

Посвящается светлой памяти академика Э. Лукевича

Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская*

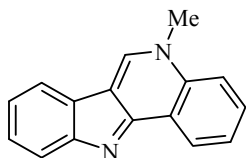
**АЗА- γ -КАРБОЛИНЫ И ИХ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ: МЕТОДЫ СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ
И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
(ОБЗОР)**

Обобщены литературные данные по методам синтеза, химическим превращениям и биологическим свойствам аза- γ -карболинов, содержащих один или несколько дополнительных атомов азота в фениленовом фрагменте, и их бензаннелированных аналогов.

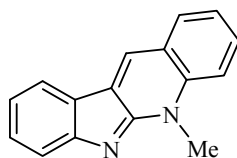
Ключевые слова: аза- γ -карболины, диазакарбазолы, диаза- γ -карболины, пиридо-5-азаиндолы, пиридо[3',4':4,5]пирролодиазины, пиридо[3',4':4,5]пирролопиридины, биологическая активность, реакция Греббе–Ульмана, синтез Фишера.

Карболины, или пиридо[*b*]индолы – общее название четырёх классов изомерных трициклических соединений. Наиболее изучены из них как с химической, так и с биологической точек зрения β -карболины, являющиеся циклическими аналогами триптамина и обладающие широким спектром физиологического действия [1]. Известно довольно большое количество природных алкалоидов [2–16] и лекарственных препаратов [17], структурно относящихся к β -карболинам. Более подробно с биохимическими и фармакологическими свойствами β -карболиновых алкалоидов можно ознакомиться в обзоре [18].

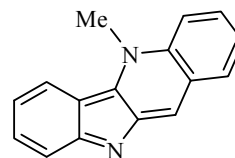
γ -Карболины и их гидрированные производные, изученные несколько меньше β -аналогов, также обладают широким спектром биологической активности и представляют не меньший интерес для органической и медицинской химии [19–23]. Среди них имеется значительное количество успешно зарекомендовавших себя лекарственных средств, таких как Димебон, Диазолин, Дорастин, Гевотролин, Карбидин, Стобадин и Алосетрон [21]. Также известен γ -карболиновый алкалоид криптосангвинолентин (**1**), или изокриптолепин, интеркалирующий двойную спираль ДНК, что приводит к ингибированию её репликации и транскрипции [24].



Криптосангвинолентин (**1**)



Неокриптолепин (**2**)



Криптолепин (**3**)

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

Среди производных α -карболинов известно довольно много природных алкалоидов [23], например неокриптолепин (**2**), обладающий противоопухолевой и антималярийной [25] активностью. В последнее время α -карболины стали представлять большой интерес в качестве перспективных соединений – лидеров в поиске новых физиологически активных агентов для лечения заболеваний ЦНС и сердечно-сосудистой системы [23 и цитированная литература]. Довольно подробно методы синтеза, химические и биологические свойства α -карболинов рассмотрены в обзоре [26].

Говоря о роли δ -карболинов, следует отметить, что на настоящий момент эффективных лекарственных препаратов среди данного класса соединений пока не выявлено. Однако известны примеры соединений, включающих в свой состав δ -карболиновый фрагмент и проявляющих биологическую активность [23]. Например, природный алкалоид криптолепин (**3**) обладает антималярийным [27] и цитотоксическим действием на некоторые виды опухолевых клеток [23].

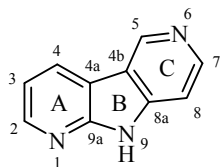
По сравнению с рассмотренными пиридо[*b*]индолами, аза- γ -карболины изучены гораздо меньше, а некоторые из них неизвестны вовсе. Вместе с тем, соединения данного класса обладают значительным потенциалом для медицинской химии и фармакологии, так как для них можно предположить сочетание биологических свойств, характерных для изомерных карболинов. Именно поэтому цель настоящего обзора – обобщение литературных данных по методам синтеза, химическим и биологическим свойствам моно- и диаза- γ -карболинов, а также их бензаннелированных производных, которое может послужить отправной точкой в дальнейшем изучении этого класса соединений. Необходимо уточнить, что предметом рассмотрения настоящего обзора являются исключительно азино[*b*]-5-азаиндолы, содержащие дополнительные атомы азота только в фениленовом фрагменте γ -карболина.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЗА- γ -КАРБОЛИНОВ

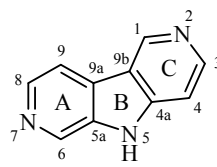
В качестве основы классификации методов синтеза аза- γ -карболинов и их бензаннелированных аналогов мы избрали положение дополнительных атомов азота в бензольном кольце γ -карболинового скелета и тип образующейся связи, что связано с ретросинтетическим подходом к планированию синтеза гетероциклических структур.

Методы получения аза- γ -карболиновых структур, содержащих один дополнительный атом азота в фениленовом фрагменте

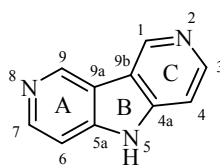
Очевидно, что аза- γ -карболинов с одним дополнительным атомом азота в фениленовом фрагменте может быть всего 4 типа, как и самих пиридо[*b*]индолов. Прежде, чем начать разговор о подходах к синтезу соответствующих аза- γ -карболинов, стоит отметить, что в литературе их называют по-разному: диазакарбазолы, аза- γ -карболины, дипиридопирролы, пирролодипиридины, пиридо-5-азаиндолы, пиридо[3',4':4,5]пирролопиридины (что соответствует правилам IUPAC) и даже триазафлуорены. Ниже приведены структуры и соответствующие названия данных соединений, а также нумерация атомов в соответствии с правилами IUPAC, которой мы будем придерживаться.



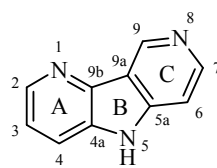
1,6-диазакарбазол
6-аза- γ -карболин
9*H*-дипиридо[2,3-*b*:3',4'-*d*]пиррол
пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин
пиридо[2,3-*b*]-5-азаиндол
9*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
[2,3-*b*]пиридин



2,6-диазакарбазол
7-аза- γ -карболин
5*H*-дипиридо[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиррол
пирроло[2,3-*c*:4,5-*c'*]дипиридин
пиридо[3,4-*b*]-5-азаиндол
5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
[2,3-*c*]пиридин



3,6-диазакарбазол
8-аза- γ -карболин
5*H*-дипиридо[4,3-*b*:3',4'-*d*]пиррол
пирроло[3,2-*c*:4,5-*c'*]дипиридин
пиридо[4,3-*b*]-5-азаиндол
5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
[3,2-*c*]пиридин



3,5-диазакарбазол
9-аза- γ -карболин
5*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',4'-*d*]пиррол
пирроло[3,2-*b*:4,5-*c'*]дипиридин
пиридо[3,2-*b*]-5-азаиндол
5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
[3,2-*b*]пиридин

Как и в случае γ -карболинов [20], при синтезе аза- γ -карболиновых структур наиболее часто встречаются два подхода к построению гетероциклической системы: замыкание пиррольного цикла и аннелирование пиридинового фрагмента к молекуле азаиндола. Для разных классов аза- γ -карболинов возможны дополнительные подходы, подразумевающие одновременное образование сразу нескольких циклов, на что мы будем обращать особое внимание.

