

Ж. С. Нурмаганбетов, Э. Э. Шульц,<sup>a\*</sup> С. В. Чернов,<sup>a</sup>  
А. Ж. Турмухамбетов, Р. Б. Сейдахметова, М. М. Шакиров,<sup>a</sup>  
Г. А. Толстикова,<sup>a</sup> С. М. Адекенов

### СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ ИНДОЛИЗИНО[8,7-*b*]ИНДОЛОВ ИЗ ГАРМИНА И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

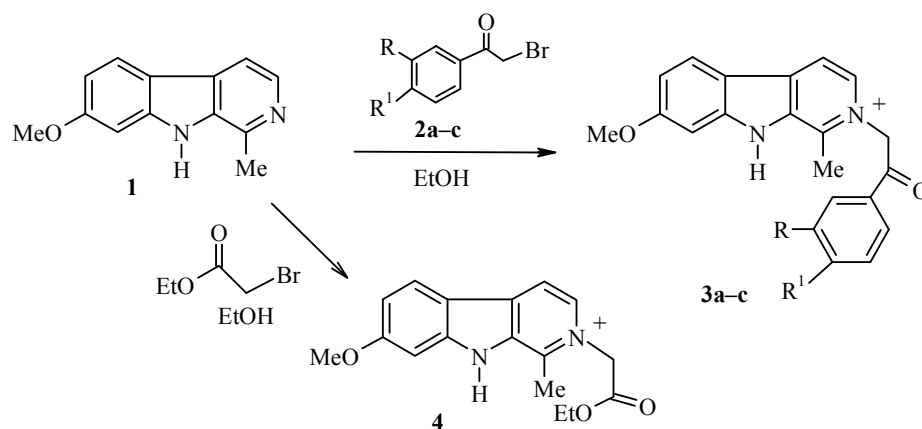
Реакцией гармина с фенацилбромидами или этиловым эфиром бромуксусной кислоты получены кватернизованные производные гармина. Циклизацией фенацилгарминиевых солей синтезированы соответствующие 2-арил-11Н-индолизино[8,7-*b*]индолы. Показано, что формилирование по Вильсмайеру–Хааку 11Н-индолизино[8,7-*b*]индола приводит к образованию соответствующего 3,10-бисформилпроизводного. Ацилирование протекает селективно по положению С(3) с образованием 2-арил-3-ацетил-11Н-индолизино[8,7-*b*]индола.

**Ключевые слова:** гармин, фенацилбромиды, антимикробная, цитотоксическая и антихолинэстеразная активности, ацетилирование, формилирование, циклизация.

Растительные метаболиты, содержащие гетероциклический остов 11Н-индолизино[8,7-*b*]индола (алкалоиды гармицидин [1], трихотомин [2]), проявляют ценные фармакологические свойства. Тетрагидро-11Н-индолизино[8,7-*b*]индольный фрагмент является структурным элементом растительных цитотоксических индольных алкалоидов типа субинканадина [3, 4]. Наше внимание привлекла возможность построения указанного гетероциклического остова путём синтетических трансформаций доступного растительного алкалоида гармина (**1**), отдельные превращения которого описаны ранее [5, 6].

