

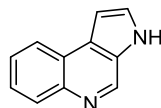
Методы синтеза 3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолинов

Роман С. Алексеев^{1*}, Фейруз Н. Алиев², Владимир И. Теренин¹

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: alros@hotmail.ru

² Филиал Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова в г. Баку,
ул. Университетская, 1, пос. Ходжасан, Бинагадинский район, Баку AZ 1144, Азербайджан
e-mail: tovarish.feyruz.aliyev@gmail.com

Поступило 9.11.2021
Принято после доработки 2.12.2021



В обзоре рассмотрены методы получения соединений, содержащих 3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолиновый фрагмент, опубликованные в основном за последние 10–15 лет.

Ключевые слова: маринохинолин, пирроло[2,3-*c*]хинолин, гетероциклы, природные соединения.

Гетероциклические соединения, содержащие 3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолиновую трициклическую систему, например маринохинолины 1–11, привлекают большое внимание из-за широкого спектра проявляемой биологической активности.^{1–5}

Имеется значительное количество данных о синтезе и применении таких соединений. Сообщается, что маринохинолины обладают антибактериальными, противогрибковыми и умеренными противоопухолевыми свойствами.¹ Отмечается, что эти соединения эффективны против малярии,^{2,3} а также способны ингибировать ацетилхолинэстеразу в ЦНС человека.^{4,5} Некоторые соединения, содержащие такие фрагменты, можно применять для обнаружения ионов Zn^{2+} в присутствии других различных катионов,^{6,7} включая

Cd^{2+} и Hg^{2+} , и для селективного обнаружения воды⁸ и фторид-ионов⁹. В целом эти соединения привлекают внимание не только из-за их потенциального применения в медицине, но и из-за успешного использования в аналитической химии. В данном обзоре рассматриваются современные методы получения таких гетероциклов, опубликованные за последние 10–15 лет.

Методы синтеза 3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолинов можно условно разделить на три категории в зависимости от того, какой цикл замыкается на финальной стадии.

Аннелирование бензольного цикла

Имеется единственный пример получения таких соединений, когда последним формируется бензольный цикл. В данной методике для построения конденси-

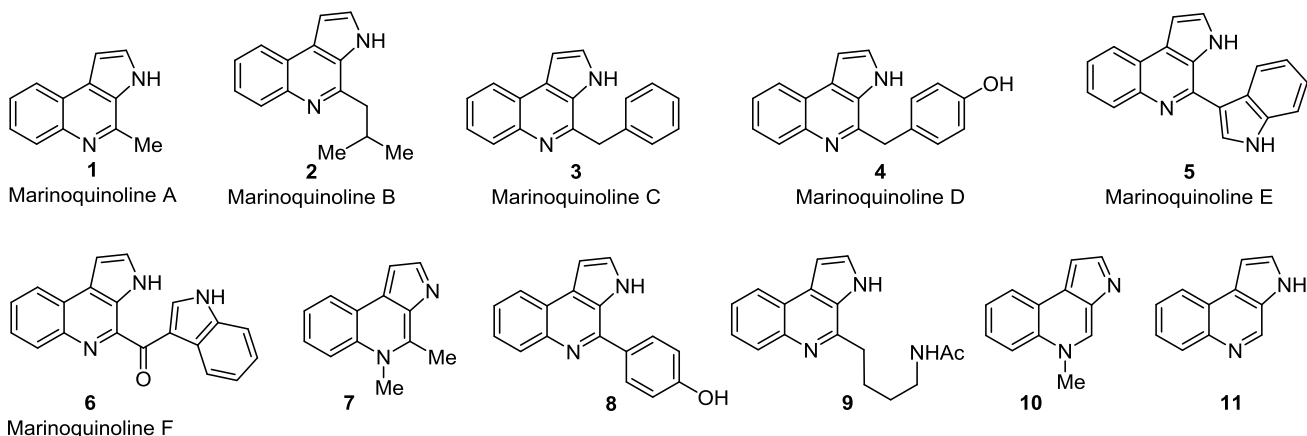


Рисунок 1. Алкалоиды группы маринохинолинов.

Схема 1

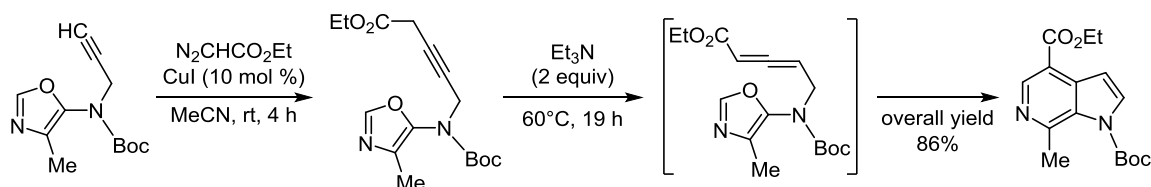
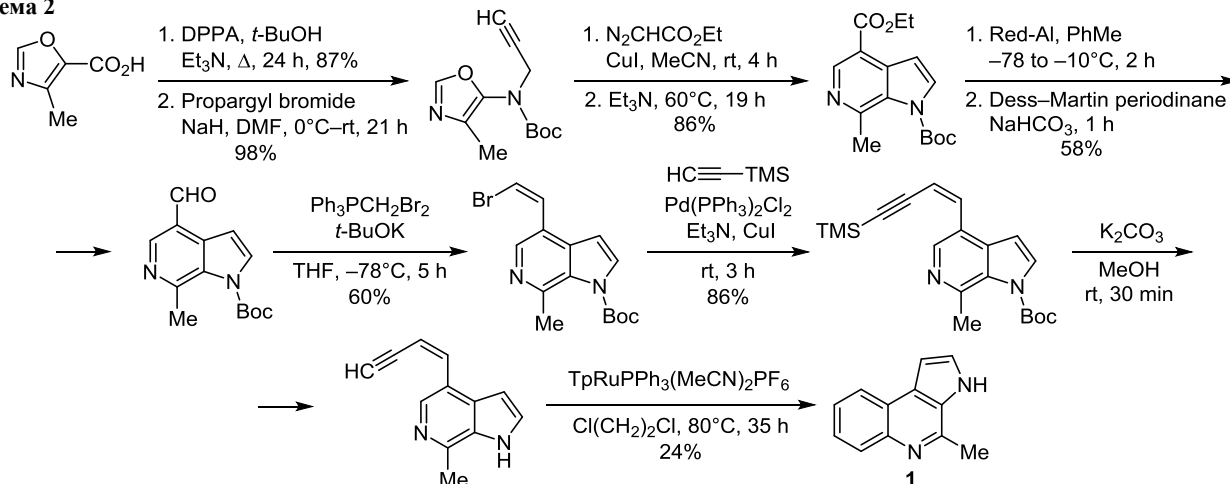


Схема 2



рованного пирроло[2,3-*c*]пиридинового фрагмента используется внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера¹⁰ применительно к 5-амино-4-метилоксазольному производному, содержащему пропаргильный фрагмент (схема 1). Маринохиолин А (**1**) образуется на завершающем этапе в результате замыкания бензольного цикла в ходе катализируемого Ru превращения (схема 2).