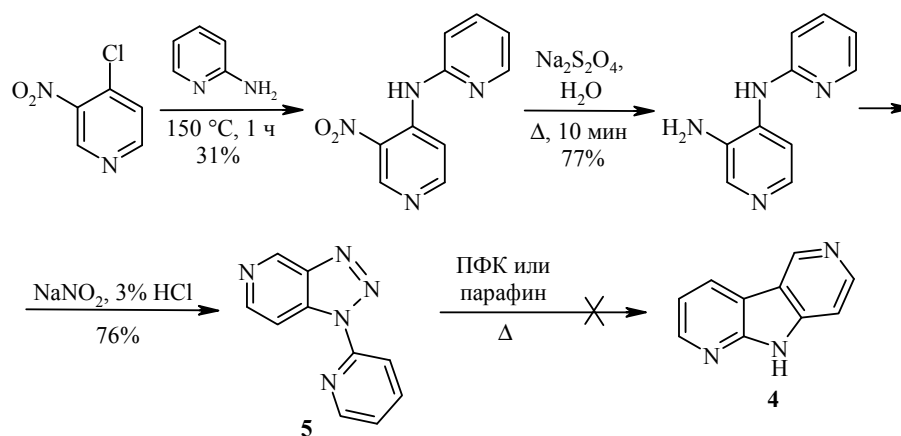
6-Аза- γ -карболины и их производные

В случае 6-аза- γ -карболинов наибольшее распространение имеет синтетическая стратегия, направленная на формирование 1,6-диазакарбазольного каркаса путём замыкания пиррольного цикла В, а также аннелирования пиридинового фрагмента С. Методы синтеза с формированием пиридинового цикла А на данный момент неизвестны (за исключением образования нескольких соединений). На наш взгляд, это связано с большей доступностью производных 7-азаиндола, а также с трудоёмкостью функционализации 5-азаиндола по положению 2.

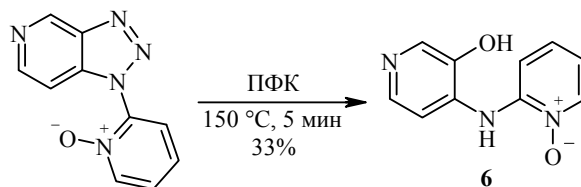
Синтезы с образованием пиррольного цикла В

Среди синтетических подходов к 6-аза- γ -карболиновым производным наибольшее распространение получили методы с образованием пиррольного цикла путём создания связи С(4а)–С(4b). Исторически первой попыткой получения незамещённого 9*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-*b*]пиридина (**4**) была реакция Греббе–Ульмана – термолиз 1-(2-пиридил)-1*H*-[1,2,3]-три-

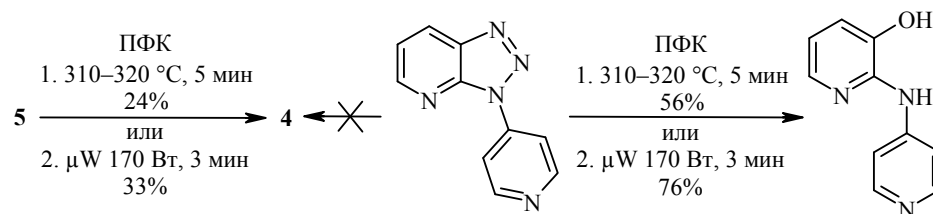
азоло[4,5-*c*]пиридина (**5**), проводимый как в ПФК, так и в парафине. Однако она оказалась безуспешной, так как вместо образования ожидаемой трициклической структуры **4** происходит осмоление [28, 29].



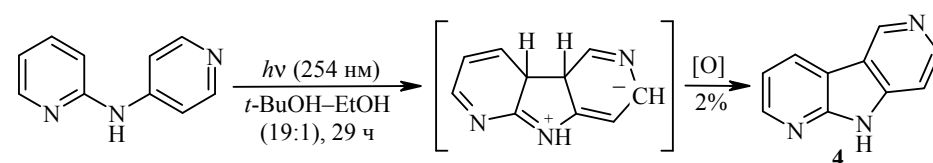
При термоллизе *N*-оксида соединения **5** в ПФК из реакционной смеси было выделено гидроксипроизводное **6** с умеренным выходом.



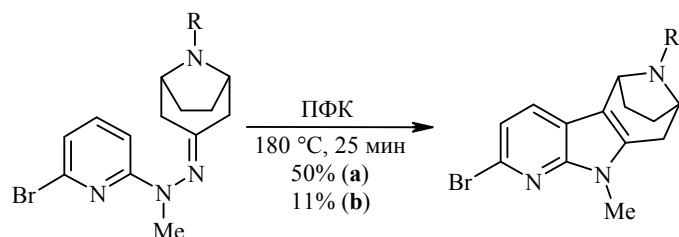
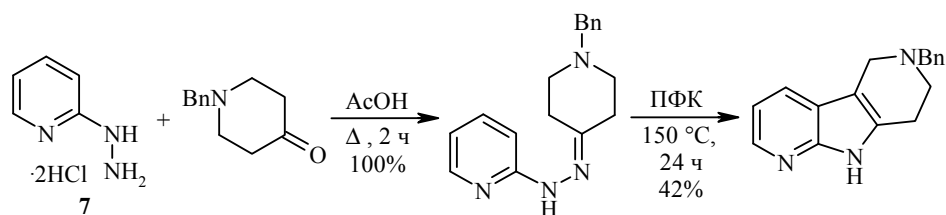
Однако нам удалось получить 6-аза-γ-карболин (**4**) из триазолопиридина **5** с выходом 24% в термических условиях и 33% при микроволновом облучении в ПФК [30]. При этом стоит отметить, что в случае 3-(пиридин-4-ил)-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина, изомерного триазолопиридину **5**, и в термических условиях, и при микроволновом облучении вместо ожидаемого азакарболина **4** образуется только соответствующее гидроксипроизводное.



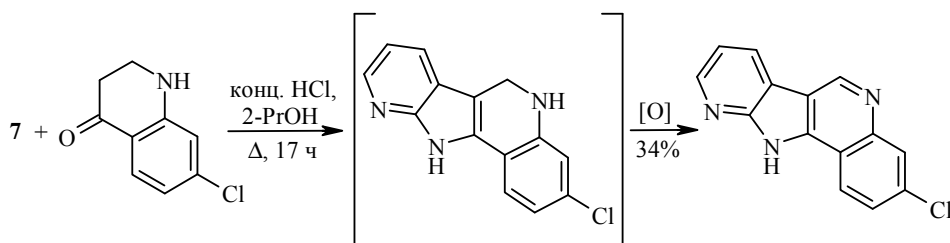
Облучение 2,4'-дипиридиламина светом с длиной волны 254 нм и мощностью 30 Вт в смеси *трет*-бутилового и этилового спиртов сопровождается окислительной фотоциклизацией с образованием азакарболина **4** с очень скромным выходом [31].



