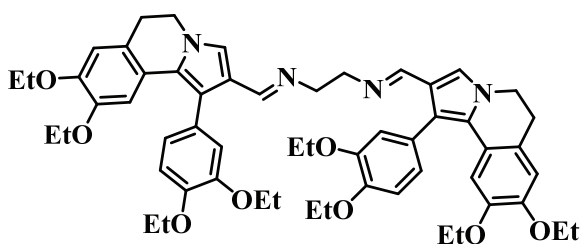
хлористоводородную кислоту до  $\text{pH}=2$ . Растворитель удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$ . Получают желтый кристаллический осадок. Выход: 57 мг (99%), т.пл. 75 – 76 °С. ИК спектр (КВг),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1653 ( $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.02 (т, 3H,  $J=6.6$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23 – 1.27 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (т, 3H,  $J=6.6$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.87 – 1.89 (м, 2H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.47 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.84 (т, 2H,  $J=7.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.89 – 2.95 (м, 4H,  $=\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.45 (кв, 2H,  $J=6.6$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.92 – 3.97 (м, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02 – 4.03 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09 – 4.11 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.47 (с, 1H, 7-Н), 6.82 – 6.84 (м, 2H, 10-Н, Н-Аг), 6.87 (с, 1H, Н-Аг), 6.97 (д, 1H,  $J=8.1$  Гц, Н-Аг), 7.63 (с, 1H, 3-Н), 9.50 (уш.с, 1H,  $\text{CH}=\text{NH}^+$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.7; 14.9 (2С); 15.0; 29.3 (2С); 45.1; 45.6 (2С); 57.8; 60.0; 63.9; 64.5; 64.7; 64.8; 109.1; 113.4; 113.7; 116.1; 119.2; 121.2 (2С); 122.1; 123.3; 123.9; 126.1; 128.1; 146.7; 147.2; 147.7; 148.8; 156.3. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 534  $[\text{M}-\text{HCl}-\text{Cl}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4 \times 2\text{HCl}$ , (%): С, 71.64; Н, 8.63; N, 7.63. Вычислено, (%): С, 71.74; Н, 8.47; N, 7.84.

**Синтез гидразинов 25a,b (общая методика).** К раствору альдегида **17d** (198 мг, 0,44 ммоль) в сухом толуоле добавляют гидразин (21 мг, 0,67 ммоль) или этан-1,2-диамин (40 мг, 0,67 ммоль) и безводный  $\text{MgSO}_4$  (21 мг, 0,67 ммоль). Реакцию проводят при перемешивании и кипячении. Контроль хода реакции осуществляют методом ТСХ (3:1 эа-гексан, alufol). Растворитель удаляют в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан.



**(1E,2E)-1,2-бис((1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-ил)метил)ен)гидразин (25a).** Выход: 138 мг (70%); бежевый порошок, т.пл. 230 – 232 °С. ИК спектр (КВг),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1619 ( $\text{C}=\text{N}$ ).

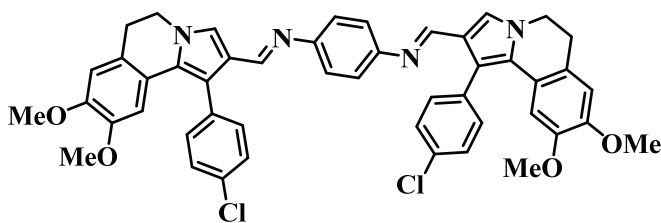
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 1.16 (т, 6H,  $J=7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38 – 1.42 (м, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47 (т, 6H,  $J=7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.98 (т, 4H,  $J=6.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.58 (кв, 4H,  $J=7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.00 – 4.07 (м, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 4.13 (кв, 4H,  $J=7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.63 (с, 2H, 7-Н), 6.66 (с, 2H, 10-Н), 6.87 – 6.90 (м, 4H, Н-Аг), 6.90 – 6.94 (м, 2H, Н-Аг), 7.31 (с, 2H, 3-Н), 8.32 (с, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.6 (4С); 15.0 (4С); 29.3 (2С); 45.1 (2С); 63.9 (2С); 64.6 (2С); 64.8 (2С); 65.0 (2С); 109.1 (2С); 113.5 (2С); 114.2 (2С); 116.2 (2С); 119.1 (2С); 119.3 (2С); 121.8 (2С); 122.1 (2С); 123.5 (2С); 123.8 (2С); 126.5 (2С); 128.1 (2С); 146.8 (2С); 147.3 (2С); 147.9 (2С); 149.1 (2С); 155.4 (2С). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 896  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_8$ , (%): С, 72.71; Н, 6.83; N, 6.40. Вычислено, (%): С, 72.46; Н, 6.98; N, 6.26.



(1*E*,1'*E*)-*N,N'*-(этан-1,2-диил)бис(1-(1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)метанимин) (25b). Выход: 138 мг (68%), бежевый порошок, т.пл. 205 – 206°C. ИК спектр

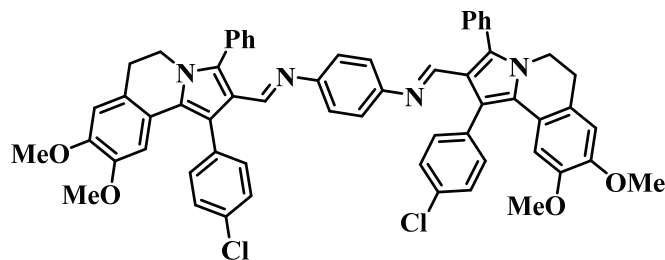
(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1635 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.16 (т, 6H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (т, 6H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 – 1.45 (м, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.98 (т, 4H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.61 – 3.64 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 3.97 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02 – 4.07 (м, 8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 4.10 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.61 (с, 2H, 7-Н), 6.66 (с, 2H, 10-Н), 6.84 – 6.89 (м, 6H, Н-Аг), 7.24 (с, 2H, 3-Н), 7.97 (с, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.0 (4С); 15.2 (4С); 15.3 (8С); 22.6 (2С); 28.9 (2С); 31.5 (2С); 62.2; 63.7 (2С); 64.3 (4С); 64.5 (2С); 109.2 (2С); 114.1; 114.3; 116.4; 120.6 (2С); 120.8 (2С); 121.0 (2С); 121.8; 123.4; 125.1; 125.7; 128.1; 146.8 (2С); 146.9 (2С); 147.7; 148.7 (2С); 156.3 (2С). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 924  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_8$ , (%) С, 72.95; Н, 7.38; N, 6.21. Вычислено, (%): С, 72.87; Н, 7.23; N, 6.08.

**Синтез азометинов 26a-f (общая методика).** К раствору альдегидов **17a,b,d,g-i** (0,44 ммоль) в абсолютных спиртах (для соединений **26a-d** используется этанол, для соединений **26e,f**-метанол) добавляют *n*-фенилендиамин (0,88 ммоль). Реакцию проводят в присутствии ледяной уксусной кислоты (0,01 ммоль) при кипячении. Контроль хода реакции ведут методом ТСХ (sorbfil, этилацетат). Продукт самопроизвольно кристаллизуется из реакционной смеси.



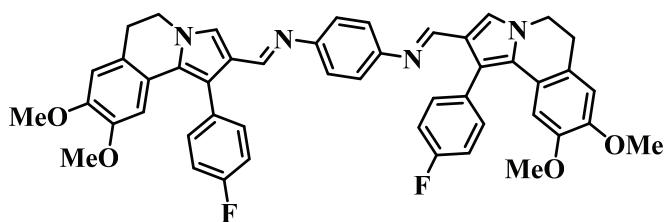
(1*E*,1'*E*)-*N,N'*-(1,4-Фенилен)-бис(1-(1-(4-хлорфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)метанимин) (26a). Выход: 115 мг (65%), желтый осадок, т.пл. 260–261 °С.

ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1615 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.03 (т, 4H,  $J = 6.3$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.40 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 (т, 4H,  $J = 6.3$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.50 (с, 2H, 7-Н), 6.69 (с, 2H, 10-Н), 7.02 – 7.07 (м, 4H,  $=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}$ ), 7.35 – 7.41 (м, 8H, Н-Аг), 7.50 (с, 2H, 3-Н), 8.12 (с, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.1; 29.3; 45.2; 45.4; 55.3 (2С); 56.0 (2С); 107.4; 107.7; 111.4 (2С); 115.7 (2С); 120.0; 120.4; 120.5; 120.7; 121.1; 121.3; 121.6; 121.7 (2С); 122.0; 124.1; 124.3; 124.6; 126.2; 126.7; 126.8; 126.9; 127.7; 128.8 (2С); 132.3; 132.5 (2С); 132.9; 133.2; 133.4; 133.6; 147.6; 147.7; 147.8; 148.0; 150.0; 151.8; 154.0. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 808  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ , (%) С, 71.54; Н, 4.65; N, 7.09. Вычислено, (%): С, 71.37; Н, 4.99; N, 6.94.



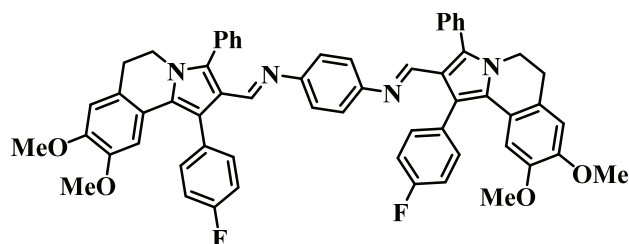
**(1E,1'E)-N,N'-(1,4-Фенилен)-бис(1-(1-(4-хлорфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-a]изохинолин-2-ил)метанимин) (26b).** Выход: 129 мг (61%), желтый порошок, т.пл. 299 – 300 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1618 (C=N). Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.96 (т, 4H,  $J = 6.1$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.40 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (т, 4H,  $J = 6.1$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.51 (с, 2H, 7-H), 6.70 (с, 2H, 10-H), 6.74 – 6.76 (м, 4H, =N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=), 7.35 – 7.38 (м, 4H, H-Ar), 7.40 – 7.49 (м, 14H, H-Ar), 8.19 (с, 2H, CH=N). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.3; 29.5; 42.5; 55.2; 56.0; 108.2 (2C); 111.0 (2C); 115.5 (2C); 118.9 (2C); 119.2 (2C); 120.9 (2C); 121.1 (2C); 121.3; 121.6; 121.9 (2C); 125.1 (2C); 125.2 (2C); 127.2; 127.6; 128.3 (2C); 128.4 (2C); 128.6 (2C); 128.7 (2C); 129.1; 129.3 (2C); 130.4; 131.0 (2C); 131.1 (2C); 132.3 (2C); 132.5; 132.9 (2C); 133.2; 133.8; 134.9; 141.7; 147.5; 147.6; 147.7; 148.0; 151.3; 153.1. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 960 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>60</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, (%): C, 74.85; H, 5.21; N, 5.91. Вычислено, (%): C, 75.07; H, 5.04; N, 5.84.



**(E)-N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>--(1,4-Фенилен)-бис((1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-a]изохинолин-2-ил)метанимин) (26c).** Выход: 85 мг (50%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 271-

272°С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1613 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.92 – 2.97 (м, 4H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.22 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (т, 4H,  $J = 5.6$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.38 (с, 2H, 7-H), 6.88 (с, 2H, 10-H), 6.91 – 6.95 (м, 4H, =N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=), 7.25 (т, 4H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar), 7.40 (т, 4H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar), 7.58 (с, 2H, 3-H), 8.03 (с, 2H, CH=N). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.6 (2C); 42.1 (2C); 54.5 (2C); 55.6 (2C); 108.5 (2C); 111.2 (2C); 117.7 (2C); 119.5 (д, 4C,  $J = 22.3$  Гц); 119.7 (2C); 121.5 (2C); 125.3 (2C); 126.9 (2C); 127.3 (2C); 130.7 (2C); 132.5 (д, 2C,  $J = 3.8$  Гц); 133.3 (д, 4C,  $J = 7.4$  Гц); 146.4 (2C); 147.6 (2C); 148.9 (2C); 155.6 (2C); 158.1 (2C); 159.8 (д, 2C,  $J = 211.3$  Гц). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 775 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>48</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, (%): C, 74.52; H, 5.32; N, 7.18. Вычислено, (%): C, 74.40; H, 5.20; N, 7.23.

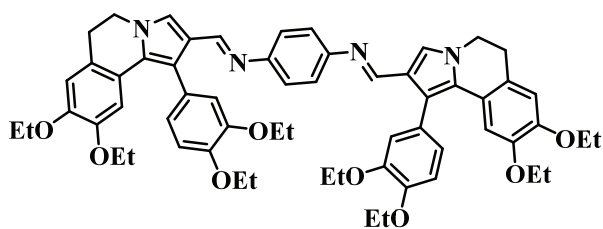


**(E)-N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>--(1,4-Фенилен)-бис((1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-a]изохинолин-2-ил)метанимин) (26d).** Выход: 90 мг (44%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 283-

284°С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1618 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.:

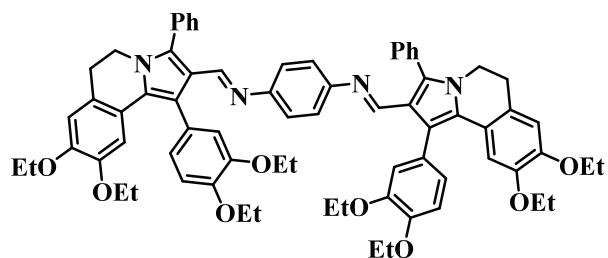


2.94 (т, 4H,  $J = 5.3$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.38 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (т, 4H,  $J = 5.3$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.52 (с, 2H, 7-H), 6.68 (с, 2H, 10-H), 6.70 – 6.73 (м, 4H, =N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=), 7.07 (т, 4H,  $J = 8.3$  Гц, H-Ar), 7.40-7.50 (м, 14H, H-Ar), 8.16 (с, 2H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.5 (2C); 39.9 (2C); 54.5 (2C); 55.6 (2C); 108.4 (2C); 111.1 (2C); 116.3 (2C); 117.6 (2C); 118.6 (2C); 119.3 (д, 4C,  $J = 24.1$  Гц); 121.3 (2C); 124.2 (2C); 124.4 (2C); 124.8 (2C); 125.9 (2C); 126.1 (2C); 126.8 (2C); 127.9 (2C); 130.6 (2C); 131.0 (д, 2C,  $J = 2.7$  Гц); 133.5 (д, 4C,  $J = 7.3$  Гц); 135.9 (2C); 146.3 (2C); 147.6 (2C); 148.9 (2C); 158.0 (2C); 158.1 (2C); 159.8 (д, 2C,  $J = 234.9$  Гц). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 928 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>60</sub>H<sub>48</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, (%): C, 77.73; H, 5.21; N, 6.06. Вычислено, (%): C, 77.74; H, 5.22; N, 6.04.



**(1E,1'E)-N,N'-(1,4-Фенилен)-бис(1-(1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-a]изохинолин-2-ил)метанимин) (26e).** Выход: 150 мг (70%), желтые кристаллы, т.пл. 220–221°C. ИК спектр

(KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1612 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.06 (т, 6H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (т, 6H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (т, 6H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (т, 6H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.97 (т, 4H,  $J = 5.8$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.50 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94 – 4.00 (м, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05 (кв, 4H,  $J = 7.1$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12 (т, 4H,  $J = 5.8$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.53 (с, 2H, 7-H), 6.84 – 6.87 (м, 4H, 10-H, H-Ar), 6.92 (уш.с, 2H, H-Ar), 6.94 – 6.98 (м, 4H, =N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=), 7.02 (д, 2H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.57 (с, 2H, 3-H), 8.06 (с, 2H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.7 (2C); 14.9 (2C); 15.0 (2C); 29.2 (2C); 29.3 (2C); 45.2 (2C); 45.5 (2C); 63.9 (2C); 64.5 (2C); 64.8 (2C); 109.1 (2C); 109.4; 113.2; 113.4; 113.8; 115.7; 116.0; 120.0; 120.4; 121.3; 121.7 (2C); 121.9; 122.0; 122.1 (2C); 123.2; 123.4 (2C); 133.9 (2C); 124.2; 124.3; 124.6; 126.4; 126.5; 126.8; 127.3; 127.7; 127.9; 144.2; 146.8; 146.9; 147.3; 147.9; 148.9; 150.1; 152.8; 154.6. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 972 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>60</sub>H<sub>66</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, (%): C, 74.13; H, 6.96; N, 5.90. Вычислено, (%): C, 74.21; H, 6.84; N, 5.78.

