

Синтез и анальгетическая активность 1-[(1,2,3-триазол-1-ил)метил]хинолизинов на основе алкалоида лупинина

Жангельды С. Нурмаганбетов^{1,2}, Виктор А. Савельев³, Юрий В. Гатилов³,
Оралгазы А. Нуркенов¹, Роза Б. Сейдахметова¹, Зарина Т. Шульгау⁴,
Гулим К. Мукушева¹, Серик Д. Фазылов¹, Эльвира Э. Шульц^{3*}

¹ Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан,
ул. Алиханова, 1, Караганда 100012, Республика Казахстан

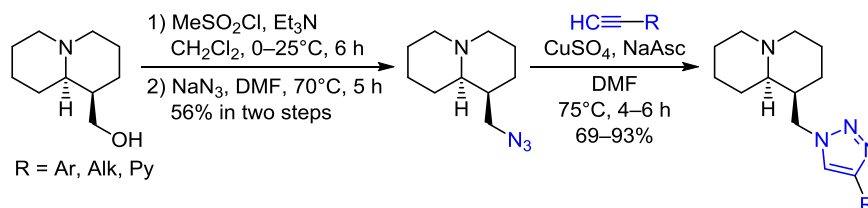
² Медицинский университет Караганды,
ул. Гоголя, 40, Караганда 100000, Республика Казахстан

³ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

⁴ Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан,
Куральжинское шоссе, 13/5, Нур-Султан 010000, Республика Казахстан

Поступило 20.06.2021

Принято 16.07.2021



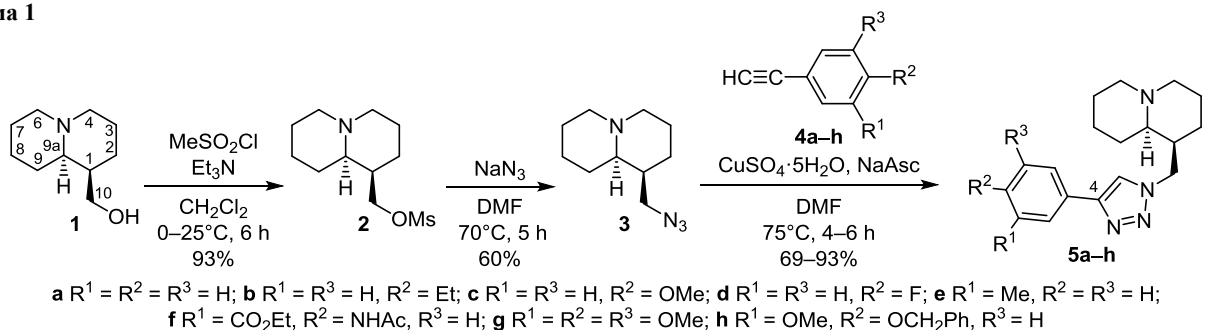
Осуществлена модификация хинолизинового остова алкалоида лупинина введением замещенного 1,2,3-триазола. При воздействии NaN_3 на продукт реакции лупинина с метансульфонилхлоридом образуется лупинилазид, который в ходе реакции с терминальными алкинами в присутствии водного CuSO_4 и аскорбата натрия образует соответствующие (1*S*,9*aR*)-1-[(1,2,3-триазол-1-ил)метил]октагидро-1*H*-хинолизины с различными заместителями в положении С-4 триазольного цикла. Структуры метансульфоната лупинина и 1-[(1,2,3-триазол-1-ил)метил]октагидрохинолизинов подтверждены методом РСА. 1-[(1,2,3-Триазол-1-ил)метил]октагидрохинолизины, содержащие гидроксиметильный или 2-гидроксипропан-2-ильный заместитель в положении С-4 триазольного цикла, обладают выраженной анальгетической активностью.

Ключевые слова: азиды, триазолы, хинолизиновые алкалоиды, реакция азид-алкинового циклоприсоединения, РСА.

Алкалоиды с октагидро-2*H*-хинолизиновым (хинолизиновым) остовом, содержащиеся в растениях родов *Lupinus* и *Anabasis*,¹ обладают разнообразной биологической активностью, включая противовоспалительную, анальгетическую и антитромботическую,² и представляют интерес в качестве ценных фармакофоров.³ Например, простое по строению природное соединение этого ряда эпихинамид ((1*S*,9*aS*)-1-(ацетил-амино)октагидро-1*H*-хинолизин) охарактеризован в качестве β 2-селективного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.⁴ Значительное внимание уделяется получению синтетических производных хинолизиновых алкалоидов, в частности (–)-лупинина, и изучению их биологической активности. Наличие свободной группы ОН в молекуле лупинина позволяет

синтезировать на его основе разнообразные производные. Так, описано получение и некоторые превращения эфиров⁵ и *O*-ацильных производных лупинина.⁶ Группа ОН лупинина легко преобразуется в аминогруппу, что позволяет получить обширную серию замещенных по атому N производных,^{7–11} в том числе обладающих противовоспалительной, гипертензивной, анальгетической,⁸ антиаритмической,⁹ антималярийной¹⁰ и антихолинэстеразной¹¹ активностью. Также на основе ω -хлорлупинана, ω -тиолупинана и ω -цианолупинана синтезирована группа производных в качестве перспективных лигандов для сигма-рецепторов центральной нервной системы, которые вовлечены в патогенез психических и моторных расстройств.¹² Таким образом, разработка удобных методов

Схема 1



модификации лупинина для получения замещенных хинолизинов представляет важную и актуальную задачу.

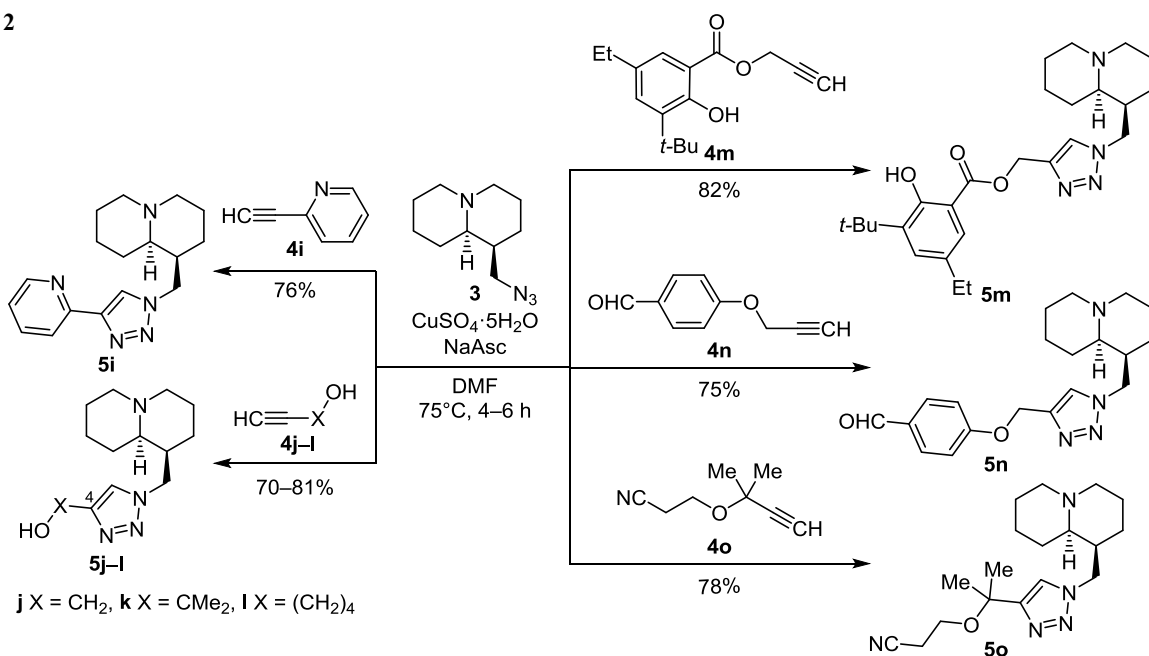
В настоящей работе представлен синтез лупинилазида и ранее неописанной серии производных хинолизинов, содержащих замещенный по положению С-4 1,2,3-триазольный цикл. Так, при взаимодействии лупинина (**1**) с метансульфонилхлоридом (2 экв.) в присутствии Et_3N (3 экв.) в CH_2Cl_2 при охлаждении образуется (октагидро-2*H*-хинолизин-1-илметил)метансульфонат (**2**) с выходом 93%. Соединение **2** под воздействием NaN_3 в среде ДМФА при нагревании образует 1-(азидометил)октагидро-2*H*-хинолизин (**3**) (схема 1).