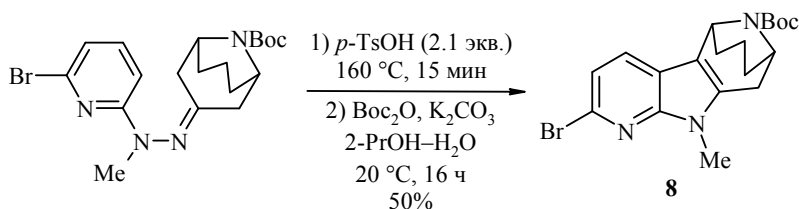
Для получения 6-аза- γ -карболинов и их бензаннелированных аналогов с замыканием пиррольного цикла путём образования связи C(4a)–C(4b) часто применяется реакция Фишера. В случае пиридил-2-гидразина (7) и его производных, реакция приводит к 5,6,7,8-тетрагидро-6-аза- γ -карболинам, то есть к азакарболинам с частично насыщенным циклом С, которые могут быть окислены до соответствующих ароматических производных. В данном случае циклизацию по Фишеру, как правило, проводят в условиях кислотного катализа. В качестве катализатора могут быть использованы ПФК [32, 33] или концентрированная соляная кислота в 2-пропаноле [34]. В условиях реакции Фишера целевые 6-аза- γ -карболины получают с вполне приемлемыми выходами.

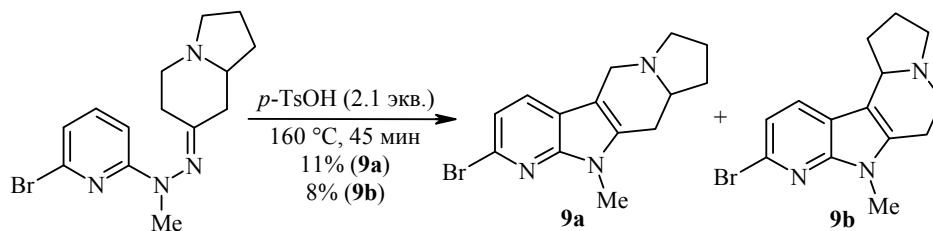


a R = CO₂CHClMe, R¹ = H; **b** R = R¹ = Me

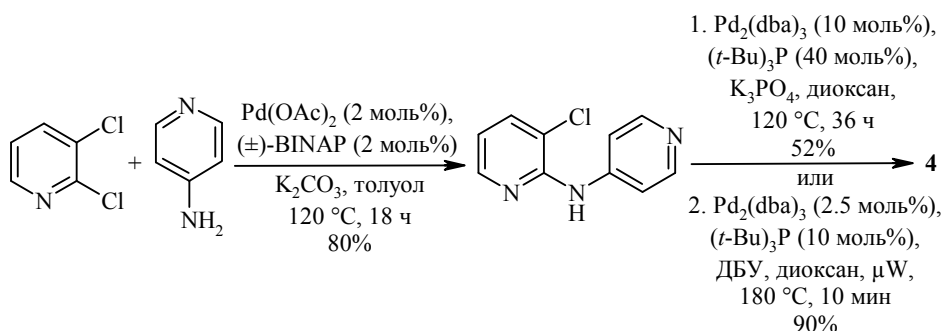


Для получения полициклических производных **8** и **9a,b**, содержащих 6-аза- γ -карболиновый фрагмент, в качестве катализатора была использована *p*-толуолсульфокислота [33, 35].

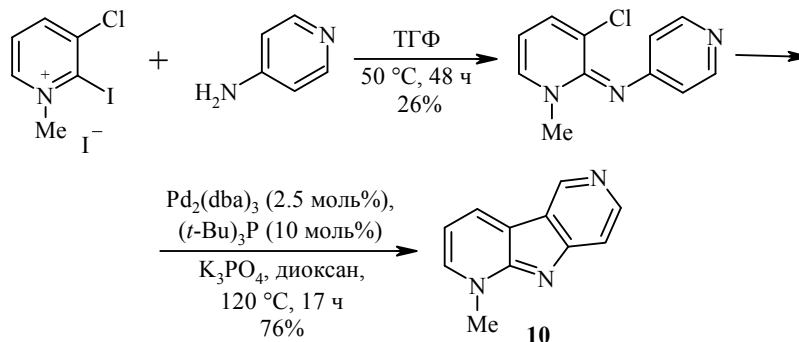




Ещё один метод, позволяющий получать трициклическую систему **4** созданием связи C(4a)–C(4b), был разработан относительно недавно и представляет собой последовательность двух палладий-катализируемых реакций: селективного аминирования по Бухвальду–Хартвигу и внутримолекулярного арилирования, протекающего как в термических условиях, так и при микроволновом облучении [36, 37].



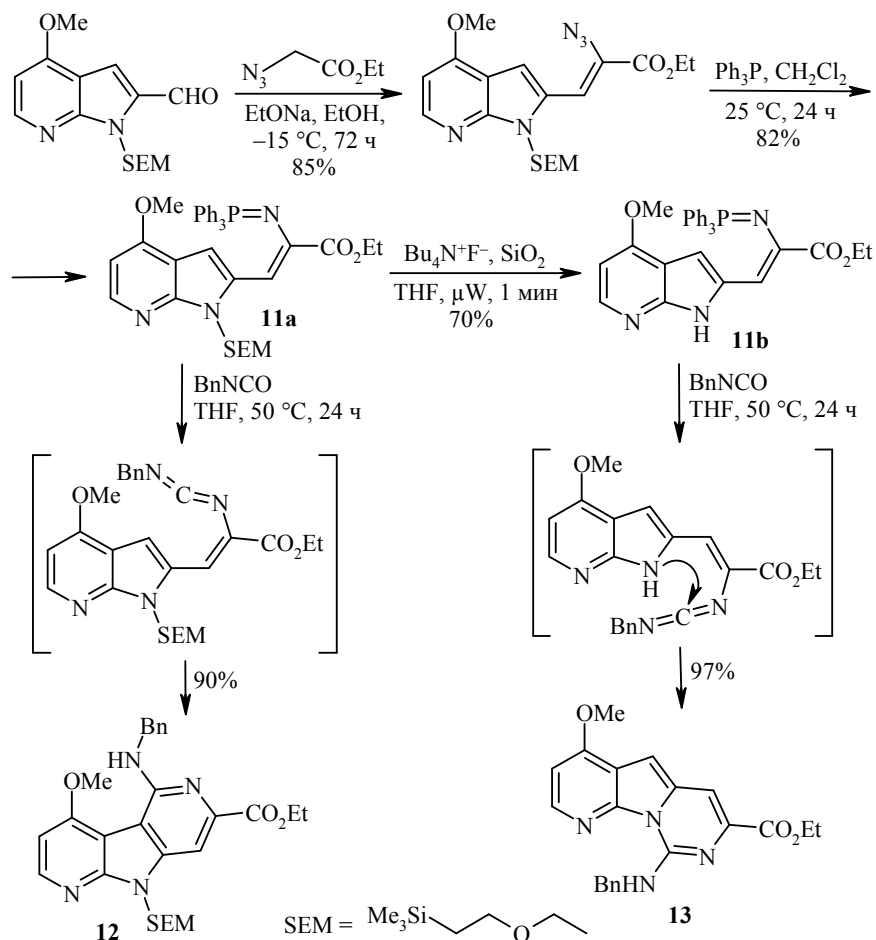
Применение данного подхода позволило синтезировать изокарболиновое производное **10** – трициклический аза-аналог алкалоида неокриптолепина (**2**) [37].



