

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.07.062>

УДК 547.833.1:547.759.6+734

**Н.М. Богдан¹, С.Л. Богза^{1,2}, В.В. Пендюх³,
Д.С. Степанова¹, С.Ю. Суйков¹**

¹ Інститут органічної хімії НАН України, Київ

² Інститут фізико-органічної хімії і вуглекімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ

³ ТОВ “НВП “Укроргсинтез”, Київ

E-mail: slbogza@gmail.com

Піроло[3,4-с]- та тієно[3,4-с]ізохіноліни — нові гетероциклічні хіти для драг-дизайну протиракових сполук

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилею

Досліджено синтез і реакції циклізації 3-аміно-4-арилпіролів та 3-аміно-4-арилтіофенів з ароматичними і гетероциклічними альдегідами в умовах реакції Пікте–Шпенглера. З’ясовано перебіг реакції 2-форміл-2-(3,4-диметоксифеніл)-ацетонітрилу з аміномалоновим естером і вплив реакційних умов на вихід проміжного енаміну, методами ЯМР визначено його E/Z-ізомерію в розчині. Розроблено простий препаративний метод отримання метил-1Н-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)піролу карбоксилату. Оптимізовано реакцію циклізації 3-аміно-4-арилпіролу з бензальдегідами в умовах Пікте–Шпенглера. Показано залежність виходу продуктів циклізації амінопіролів від співвідношення субстрат — каталізатор. Одержано похідні піроло[3,4-с]ізохіноліну. Розроблено препаративний метод синтезу діетил-2-[(E,Z)-2-ціано-2-(3,4-диметоксифеніл)етен-1-іл]окси)-пропандіоату і досліджено можливості його циклізації на 3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)-фуран.

Вивчено взаємодію метил-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)-2-карбоксилату з функціоналізованими бензальдегідами та альдегідами гетероциклічної будови. Синтезовано похідні тієно[3,4-с]ізохіноліну з функціоналізованими арильними і гетероциклічними замісниками в положенні 5 з хорошими виходами. У результаті взаємодії з нінгідрином одержано спіропохідне тієно[3,4-с]ізохіноліну — 1,3-дигідро-4'Н-спіроінден-2,5'-тієно[3,4-с]ізохінолін-1,3-діон. Синтезовані сполуки і їх похідні можуть бути перспективними будівельними блоками для молекулярного дизайну нових біологічно активних субстанцій.

Ключові слова: 3-амінопірол, 3-амінотіофен, ізохінолін, Пікте–Шпенглера реакція, циклізація.

Лікування ракових захворювань, на жаль, лишається надзвичайно актуальною проблемою, загострення якої пов’язано з проявами резистентності пухлин до поширених препаратів, що отримало назву “фармакологічного кута”. Одним із шляхів виходу з цієї ситуації є створення протиракових ліків, що спрямовано діють на специфічний для пухлини обмін ре-

Цитування: Богдан Н.М., Богза С.Л., Пендюх В.В., Степанова Д.С., Суйков С.Ю. Піроло[3,4-с]- та тієно[3,4-с]ізохіноліни — нові гетероциклічні хіти для драг-дизайну протиракових сполук. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2020. № 7. С. 62–71. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.07.062>

човин – інгібіторів кіназ. Завдяки такому підходу було створено препарати, що, крім специфічно спрямованої дії на конкретний різновид пухлини, мають також такі додаткові позитивні властивості, як мала токсичність щодо здорових клітин, що у порівнянні з традиційними онколітиками дає можливість уникнути ряду негативних ефектів хіміотерапії.

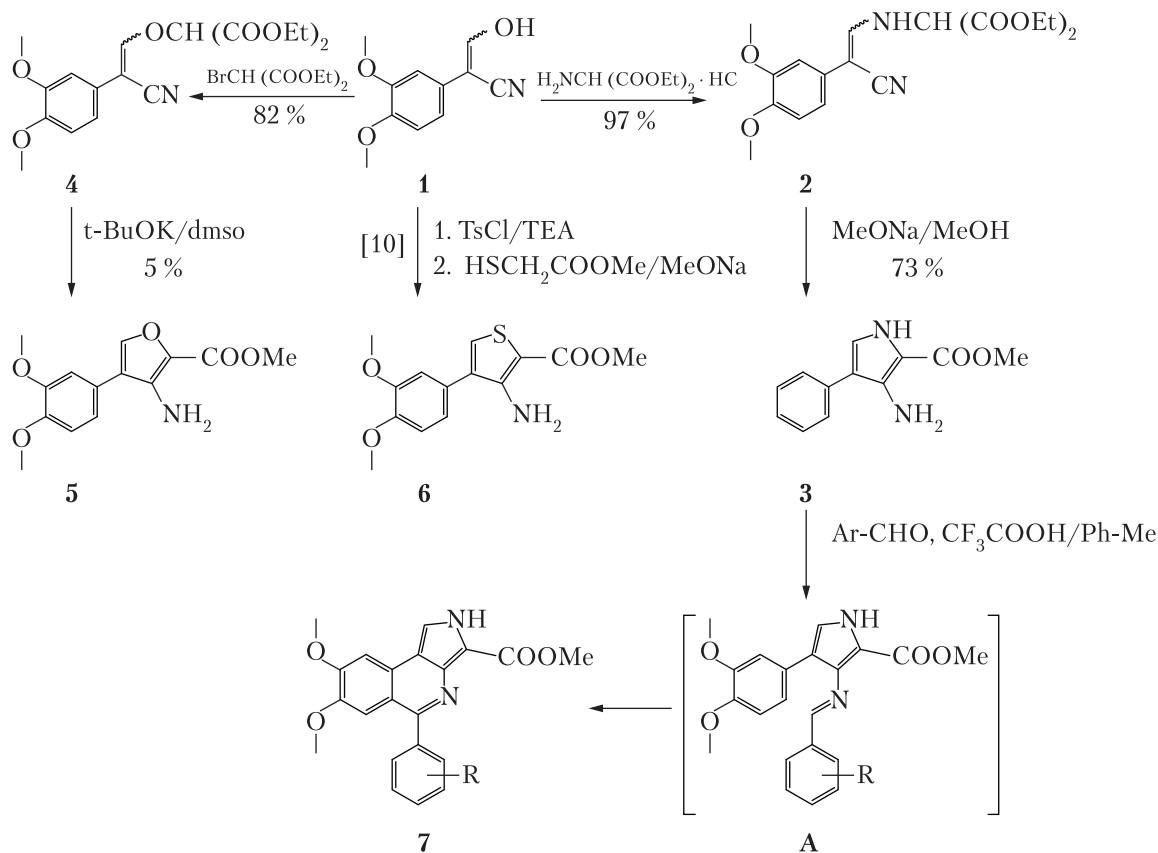
Серед інших такими речовинами є одержані нами раніше піразоло[3,4-с]ізохіноліни [1], які стали хіт-лідерами у пошуку нових інгібіторів кінази анапластичної лімфоми [2, 3]. Крім того, вони здатні підвищувати ефективність хіміотерапевтичних препаратів та антибіотиків [4].