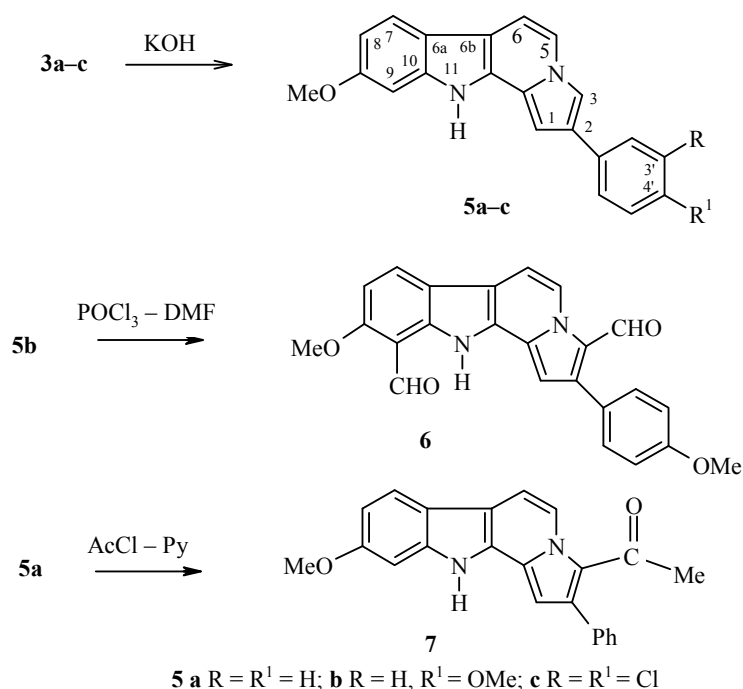
Нами показано, что взаимодействие гармина **1** с фенацилбромидами **2a–c** в этаноле приводит к образованию солей гарминия **3a–c**. Аналогично, действие этилового эфира бромуксусной кислоты на гармин **1**, приводит к кватернизованному соединению **4** (схема 1). Необходимо подчеркнуть, что получение 9Н-β-карболиниевых солей представляет интерес в связи с высокой антимикробной (включая антималярийную) активностью разнообразных кватернизованных производных β-карболина [7–9].

Установлено, что под действием КОН фенацилгарминиевые соли **3a–c** легко циклизуются с образованием производных 11Н-индолизино[8,7-*b*]индола **5a–c** (выход 77–85%). Таким образом, метод воспроизводит известный подход к синтезу индолизинов [10].



**2, 3 a** R = R<sup>1</sup> = H; **b** R = H, R<sup>1</sup> = OMe; **c** R = R<sup>1</sup> = Cl

Описанные в литературе способы построения индолизино[8,7-*b*]-индольного остова базируются на реакции Пикте–Шпенглера [11, 12], реакции Бишлера–Напиральского [13, 14] производных триптамина или триптофана, взаимодействия 3,4-дигидро-β-карболина с 2-ацетоксиакрилатами [15, 16] или реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных азометиновых илидов β-карболина [17]. Предложенный нами метод формирования указанного гетероциклического остова отличается высоким выходом тетрациклических производных 11H-индолизино[8,7-*b*]-индола. Это обусловило интерес к изучению реакционной способности соединений **5a–c**. Нами установлено, что формилирование по Вильсмайеру–Хааку соединения **5b** приводит к образованию 9-метокси-2-(4-метоксифенил)-11H-индолизино[8,7-*b*]индол-3,10-дикарбальдегида (**6**). Характерно, что гармин **1** инертен в описанных условиях; таким образом реакция обнаруживает влияние индолизинового фрагмента в структуре **5b**. Ацетилирование соединения **5a** в условиях, принятых для N–O-ацилирования (MeCOCl–Py), протекает легко и селективно по положению C-3 индолизиноиндола с образованием 3-ацетил-9-метокси-2-фенил-11H-индолизино[8,7-*b*]индола (**7**) (схема 2). Строение синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных. Отличительной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H 11H-индолизино[8,7-*b*]индолов **5a–c** является наличие сигналов протонов Н-1 (δ 6.96–7.01) и Н-3 (δ 7.99–8.12 м. д.), резонирующих в виде уширенных дублетов. Введение заместителя в положение C-3 индолизиноиндолов (соединения **6, 7**) приводит к исчезновению сигнала протона Н-3, а также характерному смещению сигнала протона Н-5 в слабое поле. Синтезированные соединения имеют характерные полосы поглощения в УФ спектрах, характеризующие образование кватернизованных аминов (для соединений **3a–c, 4**) или сопряжённой системы индолизиноиндола (для **5a–c, 6, 7**).