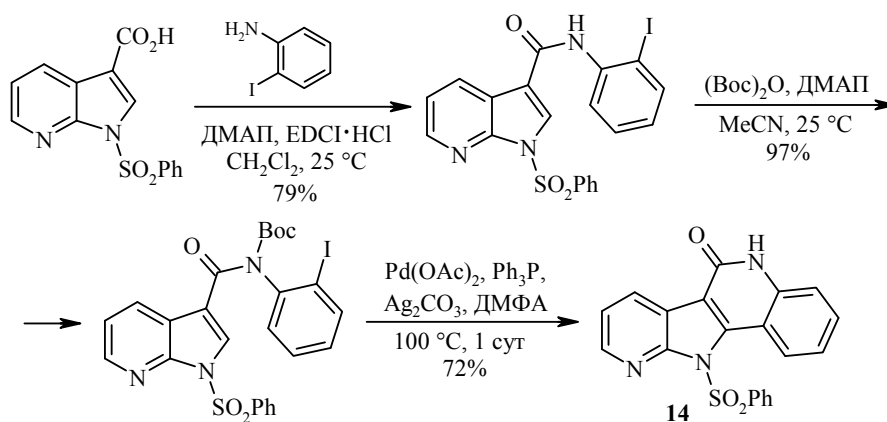
Синтезы с аннелированием пиридинового цикла С

На данный момент примеров реализации синтетической стратегии, предполагающей образование пиридинового цикла С, совсем немного. В одном из них приводится реакция аза-Виттига между иминофосфораном **11a**, содержащим защитную группу при индольном атоме азота, и бензил-изоцианатом. В результате электроциклического замыкания пиридинового кольца С с образованием связи C(4b)–C(5) синтезирован пиридо[3',2':4,5]-пирроло[3,2-с]пиридина **12**. В случае иминофосфорана **11b**, не содержащего защитной группы, гораздо легче протекает нуклеофильное присое-

единение индольного атома азота к карбодимиду, образующемуся в результате реакции аза-Виттига, что приводит к образованию пиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-с]пиридина **13** практически с количественным выходом [38].

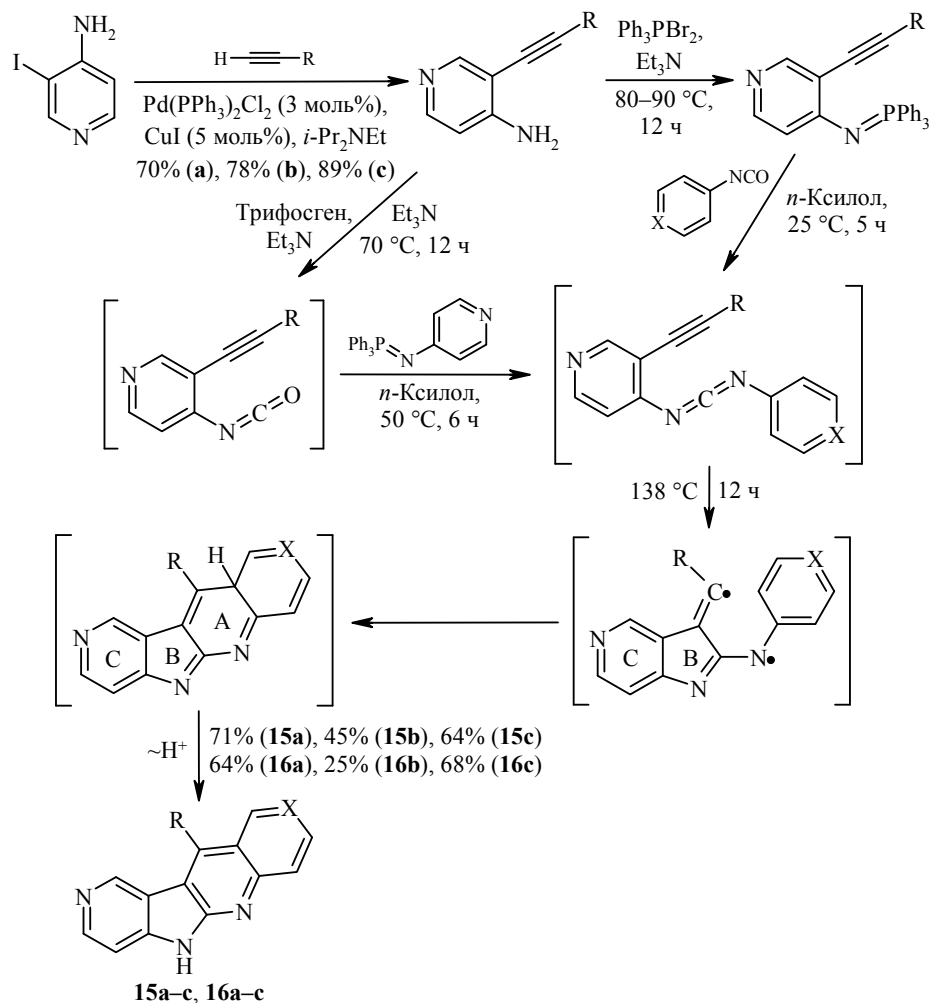


Ещё один из описанных примеров построения 6-аза- γ -карболинового каркаса посредством аннелирования пиридинового цикла C предполагает образование связи C(9)–C(9a). При этом в результате внутримолекулярной реакции Хека с хорошим выходом образуется пиридо[3',2':4,5]пирроло[3,2-с]хинолон **14** [39].



Синтезы с последовательным образованием нескольких циклов

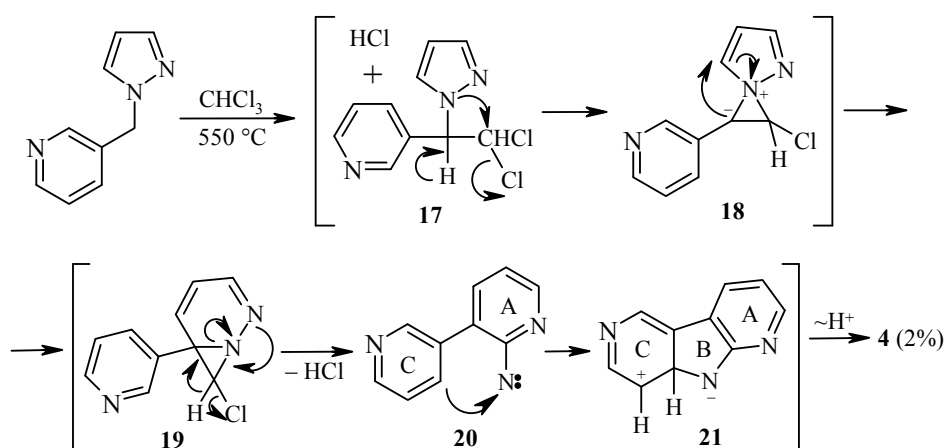
Интересным методом синтеза бенз- и пиридоаннелированных 6-аза- γ -карболиновых производных **15a–c** и **16a–c**, представляющих собой азааналоги алкалоида эллиптицина, является термолит получаемых *in situ* бенз- и пиридоаннелированных ениккарбодиимидов **17** в *n*-ксилоле при 138 °С. В процессе реакции протекает двухступенчатый бирадикальный процесс, приводящий с хорошими выходами к аннелированным карболинам **15** и **16** путём тандемного формирования пиррольного (В) и пиридинового (А) циклов [40].