Синтетичні можливості реакції Пікте–Шпенглера, що була використана для отримання піразоло[3,4-с]ізохінолінів, є добрим підґрунтям для розробки нових гетероконденсованих ізохінолінів і перспективним шляхом для створення нових лікарських субстанцій. Тому завданням подальшого дослідження став пошук препаративних методів синтезу орто-арилзаміщених амінопіролів, фуранів і тіофенів та їх перетворення на відповідні конденсовані ізохіноліни.

Похідні ізохіноліну, до яких за гранню “с” приєднане азольне або тіофенове ядро, є раритетними і малодослідженими сполуками. Враховуючи успішне використання протоколу Пікте–Шпенглера для синтезу ізохінолінів, конденсованих з піразольним та тіофеновим циклами, з високою вірогідністю можна прогнозувати придатність цієї методології для одержання піроло[3,4-с]ізохінолінів з 3-аміно-4-арилпіролів. Тому завданням дослідження став пошук препаративних методів синтезу орто-арилзаміщених амінопіролів, фуранів і тіофенів та їх перетворення на відповідні конденсовані ізохіноліни.

Найбільш придатною для синтезу 3-аміно-4-арилпіролів є реакція циклізації енамів, утворених взаємодією 2-арил-1,3-ціанокетонів з естерами α -амінокислот або аміномалоновим естером, у присутності основ [5, 6]. Проте найкращі виходи проміжних енамів, як визначено аналізом літературних джерел, були отримані у випадку використання *N*-заміщених аміоестерів [7–9], що в результаті подальших перетворень приводить до 1-заміщених похідних 3-аміно-4-арилпіролу і дещо звужує межі застосування цього підходу та перспективність таких сполук для біоскринінгу. З метою синтезу 1*H*-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)піролу нами досліджено реакцію 2-форміл-3,4-диметоксифенілацетонітрилу (1) з аміномалоновим естером за відомою методикою [6]. Було експериментально показано, що застосування наведеної методики з використанням кетонітрилу **1** реалізується з низьким виходом проміжного енаміну **2**, не більше 20–25 %. Можливо, це пов'язано також зі значним донорним впливом диметоксифенільного фрагмента в проміжному карбаніоні, що підтверджується високими виходами амінопіролів у разі використання метиленактивних нітрилів – похідних ціаноцтової кислоти [10, 11]. Результативною стала відмова від використання протонних розчинників і основи аміномалонату на стадії утворення енаміну **2** подібно до методу з роботи [7]. Розроблений нами метод полягає в нагріванні еквімолярної суміші β -кетонітрилу **1** з гідрохлоридом аміномалонового естеру в толуолі з насадкою Діна–Старка без використання основи. При цьому з майже кількісним виходом утворюється цільовий 1,3-діетил-2-[(*E,Z*)-2-ціано-2-(3,4-диметоксифеніл)етен-1-іл]аміно}пропандіоат (**2**) з можливістю регенерації розчинника.

За даними ЯМР аналізу, сполука **2** утворюється як суміш *Z*, *E*-ізомерів у молярному співвідношенні 3 : 1, що в протонному спектрі виглядає як подвоєння всіх сигналів з від-



7: R = 4-Br (a); R = 3-Br (b); R = H (c); R = 4-OMe (d); R = 3-OMe (e)

Схема 1

повідною інтенсивністю. У спектрі ^1H ЯМР енаміну **2** (рис. 1) спостерігаються два мультиплети при 1,77 і 4,75 м.д., що належать етильній групі залишку малонного естеру, чотири синглети метоксигрупи залишку 3,4-диметоксифенільних замісників у діапазоні 4,31–4,35 м. д., два дублети СН-групи залишку аміномалонного естеру в діапазоні 4,57–4,70 м. д., два триплети при 5,87 і 5,71 м. д., що належать аміногрупі енаміну, і складна мультиплетна система в діапазоні 7,20–7,70 м. д., що містить сигнали С=СН-групи енаміну і протонів ароматичного фрагмента. Всі сигнали в спектрі присутні двічі і відносяться за інтенсивностями як 1 : 0,35. Додаткове підтвердження структури і складу проведено за допомогою COSY спектроскопії.

