

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ C³-ЗАМЕЩЕННЫХ 5,6-ДИГИДРОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ

© 2023 г. А. Р. Мифтяхова^{a, *}, М. Б. Сидakov^a, Т. Н. Борисова^a, А. Н. Фахрутдинов^b,
А. А. Титов^a, Е. А. Сорокина^a, А. В. Варламов^a

^a ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^b ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, ул. Ленинский просп., 47

*e-mail: almira244@gmail.com

Поступила в редакцию 20.02.2023 г.

После доработки 11.03.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2023 г.

Новые C³-замещенные 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины получены с помощью трехкомпонентной домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, диметилацетилендикарбоксилата и СН-кислот. Превращения протекают в условиях микроволнового облучения при 130°C в абсолютном ацетонитриле.

Ключевые слова: пирроло[2,1-*a*]изохинолины, диметилацетилендикарбоксилат, домино-реакция, СН-кислоты, трёхкомпонентный синтез

DOI: 10.31857/S0514749223090033, **EDN:** XTXEVI

ВВЕДЕНИЕ

Пирроло[2,1-*a*]изохинолины являются основным структурным фрагментом многих природных соединений [1–3], в том числе алкалоидов ряда *Lamellarins* [4]. Для большей части природных производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов выявлена различная биологическая активность [5–10]. Интерес химиков к поиску новых эффективных путей синтеза аналогов этой гетероциклической системы неизменно возрастает. В последнее время для получения новых производных замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов стали широко применяться многокомпонентные и каскадные реакции с использованием изохинолинов или их частично гидрированных производных с участием алкенов и алкинов [11–20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

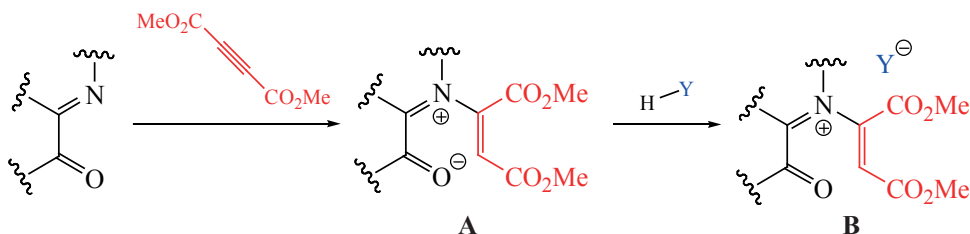
Нашей группой были разработаны два трехкомпонентных синтеза 3-замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов на основе домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, содержа-

щих имино-кетонный фрагмент, и терминальных электронодефицитных алкинов (метилпропионат и ацетилацетилен). В качестве третьей компоненты были использованы СН-кислоты (*N,N'*-диметилбарбитуровая кислота, димедон, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, и производные малоновой кислоты) [21], или NH-кислоты (циклические амиды и азолы) [22].

Целью данного исследования было выяснить, как изменится характер превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов в трехкомпонентных реакциях, где будут участвовать диметилацетилендикарбоксилат (ДМАД) и СН- или NH-кислоты.

Принципиальная возможность протекания реакции зависит от величины заряда анионного центра цвиттер-иона **A** и его способности депротонировать третью компоненту, чтобы перейти к интермедиату **B** (схема 1). При проведении реакции с ДМАД величина заряда анионного центра ниже за счет наличия двух электроноакцепторных сложноэфирных групп, чем в соответствующих цвиттер-ионах с метилпропионатом и ацетилаце-

Схема 1



тиленом, и это может привести к изменениям в направлении трансформаций или их отсутствию.

В процессе изучения превращений 1-арил-3,4-дигидроизохинолинов **1a–c** с участием ДМАД и СН-кислот было установлено, что взаимодействие с диметилацетилендикарбоксилатом **2** и более сильными СН-кислотами **3a–c** (*N,N*-диметилбарбитуровая кислота, димедон, ацетилацетон) в условиях микроволнового облучения при 130°C приводит к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a–c–6a–c** со средними выходами (схема 2).

Трансформации 1-арил-3,4-дигидроизохинолинов **1a–c** с участием ДМАД и более сильных СН-кислот протекают более сложно, чем с терминальными алкинами. Пирроло[2,1-*a*]изохинолины **4a–c–6a–c** являются не только результатом трехкомпонентного процесса, но и перегруппировки, связанной с переносом карбметокси-группы. Следует отметить, что такого рода превращения не наблюдались в реакциях с терминальными алкинами [21]. Движущей силой трансформации является ароматизация пятичленного азотсодержащего интермедиата **F** (схема 3). В реакционных массах с участием более слабой СН-кислоты — ацетилацетона (**3c**), кроме продуктов трёхкомпонентного превращения, присутствуют пирроло[2,1-*a*]изохинолины **7a–c**. Эти соединения являются результатом конкурентного двухкомпонентного процесса, химизм которого уже был описан нами в публикации [23].