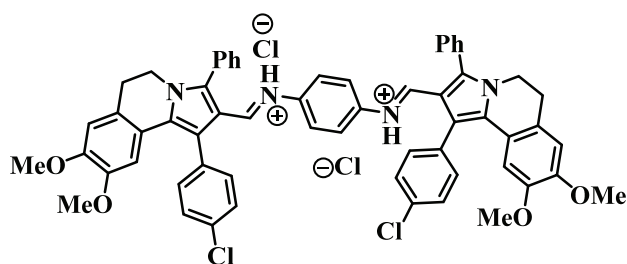


**(E)-N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-(1,4-Фенилен)-бис(1-(1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-a]изохинолин-2-ил)метанимин) (26f).** Выход: 170 мг (69%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 232-234

°С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1618 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 1.19 (т, 6H,  $J = 6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (т, 6H,  $J = 6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (т, 6H,  $J = 6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (т, 6H,  $J = 6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.91 (т, 4H,  $J = 5.6$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.60 (кв, 4H,  $J = 6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.96 (т, 4H,  $J = 5.6$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 4.00-4.07 (м,

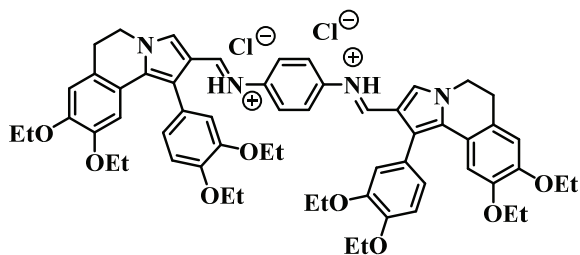
8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (кв, 4H,  $J=6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.66-6.68 (м, 4H,  $=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{)$ , 6.68-6.74 (м, 4H, 7H, H-Ar), 6.90 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, H-Ar), 6.96 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, H-Ar), 7.04 (с, 2H, 10-H), 7.38-7.39 (м, 2H, Ph), 7.42-7.46 (м, 8H, Ph), 8.17 (с, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.8 (2C); 14.9 (2C); 14.9 (2C); 28.5 (2C); 39.9 (2C); 51.3 (2C); 63.9 (2C); 64.9 (2C); 65.0 (2C); 65.8 (2C); 112.0 (2C); 112.5 (2C); 113.0 (2C); 113.7 (2C); 114.3 (2C); 115.1 (2C); 117.5 (2C); 118.8 (2C); 119.2 (2C); 120.3 (2C); 121.3 (2C); 124.2 (2C); 124.5 (2C); 124.8 (2C); 126.6 (2C); 127.9 (2C); 131.0 (2C); 133.4 (2C); 137.6 (2C); 140.9 (2C); 146.8 (2C); 147.6 (2C); 148.9 (2C); 149.0 (2C); 151.9 (2C); 159.1 (2C). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 1124 617  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{72}\text{H}_{74}\text{N}_4\text{O}_8$ , (%): С, 76.97; Н, 6.62; N, 4.98. Вычислено, (%): С, 76.98; Н, 6.64; N, 4.99.

**Синтез гидрохлоридов 26'a,b.** К раствору основания Шиффа **26a,e** (50 мг) в ДХМ (2 мл) добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту до  $\text{pH}=2$ . Растворитель удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$ .



**(1E,1'E)-N,N'-(1,4-Фенилен)бис(1-(1-(4-хлорфенил)-8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-a]изохинолин-2-ил)метанимин)-1,4-диаммония дихлорид (26'a):** Выход: 54 мг (99%), желтые кристаллы, т.пл. 306 – 307°C. ИК спектр

(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1620 ( $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.97 (т, 4H,  $J = 6.6$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.38 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (т, 4H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.46 (с, 2H, 7-H), 6.68 (с, 2H, 10-H), 7.25 – 7.28 (м, 4H,  $=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{)$ , 7.39 – 7.42 (м, 8H, H-Ar), 7.45 – 7.47 (м, 4H, H-Ar), 7.49 – 7.51 (м, 6H, H-Ar), 9.62 (с, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.3 (2C); 42.5 (2C); 55.2 (2C); 56.0 (2C); 108.2 (4C); 111.0 (4C); 119.0 (2C); 120.9 (2C); 121.4 (2C); 125.2 (4C); 128.7 (6C); 129.1 (2C); 129.3 (4C); 131.0 (6C); 132.3 (4C); 133.2 (4C); 133.8 (2C); 141.7 (2C); 147.7 (2C); 148.0 (2C). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 959  $[\text{M}-\text{HCl}-\text{Cl}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{60}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4 \times 2\text{HCl}$ , (%): С, 69.88; Н, 4.95; N, 5.53. Вычислено, (%): С, 69.77; Н, 4.88; N, 5.42.



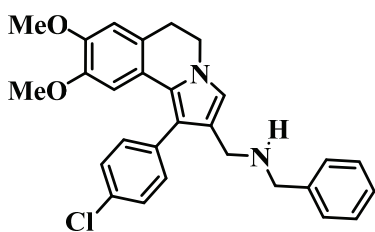
**(1E,1'E)-N,N'-(1,4-Фенилен)бис(1-(1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтоксифенил)-5,6-дигидропирроло[2,1-a]изохинолин-2-ил)метанимин)-1,4-диаммония дихлорид (26'b):** Выход: 55 мг (99%), желтые кристаллы,

т.пл. = 240 – 245 °C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1602 ( $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19 (т, 6H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40 – 1.44 (м, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.51 (т, 6H,  $J = 6.8$

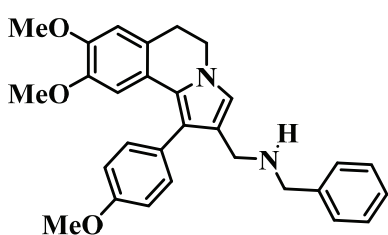


Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.00 – 3.10 (м, 4Н, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.60 (кв, 4Н,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.00 (кв, 4Н,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.06 (кв, 4Н,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.18 (кв, 4Н,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.25 – 4.35 (м, 4Н, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.64 (с, 2Н, 7-Н), 6.70 (с, 2Н, 10-Н), 6.85 (с, 2Н, Н-Аг), 6.88 (д, 2Н,  $J = 7.8$  Гц, Н-Аг), 7.02 (д, 2Н,  $J = 7.8$  Гц, Н-Аг), 7.75 – 7.77 (м, 4Н, =N- $\text{C}_6\text{H}_4$ -N=), 8.02 (уш.с, 2Н, 3-Н), 9.60 (с, 2Н, CH=N). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.6 (2С); 14.8 (2С); 14.9 (4С); 28.7 (2С); 46.6 (2С); 64.1 (2С); 64.7 (2С); 64.9 (4С); 109.5 (2С); 112.9 (2С); 113.9 (2С); 115.3 (2С); 115.5 (2С); 119.4 (2С); 121.3 (4С); 123.2 (2С); 123.8 (2С); 124.0 (2С); 124.8 (2С); 129.4 (2С); 134.2 (2С); 137.9 (2С); 147.6 (2С); 148.5 (2С); 149.4 (2С); 149.5 (2С); 152.4 (2С). Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 971  $[\text{M}-\text{HCl}-\text{Cl}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{60}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_8 \times 2\text{HCl}$ , (%): С, 68.79; Н, 6.73; N, 5.23. Вычислено, (%): С, 69.03; Н, 6.54; N, 5.39.

**Синтез *N*-бензил-1-[1-(фенил)-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]-изохинолин-2-ил]метиламинов 27а-с (общая методика).** К раствору пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбальдегида **17а,с,д** (0,61 ммоль) в абсолютном ацетонитриле добавляют бензиламин (0,92 ммоль). Реакция проходит при кипячении в течение 1,5 дней. Далее заменяют растворитель на метанол, порциями добавляют боргидрид натрия (2,45 ммоль) и кипятят 2 ч. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают 30 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагируют этилацетатом (3  $\times$  15мл) и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют из эфира.

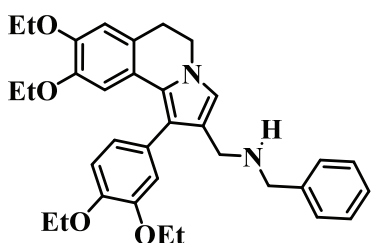


***N*-Бензил-1-[1-(4-хлорфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метиламин (27а).** Выход: 168 мг (60%), желтое масло.  $R_f$  0,59 (этилацетат-гексан, 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.00 (т, 2Н,  $J = 6.3$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.62 (уш.с, 2Н,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.72 (уш.с, 2Н,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.81 (с, 3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (с, 3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (т, 2Н,  $J = 6.3$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.58 (с, 1Н, 7-Н), 6.66 – 6.67 (м, 2Н, Н-Аг), 6.93 (д, 2Н,  $J = 7.0$  Гц, Н-Аг), 7.20 – 7.24 (м, 3Н, Н-Аг), 7.24 – 7.26 (м, 2Н, Н-Аг), 7.30 – 7.33 (м, 2Н, 3-Н, Н-Аг). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3; 36.4; 41.1; 53.9; 54.5; 55.6; 105.5; 112.8; 118.0; 118.9; 120.2 (2С); 123.9 (2С); 125.4; 126.8; 128.0 (2С); 128.2 (2С); 128.4 (2С); 132.2; 134.0; 134.6; 140.6; 148.0; 148.9. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 458  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , (%): С, 73.34; Н, 6.00; N, 6.20. Вычислено, (%): С, 73.27; Н, 5.93; N, 6.10.



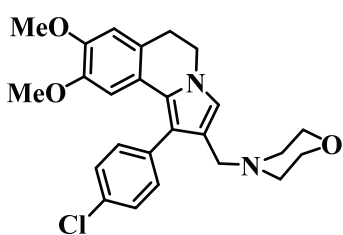
***N*-Бензил-1-[1-(4-метоксифенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метиламин (27b).** Выход: 158 мг (57%), желтое масло,  $R_f$  0,36 (этилацетат-гексан, 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.99 (т, 2Н,  $J = 6.3$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.36 (с, 3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (уш.с, 2Н,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.71

(уш.с, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.82(с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (т, 2H,  $J=6.3$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.57 (с, 1H, 7-Н), 6.65 – 6.67 (м, 2H, 10-Н, Н-Аг), 6.92 (д, 2H,  $J=7.0$  Гц, Н-Аг), 7.19 – 7.21 (м, 3H, Н-Аг), 7.24 – 7.27 (м, 2H, Н-Аг), 7.30 – 7.32 (м, 2H, 3-Н, Н-Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 29.3; 36.4; 41.1; 53.9; 54.5; 55.1; 55.6; 105.5; 111.4 (2С); 112.8; 118.0; 119.3; 123.3; 123.9; 125.4; 126.0; 126.8 (2С); 128.1 (2С); 128.2 (2С); 128.3; 134.4; 140.6; 148.0; 148.9; 160.2. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 455 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (%): С, 76.42; Н, 6.36; N, 6.24. Вычислено, (%): С, 76.63; Н, 6.65; N, 6.16.



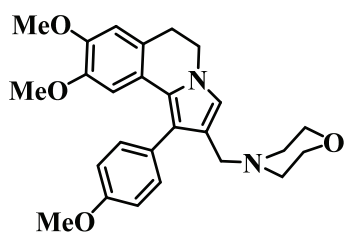
***N*-Бензил-1-[1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метиламин (27с).** Выход: 178 мг (54%), темно-бежевые кристаллы, т. пл. 75-76°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.16 (т, 3H,  $J=6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (т, 3H,  $J=6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 (т, 3H,  $J=6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (т, 3H,  $J=6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.95 – 2.97 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.58 (кв, 2H,  $J=6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (уш.с, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.71 (уш.с, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.95 – 4.00 (м, 4H, 5-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04 (кв, 2H,  $J=6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12 (кв, 2H,  $J=6.8$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.62 (с, 1H, 7-Н), 6.65 (с, 1H, 10-Н), 6.65 – 6.68 (м, 1H, Н-Аг), 6.85 – 6.95 (м, 3H, Н-Аг), 7.15 – 7.19 (м, 3H, Н-Аг), 7.21 – 7.28 (м, 2H, 3-Н, Н-Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.9 (2С); 15.0 (2С); 29.2; 35.5; 41.1; 53.9; 64.9; 65.0; 65.1; 65.8; 110.1; 110.7; 113.7; 113.8; 117.5; 118.7; 119.7; 123.7; 125.4; 125.7; 126.1; 126.8; 128.0 (2С); 128.2 (2С); 135.2; 140.6; 148.5; 148.9; 149.0; 150.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 541 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, (%): С, 75.36; Н, 7.65; N, 5.24. Вычислено, (%): С, 75.25; Н, 7.80; N, 5.16.

**Синтез 2-(морфолин-4-ил-метил)-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов 28а-с (общая методика).** К раствору пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбальдегидов 17а,с,д (0,67 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) прибавляют морфолин (1,34 ммоль). Смесь кипятят в течение 1,5 дней. Далее заменяют ацетонитрил на метанол, порциями добавляют NaBH<sub>4</sub> (2,68 ммоль) и кипятят 1 ч. Контроль хода реакции осуществляют методом ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Затем реакционную массу промывают 30 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, экстрагируют этилацетатом (3×15мл) и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, соединения 28а,б выделяют в виде масел, соединение 28с кристаллизуют из смеси диэтилового эфира с этилацетатом.

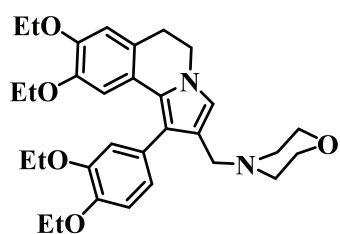


**8,9-Диметокси-1-(4-хлорфенил)-2-(морфолин-4-илметил)-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (28а).** Выход: 182 мг (62%), светло-желтое масло. R<sub>f</sub> 0,51 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.76 (т, 2H,  $J=6.5$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.34 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.34 – 3.39 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 3.44

– 3.47 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 3.57 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 – 3.87 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4.09 – 4.13 (м, 4H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 6.54 (с, 1H, 7-H), 6.67 (с, 1H, 10-H), 6.75 (с, 1H, 3-H), 7.38 (д, 2H, *J*=8.6 Гц, H-Ar), 7.40 (д, 2H, *J*=8.6 Гц, H-Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 29.1; 29.5; 29.8; 44.7; 55.2; 55.4 (2C); 56.0; 66.9; 107.3; 111.3; 114.0; 114.1; 120.8; 123.9; 125.8; 126.4; 127.4; 131.2; 132.2; 146.9; 147.1; 147.4; 158.6; 160.3. Масс-спектр (LCMS), *m/z*: 439 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (%): C, 67.55; H, 6.33; N, 6.47. Вычислено, (%): C, 68.41; H, 6.20; N, 6.38.