У фрагменті спектра COSY ^1H ЯМР, зображеному на рис. 2, усі групи мультиплетів також подвоєні за рахунок наявності *Z* і *E* ізомерів. Зокрема, спостерігаються крос-піки триплету при 5,71 м. д. з дублетами при 4,70 і 7,07 м. д. для одного ізомеру і крос-піки триплету при 5,86 м. д. з дублетами при 4,57 і 6,77 м. д. для іншого ізомеру. Ці взаємодії додатково підтверджують запропоновану структуру енаміну **2**.

Перетворення енаміну **2** на метил-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)пірол-2-карбоксилат (**3**) здійснене в безводних умовах під дією метилату натрію в метанолі, в ході утворення пірольного циклу відбувається переестерифікація естерного замісника. Вихід цільової

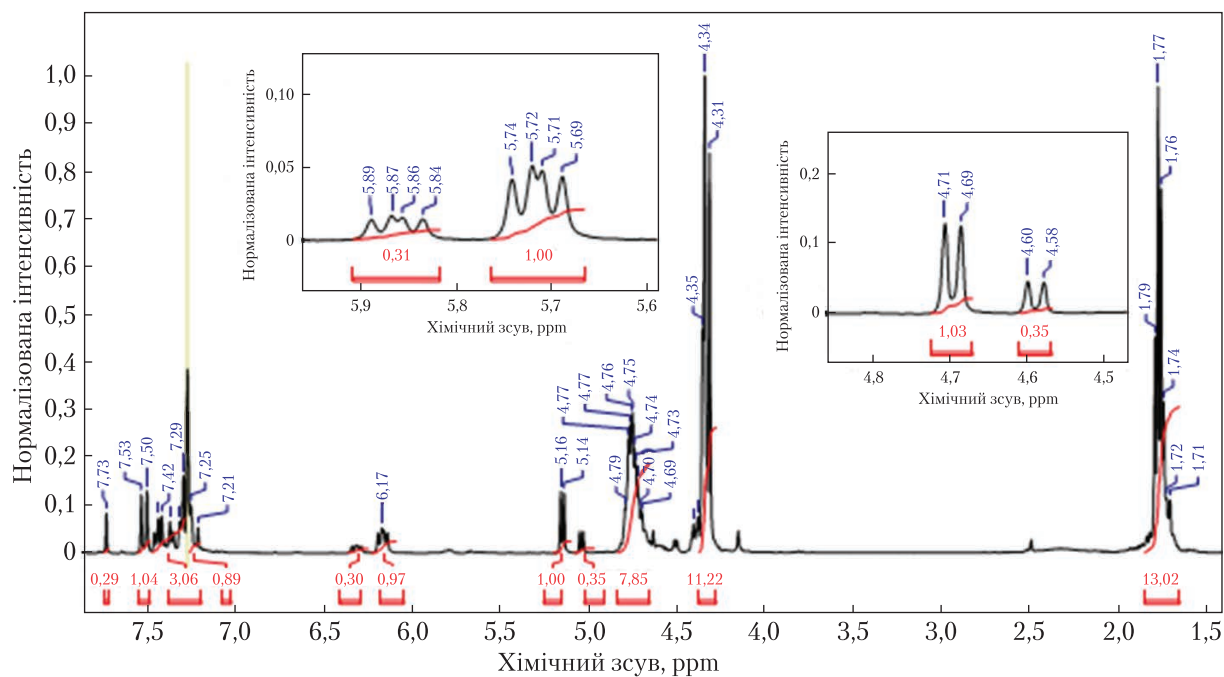


Рис. 1. ^1H ЯМР спектр E/Z-суміші ізомерів єнаміну 2

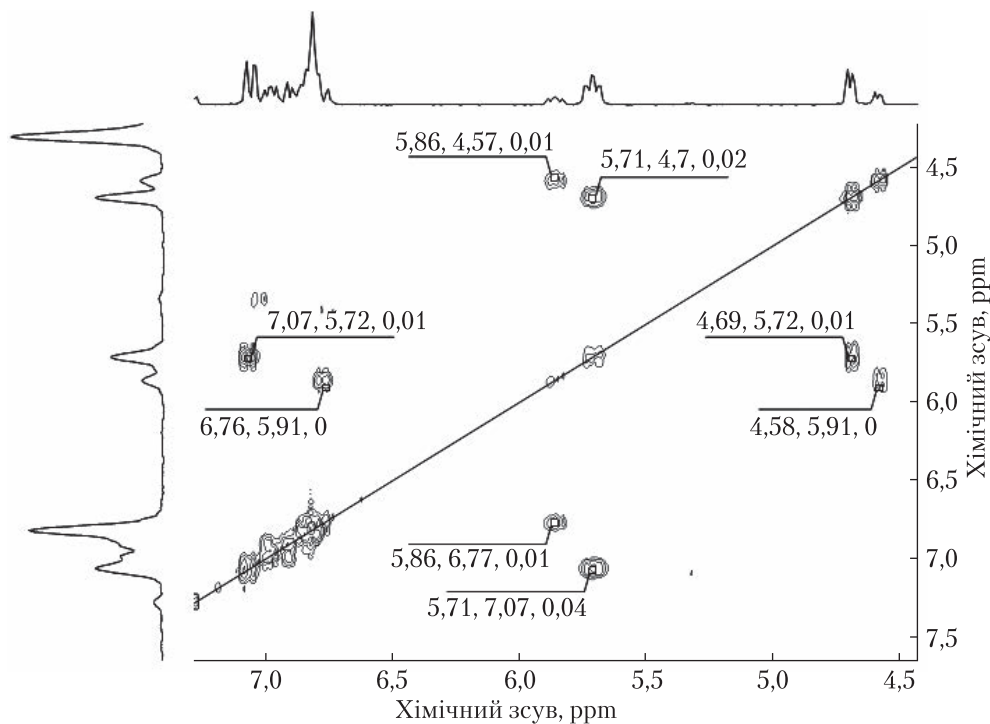


Рис. 2. COSY спектр E/Z-суміші ізомерів єнаміну 2

сполуки 73 %, її фізико-хімічні і спектральні характеристики збігаються з наведеними в літературі [6].

Синтез 3-амінофуранів також не є поширеним, у роботах [6, 12] описано циклізацію метиленактивних енолетерів, утворених з β -кетонітрилів та броммалонового естеру, в присутності сильних основ. Нам вдалося отримати проміжний етер енолу **4** з виходом до 82 % нагріванням вихідних речовин у безводному ДМФА, проте його подальша циклізація в 3-амінофуран **5** в описаних умовах, а також варіюванням основ та розчинників приводить до осмолення, гідролізу енолу або нуклеофільного заміщення залишку малонового естеру молекулою розчинника. Тільки у випадку використання системи *t*-BuOK/DMSO було виділено невелику кількість амінофурану **6** (приблизно 5 % вихід), характеристики якого збігаються з даними літератури [12]. Метил-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)-тіофен-2-карбоксилат (**6**) був синтезований за раніше опублікованим нами методом [13].