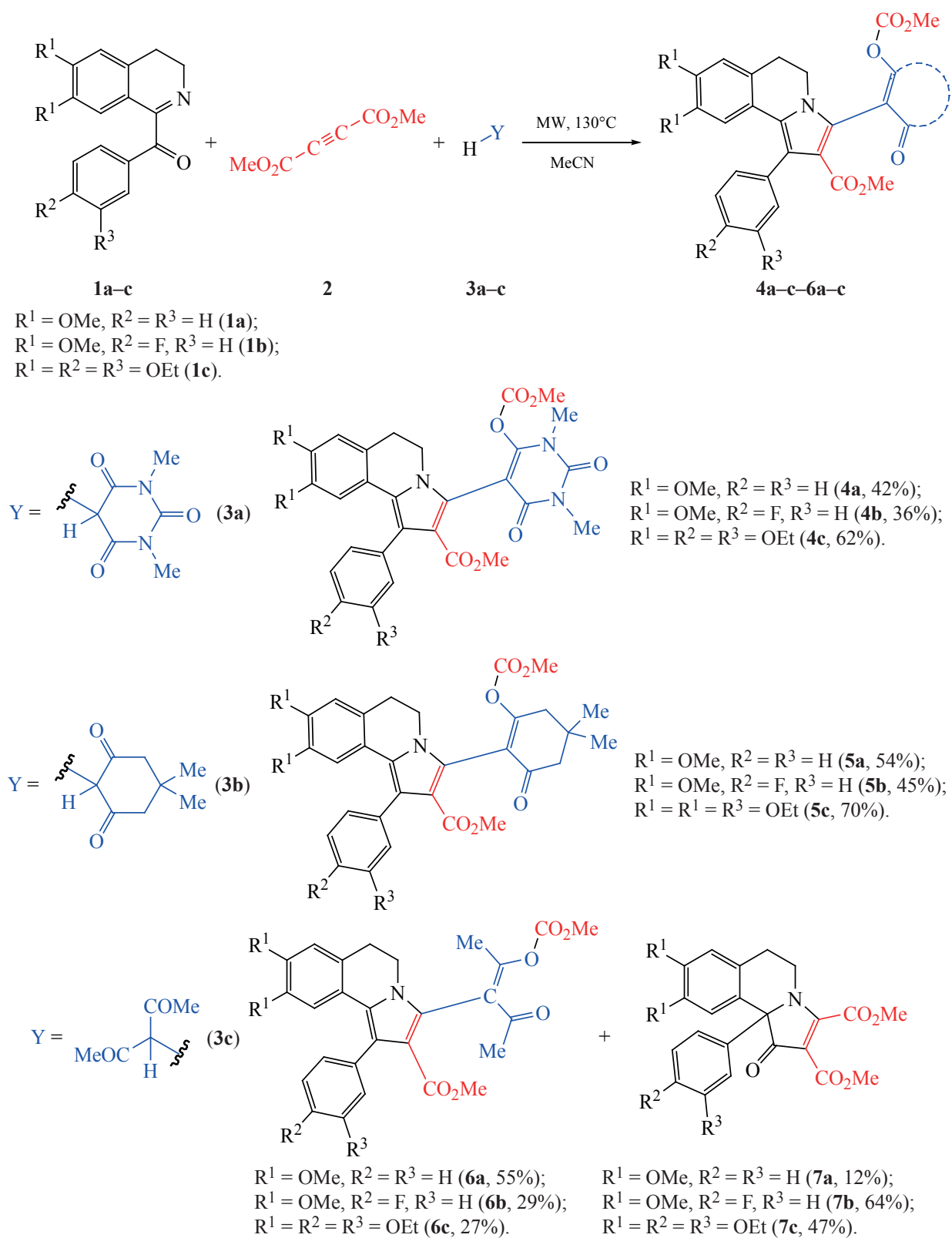
Структура полученных пирролоизохинолинов подтверждена комплексом спектральных данных, приведенных в экспериментальной части. В спектрах ЯМР ¹H пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a–c–6a–c** отсутствуют синглетные сигналы енольных протонов или протонов при третичном атоме углерода от СН-кислоты [21], при этом сохраняются два синглетных сигнала метоксикарбониль-

ных групп. Для более корректного подтверждения строения пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a–c–6a–c** были сделаны соответствующие корреляционные спектры для соединений **5b** и **6a** (рис. 1, 2).

Ключевые взаимодействия атомов С и Н наиболее наглядно видны при описании корреляционных спектров для соединения **6a**. В протонном спектре соединения **6a** обнаружены сигналы от протонов фенильного остатка, 7- и 10-СН, двух СН₂-групп этанового фрагмента и шести метильных групп. Это означает, что метильные группы, принадлежащие остатку ацетилацетона, оказались неэквивалентными, соответственно остаток ацетилацетона потерял симметрию. Спектр ЯМР ¹³C соединения **6a** содержит 27 сигналов, при этом только один принадлежит карбонильной группе от остатка СН-кислоты. В спектре наблюдается сигнал карбонила карбонатной группы при 152.0 м.д. и дополнительно более сильнополюный сигнал при 159.2 м.д. Такой химический сдвиг характерен для *sp*²-гибридного атома углерода, связанного с атомом кислорода карбонатной группы. После анализа протон-протонного пространственного взаимодействия (NOE), а также протон-углеродных корреляций в спектре НМВС были определены положения замещения остатков. Для получения дальних спин-спиновых взаимодействий дополнительно регистрировался спектр ¹H-¹³C НМВС, оптимизированный для константы 2 Гц. По аналогии было исследовано строение соединения **5b**, в котором также наблюдалась асимметрия остатка димедона.

Полученные результаты можно объяснить следующей схемой. После генерации цвиттер-иона **A**, отрыва протона от СН-кислоты (интермедиат **B**) и присоединения СН-нуклеофила происходит образование цвиттер-иона **C**. Далее следует замыкание пятичленного цикла в результате атаки анионного центра на карбонильную группу (интермедиат **D**).

Схема 2



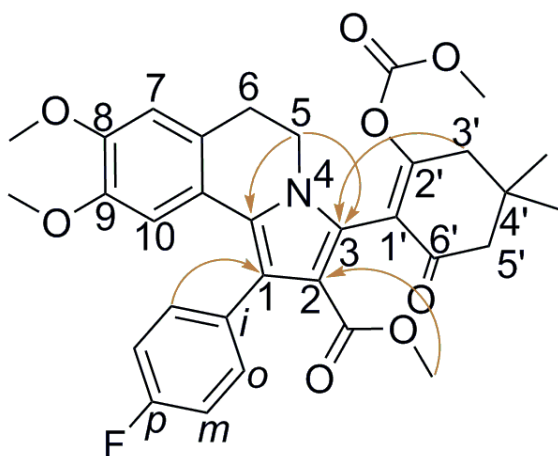


Рис. 1. Структура и нумерация соединения 5b. Ключевые корреляции ^1H - ^{13}C HMBC показаны кривыми

Перенос протона на атом кислорода при C^1 и енолизация приводит к образованию интермедиата **E**. Дальнейшая дегидратация и перенос карбметокси-группы через интермедиат **F**, позволяет сформировать ароматический пиррольный цикл и получить пирролоизохинолины **4a–c–6a–c** (схема 3).