Аннелирование пиридинового цикла

Большая часть статей, описывающих получение пирроло[2,3-*c*]хинолинов и опубликованных в последние годы, посвящена аннелированию пиридинового

цикла на конечной стадии синтеза. В частности, синтез маринохинолинов^{1–3,5} был осуществлен с использованием реакции Пикте–Шпенглера, сопровождающейся циклизацией и окислением, на финальной стадии (схема 3).¹¹

Аналогичные превращения были проведены при синтезе замещенных (например, атомом галогена) маринохинолинов² и пионитринов,¹² меченных изотопом ¹⁵N в хинолиновом фрагменте (схема 4).

Также описан метод синтеза подобных соединений, включающий катализируемую Pd реакцию *o*-бромнитробензола с 3-иодпиррол-2-карбальдегидом (схема 5).¹³

Схема 3

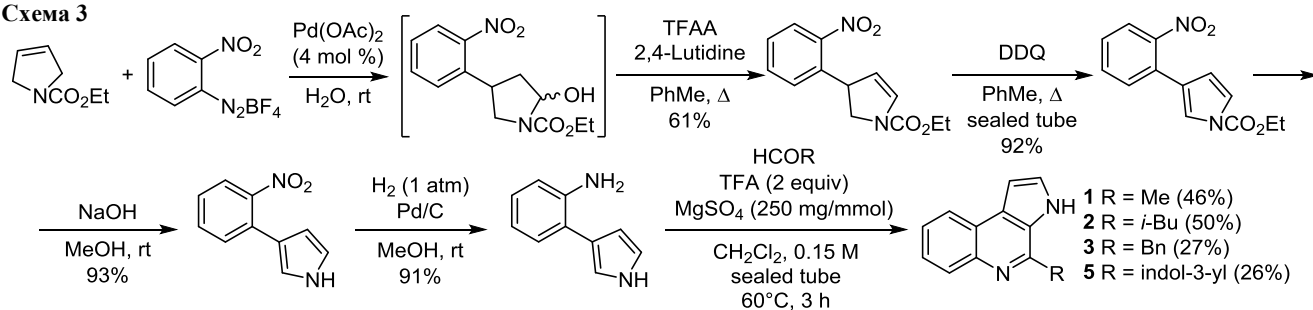


Схема 4

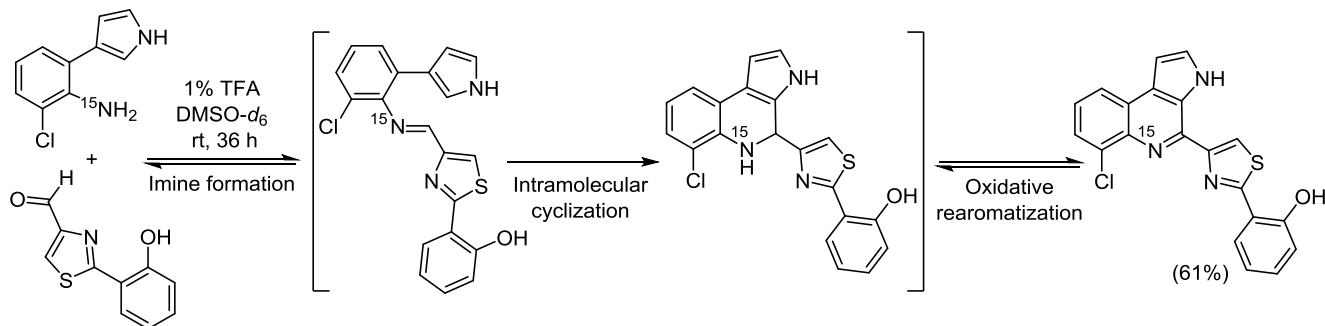


Схема 5

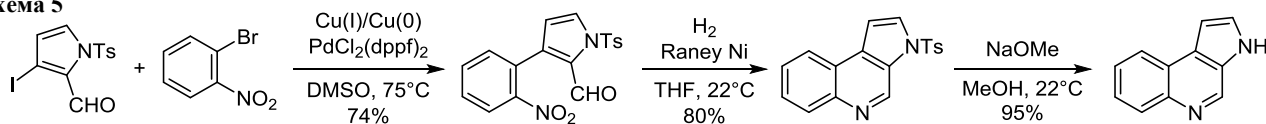


Схема 6

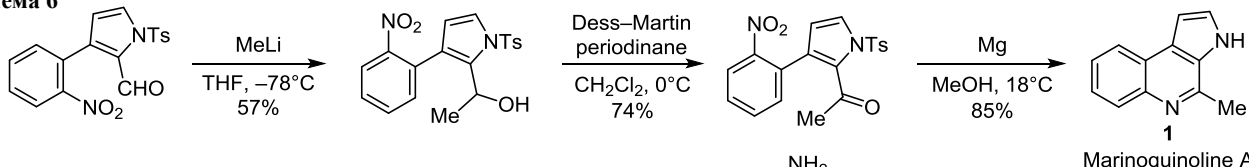


Схема 7

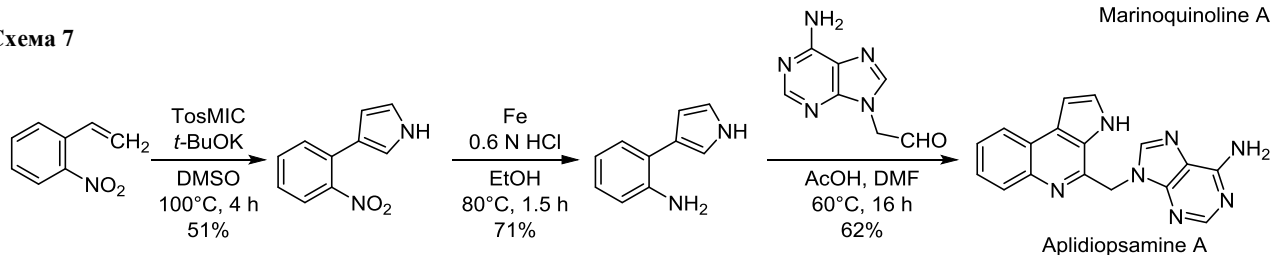


Схема 8

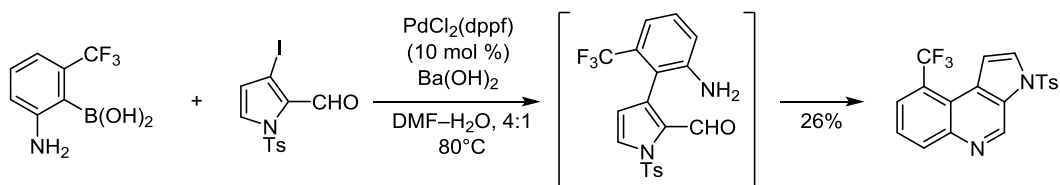
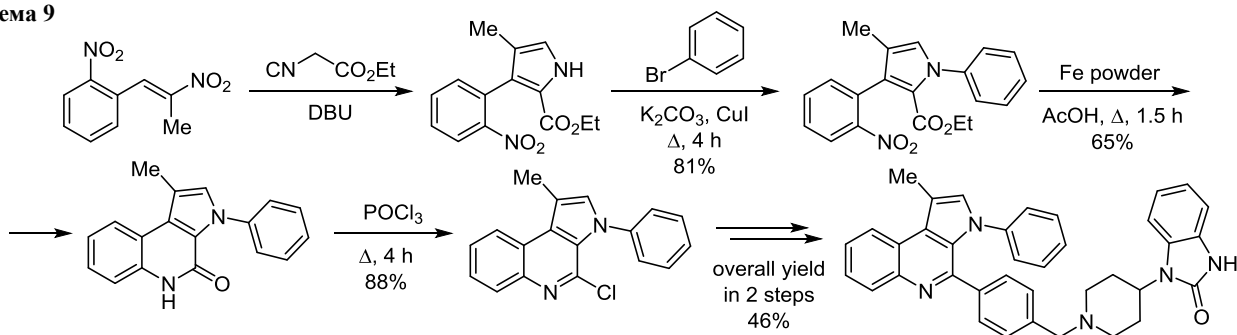


Схема 9



Циклизация нитрофенилпирролкарбальдегида также была успешно использована для синтеза маринохинолина A (**1**) (схема 6).¹⁴

В качестве исходных соединений для синтеза аплидиопсамин A были использованы *o*-нитростирол и толуолсульфонилметилизоцианид (TosMIC).¹⁵ Полученный 3-(*o*-нитрофенил)пиррол восстановили до *o*-аминофенилпиррола и ввели в реакцию с соответствующим карбонильным соединением (схема 7).