Утворення ізохінолінів за протоколом Пікте–Шпенглера відбувається під дією кислот. Піроли, у свою чергу, мають тенденцію до полімеризації під дією тих самих кислотних реагентів. Тому важливим було підібрати умови циклізації, в яких внесок побічних процесів мінімальний. Підбір експериментальних умов для синтезу піроло[3,4-*c*]ізохінолінової системи досліджений на прикладі взаємодії 3-амінопіролу **3** з 4-бромбензальдегідом при 80 °С в толуолі (таблиця).

Найкращі виходи метил-5-(4-бромфеніл)-7,8-диметоксипіроло[3,4-*c*]ізохінолін-3-карбоксилату (**7a**) ми отримали у випадку потрійного надлишку трифтороцтової кислоти. Зниження виходу зі зростанням співвідношення, вірогідно, пов'язане зі збільшенням внеску побічних процесів перетворень піролу. У разі використання меншої кількості кислоти вихід практично не змінюється, але помітно збільшується тривалість перебігу реакції (ТШХ контроль). Під час проведення реакції при 20 °С проміжний азометин А, на відміну від циклізації 4-арил-5-амінопіразолів [1], у протонному спектрі реакційної маси не зареєстрований.

Структура синтезованих за оптимізованою методикою піроло[3,4-*c*]ізохінолінів **7** доведена за допомогою ЯМР спектроскопії. Наприклад, у протонному спектрі сполуки **7a** зареєстровані синглети метоксигруп при 3,72, 3,83 і 4,00 м. д., синглети парапротонів конденсованого бензену при 7,34 та 7,50 м. д., двопротонні дублети 1,4-дизаміщеного бензену 5-арильного замісника при 6,80 та 7,60 м. д., а також розширений синглет протона при гетероатомі нітрогену пірольного циклу при 12,28 м. д.

Раніше нами було показано можливість утворення ароматичних похідних тієно[3,4-*c*]ізохіноліну шляхом взаємодії бензальдегідів з відповідними амінотіофенами [10]. Проте найбільш цікавими об'єктами з точки зору біологічної активності є функціонально і гетарилзаміщені структури. За нашими попередніми даними, реакції циклізації аміногетероциклів з функціоналізованими і гетероциклічними карбонільними сполуками не завжди закінчуються утворенням

Дослідження умов циклізації 3-амінопіролу **2** з 4-бромбензальдегідом

Дослід	CF ₃ COOH, мол. %	Тривалість реакції, год	Вихід, %
1	1000	2	35
2	500	2	42
3	300	3	68
4	200	3	68
5	100	4	68
6	75	12	69
7	50	12	70
8	25	12	70