В реакциях *дротаверальдина* **1c** и диметилацетилендикарбоксилата **2c** с более слабыми NH -кислотами (малононитрилом **3d**, этилцианацетатом **3e** и ацетоуксусным эфиром **3f**) реакционные массы содержат продукт двухкомпонентной реакции – 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолин **7c** (63–77%), который был описан нами ранее [23] (схема 4). Как и предполагалось, анионный центр цвиттер-иона **A**, образованного с ДМАД (схема 3), не способен депротонировать более слабые NH -кислоты, в отличие от превращений с терминальными алкинами [21].

Взаимодействие *дротаверальдина* **1c** и диметилацетилендикарбоксилата **2** с сильными NH -кислотами (сукцинимид, фталимид, 2-бензоксазолинон) не приводит к образованию продуктов трехкомпонентной реакции. Во всех реакционных массах методом ВЭЖХ было зафиксировано наличие только 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолина **7c**. Можно предположить, что в процессе трансформации с участием NH -кислот происходит генерация интермедиатов **A–D**, но, по-видимому, ароматизация пиррольного цикла не реализуется из-за отсутствия возможности переноса карбметокси-группы на NH -кислотный остаток.

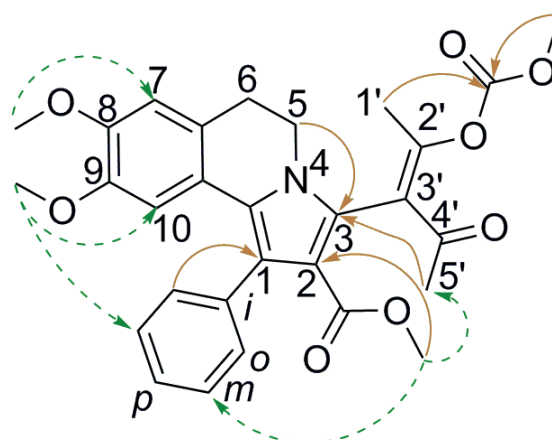


Рис. 2. Структура и нумерация соединения 6a. Ключевые взаимодействия показаны изогнутыми линиями (пунктирные стрелки указывают NOE, а сплошные стрелки показывают корреляции ^1H - ^{13}C в HMBC)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества **1a–c** были синтезированы в соответствии с ранее описанными методами [24]. В работе использованы коммерческие реактивы фирмы «Alfa Aesar». Температуры плавления измеряли с помощью прибора для измерения температуры плавления Stuart SMP 30 в открытых капиллярных трубках. Микроволновый синтез проводили в микроволновом реакторе Anton Paar monowave 300. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil CTX – 1Å (зернистость 5–17 мкм), (проявление раствором перманганата калия), для колоночной хроматографии – силикагель «Acros organics» Silicagel 60 (зернистость 0.060–0.200 мм). Спектры ЯМР ^1H (600 МГц) и ^{13}C (151 МГц) регистрировали на Фурье-ЯМР-спектрометре Jeol JNM ECA. Химические сдвиги измеряли в шкале δ (м.д.) относительно сигналов растворителя (CDCl_3 : 7.26 и 77.16 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения записывали на Bruker maXis QTOF (тандемный квадрупольный/времяпролетный масс-анализатор), оснащенный источником ESI. Диапазон сканирования m/z составлял 50–3000. Внешнюю калибровку весов проводили с использованием низкоконтентированного калибровочного раствора «Tuning mix» (Agilent Technologies). Образцы вводили шприцем Hamilton RN 1750 объемом 500 мкл. Измерения проводились в режиме положительных ионов (+) (заземленная игла распылителя, высоковольтный капилляр 4500 В; смещение