Пирроло[2,3-*c*]хинолиновые структуры можно также получать с использованием кросс-сочетания по Сузуки (схема 8).¹⁶

Реакция Бартон–Зарда была успешно использована для формирования пиррольного фрагмента при получении 5-метил-3-фенил-2-хлор-3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолина (схема 9).¹⁷ Механизм реакции Бартон–Зарда был подробно рассмотрен в другой работе.¹⁸

Известен также радикальный метод замыкания пиридинового цикла с использованием реактива Тони (1-трифторметил-1,2-бензидоксол-3(1*H*)-она) в присутствии иодида тетраметиламмония (TMAI) (схема 10).¹⁹ Предложенный для этой циклизации механизм представлен на схеме 11.

Схема 10

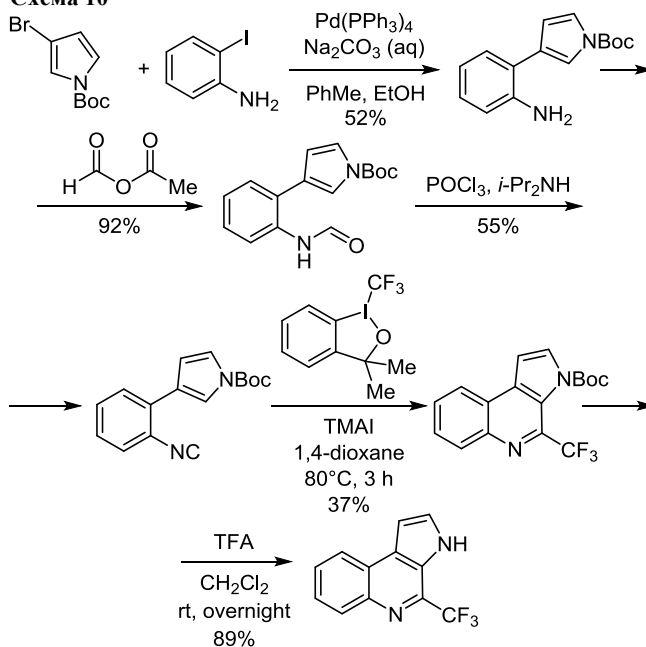


Схема 11

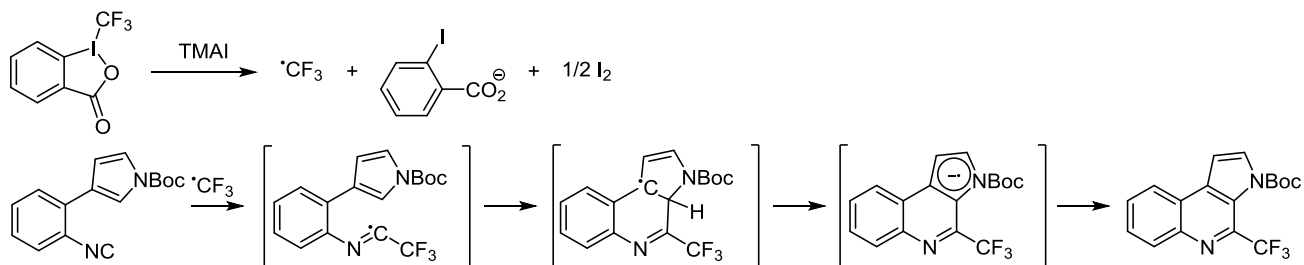
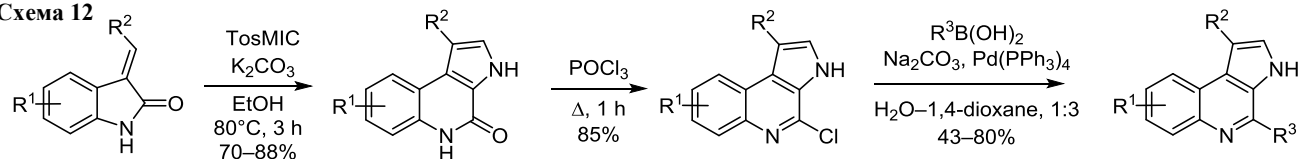


Схема 12



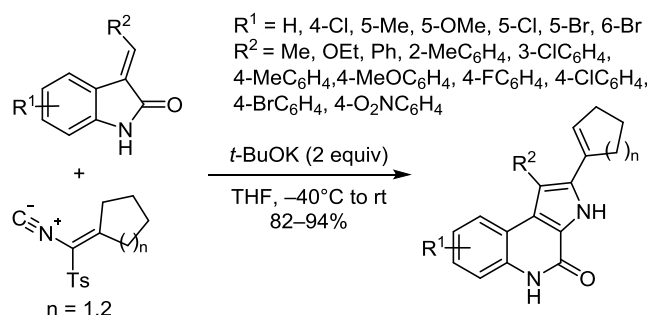
$R^1 = \text{H, Me, OMe, F, Cl, Br, NO}_2$; $R^2 = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, Ar, COAr}$; $R^3 = \text{Ar}$

Маринохинолины были синтезированы на основе производного оксидола с использованием TosMIC (схема 12).^{20,21} Опыты показали, что циклизация протекает как при электронодонорном, так и при электроноакцепторном заместителе R^1 (выходы варьировались в пределах 70–88%). Различные заместители в олефиновом положении оксидола ($R^2 = \text{CO}_2\text{Et, CO}_2\text{Me, замещенный арил и фенацил}$) приводят к выходам целевых продуктов в диапазоне от 43 до 80%.

