

## Синтетические модификации карболинового алкалоида гармина: синтез 8-замещенных производных

Сергазы М. Адекенов<sup>1</sup>, Пернеш Ж. Жанымханова<sup>1</sup>, Жангельды С. Нурмаганбетов<sup>1</sup>,  
Асел Аманжан<sup>1</sup>, Сергей В. Чернов<sup>2</sup>, Айбек Ж. Турмухамбетов<sup>1</sup>,  
Ирина Ю. Багрянская<sup>2,3</sup>, Юрий В. Гатиллов<sup>2,3</sup>, Эльвира Э. Шульц<sup>2,3\*</sup>

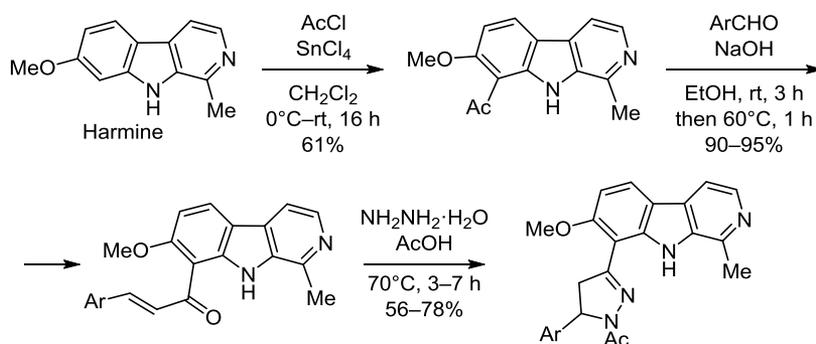
<sup>1</sup> Международная научно-производственная холдинг "Фитохимия",  
ул. М. Газалиева, 4, Караганда 100009, Казахстан; e-mail: phyto\_pio@mail.ru

<sup>2</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,  
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет,  
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 6.01.2019

Принято 11.02.2019



На основе алкалоида гармина получены гибриды β-карболинов с 1-ацетилпиразолинами. Методика синтеза включает ацетилирование гармина хлористым ацетилем в присутствии хлорида олова(IV), конденсацию Кляйзена–Шмидта с бензальдегидами в основных условиях и циклизацию полученных халконов действием гидразингидрата и уксусной кислоты. Дополнительно предложен способ получения 8-формилгармина обработкой гармина дихлорметоксиметаном в присутствии хлорида олова(IV). Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектров ЯМР, масс-спектров и РСА.

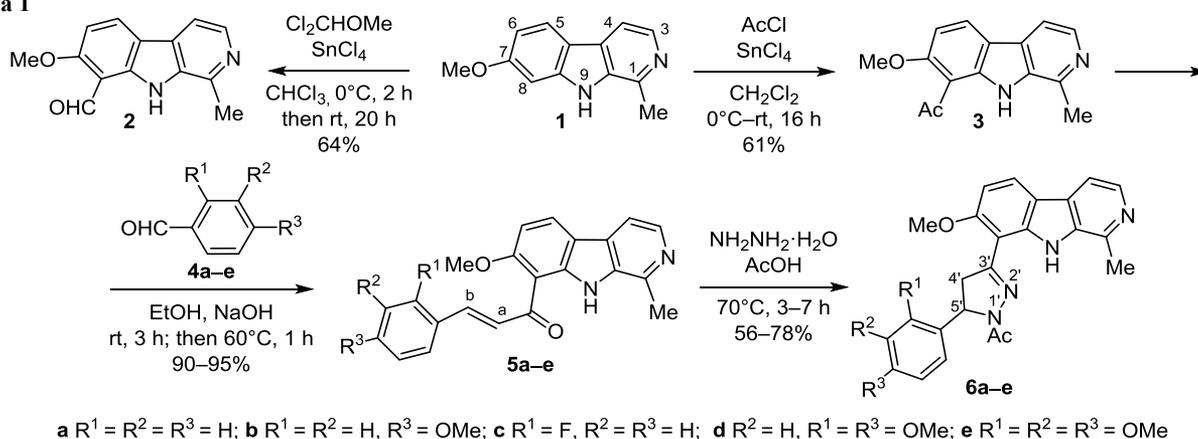
**Ключевые слова:** 8-ацетилгармин, β-карболины, пиразолины, 8-формилгармин, халконы, РСА.

Алкалоид β-карболинового типа гармин (**1**) содержится в растении *Peganum harmala*, широко распространенном на территории Республики Казахстан.<sup>1,2</sup> Гармин обладает разнообразной биологической активностью: противоопухолевой,<sup>3</sup> противовирусной<sup>4</sup> и противовоспалительной.<sup>5</sup> Гармин оказывает влияние на ЦНС, проявляя нейропротекторную активность при неврологических заболеваниях,<sup>6</sup> ингибирует моноаминоксидазу А.<sup>7</sup> Соединение **1** рассматривается в качестве потенциального агента для лечения болезни Альцгеймера, ингибирует ацетилхолинэстеразу и бутилхолинэстеразу.<sup>8a</sup> Установлено, что метоксигруппа в положении С-7 гетероцикла отвечает за нейротоксический эффект гармина. Замена метоксигруппы на более объемную снижает нейротоксический эффект гармина.<sup>8b</sup> В литературе описаны изоксазолные и

изоксазолиновые производные гармина по атому азота N-9 в качестве перспективных агентов для лечения болезни Альцгеймера.<sup>9</sup> 6-Хлор- и 6-бромпроизводные тетрагидрогармина обладают антималярийной активностью.<sup>10</sup>

Большое внимание уделяется изучению противоопухолевой активности производных гармина. Установлено, что введение алкоксизаместителей в положение С-7 (O-деметилирование и последующее O-алкилирование) усиливает цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека, при этом увеличение объема заместителя приводит к агентам с большей избирательностью цитотоксического действия.<sup>11</sup> Алкилирование по атому азота N-9 вызывает увеличение цитотоксичности, а одновременная модификация по положениям N-2, N-9 и С-7 повышает противо-

Схема 1



опухолевую активность *in vitro* и *in vivo*.<sup>12</sup> Введение стирильных заместителей в положение С-1 бромидов  $\beta$ -карболиния приводит к перспективным противоопухолевым агентам индукторам апоптоза.<sup>12d</sup> Как видно, химические модификации гармина представляют значительный интерес.