Схема 3

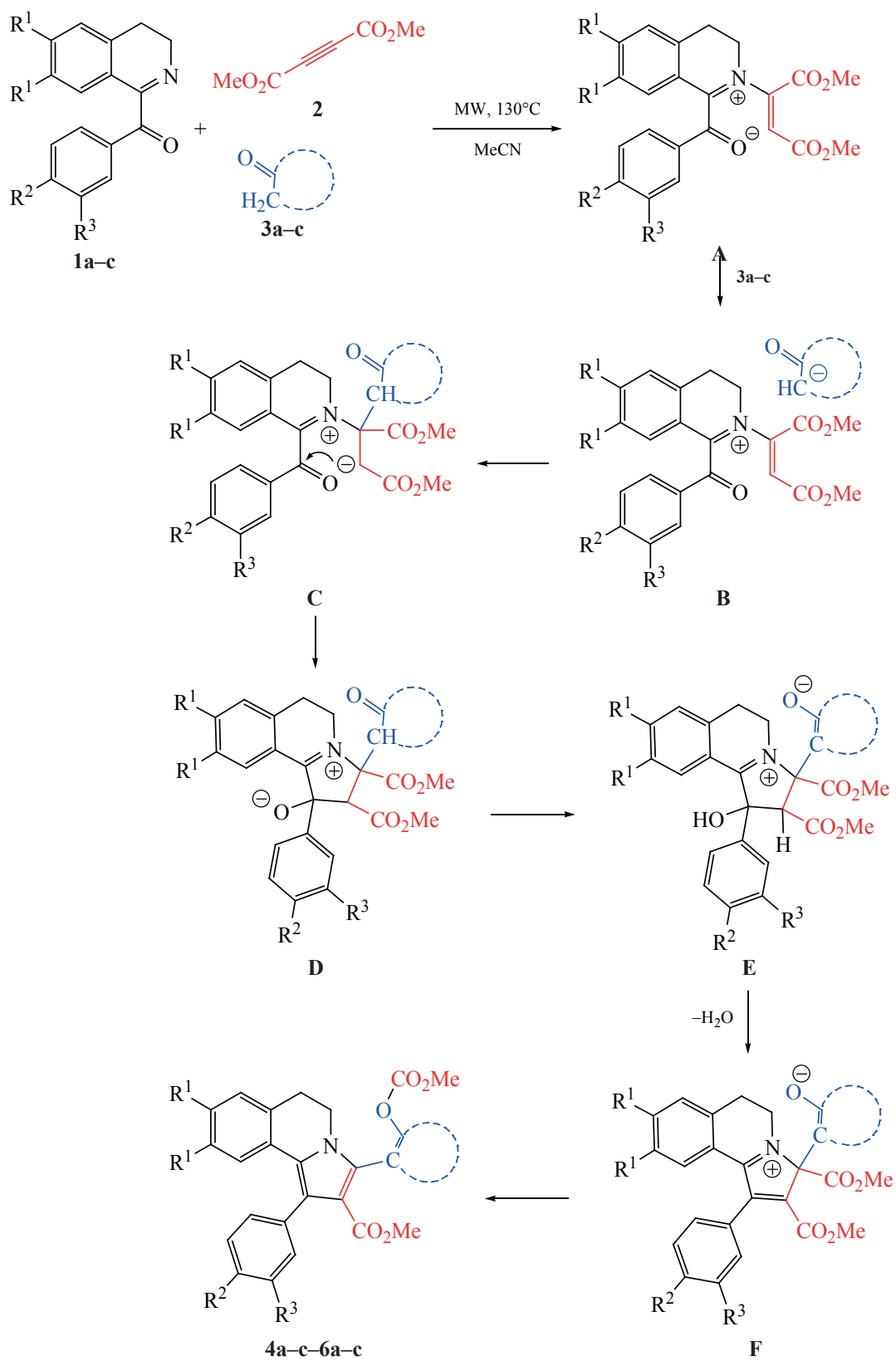
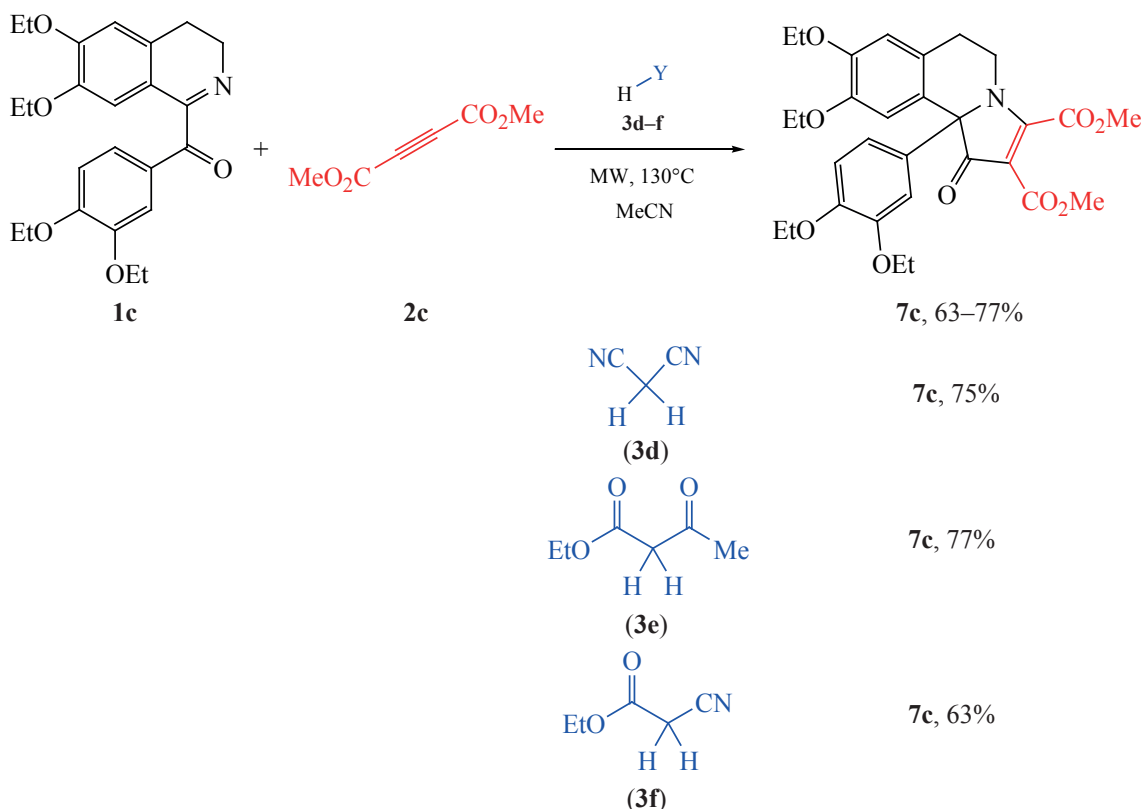


Схема 4



торцевой пластины ВН: -500 В). Скорость потока во время инъекции контролировали с помощью шприцевого насоса (3 мкл/мин). В качестве газа для распыления использовали азот (1.0 бар) и сухой газ (4.0 л/мин, 200°C). Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.0. ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на Фурье-спектрометре InfraLUMFT 801 в таблетках KBr.

Получение соединений 4а–с–7а–с (общая методика). Соответствующую СН-кислоту **3а–f** добавляли к раствору, содержащему 1-арил-3,4-дигидроизохинолин **1а–с** и диметилацетиленди-карбоксилат **2** в 5 мл абсолютного ацетонитрила. Реакцию проводили в микроволновом реакторе в герметично закрытом реакционном сосуде при 130°C в течение 20–60 мин. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии (Sorbfil, этилацетат–гексан, 1:1). Растворитель упаривали, для выделения 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолинов **4а–с**, **5а–с** остаток кристаллизовали из смеси этилацетата с гексаном. 5,6-Дигидропирроло[2,1-а]изохинолины **6а–с**,

7а–с, выделялись с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента этилацетат–гексан (от 1:10 до 1:3), и кристаллизацией остатка из смеси этилацетат–гексан.