15 X = CH, **16** X = N; **15, 16 a** R = Me, **b** R = Pr, **c** R = Ph

Теоретический интерес представляет метод получения незамещённого 1,6-дизакарбазола (**4**) посредством последовательного образования пиридинового (А) и пиррольного (В) циклов, основанный на взаимодействии 1-(4-пиридилметил)пиразола с хлороформом при 550 °С [41]. При такой высокой температуре хлороформ диссоциирует на хлороводород и дихлоркарбен, который, как предполагают авторы, внедряется по связи С–Н

метиленовой группы. Образующийся интермедиат **17** претерпевает внутримолекулярное превращение в спироциклический интермедиат **18**. Соединение **18** вступает в перегруппировку Стивенса с образованием производного **19**, которое, в свою очередь, превращается в результате элиминирования молекулы хлороводорода в содержащий пиридиновый цикл А нитрен **20**. Внутримолекулярное внедрение пиридинового ядра С по связи С–Н приводит к замыканию пиррольного цикла В с образованием интермедиата **21**, дающего в результате миграции протона аза-γ-карболин (**4**).



Тетрациклическое 6-аза-γ-карболиновое производное **22** было выделено в следовом количестве из смеси продуктов пирролиза гидрохлорида *L*-орнитина, играющего важную роль в биосинтезе мочевины [42]. Авторы не приводят схемы данного превращения. На наш взгляд, причиной образования соединения **22** может быть какая-нибудь примесь в исходном *L*-орнитине, поскольку совершенно неясным остаётся наличие метильной группы в структуре **22**.



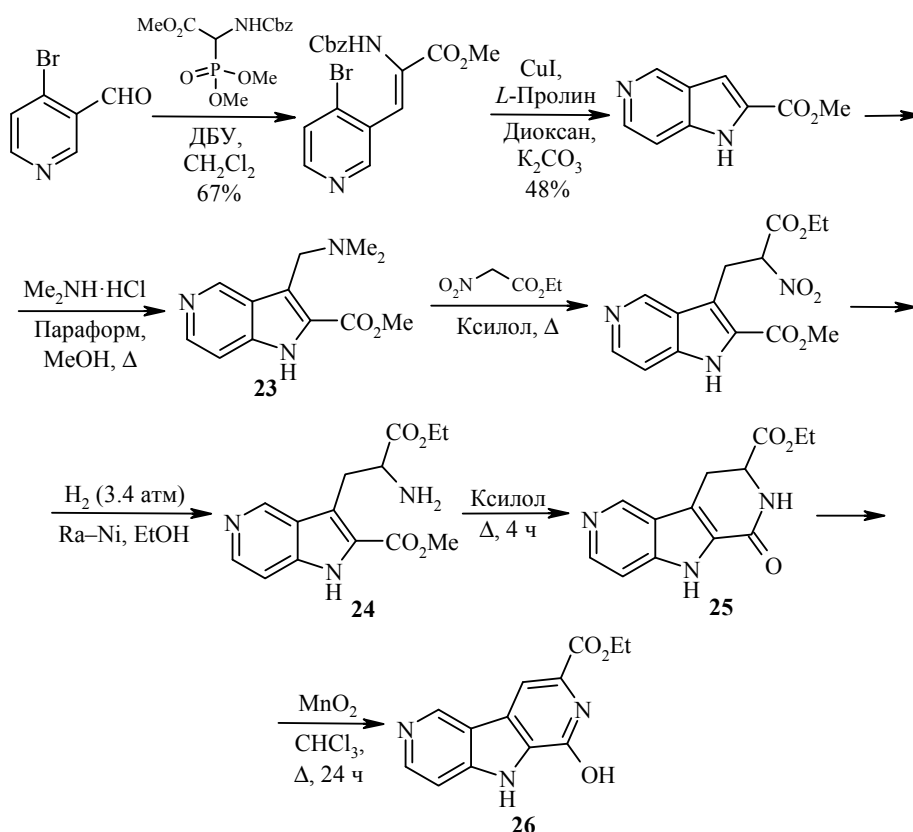
7-Аза-γ-карболины и их производные

Для получения производных 7-аза-γ-карболина используются синтетические стратегии, основанные на аннелировании пиридинового цикла А, а также цикла С и замыкании пиррольного цикла В.

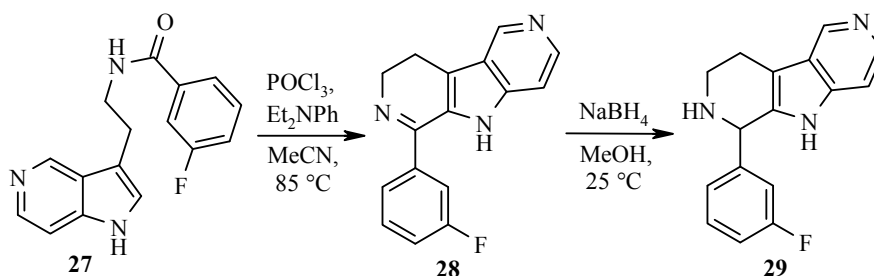
Синтезы с аннелированием пиридинового цикла А

Очевидно, что синтетический подход, предполагающий аннелирование пиридинового цикла А в случае 7-аза-γ-карболинов, основан на использовании в качестве исходных соединений производных 5-азаиндола. Один

из описанных в работе [43] подходов заключается в формировании трициклического карболинового скелета путём создания связи C(6)–N(7). В данной схеме 2-метоксикарбонильное производное 5-азаграмина **23** вводят в реакцию нуклеофильного замещения с этиловым эфиром нитроуксусной кислоты. Последующее восстановление нитрогруппы приводит к 5-азатриптофану **24**, циклизирующемуся при кипячении в ксилоле в 6,7,8,9-тетрагидро-7-аза- γ -карболин **25**, который может быть окислен до ароматического азакарболина **26**.

