

На правах рукописи

Мифтяхова Альмира Ринатовна

**Многокомпонентные домино-реакции в синтезе замещенных и аннелированных
пирроло[2,1-*a*]изохинолинов**

1.4.3. Органическая химия
(химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2025

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель:

Борисова Татьяна Николаевна, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Официальные оппоненты

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Злотский Семён Соломонович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Уфимского государственного нефтяного технического университета

Изместьев Алексей Николаевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «24» июня 2025 г. в 15 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 0200.002 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал № 2 (ауд. 708).

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «__» ____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0200.02 «Химические науки»
кандидат химических наук

Маркова Е.Б.

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования.

Каркас пирроло[2,1-*a*]изохинолина является ключевым структурным элементом значительного ряда природных соединений, в том числе таких алкалоидов, как Ламелларин, Троллин, Криспин А, Олекраин Е, Эризотрамедин, Эритроидин и более простых пирролоизохинолинов, большинство из которых проявляют ценную фармакологическую активность. Аннелированные производные пирролоизохинолинов, особенно индолоизохинолины, благодаря своим структурным особенностям обладают не только привлекательной биологической активностью, но и интересными фотофизическими свойствами, перспективными для прикладного применения. Учитывая ограниченность природных источников пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и потенциальную биологическую активность этих соединений, существует большой интерес к разработке новых синтетических методов их получения.

В последние годы в органическом синтезе, для получения сложных полициклических молекул, большое внимание уделяется развитию новых методов многокомпонентных реакций (MCR), чтобы не только упростить способы получения уже известных и практически значимых соединений, но и синтезировать новые многообещающие молекулы для широкого диапазона возможных применений.

В настоящей работе нами предложен оригинальный многокомпонентный синтез замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов из 1-ароилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов, содержащих имино-кетонный фрагмент.

Степень разработанности темы исследования.

На протяжении нескольких лет на кафедре органической химии РУДН ведутся систематические исследования домино-реакций гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент с участием электронодефицитных алкенов и алкинов. На основе ранее описанных превращений нами было выдвинуто предположение о возможности вовлечь различные СН- или NH-кислоты в качестве третьей компоненты в реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с электронодефицитными алкинами. Таким образом, в настоящей работе была синтезирована обширная линейка пирролоизохинолинов, содержащих в положении 3 различные высоко функционализированные, фармакофорные группы. В рамках этого превращения получены также аннелированные производные пирролоизохинолинов.

Цели и задачи работы: разработка эффективных методов одnoreакторного многокомпонентного синтеза функционализированных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и их аннелированных производных. Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие **основные задачи:**

1. Исследовать трехкомпонентный метод синтеза производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов на основе домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и СН- или NH-кислот различного строения.
2. Изучить особенности протекания домино-реакций, а также исследовать границы применимости и влияния вводимых СН- и NH-кислот на строение полученных гетероциклических соединений.

3. Реализовать псевдо-четырёхкомпонентные реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и динитрила малоновой кислоты с целью получения аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов - 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов.
4. Подтвердить строение синтезированных полициклических соединений физико-химическими методами анализа.
5. Изучить биологические и фотофизические свойства синтезированных соединений.

Научная новизна работы

Впервые осуществлены и изучены трехкомпонентные домино-реакции с участием 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и различного типа СН- и NH-кислот. Показано, что строение продуктов реакции зависит от силы СН- и NH-кислот: в превращениях с участием сильных СН-кислот (*N,N'*-диметилбарбитуровая кислота, димедон, ацетилацетилен, малононитрил) образуются пирроло[2,1-*a*]изохинолины, замещенные в положении С3. В трансформациях с участием более слабых кислот (цианукусный эфир, ацетоукусный эфир, малоновый эфир) образуются, преимущественно, смеси продуктов трехкомпонентных (в том числе каскадных гидролиза-декарбоксилирования сложноэфирных групп) и двухкомпонентных превращений.

Применение в качестве интернального алкина диметилацетилендикарбоксилата принципиально не меняет трехкомпонентного протекания реакции с сильными СН-кислотами, но сопровождается перегруппировкой и переносом карбметокси-группы, вызванной ароматизацией пятичленного фрагмента.

Протекание трехкомпонентных домино-реакций с участием циклических NH-кислот (амиды, азолы) и терминальных алкинов в меньшей степени зависит от силы NH-кислоты. Во всех трансформациях осуществлен синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, имеющих циклический, связанный с атомом азота, фрагмент в положении С3. Однако использование самых слабых NH-кислот, таких как эфир индолкарбоновой кислоты, пирролы и γ -бутиролактамы приводило к продуктам двухкомпонентного превращения.

Впервые проведены псевдо-четырёхкомпонентные домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с ацетил- и ароилацетиленами и малононитрилом, приводящие к синтезу высокофункционализированных 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов. Образование такого же скелета при взаимодействии 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов с динитрилом малоновой кислоты подтверждает предложенный механизм с участием промежуточного продукта трехкомпонентной реакции. Кроме того, было продемонстрировано опровержение альтернативного пути трансформации, предполагающего димеризацию малононитрила с последующим трехкомпонентным превращением. Введение димера малононитрила в виде СН-кислоты привело к образованию нового пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинового ядра. Исследованы практические свойства ряда соединений: проведен первичный биоскрининг 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и индоло[2,1-*a*]изохинолинов на наличие цитотоксической активности. Кроме того, синтезированные 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолины были исследованы на предмет их фотофизических свойств, что выявило их привлекательные люминесцентные характеристики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются оригинальными. Разработаны новые методы синтеза и получена обширная библиотека новых высокофункционализированных C3-замещенных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и их аннелированных производных таких, как 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолины и 5,6,9,10-тетрагидропиридо[3',4':4,5]пиридопирроло[2,1-*a*]изохинолины. Для части синтезированных дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов проведен биоскрининг с целью изучения их противоопухолевой активности. Биологические испытания выявили избирательную и значительную цитотоксическую активность в отношении линии клеток RD (рабдомиосаркома), HeLa (аденокарцинома шейки матки), HCT116 (карцинома кишечника). Выявлено, что синтезированные в работе индоло[2,1-*a*]изохинолины являются люминофорами. Исследование фотофизических свойств показало хороший квантовый выход до 74%. Эти результаты предполагают потенциальную возможность применения полученных соединений в качестве функциональных материалов или биосенсоров.

Методология и методы исследования.

Для выполнения работы использовались современные спектральные методы, а также классические методы синтетической органической химии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Изучение закономерностей протекания трехкомпонентных домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, имеющих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкинов и СН-кислот. Выяснение особенностей протекания трансформаций для терминальных алкинов (метилпропионат, ацетилацетилен) и диметилацетилендикарбоксилата. Синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, имеющих в положении C3 высоко функционализированную группу.
2. Изучение трехкомпонентных домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, в которых участвуют алкины и циклические NH-кислоты (циклические амиды, азолы, лактамы, пирролы). Синтез пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих в положении C3 *N*-замещенный остаток.
3. Псевдо-четырёхкомпонентные и трехкомпонентные домино-реакции в синтезе аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Синтез индоло[2,1-*a*]изохинолинов и пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов.
4. Первичный биологический скрининг для ряда полученных новых производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Изучение флуоресцентных свойств индоло[2,1-*a*]изохинолинов.

Степень достоверности и апробация результатов.

Результаты настоящей работы были апробированы на 7 всероссийских и международных конференциях: международная научная конференция "Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии" (Екатеринбург, 18-21.03.2020); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (Москва, 12 - 23.04.2021); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 8-10.10.2021); VII Всероссийская конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 50-летию академической науки на Урале, (Пермь, 5-9.09.2022); The Sixth International Scientific

Conference “Advances in Synthesis and Complexing (Москва, 26-30.09.2022); X Молодежная конференция ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 29-31.05.2023); Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», посвященной 65-летию со дня основания НИОХ СО РАН (Новосибирск, 26-30.06.23).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, реферируемых базами данных WoS, Scopus и ВАК и 7 тезисов докладов на конференциях.

Финансовая поддержка и благодарности

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы и при поддержке грантов РФФИ (19-53-54001, 21-33-70029) и РФФИ (№18-73-10099). Автор выражает благодарность к.х.н. Тафеенко В.А. и к.х.н. Слепухину П.А. за получение данных РСА; к.х.н. Новикову Р.А. и Фахрутдинову А.Н. за осуществление 2D ЯМР исследований; Ильюшенко В.В. за регистрацию масс-спектров высокого разрешения; к.б.н. Аникиной Л.В. за проведение биологического скрининга на цитотоксичность; коллективу лаборатории Органического синтеза № 627 за всестороннюю помощь при выполнении экспериментальной работы.

Объем и структуры диссертации

Диссертационная работа изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 133 наименований; содержит 124 схем, 6 таблиц и 12 рисунков.

Личный вклад автора

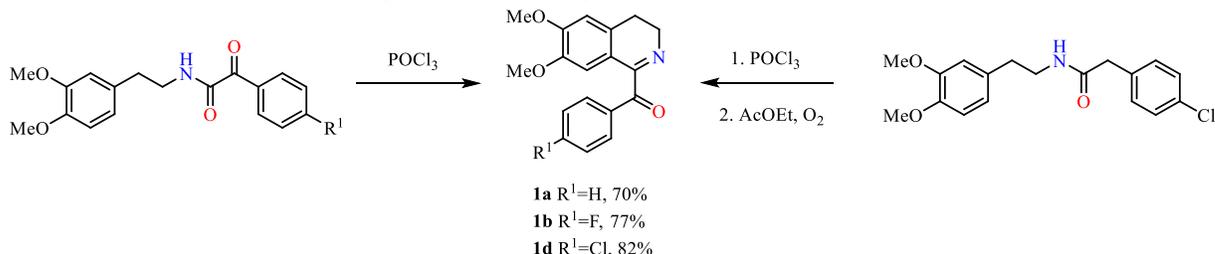
Автор лично выполнил все приведенные в работе эксперименты, обработал полученные результаты, подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикаций.