В продолжение наших исследований по превращению алкалоида гармина (1)<sup>13</sup> в настоящей работе осуществлен синтез производных гармина, содержащих различные заместители в положении С-8. Следует отметить, что модификации по атому С-8 представляют интерес в связи с ценной противоопухолевой и противомикробной активностью описанных в литературе синтетических и природных 8-галогензамещенных<sup>14</sup> и 8-метиламинозамещенных<sup>15</sup>  $\beta$ -карболинов.

Попытка введения формильной группы в молекулу гармина (1) по реакции Вильсмайера не привела к успеху. 8-Формилгармин (2) (выход 64%) получили при обработке соединения 1 действием дихлорметокси-метана в присутствии  $SnCl_4$ . 8-Ацетилгармин 3 синтезировали при обработке гармина (1)  $AcCl$  в присутствии  $SnCl_4$  (выход 61%, схема 1).

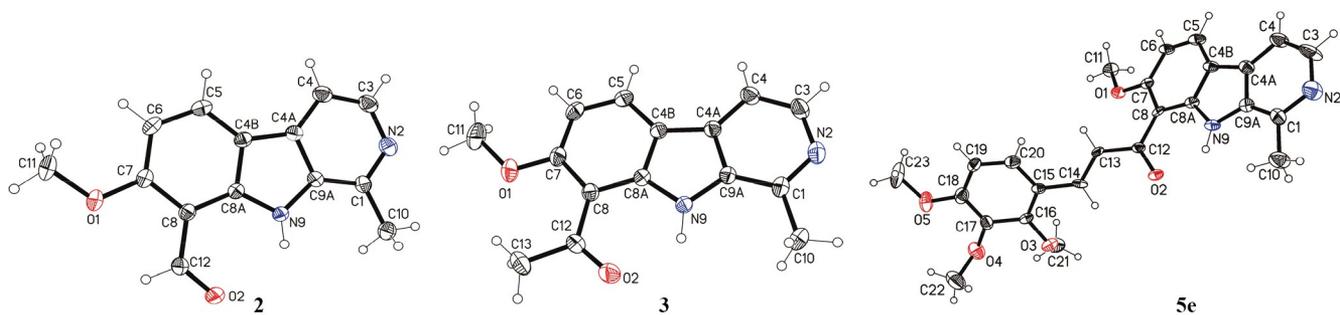
Таким образом, нами предложены эффективные методы получения производных гармина 2 и 3, замещенных по положению С-8. Наше внимание привлекла возможность последующей модификации 8-ацетилгармина 3 с введением в карболиновую структуру пиразолинового заместителя.

Замещенные пиразолины интересны нейропротекторной,<sup>16a</sup> противоопухолевой, антибактериальной,<sup>16b,c</sup> пестицидной и фунгицидной<sup>16d</sup> активностью. Конденсация Кляйзена–Шмидта 8-ацетилгармина (3) с ароматическими альдегидами 4a–e в  $EtOH$  в присутствии водного раствора  $NaOH$  протекала с образованием соответствующих халконов 5a–e (выходы 90–95%, схема 1). Обработка халконов действием избытка  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (99%) и ледяной  $AcOH$  привела к продуктам циклоконденсации – 1-ацетил-3-(пиридо[3,4-*b*]индолил)-4,5-дигидропиразолам 6a–e с выходами 56–78%.

Состав и строение полученных соединений 2, 3, 5a–e, 6a–e установлено на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР  $^1H$

соединений 5a–e проявляются сигналы протонов *транс*-замещенной двойной связи (7.42–7.96 и 7.87–8.17 м. д.,  $J = 16.2$ –16.4 Гц), а в спектрах ЯМР  $^{13}C$  – характерные сигналы трех углеродных атомов ( $\delta_{Ca}$  124–127,  $\delta_{Cb}$  141–143,  $\delta_{C=O}$  190–191 м. д), подтверждающие образование халконовой структуры. В спектрах ЯМР  $^1H$  пиразолинов 6a–e отмечаются мультиплетные сигналы при 3.47–3.62, 3.97–4.11 и 5.42–5.78 м. д., отвечающие протонам пиразолинового цикла, а также синглетные сигналы при 2.48–2.58 м. д. метильных протонов ацетильной группы.

Пространственное строение соединений 2, 3, 5e подтверждено данными PCA (рис. 1). Трициклический карболиновый остов в молекулах 8-формилгармина (2), 8-ацетилгармина (3) и халконпроизводного гармина 5e практически плоский. Среднеквадратичное отклонение от плоскости, проведенной через все неводородные атомы, составляет 0.008, 0.017 и 0.032 Å для соединений 2, 3 и 5e соответственно. Геометрические параметры аналогичных частей молекул соединений 2, 3 и 5e в пределах  $3\sigma$  совпадают и соответствуют среднестатистическим значениям.<sup>17</sup> Анализ межмолекулярных взаимодействий проведен с использованием программы PLATON.<sup>18</sup> Интересно отметить, что упаковки молекул в кристаллах соединений 2 и 3 отличаются. Молекулы соединения 3 в кристалле образуют стопки за счет  $\pi$ -стекинг-взаимодействия (межцентроидное расстояние  $Cg \cdots Cg$  от 3.640(1) до 3.669(1) Å, межплоскостное от 3.46 до 3.48 Å), которые между собой связаны латеральной водородной связью  $N(9)–H(9) \cdots O(2)$  (значения внутримолекулярных и межмолекулярных водородных связей приведены в табл. 1). Дополнительно наблюдаются взаимодействия  $O \cdots \pi$  ( $O(2) \cdots Cg$  3.459(1) Å) и  $H \cdots \pi$  ( $H(10b) \cdots Cg$  2.73 Å). В кристаллической упаковке соединения 2 также наблюдаются стопки лестничного характера за счет взаимодействий  $O \cdots \pi$  ( $O(2) \cdots Cg$  3.341(1), 3.392(1) Å) и  $H \cdots \pi$  ( $H(10b) \cdots Cg$  2.79 Å), однако соседние стопки располагаются под углом друг к другу, образуя паркетную упаковку. Молекулы из соседних стопок связаны друг с другом за счет сильного бифуркатного взаимодействия: атом  $O(2)$  принимает участие в формировании водородной связи  $N(9)–H(9) \cdots O(2)$  (табл. 1) с