При использовании изоцианатов, содержащих циклоалкилиденный заместитель, образуются соответствующие 4-замещенные производные 3*H*-пирроло[2,3-*c*]-хинолин-4(5*H*)-она с высокими выходами (схема 13).²²

Для получения маринохинолина **5** был предложен синтез пирроло[2,3-*c*]хинолинового скелета с использованием термоэлектроциклизации (схема 14).²³ При его реализации были последовательно проведены

Схема 13



$R^1 = \text{H, 4-Cl, 5-Me, 5-OMe, 5-Cl, 5-Br, 6-Br}$
 $R^2 = \text{Me, OEt, Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

реакция Сузуки–Мияуры, удаление защиты с атома азота, гидролиз сложного эфира с получением 2-(1*H*-пиррол-3-ил)бензойной кислоты. Дальнейшая попытка синтеза изоцианата **12** перегруппировкой Курциуса сопровождалась тандемной электроциклизацией, протекающей

Схема 14

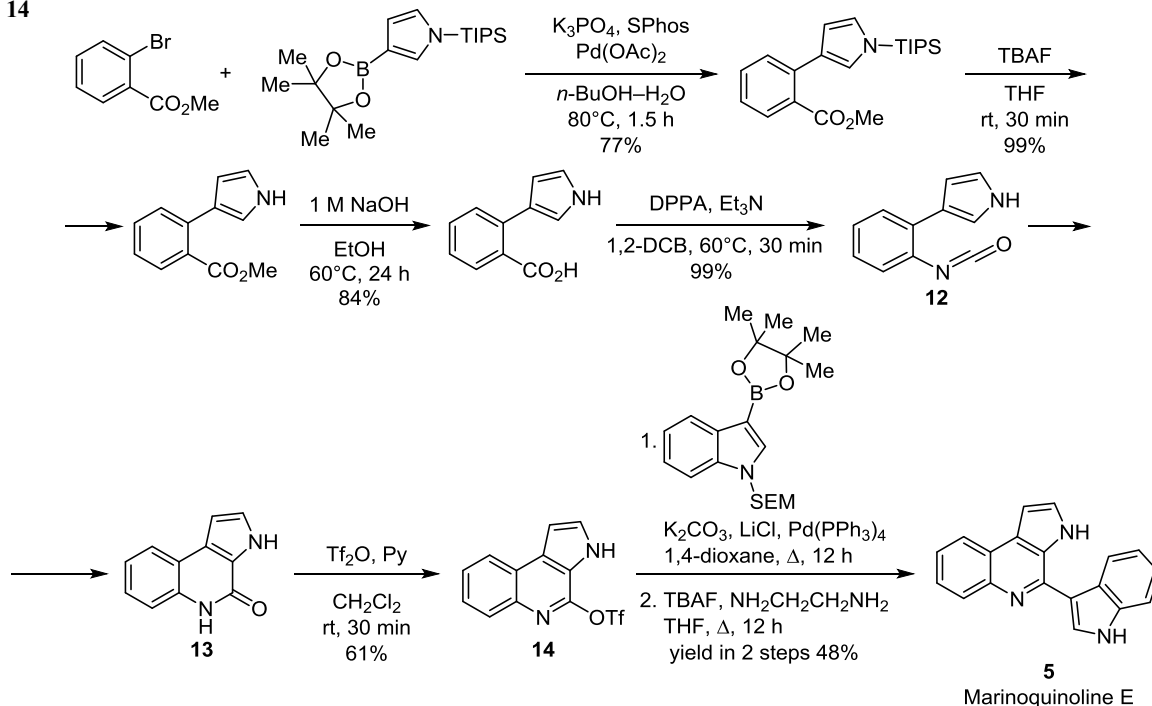


Схема 15

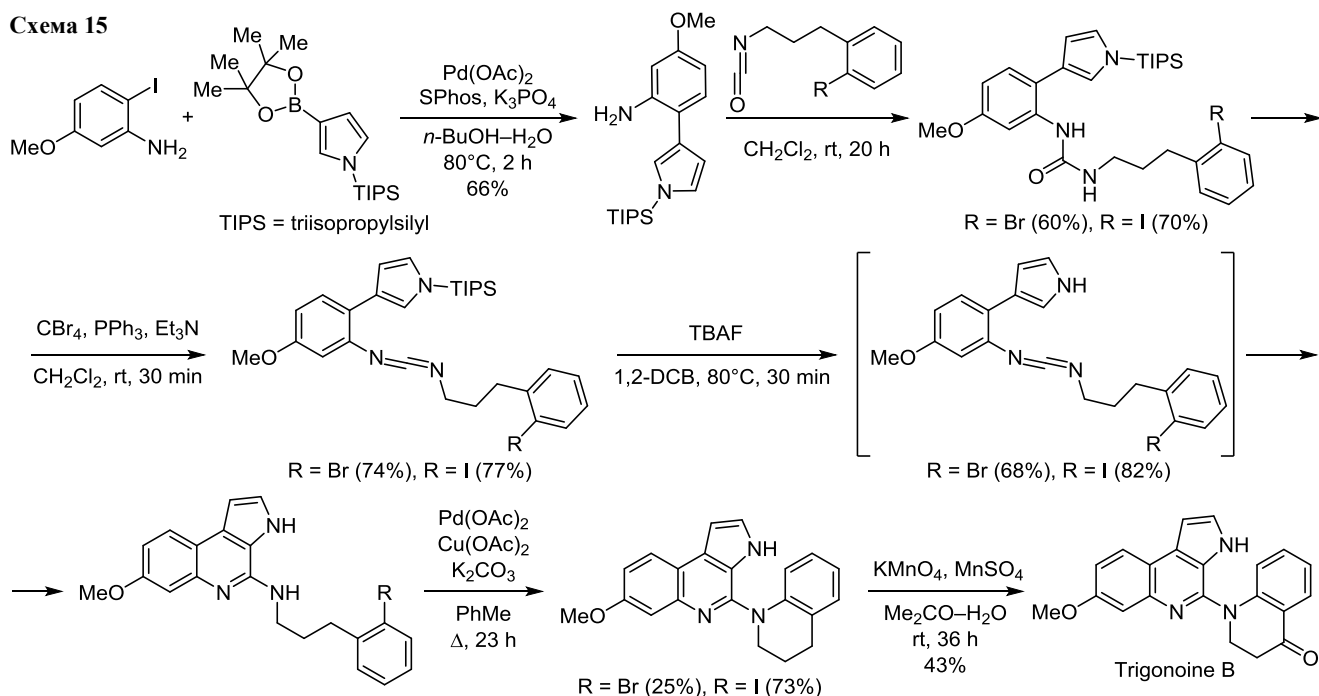
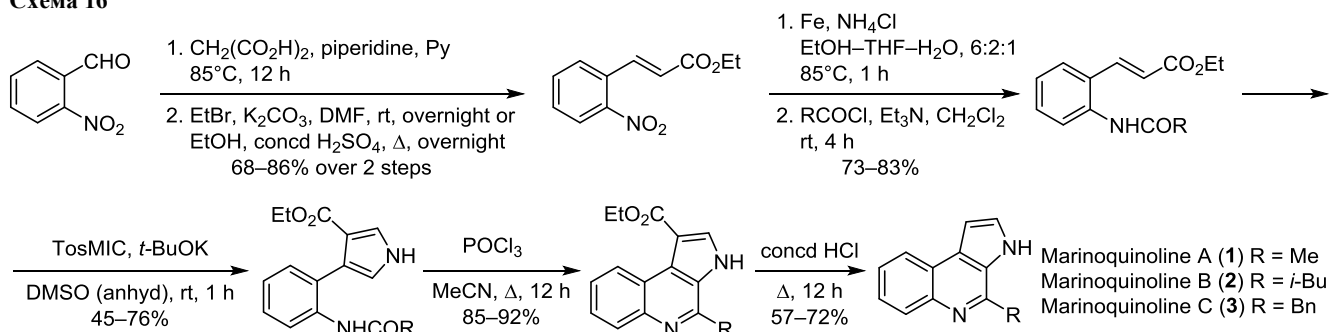


Схема 16



при той же температуре и приводящей к образованию продукта **13**, который далее был трансформирован в трифлат **14** для получения целевого маринохинолина **5**.