Основное содержание работы

1. Синтез исходных 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов

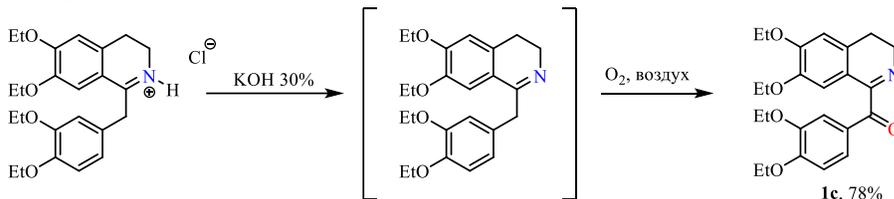
Исходные 1-ароил-3,4-дигидроизохинолины **1a,b,d** синтезированы с помощью циклизации по Бишлеру-Напиральскому 3,4-диметоксиэтиламидов ароилмуравьиных кислот и хлорангидрида 4-хлорфенилуксусной кислоты (Схема 1).

Схема 1. Синтез исходных 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1a,b,d**



Дротаверальдин 1c получен из коммерческого препарата «дротаверин» при обработке 30% KOH в присутствии кислорода воздуха (схема 2).

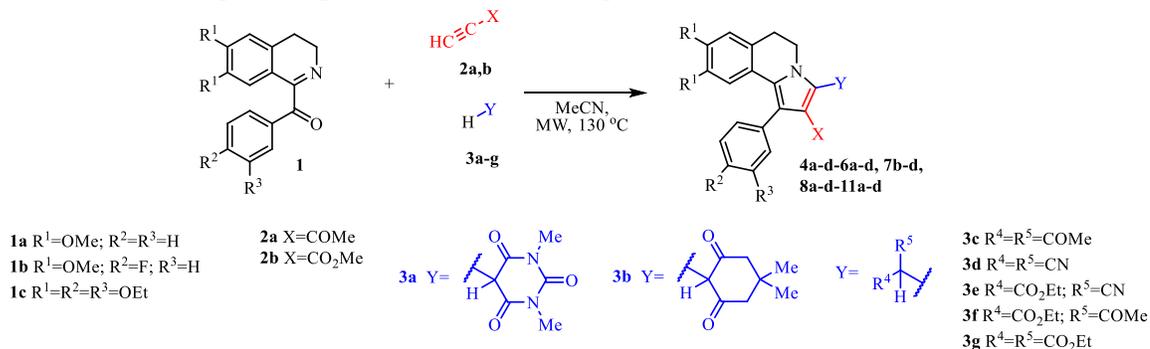
Схема 2. Синтез дротаверальдина **1c**

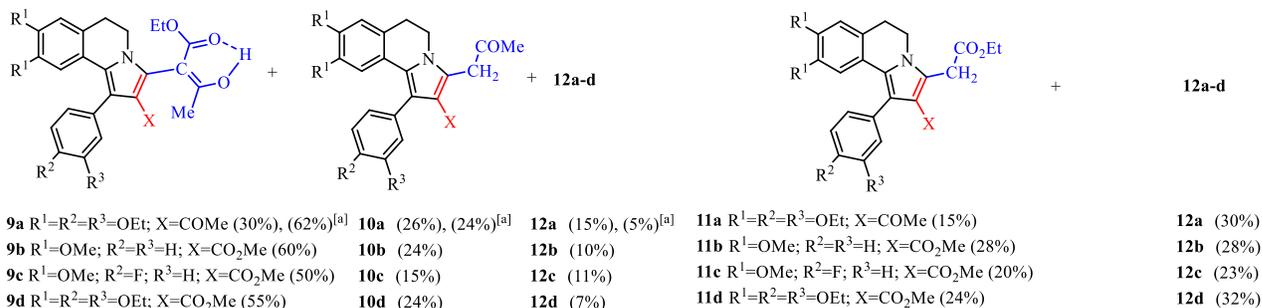
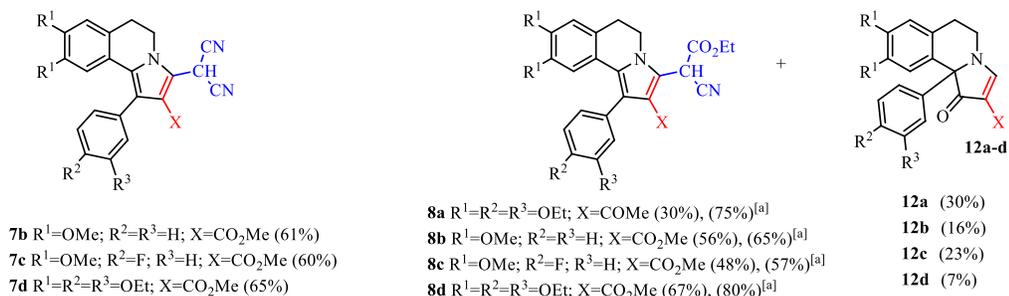
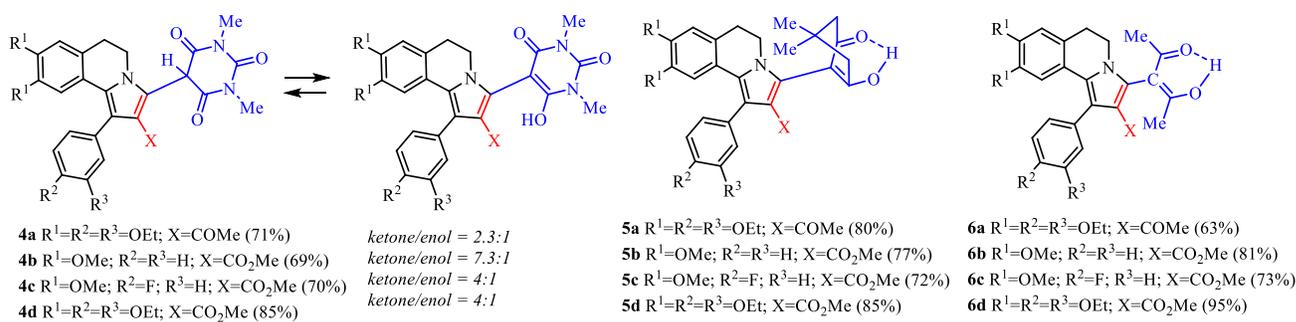


2. Трехкомпонентные домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием электронодефицитных терминальных алкинов и СН-кислот

Трехкомпонентные домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1a-c**, имеющих имино-кетонный фрагмент, с участием в качестве терминальных алкинов метилпропиолата и ацетилацетилена, а также ряда СН-кислот, приводят к синтезу 3-замещенных 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолинов **4a-d – 6a-d**, **7b-d**, **8a-d – 11a-d**. Трансформации протекают в ацетонитриле при 130 °С в условиях микроволновой активации, время реакции варьируется от 10 до 30 минут. Превращения проходят с высокими и умеренными выходами, соединения **4-11** кристаллизуются из реакционных масс или выделяются с помощью колоночной хроматографии (Схема 3).

Схема 3. Трехкомпонентные реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием терминальных электронодефицитных алкинов и ряда СН-кислот





[a] порционное добавление алкина

Превращения с участием наиболее сильных СН-кислот **3a-d** (рК_a 4.7-11.1) таких, как *N,N*-диметилбарбитуровая кислота, димедон, ацетилацетон и малононитрил протекают селективно с образованием исключительно пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a-d** – **6a-d**, **7b-d**, имеющих в положении 3 пиррольного цикла остаток соответствующей СН-кислоты. Трансформации с участием более слабых СН-кислот **3e-g** (со значениями рК_a 12.5-16.4) - этилцианоацетат, ацетоуксусный и малоновый эфиры, протекают более сложно. Во всех реакциях были получены С3-замещенные дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **8a-d-11a-d**, а также продукты побочного канала трансформаций – 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолины **12a-d**, которые являются результатом 2-х-компонентного процесса, и были описаны нами ранее для превращений с участием симметричных алкинов.

В реакциях с ацетоуксусным эфиром, кроме пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **9a-d**, получены пирроло[2,1-*a*]изохинолины **10a-d**, имеющие ацетилметиленовую группу в положении 3, что является следствием гидролиза за счет выделяющейся в реакции воды и последующего декарбоксилирования сложноэфирной группы СН-кислоты.

Конкуренцию со стороны двухкомпонентного процесса можно предотвратить с помощью порционного добавления алкина, что было показано для реакций с участием этилцианоацетата

и ацетоуксусного эфира, в которых удалось повысить выход целевых пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **8a-d** и **9a** в 1.5-2 раза.

В реакции с наиболее слабой СН-кислотой - малоновым эфиром **3g** взамен ожидаемых продуктов получены пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **11a-d**, являющихся результатом каскада превращений, связанных с гидролизом и декарбоксилированием одной из сложноэфирных групп от СН-кислоты. В реакционных массах также содержится значительное количество продуктов двухкомпонентного процесса **12a-d**. На примере превращения с участием *дротаверальдина* **1c** установлено, что постепенное добавление алкина не приводит к росту выхода соединения **11d**, при этом время реакции увеличивается (до 40 минут). Как следствие, в данных условиях помимо конкурентного двухкомпонентного продукта **12d**, наблюдается образование 3-этокси-5,6-дигидропирролоизохинолина **13**. Синтез этого соединения является результатом побочного трехкомпонентного процесса с участием этанола, который появляется в реакционной смеси вследствие гидролиза малонового эфира в процессе трансформации.