Биологический скрининг синтезированных соединений **3a–c**, **4**, **5a–c** включал определение антимикробной активности в отношении штаммов грам-положительных (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грам-отрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), а также к дрожжевому грибку *Candida albicans* методом диффузии в агар (лунок). Препараты сравнения – гентамицин (для бактерий) и нистатин (для грибка *Candida albicans*). При этом выявлено что N(2)-фенацилгарминийбромид (**3a**) и N(2)-(3,4-дихлорфенацил)гарминийбромид (**3b**) обладают выраженной антимикробной активностью в отношении грам-положительного штамма *Bacillus subtilis*. Соединения **3b** и **5a–c** проявляют умеренную активность в отношении грам-положительного штамма *Staphylococcus aureus*. Вещество **4** обладает умеренным антибактериальным действием в отношении тест-штамма *Bacillus subtilis*. Для соединений **3a,b**, **5a,b** выявлена умеренная антигрибковая активность в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans*.

Для гармина и его производных известны цитотоксические свойства [18]. Цитотоксичность соединений **3a–c**, **4**, **5a–c** изучали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). Эксперименты проводились на личинках двухдневного возраста в условиях культивирования *in vitro*. Препаратом сравнения служил гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,11β(H)-гвай-3,4-ен-6,12-олид (субстанция препарата Арглабин), обладающий противоопухолевой активностью [19]. В результате исследования выявлено соединение **3a**, проявляющее выраженную цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach).

Известно, что гармин обладает успокаивающим и анестезирующим действием и ранее применялся для лечения болезни Паркинсона. Последнее свойство связывают со способностью ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы. Антихолинэстеразную активность проявляют 2-метилноргарман [20], а также кватернизованные производные гармина [21]. Нами установлено, что 2-фенацилгарминийбромид (**3a**) и продукт его циклизации **5a** проявляют более высокую антихолинэстеразную активность (0.308 и 0.251 мкА соответственно) по сравнению с модельным ингибитором прозеринем (0.115 мкА). Это свидетельствует о том, что синтезированные производные могут рассматриваться в качестве обратимых конкурентных ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на фурье-спектрометре Avatar 360 esp в таблетках KBr, УФ спектры поглощения – на спектрометре HP 8453 UV-vis в этаноле ( $c 10^{-4}$  моль/л). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получали на спектрометрах Bruker AV-300 (300 и 75 МГц соответственно) (соединения **3a–c**, **4**) и AV-600 (600 и 150 МГц соответственно) (соединения **5a–c**, **6** и **7**) в  $\text{DMSO-d}_6$  (соединения **3a–c**, **5a–c** и **7**),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (соединение **4**) и  $\text{CDCl}_3$  (соединение **6**). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР соединений **3a–c**, **5**, **6** использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии (COSY, COXH, COLOC). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific с ионизирующим напряжением 70 эВ (температура испарителя 270–300 °С). Температуру плавления определяли на столике Кофлера.

Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Продукты реакции выделяли перекристаллизацией или методом колоночной хроматографии на силикагеле.

**Получение N-ароилметильных солей гармина 3a–c** (общая методика). Смесь 0.6 г (0.28 ммоль) гармина **1** и 0.30 ммоль соответствующего ароилметилбромида **2a–c** в 15 мл этанола кипятят 30 мин до полного растворения. Реакционную смесь упаривают наполовину, к остатку добавляют 5 мл этилацетата и охлаждают. Образовавшийся осадок отфильтровывают, получают соли **3a–c** в виде жёлтых кристаллов.