Опыты показали, что заместить трифлат в соединении **14** на 2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-он не удастся. Поэтому для синтеза тригоина **B** был проведен подобный синтез, где фрагменты необходимого заместителя присутствовали еще до проведения электроциклизации (схема 15).²⁴

Разработан способ получения маринохинолинов А–С из коммерчески доступных исходных соединений путем замыкания пиридинового цикла по реакции Бишлера–Напиральского (схема 16).²⁵

Алкалоид аплидиопсамин А был синтезирован в результате формирования пирроло[2,3-*c*]хинолинового фрагмента посредством замыкания пиридинового цикла с применением содержащего Pd катализатора (схема 17).²⁶

Схема 17

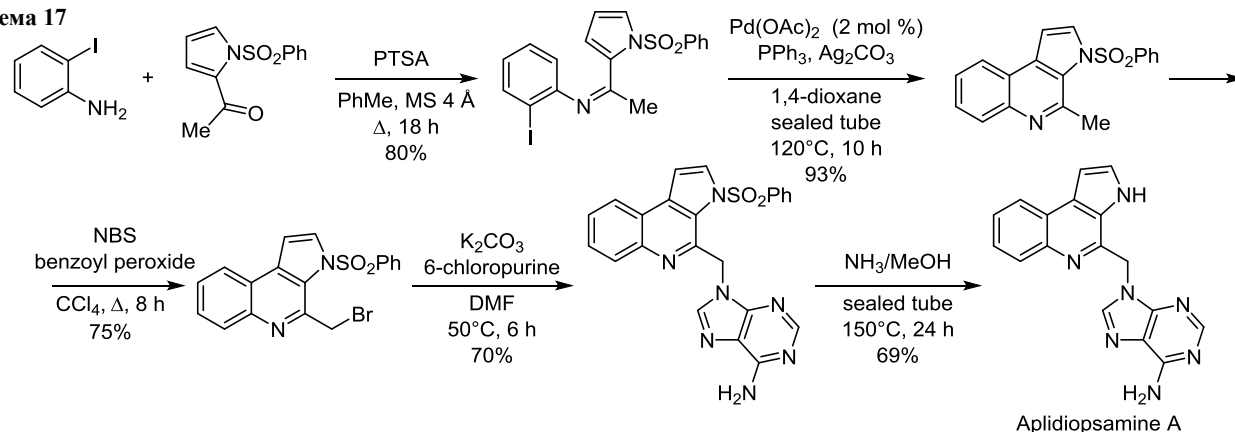


Схема 18

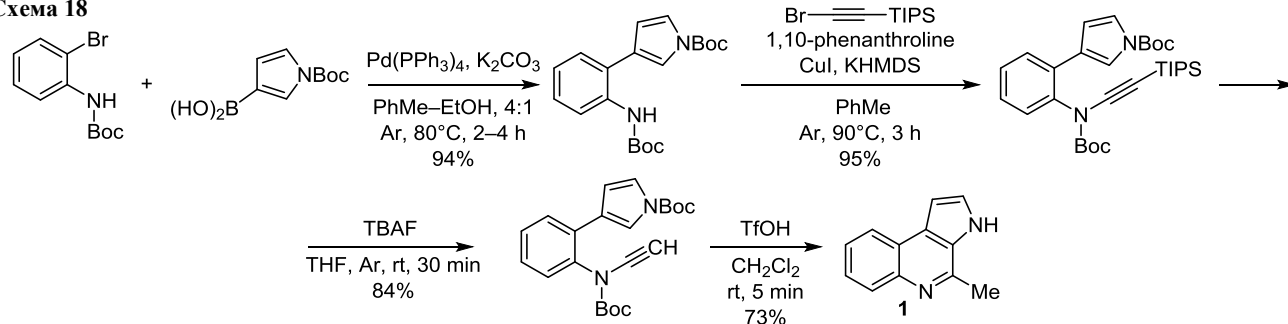


Схема 19

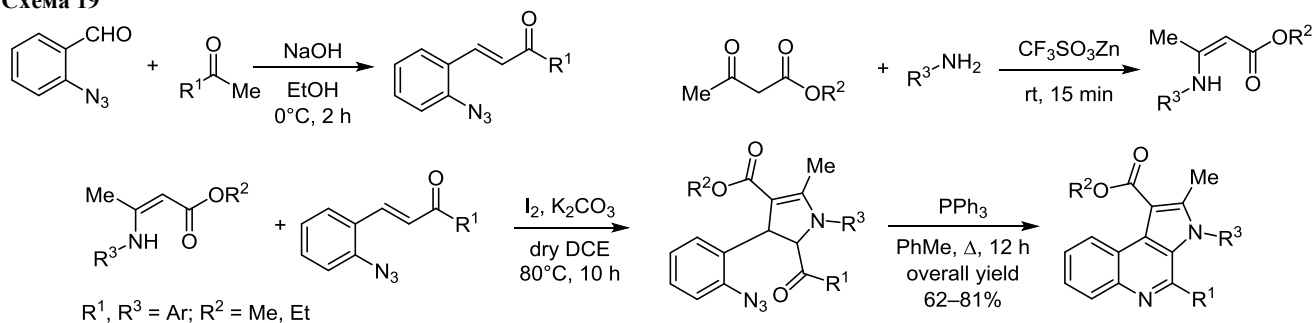
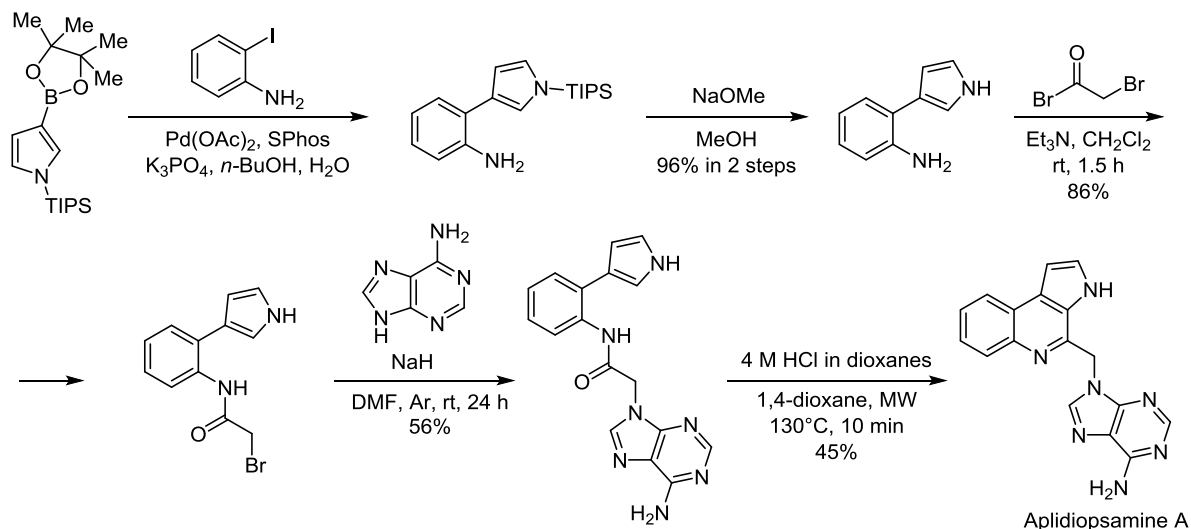


Схема 20



Маринохинолин А (**1**) также был синтезирован с помощью кислотокатализируемой циклизации *N*-этинилзамещенного аренового производного (схема 18).²⁷

Еще одним методом получения таких гетероциклов является проведение катализируемой I₂ циклизации β-енаминоэфиров с *орто*-азидохалконами,²⁸ получаемыми конденсацией *орто*-азидобензальдегида с соответствующими ацетил(гет)аренами (схема 19).