Пирроло[2,1-*a*]изохинолины **4a-d** – **6a-d** и **9a-d** существуют, преимущественно, в енольной форме. Строение **4d** и **6d** подтверждено корреляционными ^1H - ^1H NOESY и ^1H - ^{13}C НМВС спектрами (рис. 1) и дополнительно методом РСА для пирроло[2,1-*a*]изохинолина **6d** (рис. 2)

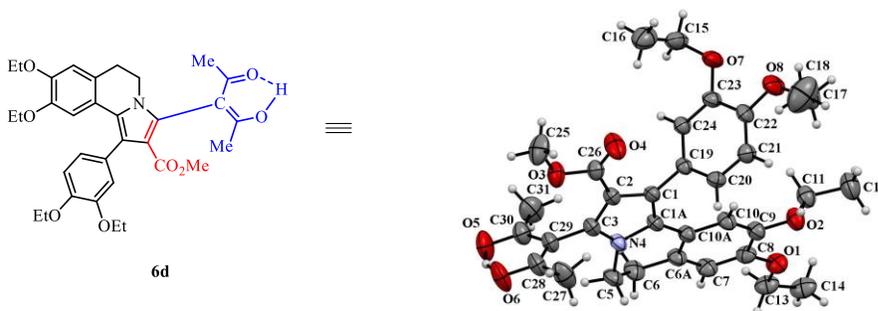
Рисунок 1. Данные корреляционных спектров для соединений **4d** и **6d**



Ключевые корреляции в спектрах ЯМР 2D ^1H - ^{13}C НМВС отмечены изогнутыми стрелочками для определения структуры **4d**.

Ключевые корреляции в спектрах ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY отмечены пунктирными изогнутыми стрелочками, ^1H - ^{13}C НМВС отмечены сплошными изогнутыми стрелочками для определения структуры **6d**.

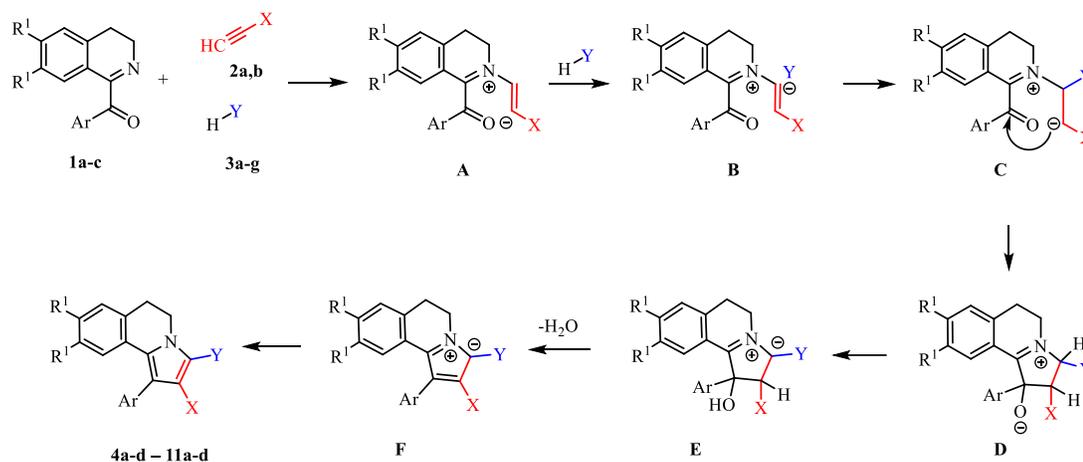
Рисунок 2. Данные РСА для соединения **6d**



Предполагается, что образование пирролоизохинолинов **4–11** реализуется как трехкомпонентная домино-реакция по ниже приведенной схеме 4. На первом этапе превращения происходит генерация цвиттер-иона **A** в результате реакции Михаэля по атому

азота имино-кетонного фрагмента исходных соединений с участием алкинов. Анионный центр цвиттер-иона депротонирует СН-кислоту, что способствует присоединению С – нуклеофила к енаминному фрагменту (интермедиаты **B** и **C**). Далее следует замыкание пятичленного кольца и образование интермедиата **D**. Протонирование анионного центра приводит к генерации илида **E**, дегидратация которого через илид **F**, завершается синтезом 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4–11**.

Схема 4. Предполагаемый химизм формирования 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4a-d** – **11a-d**



Таким образом трехкомпонентная реакция 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, терминальных алкинов и сильных СН-кислот однозначно позволяют ввести в положение 3 пирролоизохинолинов высоко функционализированные фармакофорные группы. Превращения слабых СН-кислот протекают как конкурентные процессы двух- и трехкомпонентных трансформаций, при этом взаимодействие с малоновыми и ацетоуксусными эфирами сопровождается гидролизом и декарбоксилированием сложноэфирных групп СН-компоненты.

3. Трехкомпонентные домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием ДМАД и СН-кислот

Продолжая изучение трехкомпонентных реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, алкинов и СН-кислот мы исследовали протекание трансформаций с участием в качестве интернального алкина - диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД), имеющего две электроноакцепторные группы.

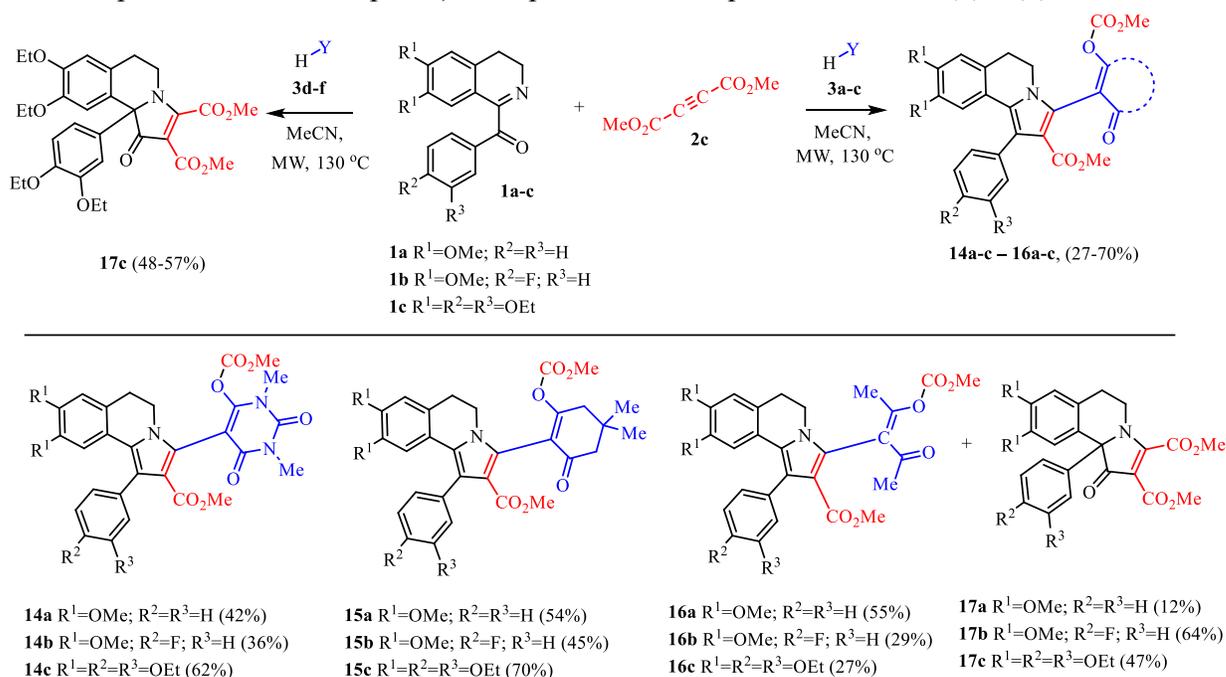
Надо учитывать, что величина заряда анионного центра в цвиттер-ионе **A** с участием ДМАД ниже за счет наличия двух электроноакцепторных сложноэфирных групп, чем в соответствующих цвиттер-ионах с метилпропиолатом и ацетилацетиленом (см. схему 4). Предположительно, другим важным моментом трансформации 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1** с участием терминальных алкинов и СН-кислот является образование ароматического пиррольного фрагмента. Как следствие, превращения с ДМАД в качестве алкина могут привести к образованию нового канала трансформации.

В реакциях в качестве СН-кислот были использованы *N,N*-диметилбарбитуровая кислота, димедон, ацетилацетон, малонитрил, этилцианоацетат и ацетоуксусный эфир (схема 5).

Установлено, что в присутствии *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты и димедона образуются продукты перегруппировки и переноса карбметокси-группы к атому кислорода енольной формы введенного заместителя - пирроло[2,1-*a*]изохинолины **14a-c**, **15a-c**. В реакциях с ацетилацетоном получены соединения **16a-c** (27–55%), а также выявлено наличие ожидаемого побочного канала трансформаций - образование 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов **17a-c** (12–64%). Это направление в значительной степени конкурирует с основным.

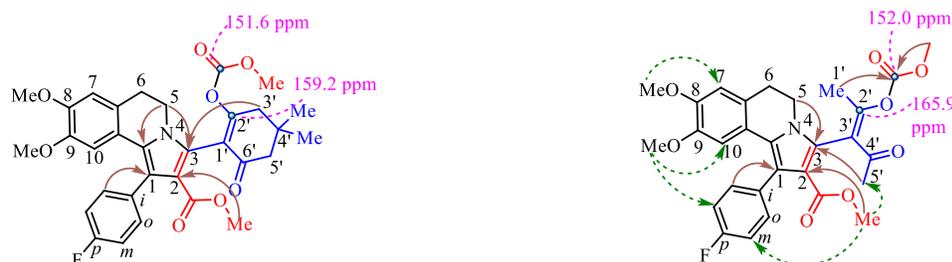
В превращениях с участием более слабых СН-кислот таких, как малонитрил, этилцианоацетат и ацетоуксусный эфир образуются только 1-оксопроизводные **17a-c**. Вероятнее всего, это связано с низкой способностью цвиттер-иона **A** депротонировать более слабые СН-кислоты, в отличие от превращений с терминальными алкинами.

Схема 5. Трехкомпонентные реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, ДМАД и СН-кислот



Структура пирролоизохинолинов **14–16** однозначно подтверждена корреляционными ¹H-¹H NOESY и ¹H-¹³C HMBC для соединений **15b** и **16b** (рис. 3).