В литературе широко описаны методы введения триазольного фрагмента для алкалоидов различного типа.¹³ Например, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения органических азидов к алкинам в последние два десятилетия оказалась в фокусе научного интереса химиков благодаря предложенной модификации группами Шарплесса^{14a} и Мельдаля,^{14b} предполагающей проведение реакции с использованием медьсодержащих катализаторов (реакция CuAAC). Данный подход отличается мягкими условиями, высокой региоселективностью и протекает с преимущественным образованием 1,4-региоизомеров.

Взаимодействие лупинилазида **3** с различными арилахетиленами **4a–h** реализуется в среде ДМФА в присутствии $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ и аскорбата натрия (NaAsc) при нагревании до $75^\circ C$ (контроль методом ТСХ). После очистки реакционной смеси были выделены (1*S*,9*aR*)-1-[(1,2,3-триазол-1-ил)метил]октагидро-2*H*-хинолизины **5a–h**, содержащие арильные заместители в положении С-4 1,2,3-триазольного цикла (схема 1).

Расширяя область синтетического использования разработанной методики, в аналогичную реакцию с лупинилазидом **3** был введен 2-этинилпиридин (**4i**), а также различные алифатические производные ацетилена **4j–o**. Так, в результате реакции с 2-этинилпиридином (**4i**) был получен 1,4-дизамещенный 1,2,3-триазол **5i** с высоким выходом 76% (схема 2). Также в ходе реакции со спиртами **4j–l** получены {1-[4-(гидроксиалкил)-1,2,3-триазол-1-ил]метил}октагидро-2*H*-хинолизины **5j–l**. Известно, что наличие эфирного линкера в положении С-4 триазола может оказывать значительное влияние на биологическую активность соединения.¹⁵ Поэтому наше внимание привлекла возможность получения триазолохинолизинов с метиларил(алкил)оксизаменителями в положении С-4. Для этого в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с лупинилазидом **3** в вышеописанных условиях были введены

Схема 2



производные ацетилена **4m–o**, что позволило получить хинолизины **5m–o** (схема 2). Таким образом, реакция циклоприсоединения с участием ацетиленов **4j–o** с различными функциональными группами открывает возможность для дальнейших химических превращений полученных соединений.

Строение синтезированных соединений было полностью подтверждено данными физико-химических методов: ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и РСА. Так, присутствие группы N_3 в структуре **3** подтверждается наличием интенсивной полосы поглощения при 2096 см^{-1} ИК спектра.

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **5a–o** наблюдаются характерные сигналы хинолизинового остова в области 1.17–1.70 м. д. с интегральной интенсивностью 8H, характерные для протонов как аксиальной, так экваториальной ориентации. Мультиплетные сигналы при 1.70–1.92 м. д. принадлежат экваториально ориентированным протонам 3,7- CH_2 . Аксиальные протоны 4,6- CH_2 проявляются в виде мультиплета при 1.88–2.08 м. д., а сигналы узлового протона 9a- CH и протона 1- CH обнаруживаются при 2.05–2.18 и 2.18–2.30 м. д. соответственно. Протоны 4,6- CH_2 экваториальной ориентации проявляются в виде мультиплета в области 2.80–2.88 м. д. Протоны метиленовой группы 10- CH_2 резонируют в виде мультиплета в области 4.51–4.65 м. д. Сигнал протона Н-5 триазольного цикла в спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–o** проявляется в виде синглета, расположенного в области 7.37–7.71 м. д. Атомам углерода триазольного цикла в спектрах ЯМР ^{13}C соответствуют сигналы при 119.3–122.4 (С-5) и 146.2–156.8 м. д. (С-4). Полученные данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов.¹⁶

В масс-спектрах всех синтезированных хинолизинов **5a–o** присутствует пик фрагментарного иона $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}$ (*m/z* 152), соответствующий расщеплению молекулы по связи N–C триазол–лупинин.

Строение продукта **2** и хинолизинов **5c,e** подтверждено методом РСА (рис. 1).

В кристалле соединения **2** имеются две кристаллографически независимые молекулы с разной ориентацией сульфонильной группы: торсионные углы $\text{C}(9\text{A})\text{--C}(1)\text{--C}(10)\text{--O}(1)$ равны -177 и 76° . Распределение длин связей октагидрохинолизинового остова в двух независимых молекулах одинаково в пределах точности эксперимента. Конформации шестичленных циклов в октагидрохинолизиновом каркасе близки к соответствующим конформациям в кристаллической структуре молекулы лупинина (**1**).¹⁷

В двух независимых молекулах кристалла **5c** и в кристалле **5e** ориентация 1,2,3-триазольного цикла одинаковая: торсионные углы $\text{C}(9\text{A})\text{--C}(1)\text{--C}(10)\text{--N}(1')$ 179 , -174 и -176° . Углы между плоскостями триазольного и арильного заместителей равны 23 и 21° в кристалле **5c** и 27° в кристалле **5e**.