С целью получения алкалоида аплидиопсамин А был проведен биомиметический синтез 3*H*-пирроло[2,3-*c*]-

хинолинового фрагмента, состоящий из пяти стадий (схема 20).²⁹ Общий выход целевого алкалоида составил 21%.

Аннелирование пиррольного цикла

Известно лишь небольшое количество публикаций, посвященных формированию пиррольного цикла на финальной стадии синтеза пирроло[2,3-*c*]хинолинового скелета. Одним из методов получения таких соединений является реакция Фишера (схема 21).^{30,31}

Схема 21

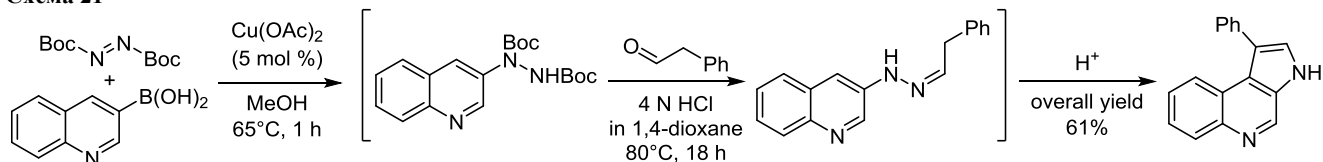


Схема 22

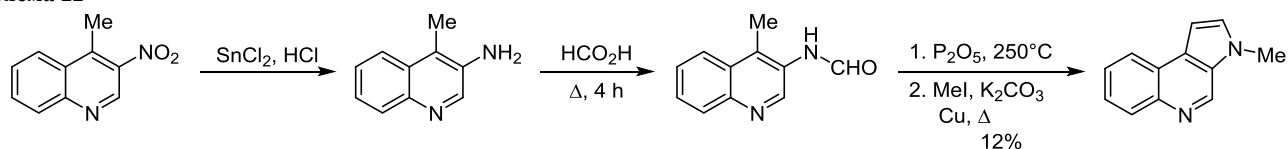


Схема 23

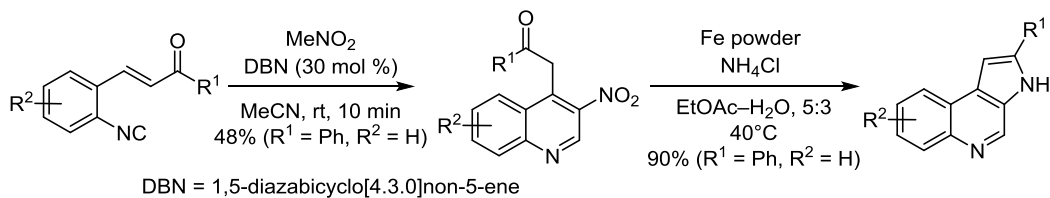
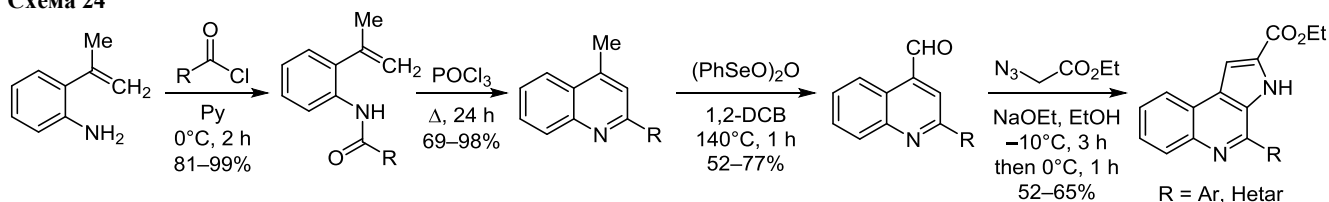


Схема 24



Описан также синтез подобных структур на основе 4-метил-3-формиламинохинолина (схема 22), имеющий исключительно историческое значение и не представляющий препаративного интереса.³²

Пирроло[2,3-*c*]хинолины можно получать восстановительной циклизацией 3-нитро-4-оксометилзамещенных хинолинов (схема 23).³³

Также был разработан и описан подход (схема 24) к синтезу пирроло[2,3-*c*]хинолинов, который основан на реакции Хеметсбергера–Книттеля (термическом разложении α -азидоакрилатов).³⁴

3*H*-Пирроло[2,3-*c*]хинолин-4(5*H*)-оны были получены с высокими выходами с помощью катализируемого Pd кросс-сочетания и последующей циклизации в результате превращений, описанных на схеме 25.³⁵

Альтернативный подход к синтезу подобных соединений основан на каскадном процессе катализируемого Pd *N*-арилрования и последующей циклизации (схема 26), приводящей к 3-замещенным 3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолин-4(5*H*)-онам.³⁶

Для получения пирроло[2,3-*c*]хинолинов был описан подход с использованием индолизации по Бартоли (схема 27).³⁷