Рисунок 3. Данные корреляционных спектров для **15b** и **16b**

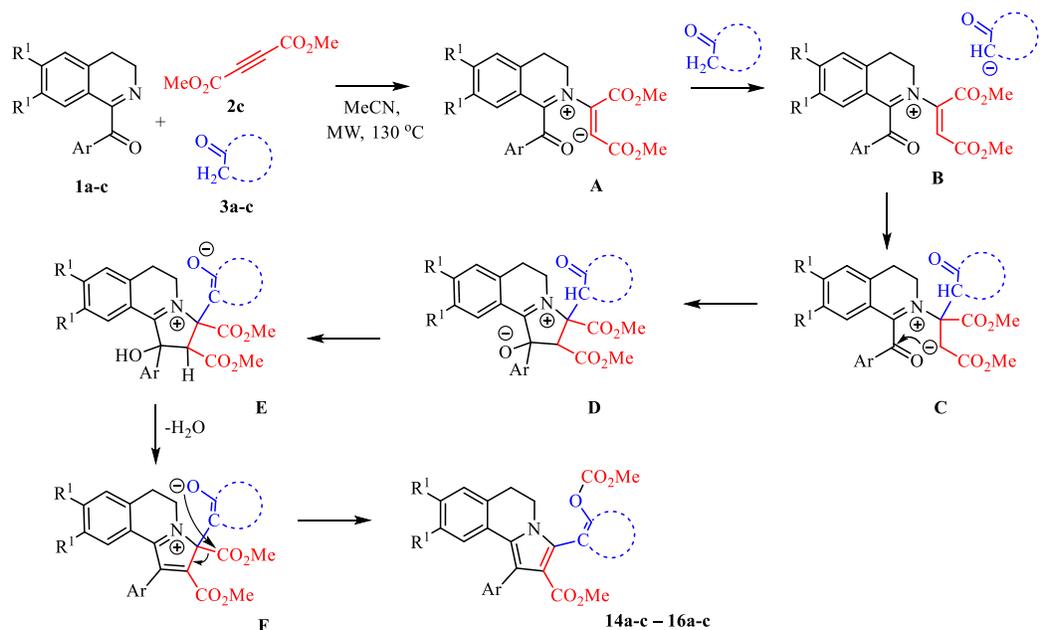


Ключевые корреляции в спектрах ЯМР 2D ¹H-¹³C HMBC отмечены изогнутыми стрелочками для определения структуры **15b**.

Ключевые корреляции в спектрах ЯМР 2D ¹H-¹H NOESY отмечены пунктирными изогнутыми стрелочками, ¹H-¹³C HMBC отмечены сплошными изогнутыми стрелочками для определения структуры **16b**.

Мы полагаем, что синтез соединений **14a-d** – **16a-d** происходит следующим образом. После этапов **A**, **B**, **C** и миграции протона на новый анионный центр (интермедиат **D**) следует генерация енолята **E**. Дальнейшая дегидратация и перенос карбметокси-группы через интермедиат **F**, позволяют сформировать ароматический пиррольный цикл и получить пирролоизохинолины **14a-c** – **16a-c** (схема 6).

Схема 6. Предполагаемый химизм формирования 5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолинов **14a-d** – **16a-d**



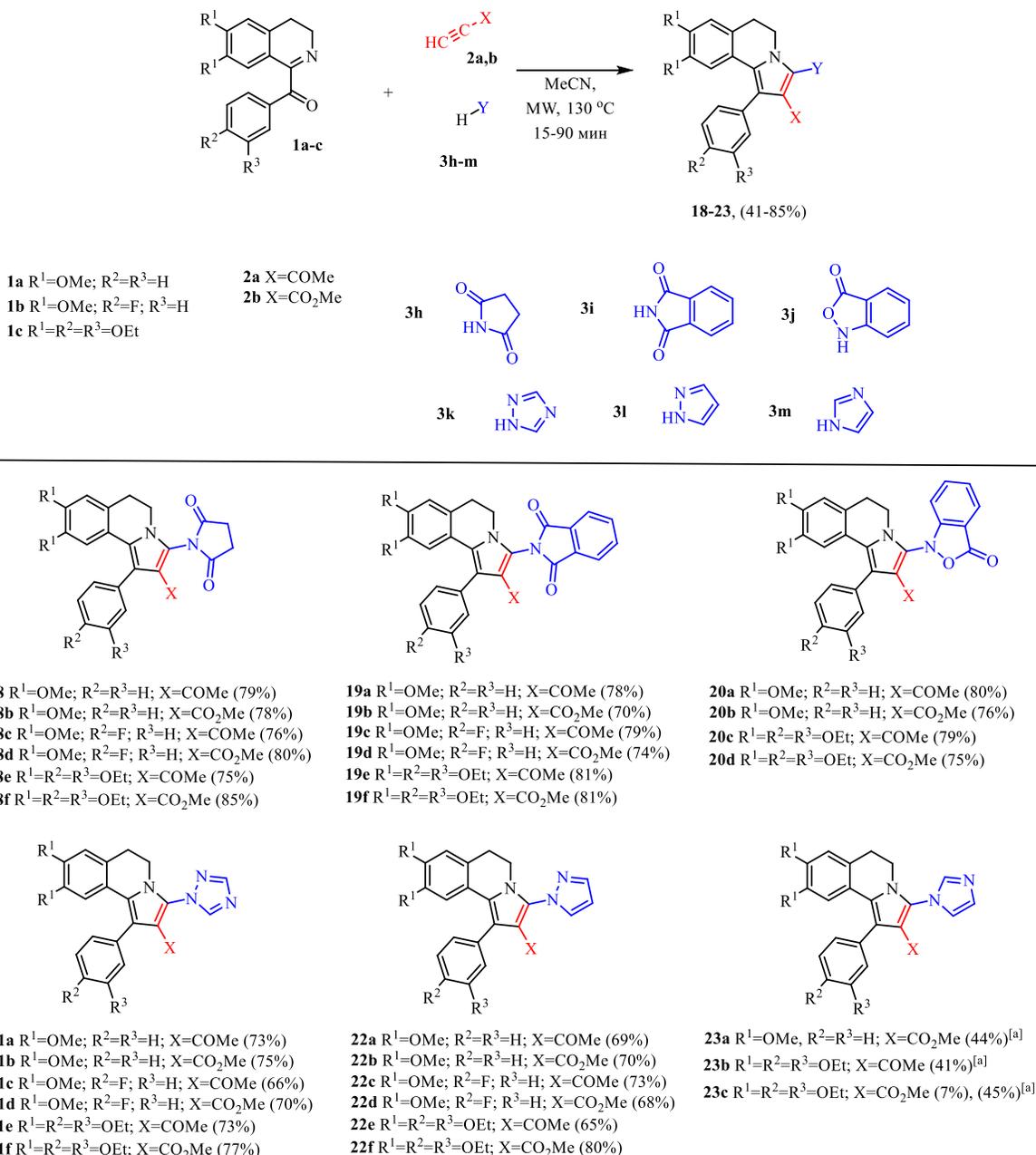
Полученные данные показывают, что диметилацетилендикарбоксилат участвует в трехкомпонентных домино-реакциях 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с наиболее сильными СН-кислотами, способными к енолизации. Трансформация, по сравнению с трехкомпонентными превращениями в реакциях с терминальными электронодефицитными алкинами, протекает более сложно и сопровождается перегруппировкой с участием енольной формы фрагмента СН-кислоты.

4. Трехкомпонентные домино-реакции 1-ароил-5,6-дигидроизохинолинов с участием электронодефицитных алкинов и NH-кислот

Трехкомпонентные реакции, в которых участвуют NH-кислоты, мало представлены в научной литературе. Для синтеза пирроло[2,1-а]изохинолинов, содержащих в положении С3 атом азота, включенный в цикл, нами разработана трехкомпонентная реакция 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1a-c** с участием метилпропиолата и ацетилацетилена, а также ряда циклических NH-кислот таких, как сукцинимид **3h**, фталимид **3i**, 2-бензоксазолинон **3j**, 1,3,4-триазол **3k**, пиразол **3l**, имидазол **3m**. Значения рK_a для этих NH-кислот варьируются от 7 до 16. Трансформации проводили в ацетонитриле при 130 °С в условиях микроволновой активации. Установлено, что перечисленные NH-кислоты, успешно вовлекаются в реакцию (15–90 минут) с образованием пирроло[2,1-а]изохинолинов **18-23** (схема 7). Соединения **18-23** были выделены хроматографически со средними и высокими выходами. В ходе реакции

использовался избыток алкина и NH-кислоты, что привело к образованию некоторого количества продуктов винилирования NH-компоненты, не препятствующих кристаллизации целевых пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. При хроматографическом выделении продукты винилирования легко отделяются благодаря высокой подвижности, их выход не превышал 15%. В реакциях с более сильными NH-кислотами **3h-j** продукты винилирования отмечены в следовых количествах.

Схема 7. Трехкомпонентные реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием электронодефицитных алкинов и ряда NH-кислот



[a] Добавление DMSO в пропорции 1.5:1 (MeCN:DMSO)

Большинство выбранных NH-кислот достаточно быстро и эффективно вступают в реакцию. Исключением является самая слабая в этом ряду NH-кислота - имидазол, превращение которого с *дротаверальдином* **1c** в ацетонитриле длилось 6 часов, при этом выход соединения **23c** составил 7%. Добавление DMSO (MeCN:DMSO - 1.5:1) позволило сократить время реакции до 2 часов и увеличить выход целевого продукта до 45%.

Строение соединений **18a** и **21a** было подтверждено корреляционными спектрами ^1H - ^1H NOESY и ^1H - ^{13}C HMBC. (рисунок 4).

Рисунок 4. Данные корреляционных спектров для **18a** и **21a**

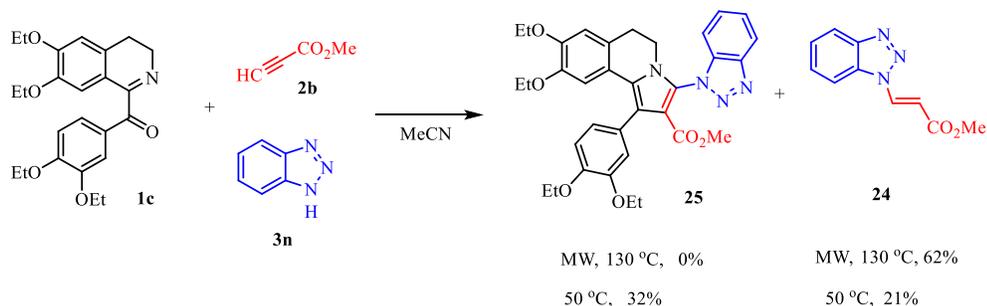


Ключевые корреляции в спектрах ЯМР 2D ^1H - ^{13}C HMBC отмечены изогнутыми стрелочками от водорода к атомам углерода для определения структуры **18a**.