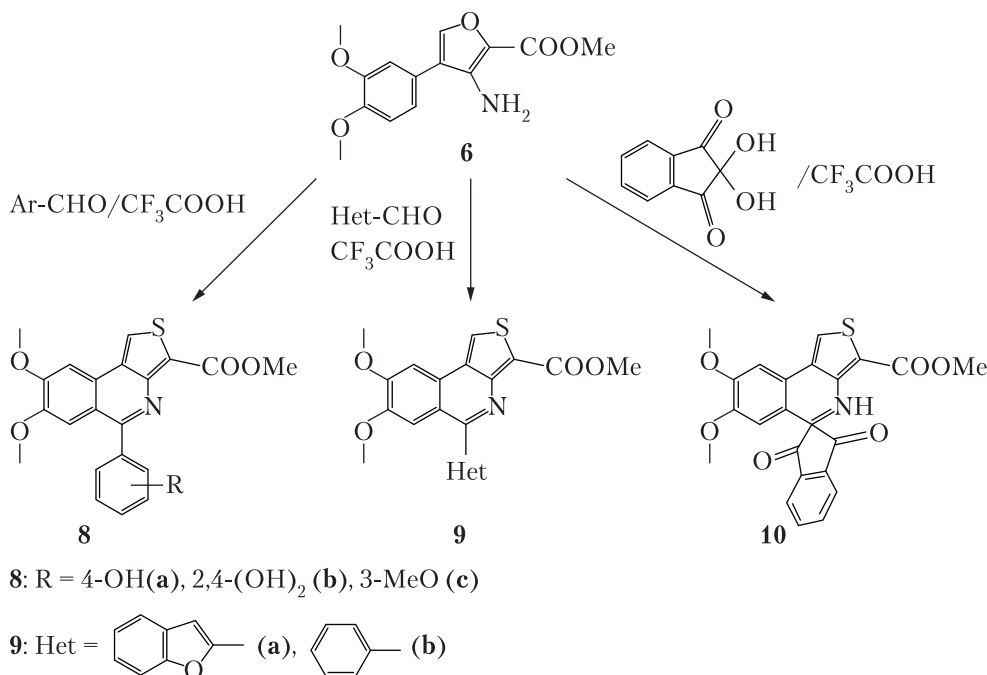


Схема 2

очікуваних сполук [1]. Тому подальше дослідження було спрямовано на синтез тієно[3,4-с]-ізохінолінів з функціоналізованими карбонільними сполуками та гетероциклічними альдегідами. Встановлено, що у результаті взаємодії метил-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)тіофен карбоксилату (**6**) з альдегідами фенольного ряду утворюються очікувані тієно[3,4-с]-ізохіноліни **8** з прийнятними виходами. Використання пірол-2-, тіофен-2-, фуран-2-альдегідів не приводить до продуктів циклізації. Однак їх бензоконденсовані аналоги, наприклад 2-формілбензофуран, та піридин-3-альдегід успішно реагують з 3-амінотіофеном **6** з утворенням 5-гетарильованих похідних тієно[3,4-с]ізохіноліну (**9a, b**).

У результаті взаємодії амініотіофену **6** з нінгідрином ми з високим виходом одержали спіропохідне тієно[3,4-с]ізохіноліну **10**, що легко утворюється в середовищі трифлуороцтової кислоти вже при кімнатній температурі.

Таким чином, ми розробили ефективну малостадійну методологію синтезу різноманітних похідних піроло[3,4-с]- і тієно[3,4-с]ізохінолінів з комерційно доступних вихідних матеріалів, що значно розширює синтетичні можливості синтезу конденсованих гетероциклічних сполук за Пікте—Шпенглером. Ці нові сполуки і їх похідні можуть бути перспективними будівельними блоками для молекулярного дизайну нових біологічно активних субстанцій.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Merck 60 F254 з використанням як елюенту системи розчинників CHCl₃—MeOH, 10 : 1. Спектри ¹H та ¹³C ЯМР виміряні на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (робоча частота 400 та 100 МГц відповідно, внутрішній стандарт — тетраметилсилан). Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series

з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод АРСІ. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температури топлення визначені на установці Fisher-Johns.

1,3-Діетил-2-[(E,Z)-2-ціано-2-(3,4-диметоксифеніл)етен-1-іл]аміно}пропандіоат (2). Еквімолярні кількості кетонітрилу **1** і гідрохлориду діетиламіномалонату в толуолі нагрівають з насадкою Діна—Старка до повного відділення води. Реакційну суміш охолоджують і залишають при $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ на ніч. Осад енаміну **2** відфільтровують і промивають гексаном. Вихід 97 %. Т. топл. $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Т. пл $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 1,77 і 4,75 (6H, м, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,31–4,35 (6H, CH_3O), 4,57 і 4,80 (4H, м, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5,87 м. д. і 5,71 (N-H, 1H), 7,20–7,73 (4H). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}), нуйол: 3301, 2195, 1760, 1673.

Метил-3-аміно-4(3,4-диметоксифеніл)-пірол-2-карбоксилат (3) отримано за методом [5]. Вихід 73 %. Т. топл. $168\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Т. пл. $169\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,80 (6H, с, CH_3O), 3,84 (3H, с, CH_3O), 6,80 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 6,86 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 6,94 (2H, м, $\text{H}_{\text{ар}}$) 8,59 (1H, с, NH). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}), нуйол: 1660, 3463.

1,3-Діетил-2-[(E,Z)-2-ціано-2-(3,4-диметоксифеніл)етен-1-іл]окси}пропандіоат (4). Вихід 82 %, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 1,45 (6H, т, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,62 (1H, с), 3,80 (3H, с, CH_3O), 3,90 (3H, с, CH_3O), 4,30 (4H, к, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7,08 (1H, с), 7,11 (2H, м) 7,17 (1H, с).

Загальна методика синтезу метил-5-арилпіроло[3,4-с]ізохінолін-3-карбоксилатів 7. 0,01 моль амінопіролу **3**, 0,011 моль бензальдегіду і 0,03 моль трифлуороцтової кислоти в толуолі нагрівають при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 год. Реакційну суміш упарюють за умов пониженого тиску, до залишку додають 20 мл води і 0,02 моль карбонату натрію. Після 1 год перемішування при кімнатній температурі осад піролоізохіноліну відфільтровують, промивають водою і кристалізують із етанолу.