Метил 8,9-диметокси-3-{6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил}-1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилат (4а). Для реакции использовали: 0.51 ммоль (6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(фенил)метанона **1а**, 0.51 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2** и 0.66 ммоль *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты **3а**. Выход 0.123 г (42%), белые кристаллы, т.пл. $184\text{--}186^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1793, 1715, 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.96 т (2Н, CH_2^6 , J 6.5 Гц), 3.26 с (3Н, 9- OCH_3), 3.45 с (3Н, NCH_3), 3.47 с (3Н, 2- CO_2CH_3), 3.48 с (3Н, NCH_3), 3.74 с (3Н, OCO_2CH_3), 3.83 с (3Н, 8- OCH_3), 3.87–3.93 м (2Н, CH_2^5), 6.33 с (1Н, H^{10}), 6.66 с (1Н, H^7), 7.27–7.32 м (1Н_{аром}), 7.33–7.42 м (4Н_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 29.0, 29.1, 30.5, 42.6, 50.8, 55.1, 56.0, 57.0, 95.6, 108.0, 111.0, 114.0, 121.5,

121.7, 123.9, 125.1, 126.9, 128.1 (2C), 128.2, 131.0 (2C), 137.0, 147.4, 147.5, 150.2, 150.7, 153.5, 161.8, 164.8. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 575.1909 $[M]^+$. $C_{30}H_{29}N_3O_9$. M 575.1898.

Метил 1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-3-{6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (4b). 0.48 ммоль (4-фторфенил)(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанола **1b**, 0.48 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.62 ммоль *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **3a**. Выход 0.102 г (36%), белые кристаллы, т.пл. 191–192°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1794, 1715, 1677 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.96 т (2H, CH_2^6 , J 6.3 Гц), 3.34 с (3H, 9-OCH₃), 3.45 с (3H, NCH₃), 3.47 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.49 с (3H, NCH₃), 3.74 с (3H, OCO₂CH₃), 3.85 с (3H, 8-OCH₃), 3.87–3.91 м (2H, CH_2^5), 6.33 с (1H, H¹⁰), 6.67 с (1H, H⁷), 7.00–7.13 м (2H_{аром}), 7.34 д (2H_{аром}, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 29.0, 29.1, 30.5, 42.6, 50.8, 55.2, 56.0, 57.0, 95.6, 107.9, 111.1, 115.1 д (2C, J 21.2 Гц), 120.4, 121.3, 124.0, 125.3, 128.4, 132.7 д (2C, J 8.0 Гц), 132.8 д (J 3.3 Гц), 147.5, 147.7, 147.7, 150.2, 150.7, 153.5, 161.7, 162.1 д (J 245.4 Гц), 164.7. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 594.1891 $[M + H]^+$. $C_{30}H_{28}FN_3O_9$. $[M + H]^+$ 594.1882.

Метил 1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-{6-[(метоксикарбонил)окси]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (4c). 0.36 ммоль (6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(3,4-диэтоксифенил)метанола **1c**, 0.36 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.47 ммоль *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **3a**. Выход 0.156 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 182–183°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1795, 1715, 1676 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.16 т (3H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 1.39–1.44 м (6H, OCH₂CH₃), 1.47 т (3H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 2.93 т (2H, CH_2^6 , J 6.3 Гц), 3.44 с (3H, NCH₃), 3.46 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.48 с (3H, NCH₃), 3.55 к (2H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 3.74 с (3H, OCO₂CH₃), 3.88 т (2H, CH_2^5 , J 6.3 Гц), 4.01–4.07 м (4H, OCH₂CH₃), 4.12 к (2H, OCH₂CH₃, J 6.8 Гц), 6.47 с (1H, H¹⁰), 6.66 с (1H, H⁷), 6.73–6.95 м (3H_{аром}).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 14.7, 14.9, 15.0, 15.1, 29.0 (2C), 30.4, 42.6, 50.8, 57.0, 63.8, 64.6, 64.7 (2C), 64.8, 95.8, 109.6, 113.1, 113.5, 114.2, 121.3, 121.7, 123.7, 125.0, 128.3, 129.7, 147.1, 147.2, 147.7, 147.8, 148.6, 150.2, 150.8, 153.4, 161.8, 164.9. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 692.2821 $[M + H]^+$. $C_{36}H_{41}N_3O_{11}$. $[M + H]^+$ 692.2814.

Метил 8,9-диметокси-3-{2-[(метоксикарбонил)окси]-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил}-1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (5a). 0.51 ммоль (6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(фенил)метанола **1a**, 1.02 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.51 ммоль димедона **3b**. Выход 0.154 г (54%), белые кристаллы, т.пл. 158–159°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1761, 1697 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.23 с (3H, CH_3^4), 1.27 с (3H, CH_3^4), 2.46–2.59 м (2H, CH_2^5), 2.63–2.77 м (2H, CH_2^3), 2.92 т (2H, CH_2^6 , J 6.5 Гц), 3.24 с (3H, 9-OCH₃), 3.49 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.72 с (3H, OCO₂CH₃), 3.73–3.80 м (2H, CH_2^5), 3.82 с (3H, 8-OCH₃), 6.33 с (1H, H¹⁰), 6.63 с (1H, H⁷), 7.26–7.31 м (1H_{аром}), 7.33–7.41 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 28.2, 28.5, 29.1, 32.6, 42.6, 42.7, 50.7, 51.3, 55.1, 55.9, 56.0, 107.9, 110.9, 113.8, 120.8, 121.7, 122.0, 124.6, 125.7, 126.8, 127.6, 128.2 (2C), 131.0 (2C), 137.0, 147.3, 147.4, 151.7, 164.8, 165.8, 197.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 560.2273 $[M + H]^+$. $C_{32}H_{33}NO_8$. $[M + H]^+$ 560.2279.