Схема 27

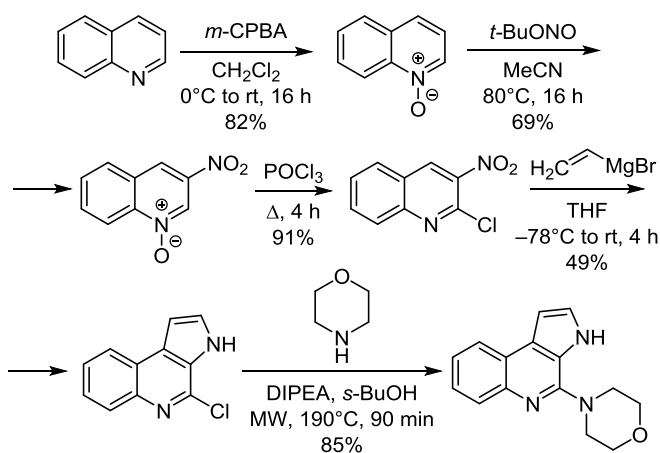


Схема 25

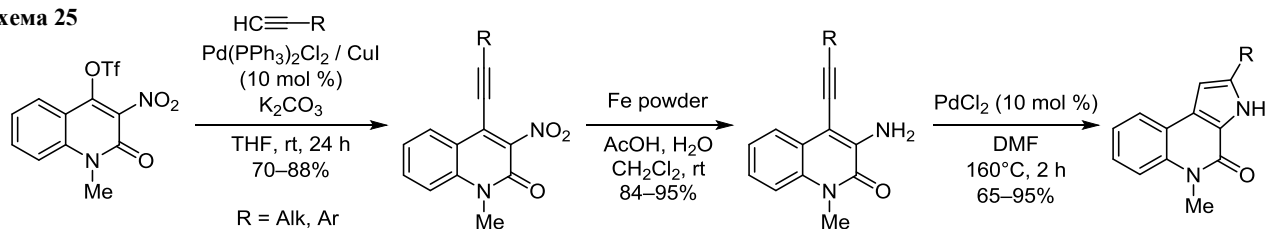
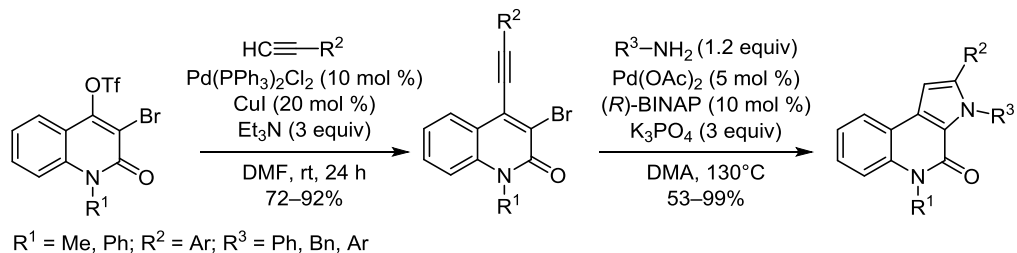
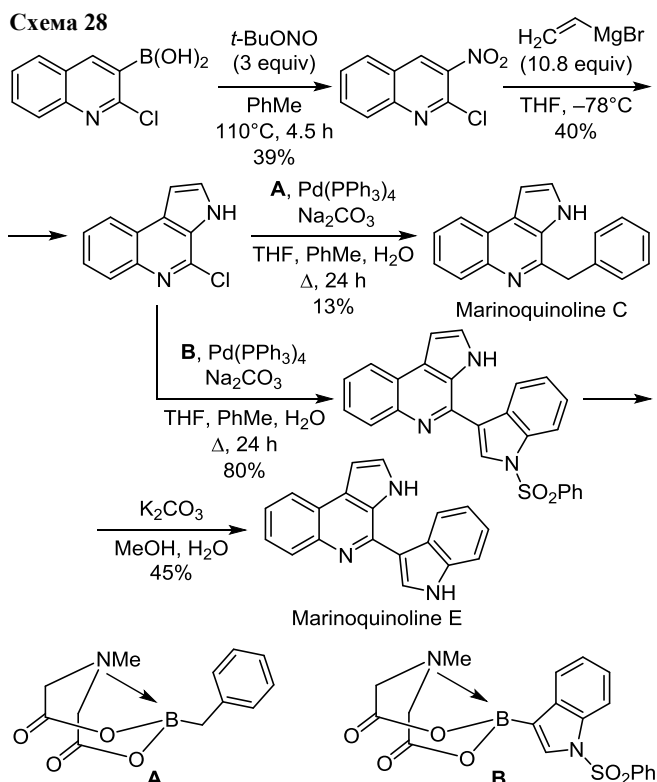


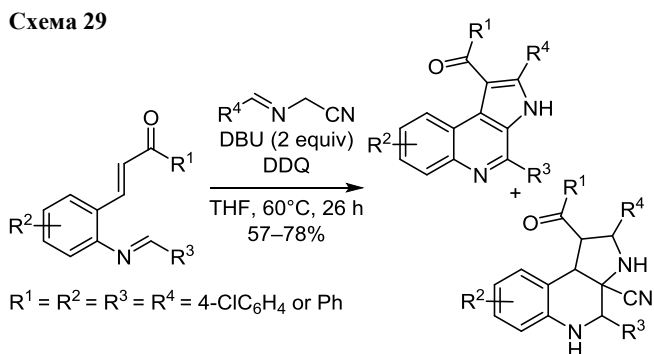
Схема 26



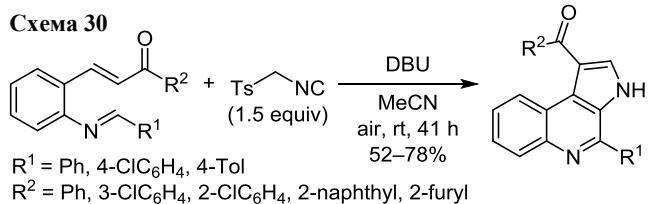
Аналогичные превращения³⁸ происходили и при получении маринохинолинов С и Е (схема 28).



Пирроло[2,3-с]хинолины с арильными заместителями с высокими выходами (57–78%) были также получены тандемной бициклизацией с участием азометинилидов и метиленаминоксалонов (схема 29).³⁹

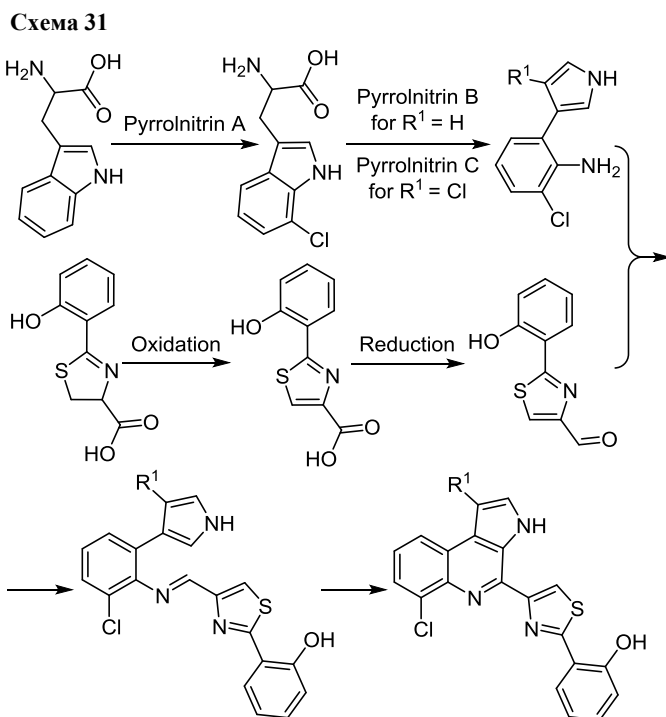


Схожую тандемную циклизацию также проводили с использованием TosMIC (схема 30).⁴⁰ В этом случае положение 4 пирроло[2,3-с]хинолинового фрагмента оказывается незамещенным. В зависимости от заместителя R^2 выходы целевого пирролохинолина варьировались от 52 до 78%.



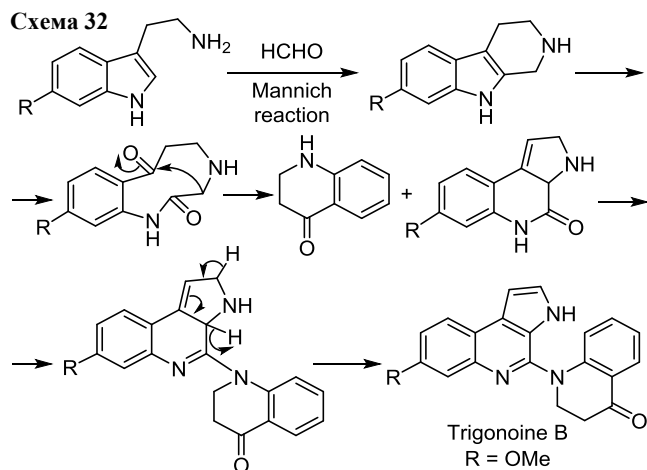
Несинтетические методы получения

В литературе описаны также нехимические методы получения и выделения таких гетероциклов, например, из бактерий или продуктов их жизнедеятельности.^{1,41–43} Таким образом были получены маринохинолины А–К, пионитрины А–Д из бактерий *Mooreia alkaloidigena*, *Cytophagales*, *Pseudomonas protegens*, *Ohtaekwangia kribbensis*. Проводились также опыты по установлению схемы биосинтеза. К примеру, для *Pseudomonas protegens* предлагается следующая схема биосинтеза (схема 31).