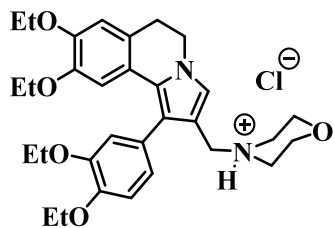


**8,9-Диметокси-1-(4-метоксифенил)-2-(морфолин-4-ил-метил)-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин (28b).** Выход: 154 мг (53%), светло-желтое масло. R<sub>f</sub> 0,48 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.36 – 2.45 (м, 4H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 2.99 (т, 2H, *J* = 6.6 Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.27 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.36 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (т, 4H, *J* = 4.5 Гц, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (т, 2H, *J* = 6.6 Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.59 (с, 1H, 7-H), 6.64 (с, 1H, 10-H), 6.65 (с, 1H, 3-H), 6.92 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц, H-Ar), 7.36 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц, H-Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 29.3; 42.1; 47.8; 53.1 (2C); 54.5; 55.1; 55.6; 66.5; 66.6; 105.5; 111.4; 111.7; 112.8; 117.4; 122.8; 123.2; 123.9; 124.4; 125.4 (2C); 127.9; 132.3; 148.0; 148.9; 160.2. Масс-спектр (LCMS), *m/z*: 435 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, (%): C, 71.95; H, 7.03; N, 6.54. Вычислено, (%): C, 71.87; H, 6.96; N 6.45.



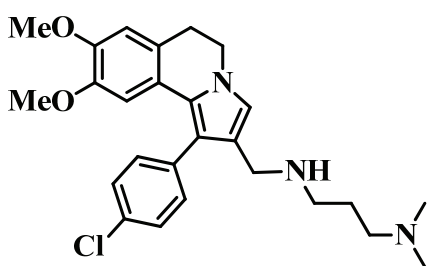
**1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-2-(морфолин-4-ил метил)-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин (28с).** Выход: 223 мг (64%), белое аморфное вещество, т. пл. 72-73°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.17 (т, 3H, *J*=7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 – 1.43 (м, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (т, 3H, *J*=7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 – 2.45 (м, 4H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 2.97 (т, 2H, *J* = 6.2 Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.26 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.58 (кв., 2H, *J* = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.64 – 3.67 (м, 4H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 3.99 (т, 2H, *J* = 6.2 Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 4.02 – 4.08 (м, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (кв, 2H, *J* = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.62 (с, 1H, 7-H), 6.65 (с, 1H, 10-H), 6.67 (с, 1H, H-Ar), 6.88 (д, 1H, *J* = 8.1 Гц, H-Ar), 6.92 (дд, 1H, *J* = 1.5, 8.1 Гц, H-Ar), 7.07 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.5; 15.2 (2C); 15.4; 29.2; 42.1; 46.9; 53.1; 53.2; 64.9; 65.0; 65.1; 65.8; 66.5 (2C); 110.1; 110.7; 113.3; 113.7; 117.0; 118.1; 123.1; 123.7; 124.4; 125.3; 125.9; 133.1; 148.5; 148.9; 149.0; 150.7. Масс-спектр (LCMS), *m/z*: 521 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (%): C, 71.33; H, 7.92; N, 2.27. Вычислено, (%): C, 71.51; H, 7.74; N, 2.53.

**Синтез 4-{[1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло [2,1-а]изохинолин-2-ил]метил}морфолин-4-иума хлорида (28').** К раствору соединения **28с** (52 мг, 0,10 ммоль) в 2 мл ДХМ по каплям прибавляют концентрированную соляную кислоту до

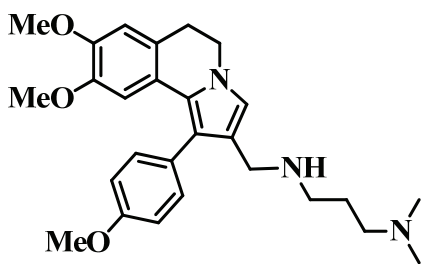


pH = 2. Растворитель удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют в Et<sub>2</sub>O. Выход: 49 мг (87%), белое аморфное вещество, т. пл. 90-92°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.14 (т, 3H, *J* = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 – 1.43 (м, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48 (т, 3H, *J* = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.77 – 1.80 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 2.51 – 2.52 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 2.98 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.17 – 3.20 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 3.56 (кв., 2H, *J* = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 – 3.82 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.98 – 4.07 (м, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> (морфолил)), 4.11 (кв, 2H, *J* = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.51 (с, 1H, 7-Н), 6.66 (с, 1H, 10-Н), 6.76 – 6.78 (м, 2H, Н-Ar), 6.93 (д, 1H, *J* = 8.1 Гц, Н-Ar), 7.38 (с, 1H, 3-Н), 12.41 (уш.с, 1H, NH<sup>+</sup> (морфолил)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.6 (2C); 14.9 (2C); 15.0; 29.2 (2C); 44.9 (2C); 51.9; 63.7; 63.9; 64.7; 64.8 (2C); 108.8; 109.0; 113.4; 114.1; 118.0; 121.1; 121.5; 123.2; 123.4; 124.1; 126.3; 127.8; 147.1; 147.2; 148.3; 149.4. Масс-спектр (LCMS), *m/z*: 521 [M-Cl]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>×HCl, (%): C, 67.03; H, 7.45; N, 5.23. Вычислено, (%): C, 66.83; H, 7.42; N, 5.03.

**Синтез 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}-*N,N*-диметилпропан-1,3-диаминов 29а-с (общая методика).** К раствору пирроло[2,1-*a*]изохинолинкарбальдегидов **17а,с,d** (0,22 ммоль) в абсолютном ацетонитриле добавляют 3-диметиламинопропиламин (0,45 ммоль) и кипятят 5 ч. Затем растворитель заменяют на метанол и добавляют NaBH<sub>4</sub> (0,74 ммоль), кипятят в течение 1 ч. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Реакционную смесь промывают 10 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, экстрагируют этилацетатом (3×15 мл), объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляют в вакууме, получают продукты **29 а-с** в виде масел.

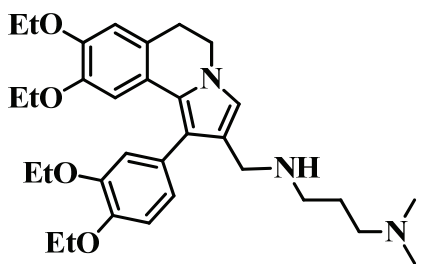


***N*'-[1-(4-Хлорфенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}-*N,N*-диметилпропан-1,3-диамин (29а).** Выход: 83 мг (82%), светло-желтое масло. R<sub>f</sub> 0,52 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.61 (т, 2H, *J* = 6.8 Гц, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.17 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.24 (т, 2H, *J* = 6.8 Гц, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.62 (т, 2H, *J* = 6.8 Гц, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.98 (т, 2H, *J* = 6.1 Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.37 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (с, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 6.47 (с, 1H, 10-Н), 6.66 (с, 1H, 7-Н), 6.72 (с, 1H, 3-Н), 7.32 – 7.40 (м, 4H, Н-Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 27.3; 29.6; 36.7; 44.7; 45.6 (2C); 48.1; 55.3; 56.1; 58.4; 107.4; 111.5; 118.6; 119.3 (2C); 120.6; 122.1; 124.2; 126.0; 128.9 (2C); 132.2; 132.7; 135.3; 147.1; 147.6. Масс-спектр (LCMS), *m/z*: 454 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, (%): C, 68.59; H, 7.21; N, 9.24. Вычислено, (%): C, 68.78; H, 7.10; N, 9.26.



***N'*-{[1-(4-Метоксифенил)-8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}-*N,N*-диметилпропан-1,3-диамин (29b).** Выход: 74 мг (74%), светло-желтое масло.  $R_f$  0,29 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.64 (т, 2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{N}(\underline{\text{CH}_2})_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.18 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.25 (т, 2H,  $J = 6.8$

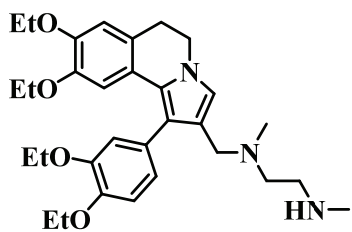
Гц,  $\text{N}(\underline{\text{CH}_2})_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.64 (т, 2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{N}(\underline{\text{CH}_2})_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.98 (т,  $J = 6.1$  Гц, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.37 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (с, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{NH}$ ), 3.81 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.49 (с, 1H, 10-H), 6.64 (с, 1H, 7-H), 6.74 (с, 1H, 3-H), 7.35 – 7.41 (м, 4H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м. д.: 27.3; 29.2; 36.5; 41.7; 44.8; 49.3; 54.5; 55.0; 55.0; 57.9; 105.5 (2C); 111.2; 112.4 (2C); 118.4; 119.1; 120.4; 123.8; 125.0 (2C); 126.1; 128.1; 132.9; 148.0; 148.9; 160.2. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ , (%): C, 72.28; H, 7.76; N, 9.47. Вычислено, (%): C, 72.13; H, 7.85; N, 9.35.



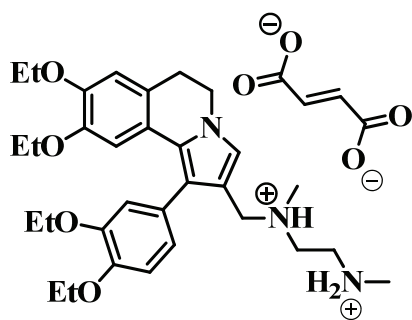
***N'*-{[1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}-*N,N*-диметилпропан-1,3-диамин (29c).** Выход: 85 мг (72%), светло-желтое масло.  $R_f$  0,49 (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.16 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.39 – 1.42 (т, 9H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.46 (т,

2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{N}(\underline{\text{CH}_2})_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.16 (с, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.22 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{N}(\underline{\text{CH}_2})_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.57 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{N}(\underline{\text{CH}_2})_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.96 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.58 (с, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{NH}$ ), 3.99 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$ ), 4.02 – 4.05 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$ ), 4.11 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.61 (с, 1H, 7-H), 6.65 (с, 1H, 10-H), 6.88 – 6.92 (м, 3H, H-Ar), 6.94 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м. д.: 14.5 (2C); 14.9 (2C); 27.3; 29.2; 35.7; 41.8; 44.8; 44.9; 49.4; 57.8; 64.9; 65.0; 65.1; 65.8; 110.1; 110.7; 113.7; 113.9; 117.6; 118.7; 120.2; 122.9; 123.7; 125.1; 126.0; 133.8; 148.5; 148.9; 149.0; 150.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 536  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$ , (%): C, 71.86; H, 8.53; N, 7.66. Вычислено, (%): C, 71.74; H, 8.47; N, 7.84.

**Синтез *N'*-{[1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}-*N'*,*N''*-диметилэтан-1,2-диамина (30).** К раствору 198 мг пирроло[2,1-*a*]изохинолинкарбальдегида 17с (0,44 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляют 98 мг *N,N'*-диметилэтилендиамин (1,11 ммоль). Реакцию проводят при перемешивании и кипячении в течение 8 ч в присутствии безводного  $\text{MgSO}_4$  (2,0 ммоль). Далее растворитель заменяют на метанол и порциями добавляют 125 мг  $\text{NaBH}_4$  (3,33 ммоль). Смесь кипятят. Контроль прохождения реакции осуществляют методом ТСХ. По завершении реакцию охлаждают до комнатной температуры, растворитель удаляют в вакууме, к полученному остатку добвляют



воду и экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан. Выход: 190 мг (82%), бежевый порошок, т.пл. 201 – 202 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.15 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 – 1.41 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (т, 3H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.35 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.49 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.95 – 2.98 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ), 3.00 – 3.04 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.55 (кв, 2H,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.77 (уш.с., 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ), 3.99 – 4.05 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 4.09 – 4.14 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.50 (с, 1H, 7-Н), 6.66 (с, 1H, 10-Н), 6.80 – 6.85 (м, 2H, Н-Аг), 6.95 – 6.97 (м, 2H, Н-Аг, 3-Н). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.5; 14.6; 14.9 (2C); 29.1; 31.6; 33.5; 44.3; 45.0; 45.2; 51.1; 51.3; 63.9; 64.7; 64.9; 109.1 (2C); 113.4; 114.2; 114.3; 116.0; 121.0; 121.3; 122.9; 123.0; 123.3; 124.3; 127.4; 147.2; 148.3; 149.6. Масс-спектр MALDI,  $m/z$ : 522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ , (%): С, 71.26; Н, 8.15; N, 8.22. Вычислено, (%): С, 71.37; Н, 8.31; N, 8.05

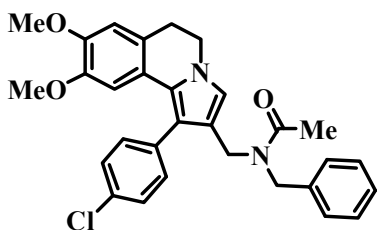


**Синтез *N*-{[1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}-*N,N'*-диметилаэтан-1,2-диамино (*2E*)-бут-2-ендиоат (30')**: к раствору диамина **30** (0,39 ммоль) в 3 мл абсолютного этанола добавляют раствор фумаровой кислоты (0,44 ммоль) в 3 мл этилового спирта. Реакцию доводят до кипения и затем остужают до комнатной температуры. Добавляют 1 мл диэтилового эфира для кристаллизации, далее полученный осадок фильтруют. Выход количественный. Выход: 246 мг (99%), бежевый порошок, т.пл. 201-202°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.05 (т, 3H,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 – 1.29 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (т, 3H,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.11 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.44 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.79 – 2.81 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.88 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ), 2.92 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ), 3.23 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ), 3.47 (кв, 2H,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.90 – 3.94 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 4.03 (кв, 2H,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.44 – 6.46 (м, 4H, 7-Н, 10-Н,  $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ ), 6.77 – 6.81 (м, 3H, Н-Аг, 3-Н), 6.95 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, Н-Аг). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 15.1; 15.3 (2C); 15.4 (2C); 29.1; 32.9; 42.0; 44.4; 46.0; 52.1; 52.5; 63.6 (2C); 64.3; 64.4; 64.5; 65.4; 109.0; 114.2; 114.6; 116.6; 118.4; 120.6; 120.8; 123.4; 124.7; 125.0; 129.6; 135.5; 146.5; 146.7; 147.5; 148.7; 168.3. Масс-спектр (MALDI),  $m/z$ : 522  $[\text{M}-\text{HOOCCHCHCOO}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4 \times \text{C}_4\text{O}_4\text{H}_2$ , (%): С, 65.72; Н, 7.24; N, 6.43. Вычислено, (%): С, 65.91; Н, 7.43; N, 6.59

**Синтез 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил} ацетамидов **31a-c** и **32a-c** (общая методика).** К раствору амина **27a-c** или **29a-c** (0,15 ммоль) в 3 мл абсолютного

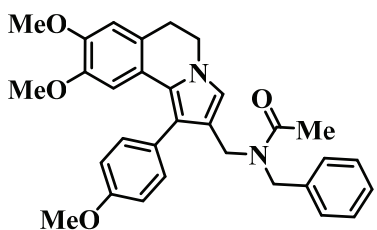


дихлорметана добавляют триэтиламин (0,43 ммоль) и затем уксусный ангидрид (0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагируют ДХМ (3×15 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляют в вакууме, амиды **31** и **32** кристаллизуют из смеси этилацетата с диэтиловым эфиром.



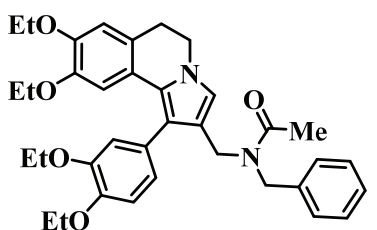
***N*-Бензил-*N*-{[8,9-диметокси-1-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}ацетамид (31a).**

Выход: 61 мг (82%), кристаллы белого цвета, т. пл. 89-92°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1630 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 90°C),  $\delta$ , м. д.: 1.94 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.92 – 2.98 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.22 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 – 4.06 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.17 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.35 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.32 (с, 1H, H-Ar), 6.81 (с, 1H, 7-H), 6.87 (с, 1H, 10-H), 6.95 – 7.05 (м, 2H, H-Ar), 7.17 – 7.30 (м, 5H, H-Ar), 7.40 – 7.48 (м, 2H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.9; 28.5; 42.6; 43.8; 44.8; 54.8; 55.8; 107.5 (2C); 112.8 (2C); 114.7; 118.4 (2C); 119.0 (2C); 119.8 (2C); 121.5; 124.7 (2C); 127.5; 128.1 (2C); 128.5 (2C); 132.2; 135.1; 147.2; 169.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , (%): C, 72.10; H, 5.73; N, 5.46. Вычислено, (%): C, 71.92; H, 5.83; N, 5.59.