5-(4-Бромфеніл)-7,8-диметоксипіроло[3,4-с]ізохінолін-3-карбоксилат (7a). Вихід 68 %. Т. топл. $147\text{--}149\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,72 (3H, с CH_3O), 3,83 (3H, с, CH_3O), 4,00 (3H, с, CH_3O), 7,22 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,66 (2H, д, $J = 8$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,76 (2H, д, $J = 8$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,92 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,20 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

5-(3-Бромфеніл)-7,8-диметоксипіроло[3,4-с]ізохінолін-3-карбоксилат (7b). Вихід 68 %. Т. топл. $143\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,70 (3H, с, CH_3), 3,85 (3H, с, CH_3O), 4,05 (3H, с, CH_3O), 7,20 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,76 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,96 (3H, м, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,92 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,25 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

5-Феніл-7,8-диметоксипіроло[3,4-с]ізохінолін-3-карбоксилат (7c). Вихід 52 %. Т. топл. $152\text{--}155\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,69 (3H, с, CH_3O), 3,79 (3H, с, CH_3O), 4,37 (3H, с, CH_3O), 7,18 (1H, с, H), 7,45–7,58 (5H, м, H, Ph), 7,89 (1H, с, H), 7,94 (1H, с, H).

5-(4-Метоксифеніл)-7,8-диметоксипіроло[3,4-с]ізохінолін-3-карбоксилат (7d). Вихід 38 %. Т. топл. $162\text{--}164\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,72 (3H, с, CH_3), 3,83 (3H, с, CH_3O), 4,00 (3H, с, CH_3O), 4,04 (3H, с, CH_3O), 7,22 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,40 (2H, д, $J = 7$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,51 (2H, д, $J = 7$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,85 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,19 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

5-(3-Метоксифеніл)-7,8-диметоксипіроло[3,4-с]ізохінолін-3-карбоксилат (7e). Вихід 40 %. Т. топл. $150\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,73 (3H, с, CH_3), 3,85 (3H, с, CH_3O), 4,00 (3H, с, CH_3O), 4,05 (3H, с, CH_3O), 7,18 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,69 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,82 (3H, м, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,92 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,10 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

Загальна методика синтезу метил-5-арил(гетарил)тієно[3,4-с]їзохінолін-3-карбоксилатів 8, 9. 0,01 моль амініотіофену **6** і 0,01 моль карбонільної сполуки в 10 мл трифлуороцтової кислоти нагрівають 5–8 год. Розчинник видаляють у вакуумі, до залишку додають 5 %-й водний розчин бікарбонату натрію. Осад тієноїзохіноліну відфільтровують і кристалізують з ацетонітрилу або етанолу.

Метил-5-(4-гідроксифеніл)-7,8-диметокситієно[3,4-с]їзохінолін-3-карбоксилат (8a). Вихід 65 %. Т. топл. 253–255 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,78 (3H, с), 3,86 (3H, с), 4,05 (3H, с), 6,98 (2H, д, $J = 8$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,41 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,62 (2H, д, $J = 8$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,06 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 9,02 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 9,90 (1H, с, OH).

Метил-5-(2,4-дигідроксифеніл)-7,8-диметокситієно[3,4-с]їзохінолін-3-карбоксилат (8b). Вихід 68 %. Т. топл. 269–271 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,87 (3H, с), 3,91 (3H, с), 4,06 (3H, с), 6,48 (2H, м, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,63 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,74 (1H, д, $J = 9$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,06 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 9,05 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 10,04 (1H, с, OH), 12,88 (1H, с, OH).

Метил-5-(3-метоксифеніл)-7,8-диметокситієно[3,4-с]їзохінолін-3-карбоксилат (8с). Вихід 56 %. Т. топл. 230–232 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,75 (3H, с), 3,85 (3H, с), 3,87 (3H, с), 4,06 (3H, с), 7,17 (1H, д, $J = 8$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,28–7,33 (3H, м, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,52 (1H, т, $J = 8$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,10 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 9,08 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

Метил-5-(бензофуран-2-іл)-7,8-диметокситієно[3,4-с]їзохінолін-3-карбоксилат (9a). Вихід 59 %. Т. топл. 219–221 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,94 (3H, с), 4,00 (3H, с), 4,08 (3H, с), 7,40 (1H, т, $J = 7,5$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,50 (1H, т, 7,5 Гц, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7,82–7,91 (3H, м, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,12 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,39 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 9,11 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

Метил-5-(пірид-2-іл)-7,8-диметокситієно[3,4-с]їзохінолін-3-карбоксилат (9b). Вихід 61 %. Т. топл. 230–232 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,78 (3H, с), 3,87 (3H, с), 4,07 (3H, с), 7,24 (1H, с), 7,65 (1H, дд, $J^1 = 8$, $J^2 = 4$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,13 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,20 (1H, д, $J^1 = 8$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,79 (1H, д, $J^2 = 4$, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,96 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 9,12 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