Алкалоид аплидиопсамин А был выделен из австралийского асцидиана *Aplidiopsis conflata*.⁴⁴ Во время экспериментов выяснилось, что он обладает противомаларийной активностью.

Алкалоид тригоноин В был выделен из листьев *Trigonostemon lii*.⁴⁵ Вероятный биогенетический путь синтеза выглядит следующим образом (схема 32).



Таким образом, многообразие синтетических подходов к получению пирроло[2,3-*c*]хинолинов, разработанных за последнее десятилетие, свидетельствует о существенно возросшем интересе к этому потенциально фармакофорному фрагменту в поиске новых лекарственных соединений. В основном среди методов синтеза этих структур доминируют подходы с замыканием пиридинового цикла, однако аннелирование пиррольного цикла также представляет значительный интерес. Одновременно с подготовкой данного обзора вышла обзорная публикация, посвященная методам синтеза алкалоидов маринохинолинового ряда, а также их биологическим свойствам,⁴⁶ но в ней методы синтеза рассматриваются в хронологическом порядке их появления в литературе, а в настоящем обзоре классификация проведена по принципу формирования цикла, замыкающегося на финальной стадии образования трициклической системы 3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолина.

Список литературы

- Okanya, P. W.; Mohr, K. I.; Gerth, K.; Jansen, R.; Müller, R. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 603.
- Aguiar, A. C. C.; Panciera, M.; Simao Dos Santos, E. F.; Singh, M. K.; Garcia, M. L.; de Souza, G. E.; Nakabashi, M.; Costa, J. L.; Garcia, C. R. S.; Oliva, G.; Correia, C. R. D.; Guido, R. V. C. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5547.
- Feng, L.-S.; Xu, Z.; Chang, L.; Li, C.; Yan, X.-F.; Gao, C.; Ding, C.; Zhao, F.; Shi, F.; Wu, X. *Med. Res. Rev.* **2020**, *40*, 931.
- Sangnoi, Y.; Sakulkeo, O.; Yuenyongsawad, S.; Kanjanapas, A.; Ingkaninan, K.; Plubrukarn, A.; Suwanborirux, K. *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 578.
- Stoddard, S. V.; Hamann, M. T.; Wadkins, R. M. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 2114.
- Akula, M.; El-Khoury, P. Z.; Nag, A.; Bhattacharya, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25605.
- Pawar, S. V.; Akula, M.; Labala, S.; Venuganti, V. V.; Bhattacharya, A.; Nag, A. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 1339.
- Pawar, S. V.; Togiti, U. K.; Bhattacharya, A.; Nag, A. *ACS Omega* **2019**, *4*, 11301.
- Akula, M.; Thigulla, Y.; Nag, A.; Bhattacharya, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 57231.
- Osano, M.; Jhaveri, D. P.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2215.
- Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4836.
- Shingare, R. D.; Aniebok, V.; Lee, H.-W.; MacMillan, J. B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1516.
- Bolte, B.; Bryan, C. S.; Sharp, P. P.; Sayyahi, S.; Rihouey, C.; Kendrick, A.; Lan, P.; Banwell, M. G.; Jackson, C. J.; Fraser, N. J.; Willis, A. C.; Ward, J. S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 650.
- Ma, X.; Vo, Y.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 160.
- Akula, M.; Sridevi, J. P.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Bhattacharya, A. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 811.
- Ghosez, L.; Franc, C.; Denonne, F.; Cuisinier, C.; Touillaux, R. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1827.
- Guillon, J.; Moreau, S.; Desplat, V.; Vincenzi, M.; Pinaud, N.; Savrimoutou, S.; Rubio, S.; Ronga, L.; Rossi, F.; Marchivie, M. *J. Chem. Crystallogr.* **2019**, *49*, 106.
- Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587.
- Patel, B.; Hilton, S. T. *Synlett* **2015**, 79.
- Ramu, G.; Ambala, S.; Nanubolu, J. B.; Babu, B. N. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 35068.
- Kumar, K. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 10298.
- Wang, R.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10836.
- Nishiyama, T.; Murakami, M.; Taninaka, K.; Hamada, E.; Endo, M.; Kinou, D.; Hatae, N.; Choshia, T. *Heterocycles* **2021**, *103*, 300.
- Nishiyama, T.; Hamada, E.; Ishii, D.; Kihara, Y.; Choshi, N.; Nakanishi, N.; Murakami, M.; Taninaka, K.; Hatae, N.; Choshi, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 730.
- Ni, L.; Li, Z.; Wu, F.; Xu, J.; Wu, X.; Kong, L.; Yao, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1271.
- Mahajan, J. P.; Suryawanshi, Y. R.; Mhaske, S. B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5804.
- Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K.-i.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957.
- Zou, F.; Pei, F.; Wang, L.; Ren, Z.; Cheng, X.; Sun, Y.; Wu, J.; He, P. *Synlett* **2019**, 717.
- Panarese, J. D.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5808.
- Govindachari, T. R.; Rajappa, S.; Sudarsanam, V. *Tetrahedron* **1961**, *16*, 1.
- Beveridge, R. E.; Gerstenberger, B. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 564.
- Eiter, K.; Nagy, M. *Monatsh. Chem.* **1949**, *80*, 607.
- Bao, L.; Liu, J.; Xu, L.; Hu, Z.; Xu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1870.
- Molina, P.; Alajarin, M.; Sanchez-Andrada, P. *Synthesis* **1993**, 225.
- Wang, Z.; Xing, X.; Xue, L.; Gao, F.; Fang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7334.
- Wang, Z.; Xue, L.; He, Y.; Weng, L.; Fang, L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9628.
- Penjarla, T. R.; Kundarapu, M.; Baquer, S. M.; Bhattacharya, A. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5386.
- Lindsay, A. C.; Sperry, J. *Synlett* **2013**, 461.
- Men, Y.; Dong, J.; Wang, S.; Xu, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6712.
- Dong, J.; Wang, X.; Shi, H.; Wang, L.; Hu, Z.; Li, Y.; Xu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 863.
- Choi, E. J.; Nam, S.-J.; Paul, L.; Beatty, D.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Chem. Biol.* **2015**, *22*, 1270.
- Linares-Otoya, L.; Liu, Y.; Linares-Otoya, V.; Armas-Mantilla, L.; Crusemann, M.; Ganoza-Yupanqui, M. L.; Campos-Florian, J.; König, G. M.; Schäberle, T. F. *ACS Chem. Biol.* **2019**, *14*, 176.
- Mevers, E.; Sauri, J.; Helfrich, E. J. N.; Henke, M.; Barns, K. J.; Bugni, T. S.; Andes, D.; Currie, C. R.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17098.
- Carrroll, A. R.; Duffy, S.; Avery, V. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8291.
- Li, S.-F.; Di, Y.-T.; He, H.-P.; Zhang, Y.; Wang, Y.-H.; Yin, J.-L.; Tan, C.-J.; Li, S.-L.; Hao, X.-J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3186.
- do Espírito Santo, R. D.; Capitão, R. M.; Santos Barbosa, P.; dos Santos, E. F. S.; Duarte Correia, C. R. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1938.