Метил 1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-3-{2-[(метоксикарбонил)окси]-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (5b). 0.48 ммоль (4-фторфенил)(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанола **1b**, 0.96 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.48 ммоль димедона **3b**. Выход 0.124 г (45%), белые кристаллы, т.пл. 187–188°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1760, 1697 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.24 с (3H, CH_3^4), 1.28 с (3H, CH_3^4), 2.47–2.60 м (2H, CH_2^5), 2.67–2.76 м (2H, CH_2^3), 2.89–2.95 м (2H, CH_2^6), 3.33 с (3H, 9-OCH₃), 3.51 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.70–3.77 м (4H, CH_2^5 , OCO₂CH₃), 3.77–3.82 м (1H, CH_2^5), 3.84 с (3H, 8-OCH₃), 6.34 с (1H, H¹⁰), 6.65 с (1H, H⁷), 7.09 т (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.29–7.44 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 28.2 (4'-CH₃), 28.5 (4'-CH₃), 29.1 (C⁶), 32.7 (C^{4'}),

42.6 (C^{3'}), 42.7 (C⁵), 50.8 (2-CO₂CH₃), 51.2 (C^{5'}), 55.2 (9-OCH₃), 55.9 (OCO₂CH₃), 56.0 (8-OCH₃), 107.7 (C¹⁰), 111.0 (C⁷), 113.9 (C²), 115.0 д (2C^m, *J* 21.2 Гц), 120.7 (C¹), 120.8 (C^{1'}), 121.5 (C^{10a}), 124.8 (C^{6a}), 126.0 (C³), 127.8 (C^{1a}), 132.6 д (2C^o, *J* 7.6 Гц), 132.8 д (Cⁿ, *J* 3.3 Гц), 147.5 (C⁸), 147.5 (C⁹), 151.6 (OCO₂), 162.1 д (Cⁿ, *J* 245.2 Гц), 164.7 (2-COO), 165.9 (C^{2'}), 197.3 (C^{6'}). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 578.2164 [*M* + H]⁺. C₃₂H₃₂FNO₈. [*M* + H]⁺ 578.2185.

Метил-1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-{2-[(метоксикарбонил)окси]-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (5с). 0.36 ммоль (6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(3,4-диэтоксифенил)метанона **1с**, 0.73 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.36 ммоль димедона **3б**. Выход 0.169 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 148–149°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1762, 1691 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.16 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.23 с (3H, CH₃^{4'}), 1.27 с (3H, CH₃⁴), 1.37–1.42 м (6H, OCH₂CH₃), 1.45 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 2.45–2.60 м (2H, CH₂^{5'}), 2.66–2.76 м (2H, CH₂^{3'}), 2.89 т (2H, CH₂⁶, *J* 6.4 Гц), 3.49 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.54 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 3.68–3.81 м (5H, CH₂⁵, OCO₂CH₃), 4.04 к (4H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.11 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 6.47 с (1H, H¹⁰), 6.64 с (1H, H⁷), 6.84–6.96 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 14.6, 14.9, 14.9, 15.0, 28.3, 28.4, 29.1, 32.6, 42.5, 42.7, 50.7, 51.2, 55.8, 63.7, 64.5, 64.7 (2C), 109.4, 113.0, 113.4, 114.0, 116.4, 120.9, 121.6, 121.9, 123.1, 124.4, 125.8, 127.7, 129.6, 146.9, 147.1, 147.6, 148.5, 151.7, 164.9, 165.6, 197.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 675.3042 [*M*]⁺. C₃₈H₄₅NO₁₀ *M* 675.3038.

Метил 8,9-диметокси-3-{(2E)-2-[(метоксикарбонил)окси]-4-оксопент-2-ен-3-ил}-1-фенил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (6а). 0.51 ммоль (6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(фенил)метанона **1а**, 0.76 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.76 ммоль ацетилацетона **3с**. Выход 0.145 г (55%), белые кристаллы, т.пл. 133–134°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1752, 1719, 1696 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH₃^{5'}), 2.51 с (3H, CH₃^{1'}), 2.91–3.02 м (2H, CH₂⁶),

3.28 с (3H, 9-OCH₃), 3.55 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.71 с (3H, OCO₂CH₃), 3.79–3.84 м (1H, CH₂⁵), 3.84 с (3H, 8-OCH₃), 3.94–4.02 м (1H, CH₂⁵), 6.40 с (1H, H¹⁰), 6.68 с (1H, H⁷), 7.30–7.34 м (1H_{аром}), 7.36–7.43 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 19.1 (C^{1'}), 29.2 (C⁶), 30.3 (C^{5'}), 42.4 (C⁵), 50.9 (2-CO₂CH₃), 55.2 (9-OCH₃), 55.7 (OCO₂CH₃), 56.1 (8-OCH₃), 107.9 (C¹⁰), 111.0 (C⁷), 114.0 (C²), 121.5 (C^{10a}), 121.7 (C^{3'}), 122.2 (C¹), 124.6 (C^{6a}), 127.1 (Cⁿ), 127.4 (C^{1a}), 128.3 (2C^m), 129.4 (C³), 130.9 (2C^o), 136.4 (Cⁿ), 147.56 (C⁸), 147.63 (C⁹), 152.0 (OCO₂), 159.2 (C^{2'}), 164.8 (2-COO), 198.3 (C^{4'}). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 519.1887 [*M*]⁺. C₂₉H₂₉NO₈. *M* 519.1888.