Метил-7',8'-диметокси-1,3-діоксо-1,3-дигідро-4'Н-спіро[інден 2,5']тієно[3,4-с]їзохінолін-3'-карбоксилат (10). Вихід 58 %. Т. топл. 280–282 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), (δ , м. д., J , Гц): 3,30 (3H, с, CH_3O), 3,73 (3H, с, CH_3O), 3,83 (3H, с, CH_3O), 5,80 (1H, с, N-H), 7,48 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,03 (1H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,09–8,14 (3H, м, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,16 (2H, с, $\text{H}_{\text{ар}}$).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Bogza S.L., Kobrakov K. I., Malienko A.A., Perepichka I.F., Sujkov S.Yu., Bryce M.R., Lyubchik S.B., Batsanov A.S., Bogdan N.M. A versatile synthesis of pyrasolo[3,4-с]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways. *Org. Biomol. Chem.* 2005. **3**, № 5. P. 932–940. <https://doi.org/10.1039/B417002D>
2. Oncolytic drugs. Drug Data Report. 2007. № 29. 644 p.
3. Anaplastic lymphoma kinase modulators and methods of use: pat. 7872014 US, IPC C07D471/02, A61K31/4745, A61K, A61K31/437, C07D471/04, A61P29/00; Publ. 18.01.2011.
4. Kondratov R.V., Komarov P.G., Becker Y., Ewenson A., Gudkov A.V. Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. **98**, Iss. 24. P. 14078–14083. <https://doi.org/10.1073/pnas.241314798>
5. Rochais C., Lisowski V., Dallemagne P., Rault S. First synthesis of methyl 3-amino-4-(het)aryl-1H-pyrrole-2-carboxylates as useful scaffolds in medicinal chemistry. *Tetrahedron.* 2004. **60**, № 10. P. 2267–2270. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.01.019>

- Lisowski V., Léonce S., Kraus-Berthier L., Sopková-de Oliveira Santos Ja., Pierré A., Atassi G., Caignard D., Renard P., Rault S. Design, synthesis, and evaluation of novel thienopyrrolizinones as antitubulin agents. *J. Med. Chem.* 2004. **47**, № 6. P. 1448–1464. <https://doi.org/10.1021/jm030961z>
- Gupton J.T., Crawford E., Mahoney M., Clark E., Curry W., Lane A., Shimozone A., Moore-Stoll V., Eloffson K., Juekun W., Newton M., Yeudall S., Jaekle E., Kanters R., Sikorski Ja. Application of vinylogous carbamates and vinylogous aminonitriles to the regiospecific synthesis of uniquely functionalized pyrroles and quinolones. *Tetrahedron*. 2018. **74**, Iss. 52. P. 7408–7420. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.10.078>
- Lauria A., Diana P., Barraja P., Montalbano A., Cirrincione G., Dattolo G., Almerico A. New tricyclic systems of biological interest. Annelated 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines through domino reaction of 3-azidopyrroles and methylene active nitriles. *Tetrahedron*. 2002. **58**, Iss. 48 P. 9723–9727. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01245-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01245-0)
- Pittalà V., Siracusa M., Modica M., Salerno L., Pedretti A., Vistoli G., Cagnotto A., Mennini T., Romeo G. Synthesis and molecular modeling of 1*H*-pyrrolopyrimidine-2,4-dione derivatives as ligands for the α_1 -adrenoceptors. *Bioorg. Med. Chem.* 2011. **19**, Iss. 17. P. 5260–5276. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.043>
- Elliott A.J., Montgomery J.A., Walsh D.A. A short, facile synthesis of 2-amino-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one (9-deazaguanine). *Tetrahedron Lett.* 1996. **37**, Iss. 25. P. 4339–4340. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00840-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00840-4)
- Kamath V.P., Juarez-Brambila J.J., Morris C.B., Winslow C.D., Morris P.E., Jr. Development of a practical synthesis of a purine nucleoside phosphorylase inhibitor: BCX-4208. *Org. Process Res. Dev.* 2009. **13**, № 5. P. 928–932. <https://doi.org/10.1021/op9001142>
- Lisowski V., Vu D.N., Feng X., Rault S. Synthesis of new ethyl 3-amino-4-arylfuran-2-carboxylates. *Synthesis*. 2002. № 6. P. 753–756. <https://doi.org/10.1002/chin.200237110>
- Jourdan F., Laduree D., Robba M. Synthesis of thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diones cyclic and acyclic nucleosides as potential anti HIV agents. *J. Heterocycl. Chem.* 1994. **31**, № 2. P. 305–312. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570310208>