Ключевые корреляции в спектрах ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY для H5' отмечены пунктирными кривыми, ^1H - ^{13}C HMBC отмечены изогнутыми стрелочками от водорода к атомам углерода для определения структуры **21a**.

Реакция *дротаверальдина* **1c** бензотриазолом **3n**, pK_a которого составляет 7, в выбранных условиях приводит к интенсификации процесса винилирования NH-компоненты, что блокирует протекание трехкомпонентной трансформации. В результате с выходом 62% хроматографически был выделен только бензотриазол **24**, при этом образование целевого продукта не зафиксировано. Проведение превращения в мягких условиях при 50 °C приводит к конкуренции процессов винилирования и трехкомпонентной трансформации, ожидаемый пирролоизохинолин **25** и бензотриазол **24** выделены с выходами 32 и 21% соответственно (схема 8).

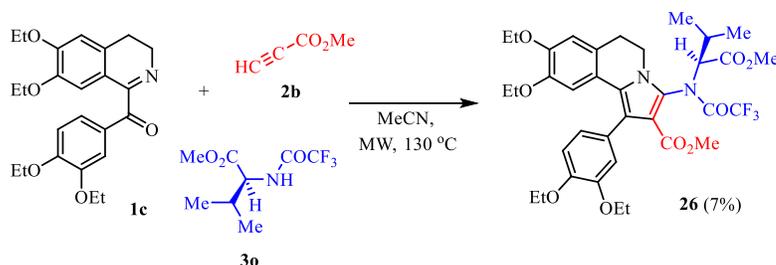
Схема 8. Трехкомпонентная реакция *дротаверальдина* с участием метилпропиолата и бензотриазола



Для расширения рамок реакции была проверена возможность осуществления трехкомпонентной реакции *дротаверальдина* **1c** с участием метилпропиолата и *L-N*-трифторацетилвалина **3o** в качестве NH-компоненты (схема 9) в описанных условиях. Целевой 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин **26**, являющийся производным оптически активной

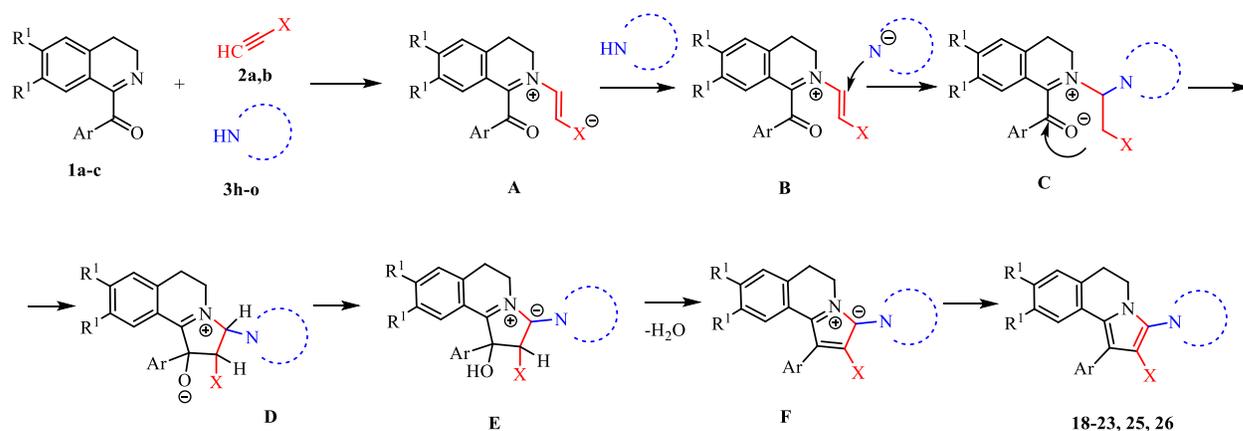
аминокислоты, был выделен хроматографически с маленьким выходом, что, по-видимому, обусловлено низкой NH-кислотностью, а также определенными стерическими препятствиями со стороны разветвленного углеводородного остатка в молекуле аминокислоты.

Схема 9. Трехкомпонентная реакция дротаверальдина с участием метилпропиолата и *L*-*N*-трифторацетилваллина.



Мы полагаем, что химизм превращения аналогичен химизму трехкомпонентных домино-реакций с участием СН-кислот (схема 10).

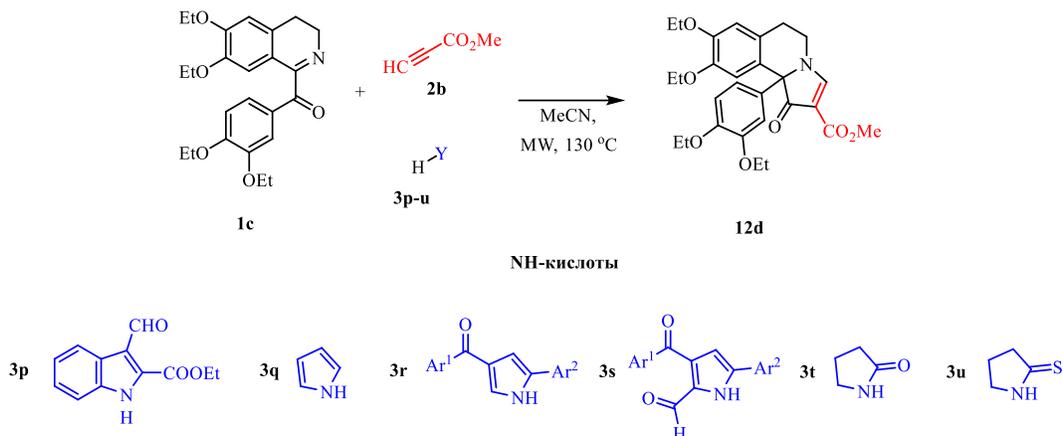
Схема 10. Предполагаемый химизм формирования 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов 18–23, 25, 26



Для изучения границ описанной трехкомпонентной реакции были исследованы превращения с участием дротаверальдина **1c**, метилпропиолата **2b** и самых слабых NH-кислот, величины pK_a которых выше 20. В качестве третьей компоненты были выбраны эфир индолкарбоновой кислоты **3p** (pK_a 20), пирролы **3q-s**, γ -бутиролактамы **3t** (pK_a 24) (схема 11). Кроме непосредственно пиррола (pK_a 23), в качестве NH-компоненты были использованы его производные, содержащие в положении 2 или 3 карбонильную группу. Для этих целей, реакцией [3+2]циклоприсоединения из изоцианидов и енаминов, были синтезированы пиррол **3r**, и далее его формильное производное **3s**.

В результате проведенных в стандартных условиях превращений с участием NH-кислот **3p-u** из реакционных масс кристаллизацией выделен только 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолин **12d** (58-67%), являющийся результатом двухкомпонентного превращения дротаверальдина **1c** и метилпропиолата **2b** (схема 11).

Схема 11. Трехкомпонентные реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием электронодефицитных алкинов и слабых NH-кислот



Для дромаверальдина **1c**, метилпропиолата **2b** и пирролов **3r,s** были проведены реакции в ацетонитриле с DMSO (1:1), в DMSO и при комнатной температуре, где сохранялось образование соединения **12d**. Использование депротонирующих агентов в реакциях с соединением **3r** таких, как *t*-BuOK, DMAP, DIPEA инициировало образование винилированного пиррола **27**, преимущественное образование которого зависит от силы основания.

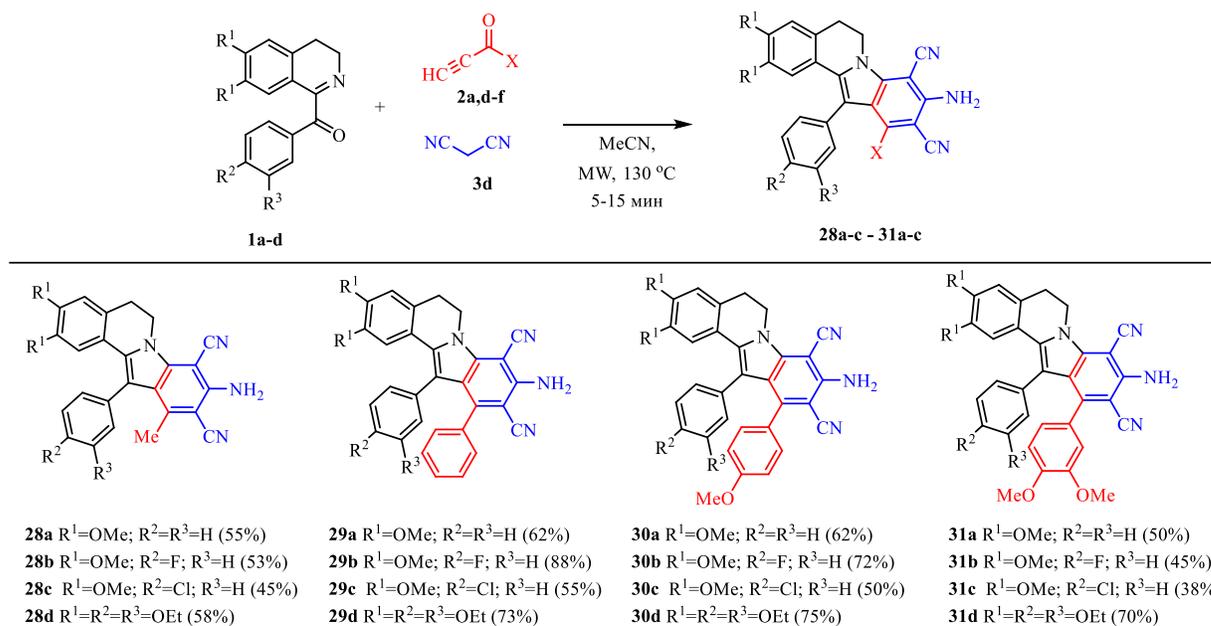
Еще одним исключением является реакция с участием γ -бутиролактама **3u**, который был получен нами из γ -бутиролактама **3t** действием реагента Лоуссена. Для γ -бутиролактама **3u** величина pK_a составляет 13, однако он не вовлекается в трехкомпонентное превращение при 130 °C и 150 °C в условиях микроволновой активации. Предполагаемой причиной может быть наличие стерических затруднений, возникающих в результате замены атома кислорода на более объемный атом серы.