**2-Фенацилгарминийбромид (3a)**. Выход (86%), т. пл. 280 °С (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3057, 3014, 2951, 1691, 1633, 1595, 1565, 1530, 1469, 1434, 1340, 1296, 1228, 1164, 1134, 1079, 1026, 990, 925, 811, 796, 761, 685, 632. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 202 (5.30), 204 (5.31), 254 (5.53), 291 (5.67), 295 (5.68), 336 (5.81), 490 (4.87). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.95 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.38 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ); 4.01 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.12 (1H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 2.1$ , H-6); 7.30 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-8); 7.68 (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.75 (1H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.18 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-5); 8.21 (2H, м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.32 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-4); 8.42 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-3); 12.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.22 (к,  $\text{CH}_3$ ); 55.79 (к,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 62.68 (т,  $\text{CH}_2$ ); 94.09 (д, C-8); 125.08 (д, C-5); 113.38 (д, C-4); 114.06 (д, C-6); 114.45 (с, C-4b); 124.49 (д, C-4'); 128.51 (д, C-3',5'); 129.12 (д, C-2',6'); 131.43 (с, C-9a); 133.52 (с, C-4a); 134.86 (с, C-1); 137.51 (д, C-3); 139.41 (с, C-1'); 147.96 (с, C-8a); 162.97 (с, C-7); 191.52 (с, C=O). Найдено, %: C 61.72; H 3.98; Br 19.91; N 7.14.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 61.33; H 4.66; Br 19.43; N 6.81.

**2-(4-Метоксифенацил)гарминийбромид (3b).** Выход 91%, т. пл. 316–318 °С (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3404, 3082, 2972, 1664, 1601, 1515, 1437, 1355, 1213, 1167, 1128, 1009, 991, 933, 828, 799, 736, 704, 676, 612. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 203 (5.31), 223 (5.38), 254 (5.54), 269 (5.59), 335 (5.81), 493 (4.69). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.98 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.38 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ); 3.98 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.01 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.15 (1H, д, д,  $J = 8.5$ ,  $J = 2.1$ , H-6); 7.30 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-8); 7.32 (2H, д,  $J = 8.0$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.88 (2H, д,  $J = 8.0$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.21 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-5); 8.30 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-4); 8.40 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-3); 12.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.68 (к,  $\text{CH}_3$ ); 56.60 (к,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 58.22 (к,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 63.12 (т,  $\text{CH}_2$ ); 94.60 (д, C-8); 114.18 (д, C-4); 114.88 (с, C-4b); 115.89 (д, C-3',5'); 115.46 (д, C-6); 125.63 (д, C-5); 129.12 (д, C-2',6'); 131.12 (с, C-9a); 132.18 (с, C-4a); 134.86 (с, C-1); 135.12 (с, C-1'); 138.62 (д, C-3); 148.06 (с, C-8a); 155.62 (с, C-4'); 164.48 (с, C-7); 190.48 (с, C=O). Найдено, %: C 60.39; H 4.50; Br 18.54; N 6.25.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 59.87; H 4.80; Br 18.11; N 6.35.

**2-(3,4-Дихлорфенацил)гарминийбромид (3c).** Выход 84%, т. пл. 310–312 °С (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3053, 3009, 1680, 1633, 1583, 1565, 1466, 1392, 1339, 1295, 1264, 1211, 1133, 1079, 1030, 972, 934, 832, 820, 778, 675, 634, 610. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 201 (5.30), 257 (5.54), 338 (5.82), 414 (6.02), 422 (6.04), 427 (6.05), 490 (4.28). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.95 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.38 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ); 4.01 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.16 (1H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 2.1$ , H-6); 7.32 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-8); 7.68 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5'); 7.95 (1H, д, д,  $J = 8.6$ ,  $J = 2.0$ , H-6'); 8.20 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-5); 8.25 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-2'); 8.33 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-4); 8.45 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-3); 12.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.60 (к,  $\text{CH}_3$ ); 49.66 (т,  $\text{CH}_2$ ); 56.29 (к,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 94.91 (д, C-8); 114.12 (д, C-4); 114.31 (с, C-4b); 114.93 (д, C-6); 125.09 (д, C-5); 129.09 (д, C-6'); 131.18 (д, C-5'); 132.07 (д, C-2'); 132.66 (с, C-9a); 133.37 (с, C-4'); 134.57 (с, C-4a); 135.37 (с, C-1'); 135.56 (д, 1); 138.66 (с, C-3'); 140.31 (д, C-3); 147.05 (с, C-8a); 164.34 (с, C-7); 190.67 (с, C=O). Найдено, %: C 52.27; H 3.57; Br 17.04; Cl 15.02; N 5.51.  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 52.53; H 3.57; Br 16.64; Cl 14.77; N 5.83.