***N*-Бензил-*N*-{[8,9-диметокси-1-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}ацетамид (31b).**

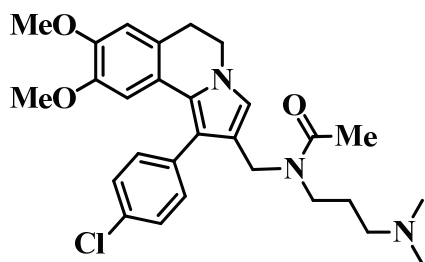
Выход: 58 мг (79%), кристаллы белого цвета, т. пл. 135-137°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1647 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.13 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.08 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.10 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 – 4.03 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.19 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.23 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.32 (с, 1H, 7-H), 6.81 (с, 1H, 10-H), 6.87 (с, 1H, 3-H), 6.95 – 7.05 (м, 2H, H-Ar), 7.17 – 7.30 (м, 5H, H-Ar), 7.40 – 7.48 (м, 2H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.9; 35.0; 35.4; 55.1; 55.9; 56.1; 79.6; 108.8 (2C); 112.4 (2C); 114.4 (2C); 125.3; 126.1 (2C); 127.1 (2C); 127.5 (2C); 127.9 (2C); 128.4; 129.6 (2C); 131.1; 132.3; 147.3; 150.0; 159.6; 168.4. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ , (%): C, 75.11; H, 6.64; N, 5.53. Вычислено, (%): C, 74.98; H, 6.50; N, 5.64.



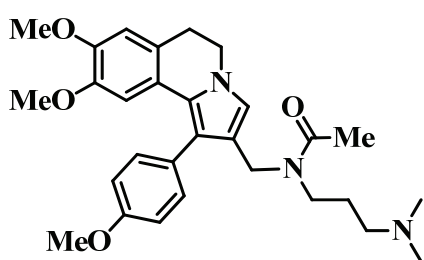
***N*-Бензил-*N*-{[1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидро пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-ил]метил}ацетамид (31c).**

Выход: 76 мг (88%), кристаллы белого цвета, т. пл. 183-185°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1644 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 90°C),  $\delta$ , м. д.: 1.03 (т, 3H,  $J=7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 – 1.27 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (т, 3H,  $J=7.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.88 (уш.с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.91 (т, 2H,

$J=6.1$  Гц, 6-CH<sub>2</sub>), 3.50 (кв, 2H,  $J=7.0$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 – 3.91 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94 – 3.98 (м, 4H, 5-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04 (кв, 2H,  $J=7.0$  Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.15 (уш.с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.35 (уш.с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.46 (с, 1H, 7-Н), 6.69 (с, 1H, 10-Н), 6.70 – 6.75 (м, 2H, Н-Аг), 6.77 (с, 1H, Н-Аг), 6.94-7.03 (м, 3H, Н-Аг), 7.17 – 7.21 (м, 3H, 3-Н, Н-Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 90°C),  $\delta$ , м. д.: 14.9; 15.2; 15.3; 15.4; 21.6; 22.0; 29.0; 29.1; 43.4; 44.3; 46.8; 50.6; 63.5; 64.3; 64.6; 108.9; 114.1; 114.9; 116.2; 118.5; 119.3; 119.8; 120.0; 122.2; 124.7; 125.8; 126.9; 127.3; 128.0; 128.7; 129.0; 129.3; 138.6; 146.6; 147.7; 149.1. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 583 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (%): С, 74.10; Н, 7.47; N, 4.51. Вычислено, (%): С, 74.20; Н, 7.26; N, 4.81.

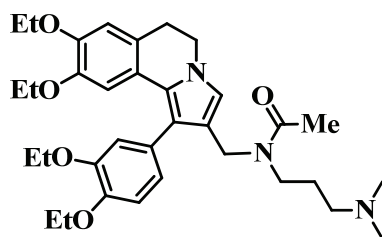


***N*-{[8,9-Диметокси-1-(4-хлорфенил)-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*] изохинолин-2-ил]метил}-*N*-[3-(диметиламино)пропил]ацетамид (32a).** Выход: 55 мг (75%), кристаллы белого цвета, т. пл. 73-75°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1628 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 90°C),  $\delta$ , м. д.: 1.44 (пент, 2H,  $J = 6.1$  Гц, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.87 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.04 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.95 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.06 – 3.15 (м, 4H, 6-CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.27 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 – 4.05 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 6.37 (с, 1H, 7-Н), 6.77 (с, 1H, 10-Н), 6.85 (с, 1H, 3-Н), 7.27-7.35 (м, 2H, Н-Аг), 7.43-7.52 (м, 2H, Н-Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 90°C),  $\delta$ , м. д.: 21.1; 25.0; 25.8; 28.6; 42.6; 43.8; 44.1; 44.8; 54.8; 55.8; 107.4; 112.8; 114.7; 118.4; 119.0 (2C); 119.8; 121.5; 124.7 (2C); 128.5; 132.2; 135.2; 143.8; 146.3; 147.1; 147.3; 168.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 495 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, (%): С, 67.71; Н, 6.82; N, 8.59. Вычислено, (%): С, 67.80; Н, 6.91; N, 8.47.



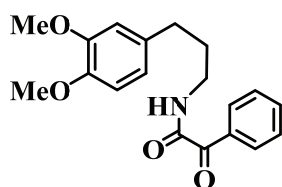
***N*-{[8,9-Диметокси-1-(4-метоксифенил)-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*] изохинолин-2-ил]метил}-*N*-[3-(диметиламино)пропил]ацетамид (32b).** Выход: 63 мг (87%), кристаллы белого цвета, т. пл. 87-89°C. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1635 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 90°C),  $\delta$ , м. д.: 1.44 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.87 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.04 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.95 (т, 2H,  $J = 6.1$  Гц, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.01 – 3.22 (м, 7H, 6-CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 – 4.05 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 6.37 (с, 1H, 7-Н), 6.77 (с, 1H, 10-Н), 6.85 (с, 1H, 3-Н), 7.27 – 7.35 (м, 2H, Н-Аг), 7.43 – 7.52 (м, 2H, Н-Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 90°C),  $\delta$ , м. д.: 21.1; 25.0; 25.8; 28.6; 42.6; 43.8; 44.8; 54.8; 55.8; 107.4; 112.8; 114.7; 118.4 (2C); 119.0 (2C); 119.8; 121.5 (2C); 124.7; 128.5; 132.2; 135.2; 143.8; 146.3 (2C); 147.1; 147.3; 168.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 491 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, (%): С, 70.93; Н, 7.42; N, 8.64. Вычислено, (%): С, 70.85; Н, 7.59; N, 8.55.





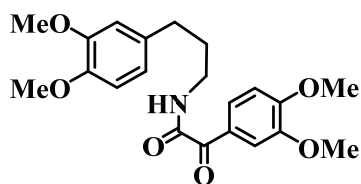
*N*-{[1-(3,4-Диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*] изохинолин-2-ил]метил}-*N*-[3-(диметиламино)пропил]ацетамид (**32c**). Выход: 73 мг (85%), кристаллы белого цвета, т. пл. 112-114°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1631 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 90°C),  $\delta$ , м. д.: 1.03 (т, 3H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (т, 6H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (т, 3H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 – 1.45 (м, 2H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.98 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.01 (с, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.88 – 2.95 (м, 4H, 6- $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.04 – 3.16 (м, 2H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.44 – 3.51 (кв, 2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.92 – 4.02 (м, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 4.06 (кв, 2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.19 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.41 – 6.49 (м, 1H, H-Ar), 6.68-6.84 (м, 4H, H-Ar), 6.97 – 7.05 (м, 1H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 90°C),  $\delta$ , м. д.: 14.4; 14.7; 14.8; 21.1; 25.2; 25.9; 28.6; 43.8; 44.9; 56.7; 63.4; 64.2; 64.5; 109.1; 114.5 (2C); 115.2; 116.7; 118.6 (2C); 119.3 (2C); 122.1 (2C); 123.0; 124.3; 129.2 (2C); 146.2; 146.6; 147.6; 148.8 (2C); 168.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_5$ , (%): C, 70.73; H, 8.31; N, 7.33. Вычислено, (%): C, 70.68; H, 8.20; N, 7.27.

**Синтез *N*-(3-(3,4-диметоксифенил)пропил)-2-оксо-2-фенилацетамидов **33a,b** (общая методика).** К смеси бензоилмуравьиной или (диметокси)бензоилмуравьиной кислоты (2,25 ммоль) и триэтиламина (5,33 ммоль) в 10 мл абсолютного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при 0°C в атмосфере аргона тионилхлорид (5,30 ммоль). Смесь перемешивают 20 мин. Затем, не меняя условий, в реакционную смесь добавляют раствор 3-(3,4-диметоксифенил)пропан-1-амина (2,06 ммоль) в 10 мл абсолютного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакцию перемешивают 2 дня при 50°C. Контроль прохождения реакции ведут с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-этанол, 1:1). Затем реакционную смесь выливают на лед и добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до щелочной среды pH 10 и экстрагируют дихлорметаном (3×15 мл). Экстракт промывают водой и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . После удаления растворителя амид получают в виде густого темного масла.



*N*-(3-(3,4-Диметоксифенил)пропил)-2-оксо-2-фенилацетамид (**33a**). Выход: 442 мг (60%), темное масло.  $R_f$  0,71. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1669 (C=O), 1684 (C=O), 3305 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.90 – 1.95 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65 (т, 2H,  $J = 8.1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 – 3.43 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.72-6.74 (м, 2H, 2-Н, 6-Н), 6.78 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, 5-Н), 7.46 – 7.48 (м, 2H, H-Ar), 7.61 (т, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 8.32 – 8.33 (м, 2H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 31.1; 32.8; 39.1; 55.9; 56.0; 111.5; 111.8; 120.3; 128.6 (2C); 131.3 (2C); 133.4; 133.7; 134.5; 147.5; 149.1; 161.9; 187.8. Масс-спектр

(LCMS),  $m/z$ : 328  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{19}H_{21}NO_4$ , (%): C, 69.86; H, 6.32; N, 4.21. Вычислено, (%): C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

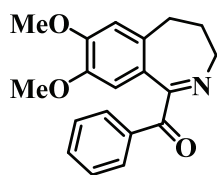


**2-(3,4-Диметоксифенил)-N-[3-(3,4-диметоксифенил)пропил]-2-оксоацетамид (33b).** Выход: 549 мг (63%), темное масло. Rf 0,79.

ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1673 (C=O), 1682 (C=O), 3307 (NH).

Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.89 – 1.94 (м, 2H,  $CH_2$ ), 2.64 (т, 2H,  $J = 8.1$  Гц,  $CH_2$ ), 3.38 – 3.41 (м, 2H,  $CH_2$ ), 3.84 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.86 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.93 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.95 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.71 – 7.73 (м, 2H, H-Ar), 6.77 (д, 1H,  $J = 7.1$  Гц, H-Ar), 6.89 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.17 (уш.с, 1H, NH), 7.88 (д, 1H,  $J = 2.0$  Гц, H-Ar), 8.33 (дд, 1H,  $J = 2.0, 8.1$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 31.1; 32.8; 39.0; 55.9; 56.0 (2C); 56.2; 110.3; 111.4; 111.8; 112.8; 120.3; 126.5; 127.5; 133.8; 147.5; 148.9; 149.1; 154.8; 162.3; 185.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 388  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{21}H_{25}NO_6$ , (%): C, 65.22; H, 6.57; N, 3.81. Вычислено, (%): C, 65.10; H, 6.50; N, 3.62.

**Синтез 1-ароил-4,5-дигидро-3H-бензо[с]азепинов 34 а,b (общая методика).** К N-(3-(3,4-диметоксифенил)пропил)-2-оксо-2-фенилацетидам **33a,b** (0,61 ммоль) добавляют  $POCl_3$  (15,2 ммоль) при  $0^\circ C$  в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь нагревают до  $50^\circ C$  и перемешивают в течение 8 ч в атмосфере аргона. Контроль прохождения реакции ведут с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 2.5:4). Реакционную массу выливают на лед (10г) и нейтрализуют 25% раствором аммиака до щелочной среды (pH 10). Экстрагируют этилацетатом (3 × 15 мл) и сушат над  $MgSO_4$ , затем удаляют растворитель. Бензо[с]азепины **34** получают в виде желтого масла.

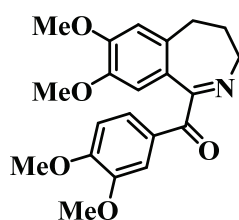


**(7,8-Диметокси-4,5-дигидро-3H-2-бензазепин-1-ил)(фенил)метанон**

**(34a).** Выход: 96 мг (51%), желтое масло. Rf 0,75. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ :

1667 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.43 – 2.46 (м, 2H, 3- $CH_2$ ), 2.65 (т, 2H,  $J = 7.3$  Гц, 4- $CH_2$ ), 3.57 (т, 2H,  $J = 6.8$  Гц, 2- $CH_2$ ), 3.82 (с,

3H,  $OCH_3$ ), 3.92 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.78 (с, 1H, 6-H), 7.00 (с, 1H, 9-H), 7.45 – 7.48 (м, 2H, H-Ar), 7.58 – 7.59 (м, 1H, H-Ar), 8.04 – 8.05 (м, 2H, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 30.7; 35.0; 50.6; 56.0; 56.2; 111.3; 112.0; 127.5; 128.6; 130.6; 131.2; 132.1; 133.6; 134.6; 135.8; 147.4; 150.5; 169.5; 194.0. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 310  $[M+H]^+$ . Найдено,  $C_{19}H_{19}NO_3$ , (%): C, 73.65; H, 6.04; N, 4.43. Вычислено, (%): C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53.



**(7,8- Диметокси -4,5-дигидро-3H-2-бензазепин-1-ил)(3,4-**

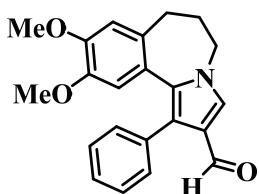
**диметоксифенил) метанон (34b).** Выход: 106 мг (47%), желтое масло. Rf

0,75. ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1673 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,

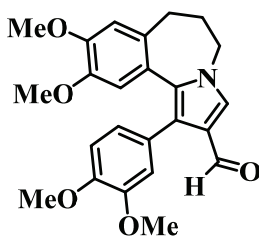
$CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.43 – 2.46 (м, 2H, 4- $CH_2$ ), 2.66 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, 5- $CH_2$ ), 3.56 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, 3- $CH_2$ ), 3.81 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.91 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.92

(с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.77 (с, 1H, 6-H), 6.89 (д, 1H,  $J = 8.1$  Гц, H-Ar), 7.01 (с, 1H, 9-H), 7.62 – 7.63 (м, 1H, H-Ar), 7.69 (дд, 1H,  $J = 1.5, 8.1$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д: 30.8; 35.1; 50.4; 56.0; 56.1; 56.2 (2C); 110.1; 111.2; 111.8; 112.0; 125.7; 126.3; 128.7; 134.4; 147.4; 149.2; 150.4; 154.0; 169.7; 192.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 370 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>, (%): С, 68.31; Н, 6.15; N, 3.64. Вычислено, (%): С, 68.28; Н, 6.28; N, 3.79.