5. Псевдо-четырёхкомпонентная и трехкомпонентная реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов в синтезе аннелированных пирролоизохинолинов

Если превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1** с участием малонитрила **3d** и метилпропиолата протекают как трехкомпонентные реакции и приводят к синтезу 3-замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **7c**, трансформация с участием ацетилацетилена протекает аномально и относится к псевдо-четырёхкомпонентным процессам. На основании ряда спектральных данных, а также результатов в рамках метода PCA (рис. 6) установлено, что в процессе реакции образуются индоло[2,1-*a*]изохинолины **28a-c** – **31a-c**.

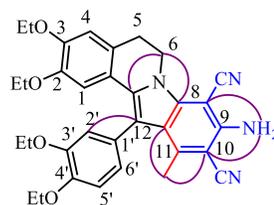
Реакцию проводили в ацетонитриле при 130 °C в условиях микроволновой активации с 2-х мольным избытком малонитрила, время реакции составляет 5–15 минут. Для детального изучения трансформаций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1a-d** и синтеза новых производных индолоизохинолинов были получены терминальные алкины **2d-f**, имеющие различные ароильные заместители (бензоил-, *n*-метоксибензоил- и 3,4-диметоксибензоилацетилены) (схема 12).

Схема 12. Псевдо-четырёхкомпонентная реакция 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, терминальных алкинонов и малонитрила



Строение 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолина **28d** дополнительно было подтверждено с помощью двумерных спектров (¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹⁵N HMBC). Ключевые взаимодействия показаны на рисунке 5.

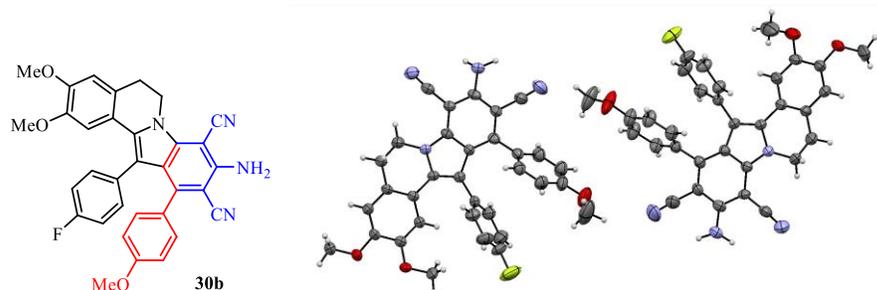
Рисунок 5. Данные корреляционных спектров для **28d**



Ключевые корреляции в спектрах ЯМР 2D ¹H-¹³C HMBC отмечены изогнутыми стрелочками для определения структуры **28d**

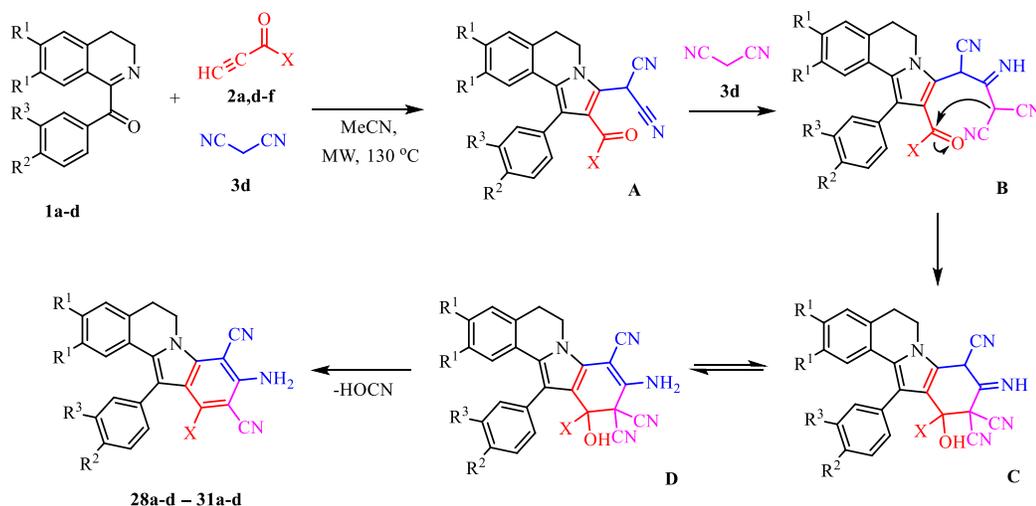
Структура 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов **28a-d** – **31a-d** на примере строения соединения **30b** была подтверждена методом PCA (рис. 6).

Рисунок 6. Данные PCA для **30b**



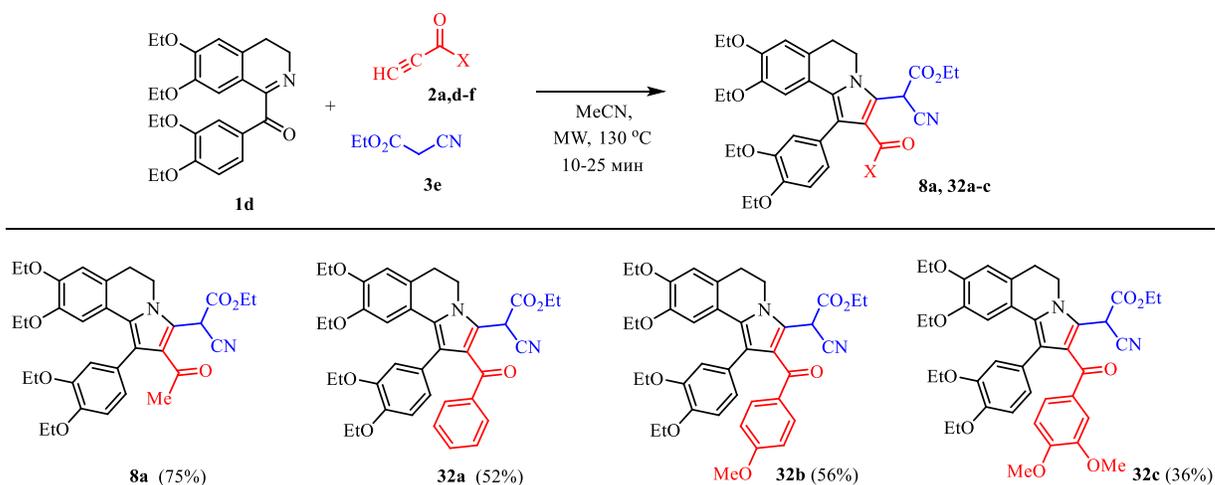
Химизм образования 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов **28a-d** – **31a-d** представлен на схеме 13. Мы полагаем, что процесс не останавливается на стадии синтеза С3-замещенных дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **A**, вторая молекула малонитрила присоединяется по тройной связи одной из нитрильных групп, далее в полученном аддукте **B** происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по ацетильной группе. Дальнейшее превращение интермедиата **C** в интермедиат **D** в результате переноса протона, затем отрыв циановой кислоты приводят к образованию индолоизохинолинов **28-31**.

Схема 13. Предполагаемый химизм формирования 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов **28a-d** – **31a-d**



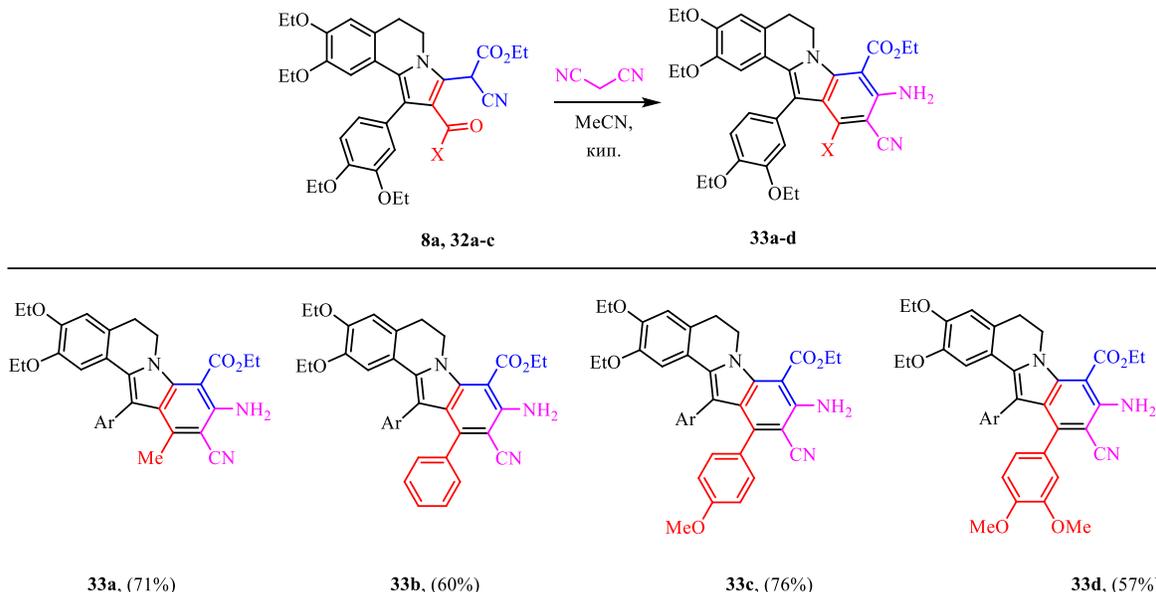
Чтобы подтвердить возможность протекания псевдо-четырёхкомпонентной реакции через образование продукта трехкомпонентного превращения, были осуществлены трансформации наиболее доступного 1-ароил-3,4-дигидроизохинолина **1c** с участием алкинонов **2a,d-f** и этилцианоацетата **3e**. В результате были получены 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **8a**, **32a-c** со средними выходами (Схема 14).