Рисунок 1. Молекулярное строение соединений **2**, **3**, **5e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.Таблица 1. Характеристика внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий в кристаллах соединений **2**, **3**, **5e**

| Соединение | Тип водородной связи | D–H···A             | D–H, Å  | H···A, Å | D···A, Å | Угол D–H···A, град. |
|------------|----------------------|---------------------|---------|----------|----------|---------------------|
| <b>2</b>   | Внутримолекулярная   | N(9)–H(9)···O(2)    | 0.85(2) | 2.34(2)  | 2.826(2) | 117(2)              |
|            | Внутримолекулярная   | C(12)–H(12)···O(1)  | 0.93    | 2.43(2)  | 2.757(2) | 101                 |
|            | Межмолекулярная      | N(9)–H(9)···O(2)    | 0.85(2) | 2.27(2)  | 3.099(2) | 168(2)              |
| <b>3</b>   | Внутримолекулярная   | N(9)–H(9)···O(2)    | 0.90(2) | 2.04(2)  | 2.632(1) | 122(2)              |
|            | Межмолекулярная      | C(6)–H(6)···O(2)    | 0.93    | 2.59     | 3.372(2) | 143                 |
| <b>5e</b>  | Внутримолекулярная   | N(9)–H(9)···O(2)    | 0.86    | 2.21     | 2.722(5) | 118                 |
|            | Внутримолекулярная   | C(13)–H(13)···O(1)  | 0.93    | 2.38     | 2.783(5) | 106                 |
|            | Внутримолекулярная   | C(21)–H(21A)···O(4) | 0.96    | 2.54     | 3.026(9) | 111                 |
|            | Внутримолекулярная   | C(22)–H(22C)···O(5) | 0.96    | 2.56     | 3.06(1)  | 113                 |
|            | Межмолекулярная      | C(5)–H(5)···O(3)    | 0.93    | 2.58     | 3.480(6) | 162                 |

соседней молекулой и одновременно взаимодействует с атомом O(2) этой же молекулы с расстоянием 2.782(2) Å, что на 0.26 Å короче суммы вандерваальсовых радиусов.<sup>19</sup> В кристалле соединения **5e** молекулы образуют стопки аналогично кристаллу соединения **3** за счет π-стекинг-взаимодействия (межцентроидное расстояние Cg···Cg от 3.681(4) до 3.752(3) Å, межплоскостное ~3.55 Å) и, дополнительно, за счет взаимодействий O···π (O(2)···Cg 3.352(5) и H···π (H(19)···Cg 2.89 Å). Молекулы из соседних стопок связаны друг с другом за счет водородной связи C(5)–H(5)···O(3) (табл. 1). Следует отметить наличие внутримолекулярных водородных связей во всех трех соединениях (табл. 1).

Таким образом, нами предложены эффективные способы синтеза производных β-карболиновых алкалоидов 8-формилгармина и 8-ацетилгармина. Конденсацией 8-ацетилгармина с ароматическими альдегидами синтезированы соответствующие халконы, реакцией которых с гидразингидратом в уксусной кислоте получены 3-замещенные 1-ацетилпиразолины.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 101 МГц соответственно, соединения **2**, **3**, **5b,d,e**, **6a,b,d**) и Bruker AV-600 (600 и 151 МГц соответственно, остальные соединения) в CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 1:1 (соединения **2**, **5a**, **6a,b**) или в CDCl<sub>3</sub> (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использованы различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектро-

скопии (COSY, COXH, COLOC). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C определена при записи спектров в режиме J-модуляции. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific, температура испарителя 150–240 °С, ионизация ЭУ (70 эВ). Температуры плавления определены на нагревательном столике SMF-38. Контроль за протеканием реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Проявление – путем опрыскивания пластин 10% водным раствором H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> с последующим нагреванием до 100 °С или с помощью облучения ультрафиолетом. Продукты реакций выделены методом колоночной хроматографии на окиси алюминия или силикагеле (Acros, 0.035–0.070 мм, диаметр пор 6 нм).

**1-Метил-7-метокси-9H-β-карболин-8-карбальдегид (2).** К охлажденному до 0 °С раствору 1.02 г (4.8 ммоль) гармина (**1**) в 40 мл свежеперегнанного CHCl<sub>3</sub> при перемешивании добавляют 1.21 г (10.5 ммоль) Cl<sub>2</sub>CHOMe и 0.81 г (3.1 ммоль) SnCl<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0 °С, затем 20 ч при комнатной температуре, затем выливают на лед. Смесь обрабатывают 5% водным раствором аммиака (до pH 9) и экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (3 × 30 мл), органические вытяжки объединяют, промывают 15 мл насыщенного раствора NaCl и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с окисью алюминия (элюент CHCl<sub>3</sub>–EtOAc, градиент от 100:1 до 10:1). Фракцию, содержащую продукт, перекристаллизовывают из смеси CHCl<sub>3</sub> – петролейный

эфир, 5:1. Выход 740 мг (64%), желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 112–115 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.71 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.95 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.79 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-6); 7.62 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 8.13 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-5); 8.16 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3); 10.75 (1H, уш. с,  $\text{CHO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.3 ( $\text{CH}_3$ ); 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ); 103.7 (C-6); 108.6 (C-8); 112.1 (C-4); 116.2 (C-4a); 127.4 (C-4b); 130.3 (C-5); 134.6 (C-9a); 140.1 (C-3); 141.5 (C-8a(1)); 141.8 (C-1(8a)); 163.5 (C-7); 190.6 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 241 (14), 240 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (100), 239 (7), 225 (6), 194 (15), 169 (18), 18 (12). Найдено,  $m/z$ : 240.0890 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 240.0893. Найдено, %: С 69.71; Н 5.12; N 11.49.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 69.99; Н 5.03; N 11.66.