В последнее десятилетие соединения, содержащие 1,2,3-триазольный цикл, привлекали внимание разработчиков лекарственных агентов.¹⁸ В настоящее

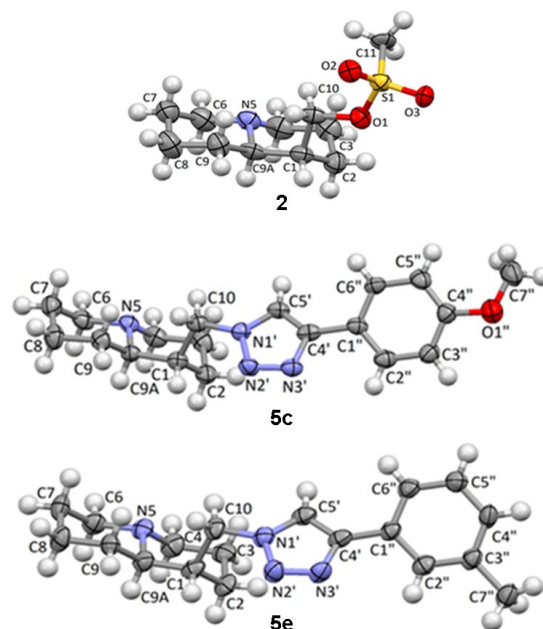


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений **2**, **5c,e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

время на рынке присутствуют такие лекарственные препараты, как тазобактам^{19a} и карбоксиамидотриазол,^{19b} 1,2,3-триазольный фрагмент представлен в соединениях, обладающих противовоспалительным и анальгетическим действием.²⁰

Обезболивающее действие лупинина (**1**) и хинолизинов **5a,c,e,j,k** в дозе 25 мг/кг изучали на мышах в ходе теста "уксусные корчи" (0.75% водная АсОН, внутрибрюшинное введение по 0.1 мл на животное). В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в эффективной дозе 10 мг/кг. Уменьшение количества "корчей" у животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых соединений (табл. 1).

Таблица 1. Анальгетическая активность лупинина (**1**) и хинолизинов **5a,c,e,j,k** в тесте "уксусные корчи"

Соединение	Доза, мг/кг	Количество "корчей"*	Анальгетическая активность,** %
1	25	58.2 ± 6.7***	44
5a	25	99.8 ± 10.9	–
5c	25	77.4 ± 10.4	–
5e	25	66.6 ± 7.2	–
5j	25	44.0 ± 5.7***	58
5k	25	49.2 ± 4.3***	54
Диклофенак	10	53.6 ± 5.7***	49
Контроль	–	105.4 ± 12.0	–

* Среднее количество "корчей" в течение 30 мин спустя 20 мин после инъекции.

** Анальгетическая активность (доля уменьшения болевой реакции) = $100\% - \text{A}/\text{B}$, где А – среднее количество "корчей" животных в группе, получившей тестируемое соединение, и В – среднее количество "корчей" животных в контрольной группе.

*** Статистически достоверное различие ($p < 0.05$) по сравнению с контрольной группой.

Соединения **5j,k**, содержащие гидроксиметильный или 2-гидроксиизопротильный заместитель в положении С-4 триазольного цикла, достоверно уменьшали количество "корчей", вызванных введением раствора АсОН. Эти соединения в дозе 25 мг/кг уменьшали болевую реакцию животных на 58 и 54% соответственно, что превышает анальгетическую активность препарата сравнения диклофенака натрия (49%), а также лупинина (**1**) (44%). Соединения **5a,c,e**, содержащие ароматический заместитель в положении С-4 триазольного цикла, не проявили достоверной анальгетической активности в тесте "уксусные корчи".

Таким образом, впервые осуществлена модификация хинолизинового алкалоида лупинина с введением 1,2,3-триазольного заместителя по положению С-1 алкалоида. Показано, что заместитель в положении С-4 триазольного цикла оказывает значительное влияние на анальгетическую активность новой группы производных лупинина.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 101 МГц соответственно, соединения **2**, **3**, **5a-d,f,g,j-l,o**), и Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно, остальные соединения) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.24 м. д. для ядер ^1H , 76.9 м. д. для ядер ^{13}C). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определена по спектрам, записанным в режиме J -модуляции (JMOD). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждено на основании данных двумерной гомоядерной ^1H – ^1H (COSY) и гетероядерной спектроскопии ^1H – ^{13}C (HMBC, HSQC), а также основываясь на литературных данных для хинолизинов.^{7f} Значения удельного вращения измерены на поляриметре PolAAg 3005. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре DFS ThermoScientific (температура испарителя 200–250°C, ионизация ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на термосистеме Mettler Toledo FP900. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254 с использованием систем: CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 –EtOH, 10:1, проявление в парах иода и в УФ свете (254 нм). Продукты реакций выделены перекристаллизацией или с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Acros (0.035–0.240 мм), элюенты CHCl_3 , CHCl_3 –EtOH, 100:1→10:1.

Азид натрия, фенилацетилен (**4a**), 4-этилфенилацетилен (**4b**), 4-метоксифенилацетилен (**4c**), 4-фторфенилацетилен (**4d**), *m*-толилацетилен (**4e**), 2-этинилпиридин (**4i**), пропаргиловый спирт (**4j**), 2-метилбут-3-ин-2-ол (**4k**), гекс-5-ин-1-ол (**4l**), 3-(2-метилбут-3-ин-2-илокси)пропионитрил (**4o**) приобретены у фирмы Alfa Aesar. Растворители (CH_2Cl_2 , ДМФА), а также Et_3N очищены по стандартным методикам; ДМФА дополнительно перегнан в токе аргона непосредственно перед проведением реакций.

(–)-Лупинин (**1**) (т. пл. 69–71°C (EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –30.5° (с 0.41, MeOH)) (т. пл. 68–69°C (EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –23.5°)²¹

выделен из растения *Anabasis aphylla* L. по литературной методике.²² *N*-Ацетил-5-(этинил)этилантраанилат (**4f**),²³ 1-этинил-3,4,5-триметоксibenзол (**4g**),²⁴ 4-бензилокси-3-метоксифенилацетилен (**4h**),²⁴ проп-2-инил-3-*трет*-бутил-2-гидрокси-5-этилбензоат (**4m**)²⁵ и 4-(проп-2-инилокси)бензальдегид (**4n**)²⁵ синтезированы по известным методикам.

((1R,9aR)-Октагидро-2H-хинолизин-1-илметил)метансульфонат (2). К охлажденному на ледяной бане раствору 3.54 г (21 ммоль) лупинина (**1**) и 6.36 г (63 ммоль) Et_3N в 200 мл CH_2Cl_2 прикапывают раствор 4.8 г (42 ммоль) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ в 20 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при охлаждении и в течение 6 ч при комнатной температуре, затем промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 20 мл) и сушат над безводным MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 –EtOH, 50:1). Выход 4.84 г (93%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 57–58°C (Et_2O). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –21.6° (с 1.4, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1184, 1336 (OSO_2), 2740, 2757, 2798 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.12–1.26 (1H, м, 2- CH_2 акс.); 1.28–1.51 (5H, м, 2,8- CH_2 экв., 3,7,8- CH_2 акс.); 1.52–1.56 (1H, м, 9- CH_2 акс.); 1.59–1.77 (2H, м, 3,7- CH_2 экв.); 1.84–2.02 (5H, м, 1,9а-CH, 4,6- CH_2 акс., 9- CH_2 экв.); 2.73–2.80 (2H, м, 4,6- CH_2 экв.); 2.97 (3H, с, CH_3); 4.34–4.39 (1H, м, 10- CH_2); 4.45–4.49 (1H, м, 10- CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.6 (C-3); 24.7 (C-7(8)); 25.4 (C-8(7)); 26.3 (C-2); 29.8 (C-9); 37.0 (CH_3); 38.0 (C-1); 56.8 (C-4(6)); 57.1 (C-6(4)); 64.0 (C-9а); 69.5 (C-10). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (1), 247 $[\text{M}]^+$ (7), 153 (10), 152 (100), 150 (3), 98 (6). Найдено, m/z : 247.1238 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 247.1237.