**2-(Этоксикарбонилметил)гарминийбромид (4)** получают реакцией гармина **1** с этиловым эфиром бромуксусной кислоты по описанной выше методике. Выход 80%, т. пл. 298–300 °С (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2996, 2904, 2785, 1731, 1680, 1634, 1582, 1566, 1515, 1453, 1377, 1294, 1261, 1209, 1164, 1132, 1023, 949, 869, 804, 736, 695, 675, 637. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 204 (5.31), 253 (5.53), 324 (5.78), 337 (5.82), 426 (6.06), 493 (6.20). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.37 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.96 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.95 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.37 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.66 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ); 6.91 (1H, д, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 2.1$ , H-6); 7.02 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-8); 7.97 (1H, м, H-5); 8.12 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-4); 8.35 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-3); 12.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.37 (к,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 15.83 (к,  $\text{CH}_3$  при C-1); 55.36 (к,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 57.92 (т,  $\text{CH}_2$ ); 63.90 (т,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 94.87 (д, C-8); 114.53 (с, C-4b); 114.67 (д, C-4); 114.93 (д, C-6); 124.74 (д, C-5); 133.57 (с, C-4a); 135.66 (д, 3); 135.80 (с, C-9a); 139.74 (с, C-8a); 147.75 (с, C-1); 165.14 (с, C-7); 167.62 (с, C=O). Найдено, %: C 53.48; H 4.88; Br 20.74; N 7.62.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 53.82; H 5.01; Br 21.11; N 7.39.

**Получение замещённых 11Н-индолизино[8,7-*b*]индолов 5a–c** (общая методика). К горячему насыщенному раствору четвертичной соли **3a–c** в этаноле добавляют 50% раствор КОН (3 экв.). Реакционную смесь выдерживают в течение 5–10 мин при 65–70 °С (до прекращения выпадения осадка). После охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают водным метанолом и эфиром. Получают индолизиноиндолы **5a–c**.

**9-Метокси-2-фенил-11Н-индолизино[8,7-*b*]индол (5a).** Выход 85%, т. пл. 223–225 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3080, 2969, 1622, 1581, 1537, 1497, 1438, 1400, 1326, 1309, 1239, 1220, 1158, 1026, 817, 780, 760, 730, 693, 503. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 209 (5.34), 221 (5.39), 223 (5.40), 241 (5.48), 273 (5.60), 338 (5.82), 345 (5.97). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.81 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.78 (1H, д,  $J = 8.3, J = 2.2$ , H-8); 6.99 (1H, уш. д,  $J = 1.5$ , H-1); 7.05 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-10); 7.17 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-6); 7.21 (1H, м, H-4'); 7.39 (2H, м, H-3',5'); 7.70 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-2',6'); 7.77 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-7); 7.96 (1H, д,  $J = 7.0, J = 1.1$ , H-5); 7.99 (1H, д,  $J = 1.5, J = 1.1$ , H-3); 11.89 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 55.63 (к,  $\text{OCH}_3$ ), 93.36 (д, C-1); 95.40 (д, C-10); 105.06 (д, C-6); 109.26 (д, C-8); 109.50 (с, C-11a); 111.48 (д, C-3); 117.86 (с, C-6b); 119.26 (д, C-5); 119.84 (д, C-7); 124.93 (с, C-11b); 125.66 (д, C-2',6'); 124.65 (д, C-4'); 127.25 (с, C-2); 128.96 (с, C-6a); 129.17 (д, C-3',5'); 135.34 (с, C-1'); 139.30 (с, C-10a); 157.20 (с, C-9). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 314 (3), 313 (22), 312  $[\text{M}]^+$  (100), 298 (17), 297 (72), 268 (14), 156 (15). Найдено:  $m/z$  312.1255  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: М 312.1257.