Надійшло до редакції 30.03.2020

REFERENCES

- Bogza, S. L., Kobrakov, K. I., Malienko, A. A., Perepichka, I. F., Sujkov, S. Yu., Bryce, M. R., Lyubchik, S. B., Batsanov, A. S. & Bogdan, N. M. (2005). A versatile synthesis of pyrasolo[3,4-*c*] isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, No. 5, pp. 932-940. <https://doi.org/10.1039/B417002D>
- Drug Data Report. (2007). *Oncolytic drugs*. № 29. 644 p.
- Pat. 7872014 US, IPC C07D471/02, A61K31/4745, A61K, A61K31/437, C07D471/04, A61P29/00. Anaplastic lymphoma kinase modulators and methods of use. Anand, N. K., Blazey, C. M., Bowles, O. J., Bussenius, J., Costanzo, S., Curtis, J. K., Dubenko, L., Kennedy, A. R., Khoury, R. G., Kim, A. I., Manalo, J. L., Peto, C. J., Rice, K. D. & Tsang, T. H., Publ. 18.01.2011.
- Kondratov, R. V., Komarov, P. G., Becker, Y., Ewenson, A. & Gudkov, A. V. (2001). Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **98**, Iss. 24, pp. 14078-14083. <https://doi.org/10.1073/pnas.241314798>
- Rochais, C., Lisowski, V., Dallemagne, P. & Rault, S. (2004). First synthesis of methyl 3-amino-4-(het)aryl-1*H*-pyrrole-2-carboxylates as useful scaffolds in medicinal chemistry. *Tetrahedron*, **60**, No. 10, pp. 2267-2270. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.01.019>
- Lisowski, V., Léonce, S., Kraus-Berthier, L., Sopková-de Oliveira Santos, Ja., Pierré, A., Atassi, G., Caignard, D., Renard, P. & Rault, S. (2004). Design, synthesis, and evaluation of novel thienopyrrolizinones as antitubulin agents. *J. Med. Chem.*, **47**, No. 6, pp. 1448-1464. <https://doi.org/10.1021/jm030961z>
- Gupton, J. T., Crawford, E., Mahoney, M., Clark, E., Curry, W., Lane, A., Shimozone, A., Moore-Stoll, V., Eloffson, K., Juekun, W., Newton, M., Yeudall, S., Jaekle, E., Kanters, R. & Sikorski, Ja. (2018). Application of vinylogous carbamates and vinylogous aminonitriles to the regiospecific synthesis of uniquely functionalized pyrroles and quinolones. *Tetrahedron*, **74**, Iss. 52, pp. 7408-7420. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.10.078>
- Lauria, A., Diana, P., Barraja, P., Montalbano, A., Cirrincione, G., Dattolo, G. & Almerico, A. (2002). New tricyclic systems of biological interest. Annelated 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines through domino reaction

- of 3-azidopyrroles and methylene active nitriles. *Tetrahedron*, 58, Iss. 48, pp. 9723-9727. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01245-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01245-0)
9. Pittalà, V., Siracusa, M., Modica, M., Salerno, L., Pedretti, A., Vistoli, G., Cagnotto, A., Mennini, T. & Romeo G. (2011). Synthesis and molecular modeling of 1*H*-pyrrolopyrimidine-2,4-dione derivatives as ligands for the α_1 -adrenoceptors. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, Iss. 17, pp. 5260-5276. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.043>
 10. Elliott, A. J., Montgomery, J. A. & Walsh, D. A. (1996). A short, facile synthesis of 2-amino-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one (9-deazaguanine). *Tetrahedron Lett.*, 37, Iss. 25, pp. 4339-4340. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00840-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00840-4)
 11. Kamath, V. P., Juarez-Brambila, J. J., Morris, C. B., Winslow, C. D. & Morris, P. E., Jr. (2009). Development of a practical synthesis of a purine nucleoside phosphorylase inhibitor: BCX-4208. *Org. Process Res. Dev.*, 13, No. 5, pp. 928-932. <https://doi.org/10.1021/op9001142>
 12. Lisowski, V., Vu, D. N., Feng, X. & Rault S. (2002). Synthesis of new ethyl 3-amino-4-arylfuran-2-carboxylates. *Synthesis*, No. 6, pp. 753-756. <https://doi.org/10.1002/chin.200237110>
 13. Jourdan, F., Laduree, D. & Robba, M. (1994). Synthesis of thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diones cyclic and acyclic nucleosides as potential anti HIV agents. *J. Heterocycl. Chem.*, 31, No. 2, pp. 305-312. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570310208>

Received 30.03.2020

N.M. Bogdan¹, S.L. Bogza^{1,2}, V.V. Pendiukh³,
D.S. Stepanova¹, S.Yu. Sujkov¹

¹ Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

^{1,3} Ukrorgsyntes Ltd, Kyiv

E-mail: slbogza@gmail.com

PYRROLO[3,4-*c*]- AND THIENO[3,4-*c*]ISOQUINOLINES – NEW HETEROCYCLIC HITS FOR THE DRAG DESIGN OF ONCOLYTIC COMPOUNDS

The synthesis and cyclization reactions of 3-amino-4-arylpyrroles and 3-amino-4-arylthiophenes with aromatic and heterocyclic aldehydes under the conditions of the Pictet–Spengler reaction are investigated. The course of the reaction of 2-formyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-acetonitrile with aminomalonic ester was analyzed and the effect of the reaction conditions on the output of intermediate enamine was studied by NMR to investigate its *E/Z* isomerism in solution. A simple method for the preparation of methyl 1*H*-3-amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrrole carboxylate was developed. Optimization of the cyclization reaction of 3-amino-4-arylpyrrole with benzaldehydes in the Pictet–Spengler conditions was carried out. The dependence of the output of the cyclization products of aminopyrroles on the substrate – catalyst ratio is shown. The pyrrolo [3,4-*c*] isoquinoline derivatives were obtained. A preparative method for the synthesis of diethyl 2-[(*E, Z*)-2-cyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethen-1-yl]oxy}-propanedioate was developed, and the possibilities of its cyclization to 3-amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-furan were investigated. The interaction of methyl 3-amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-carboxylate with functionalized benzaldehydes and heterocyclic aldehydes was studied. Thieno[3,4-*c*]isoquinoline derivatives with functionalized aryl and heterocyclic substituents in the position 5 were synthesized with good yields. When interacting with ninhydrin, the spiroderivative thieno[3,4-*c*] isoquinoline – 1,3-dihydro-4'*H*-spiroinden-2,5'-thieno[3,4-*c*]isoquinoline-1,3-dione was obtained. Synthesized compounds and their derivatives can be promising as building blocks for the molecular design of new biologically active substances.

Keywords: 3-aminopyrrole, 3-aminothiophene, isoquinoline, Pictet–Spengler reaction, cyclization.