**1-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)этанон (3).** К охлажденному до 0 °С раствору 3.02 г (14.5 ммоль) гармина (**1**) в 90 мл свежеперегнанного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании добавляют 2.26 г (2 мл, 29 ммоль)  $\text{AcCl}$  и по каплям 2.48 г (9.5 ммоль)  $\text{SnCl}_4$ . Температуру реакционной смеси доводят до комнатной и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (3  $\times$  20 мл) и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Осушитель отфильтровывают, растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с окисью алюминия (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{EtOH}$ , 100:1). Фракцию, содержащую продукт, перекристаллизовывают из  $\text{EtOAc}$ . Выход 2.21 г (61%), желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 152–153 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.42 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.77 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.99 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.81 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-6); 7.63 (1H, д,  $J = 5.8$ , H-4); 8.08 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5); 8.30 (1H, д,  $J = 5.8$ , H-3); 10.75 (1H, уш. с,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 34.0 ( $\text{CH}_3$ ); 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 104.2 (C-6); 109.9 (C-8); 112.1 (C-4); 117.0 (C-4a); 127.3 (C-4b); 128.3 (C-5); 134.8 (C-9a); 139.5 (C-3); 141.9 (C-8a(1)); 142.0 (C-1(8a)); 161.8 (C-7); 200.5 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 255 (18), 254 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (100), 240 (15), 239 (83), 224 (14), 181 (16), 168 (14), 127 (11), 97 (18), 83 (17), 69 (19), 57 (29), 55 (19), 43 (20). Найдено,  $m/z$ : 254.1048 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 254.1050. Найдено, %: С 71.08; Н 5.88; N 10.93.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 70.85; Н 5.55; N 11.02.

**Синтез 3-(арил)-1-(1-метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)проп-2-ен-1-онов 5a–e** (общая методика). Смесь 520 мг (2 ммоль) соединения **3** и 2.1 ммоль соответствующего альдегида **4a–e** растворяют в минимальном количестве (~15 мл)  $\text{EtOH}$  и добавляют по каплям 5 мл 25% водного раствора  $\text{NaOH}$  (25 °С). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 25 °С и дополнительно еще 1 ч при 60 °С, охлаждают и нейтрализуют концентрированной  $\text{HCl}$ . Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из  $\text{EtOAc}$ . При получении халконов **5a,c** образовавшийся после нейтрализации осадок отделяют и хроматографируют на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3$ ). Фракцию, содержащую продукт, перекристаллизовывают из  $\text{EtOAc}$ .

**(2E)-1-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (5a).** Выход 630 мг (90%),

желтоватый порошок, т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.75 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.93 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.03 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-6); 7.29–7.35 (3H, м, H-3',4',5'), 7.53 (1H, д,  $J = 5.6$ , H-4); 7.55–7.62 (2H, H-2',6'); 7.65 (1H, д,  $J = 16.2$ , a-CH); 7.78 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 8.17 (1H, д,  $J = 16.2$ , b-CH); 8.35 (1H, д,  $J = 5.8$ , H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ); 95.3 (C-6); 109.0 (C-8); 111.9 (C-4); 114.9 (C-4a); 124.6 (C-a); 127.0 (C-4'); 127.9 (C-3',5'); 128.2 (C-4b); 128.6 (C-2',6'); 129.8 (C-5); 134.9 (C-9a); 135.2 (C-1'); 138.3 (C-3); 141.5 (C-b); 141.6 (C-8a); 144.4 (C-1); 159.3 (C-7); 191.1 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 344 (3), 343 (25), 342 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (100), 328 (13), 327 (51), 284 (13), 171 (14), 128 (11). Найдено,  $m/z$ : 342.1365 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 342.1363.

**(2E)-1-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (5b).** Выход 720 мг (95%), желтый порошок, т. пл. 252–253 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.70 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.74 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.64 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-6); 6.82 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-3',5'); 7.42 (1H, д,  $J = 16.2$ , a-CH); 7.45 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 7.46 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 7.66 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-2',6'); 7.87 (1H, д,  $J = 16.2$ , b-CH); 8.20 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3); 10.64 (1H, уш. с,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 55.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 104.0 (C-6); 110.2 (C-8); 111.6 (C-4); 114.0 (C-3',5'); 116.8 (C-4a); 125.4 (C-a); 127.0 (C-1'); 127.3 (C-5); 127.9 (C-4b); 129.8 (C-2',6'); 134.4 (C-9a); 139.0 (C-3); 141.4 (C-8a); 141.8 (C-b); 142.1 (C-1); 159.4 (C-4'); 161.1 (C-7); 190.3 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 374 (2), 373 (10), 372 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (45), 266 (11), 265 (71), 239 (13), 238 (100), 180 (14), 134 (11). Найдено,  $m/z$ : 372.1470 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 372.1468. Найдено, %: С 74.31; Н 5.47; N 7.49.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 74.18; Н 5.41; N 7.52.

**(2E)-1-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-3-(2-фторфенил)проп-2-ен-1-он (5c).** Выход 675 мг (92%), желтый порошок, т. пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.82 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.08 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.89 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6); 7.12 (1H, д. д. д,  $J = 7.6$ ,  $J = 6.4$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 1.9$ , H-3'); 7.19 (1H, д. д. д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.8$ ,  $J = 1.9$ , H-5'); 7.38 (1H, д. д. д,  $J = 8.0$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 1.8$ , H-6'); 7.63 (1H, д. д. д,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.8$ , H-4'); 7.65 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 7.90 (1H, д,  $J = 16.4$ , a-CH); 8.07 (1H, д,  $J = 16.4$ , b-CH); 8.16 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5); 8.33 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3); 10.79 (1H, уш. с,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.4 ( $\text{CH}_3$ ); 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 104.7 (C-6); 110.6 (C-8); 112.1 (C-4); 116.4 (C-3'); 117.4 (C-4a); 123.7 (C-1'); 124.5 (C-5'); 127.6 (C-a); 128.4 (C-4b,5); 129.8 (C6'); 130.5 (C-4'); 134.8 (C-9a); 134.9 (C-8a); 139.7 (C-3); 142.1 (C-b), 142.6 (C-1); 161.5 (C-7); 161.8 (C-2',  $J_{\text{CF}} = 248.4$ ); 191.2 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 361 (4), 360 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (21), 336 (6), 266 (17), 265 (100), 250 (22), 175 (12), 149 (22), 101 (16), 69 (15), 57 (17), 55 (18), 43 (21), 41 (26). Найдено,  $m/z$ : 360.1262 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 360.1269. Найдено, %: С 73.19; Н 4.85; F 5.15; N 7.49.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 73.32; Н 4.75; F 5.27; N 7.77.