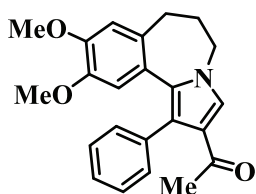
**Синтез 9,10-диметокси-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-а][2]бензазепин-2-карбальдегидов 35a,b и 36a,b (общая методика).** К раствору (4,5-дигидро-3H-бензо[с]азепин-1-ил)(фенил)метанонов **34** (0,16 ммоль) в 2 мл трифторэтанола для синтеза **35-36** или толуола для синтеза **37** добавляют акролеин или метилвинилкетон (0,23 ммоль). Реакцию перемешивают при 40°C в течение 2 ч. Контроль прохождения реакции осуществляют с помощью ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). После удаления растворителя остаток кристаллизуют в смеси эфира с гексаном (**35a**), очищают методом колоночной хроматографии (оксид алюминия, этилацетат-петролейный эфир, 1:10) (**35b**) или отгоняют растворитель и сушат при пониженном давлении (**36a,b**).



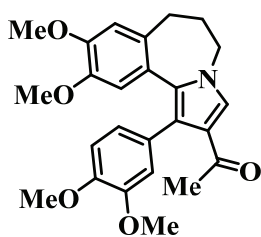
**9,10-Диметокси-1-фенил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-а][2]бензазепин-2-карбальдегид (35a).** Выход: 48 мг (86%), белые кристаллы, т. пл 180-182 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1676 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д: 2.26 – 2.28 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.73 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, 7-CH<sub>2</sub>), 3.96 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (т, 2H,  $J = 6.8$  Гц, 5-CH<sub>2</sub>), 6.31 (с, 1H, 11-H), 6.76 (с, 1H, 8-H), 7.23 – 7.30 (м, 5H, H-Ar), 7.49 (с, 1H, 3-H), 9.78 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д: 30.3; 31.2; 46.5; 55.6; 56.0; 112.3; 113.2; 122.9; 123.3; 126.5; 126.8; 128.3 (2C); 130.8 (2C); 130.9; 132.7; 133.6; 147.2; 148.5; 185.0; 186.7. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 348 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, (%): С, 75.91; Н, 6.12; N, 3.94. Вычислено, (%): С, 76.06; Н, 6.09; N, 4.03.



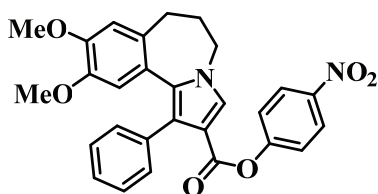
**1-(3,4-Диметоксифенил)-9,10-диметокси-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-а][2]бензазепин-2-карбальдегид (35b).** Выход: 52 мг (80%), желтое масло. R<sub>f</sub> 0,45. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1667 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д: 2.25 – 2.27 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.72 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, 7-CH<sub>2</sub>), 3.43 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 – 3.90 (м, 8H, 5-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>), 6.40 (с, 1H, 8-H), 6.76 (с, 1H, H-Ar), 6.78 – 6.79 (м, 2H, H-Ar), 6.82 (с, 1H, 11-H), 7.47 (с, 1H, 3-H), 9.80 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д: 28.6; 31.1; 47.1; 55.9 (2C); 56.0 (2C); 110.4; 111.1; 112.0; 115.0; 121.8; 123.8; 125.6; 130.0; 131.4; 134.7; 134.9; 137.5; 148.1; 148.2 (2C); 149.7; 187.8. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 408 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>, (%): С, 70.70; Н, 6.10; N, 3.48. Вычислено, (%): С, 70.75; Н, 6.18; N, 3.44.



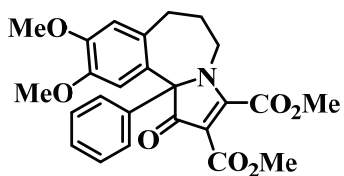
**1-(9,10-Диметокси-1-фенил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-а][2]бензазепин-2-ил)этанон (36a):** Выход: 46 мг (80%), желтое масло. Rf 0,42. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1660 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.21 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.24 – 2.26 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.70 (т, 2H,  $J = 7.1$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.32 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.22 (с, 1H, 11-H), 6.71 (с, 1H, 8-H), 7.19 – 7.27 (м, 5H, H-Ar), 7.44 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.8; 30.4; 31.3; 46.3; 55.5; 55.9; 112.2; 113.1; 122.8; 123.4; 123.7; 126.7; 128.0; 129.0; 130.8; 131.0; 131.3; 133.1; 135.5; 135.7; 147.0; 148.1; 194.3. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ , (%): C, 76.54; H, 6.56; N, 4.01. Вычислено, (%): C, 76.43; H, 6.41; N, 3.88.



**1-[1-(3,4-Диметоксифенил)-9,10-диметокси-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-а][2]бензазепин-2-ил]этанон (36b):** Выход: 53 мг (79%), желтое масло. Rf 0,53. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1663 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.23 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.24 – 2.25 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.70 (т, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Гц), 3.40 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 – 3.88 (м, 5H,  $\text{OCH}_3$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 6.33 (с, 1H, 11-H), 6.72 – 6.76 (м, 3H, H-Ar), 6.84 (с, 1H, 8-H), 7.41 (с, 1H, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.9; 30.4; 31.3; 46.2; 55.6; 55.9 (2C); 56.0; 110.8; 112.2; 113.0; 114.6; 122.3; 123.3; 123.4; 123.9; 126.5; 128.0; 130.8; 133.0; 147.1; 148.0; 148.2; 148.4; 194.0. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ , (%): C, 71.43; H, 6.31; N, 3.14. Вычислено, (%): C, 71.24; H, 6.46; N, 3.32.



**Синтез 4-нитрофенил-9,10-диметокси-1-фенил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-а][2]бензазепин-2-карбоксилат (37).** К 0,5 ммоль соединения **34a** добавляют 7 мл толуола и *n*-нитрофенилакрилат (0,51 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 40 °С до исчезновения пятна исходного на ТСХ (sorbfil, этилацетат-гексан, 1:2). Растворитель удаляют, получают сложный эфир в виде желтого масла. Выход: 179 мг (74%), желтое масло. Rf 0,31. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1664 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.17 – 2.19 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.64 (т, 2H,  $J = 6.6$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.19 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 – 3.94 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 6.16 (с, 1H, 8-H), 6.92 (с, 1H, 11-H), 7.18 – 7.22 (м, 5H, H-Ar), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar), 8.00 (с, 1H, 3-H), 8.24 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H-Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 30.3; 31.3; 46.5; 55.5; 56.0; 111.2; 112.3; 113.3; 115.9; 122.5; 123.4; 124.0; 125.0 (2C); 125.3; 126.8; 127.8 (2C); 128.1; 130.8; 130.9; 133.4; 134.5; 144.8; 147.2; 148.4; 156.2; 161.5. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ , (%): C, 69.54; H, 5.11; N, 5.51. Вычислено, (%): C, 69.41; H, 4.99; N, 5.78.



**Синтез** диметил-9,10-диметокси-1-оксо-11b-фенил-5,6,7,11b-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-a][2]бензазепин-2,3-дикарбоксилат (**38**). К раствору 77 мг (0,25 ммоль) кетона **34a** в 5 мл ацетонитрила добавляют 60 мг (0,42 ммоль) АДКЭ. Реакцию

ведут в микроволновом реакторе при 150°C в течение 15 мин, контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ, (sorbfil, этилацетат-гексан, 2:1). Далее растворитель удаляют, продукт очищают на оксиде алюминия методом колоночной хроматографии (этилацетат-петролейный эфир, 1:10). Выход: 93 мг (83%), желтое масло. Rf 0,74. ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1517 (C=O), 1689 (C=O), 1743 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.80 – 1.92 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.60 – 2.64 (м, 1H, 7- $\text{CH}_2$ ), 2.84 – 2.88 (м, 1H, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (т, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.6$  Гц), 3.77 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.05 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 6.63 (с, 1H, 11-H), 6.98 (дд, 2H,  $J = 2.5, 8.1$  Гц, H-Ar), 7.31 – 7.34 (м, 3H, H-Ar), 7.43 (с, 1H, 8-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 26.7; 33.0; 47.5; 51.6; 53.9; 56.0; 56.2; 81.9; 100.0; 113.3; 114.3; 124.4; 127.8 (2C); 128.8; 129.2 (2C); 134.1; 137.2; 147.1; 148.5; 162.2; 163.5; 170.5; 194.6. Масс-спектр (LCMS),  $m/z$ : 452  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ , (%): C, 66.65; H, 5.67; N, 3.15. Вычислено, (%): C, 66.51; H, 5.58; N, 3.10.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

*Материалы:* культуральный 96-луночный планшет CulturePlate был приобретен в компании Perkin Elmer Life and Analytical Sciences (г. Бостон, штат Массачусетс, США). Кальцеин-АМ, доксорубин и МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолбромид) были приобретены в Sigma-Aldrich-RBI s.r.l. (г. Милан, Италия). Среда для культивирования клеток и реагенты были приобретены в EuroClone (г. Милан, Италия) и Sigma-Aldrich.

*Клеточные культуры:* MDCK-MDR1 и MDCK-MRP1 были предоставлены проф. P. Borst из NKI-AVL Institute, Амстердам, Голландия. Линия опухолевых клеток HepG2 была приобретена в ICLC (г. Генуя, Италия). Линия опухолевых клеток HCT-116 была получена из Национального института онкологии, отделение биологических тестирований (г. Фредерик, штат Мэриленд, США). Линии клеток MDCK-MDR1, MDCK-MRP1 были выращены в DMEM с высоким содержанием глюкозы с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), 2 mM глутамина, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, во влажной камере при 37 °C в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . Линия клеток HepG2 была выращена в MEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 mM глутамина, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1% заменимых аминокислот (NEAA), во влажной камере при 37 °C в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . Линия опухолевых клеток HCT-116 поддерживалась в

логарифмической фазе роста при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub> во влажном воздухе в среде RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамина, пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (0.1 мг/мл).

*Тест с кальцеином-АМ:* эти эксперименты проводили в соответствии с ранее описанной процедурой.[121] Линии клеток MDCK-MDR1 или MDCK-MRP1 (50000 клеток на лунку) засеивали в черный 96-луночный планшет CulturePlate со 100 мкл среды и оставляли сливаться на ночь. Испытуемые соединения (100 мкл) в различных концентрациях в диапазоне от 0,1 до 100 мкМ солибилизировали в культуральной среде и добавляли в каждую лунку. 96-Луночный планшет инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. Кальцеин - АМ в фосфатном буферном растворе (100 мкл) добавляли в каждую лунку до конечной концентрации 2,5 мкМ, и планшет инкубировали в течение 30 мин. Планшет промывали 3 раза 100 мл ледяным фосфатным буфером. Солевой буфер (100 мкл) добавляли в каждую лунку, и планшет считывали спектрофлуориметром Perkin Elmer Victor3 при длинах волн возбуждения и испускания 485 нм и 535 нм соответственно. В этих условиях оценивали накопление кальцеина в клетках в отсутствие и в присутствии тестируемых соединений, а также оценивали базальный уровень флуоресценции для необработанных клеток. В обработанных лунках измеряли увеличение флуоресценции по отношению к базальному уровню. Значения IC<sub>50</sub> определяли путем подбора процента увеличения флуоресценции относительно log [доза].

*Антипролиферативный анализ на клетках MDCK-MDR1:* анализ совместного введения с доксорубицином проводили на клетках MDCK-MDR1 в течение 72 ч.[122][123] В первый день 10000 клеток/лунка высевали в 96-луночные планшеты в объеме 100 мкл. На второй день добавляли тестируемые соединения, каждое в трех концентрациях (1, 10 и 25 мкМ). На третий день среду удаляли и добавляли тестируемые соединения, каждое в трех концентрациях, по отдельности и в комбинации с 10 мкМ доксорубицина. Во всех экспериментах растворители (EtOH, ДМСО) добавляли в каждый контроль для оценки возможной цитотоксичности растворителя. По истечении установленного времени инкубации в каждую лунку добавляли 0,5 мг/мл МТТ и после 3 ч инкубации при 37°С супернатант удаляли. Кристаллы формазана солибилизировали, используя 100 мкл ДМСО, и на микропланшетном анализаторе Victor 3 измеряли значения оптической плотности при 570 и 630 нм.

*Антипролиферативный анализ на клетках HepG2:* антипролиферативный анализ выполняли на клетках HepG2 в течение 48 ч.[123][124] В первый день 10000 клеток/ лунка высевали в 96-луночные планшеты в объеме 100 мкл. На второй день добавляли тестируемые соединения, каждое в различных концентрациях в диапазоне от 0,1 до 100 мкМ.

Во всех экспериментах растворители (EtOH, ДМСО) добавляли в каждый контроль для оценки возможной цитотоксичности растворителя. По истечении установленного времени инкубации с тестируемым соединением (48 ч) в каждую лунку добавляли 0,5 мг/мл МТТ и после 3 ч инкубации при 37 °С удаляли супернатант. Кристаллы формазана солюбилизировали, используя 100 мкл ДМСО, и на микропланшетном анализаторе Victor 3 измеряли значения оптической плотности при 570 и 630 нм.

*Антипролиферативный анализ на клетках HCT116:* рост-ингибиторную активность тестируемых соединений оценивали с помощью сульфородамина-В (SRB). Клетки высевали в 96-луночные микротитрационные планшеты в 100 мкл соответствующей культуральной среды при плотности посева 50 000 клеток / мл. После посева микротитрационные планшеты инкубировали при 37 °С в течение 24 ч перед добавлением тестируемых соединений. Через 24 ч несколько образцов каждой клеточной линии фиксировали *in situ* холодной трихлоруксусной кислотой, чтобы измерить популяцию клеток во время добавления соединения. Испытуемые соединения свежерастворили в культуральной среде и постепенно разбавили до желаемых конечных концентраций. После добавления различных концентраций соединений планшеты дополнительно инкубировали при 37 °С в течение 72 ч. Клетки фиксировали *in situ* постепенным добавлением 50 мкл холодной 50% (мас./об.) трихлоруксусной кислоты (конечная концентрация 10%) и инкубировали в течение 1 ч при 4 °С. Супернатант отбрасывали, планшеты промывали четыре раза водопроводной водой и сушили на воздухе. В каждую лунку добавляли раствор сульфородамина-В (100 мкл) при 0,4% (мас./об.) в 1% уксусной кислоте, и планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. После окрашивания несвязанный краситель удаляли пятикратной промывкой 1% уксусной кислотой, и планшеты сушили на воздухе. Связанный краситель затем солюбилизировали с помощью 10 мМ основания тризма, и оптическую плотность считывали на автоматическом планшет-ридере при 515 нм. Затем из полулогарифмических графиков зависимости дозы-эффекта рассчитывали концентрацию соединения, способную ингибировать рост клеток на 50% (IC<sub>50</sub>).

*Статистический анализ:* Данные анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений с последующим апостериорным критерием множественного сравнения Бонферрони. Результаты выражены как среднее ± стандартное отклонение для 2-3 независимых экспериментов в трех повторностях. Статистическая значимость принималась на уровне  $P < 0,05$ .

### **Хемоинформатика и вычислительная химия**

Алгоритм поиска сходства по множеству отпечатков пальцев (MuSSeL) выпущен в качестве прогнозирующего веб-сервера на основе лигандов для поиска предполагаемых



белков-мишеней для новых малых молекул или для перепрофилирования существующих биоактивных соединений.[119][120] Прогнозы рассчитываются путем скрининга коллекции, включающей 611333 малых молекул, снабженных высококачественными экспериментальными данными о биоактивности, охватывающими 3357 белковых мишеней лекарственных средств, которые были рационально выбраны из последней версии ChEMBLdb (версия 25, март 2019 г.).[125] По запросу бесплатная лицензия MuSSEL общедоступна по адресу <http://mussel.uniba.it:5000/>.