Схема 14. Трехкомпонентная реакция 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, терминальных алкинонов и этилцианоацетата



5,6-Дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **8a**, **32a-c** успешно взаимодействуют с малононитрилом в выбранных условиях с образованием ожидаемых 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов **33a-d** (схема 15).

Схема 15. Реакции 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих остаток этилцианоацетата, с участием малононитрила

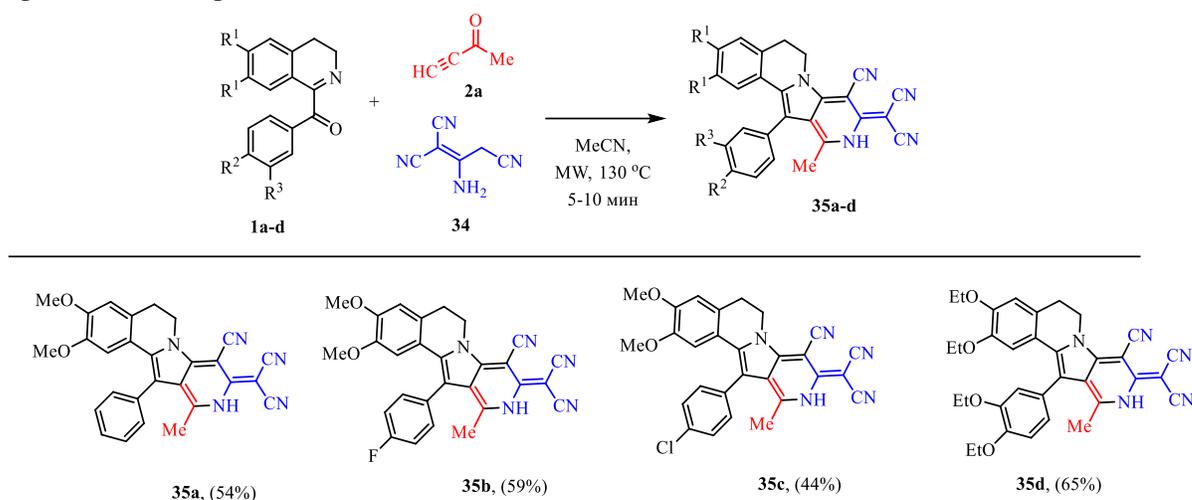


На основании полученных данных мы можем высказать предположение, что псевдо-четырёхкомпонентная домино-реакция в синтезе 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов проходит через формирование каркаса пирролоизохинолина, и, в дальнейшем, за счет второй молекулы малононитрила - полизамещенного циклического фрагмента.

Следует отметить, что малононитрил может подвергаться самоконденсации даже в присутствии слабых оснований, что приводит к образованию димера малононитрила **34**. Интересно, что димер может реагировать с C-электрофилами взамен исходной молекулы малононитрила. В этом случае могла бы сохраниться возможность осуществления псевдо-четырёхкомпонентного процесса именно с участием димера малононитрила.

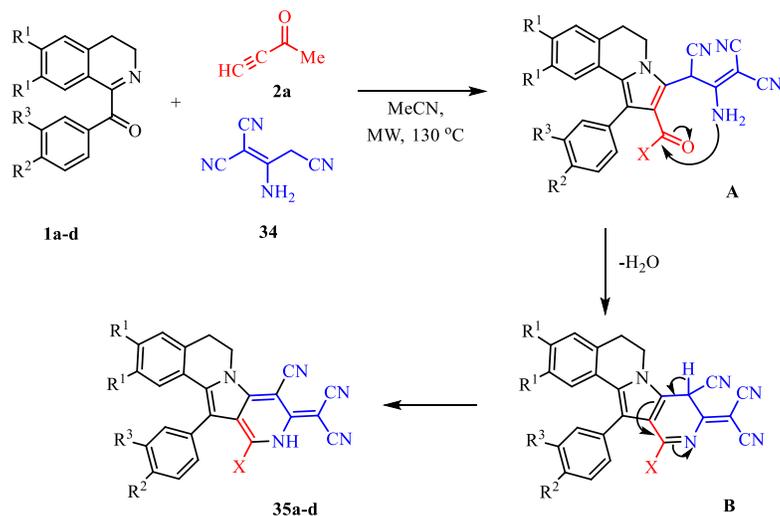
С целью исключения или подтверждения данной гипотезы, были проведены реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **1a-d** с ацетилацетиленом **2a** и димером динитрила малоновой кислоты **34**. В результате установлено, что трансформации не приводят к образованию ранее описанных индоло[2,1-*a*]изохинолинов, во всех превращениях, проведенных в стандартных условиях, образуются 5,6,9,10-тетрагидропиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **35a-d** (схема 16). Мы полагаем, что соединения **35a-d** образуются в результате трехкомпонентной реакции, где димер малононитрила выступает в роли СН-кислоты, и дальнейшей внутримолекулярной циклизации.

Схема 16. Трехкомпонентная реакция 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, ацетилацетилена и димера малононитрила



Используя имеющиеся в научной литературе сведения по превращениям с участием димера, предложена следующая схема синтеза соединений **35a-d**. Взамен образования С-С-связи между енаминовым фрагментом и карбонильной группой, наблюдаемой в реакции с малононитрилом (схема 14), интермедиат **A** претерпевает внутримолекулярное С-N нуклеофильное присоединение с отщеплением воды и формированием промежуточного соединения **B**. Процесс завершается переносом протона на атом азота и синтезом 5,6,9,10-тетрагидропиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **35a-d**.

Схема 17. Предполагаемый химизм формирования 5,6,9,10-тетрагидропиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **35a-d**.



Изученные псевдо-четырёхкомпонентные превращения и новая трехкомпонентная реакция с димером малононитрила позволяют быстро и с хорошими выходами получать аннелированные пирроло[2,1-*a*]изохинолины – производные 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов и 5,6,9,10-тетрагидропиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов.

6. Биологическая активность полученных производных 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов

Для полученных соединений был проведен первичный биологический скрининг. В качестве вещества сравнения для соединений **4b,d** – **6b,d**, **7b**, **8a,d**, **10b**, **11a,b,d** был взят действующий противораковый препарат камптотецин (Таблица 1), а для соединений **18c**, **19d**, **20d**, **28d**, **29d**, **33d** – даунорубицин (Таблица 2). Первые испытания на цитотоксичность были сделаны для 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, указанных в таблице 4 и 5, на культурах клеток человека. Исследованные соединения, преимущественно, не обладают цитотоксичностью в отношении всех четырех типов раковых клеток. Однако, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **6b** и **6d** - продукты реакций с ацетилацетоном, проявили избирательную активность с хорошими показателями в отношении клеток рабдомиосаркомы, и аденокарциномы человека для **6d**.

Таблица 1 Данные первичного биоскрининга на цитотоксичность

Соединение	IC50 (µM)			
	A549 (аденокарцинома легкого)	HCT116 (карцинома кишечника)	HeLa (аденокарцинома шейки матки)	RD (рабдомио- саркома)
4b	221.79±10.55	271.27±9.94	389.91±13.10	141.82±6.82
4d	474.19±19.27	209.41±6.86	244.04±9.48	80.61±3.85
5b	280.32±28.98	156.91±4.98	157.57±5.17	106.99±4.96
5d	-	286.91±10.37	116.68±3.10	147.83±6.38
6b	85.28±4.02	36.13±3.76	22.25±1.95	9.78±0.18
6d	92.29±6.88	15.05±0.17	10.39±0.68	13.91±0.34
7b	71.16±3.14	43.54±4.45	-	-
8a	-	208.00±7.27	-	159.54±11.24
8d	-	-	575.89±27.73	132.60±4.64
10b	95.69±10.70	66.58±1.27	20.07±0.35	23.28±2.78
11a	107.56±6.81	-	190.56±6.75	423.61±15.43
11b	-	131.28±4.64	71.75±2.55	121.06±5.16
11d	132.93±4.96	-	-	-
Камптотецин	1.70±0.12	5.68±0.28	0.33±0.07	10.25±0.74

Таблица 2. Данные первичного биоскрининга на цитотоксичность

Соединение	IC50 (µM)			
	A549 (аденокарцинома легкого)	HCT116 (карцинома кишечника)	HeLa (аденокарцинома шейки матки)	RD (рабдомио- саркома)
18c	104.58±3.85	106.72±6.44	92.32±7.15	76.40±4.27
20d	138.47±4.72	158.08±10.55	125.86±5.95	145.69±5.52
19d	219.36±13.45	505.41±11.54	444.83±22.69	302.74±11.54

18d	71.71±3.46	114.22±9.32	109.48±10.11	127.34±6.75
29d	284.97±13.14	227.11±14.97	184.53±9.49	152.01±20.34
33d	78.06±2.78	61.31±7.19	69.99±4.83	63.83±4.36
Даунорубицин	0.53±0.05	0.29±0.01	0.28±0.02	0.33±0.01

Таким образом, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **6b** и **6d** - продукты реакций с метилпропиолатом и ацетилацетоном, проявляя хорошую избирательную цитотоксичность, являются наиболее перспективными для дальнейшего изучения.

7. Люминесцентные свойства 5,6-дигидроиндола[2,1-*a*]изохинолинов

Растворы 5,6-дигидроиндола[2,1-*a*]изохинолинов **28a-d** – **31a-d** флуоресцируют при освещении УФ светом в большинстве органических растворителей. Люминесцентные свойства соединений были исследованы в разбавленном (10^{-6} моль/л) растворе дихлорметана, в качестве репрезентативных примеров были выбраны индолаизохинолины **28a-d** (Me-замещенные) и **29a-d** (Ph-замещенные). На рисунке 7 показаны UV-vis-NIR и эмиссионные спектры для исследуемых соединений, в таблице 3 представлены фотофизические свойства производных индолаизохинолинов **28a-d**, **29a-d**. Согласно полученным спектрам максимум фотолюминесценции наблюдался в синей области света при 459 ± 5 нм для **28a-d** и 493 ± 5 нм для **29a-d**. Кроме того, было обнаружено, что поглощение наиболее эффективно в ближней УФ-области при 399 ± 5 нм. Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 3, фотолюминесцентный квантовый выход (PLQY) для синтезированных производных индола[2,1-*a*]изохинолинов практически не зависит от природы заместителя в циклах. Однако в присутствии ароматического заместителя в положении 11 (**29a-d**) наблюдалось смещение максимума эмиссии в зеленую область. Эти результаты предполагают потенциальную возможность применения полученных соединений в качестве функциональных материалов или биосенсоров

Таблица 3. Спектральные данные UV-Vis-NIR и фотолюминесценции для соединений **28a-d**, **29a-d** в ДХМ.