(1S,9aR)-1-(Азидометил)октагидро-2H-хинолизин (3). Смесь 4.84 г (20 ммоль) соединения **2** и 3.44 г (53 ммоль) NaN_3 в 50 мл ДМФА перемешивают при 70°C в течение 5 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь выливают на чашку Петри для удаления растворителя одувкой сжатым воздухом. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 , промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над безводным MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (CH_2Cl_2 –EtOH, 50:1). Выход 2.33 г (60%), светло-желтая подвижная жидкость. $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ –29.85° (с 2.4, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1269, 2096 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 2744, 2762, 2804 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12–1.26 (1H, м, 2- CH_2 акс.); 1.30–1.57 (6H, м, 3,7,8,9- CH_2 акс., 8,9- CH_2 экв.); 1.58–1.76 (3H, м, 2,3,7- CH_2 экв.); 1.80–1.99 (4H, м, 1,9а-CH, 4,6- CH_2 акс.); 2.72–2.82 (2H, м, 4,6- CH_2 экв.); 3.42 (1H, д, $J = 12.6$, $J = 9.6$, 10- CH_2); 3.54 (1H, д, $J = 12.6$, $J = 5.3$, 10- CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7 (C-3); 24.9 (C-8); 25.4 (C-7); 27.3 (C-2); 29.6 (C-9); 38.2 (C-1); 50.4 (C-10); 56.8 (C-4(6)); 57.2 (C-6(4)); 64.3 (C-9а). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 $[\text{M}]^+$ (2), 153 (10), 152 (100), 137 (7), 136 (5), 98 (12), 84 (7), 83 (9), 82 (6), 55 (10), 41 (14). Найдено, m/z : 194.1528 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 194.1526.

Синтез соединений 5а–о (общая методика). Смесь 0.29 г (1.5 ммоль) азида **3**, 1.35 ммоль замещенного ацетилена **4а–о**, 0.017 г (0.0675 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 0.013 г (0.0675 ммоль) аскорбата натрия в 4 мл ДМФА перемешивают при 75°C в течение 4–6 ч (контроль методом ТСХ). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат в вакуумном пистолете и получают триазолы **5а–д**. Для выделения триазолов **5е–о** растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CH_3Cl , $\text{CH}_3\text{Cl}-\text{EtOH}$, 100:1→10:1).

(1S,9aR)-1-[[4-(Фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]октагидро-2H-хинолизин (5a). Выход 0.30 г (75%), белый порошок, т. пл. 196–197°C (с разл.). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -19.7^\circ$ (с 0.8, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 694, 766, 835, 1505, 1612, 3120 (C=C), 1441, 1466, 1485 (C=N), 2763, 2804 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17–1.40 (3H, м, 2,8- CH_2 акс., 2- CH_2 экв.); 1.41–1.64 (5H, м, 3,7,8- CH_2 акс., 8,9- CH_2 экв.); 1.73–1.92 (2H, м, 3,7- CH_2 экв.); 1.94–2.04 (2H, м, 4,6- CH_2 акс.); 2.06–2.11 (1H, м, 9a-CH); 2.21–2.25 (1H, м, 1-CH); 2.82–2.88 (2H, м, 4,6- CH_2 экв.); 4.54–4.64 (2H, м, 10- CH_2); 7.29 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ph); 7.39 (2H, д, $J = 7.6$, $J = 7.4$, H-3,5 Ph); 7.70 (1H, с, H-5 триазол); 7.80 (2H, д, $J = 7.4$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.5 (C-3); 24.7 (C-7(8)); 25.3 (C-8(7)); 26.3 (C-2); 29.5 (C-9); 39.1 (C-1); 48.5 (C-10); 56.9 (C-4(6)); 57.1 (C-6(4)); 64.2 (C-9a); 120.0 (C-5 триазол); 125.6 (C-2,6 Ph); 127.9 (C-4 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 130.7 (C-1 Ph); 147.4 (C-4 триазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (1), 297 (8), 296 $[\text{M}]^+$ (38), 152 (42), 151 (100), 150 (59), 138 (22), 137 (11), 136 (32), 116 (16), 111 (24), 110 (19), 96 (19), 83 (36), 41 (36). Найдено, m/z : 296.1995 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 296.1996.

(1S,9aR)-1-[[4-(4-Этилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил]октагидро-2H-хинолизин (5b). Выход 0.41 г (93%), белый порошок, т. пл. 188–190°C (с разл.). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -16.8^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 723, 750, 831, 1498, 3103 (C=C), 1444, 1458, 1560 (C=N), 2763, 2807 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.19–1.40 (3H, м, 2,8- CH_2 акс., 2- CH_2 экв.); 1.41–1.65 (5H, м, 3,7,9- CH_2 акс., 8,9- CH_2 экв.); 1.74–2.11 (5H, м, 3,7- CH_2 экв., 4,6- CH_2 акс., 9a-CH); 2.21–2.26 (1H, м, 1-CH); 2.65 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 2.82–2.88 (2H, м, 4,6- CH_2 экв.); 4.54–4.65 (2H, м, 10-CH); 7.24 (2H, д, $J = 7.8$, H-2,6 Ar); 7.67 (1H, с, H-5 триазол); 7.73 (2H, д, $J = 7.8$, H-3,5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.6 (CH_3); 20.7 (C-3); 24.9 (C-7(8)); 25.6 (C-8(7)); 26.3 (C-2); 28.7 (CH_2CH_3); 29.8 (C-9); 39.2 (C-1); 48.6 (C-10); 57.1 C-4(6); 57.3 (C-6(4)); 64.4 (C-9a); 119.9 (C-5 триазол); 125.6 (C-2,6 Ar); 128.2 (C-4 Ar); 128.3 (C-3,5 Ar); 144.3 (C-1 Ar); 147.6 (C-4 триазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (4), 324 $[\text{M}]^+$ (17), 231 (11), 152 (19), 151 (53), 150 (32), 136 (29), 135 (28), 122 (43), 121 (74), 120 (37), 105 (71), 91 (21), 70 (100), 69 (70). Найдено, m/z : 324.2306 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 324.2309.