Метил 1-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-3-{(2E)-2-[(метоксикарбонил)окси]-4-оксопент-2-ен-3-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (6б). 0.48 ммоль (4-фторфенил)(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метанона **1б**, 0.72 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.72 ммоль ацетилацетона **3с**. Выход 0.075 г (29%), белые кристаллы, т.пл. 154–155°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1754, 1715, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH₃^{5'}), 2.51 с (3H, H, CH₃^{1'}), 2.89–3.03 м (2H, CH₂⁶), 3.35 с (3H, 9-OCH₃), 3.56 с (3H, 2-CO₂CH₃), 3.71 с (3H, OCO₂CH₃), 3.79–3.84 м (1H, CH₂⁵), 3.85 с (3H, 8-OCH₃), 3.95–4.00 м (1H, CH₂⁵), 6.40 с (1H, H¹⁰), 6.69 с (1H, H⁷), 7.09–7.13 м (2H_{аром}), 7.33–7.38 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 19.1, 29.2, 30.3, 42.4, 50.9, 55.2, 55.7, 56.1, 107.8, 111.1, 114.0, 115.2 д (2C, *J* 21.0 Гц), 120.9, 121.3, 121.7, 124.8, 127.6, 129.6, 132.3 д (*J* 3.2 Гц), 132.6 д (2C, *J* 7.4 Гц), 147.7, 147.7, 152.0, 159.3, 162.2 д (*J* 245.7 Гц), 164.7, 198.2. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 537.1805 [*M*]⁺. C₂₉H₂₈FNO₈. *M* 537.1793.

Метил 1-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-3-{(2E)-2-[(метоксикарбонил)окси]-4-оксопент-2-ен-3-ил}-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоксилат (6с). 0.36 ммоль (6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)(3,4-диэтоксифенил)метанона **1с**, 0.55 ммоль диметилацетилендикарбоксилата **2**, 0.55 ммоль ацетилацетона **3с**. Выход 0.061 г (27%), белые кристаллы, т.пл. 156–157°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1755, 1715, 1696 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ ,

м.д.: 1.18 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.36–1.43 м (6H, OCH₂CH₃), 1.47 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.13 с (3H, CH₃⁵), 2.51 с (3H, CH₃¹), 2.84–3.03 м (2H, CH₂⁶), 3.53–3.58 м (5H, OCH₂CH₃, 2-CO₂CH₃), 3.71 с (3H, OCO₂CH₃), 3.76–3.87 м (1H, CH₂⁵), 3.93–3.99 м (1H, CH₂⁵), 4.06 к (4H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 4.13 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 6.54 с (1H, H¹⁰), 6.68 с (1H, H⁷), 6.85–6.94 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.6, 14.9, 14.9, 15.0, 19.0, 29.2, 30.3, 42.3, 50.8, 55.6, 63.8, 64.6, 64.7, 64.7, 109.4, 113.1, 113.5, 114.1, 116.4, 121.6, 121.7, 121.8, 123.1 (2C), 124.4, 127.4, 128.9, 129.3, 147.1, 147.3, 147.8, 152.0, 159.0, 164.8, 198.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 635.2728 [*M*]⁺. C₃₅H₄₁NO₁₀. *M* 635.2725.

Диметил 8,9-диметокси-1-оксо-10b-фенил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (7a). Выход 0.026 г (12%), белые кристаллы, т.пл. 175–179°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1745, 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.76–2.85 м (1H, CH₂⁶), 3.07–3.17 м (1H, CH₂⁵), 3.49–3.56 м (1H, CH₂⁶), 3.66–3.72 м (1H, CH₂⁵), 3.79 с (3H, 3-CO₂CH₃), 3.87 с (3H, 9-OCH₃), 3.88 с (3H, 8-OCH₃), 4.06 с (3H, 2-CO₂CH₃), 6.64 с (1H¹⁰), 7.04–7.10 м (2H_{аром}), 7.28–7.32 м (3H_{аром}), 7.47 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29.8, 41.9, 51.7, 53.9, 56.0, 56.3, 75.5, 102.3, 110.2, 110.9, 123.6, 125.4, 127.8 (2C), 128.9, 129.0 (2C), 138.9, 148.1, 149.1, 161.8, 163.4, 169.2, 194.8. Масс-спектр (LCMS, ESI), *m/z*: 438 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₃NO₇. *M* + H 438.

Диметил 10b-(4-фторфенил)-8,9-диметокси-1-оксо-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (7b). Выход 0.134 г (64%), белые кристаллы, т.пл. 155–158°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1738, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.77–2.84 м (1H, CH₂⁶), 3.08–3.17 м (1H, CH₂⁵), 3.46–3.53 м (1H, CH₂⁶), 3.67–3.72 м (1H, CH₂⁵), 3.79 с (3H, 3-CO₂CH₃), 3.87 с (3H, 9-OCH₃), 3.88 с (3H, 8-OCH₃), 4.06 с (3H, 2-CO₂CH₃), 6.63 с (1H, H¹⁰), 6.99 т (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.03–7.07 м (2H_{аром}), 7.43 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 29.7, 41.9, 51.7, 53.9, 56.0, 56.2, 74.8, 102.3, 109.9, 110.9, 115.9 д (2C, *J* 21.7 Гц), 123.3, 125.3, 129.8 д (2C, *J* 8.6 Гц), 134.8 д (*J* 3.6 Гц), 148.2, 149.2, 161.7, 162.9 д (*J* 249.2 Гц), 163.2, 169.3, 194.7. Масс-спектр (LCMS, ESI), *m/z*: 456 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₂FNO₇. *M* + H 456.

Получение соединения 7с. 0.73 ммоль малонитрила **3d**/0.73 ммоль этилцианоацетата **3e**/0.73 ммоль ацетоуксусного эфира **3f**, 0.36 ммоль 6,7-диэтокси-3,4-дигидро-1-(3,4-диэтоксibenзоил)изохинолина **1c**, 0.73 ммоль диметилацетиленидикарбоксилата **2**.