Соединение	$\max \lambda_{\text{abs}}$ [нм]	$\max \lambda_{\text{em}}$ [нм]	Сдвиг Стокса [eV]	Сдвиг Стокса [см ⁻¹]	Квантовый выход ^[a] %
28a	395	457	0.426	3436	72%
28b	399	457	0.394	3179	72%
28c	402	459	0.383	3089	68%
28d	394	464	0.475	3813	74%
29a	404	486	0.518	4178	71%
29b	402	492	0.564	4549	72%
29c	405	489	0.526	4242	63%
29d	406	505	0.599	4833	63%

^[a] Абсолютный QY, измеренный с помощью интегрирующей сферы.

Рисунок 7. Спектры поглощения (черные линии) и эмиссии (красные линии) соединений **28a-b**, **29a-b** в ДХМ

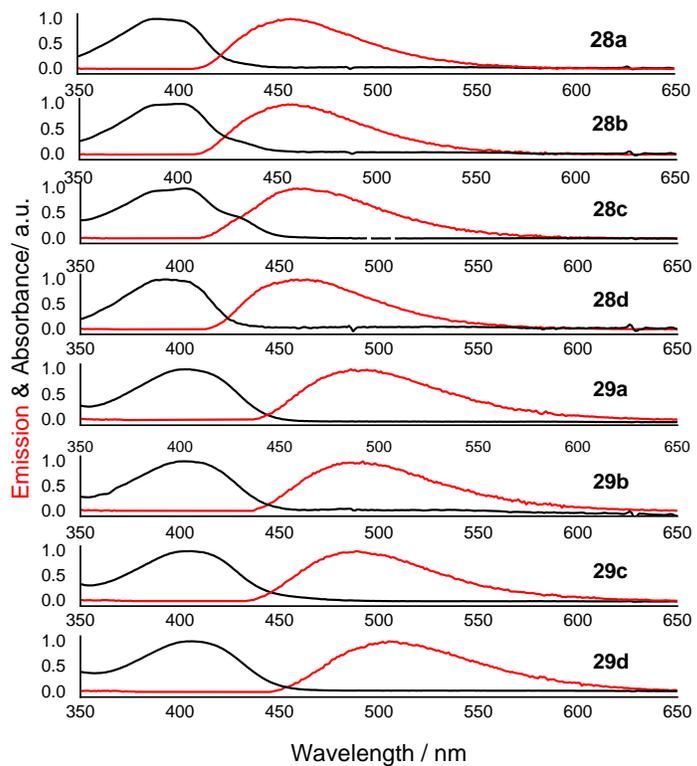


Рисунок 8. Соединения **28a-b** и **29a-b** в ДХМ при освещении УФ светом



Выводы

1. В работе исследованы закономерности и особенности протекания трехкомпонентных домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с целью разработки новых методов синтеза пирролсодержащих гетероциклических соединений. В процессе трансформаций происходит формирование пиррольного цикла на основе имино-кетонного фрагмента исходного соединения с участием электронодефицитных алкинов, СН и NH-кислот различного строения.

а) Превращения с участием терминальных алкинов, СН- и NH-кислот протекают, преимущественно, с образованием новых, замещенных в третьем положении, высокофункционализированных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Для слабых СН- и NH-кислот отмечены побочные каналы трансформаций.

б) В реакциях с участием интернального алкина (диметилацетилендикарбоксилата) и сильных СН-кислот получены производные 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, являющиеся результатом перегруппировки и переноса карбметокси-группы.

2. Установлено, что многокомпонентные домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, алкинонов и малонитрила в качестве СН-кислоты являются псевдо-четырёхкомпонентным процессом, приводящим к образованию производных 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов. Для подтверждения предложенного химизма превращения были проведены дополнительные исследования, в ходе которых получены новые 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолины и пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолины.

4. Изучено потенциальное практическое применение синтезированных соединений. Проведен первичный биоскрининг производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов на наличие цитотоксической активности, а также исследованы флуоресцентные свойства 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов.

Основное содержание диссертации изложено в работах

1. Miftyakhova, A.R., Borisova, T.N., Titov, A.A., Sidakov, M.B., Novikov, R.A., Efimov, I.V., Varlamov, A.V., Voskressensky, L.G. A Three-Component Synthesis of 3-Functionally Substituted 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines // *Chemistry & Biodiversity*. – 2022. – Т. 19. – №. 1. – С. e202100584.
2. Miftyakhova, A. R., Sidakov, M. B., Borisova, T. N., Ilyushenkova, V. V., Fakhrutdinov, A. N., Sorokina, E. A., Varlamov, A.V., Voskressensky, L. G. Three-component synthesis of 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines from 1-aryloxy-3,4-dihydroisoquinolines, electron-deficient alkynes and NH-acids // *Tetrahedron Letters*. – 2022. – Т. 103. – С. 153991.
3. Miftyakhova, A. R., Sidakov, M. B., Borisova, T. N., Fakhrutdinov, A. N., Titov, A. A., Sorokina, E. A., Varlamov, A. V. Three-Component Synthesis of New C3-Substituted 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*] isoquinolines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Т. 59. – №. 9. – С. 1473-1481.
4. Miftyakhova A.R., Matveeva M.D., Zhilyaev D.I., Eltsov O.S., Talarico G., Smol'yakov A.F., Voskressensky L.G., Efimov I.V. Synthesis and spectroscopic properties of rotamers in the series of 2-(fluoroaryl)-4-substituted pyrroles // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2021. – Т. 249. – С. 109863.
5. Miftyakhova A.R., Borisova T.N., Fakhrutdinov A.N., Ilyushenkova V.V., Titov A.A., Efimov I.V., Tafeenko V.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Pseudo four-component synthesis of 5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Т. 89. – №. 2. – С. 1045-1057.
6. Борисова Т.Н., Матвеева М.Д., Невская А.А., Мифтяхова А.Р., Зиновьева А.Д., Варламов А.В., Воскресенский Л.Г. Domino-реакции гетероциклов, содержащих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов // Международная научная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» // Сборник тезисов, Екатеринбург, 2020 с. 83.
7. Мифтяхова А.Р., Сидиков М.Б. Трехкомпонентная домино-реакция 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием электронодефицитных алкинов и NH – кислот // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» // Сборник тезисов, Москва, 2021, с. 654.
8. Мифтяхова А.Р., Борисова Т.Н. Трехкомпонентный синтез 3-функционально замещенных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» // Сборник тезисов, Сочи, 2021, с. 61.
9. Мифтяхова А.Р., Сидиков М.Б., Борисова Т.Н., Варламов А.В. Трехкомпонентный синтез 3-функционально замещенных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов // VII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 50-летию академической науки на Урале // Сборник тезисов, Пермь, 2022, с. 183.
10. Miftyakhova A.R., Borisova T.N., Varlamov A.V. // Pseudo four-component synthesis of 5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines // *The Sixth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”* // Сборник тезисов, Москва, 2022, с. 206.

11. Мифтяхова А.Р., Борисова Т.Н. Многокомпонентный синтез 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов // X Молодежная конференция ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН // Сборник тезисов, Москва, 2023, с. 195.
12. Мифтяхова А.Р., Сидиков М.Б., Борисова Т.Н. Трехкомпонентный синтез С3-замещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов из 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, ДМАД и СН-кислот // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», посвященной 65-летию со дня основания НИОХ СО РАН // Сборник тезисов, Новосибирск, 2023, с. 233.

Мифтяхова Альмира Ринатовна (Россия)

Многокомпонентные домино-реакции в синтезе замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов

Проведено комплексное исследование новых многокомпонентных домино-реакций с участием 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных терминальных (метилпропионат, ацетилацетилен) и интернального алкина (ДМАД) и СН/НН-кислот в качестве третьей компоненты, приводящие к синтезу высоко функционализированных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов. В работе изучены закономерности и особенности протекания превращений. В процессе исследования был обнаружен новый канал трансформации при взаимодействии 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, динитрила малоновой кислоты и различных алкинонов, приводящий к синтезу новых 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов, которые являются результатом псевдо-четырёхкомпонентного превращения. Образование индоло[2,1-*a*]изохинолинового скелета посредством реакции пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих остаток этилцианоацетата, с динитрилом малоновой кислоты подтверждает предложенный химизм, включающий промежуточный продукт трехкомпонентного превращения. Помимо этого, было продемонстрировано опровержение альтернативного пути протекания реакции, включающей димеризацию малонитрила с последующей трехкомпонентной трансформацией.

Miftyakhova Almira Rinatovna (Russia)

Multicomponent domino reactions in the synthesis of substituted and annulated pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines

A comprehensive study has been conducted on novel multicomponent domino reactions involving 1-aroyl-3,4-dihydroisoquinolines, electron-deficient terminal alkynes (methyl propiolate, acetylacetylene), an internal alkyne (DMAD), and CH/NH-acids as the third component. These reactions facilitate the synthesis of highly functionalized 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines. The study meticulously examined the underlying patterns and unique characteristics of these transformations. A previously unreported transformation pathway was identified, involving the reaction of 1-aroyl-3,4-dihydroisoquinolines, malononitrile, and various alkynones. This pathway leads to the formation of novel 5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines through a pseudo four-component process. The reaction of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, containing an ethylcyanoacetate residue, with malononitrile results in the formation of an indolo[2,1-*a*]isoquinoline skeleton, confirming the proposed mechanism involving an intermediate product of a three-component transformation. Additionally, an alternative reaction pathway involving malononitrile dimerization followed by a three-component transformation was experimentally disproven.