(1S,9aR)-1-[[4-(4-Метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил]октагидро-2H-хинолизин (5c). Выход

0.35 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 177–178°C (EtOAc). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -16.9^\circ$ (с 0.8, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 829, 920, 1618, 3097 (C=C), 1008, 1132, 1246 (C–O), 1443, 1458, 1498, 1560 (C=N), 2761, 2804 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17–1.40 (3H, м, 2- CH_2 экв., 2,8- CH_2 акс.); 1.40–1.64 (5H, м, 3,7,9- CH_2 акс., 8,9- CH_2 экв.); 1.73–1.90 (2H, м, 3,7- CH_2 экв.); 1.92–2.05 (2H, м, 4,6- CH_2 акс.); 2.06–2.10 (1H, м, 9a-CH); 2.22–2.26 (1H, м, 1-CH); 2.83–2.88 (2H, м, 4,6- CH_2 экв.); 3.81 (3H, с, OCH_3); 4.52–4.62 (2H, м, 10- CH_2); 6.92 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.61 (1H, с, H-5 триазол); 7.73 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.5 (C-3); 24.7 (C-7(8)); 25.4 (C-8(7)); 26.1 (C-2); 29.5 (C-9); 39.1 (C-1); 48.4 (C-10); 55.2 (OCH_3); 56.9 (C-4(6)); 57.2 (C-6(4)); 64.3 (C-9a); 114.1 (C-3,5 Ar); 119.3 (C-5 триазол); 123.3 (C-1 Ar); 126.8 (C-2,6 Ar); 147.2 (C-4 триазол); 159.4 (C-4 Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (1), 327 (12), 226 (49), 152 (42), 151 (100), 150 (66), 138 (18), 137 (14), 136 (33), 111 (18), 96 (17), 83 (25), 41 (150). Найдено, m/z : 326.2100 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, m/z : 326.2101.

(1R,9aS)-1-[[4-(4-Фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил]октагидро-2H-хинолизин (5d). Выход 0.32 г (76%), белый порошок, т. пл. 195–198°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -17.5^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 779, 815, 835, 1558, 1610, 3105, 3126 (C=C), 1108, 1126, 1157, 1223 (C–F), 1462, 1497 (C=N), 2765, 2808 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.18–1.40 (3H, м, 2- CH_2 экв., 2,8- CH_2 акс.); 1.40–1.64 (5H, м, 3,7,9- CH_2 акс., 8,9- CH_2 экв.); 1.72–1.90 (2H, м, 3,7- CH_2 экв.); 1.93–2.01 (2H, м, 4,6- CH_2 акс.); 2.05–2.08 (1H, м, 9a-CH); 2.21–2.27 (1H, м, 1-CH); 2.82–2.88 (2H, м, 4,6- CH_2 экв.); 4.53–4.63 (2H, м, 10- CH_2); 7.05–7.09 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.65 (1H, с, H-5 триазол); 7.74–7.78 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 20.4 (C-3); 24.7 (C-7(8)); 25.4 (C-8(7)); 26.1 (C-2); 29.7 (C-9); 39.0 (C-1); 48.5 (C-10); 56.9 (C-4(6)); 57.1 (C-4(6)); 64.2 (C-9a); 115.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.7$, C-3,5 Ar); 119.8 (C-5 триазол); 126.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.2$, C-1 Ar); 127.2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.2$, C-2,6 Ar); 146.5 (C-4 триазол); 162.4 (д, $^1J_{\text{CF}} = 247.5$, C-4 Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 (1), 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (9), 314 $[\text{M}]^+$ (44), 152 (40), 151 (100), 150 (58), 138 (18), 137 (11), 136 (38), 111 (19), 96 (15), 83 (25). Найдено, m/z : 314.1899 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4$. Вычислено, m/z : 314.1901.

(1S,9aR)-1-[[4-(*m*-Толлил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил]октагидро-2H-хинолизин (5e). Выход 0.52 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 141–142°C (EtOAc). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -13.8^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 694, 791, 846, 1614, 3122 (C=C), 1443, 1464, 1487 (C=N), 2763, 2804 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20–1.40 (3H, м, 2- CH_2 экв., 2,8- CH_2 акс.); 1.41–1.63 (5H, м, 3,7,9- CH_2 акс., 8,9- CH_2 экв.); 1.74–1.91 (2H, м, 3,7- CH_2 экв.); 1.94–2.02 (2H, м, 4,6- CH_2 акс.); 2.06–2.09 (1H, м, 9a-CH); 2.22–2.26 (1H, м, 1-CH); 2.37 (3H, с, CH_3); 2.83–2.88 (2H, м, 4,6- CH_2 экв.); 4.54–4.64 (2H, м, 10- CH_2); 7.11 (1H, д, $J = 7.5$, H-4 Ar); 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-5 Ar); 7.58 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 1.6$, H-6 Ar); 7.67 (2H, м, H-5 триазол, H-2 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.5 (C-3); 21.3 (CH_3); 24.7 (C-7(8)); 25.4 (C-8(7)); 26.2 (C-2); 29.6 (C-9); 39.1 (C-1); 48.5 (C-10); 56.9 (C-4(6)); 57.2 (C-6(4)); 64.3 (C-9a);

триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.5 (C-3); 24.7 (C-7(8)); 25.3 (C-8(7)); 26.2 (C-2); 29.5 (C-9); 39.1 (C-1); 48.5 (C-10); 56.4 (CH₂OH); 56.8 (C-4(6)); 57.1 (C-6(4)); 64.2 (C-9a); 122.1 (C-5 триазол); 147.4 (C-4 триазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 [M+H]⁺ (4), 250 [M]⁺ (20), 152 (35), 151 (100), 150 (55), 136 (40), 111 (23), 110 (18), 96 (19), 83 (39), 55 (10), 41 (15). Найдено, m/z : 250.1786 [M]⁺. C₁₃H₂₂N₄O. Вычислено, m/z : 250.1788.

2-{1-[(1S,9aR)-Октагидро-2H-хинолизин-1-ил]метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}пропан-2-ол (5k). Выход 0.38 г (81%), белый кристаллический порошок, т. пл. 137–139°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –20.4° (*c* 0.8, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 748, 837, 858, 3128 (C=C), 1056, 1064, 1107, 1126, 1144 (C–O), 1442, 1460, 1538 (C=N), 2767, 2808 (хинолизин), 3423 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.18–1.37 (3H, м, 2-CH₂ экв., 2,8-CH₂ акс.); 1.38–1.58 (5H, м, 3,7,9-CH₂ акс., 8,9-CH₂ экв.); 1.60 (6H, с, 2CH₃); 1.72–1.90 (2H, м, 3,7-CH₂ экв.); 1.91–2.05 (2H, м, 4,6-CH₂ акс.); 2.05–2.12 (1H, м, 9a-CH); 2.15–2.19 (1H, м, 1-CH); 2.67 (1H, уш. с, ОН); 2.80–2.86 (2H, м, 4,6-CH₂ экв.); 4.46–4.57 (2H, м, 10-CH₂); 7.37 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.0 (C-3); 26.2 (C-7(8)); 26.9 (C-8(7)); 27.8 (C-2); 31.1 (C-9); 31.9 (2CH₃); 40.7 (C-1); 49.9 (C-10); 58.4 (C-4(6)); 58.7 (C-6(4)); 65.8 (C-9a); 69.9 ((CH₃)₂C); 120.9 (C-5 триазол); 156.8 (C-4 триазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 [M+H]⁺ (3), 278 [M]⁺ (13), 152 (33), 151 (100), 150 (54), 136 (35), 111 (17), 110 (14), 83 (28), 41 (15). Найдено, m/z : 278.2097 [M]⁺. C₁₅H₂₆N₄O. Вычислено, m/z : 278.2101.