**(2E)-3-(2,4-Диметоксифенил)-1-(1-метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)проп-2-ен-1-он (5d).** Выход 765 мг

(93%), желтый порошок, т. пл. 246–248 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.82 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.90 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.07 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.47 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-3'); 6.54 (2H, д,  $J = 8.6$ , 2.0, H-5'); 6.90 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-6); 7.59 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6'); 7.69 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5); 7.96 (1H, д,  $J = 16.2$ , а-СН); 8.12 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 8.17 (1H, д,  $J = 16.2$ , б-СН); 8.31 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3); 10.83 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.3 ( $\text{CH}_3$ ); 55.6 (2 $\text{OCH}_3$ ); 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 98.5 (C-3'); 104.9 (C-6); 105.6 (C-5'); 111.2 (C-8); 112.2 (C-4); 117.3 (C-4a); 117.7 (C-1'); 125.3 (C-a); 127.6 (C-4b); 127.7 (C-5); 130.4 (C-6'); 135.0 (C-9a); 138.1 (C-3); 139.4 (C-8a); 142.0 (C-b); 142.7 (C-1); 160.4 (C-2'); 161.2 (C-7); 163.0 (C-4'); 191.6 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 403 (11), 402 [ $\text{M}]^+$  (39), 401 (11), 266 (19), 265 (100), 239 (23), 238 (59), 190 (17), 181 (15). Найдено,  $m/z$ : 402.1575 [ $\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 402.1574. Найдено, %: C 71.48; H 5.59; N 7.02. Вычислено, %: C 71.63; H 5.51; N 6.96.

**(2E)-1-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-3-(2,3,4-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (5e).** Выход 798 мг (90%), желтый порошок, т. пл. 196–198 °С ( $\text{CHCl}_3$ – $\text{EtOH}$ , 1:5). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.79 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.96 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.98 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.02 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.69 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-6); 6.84 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5'); 7.35 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6'); 7.63 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 7.93 (1H, д,  $J = 16.2$ , а-СН); 8.03 (1H, д,  $J = 16.2$ , б-СН); 8.06 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5); 8.29 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3); 10.77 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.1 ( $\text{CH}_3$ ); 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 60.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 61.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 104.5 (C-6); 107.5 (C-5'); 110.7 (C-8); 111.9 (C-4); 117.0 (C-4a); 122.4 (C-1'); 123.4 (C-5); 126.7 (C-a); 127.3 (C-4b); 127.6 (C-6'); 134.6 (C-9a); 137.4 (C-3); 139.2 (C-8a); 141.7 (C-1); 142.3 (C-b); 153.6 (C-3'); 155.4 (C-2'); 161.0 (C-4'); 161.1 (C-7); 191.1 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 433 (8), 432 [ $\text{M}]^+$  (30), 431 (6), 401 (28), 266 (16), 265 (100), 239 (7), 238 (11), 201 (5). Найдено,  $m/z$ : 432.1682 [ $\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 432.1680.

**Синтез 5-арил-1-[3-(карболин-8-ил)пиразол-1-ил]-этанонов 6a–e** (общая методика). Смесь 10 ммоль халкона 5a–e, 50 ммоль 99%  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и 60 мл  $\text{AcOH}$  перемешивают при нагревании на водяной бане (70 °С) в течение 3–7 ч, затем выливают на лед. Образовавшийся осадок отделяют, перекристаллизовывают из  $\text{EtOAc}$ .

**1-[3-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]этанон (6a).** Выход 223 мг (56%), желтый порошок, т. пл. 117–120 °С ( $\text{EtOAc}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.48 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.71 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.51 (1H, д, д,  $J = 15.0$ ,  $J = 3.6$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.02 (1H, д, д,  $J = 15.0$ ,  $J = 10.0$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 4.12 (1H, уш. с, NH); 5.42 (1H, д, д,  $J = 10.0$ ,  $J = 3.6$ , 5'-СН); 6.88 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6); 7.25–7.34 (3H, СН-3",4",5"); 7.65 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 7.42–7.51 (2H, СН-2",6"); 7.92 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5); 8.11 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 23.2 ( $\text{CH}_3$ ); 45.4 (C-4'); 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 59.1 (C-5'); 104.2 (C-8); 105.9 (C-6); 112.8 (C-4); 116.8 (C-4a);

126.1 (C-5); 127.0 (C-4"); 127.6 (C-3",5"); 128.7 (C-2",6"); 128.2 (C-4b); 134.5 (C-9a); 135.6 (C-1"); 138.8 (C-3); 140.1 (C-8a); 141.5 (C-1); 155.8 (C-3'); 160.8 (C-7); 167.8 (C=O). Найдено, %: C 72.48; H 5.76; N 14.35.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 72.34; H 5.57; N 14.06.

**1-[3-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-5-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]этанон (6b).** Выход 300 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 121–123 °С ( $\text{EtOAc}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.51 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.74 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.58 (1H, д, д,  $J = 15.2$ ,  $J = 3.0$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 3.74 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.99 (1H, д, д,  $J = 15.2$ ,  $J = 10.5$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 4.15 (1H, уш. с, NH); 5.46 (1H, д, д,  $J = 10.5$ ,  $J = 3.0$ , 5'-СН); 6.85 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-3",5"); 6.91 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-6); 6.85 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-2",6"); 7.75 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 8.07 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 8.22 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.1 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 22.3 ( $\text{CH}_3$ ); 46.8 (C-4'); 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 58.7 (C-5'); 102.9 (C-8); 105.2 (C-6); 112.8 (C-4); 114.3 (C-3",5"); 116.4 (C-4a); 125.6 (C-5); 127.1 (C-2",6"); 128.6 (C-4b); 134.1 (C-9a); 134.4 (C-1"); 138.4 (C-3); 140.0 (C-8a); 141.0 (C-1); 155.4 (C-3'); 159.2 (C-4"); 160.2 (C-7); 168.2 (C=O). Найдено, %: C 70.19; H 5.71; N 13.29.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 70.08; H 5.65; N 13.08.