### **Анализ жизнеспособности клеток**

#### **Клеточные линии**

Культуры клеток человека A549 (ATCC<sup>®</sup> CCL-185<sup>™</sup>, карцинома легких), HCT116 (ATCC<sup>®</sup> CCL-247<sup>™</sup>, карцинома кишечника), RD (ATCC<sup>®</sup> CCL-136<sup>™</sup>, рабдомиосаркома), SH-SY5Y (ATCC<sup>®</sup> CCL-2266<sup>™</sup>, нейробластома), HeLa (ATCC<sup>®</sup> CCL-2<sup>™</sup>, аденокарцинома шейки матки) и K562 (ATCC<sup>®</sup> CCL243<sup>™</sup>, хронический миелолейкоз) поддерживались в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM) (DMEM для A549, HCT116 и RD), DMEM / F12 1: 1 (для SH-SY5Y), EMEM (для HeLa) и среда RPMI1640 (для K562) с 10% фетальной бычьей сывороткой, 2 мМ L-глутамина и 1% гентамицином в качестве антибиотика при 37 °C с 5 % CO<sub>2</sub> во влажной атмосфере.

#### ***in vitro* Исследование ингибирования роста**

Цитотоксичность синтезированных соединений определяли методом МТТ[126] и с красителем аламаровым синим[127]. Клетки высевали при концентрации  $1 \times 10^4$  клеток / 200 мкл в 96-луночный планшет и затем инкубировали (37 °C во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>). После 24 ч инкубации тестируемые соединения добавляли к культурам клеток в различных концентрациях от 100 до 1,56 мкМ, а затем клетки культивировали в тех же условиях в течение 72 ч. Влияние каждой концентрации на жизнеспособность клеток определяли в трех повторностях. Все вещества растворяли в ДМСО до конечной концентрации менее 0,1% об./об. (Контроль). Для клеточных линий A549, HCT116, RD, HeLa и HS-SY5Y после инкубации 20 мкл МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид, 5 мг/мл) добавляли в каждую лунку, и планшеты инкубировали еще 2 ч. Затем среду удаляли и добавляли 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. Оптическую плотность измеряли при 536 нм с использованием микропланшетного ридера Cytation3 (BioTek Instruments, Inc). Концентрации (IC<sub>50</sub>) рассчитывали согласно кривым дозозависимого ингибирования. Эксперименты проводили в трех повторностях. Для клеток K562 после инкубации в каждую лунку добавляли резазурин (натриевая соль 7-гидрокси-3H-феноксазин-3-он-10-оксида, 22 мкл на одну лунку) от Sigma-Aldrich с конечной концентрацией 50 мкМ, и планшеты инкубировали еще 2 ч. Флуоресценцию



восстановленного красителя определяли с использованием микропланшетного ридера Cytation3 (BioTek Instruments, Inc) при длинах волн возбуждения 530 нм и испускания 590 нм. Концентрация, которая вызывала 50%-ное ингибирование роста клеточной популяции ( $IC_{50}$ ), определялась из дозозависимых кривых.

### **Исследования по ингибированию ферментов**

#### **Ингибирование холинэстераз**

Анализ ингибирования холинэстераз (ХЭ) проводили с использованием спектрофотометрического метода Элмана[128] применительно к методике для 96-луночного планшета[125] на приборе Tecan Infinite M1000 Pro (г.Чернуско-суль-Навилльо, Италия). Человеческую рекомбинантную АСhE (2770 ед/мг) или ВСhE из человеческой сыворотки (50 ед/мг) инкубировали в фосфатном буфере при  $pH = 8,0$  с испытуемыми соединениями в различных концентрациях (обычно семь скалярных концентраций в диапазоне от 30 до 0,01 мкМ) и 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойной кислотой) (DTNB) в качестве хромофорного агента. Через 20 мин при комнатной температуре в лунки добавляли субстраты ацетил- или бутирилтиохолина и наблюдали за увеличением поглощения при 412 нм в течение 5 мин. Все эксперименты были выполнены в серии трех независимых экспериментов (данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), а значения полумаксимальной ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) были рассчитаны путем нелинейной регрессии логарифмической кривой ответ/концентрация с использованием программного обеспечения Prisma GraphPad (версия 5.01).

#### **Ингибирование моноаминоксидаз**

Ингибирование рекомбинантных человеческих MAO А (250 ед/мг) и В (59 ед/мг; микросом из клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом) оценивали с использованием описанного метода для 96-луночного планшета [12] на приборе Tecan Infinite M1000 Pro (г.Чернуско-суль-Навилльо, Италия). Испытуемые соединения в различных концентрациях (обычно семь скалярных концентраций в диапазоне от 30 до 0,01 мкМ) предварительно инкубировали в течение 20 мин при 37 °С с кинурамином, используемым в качестве субстрата MAO, в фосфатном буфере при  $pH = 8,0$  (0,39 осмолярный с KCl). После добавления фермента и инкубирования в течение 30 мин добавляли NaOH и проводили измерение флуоресценции при длинах волн 310/400 возбуждения/ испускания, соответственно. Все эксперименты были выполнены в трех повторностях (данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), и значения  $IC_{50}$  были рассчитаны путем нелинейной регрессии логарифмической кривой ответ/концентрация с использованием программного обеспечения Prisma GraphPad (версия 5.01).

### **Анализ ингибирования агрегации $\beta$ -амилоида**

В соответствии с уже описанной процедурой 96-луночного планшета[125], испытуемые соединения в концентрации 100 мкМ инкубировали с  $A\beta_{40}$  (30 мкМ) и 2% гексафторпропанола-2, используемого в качестве усилителя агрегации, в фосфатно-солевом буферном растворе с  $pH = 7,4$  в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления ThT измеряли флуоресценцию при длинах волн возбуждения/испускания 440/485 нм. Эксперименты проводили в трех повторностях, и значения % ингибирования рассчитывали как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Для соединений, показывающих более чем 60% ингибирования при концентрации 100 мкМ, обычно оценивали семь скалярных концентраций (от 100 до 0,1 мкМ) тестируемого соединения и рассчитывали значения  $IC_{50}$  посредством нелинейной регрессии логарифмической кривой ответ/концентрация, с помощью программного обеспечения Prism GraphPad (версия 5.01).

### **Выводы по главе 3**

Структура всех полученных соединений была подтверждена комплексом спектральных данных, а именно:  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР спектроскопия, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ.

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 Eriк 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 иминокетонного 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 фенилендиаминми, 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.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

Ac	ацетил
Alk	алкил
aq	водный
Ar	арил; при указании в реакции под стрелкой – аргон
AIBN	азобисизобутиронитрил
Bn	бензил
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбонил
Bu	бутил
Bz	бензил
CAN	аммония-церия (IV) нитрат
Cbz	бензилоксикарбонил
Cfl	компактная люминесцентная лампа
Cy	циклогексил
CpRu	циклопентадиенилрутения
DADCO	1,4-диазабцикло[2,2,2]октан
DBU	1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	1,3-дициклогексилкарбодиимид
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EDG	электронодонорная группа
eq	эквивалент
Et	этил
EWG	электроноакцепторная группа
FG	функциональная группа
<i>i</i> -Pr	изопропил
<i>in situ</i>	в реакционной смеси
<i>in silico</i>	компьютерное моделирование биологического эксперимента
<i>in vivo</i>	проведение экспериментов на (или внутри) живой ткани при живом организме
IC <sub>50</sub>	концентрация полумаксимального ингибирования
Hal	галоген
HetAr	гетероарил
HOBT	гидроксибензотриазол
HSVM	высокоскоростное вибрационное измельчение
KHMDS	калия бис(триметилсилил)амид
LDA	диизопропиламид лития

LAH	алюмогидрид лития
MDR	множественная лекарственная резистентность
Me	метил
Mes	мезитилен, 1,3,5-триметилбензол
MOF	металл-органические каркасные структуры
mol	мольный
MS	молекулярный сита
MW	микроволновое излучение
NBS	N-бромсукцинимид
NHC	N-гетероциклические карбены
NIS	N-иодсукцинимид
NMP	N-метил-2-пирролидон
<i>n</i> -Pr	пропил
Nu	нуклеофил
Ph	фенил
Pip	пиперидин
PivOH	пивалева кислота
Pd/C	палладий на угле
Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	трис(бипиридин)рутения(II)хлорид
SIPr	N,N'-бис(2',6'-диизопропилфенил)дигидроимидазотетрафторборат)
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TFA	трифторуксусная кислота
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
THF	тетрагидрофуран
Tol	толил
Tos	тозил
TfOH	трифторметансульфо кислота
TMSOTf	триметилсилилтрифлат
ДХМ	дихлорметан
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ТГФ	тетрагидрофуран

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sharma, V. Indolizine: A biologically active moiety / V. Kumar. // *Med. Chem. Res.*– 2014.– Vol.23.– P.3593-3606.
2. Sturton, G. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of COPD / M. Fitzgerald. // *Chest.*– 2002.– Vol.121.– P.192S-196S.
3. Houslay, M.D. Keynote review: Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target / P. Schafer, K.Y.J. Zhang. // *Drug Discov. Today* – 2005.– Vol.10.– P.1503-1519.
4. Bäumer, W. Highly selective phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of allergic skin diseases and psoriasis / J. Hoppmann, C. Rundfeldt, M. Kietzmann. // *Inflamm. Allergy-Drug Targets* – 2007.– Vol.6.– P.17-26.
5. Teklu, S. Indolizine 1-sulfonates as potent inhibitors of 15-lipoxygenase from soybeans / L.L. Gundersen, T. Larsen, K.E. Malterud, F. Rise. // *Bioorganic Med. Chem.*– 2005.– Vol.13.– P.3127-3139.
6. Shen, Y.M. Synthesis and antiproliferative activity of indolizine derivatives incorporating a cyclopropylcarbonyl group against Hep-G2 cancer cell line / P.C. Lv, W. Chen, P.G. Liu, M.Z. Zhang, H.L. Zhu. // *Eur. J. Med. Chem.*– 2010.– Vol.45.– P.3184-3190.
7. Prostakov, N.S. Indolisines / O.B. Baktibaev. // *Usp. Chim.*– 1975.– P.1645-1687.
8. Uchida Takane, M.K. Methods for the Construction of the Indolizine Nucleus / // *Synthesis (Stuttg.)*– 1976.– Vol.39.– P.209-234.
9. Sadowski, B. Recent advances in the synthesis of indolizines and their  $\pi$ -expanded analogues / J. Klajn, D.T. Gryko. // *Org. Biomol. Chem.*– 2016.– Vol.14 – P.7804-7828.
10. Gulevskaya, A. V 1,3-dipolar cycloaddition reactions between azomethine ylides and alkynes / Y.I. Nelina-Nemceva. // *Chem. Heterocycl. Compd.*– 2018.– Vol.54.– P.1084-1107.
11. Huang, W. Modular Synthesis of Bicyclic and Tricyclic (Aza-) Arenes from Nucleophilic (Aza-)Arenes with Electrophilic Side Arms via [4+2] Annulation Reactions / S. Chen, J. Yang, A. El-Harairy, X. Wang, M. Li, Y. Gu. // *Adv. Synth. Catal.*– 2019.– Vol.361.– P.4369-4378.
12. Quevedo-Acosta, Y. Activating Imides with Triflic Acid: A General Intramolecular Aldol Condensation Strategy Toward Indolizidine, Quinolizidine, and Valmerin Alkaloids / I.D. Jurberg, D. Gamba-Sánchez. // *Org. Lett.*– 2020.– Vol.22.– P.239-243.
13. Iwase, S. CpRu/Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Dehydrative Cyclization of Pyrroles N-Tethered with Allylic Alcohols / Y. Suzuki, S. Tanaka, M. Kitamura. // *Org. Lett.*– 2020.– Vol.22.– P.1929-1933.
14. Li, X. Gold(I)-Catalyzed Cascade Hydroarylation/Cycloaromatization to Indolizines via Pyridine Ring Construction / X. Xie, Y. Liu. // *J. Org. Chem.*– 2016.– Vol.81.– 3688-3699p.

15. Li, X. Synthesis of functionalized indolizines: Via gold(i)-catalyzed intramolecular hydroarylation/aromatization of pyrrole-ynes / J. Zhao, X. Xie, Y. Liu. // *Org. Biomol. Chem.*– 2017.– Vol.15.– P.8119-8133.
16. Nebe, M.M. 3,4-Dihydro-2H-pyrrole-2-carbonitriles: Useful Intermediates in the Synthesis of Fused Pyrroles and 2,2'-Bipyrroles / M. Kucukdisli, T. Opatz. // *J. Org. Chem.*– 2016.– Vol.81.– P.4112-4121.
17. Yang, D. One-Pot Regiospecific Synthesis of Indolizines: A Solvent-Free, Metal-Free, Three-Component Reaction of 2-(Pyridin-2-yl)acetates, Ynals, and Alcohols or Thiols / Y. Yu, Y. Wu, H. Feng, X. Li, H. Cao. // *Org. Lett.*– 2018.– Vol.20.– P.2477-2480.
18. Li, J. Electrochemical diselenylation of indolizines: Via intermolecular C-Se formation with 2-methylpyridines,  $\alpha$ -bromoketones and diselenides / X. Liu, J. Deng, Y. Huang, Z. Pan, Y. Yu, H. Cao. // *Chem. Commun.*– 2020.– Vol.56.– P.735-738.
19. Chen, Z. Metal-Free Aminothiation of Alkynes: Three-Component Tandem Annulation toward Indolizine Thiones from 2-Alkylpyridines, Ynals, and Elemental Sulfur / P.Liang, F. Xu, Z. Deng, L. Long, G. Luo, M. Ye. // *J. Org. Chem.*– 2019.– Vol.84.– P.12639-12647.
20. Basavaiah, D. Ketones as electrophiles in two component Baylis-Hillman reaction: A facile one-pot synthesis of substituted indolizines / G. Veeraraghavaiah, S.S. Badsara. // *Org. Biomol. Chem.*– 2014.– Vol.12.– P.1551-1555.
21. Jin, T. Iron-Catalyzed Aerobic Oxidation and Annulation Reaction of Pyridine and  $\alpha$ -Substituted Allenolate toward Functionalized Indolizine / Z. Tang, J. Hu, H. Yuan, Y. Chen, C. Li, X. Jia, J. Li. // *Org. Lett.*– 2018.– Vol.20.– P.413-416.
22. Roy, S. Cobalt(II)-based Metalloradical Activation of 2-(Diazomethyl)pyridines for Radical Transannulation and Cyclopropanation / S.K. Das, B. Chattopadhyay. // *Angew. Chemie-Int. Ed.*– 2018.– Vol.57.– P.2238-2243.
23. Veeraswamy, S. Facile and short synthesis of ( $\pm$ ) 1-hydroxy indolizine and ( $\pm$ ) coniceine from picolinic acid ethyl ester via cross Claisen condensation / A. Anjaiah, S. Yennam, A. Jayashree. // *Asian J. Chem.*– 2014.– Vol.26.– P.6097-6100.
24. Vu, H.D. Synthesis of 3-substituted indolizidines from amino-ynones derivatives / J. Renault, T. Roisnel, N. Gouault, P. Uriac. // *Tetrahedron Lett.*– 2016.– Vol.57.– P.3036-3038.
25. Liu, H. Novel synthesis of perfluoroalkylated indolizinyolphosphonates via a DIPEA-promoted one-pot process / D. He, Z. Sun, W. He, J. Han, J. Chen, H. Deng, M. Shao, H. Zhang, W. Cao. // *Tetrahedron* – 2018.– Vol.74.– P.135-141.
26. Erguven, H. Development and Cycloaddition Reactivity of a New Class of Pyridine-Based Mesoionic 1,3-Dipole / D.C. Leitch, E.N. Keyzer, B.A. Arndtsen. // *Angew. Chemie* – 2017.– Vol.129.– P.6174-6178.