4-{1-[(1S,9aR)-Октагидро-2H-хинолизин-1-ил]метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}бутан-1-ол (5l). Выход 0.28 г (70%), белый порошок, т. пл. 82–84°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ –20.4° (*c* 1.2, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 788, 845, 904, 3058, 3124 (C=C), 1031, 1049, 1107, 1126 (C–O), 1443, 1454, 1483, 1537 (C=N), 2762, 2802 (хинолизин), 3404, 3444 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.15–1.38 (3H, м, 2-CH₂ экв., 2,8-CH₂ акс.); 1.38–1.67 (7H, м, CH₂, 3,7,9-CH₂ акс., 8,9-CH₂ экв.); 1.67–1.85 (4H, м, 3,7-CH₂ экв., CH₂); 1.85–2.29 (5H, м, 4,6-CH₂ акс., 1,9a-CH, ОН); 2.71 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂); 2.83 (2H, м, 4,6-CH₂ экв.); 3.64 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂OH); 4.45–4.56 (2H, м, 10-CH₂); 7.22 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.5 (C-3); 24.7 (C-7(8)); 25.4 (C-8(7)); 25.2 (CH₂); 25.5 (CH₂); 26.2 (C-2); 29.5 (C-9); 32.3 (CH₂); 39.1 (C-1); 48.2 (C-10); 56.9 (C-4(6)); 57.2 (C-6(4)); 62.3 (CH₂OH); 64.3 (C-9a); 121.2 (C-5 триазол); 147.6 (C-4 триазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 293 [M+H]⁺ (2), 292 [M]⁺ (7), 152 (26), 151 (100), 152 (34), 138 (13), 136 (136), 96 (11), 83 (16), 41 (10). Найдено, m/z : 292.2259 [M]⁺. C₁₆H₂₈N₄O. Вычислено, m/z : 292.2258.

1-[(1S,9aR)-Октагидро-2H-хинолизин-1-ил]метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил-3-трет-бутил-2-гидрокси-5-этилбензоат (5m). Выход 0.82 г (82%), белый порошок, т. пл. 89–92°C (*c* разл.). $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ –11.9° (*c* 1.3, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 698, 723, 752, 800, 846, 1610, 3122 (C=C), 1001, 1122, 1201 (C–O), 1461, 1558 (C=N), 1672 (C=O), 2737, 2760, 2800, 2860 (хинолизин), 3417 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.16 (3H, т, *J* = 7.4, CH₃); 1.20–1.29 (3H, м, 2-CH₂ экв., 2,8-CH₂ акс.); 1.38 (9H, с,

C(CH₃)₃); 1.40–1.62 (5H, м, 3,7,9-CH₂ акс., 8,9-CH₂ экв.); 1.74–1.91 (2H, м, 3,7-CH₂ экв.); 1.92–2.08 (2H, м, 4,6-CH₂ акс.); 2.09–2.19 (1H, м, 9a-CH); 2.19–2.29 (1H, м, 1-CH); 2.51 (2H, к, *J* = 7.4, CH₂); 2.82–2.91 (2H, м, 4,6-CH₂ экв.); 4.51–4.66 (2H, м, 10-CH₂); 5.46 (2H, с, OCH₂); 7.25 (1H, д, *J* = 1.8, Н-4 Ar); 7.52 (1H, д, *J* = 1.8, Н-6 Ar); 7.64 (1H, с, Н-5 триазол); 11.20 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (CH₃); 20.3 (C-3); 24.6 (C-8); 25.2 (C-7); 26.1 (C-2); 28.8 (CH₂); 29.2 (C(CH₃)₃); 29.5 (C-9); 34.8 (C(CH₃)₃); 39.0 (C-1); 48.6 (C-10); 56.8 (C-4(6)); 57.1 (C-6(4)); 58.0 (OCH₂); 64.2 (C-9a); 111.4 (C-1 Ar); 124.7 (C-5 триазол); 126.2 (C-6 Ar); 133.1 (C-4 Ar); 133.6 (C-5 Ar); 137.5 (C-3 Ar); 142.1 (C-4 триазол); 159.2 (C-2 Ar); 170.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 456 [M+H]⁺ (2), 455 (11), 454 [M]⁺ (36), 312 (12), 205 (26), 189 (44), 175 (17), 152 (65), 151 (100), 150 (48), 138 (20), 136 (33), 98 (14), 96 (16), 83 (18), 41 (13). Найдено, m/z : 454.2942 [M]⁺. C₂₆H₃₈N₄O₃. Вычислено, m/z : 454.2938.

4-{1-[(1S,9aR)-Октагидро-2H-хинолизин-1-ил]метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метоксибензальдегид (5n). Выход 1.22 г (75%), белый порошок, т. пл. 112–114°C (*c* разл.). $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ –18.5° (*c* 1.1, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 644, 750, 787, 812, 843, 867, 1510, 1606, 3068, 3143 (C=C), 1009, 1055, 1109, 1126, 1171 (C–O), 1464, 1579 (C=N), 1694, 2931 (HC=O), 2738, 2760, 2800 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20–1.37 (3H, м, 2-CH₂ экв., 2,8-CH₂ акс.); 1.40–1.62 (5H, м, 3,7,9-CH₂ акс., 8,9-CH₂ экв.); 1.71–1.86 (2H, м, 3,7-CH₂ экв.); 1.91–2.01 (2H, м, 4,6-CH₂ акс.); 2.05–2.11 (1H, м, 9a-CH); 2.18–2.24 (1H, м, 1-CH); 2.80–2.87 (2H, м, 4,6-CH₂ экв.); 4.51–4.62 (2H, м, 10-CH₂); 5.27 (2H, с, OCH₂); 7.08 (2H, д, *J* = 8.6, Н-2,6 Ar); 7.57 (1H, с, Н-5 триазол); 7.81 (2H, д, *J* = 8.6, Н-3,5 Ar); 9.86 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.4 (C-3); 24.6 (C-8); 25.4 (C-7); 26.0 (C-2); 29.6 (C-9); 39.0 (C-1); 48.5 (C-10); 56.9 (C-4(6)); 57.1 (C-6(4)); 62.1 (OCH₂); 64.1 (C-9a); 115.0 (C-2,6 Ar); 123.3 (C-5 триазол); 130.1 (C-4 Ar); 131.95 (C-3,5 Ar); 142.8 (C-4 триазол); 163.0 (C-1 Ar); 190.7 (HC=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 [M+H]⁺ (1), 355 (6), 354 [M]⁺ (28), 205 (6), 152 (30), 151 (100), 150 (30), 138 (11), 136 (16), 111 (13), 83 (13). Найдено, m/z : 354.2048 [M]⁺. C₂₀H₂₆N₄O₂. Вычислено, m/z : 354.2052.