**9-Метокси-2-(4-метоксифенил)-11Н-индолизино[8,7-*b*]индол (5b).** Выход 80%, т. пл. 245–248 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3392, 3117, 3009, 2961, 2926, 2835, 1646, 1620, 1578, 1547, 1433, 1377, 1339, 1282, 1325, 1159, 1096, 949, 837, 749, 736, 648, 631. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 222 (5.29), 276 (5.62), 297 (5.69), 333 (5.80), 338 (5.82), 344 (5.84). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.76 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  при C-9); 3.89 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  при C-4'); 6.63 (1H, д,  $J = 8.5, J = 2.2$ , H-8); 6.96 (1H, уш. д,  $J = 1.5$ , H-1); 7.05 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-10); 7.12 (2H, м,  $J = 8.2$ , H-3',5'); 7.22 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-6); 7.62 (2H, м,  $J = 8.2$ , H-2',6'); 7.70 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-7); 7.91 (1H, д,  $J = 7.0, J = 1.1$ , H-5); 8.03 (1H, уш. д,  $J = 1.5$ , H-3); 11.86 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 55.46 (к,  $\text{OCH}_3$ ); 56.22 (к,  $\text{OCH}_3$ ); 94.08 (д, C-1); 96.03 (д, C-10); 105.12 (д, C-6); 110.42 (д, C-8); 110.43 (с, C-11a); 111.81 (д, C-3); 114.46 (д, C-3',5'); 118.66 (с, C-6b); 119.58 (д, C-5); 120.41 (д, C-7); 125.13 (с, C-11b); 124.65 (с, C-1'); 127.18 (с, C-2); 129.45 (с, C-6a); 126.18 (д, C-2',6'); 140.15 (с, C-10a); 158.06 (с, C-9); 160.26 (с, C-4'). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 344 (4), 343 (25), 342  $[\text{M}]^+$  (100), 328 (13), 327 (50), 284 (13), 171 (14). Найдено:  $m/z$  342.1365  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено: М 342.1363.

**2-(3,4-Дихлорфенил)-9-метокси-11Н-индолизино[8,7-*b*]индол (5c).** Выход 77%, т. пл. 231–233 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3647, 3385, 3124, 2962, 2833, 1191, 1555, 1498, 1466, 1327, 1220, 1078, 1025, 941, 872, 826, 787, 748, 699, 676. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 201 (5.30), 243 (5.49), 270 (5.59), 288 (5.66), 336 (5.81), 344 (5.84). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.78 (1H, д,  $J = 8.5, J = 2.4$ , H-8); 7.01 (1H, уш. д,  $J = 1.6$ , H-1); 7.05 (1H, д,  $J = 2.4$ , H-10); 7.22 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6); 7.61 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5'); 7.70 (1H, д,  $J = 8.4, J = 2.2$ , H-6'); 7.78 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-7); 7.91 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-2'); 7.96 (1H, д,  $J = 6.8, J = 0.9$ , H-5); 8.12 (1H, уш. д,  $J = 1.6$ , H-3); 11.88 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 55.44 (к,  $\text{OCH}_3$ ); 93.35 (д, C-1); 95.20 (д, C-10); 105.44 (д, C-6); 109.17 (д, C-8); 109.27 (с, C-11a); 112.16 (д, C-3); 117.57 (с, C-6b); 119.01 (д, C-5); 119.70 (д, C-7); 124.43 (с, C-11b); 125.04 (с, C-1'); 125.55 (д, C-6'); 126.88 (д, C-5'); 128.28 (с, C-2); 128.64 (с, C-6a); 131.04 (д, C-2'); 131.66 (с, C-3'); 136.19 (с, C-4'); 139.13 (с, C-10a); 157.00 (с, C-9). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 382 (64), 381 (25), 380  $[\text{M}]^+$  (100), 367 (54), 366 (18), 365 (85), 337 (19). Найдено:  $m/z$  380.0475  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: М 380.0478.