27. Shen, L. Design and total synthesis of Mannich derivatives of marine natural product lamellarin D as cytotoxic agents / N. Xie, B. Yang, Y. Hu, Y. Zhang. // *Eur. J. Med. Chem.*– 2014.– Vol.85.– P.807-817.
28. Ballot, C. Another facet to the anticancer response to lamellarin D: Induction of cellular senescence through inhibition of topoisomerase  $\alpha$  and intracellular ROS production / A. Martoriati, M. Jendoubi, S. Buche, P. Formstecher, L. Mortier, J. Kluza, P. Marchetti. // *Mar. Drugs* – 2014.– Vol.12.– P.779-798.
29. Bailly, C. Anticancer properties of lamellarins // *Mar. Drugs* – 2015.– Vol.13.– P.1105-1123.
30. Huang, X.C. Lamellarin O, a pyrrole alkaloid from an Australian marine sponge, *Ianthella* sp., reverses BCRP mediated drug resistance in cancer cells / X. Xiao, Y.K. Zhang, T.T. Talele, A.A. Salim, Z.S. Chen, R.J. Capon. // *Mar. Drugs* – 2014.– Vol.12.– P.3818-3837.
31. Han, X. Discovery of potent and selective CDK8 inhibitors through FBDD approach / M. Jiang, C. Zhou, Z. Zhou, Z. Xu, L. Wang, A. V. Mayweg, R. Niu, T.G. Jin, S. Yang. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*– 2017.– Vol.27.– P.4488-4492.
32. Mikhailovskii, A.G. 2. Pd/C / V.S. Shklyayev, U. Branch. // – 1997.– Vol.33.– P.243–265.
33. Pässler, U. The Pyrrolo[2,1-a]isoquinoline Alkaloids / H.J. Knölker. // *Alkaloids Chem. Biol.*– 2011.– Vol.70-79.– 151p.
34. Nevskaya, A.A. Current approaches to the synthesis of pyrrolo[2,1-a]isoquinolines / A.R. Miftyakhova. // *Chem. Heterocycl. Compd.*– 2019.– Vol.55.– P.193-195.
35. Matveeva, M.D. Pyrrolo[2,1-a]isoquinoline scaffold in drug discovery: Advances in synthesis and medicinal chemistry / R. Purgatorio, L.G. Voskressensky, C.D. Altomare. // *Future Med. Chem.*– 2019.– Vol.11.– P.2735-2755.
36. Hashemi, S.A. Regioselective synthesis of indolizines, pyrrolo[2,1-a]isoquinolines, and quinolines / G. Khalili. // *Synth. Commun.*– 2015.– Vol.45.– P.2491-2497.
37. Matveeva, M.D. Domino Reactions of 1-Aroyl-3,4-dihydroisoquinolines with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes / T.N. Borisova, A.A. Titov, L. V. Anikina, S. V. Dyachenko, G.S. Astakhov, A. V. Varlamov, L.G. Voskressensky. // *Synth.*– 2017.– Vol.49.– P.5251-5257.
38. Punirun, T. Oxidative difluoromethylation of tetrahydroisoquinolines using TMS-CF<sub>2</sub>SPh: synthesis of fluorinated pyrrolo[2,1-a]isoquinolines and benzo[a]quinolizidines / D. Soorukram, C. Kuhakarn, V. Reutrakul, M. Pohmakotr. // *J. Org. Chem.*– 2018.– Vol.83.– P.765-782.
39. Pramanik, M.M.D. Synthesis of 3-carbonyl pyrazole-5-phosphonates via 1,3-dipolar cycloaddition of Bestmann-Ohira reagent with ynones / R. Kant, N. Rastogi. // *Tetrahedron* – 2014.– Vol.70.– P.5214-5220.



40. Matveeva, M. Domino reactions of vinyl ethynyl ketones with 1-aryl-3,4-dihydroisoquinolines — Search for selectivity / A. Golovanov, T. Borisova, A. Titov, A. Varlamov, A. Shaabani, A. Obydennik, L. Voskressensky. // *Mol. Catal.*— 2018.— Vol.461.— P.67-72.
41. Shaabani, A. Copper supported on MWCNT-guanidine acetic acid@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: Synthesis, characterization and application as a novel multi-task nanocatalyst for preparation of triazoles and bis(indolyl)methanes in water / R. Afshari, S.E. Hooshmand, A.T. Tabatabaei, F. Hajishaabanha. // *RSC Adv.*— 2016.— Vol.6.— P.18113-18125.
42. Zheng, K. Molecular iodine-mediated formal [2+1+1+1] cycloaddition access to pyrrolo[2,1-a] isoquinolines with DMSO as the methylene source / S. Zhuang, W. Shu, Y. Wu, C. Yang, A. Wu. // *Chem. Commun.*— 2018.— Vol.54.— P.11897-11900.
43. Karami, B. Tungstic acid-functionalized MCM-41 as a novel mesoporous solid acid catalyst for the one-pot synthesis of new pyrrolo[2,1-a]isoquinolines / M. Farahi, S. Akrami, D. Elhamifar. // *New J. Chem.*— 2018.— Vol.42.— P.12811-12816.
44. Nelina-Nemtseva, J.I. 1,3-Dipolar cycloaddition of azinium ylides to alkynyl heteroarenes: A synthetic route to indolizine and pyrrolo[2,1-a]isoquinoline based heterobiaryls / A. V. Gulevskaya, A.F. Pozharskii, H.T.L. Nguyen, E.A. Filatova. // *Tetrahedron* — 2016.— Vol.72.— P.2327-2335.
45. An, J. Direct synthesis of pyrrolo[2,1-a]isoquinolines by 1,3-dipolar cycloaddition of stabilized isoquinolinium N-ylides with vinyl sulfonium salts / Q.Q. Yang, Q. Wang, W.J. Xiao. // *Tetrahedron Lett.*— 2013.— Vol.54.— P.3834-3837.
46. Krishnan, J. NHC-Mediated Synthesis of Pyrrolo[2,1-a]isoquinolines and Their Photophysical Investigations / B. Vedhanarayanan, B.S. Sasidhar, S. Varughese, V. Nair. // *Chem.-An Asian J.*— 2017.— Vol.12.— P.623-627.
47. Xu, Y.W. Diethyl Azodicarboxylate-Promoted Oxidative [3 + 2] Cycloaddition for the Synthesis of Pyrrolo[2,1-a]isoquinolines / J. Wang, G. Wang, L. Zhen. // *J. Org. Chem.*— 2021.— Vol.86.— P.10-11.
48. Li, F. 1,3-Dipolar Cycloadditions of 4-Acetoxy Allenates: Access to 2,3-Dihydropyrazoles, 2,3-Dihydroisoxazoles, and Indolizines / J. Chen, Y. Hou, Y. Li, X.Y. Wu, X. Tong. // *Org. Lett.*— 2015.— Vol.17.— P.5376-5379.
49. Jia, Z.J. Phosphine-catalyzed dearomatizing [3+2] annulations of isoquinolinium methylides with allenes / C.G. Daniliuc, A.P. Antonchick, H. Waldmann. // *Chem. Commun.*— 2015.— Vol.51.— P.1054-1057.
50. Yang, W.W. Catalyst- And Additive-Free Annulation of Ynediones and (Iso)Quinoline N-Oxides: An Approach to Synthesis of Pyrrolo[2,1-a]Isoquinolines and Pyrrolo[1,2-a]Quinolines / Y.F. Ye, L.L. Chen, J.Y. Fu, J.Y. Zhu, Y.B. Wang. // *J. Org. Chem.*— 2021.— Vol.86.— P.169-177.

51. Wiest, J.M. Pyrrole as a Directing Group: Regioselective Pd(II)-Catalyzed Alkylation and Benzylation at the Benzene Core of 2-Phenylpyrroles / A. Pöthig, T. Bach. // *Org. Lett.*– 2016.– Vol.18.– P.852-855.
52. Coya, E. Intramolecular direct arylation and heck reactions in the formation of medium-sized rings: Selective synthesis of fused indolizine, pyrroloazepine and pyrroloazocine systems / N. Sotomayor, E. Lete. // *Adv. Synth. Catal.*– 2014.– Vol.356.– P.1853-1865.
53. Azcargorta, A.R. Generation of Tertiary and Quaternary Stereocentres through Palladium-Catalysed Intramolecular Heck-Type Reactions for the Stereocontrolled Synthesis of Pyrrolo[1,2-b]isoquinolines / E. Coya, I. Barbolla, E. Lete, N. Sotomayor. // *European J. Org. Chem.*– 2016.– Vol.2016.– P.2054-2063.
54. Poelma, S.O. Chemoselective Radical Dehalogenation and C-C Bond Formation on Aryl Halide Substrates Using Organic Photoredox Catalysts / G.L. Burnett, E.H. Discekici, K.M. Mattson, N.J. Treat, Y. Luo, Z.M. Hudson, S.L. Shankel, P.G. Clark, J.W. Kramer, C.J. Hawker, J. Read De Alaniz. // *J. Org. Chem.*– 2016.– Vol.81.– P.7155-7160.
55. Molina, A. Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition/Hydroamination Sequence: Expedient Access to Enantioenriched Pyrroloisoquinoline Derivatives / A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J.C. Carretero. // *J. Org. Chem.*– 2017.– Vol.82.– P.11238-11246.
56. Chávez-Santos, R.M. 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolines as alternative of new drugs with cytotoxic activity / P.E. Reyes-Gutiérrez, R.O. Torres-Ochoa, M.T. Ramírez-Apan, R. Martínez. // *Chem. Pharm. Bull.*– 2017.– Vol.65.– P.973-981.
57. Leonardi, M. Mild and general synthesis of pyrrolo[2,1-a]isoquinolines and related polyheterocyclic frameworks from pyrrole precursors derived from a mechanochemical multicomponent reaction / M. Villacampa, J.C. Menéndez. // *J. Org. Chem.*– 2017.– Vol.82.– P.2570-2578.
58. Ghandi, M. A combined multicomponent-acid catalyzed cyclization reaction as an efficient route to novel tricyclic pyrrolo[2,1-a]isoquinoline derivatives / M. Khodadadi, A. Abbasi. // *J. Heterocycl. Chem.*– 2020.– Vol.58.– P.478-487.
59. Su, S. Synthesis of pyrrolo-isoquinolines related to the lamellarins using silver-catalyzed cycloisomerization/dipolar cycloaddition / J.A. Porco. // *J. Am. Chem. Soc.*– 2007.– Vol.129.– P.7744-7745.
60. Sugimoto, K. Synthesis of substituted pyrrolo[2,1-a]isoquinolines by gold-catalyzed domino cyclization of alkynyl iminoesters / Y. Hoshiba, K. Tsuge, Y. Matsuya. // *Synth.*– 2016.– Vol.48.– P.1855-1864.
61. Liu, J. Gold-catalyzed atom-economic synthesis of sulfone-containing pyrrolo[2,1-a]isoquinolines from diynamides: evidence for consecutive sulfonyl migration / P. Chakraborty, H. Zhang, L. Zhong, Z.X. Wang, X. Huang. // *ACS Catal.*– 2019.– Vol.9.– P.2610-2617.

62. Chernyak, D. Low temperature organocopper-mediated two-component cross coupling/cycloisomerization approach toward N-fused heterocycles / S.B. Gadamsetty, V. Gevorgyan. // *Org. Lett.*– 2008.– Vol.10.– P.2307-2310.
63. Bloor, S.J. Homoerythrina alkaloids from silver pine, *Lagarostrobos colensoi* / J.P. Benner, D. Irwin, P. Booth. // *Phytochemistry* – 1996.– Vol.41.– P.801-802.
64. Gerard, P.J. Activity of extracts and compounds from New Zealand gymnosperms against larvae of *Lucilia cuprina* (Diptera: Calliphoridae) / L.D. Ruf, S.D. Lorimer, A.C.G. Heath. // *New Zeal. J. Agric. Res.*– 1997.– Vol.40.– P.261-267.
65. Adewunmi, C.O. Molluscicidal activities of *Dysoxylum lenticellare gillespie* constituents on *Biomphalaria glabrata* say / A.J. Aladesanmi. // *Phyther. Res.*– 1988.– Vol.2.– P.104-106.
66. Wang, L.W. New alkaloids and a tetraflavonoid from *Cephalotaxus wilsoniana* / H.J. Su, S.Z. Yang, S.J. Won, C.N. Lin. // *J. Nat. Prod.*– 2004.– Vol.67.– P.1182-1185.
67. Meyers, A. The asymmetric synthesis of 1-alkyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzazepines and benzo[ $\beta$ ]-1-azabicyclo[5,3,1]decanes / H. Richard. // – 2016.– Vol.48.– P.607-612.
68. Pelletier, S.M.C. Nitro-Mannich/Lactamization cascades for the direct stereoselective synthesis of pyrrolidin-2-ones / P.C. Ray, D.J. Dixon. // *Org. Lett.*– 2009.– Vol.11.– P.4512-4515.
69. Gu, P. Tandem semipinacol/Schmidt reaction leading to a versatile and efficient approach to azaquaternary alkaloid skeletons / Y.M. Zhao, Y.Q. Tu, Y. Ma, F. Zhang. // *Org. Lett.*– 2006.– Vol.8.– P.5271-5273.
70. Allin, S.M. N-Acyliminium cyclization as an approach for an asymmetric synthesis of the pyrrolo [2,1-a]benzazepine ring system / J.M.R. Towler, M.R.J. Elsegood, B. Saha, P.C.B. Page, G. Sciences, U. Kingdom, U. Kingdom, U. Kingdom, J.M.R. Towler, M.R.J. Elsegood, B. Saha. // *Synth. Commun. an Int. J. rapid Commun. Synth. Org. Chem.*– 2012.– Vol.42.– P.872-882.
71. King, F.D. An investigation into the electrophilic cyclisation of N-acyl-pyrrolidinium ions: A facile synthesis of Pyrrolo-tetrahydroisoquinolones and Pyrrolo-benzazepinones / A.E. Aliev, S. Caddick, R.C.B. Copley. // *Org. Biomol. Chem.*– 2009.– Vol.7.– P.3561-3571.
72. Wu, L. A facile synthesis of dibenzopyrroloazepinones as tetracyclic allocolchicinoids-An unusual 1,2-phenyl shift / A.E. Aliev, S. Caddick, R.J. Fitzmaurice, D.A. Tocher, F.D. King. // *Chem. Commun.*– 2010.– Vol.46.– P.318-320.
73. Jebali, K. A Short and efficient approach to pyrrolo[2,1-a]isoquinoline and pyrrolo[2,1-a]benzazepine derivatives / A. Planchat, H. Amri, M. Mathé-Allainmat, J. Lebreton. // *Synth.*– 2016.– Vol.48.– P.1502-1517.
74. Yoshisuke, T. Total synthesis of the homoerythrian alkaloids, schelhammericine and 3-episichelhammericine / T. Oshima, S. Hosoi, S. Kaneuchi, F. Kiuchi, J. Toda, T. Sano. // *Chem. Pharm. Bull.*– 1996.– Vol.44.– P.500-508.