Диметил10b-(3,4-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-1-оксо-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дикарбоксилат (7с). Выход 0.151 г (75%)/0.155 г (77%)/0.127 г (63%). Параметры спектров ИК, ЯМР ¹H и ¹³C идентичны, описанным ранее [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что диметилацетиленидикарбоксилат способен участвовать в трехкомпонентных домино-реакциях 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с сильными СН-кислотами. Трансформация, по сравнению с трехкомпонентными превращениями с участием терминальных электронодефицитных алкинов, протекает с переносом карбметокси-группы и участием енольной формы СН-кислот. Слабые СН и NH-кислоты не участвуют в превращениях в качестве третьей компоненты, что приводит к образованию продуктов двухкомпонентного процесса.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мифтяхова Альмира Ринатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5453-2529>

Сидаков Матвей Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0408-3948>

Борисова Татьяна Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-3762>

Фахрутдинов Артём Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0502-5974>

Титов Александр Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8943-0362>

Сорокина Елена Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8867-7988>

Варламов Алексей Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-8747>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiang L., Xing D., Wang W., Wang R., Ding Y., Du L. *Phytochemistry*. **2005**, *66*, 2595–2601. doi 10.1016/j.phytochem.2005.08.011
2. Ballot C., Martoriati A., Jendoubi M., Buche S., Formstecher P., Mortier L., Kluza J., Marchetti P. *Mar. Drugs*. **2014**, *12*, 779–798. doi 10.3390/md12020779
3. Reyes-Gutiérrez P.E., Camacho J.R., Ramírez-Apan M.T., Osornio Y.M., Martínez R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4374–4382. doi 10.1039/C004399K
4. Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. *Chem. Biol.* **2020**, *83*, 1–112. doi 10.1016/bs.alkal.2019.10.001
5. Nevskaya A.A., Anikina L.V., Purgatorio R., Catto M., Nicolotti O., de Candia M., Pisani L., Borisova T.N., Miftyakhova A.R., Varlamov A.V., Nevskaya E.Y., Borisov R.S., Voskressensky L.G., Altomare C.D. *Molecules*. **2021**, *26*, 359. doi 10.3390/molecules26020359
6. Tangdenpaisal K., Worayuthakarn R., Karnkla S., Ploypradith P., Intachote P., Sengsai S., Saimanee B., Ruchirawat S., Chittchang M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 925–937. doi 10.1002/asia.201403361
7. Reddy M.V.R., Rao M.R., Rhodes D., Hansen M.S.T., Rubins K., Bushman F.D., Venkateswarlu Y., Faulkner D.J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901–1907. doi 10.1021/jm9806650
8. Su B., Cai C., Deng M., Liang D., Wang L., Wang Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2881–2884. doi 10.1016/j.bmcl.2014.04.101
9. Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. *Heterocycles*. **2011**, *83*, 491. doi 10.3987/REV-10-686
10. Maryanoff B.E., Vaught J.L., Shank R.P., McComsey D.F., Costanzo M.J., Nortey S.O. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2793–2797. doi 10.1021/jm00172a018
11. Shang Z.H., Zhang X.J., Li Y.M., Wu R.X., Zhang H.R., Qin L.Y., Ni X., Yan Y., Wu A.X., Zhu Y.P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15733–15742. doi 10.1021/acs.joc.1c01682
12. Yue Y., Sun Y., Zhao S., Yan X., Li R., Shi Y., Zhuo K., Liu J. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3339–3344. doi 10.1002/asia.201601233
13. Alizadeh A., Rostampoor A. *ChemistrySelect*. **2021**, *6*, 12960–12964. doi 10.1002/slct.202103675
14. Tao L., Xu Z., Han J., Deng H., Shao M., Chen J., Zhang H., Cao W. *Synthesis*. **2016**, *48*, 4228–4236. doi 10.1055/s-0035-1562624
15. Wu F.S., Zhao H.Y., Xu Y.L., Hu K., Pan Y.M., Ma X.L., J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 4289–4296. doi 10.1021/acs.joc.7b00280
16. Ghosh A., Kolle S., Barak D.S., Kant R., Batra S. *ACS Omega*. **2019**, *24*, 20854–20867. doi 10.1021/acsomega.9b03546
17. Dumitrascu F., Georgescu E., Georgescu F., Popa M.M., Dumitrescu D. *Molecules*. **2013**, *18*, 2635–2645. doi 10.3390/molecules18032635
18. Zhou W., Liu H., Guo Y., Gu Y., Han J., Chen J., Deng H., Shao M., Zhang H., Cao W. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *222*, 51–58. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.04.015
19. Tang E., Mao D., Sun Q., Liao M., Li Y., Liu S. *Heterocycles*. **2019**, *98*, 1563–1573. doi 10.3987/COM-19-14162
20. Wang W., Sun J., Hu H., Liu Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1651–1658. doi 10.1039/C7OB03048G
21. Miftyakhova A.R., Borisova T.N., Titov A.A., Sidakov M.B., Novikov R.A., Efimov I.V., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. *Chem. Biodivers.* **2022**, *19*, e202100584. doi 10.1002/cbdv.202100584
22. Miftyakhova A.R., Sidakov M.B., Borisova T.N., Ilyushenkova V.V., Fakhruddinov A.N., Sorokina E.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *103*, 153991. doi 10.1016/j.tetlet.2022.153991
23. Voskressensky L.G., Borisova T.N., Matveeva M.D., Khrustalev V.N., Titov A.A., Aksenov A.V., Dyachenko S.V., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 877–879. doi 10.1016/j.tetlet.2017.01.061
24. Matveeva M., Golovanov A., Borisova T., Titov A., Varlamov A., Shaabani A., Obyedennik A., Voskressensky L. *Mol. Catal.* **2018**, *461*, 67–72. doi 10.1016/j.mcat.2018.09.020

Three-component synthesis of new C³-substituted 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines

A. R. Miftyakhova^{a, *}, M. B. Sidakov^a, T. N. Borisova^a, A. N. Fakhrutdinov^b,
A. A. Titov^a, E. A. Sorokina^a, and A. V. Varlamov^a

^a Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow 117198, Russia

^b N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninsky prosp., 47, Moscow 119991, Russia

*e-mail: almira244@gmail.com

Received February 20, 2023; revised March 11, 2023; accepted March 12, 2023

New C³-substituted 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines were obtained by a three-component domino reaction of 1-aryl-3,4-dihydroisoquinolines, dimethylacetylenedicarboxylate, and CH-acids. The transformations proceed under microwave irradiation at 130°C in dry acetonitrile.

Keywords: pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, dimethylacetylenedicarboxylate, domino reaction, CH-acids, three-component synthesis