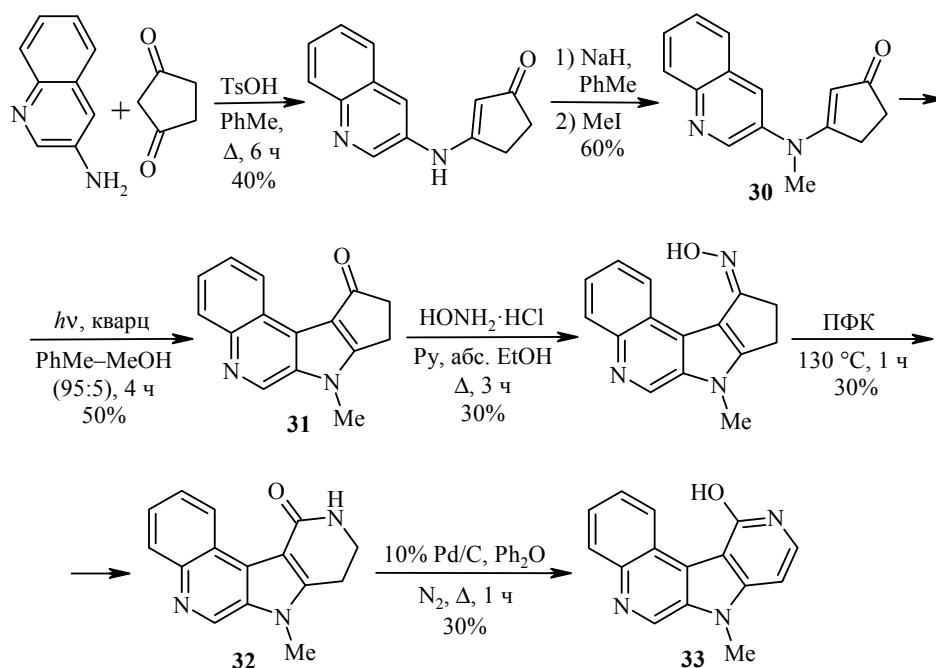


Ещё один подход к формированию пиридинового цикла А предполагает образование связи C(5a)–C(6) и включает в себя превращение *N*-ацил-5-азатриптамина **27** по реакции Бишлера–Напиральского в соответствующий 8,9-дигидро-7-аза- γ -карболин **28**, который может быть легко восстановлен до соответствующего 6,7,8,9-тетрагидропроизводного **29** [44].



Синтезы с аннелированием пиридинового цикла С

На сегодняшний день в литературе известен единственный пример построения 7-аза- γ -карболиновой системы с помощью аннелирования пиридинового цикла С за счёт образования связи N(2)–C(3) [45]. Данная схема предполагает фотоциклизацию енамина **30** в тетрациклический кетон **31**, который превращают в оксим и подвергают перегруппировке Бекмана в соответствующее 3,4-дигидроаза- γ -карболиновое производное **32**. Бенз-2,6-диазакарбазол **32** может быть дегидрирован на палладии до соответствующего ароматического соединения **33**.

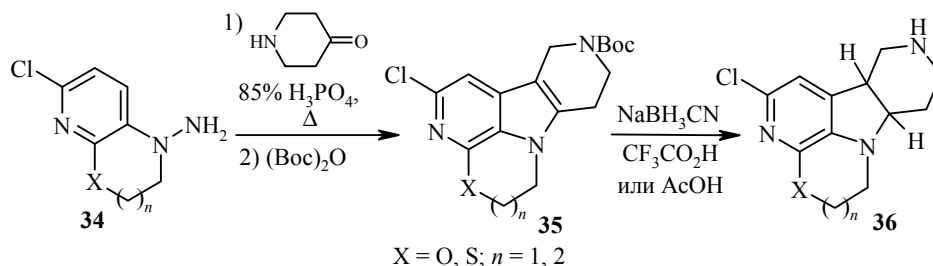


Синтезы с образованием пиррольного цикла В

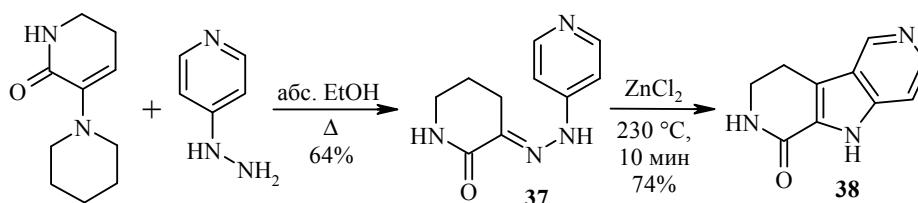
На настоящий момент единственный пример синтеза незамещённого 2,6-диазакарбазола по Гребне–Ульману с замыканием пиррольного цикла за счёт образования связи C(9a)–C(9b) представлен в работе [30]. Выход целевого соединения составляет 11% как в термических условиях, так и при микроволновом облучении (см. 9-аза- γ -карболины).

Реакция Фишера, являющаяся довольно универсальным методом построения трициклических 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболиновых систем [20], нашла применение также и в синтезе 7-аза- γ -карболинов. В случае 7-аза- γ -карболинов в условиях синтеза Фишера происходит замыкание пиррольного цикла за счёт образования связи C(9a)–C(9b). При этом, с одной стороны, в качестве исходных соединений могут выступать 3-пиридил-гидразин (или его полициклический аналог **34**) и пиперидин-4-он, и тогда продуктом реакции будет 1,2,3,4-тетрагидроазакарболин **35**, который может быть восстановлен до соответствующего гексагидропроизводного **36**

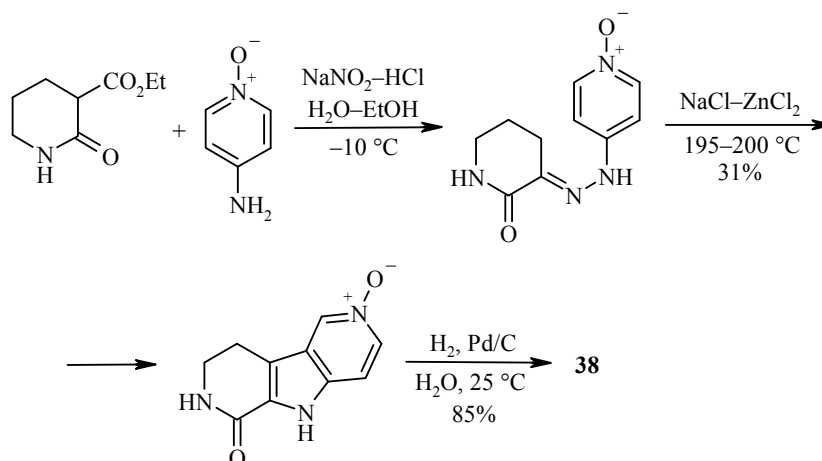
[46]. К сожалению, авторы патента приводят только возможную схему превращений, не давая информации по выходам целевых соединений.



С другой стороны, в качестве исходного соединения для реакции Фишера может использоваться 4-пиридилгидразон пиперидин-2,3-диона **37**, циклизация которого в присутствии хлорида цинка(II) приводит к образованию 5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-*c*]пирроло-6-она (**38**) с хорошим выходом [47].

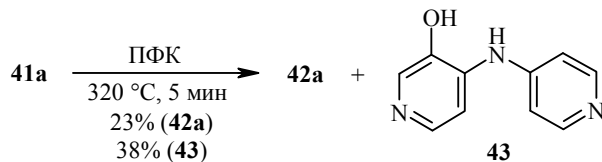


Аналогичный подход был использован для *N*-оксида гидразона **37**, полученного по реакции Яппа–Клингемана из *N*-оксида 4-аминопиридина [48]. Полученный *N*-оксид 7-аза- γ -карболина может быть легко восстановлен водородом в присутствии палладия на угле до соединения **38**.