**9-Метокси-2-(4-метоксифенил)-11Н-индолизино[8,7-*b*]индол-3,10-дикарбальдегид (6).** К 5 мл ДМФА при 0 °С добавляют 0.3 мл  $\text{POCl}_3$ . Раствор оставляют на 30 мин, затем добавляют 0.3 г (0.88 ммоль) соединения **5b**. Реакционную смесь выдерживают 18 ч при комнатной температуре при периодическом перемешивании

и добавляют 15 мл 10% раствора ацетата натрия, перемешивают ещё 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют хлороформом, экстракт промывают водой и упаривают. Остаток хроматографируют на оксиде алюминия (элюент хлористый метилен), фракцию, содержащую продукт, перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 0.21 г (65%) диальдегида **6**. Т. пл. 242–244 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 222 (4.42), 234 (4.39), 248 (4.43), 341 (4.31), 386 (4.49), 396 (4.72). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.90 (6H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$  при C-9 и  $\text{CH}_3\text{O}$  при C-4'); 6.86 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-8); 6.95 (1H, с, H-1); 7.03 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-3',5'); 7.50 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-2',6'); 7.63 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-6); 7.85 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-7); 9.52 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-5); 9.62 (1H, с,  $\text{CHO}$  при C-3); 9.66 (1H, с,  $\text{CHO}$  при C-10); 11.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 55.35 (к,  $\text{OCH}_3$ ); 55.47 (к,  $\text{OCH}_3$ ); 94.47 (д, C-1); 109.60 (д, C-6); 111.23 (д, C-8); 113.65 (с, C-10); 113.98 (д, C-3',5'); 115.54 (с, C-11a); 120.50 (с, C-6b); 120.63 (д, C-5); 121.35 (д, C-7); 121.63 (с, C-1'); 122.95 (с, C-3); 128.07 (с, C-6a); 128.19 (с, C-2); 132.56 (д, C-2',6'); 140.01 (с, C-10a); 146.38 (с, C-11b); 160.26 (с, C-4'); 160.40 (с, C-9); 179.22 (д,  $\text{CHO}$  при C-3); 185.57 (д,  $\text{CHO}$  при C-10). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 400 (5), 399 (26), 398  $[\text{M}]^+$  (100), 383 (21), 355 (15), 353 (11), 199 (10). Найдено:  $m/z$  398.1263  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено: М 398.1268.

**3-Ацетил-9-метокси-2-фенил-11Н-индолизино[8,7-*b*]индол (7)**. К суспензии 0.2 г индолизина **5a** в смеси 5 мл хлороформа и 0.5 мл пиридина добавляют при перемешивании 0.2 мл хлористого ацетила. Твёрдое вещество растворяется с образованием жёлто-зелёного раствора. Через 30 мин реакционную смесь разбавляют 10 мл хлороформа, раствор промывают водой (3 × 3 мл) и упаривают. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат–метанол, 1 : 1. По охлаждению отфильтровывают 0.15 г (72%) жёлтых кристаллов ацетата **7**. Т. пл. 233 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.96 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.82 (1H, с, H-1); 6.87 (1H, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.0$ , H-8); 7.09 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-10); 7.41 (2H, м, H-2',6'); 7.48 (3H, м, H-3',4',5'); 7.65 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-6); 7.96 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-7); 9.68 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-5); 12.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 29.97 (к,  $\text{CH}_3$ ); 55.55 (к,  $\text{OCH}_3$ ); 95.14 (д, C-10); 101.69 (д, C-1); 107.49 (д, C-6); 109.96 (д, C-8); 114.87 (с, C-11a); 116.50 (с, C-6b); 120.49 (д, C-5); 121.14 (д, C-7); 121.43 (с, C-3); 127.33 (с, C-1'); 127.65 (с, C-6a); 127.76 (д, C-4'); 128.48 (д, C-3',5'); 130.05 (д, C-2',6'); 137.28 (с, C-11b); 138.46 (с, C-2); 140.63 (с, C-10a); 158.57 (с, C-9); 186.88 (с, C=O). Найдено, %: C 77.57; H 5.05; N 7.85.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 77.95; H 5.12; N 7.90.