**1-[3-(1-Метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-5-(2-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]этанон (6c).** Выход 300 мг (62%), желтоватые иголки, т. пл. 132–135 °С ( $\text{EtOAc}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.48 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.85 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.62 (1H, д, д,  $J = 14.6$ ,  $J = 3.4$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.11 (1H, д, д,  $J = 14.6$ ,  $J = 10.2$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 5.78 (1H, д, д,  $J = 10.2$ ,  $J = 3.4$ , 5'-СН); 6.92 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-6); 7.04–7.12 (2H, м, H-5",6"); 7.19–7.26 (2H, м, H-3",4"); 7.75 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 8.10 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5); 8.37 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3); 10.66 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.1 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 22.3 ( $\text{CH}_3$ ); 45.7 (C-4'); 54.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.4 (C-5'); 103.1 (C-8); 104.8 (C-6); 112.4 (C-4); 115.9 (C-1"); 116.1 (C-3"); 116.9 (C-4a); 124.5 (C-5"); 125.2 (C-6"); 127.5 (C-4b,5); 129.3 (C-4"); 134.7 (C-9a); 139.7 (C-3); 139.9 (C-8a); 142.1 (C-1); 154.9 (C-3'); 159.8 (C-7); 160.8 (C-2",  $J_{\text{CF}} = 253.8$ ); 167.7 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 417 (30), 416 [ $\text{M}]^+$  (100), 375 (20), 374 (79), 373 (40), 358 (21), 343 (38), 321 (21), 279 (84), 264 (35), 236 (20), 235 (31), 207 (21), 133 (20), 95 (21), 91 (52), 83 (21), 81 (22), 69 (32), 57 (32), 55 (39), 44 (57), 41(42). Найдено,  $m/z$ : 416.1641 [ $\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 416.1643.

**1-[5-(2,4-Диметоксифенил)-3-(1-метил-7-метокси-9H- $\beta$ -карболин-8-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]этанон (6d).** Выход 325 мг (71%), желтый порошок, т. пл. 148–150 °С ( $\text{EtOAc}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.57 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.81 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.47 (1H, д, д,  $J = 14.8$ ,  $J = 4.2$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.90 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.97 (1H, д, д,  $J = 14.8$ ,  $J = 10.2$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 5.73 (1H, д, д,  $J = 10.2$ ,  $J = 4.2$ , 5'-СН); 6.42 (1H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 1.8$ , H-5"); 6.47 (1H, д,  $J = 1.8$ , H-3"); 6.87 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-6); 7.08 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-4); 7.73 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-6"); 8.05 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-5); 8.35 (1H, д,  $J = 5.5$ , H-3); 10.63 (1H, уш. с, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ); 22.4 ( $\text{C}\text{H}_3$ ); 45.8 ( $\text{C}-4'$ ); 54.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.3 ( $\text{C}-5'$ ); 99.2 ( $\text{C}-3''$ ); 103.4 ( $\text{C}-8$ ); 104.3 ( $\text{C}-6$ ); 104.8 ( $\text{C}-5''$ ); 112.4 ( $\text{C}-4$ ); 116.7 ( $\text{C}-4\text{a}$ ); 122.2 ( $\text{C}-1''$ ); 124.9 ( $\text{C}-5$ ); 127.0 ( $\text{C}-6''$ ); 127.9 ( $\text{C}-4\text{b}$ ); 134.6 ( $\text{C}-9\text{a}$ ); 139.6 ( $\text{C}-3$ ); 139.9 ( $\text{C}-8\text{a}$ ); 141.6 ( $\text{C}-1$ ); 155.4 ( $\text{C}-3'$ ); 157.4 ( $\text{C}-2''$ ); 159.7 ( $\text{C}-4''$ ); 160.4 ( $\text{C}-7$ ); 167.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 68.37; Н 5.79; N 12.09.  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 68.11; Н 5.72; N 12.22.

**1-[3-(1-Метил-7-метокси-9Н- $\beta$ -карболин-8-ил)-5-(2,3,4-триметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-пирозол-1-ил]-этанон (6e)**. Выход 380 мг (78%), желтый порошок, т. пл. 168–170 °С (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.58 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.66 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.47 (1H, д, д,  $J = 15.0, J = 3.8, 4'-\text{CH}_2$ ); 3.78 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.90 (1H, д, д,  $J = 15.0, J = 9.8, 4'-\text{CH}_2$ ); 4.03 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.10 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.12 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.17 (1H, д, д,  $J = 9.8, J = 3.8, 5'-\text{CH}$ ); 6.58 (1H, д,  $J = 8.5, \text{H}-6$ ); 6.62 (1H, д,  $J = 8.8, \text{H}-5''$ ); 6.82 (1H, д,  $J = 8.8, \text{H}-6''$ ); 7.69 (1H, д,  $J = 5.5, \text{H}-4$ ); 7.95 (1H, д,  $J = 8.5, \text{H}-5$ ); 8.09 (1H, д,  $J = 5.5, \text{H}-3$ ); 10.54 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ); 22.1 ( $\text{CH}_3$ ); 46.5 ( $\text{C}-4'$ ); 56.1 ( $2\text{OCH}_3$ ); 57.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 58.3 ( $\text{C}-5'$ ); 61.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 102.9 ( $\text{C}-8$ ); 104.8 ( $\text{C}-6$ ); 112.4 ( $\text{C}-4$ ); 114.3 ( $\text{C}-5''$ ); 116.4 ( $\text{C}-4\text{a}$ ); 117.5 ( $\text{C}-6''$ ); 118.8 ( $\text{C}-1''$ ); 125.1 ( $\text{C}-5$ ); 128.6 ( $\text{C}-4\text{b}$ ); 134.1 ( $\text{C}-9\text{a}$ ); 138.4 ( $\text{C}-3$ ); 142.9 ( $\text{C}-8\text{a}$ ); 143.6 ( $\text{C}-1$ ); 151.2 ( $\text{C}-3''$ ); 154.5 ( $\text{C}-3'$ ); 158.7 ( $\text{C}-2''$ ); 159.0 ( $\text{C}-4''$ ); 159.7 ( $\text{C}-7$ ); 167.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 66.15; Н 5.68; N 11.25.  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 66.38; Н 5.78; N 11.47.

**Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений 2, 3, 5e** выполнено на дифрактометре KAPPA APEX II (Bruker) с двухкоординатным CCD-детектором с использованием  $\omega$ - $\phi$ -сканирования. Монокристаллы соединения **2** получены кристаллизацией из смеси  $\text{CHCl}_3$  – петролейный эфир, исследование проведено при температуре 296(2) К. Введена поправка на поглощение по программе SADABS.<sup>20</sup> Структура расшифрована прямым методом и уточнена в анизотропно-изотропном (для атомов Н) приближении по программе SHELX-97.<sup>21</sup> Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Кристаллы соединения **2** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ;  $M$  240.26) моноклинные, пространственная группа  $P2_1/c$ . Кристаллографические параметры соединения **2**:  $a$  11.555(1),  $b$  5.0176(3),  $c$  20.215(2) Å;  $\alpha$  90,  $\beta$  103.057(3),  $\gamma$  90°;  $V$  1141.7(2) Å<sup>3</sup>;  $d_{\text{выч}}$  1.398 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.096 мм<sup>-1</sup>; размер образца 0.03 × 0.08 × 0.58 мм; максимальный угол  $2\theta$  52.0°; трансмиссия 0.63–0.75. Всего собрано 2361 независимое отражение. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2$  0.1218,  $S$  1.14, число уточненных параметров 230 ( $R$  0.0369 для 3493 отражений с  $F > 2\sigma(I)$ ). Атомные координаты, длины связей и значения углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1854103).

Монокристаллы соединения **3** получены кристаллизацией из EtOAc. Поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS.<sup>20</sup> Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении (кроме атомов Н) по

комплексу программ SHELX-97<sup>21</sup>. Положения атомов Н при атомах углерода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник", положение атома Н при атоме N(9) рассчитано из разностного фурье-синтеза электронной плотности и уточнено изотропно. Кристаллы соединения **3** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $FM$  254.28) триклинные, пространственная группа  $P-1$ . Кристаллографические параметры соединения **3**:  $a$  7.4572(6),  $b$  8.1428(7),  $c$  12.2495(10) Å;  $\alpha$  73.852(3),  $\beta$  85.276(3),  $\gamma$  63.469(3)°;  $V$  638.48(9) Å<sup>3</sup>;  $d_{\text{выч}}$  1.323 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.089 мм<sup>-1</sup>; размер образца 0.18 × 0.41 × 0.58 мм; максимальный угол  $2\theta$  52.0°; трансмиссия 0.63–0.75. Всего собрано 3092 независимых отражения. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2$  0.1298,  $S$  1.06, число уточненных параметров 268 ( $R$  0.0437 для 3092 отражений с  $F > 2\sigma(I)$ ). Атомные координаты, длины связей и значения углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1854102).

Монокристаллы соединения **5e** получены кристаллизацией из EtOAc. Поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS.<sup>20</sup> Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении (кроме атомов Н) по комплексу программ SHELX-97<sup>21</sup>. Положения атомов Н при атомах углерода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник", положение атома Н при атоме N(9) рассчитано из разностного фурье-синтеза электронной плотности и уточнено изотропно. Кристаллы соединения **5e** ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M$  432.46) моноклинные, пространственная группа  $P2_1/c$ . Кристаллографические параметры соединения **5e**:  $a$  21.527(4),  $b$  16.342(3),  $c$  7.3584(15) Å;  $\alpha$  90,  $\beta$  97.684(9),  $\gamma$  90°;  $V$  2565.4(9) Å<sup>3</sup>;  $d_{\text{выч}}$  1.120 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.079 мм<sup>-1</sup>; размер образца 0.06 × 0.14 × 0.60 мм; максимальный угол  $2\theta$  89.8°; трансмиссия 0.63–0.75. Всего собрано 4048 независимых отражения. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2$  0.3992,  $S$  1.55, число уточненных параметров 912 ( $R$  0.1750 для 4529 отражений с  $F > 2\sigma(I)$ ). Атомные координаты, длины связей и значения углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1854101).

*Работа выполнена в рамках грантового проекта № AP05135304 «Химическое изучение алкалоидоносных растений, как перспективных источников биологически активных веществ» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан и при частичной финансовой поддержке РНФ (грант 18-13-00361).*

*Аналитические и спектральные исследования частично выполнены в Химическом исследовательском центре коллективного пользования Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.*

#### Список литературы

1. Байтулин, И. О.; Адекенов, С. М.; Егеубаева, Р. А.; Сапарбаева, Н. А. *Изв. НАН РК. Сер. биол. и мед.* **2010**, (5), 55.