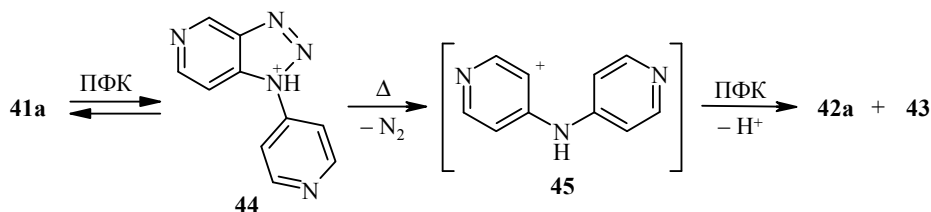


При наличии алкильных заместителей в пиридиновом цикле в результате реакции Фишера образуются соответствующие алкилзамещённые аза- γ -карболины [49]. В случае R¹ = H, R² = Me было получено индивидуальное соединение, однако авторам не удалось однозначно определить положение метильной группы.

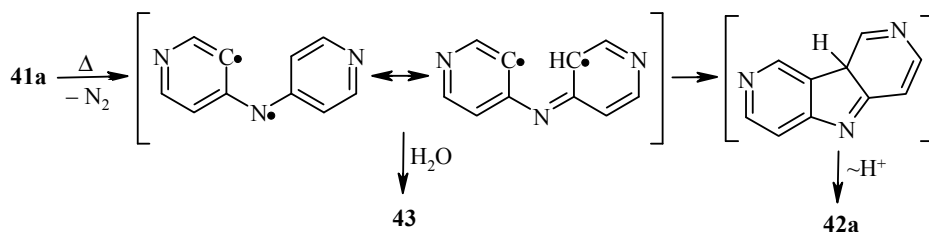
Однако авторы работы [29] при проведении реакции Гребе–Ульмана в аналогичных условиях в ПФК в случае триазола **41a** получили смесь гидроксипиридиламина **43** и незамещённого 3,6-дизакарбазола **42a**, оказавшегося минорным продуктом реакции.



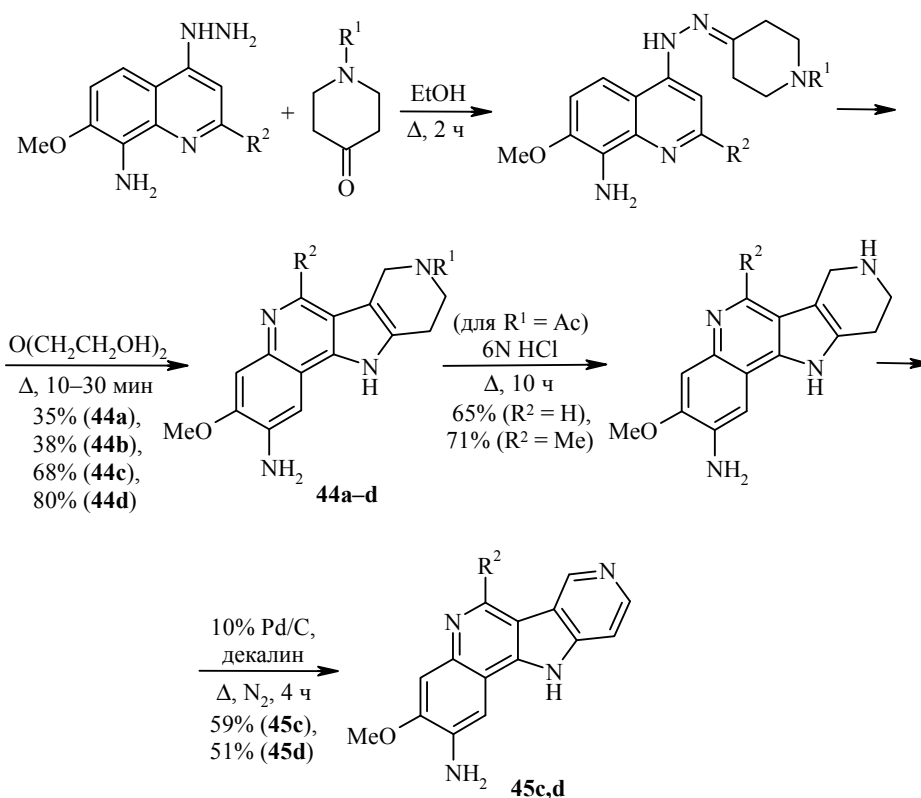
По мнению авторов, соединение **41a** существует в протонированной форме **44**, которая при потере молекулы азота превращается в карбокатион **45**. Интермедиат **45** с одной стороны участвует во внутримолекулярной электрофильной атаке по атому С-3 пиридинового ядра с образованием дизакарбазола **42a**, а с другой – взаимодействует с ПФК, образуя соединение, превращающееся в гидроксипиридин **43**.



Но поскольку образование азакарболина **42a** также протекает в парафине, то для данного процесса более вероятен бирадикальный механизм, описанный для бензотриазолов в работе [51]. В соответствии с этим, на наш взгляд, гидроксипиридин **43** будет преобладать в реакционной смеси при снижении степени полимеризации ПФК.

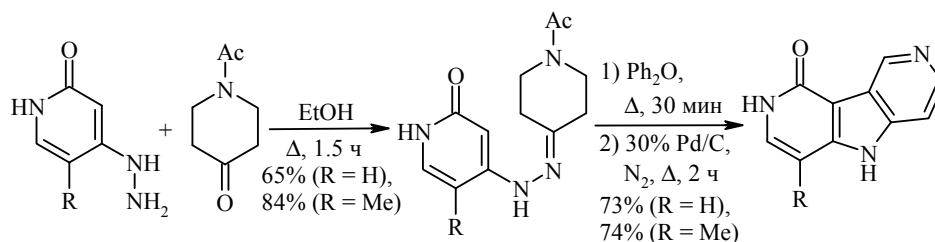


Наиболее популярным синтетическим подходом, предполагающим замыкание пиррольного цикла посредством образования связи С(9a)–С(9b), является реакция Фишера, приводящая к 1,2,3,4-тетрагидропроизводным. В случае 8-аза-γ-карболинов синтез Фишера чаще всего проводят в термических условиях в диэтиленгликоле, поскольку в присутствии кислоты происходит протонирование пиридинового атома азота, что приводит к дезактивации процесса. Так, в работе [52] приведён пример получения тетрагидропроизводных **44a–d** по методу Фишера из производного хинолин-4-илгидразина в термических условиях, при этом в случае *N*-ацетилпиперидин-4-она выходы оказываются существенно выше. *N*-Ацетилпроизводные **44c,d** могут быть легко окислены до соответствующих ароматических соединений **45c,d** последовательным кислотным гидролизом и нагреванием с металлическим палладием.

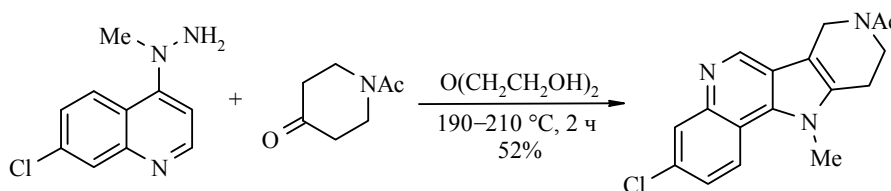


a $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **b** $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; **c** $\text{R}^1 = \text{Ac}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **d** $\text{R}^1 = \text{Ac}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$

В качестве растворителя для проведения реакции Фишера также может быть использован дифениловый эфир [53].