3-{1-[(1S,9aR)-Октагидро-2H-хинолизин-1-ил]метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил}пропан-2-ил}окси|пропан-нитрил (5o). Выход 0.78 г (78%), белый порошок, т. пл. 107–110°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ –9.6° (*c* 0.5, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 644, 678, 732, 746, 779, 810, 846, 3060, 3128 (C=C), 1009, 1057, 1093, 1126, 1163 (C–O), 1460, 1539 (C=N), 2253 (C≡N), 2755, 2800 (хинолизин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.15–1.37 (3H, м, 2-CH₂ экв., 2,8-CH₂ акс.); 1.38–1.71 (5H, м, 3,7,9-CH₂ акс., 8,9-CH₂ экв.); 1.60 (6H, с, 2CH₃); 1.72–1.93 (2H, м, 3,7-CH₂ экв.); 1.98–2.06 (2H, м, 4,6-CH₂ акс.); 2.10–2.28 (2H, м, 1,9a-CH); 2.47 (2H, т, *J* = 6.2, CH₂CN); 2.84–2.88 (2H, м, 4,6-CH₂ экв.); 3.45 (2H, т, *J* = 6.2, CH₂O); 4.50–4.66 (2H, м, 10-CH₂); 7.53 (1H, с, C-5 триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.3 (CH₂CN); 20.3 (C-3); 24.5 (C-7(8)); 25.0 (C-7(8)); 26.0 (C-2); 26.8 (2CH₃); 29.3 (C-9); 38.9 (C-1); 48.4 (C-10); 56.6 (C-4(6)); 57.0 (C-6(4)); 57.8 (CH₂O); 64.1 (C-9a);

73.4 (CH₂O); 118.4 (C≡N), 121.4 (C-5 триазол); 151.7 (C-4 триазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 [M+H]⁺ (2), 331 [M]⁺ (10), 152 (32), 151 (100), 150 (41), 138 (15), 136 (19), 111 (14), 83 (16). Найдено, m/z : 331.2365 [M]⁺. C₁₈H₂₉N₅O. Вычислено, m/z : 331.2367.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2, 5с,е проведено на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (CuK α -излучение, графитовый монохроматор, λ 1.54184 Å, ω -сканирование, температура 293(2)K). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноточным МНК по F^2 комплексом программ SHELXS-2014 и SHELXL-2014.²⁶ Кристаллы соединения **2**, выращенные из EtOH, триклинные; a 5.435(3), b 8.766(3), c 14.395(5) Å; α 97.90(3), β 98.95(4), γ 103.60 (4)°; Z 2; пространственная группа $P1$; $d_{\text{выч}}$ 1.268 г/см³; μ 2.180 мм⁻¹; $\theta \leq 76.0^\circ$. Всего собрано 3594 отражения, из них 2746 независимых, R 0.0826 (для 1493 отражений с $I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.2444.

Кристаллы соединения **5с**, полученные медленным упариванием раствора в EtOAc, моноклинные; a 5.5545(5), b 17.8038(18), c 17.8398(16) Å; β 98.95(4)°; Z 4; пространственная группа $P2_1$; $d_{\text{выч}}$ 1.230 г/см³; μ 0.618 мм⁻¹; $\theta \leq 76.1^\circ$. Всего собрано 7368 отражений, из них 5281 независимое, R 0.0939 (для 3088 отражений с $I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.2786.

Кристаллы соединения **5е**, полученные медленным упариванием раствора в EtOAc, моноклинные; a 19.692(4), b 5.6186(9), c 16.185(3) Å; β 104.80 (2)°; Z 4; пространственная группа $P2_1/n$; $d_{\text{выч}}$ 1.191 г/см³; μ 0.558 мм⁻¹; $\theta \leq 76.5^\circ$. Всего собрано 7134 отражения, из них 3358 независимых, R 0.1116 (для 1225 отражений с $I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.3825.

Атомные координаты, длины связей и значения углов для соединений **2**, **5с,е** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2087144, CCDC 2087145, CCDC 2087146 соответственно).

Исследование анальгетической активности соединений 1, 5а,с,е,к в тесте "уксусные корчи". Эксперименты проводят на беспородных мышках-самцах массой 22–25 г. Экспериментальные группы формируют по 8 животных в каждой. "Корчи" вызывают внутрибрюшинным введением 0.75% водного раствора АсОН в дозе 0.1 мл на животное. Исследуемые соединения в дозе 25 мг/кг и препарат сравнения диклофенак натрия в эффективной дозе 10 мг/кг вводят однократно внутрижелудочно за 30 мин до введения АсОН в виде крахмальной слизи. Контрольные животные получают эквивалентное количество крахмальной слизи. Подсчет числа "корчей" проводят в течение 30 мин спустя 20 мин после внутрибрюшинного введения АсОН. Уменьшение количества "корчей" у животных, по сравнению с контрольной группой, служит показателем анальгетической активности исследуемых соединений.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектры всех полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP08855567) и Госзадания РАН (грант АААА-А21-121011490016-8).

Авторы благодарят сотрудников Химического исследовательского Центра коллективного пользования СО РАН за выполнение спектрально-аналитических исследований.