75. Yoshisuke, T. Total synthesis of the homoerythrian alkaloids, schelhammericine and 3-epischelhammericine / S. Hosoi, T. Oshima, S. Kaneuchi, M. Murata, F. Kiuchi, J. Toda, T. Sano. // *Chem. Pharm. Bull.*– 1985.– Vol.33.– P.3574-3577.
76. Zhang, B. Design, synthesis, and evaluation of tricyclic, conformationally constrained small-molecule mimetics of second mitochondria-derived activator of caspases / Z. Nikolovska-Coleska, Y. Zhang, L. Bai, S. Qiu, C.Y. Yang, H. Sun, S. Wang, Y. Wu. // *J. Med. Chem.*– 2008.– Vol.51.– P.7352-7355.
77. Vincze, Z. The palladium-catalyzed preparation of condensed tetracyclic heterocycles and their application to the synthesis of rac-mangochinine / A.B. Bíró, M. Csékei, G. Timári, A. Kotschy. // *Synthesis (Stuttg)*.– 2006.– Vol.8.– P.1375-1385.
78. Ponzi, S. Synthesis of indolo[2,1-a][2]benzazepine and indolo[2,1-a][2]-benzazocine / J. Habermann, M.D.R.R. Ferreira, F. Narjes. // *Synlett* – 2009.– P.1395-1400.
79. Zheng, X. Syntheses and initial evaluation of a series of indolo-fused heterocyclic inhibitors of the polymerase enzyme (NS5B) of the hepatitis C virus / T.W. Hudyma, S.W. Martin, C. Bergstrom, M. Ding, F. He, J. Romine, M.A. Poss, J.F. Kadow, C.H. Chang, J. Wan, M.R. Witmer, P.Morin, D.M. Camac, S. Sheriff, B.R. Beno, K.L. Rigat, Y.K. Wang, R. Fridell // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*– 2011.– Vol.21.– P.2925-2929.
80. Stansfield, I. Tetracyclic indole inhibitors of hepatitis C virus NS5B-polymerase / C. Ercolani, A. Mackay, I. Conte, M. Pompei, U. Koch, N. Gennari, C. Giuliano, M. Rowley, F. Narjes. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*– 2009.– Vol.19.– P.627-632.
81. Hewawasam, P. A practical and efficient synthesis of 6-carboalkoxy-13-cycloalkyl-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid derivatives / Y. Tu, T.W. Hudyma, X. Zhang, R.G. Gentles, J.F. Kadow, N.A. Meanwell. // *Tetrahedron Lett.*– 2014.– Vol.55.– P.1148-1153.
82. Danao, K.R. A bird's eye view on pharmacotherapeutic progress of indolizine-based compounds in context to modern scenario / P.B. Kohadkar, D.K. Mahapatra, U.N. Mahajan. // *Int. J. Curr. Res. Rev.*– 2020.– Vol.12 – P.41-45.
83. Ma, Z. Tuberculosis 5 Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality / C. Lienhardt, H. McIlleron, A.J. Nunn, X. Wang, C. Town, S. Africa. // *Lancet.*– 2010.– Vol.375.– P.2100-2109.
84. Crabb, C. Global Alliance at full steam for new TB drugs / // *Bull. World Health Organ.*– 2010.– Vol.80.– P.517-522.
85. Gundersen, L. Antimycobacterial activity of 1-substituted indolizines / F. Rise. // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*– 2003.– Vol.336.– P.191-195.
86. Venugopala, K.N. Anti-tubercular activity of substituted 7-methyl and 7-formylindolizines and in silico study for prospective molecular target identification / C. Tratrát, M. Pillay, F.M.

- Mahomoodally, S. Bhandary, D. Chopra, M. Morsy, M. Haroun, B.E. Aldhubiab, M. Attimarad, A.B. Nair, N. Sreeharsha, R. Venugopala, S. Chandrashekarappa, O.I. Alwassil, B. Odhav. // *Antibiotics* – 2019.– Vol.8.– P.247.
87. Chandrashekarappa, S. Qualitative anti-tubercular activity of synthetic ethyl 7-acetyl- / K.N. Venugopala, R. Venugopala, B. Padmashali. // – 2019.– Vol.9.– P.124-128.
88. Narayanaswamy, K. Computational , crystallographic studies , cytotoxicity and anti-tubercular activity of substituted 7-methoxy-indolizine analogues / V. Id, S. Chandrashekarappa, M. Pillay, H.H. Abdallah, F.M. Mahomoodally, S. Bhandary, D. Chopra, M. Attimarad, B.E. Aldhubiab, A.B. Nair, N.S. Id, M.A.M. Id, S. Pottathil. // *PLoS ONE*.– 2019.– June.– P.1-22.
89. Lingala, S. Synthesis and comparative anti-tubercular activity of indolizine derivatives of Isoniazid / Pyrazinamide / Ethionamide / R. Nerella, R. Cherukupally, A.K. Das. // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*– 2011.– Vol.6.– P.128-131.
90. Bongomin, F. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision / S. Gago, R.O. Oladele, D.W. Denning. // *J. Fungi* – 2017.– Vol.3.– P.57.
91. Kabir, M.A. *Candida albicans*: A Model Organism for Studying Fungal Pathogens / M.A. Hussain, Z. Ahmad. // *ISRN Microbiol.*– 2012.– Vol.2012.– P.1-15.
92. Weide, T. 3-Substituted indolizine-1-carbonitrile derivatives as phosphatase inhibitors / L. Arve, H. Prinz, H. Waldmann, H. Kessler // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*– 2006.– Vol.16.– P.59-63.
93. Haydon, A.M.M. Emerging pathways in colorectal-cancer development / J.R. Jass. // *Lancet Oncol.*– 2002.– Vol.3.– P.83-88.
94. James, D.A. Indole- and indolizine-glyoxylamides displaying cytotoxicity against multidrug resistant cancer cell lines / K. Koya, H. Li, G. Liang, Z. Xia, W. Ying, Y. Wu, L. Sun. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*– 2008.– Vol.18.– P.1784-1787.
95. Li, G. Dithiolation indolizine exerts viability suppression effects on A549 cells via triggering intrinsic apoptotic pathways and inducing G2/M phase arrest / X. Wu, P. Sun, Z. Zhang, E. Shao, J. Mao, H. Cao, H. Huang. // *Biomed. Pharmacother.*– 2021.– Vol.133.– P.110961.
96. Zhang, Q. Novel bioactive isoquinoline alkaloids from *Carduus crispus* / G. Tu, T. Cheng. // – 2002.– Vol.58.– P.6795-6798.
97. Wang, R. A Bioactive Alkaloid from the Flowers of *Trollius chinensis* / X.W. Yang, C.M. Ma, S.Q. Cai, J. Nong, L. Shoyamad, Y. Shoyamad // *Heterocycles*.– 2004.– Vol.63.– P.1443-1448.
98. Yang, Z. Phenolic Alkaloids as a New Class of Antioxidants in *Portulaca oleracea* / C. Liu, L. Xiang, Y. Zheng. // *Phytotherapy Research*.– 2009.– Vol.23 – P.1032-1035.
99. Zhu, X. Trolline ameliorates liver fibrosis by inhibiting the NF- B pathway, promoting HSC apoptosis and suppressing autophagy / Y. Wang, L. Zhuo, Z. Lu, X. Lin. // *Cell. Physiol. Biochem.*– 2017.– Vol.44.– P.436-446.

100. Fukuda, T. Synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids: An overview / F. Ishibashi, M. Iwao. // *Heterocycles* – 2011.– Vol.83.– P.491-529.
101. Marco, E. Molecular determinants of topoisomerase I poisoning by lamellarins: Comparison with camptothecin and structure-activity relationships / W. Laine, C. Tardy, A. Lansiaux, M. Iwao, F. Ishibashi, C. Bailly, F. Gago. // *J. Med. Chem.*– 2005.– Vol.48.– P.3796-3807.
102. Ohta, T. Design and synthesis of lamellarin D analogues targeting topoisomerase I / T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao. // *J. Org. Chem.*– 2009.– Vol.74.– P.8143-8153.
103. Colligs, V. Synthesis and biological evaluation of a D-ring-contracted analogue of lamellarin D / S.P. Hansen, D. Imbri, E.J. Seo, O. Kadioglu, T. Efferth, T. Opatz. // *Bioorganic Med. Chem.*– 2017.– Vol.25.– P.6137–6148.
104. Pla, D. Synthesis and structure-activity relationship study of potent cytotoxic analogues of the marine alkaloid lamellarin D / A. Marchal, C.A. Olsen, A. Francesch, C. Cuevas, F. Albericio, M. Alvarez. // *J. Med. Chem.*– 2006.– Vol.49.– P.3257–3268.
105. Yoshida, K. Synthesis, Resolution, and Biological Evaluation of Atropisomeric (aR)- and (aS)-16-Methylamellarins N: Unique Effects of the Axial Chirality on the Selectivity of Protein Kinases Inhibition / R. Itoyama, M. Yamahira, J. Tanaka, O. Lozach, E. Durieu, T. Fukuda, F. Ishibashi, L. Meijer, M. Iwao. // *J. Med. Chem.*– 2013.– Vol.56.– P.7289-7301.
106. Reddy, M.V.R. Lamellarin  $\alpha$  20-sulfate, an inhibitor of HIV-1 integrase active against HIV-1 virus in cell culture / M.R. Rao, D. Rhodes, M.S.T. Hansen, K. Rubins, F.D. Bushman, Y. Venkateswarlu, D.J. Faulkner. // *J. Med. Chem.*– 1999.– Vol.42.– P.1901-1907.
107. Quesada, A.R. Polyaromatic alkaloids from marine invertebrates as cytotoxic compounds and inhibitors of multidrug resistance caused by P-glycoprotein / M.D. García Grávalos, J.L. Fernández Puentes. // *Br. J. Cancer* – 1996.– Vol.74.– P.677-682.
108. Jackson, J.R. The effect of staphylococcal toxin on the pulmonary tissues of the rabbit / R.J. Gibbons, D. Magner. // *Pathol. Bacteriol.*– 1957.– Vol.33.– P.575-629.
109. Teicher, B.A. *Anticancer Drug Development Guide* / P.A. Andrews. // *Cancer drug Dev. Guid.*– 2004.– 103-140p.
110. Anderson, W.K. Synthesis and Antileukemic Activity of Bis[[[(carbamoyl)oxy]methyl]-Substituted Pyrrolo[2,1-a]isoquinolines, Pyrrolo[1,2-a]quinolines, Pyrrolo[2,1-a]isobenzazepines, and Pyrrolo[1,2-a]benzazepines / A.R. Heider, N. Raju, J.A. Yucht. // *J. Med. Chem.*– 1988.– Vol.31.– P.2097-2102.
111. Habermann, J. Discovery of pentacyclic compounds as potent inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase / E. Capitò, M. del R.R. Ferreira, U. Koch, F. Narjes. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.*– 2009.– Vol.19.– P.633-638.

112. Voskressensky, L.G. A facile synthesis of 1-oxopyrrolo [2,1-a]isoquinolines / T.N. Borisova, M.D. Matveeva, V.N. Khrustalev, A.A. Titov, A. V Aksenov, S. V Dyachenko, A. V Varlamov // *Tetrahedron Letters*.– 2017.– Vol.58, №9.– P.877-879.
113. Astakhov, G.S. Facile synthesis of pyrrolo[2,1-a]isoquinolines by domino reaction of 1-aryl-3,4-dihydroisoquinolines with conjugated ketones, nitroalkenes and nitriles / R.R. Shigaev, T.N. Borisova, A.A. Ershova, A.A. Titov, A. V. Varlamov, L.G. Voskressensky, M.D. Matveeva. // *Mol. Divers.*– 2020.– 10 Oktober.– P.1-6.
114. Voskressensky, L.G. A novel multi-component approach to the synthesis of pyrrolo[2,1-a]isoquinoline derivatives / T.N. Borisova, M.D. Matveeva, V.N. Khrustalev, A. V. Aksenov, A.A. Titov, A.E. Vartanova, A. V. Varlamov. // *RSC Adv.*– 2016.– Vol.6.– P.74068-74071.
115. Ershova, A.A. New approaches to the synthesis of benzo [ h ] pyrroloisoquinoline derivatives / A.D. Zinoveva, T.N. Borisova, A.A. Titov, A. V Varlamov, L.G. Voskressensky, V.T. Nguyen, T. Anh. // *Tetrahedron Letters* – 2019.– Vol.60.– P.1-5.
116. Matveeva, M. Domino reactions of vinyl ethynyl ketones with 1-aryl-3,4-dihydroisoquinolines – Search for selectivity / A. Golovanov, T. Borisova, A. Titov, A. Varlamov, A. Shaabani, A. Obydennik, L. Voskressensky. // *Mol. Catal.*– 2018.– Vol.461.– P.67-72.
117. Zinoveva, A.D. Facile Synthesis and Biological Evaluation of New Thieno[2,3-g]indolizine Derivatives / T.N. Borisova, P.A. Politova, A.A. Titov, A. V. Varlamov, L.G. Voskressensky, V.T. Nguyen, T.A. Le. // *ChemistrySelect* – 2020.– Vol.5.– P.10821-10826.
118. Cho, S.-D. Synthesis of 6,7-dimethoxy-1-halobenzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / D.-H. Kweon, Y.-J. Kang, S.-G. Lee, W.S. Lee, Y.-J. Yoon. // *J. Heterocycl. Chem.*– 1999.– Vol.36.– P.1151-1156.
119. Montaruli, M. Accelerating drug discovery by early protein drug target prediction based on a multi-fingerprint similarity search † / D. Alberga, F. Ciriaco, D. Trisciuzzi, A.R. Tondo, G.F. Mangiatordi, O. Nicolotti. // *Molecules* – 2019.– Vol.24.– P.1-13.
120. Alberga, D. A New Approach for Drug Target and Bioactivity Prediction: The Multifingerprint Similarity Search Algorithm (MuSSeL) / D. Trisciuzzi, M. Montaruli, F. Leonetti, G.F. Mangiatordi, O. Nicolotti. // *J. Chem. Inf. Model.*– 2019.– Vol.59.– P.586-596.
121. Niso, M. Rigid: Versus flexible anilines or anilides confirm the bicyclic ring as the hydrophobic portion for optimal  $\sigma_2$  receptor binding and provide novel tools for the development of future  $\sigma_2$  receptor PET radiotracers / M.L. Pati, F. Berardi, C. Abate. // *RSC Adv.*– 2016.– Vol.6.– P.88508-88518.

122. Tardia, P. Trimethoxybenzanilide-based P-glycoprotein modulators: An interesting case of lipophilicity tuning by intramolecular hydrogen bonding / A. Stefanachi, M. Niso, D.A. Stolfa, G.F. Mangiatordi, D. Alberga, O. Nicolotti, G. Lattanzi, A. Carotti, F. Leonetti etc. // *J. Med. Chem.*– 2014.– Vol.57.– P.6403-6418.
123. Niso, M. Sigma-2 receptor agonists as possible antitumor agents in resistant tumors: Hints for collateral sensitivity / C. Abate, M. Contino, S. Ferorelli, A. Azzariti, R. Perrone, N.A. Colabufo, F. Berardi. // *ChemMedChem* – 2013.– Vol.8.– P.2026-2035.
124. Pati, M.L. Multifunctional thiosemicarbazones and deconstructed analogues as a strategy to study the involvement of metal chelation, Sigma-2 ( $\sigma_2$ ) receptor and P-gp protein in the cytotoxic action: In vitro and in vivo activity in pancreatic tumors / M. Niso, D. Spitzer, F. Berardi, M. Contino, C. Riganti, W.G. Hawkins, C. Abate. // *Eur. J. Med. Chem.*– 2018.– Vol.144.– P.359-371.
125. Gaulton, A. The ChEMBL database in 2017 / A. Hersey, M.L. Nowotka, A. Patricia Bento, J. Chambers, D. Mendez, P. Mutowo, F. Atkinson, L.J. Bellis, E. Cibrian-Uhalte, M. Davies, N. Dedman, A. Karlsson, M.P. Magarinos, J.P. Overington, G. Papadatos, I. Smit, A.R. Leach. // *Nucleic Acids Res.*– 2017.– Vol.45.– P.D945-D954.
126. Papazisis, K.T. Optimization of the sulforhodamine B colorimetric assay / G.D. Geromichalos, K.A. Dimitriadis, A.H. Kortsaris. // *J. Immunol. Methods* – 1997.– Vol.208.– P.151-158.
127. Pisani, L. Discovery of Potent Dual Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors via Homo- and Heterodimerization of Coumarin-Based Moieties / M. Catto, A. De Palma, R. Farina, S. Cellamare, C.D. Altomare // *ChemMedChem* – 2017.– Vol.12.– P.1349-1358.
128. Ellman, G.L. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity / K.D. Courtney, V. Andres, R.M. Featherstone // *Biochem. Pharmacol.*– 1961.– Vol.7.– P.88-95.