*Работа выполнена при финансовой поддержке интеграционных проектов СО РАН с академиями наук стран СНГ (проект № 79).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Toyoda, H. Kumagai, H. Irikawa, Y. Okumura, *Chem. Lett.*, 903 (1982).
2. T.-S. Kan, K. M. Sin, *Phytochemistry*, **47**, 145 (1998).
3. Y. Liu, S. Luo, X. Fu, F. Fang, Z. Zhuang, W. Xiong, X. Jia, H. Zhai, *Org. Lett.*, **8**, 115 (2006).
4. J. Kobayashi, M. Sekiguchi, S. Shimamoto, H. Shigemori, H. Ishiyama, A. Ohsaki, *J. Org. Chem.*, **67**, 6449 (2002).
5. М. Т. Агедилова, А. Ж. Турмухамбетов, А. В. Казанцев, Э. Э. Шульц, М. М. Шакиров, С. М. Адекенов, *Химия природ. соед.*, 186 (2006).

6. А. Ж. Турмухамбетов, М. Т. Агедилова, Ж. С. Нурмаганбетов, А. В. Казанцев, Э. Э. Шульц, М. М. Шакиров, И. Ю. Багрянская, С. М. Адекенов, *Химия природ. соед.*, **504** (2009).
7. K. Takasu, T. Shimogama, C. Saiin, H.-S. Kim, Y. Wataya, M. Ihara, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1689 (2004).
8. V. Amendola, M. Biocchi, L. Fabbrizzi, A. Palchetti, *Chem. Eur. J.*, 5648 (2005).
9. J. F. Blom, T. Brütsch, D. Barbaras, Y. Bethuel, H. H. Locher, C. Hubschwerlen, K. Gademann, *Org. Lett.*, **8**, 737 (2006).
10. E. T. Borrows, D. O. Holland, *Chem. Rev.*, **42**, 615 (1948).
11. T. J. Hagen, K. Narayanan, J. Names, J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **54**, 2170 (1989).
12. C. Chen, C. H. Senanayake, T. J. Bill, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.*, **59**, 3738 (1994).
13. J. P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. Le Quesne, E. Piers, I. Vlattas, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1727 (1970).
14. S. Iwadare, Y. Shizuri, K. Yamada, Y. Hirata, *Tetrahedron*, **34**, 1457 (1978).
15. V. S. Giri, S. K. Das, P. J. Sankar, J. N. Shoolery, P. Keifer, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 767 (1992).
16. V. S. Giri, B. C. Maiti, S. B. Mandal, S. C. Pakrashi, *J. Chem. Res., Synop.*, 342 (1988).
17. G. Poissonnet, M.-H. Theret-Bettioli, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.*, **61**, 2273 (1996).
18. J. Ishida, H. K. Wang, K. F. Bastow, C. Q. Hu, K. H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 3319 (1999).
19. T. E. Shaikenov, S. M. Adekenov, R. M. Williams, F. L. Baker, *Life Sci.*, **70**, 49 (2001).
20. M. Heinrich, H. L. Teoh, *Ethnopharmacol.*, **92**, 147 (2004).
21. M. Dekhane, L. Dubois, G. Blanchet, H. Garrigue, H. Sentenac-Roumanou, P. Potier, R. H. Dodd, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 2831 (1993).

АО Международный научно-производственный  
холдинг "Фитохимия",  
Караганда, Казахстан

Поступило 13.04.2010  
После доработки 11.07.2010

<sup>a</sup>Новосибирский институт органической  
химии СО РАН,  
Новосибирск 630090, Россия  
e-mail: schultz@nioch.nsc.ru