2. (a) Patel, K.; Gadewar, M.; Tripathi, R.; Prasad, S. K.; Patel, D. K. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2012**, 2, 660. (b) Li, S.; Cheng, X.; Wang, C. *J. Ethnopharmacol.* **2017**, 203, 127.
3. (a) Ishida, J.; Wang, H.-K.; Bastow, K. F.; Hu, C.-Q.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 3319. (b) Cao, R.; Peng, W.; Chen, H.; Ma, Y.; Liu, X.; Hou, X.; Guan, H.; Xu, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 338, 1557. (d) Liu, J.; Li, Q.; Liu, Z.; Lin, L.; Zhang, X.; Cao, M.; Jiang, J. *Oncol. Rep.* **2016**, 35, 3363. (e) Li, C.; Wang, Y.; Wang, C.; Yi, X.; Li, M.; He, X. *Phytomedicine* **2017**, 28, 10.
4. (a) Chen, D.; Su, A.; Fu, Y.; Wang, X.; Lv, X.; Xu, W.; Xu, S.; Wang, H.; Wu, Z. *Antiviral Res.* **2015**, 123, 27. (b) Quintana, V. M.; Piccini, L. E.; Panozzo Zénere, J. D.; Damonte, E. B.; Ponce, M. A.; Castilla, V. *Antiviral Res.* **2016**, 134, 26. (c) Chen, D.; Tian, X.; Zou, X.; Xu, S.; Wang, H.; Zheng, N.; Wu, Z. *Int. Immunopharmacol.* **2018**, 60, 111.
5. (a) Zhao, F.; Gao, Z.; Jiao, W.; Chen, L.; Chen, Lei; Yao, X. *Planta Med.* **2012**, 78, 1906. (b) Hamsa, T. P.; Kuttan, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, 649, 64. (c) Liu, X.; Li, M.; Tan, S.; Wang, C.; Fan, S.; Huang, C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, 489, 332.
6. (a) Sun, P.; Zhang, S.; Li, Y.; Wang, L. *Neurosci. Lett.* **2014**, 583, 32. (b) Li, S.-P.; Wang, Y.-W.; Qi, S.-L.; Zhang, Y.-P.; Deng, G.; Ding, W.-Z.; Ma, C.; Lin, Q.-Y.; Guan, H.-D.; Liu, W.; Cheng, H.-M.; Wang, C.-H. *Front. Pharmacol.* **2018**, 9, 346. (c) Liu, W.-Z.; Huang, B.-W.; You, W.-J.; Hu, P.; Wang, X.-H.; Zhang, J.-Y.; Xu, X.-B.; Zhang, Z.-Y.; Pan, B.-X.; Zhang, W.-H. *Brain Res. Bull.* **2018**, 137, 294.
7. (a) Kim, H.; Sablin, S. O.; Ramsay, R. R. *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, 337, 137. (b) Son, S.-Y.; Ma, J.; Kondou, Y.; Yoshimura, M.; Yamashita, E.; Tsukihara, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, 105, 5739. (c) Herraiz, T.; González, D.; Ancín-Azpilicueta, C.; Arán, V. J.; Guillén, H. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, 48, 839.
8. (a) Yang, Y. D.; Cheng, X. M.; Liu, W.; Chou, G.; Wang, Z.; Wang, C. *J. Ethnopharmacol.* **2015**, 168, 279. (b) He, D.; Wu, H.; Wei, Y.; Liu, W.; Huang, F.; Shi, H.; Zhang, B.; Wu, X.; Wang, C. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, 768, 96.
9. Filali, I.; Bouajila, J.; Znati, M.; Bousejra-El Garah, F.; Ben Jannet, H. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 371. (b) Filali, I.; Romdhane, A.; Znati, M.; Jannet, H. B.; Bouajila, J. *Med. Chem.* **2016**, 12, 184.
10. Bayih, A. G.; Folefoc, A.; Mohon, A. N.; Eagon, S.; Anderson, M.; Pilla, D. R. *Malar. J.* **2016**, 15, 579.
11. (a) Frédéricck, R.; Bruyère, C.; Vancraeynest, C.; Reniers, J.; Meinguet, C.; Pochet, L.; Backlund, A.; Masereel, B.; Kiss, R.; Wouters, J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 6489. (b) Du, H.; Tian, S.; Chen, J.; Gu, H.; Li, N.; Wang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 4015. (c) Reddy, P. O. V.; Mishra, S.; Tantak, M. P.; Nikhil, K.; Sadana, R.; Shah, K.; Kumar, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1379.
12. (a) Cao, R.; Fan, W.; Guo, L.; Ma, Q.; Zhang, G.; Li, J.; Chen, X.; Ren, Z.; Qiu, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 60, 135. (b) Meinguet, C.; Bruyère, C.; Frédéricck, R.; Mathieu, V.; Vancraeynest, C.; Pochet, L.; Laloy, J.; Mortier, J.; Wolber, G.; Kiss, R.; Masereel, B.; Wouters, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 45. (c) Carvalho, A.; Chu, J.; Meinguet, C.; Kiss, R.; Vandenbussche, G.; Masereel, B.; Wouters, J.; Kornienko, A.; Pelletier, J.; Mathieu, V. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, 805, 25. (d) Zhang, X. F.; Sun, R. Q.; Jia, Y. F.; Chen, Q.; Tu, R. F.; Li, K. K.; Zhang, X. D.; Du, R. L.; Cao, R. H. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 33204. (e) Ayoob, I.; Hazari, Y. M.; Lone, S. H.; Shakeel-ur-Rehman; Khuroo, M. A.; Fazili, K. M.; Bhat, K. A. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 2965. (f) Geng, X.; Ren, Y.; Wang, F.; Tian, D.; Yao, X.; Zhang, Y.; Tang, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, 498, 99.
13. (a) Turmukhambetov, A. Zh.; Agedilova, M. T.; Nurmaganbetov, Zh. S.; Kazantsev, A. V.; Shults, E. E.; Shakirov, M. M.; Bagryanskaya, I. Yu.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2009**, 45, 601. [Химия природ. соединений **2009**, 504.] (b) Nurmaganbetov, Zh. S.; Shultz, E. E.; Chernov, S. V.; Turmukhambetov, A. Zh.; Seydakhmetova, R. B.; Shakirov, G. A.; Tolstikov, G. A.; Adekenov, S. M. *Chem Heterocycl. Compd.* **2011**, 46, 1494. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 1849.] (c) Nurmaganbetov, Zh. S.; Shultz, E. E.; Chernov, S. V.; Turmukhambetov, A. Zh.; Seydakhmetova, R. B.; Shakirov, M. M.; Tolstikov, G. A.; Adekenov, S. M. *ChemInform* **2011**, 42. DOI: 10.1002/chin.201139193.
14. (a) Larsen, L. K.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 419. (b) Drung, B.; Scholz, C.; Barbosa, V. A.; Nazari, A.; Sarragiotto, M. H.; Schmidt, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4854. (c) Yaňuk, J. G.; Denofrio, M. P.; Rasse-Suriani, F. A. O.; Villarruel, F. D.; Fassetta, F.; Einschlag, F. S. G.; Erra-Balsells, R.; Epe, B.; Cabrerizo, F. M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 2170.
15. Ikeda, R.; Kimura, T.; Tsutsumi, T.; Tamura, S.; Sakai, N.; Konakahara, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3506.
16. (a) Özdemir, A.; Sever, B.; Altıntop, M. D.; Tilki, E. K.; Dikmen, M. *Molecules* **2018**, 23, 2151. (b) Kumar, V.; Kaur, K.; Karelia, D. N.; Beniwal, V.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K.; Gupta, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 81, 267. (c) George, R. F.; Fouad, M. A.; Gomaa, I. E. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 112, 48. (d) Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B.; Beyhan, N.; Tabanca, N.; Ali, A.; Wedge, D. E.; Duke, S. O.; Bernier, U. R.; Khan, I. A. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 3632.
17. Allen, F. H.; Kenard, O.; Watson, D. G.; Bramer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 1.
18. Spek, A. L. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 7.
19. Rowland, R. S.; Taylor, R. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 7384.
20. Sheldrick, G. M. *SADABS. Version 2.01*; Bruker AXS Inc.: Madison, 2004.
21. Sheldrick, G. M. *SHELX-97, Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2)*; University of Göttingen, 1997.