Список литературы

- (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139. (c) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779.
- (a) Ercoli, M.; Mina, L.; Boido, C. C.; Boido, V.; Sparatore, F.; Armani, U.; Piana, A. *Farmaco* **2004**, *59*, 101. (b) Magalhães, S. C. Q.; Fernandes, F.; Cabrita, A. R. J.; Fonseca, A. J. M.; Valentão, P.; Andrade, P. B. *Ind. Crops Prod.* **2017**, *95*, 286.
- Konrath, E. L.; dos Santos Passos, C.; Klein, L. C., Jr.; Henriques, A. T. *J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *65*, 1701.
- (a) Fitch, R. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Yeh, H. J. C.; Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1345. (b) Kanakubo, A.; Gray, D.; Innocent, N.; Wonnacott, S.; Gallagher, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4648. (c) Fitch, R. W.; Sturgeon, G. D.; Patel, S. R.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Daly, J. W.; Blaauw, R. H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 243.
- (a) Tlegenov, R. T.; Dalimov, D. N.; Khaitbaev, Kh. Kh.; Abduvakhobov, A. A.; Uteniyazov, K. U. *Chem. Nat. Compd.* **1990**, *26*, 434. [Химия природ. соединений **1990**, 513.] (b) Gusarova, N. K.; Malysheva, S. F.; Oparina, L. A.; Belogorlova, N. A.; Tantsyrev, A. P.; Parshina L. N.; Sukhov, B. G.; Tlegenov, R. T.; Trofimov, B. A. *ARKIVOC* **2009**, (vii), 260.
- (a) Abduvakhobov, A. A.; Tlegenov, R.; Khaitbaev, Kh. Kh.; Vaizburg G. I.; Dalimov, D. N. Uteniyazov, K. U. *Chem. Nat. Compd.* **1990**, *26*, 60. [Химия природ. соединений **1990**, 75.] (b) Sparatore, A.; Sparatore F. *Farmaco* **2001**, *56*, 169. (c) Nurkenov, O. A.; Nurmaganbetov, Zh. S.; Fazylov, S. D.; Satpaeva, Zh. B.; Turdybekov, K. M.; Seilkhanov, T. M.; Talipov, S. A. *Chem. Nat. Compd.* **2019**, *55*, 506. [Химия природ. соединений **2019**, 434.]
- (a) Тлегинов, Р. Т. *Химия растительного сырья* **2007**, (4), 69. (b) Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S.; Galaev, A. I.; Vinogradova, V. I. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, *48*, 234. [Химия природ. соединений **2012**, 212.] (c) Nikitina, Yu. A.; Galaev, A. I.; Garazd, Ya. L.; Garazd, M. M.; Kartsev, V. G. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 815. [Химия природ. соединений **2015**, 701.] (d) Nikitina, Yu. A.; Galaev, A. I.; Garazd, Ya. L.; Garazd, M. M.; Kartsev, V. G. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, *52*, 52. [Химия природ. соединений **2016**, 50.] (e) Mironets, R. V.; Garazd, Ya. L.; Garazd, M. M. *Chem. Nat. Compd.* **2019**, *55*, 1115. [Химия природ. соединений **2019**, 958.] (f) Turdybekov, K. M.; Nurkenov, O. A.; Nurmaganbetov, Zh. S.; Satpaeva, Zh. B.; Turdybekov, D. M.; Makhmutova, A. S.; Fazylov, S. D. *J. Struct. Chem.* **2020**, *61*, 1823. [*Журн. структур. химии* **2020**, *61*, 1920.]
- Boido, A.; Vazzana, I.; Sparatore, F.; Cenicola, M. L.; Donnoli, D.; Marmo, E. *Farmaco* **1991**, *46*, 775.
- (a) Vazzana, I.; Budriesi, R.; Terranova, E.; Ioan, P.; Ugenti, M. P.; Tasso, B.; Chiarini, A.; Sparatore, F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 334. (b) Tasso, B.; Budriesi, R.; Vazzana, I.; Ioan, P.; Micucci, M.; Novelli, F.; Tonelli, M.; Sparatore, A.; Chiarini, A.; Sparatore, F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4668.
- (a) Sparatore, A.; Basilico, N.; Parapini, S.; Romeo, S.; Novelli, F.; Sparatore, F.; Taramelli, D. *Bioorg. Med. Chem.*

- 2005**, 13, 5338. (b) Tasso, B.; Novelli, F.; Tonelli, M.; Barteselli, A.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Sparatore, A.; Sparatore, F. *ChemMedChem* **2015**, 10, 1570. (c) Casagrande, M.; Basilico, N.; Parapini, S.; Romeo, S.; Taramelli, D.; Sparatore, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6813. (d) Rusconi, C.; Vaiana, N.; Casagrande, M.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Romeo, S.; Sparatore, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 5980. (e) Basilico, N.; Parapini, S.; Sparatore, A.; Romeo, S.; Misiano, P.; Vivas, L.; Yardley, V.; Croft, S L.; Habluetzel, A.; Lucantoni, L.; Renia, L.; Russell, B.; Suwanarusk, R.; Nosten, F.; Dondio, G.; Bigogno, C.; Jabes, D.; Taramelli, D. *Molecules* **2017**, 22, 2102.
11. (a) Tasso, B.; Catto, M.; Nicolotti, O.; Novelli, F.; Tonelli, M.; Giangreco, I.; Pisani, L.; Sparatore, A.; Boido, V.; Carotti, A.; Sparatore, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2170. (b) Tonelli, M.; Catto, M.; Tasso, B.; Novelli, F.; Canu, C.; Iusco, G.; Pisani, L.; De Stradis, A.; Denora, N.; Sparatore, A.; Boido, V.; Carotti, A.; Sparatore, F. *ChemMedChem* **2015**, 10, 1040.
12. Sparatore, A.; Novelli, F.; Sparatore, F. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 580.
13. (a) Boratyński, P. J.; Gałęzowska, J.; Turkowiak, K.; Anisiewicz, A.; Kowalczyk, R.; Wietrzyk, J. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 9368. (b) Bauman, V. T.; Ganbaatar, J.; Shults, E. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 913. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 913.] (c) Batra, N.; Rajendran, V.; Agarwal, D.; Wadi, I.; Ghosh, P. C.; Gupta, R. D.; Nath, M. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 9790. (d) Srinivas, M.; Pathania, A. S.; Mahajan, P.; Verma, P. K.; Chobe, S. S.; Malik, F. A.; Nargotra, A.; Vishwakarma, R. A.; Sawant, S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1005. (e) Finke, A. O.; Mironov, M. E.; Skorova, A. B.; Shults, E. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 411. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 411.] (f) Sahu, A.; Agrawal, R. K.; Pandey, R. K. *Bioorg. Chem.* **2019**, 88, 102939.
14. (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004. (b) Tormøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
15. Deshmukh, T. R.; Sarkate, A. P.; Lokwani, D. K.; Tiwari, S. V.; Azad, R.; Shingate, B. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 126618.
16. Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756.
17. (a) Kozioł, A. E.; Kosturkiewicz, Z.; Podkowinska, H. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1978**, 34, 3491. (b) Kozioł, A. E.; Gdaniec, M.; Kosturkiewicz, Z. *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1980**, 36, 980.
18. (a) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, 30. (b) Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. *Drug Discovery Today* **2017**, 22, 1572.
19. (a) Bennett, I. S.; Brooks, G.; Broom, N. J. P.; Calvert, S. H.; Coleman, K.; François, I. *J. Antibiot.* **1991**, 44, 969. (b) Soltis, M. J.; Yeh, H. J.; Cole, K. A.; Whittaker, N.; Wersto, R. P.; Kohn, E. C. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, 24, 799.
20. (a) Shafi, S.; Alam, M. M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A. M.; Pallu, R.; Alam, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 49, 324. (b) Haider, S.; Alam, M. S.; Hamid, H.; Shafi, S.; Nargotra, A.; Mahajan, P.; Nazreen, S.; Kalle, A. M.; Kharbanda, C.; Ali, Y.; Alam, A.; Panda, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 70, 579. (c) Naaz, F.; Pallavi, M. C. P.; Shafi, S.; Mulakayala, N.; Yar, M. S.; Kumar, H. M. S. *Bioorg. Chem.* **2018**, 81, 1.
21. Winterfeld, K.; Holschneider, F. W. *Chem. Ber.* **1931**, 64, 137.
22. Садыков, А. С. *Химия алкалоидов Anabasis aphylla*; Ташкент, 1956.
23. Osadchii, S. A.; Shults, E. E.; Polukhina, E. V.; Shakirov, M. M.; Vasilevskii, S. F.; Stepanov, A. A.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, 56, 1261. [Иzv. AH, Ser. хим. **2007**, 1215.]
24. Bang, H. B.; Han, S. Y.; Choi, D. H.; Hwang, J. W.; Jun, J.-G. *ARKIVOC* **2009**, (ii), 112.
25. Gangjee, A.; Namjoshi, O. A.; Keller, S. N.; Smith, C. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 4355.
26. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.