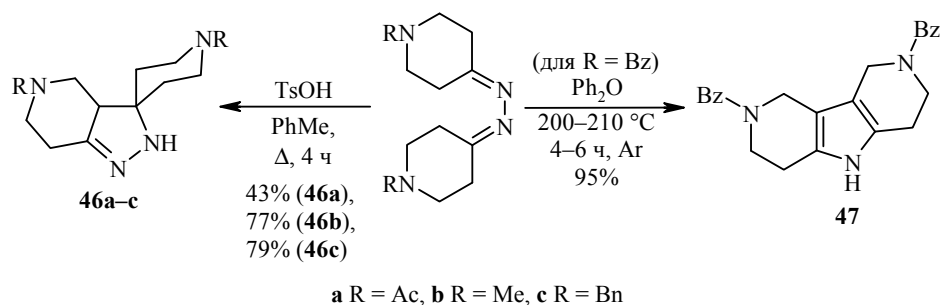


В ряде работ синтез 8-аза-γ-карболинов осуществляли одnoreакторным методом без выделения в индивидуальном состоянии образующегося *in situ* гидразона [54, 55].

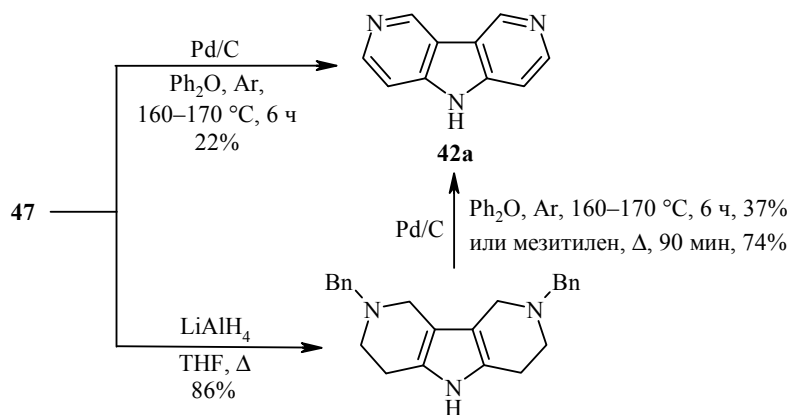


Ещё одним методом синтеза с замыканием пиррольного цикла В путём тандемного формирования связей C(9a)–C(9b) и C(4a)–N(5) является реак-

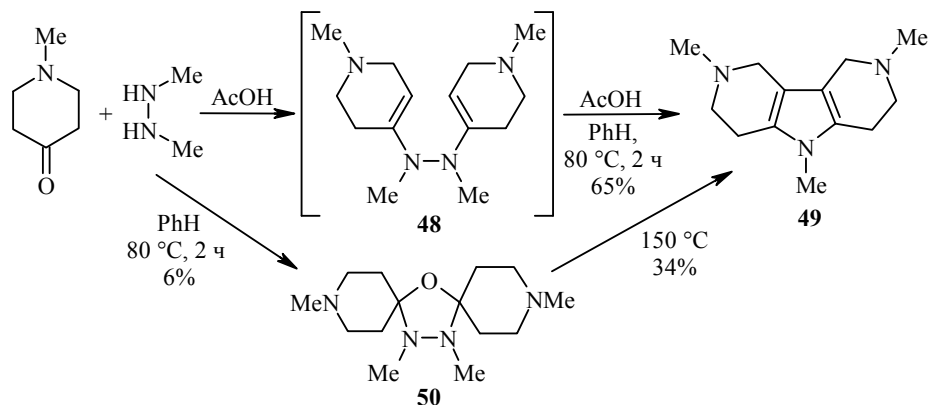
ция Пилоти–Робинсона, позволяющая получать октагидро-8-аза- γ -карболины из азинов пиперидонов. В работе [56] мы предприняли попытку синтезировать октагидро-3,6-диазакарбазолы из азинов *N*-замещённых пиперидин-4-онов по реакции Пилоти–Робинсона и получили довольно необычные результаты. При проведении реакции в присутствии кислотного катализатора наблюдалось образование спиропиразолинов **46a–c**, тогда как в термических условиях положительный результат был достигнут только для *N*-бензоилпиперидин-4-она – было получено 3,6-дibenзоилоктагидропроизводное **47**.



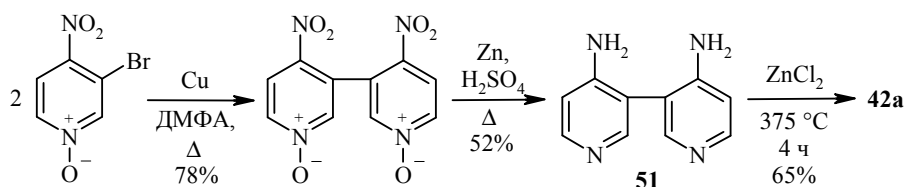
Для соединения **47** была предложена синтетическая схема, позволяющая превратить его в незамещённый ароматический 3,6-диазакарбазол (**42a**). Стоит отметить, что каталитическое дебензоилирование и ароматизация оказались менее эффективными, нежели восстановление дебензоильного производного **47** с последующими дебензилированием и ароматизацией.



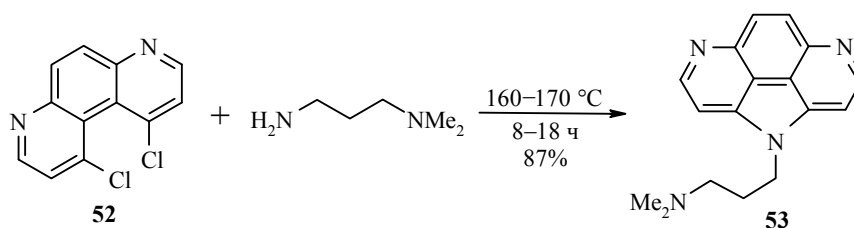
Родственным реакции Пилоти–Робинсона является превращение, описанное в работе [57] и заключающееся в образовании октагидропроизводного **49** при взаимодействии *N*-метилпиперидин-4-она с 1,2-диметилгидразином. В этом случае образуется бис(енгидразинное) производное **48**, способное вступать в [3,3]-сигматропную перегруппировку с последующим элиминированием метиламина и замыканием пиррольного цикла. Данный метод обладает существенным ограничением, так как позволяет получать только 5-метилзамещённое производное **49**. Интересно отметить, что в отсутствие кислоты образуется трициклическое соединение **50**, которое при нагревании превращается в октагидро-8-аза- γ -карболин **49**.



Несколько необычный синтетический подход к 3,6-дизакарбазолу (**42a**) предполагает внутримолекулярную циклизацию диамина **51** в присутствии хлорида цинка(II) в термических условиях, сопровождающуюся элиминированием молекулы аммиака и замыканием цикла В путём формирования связи C(4a)–N(5) [58].

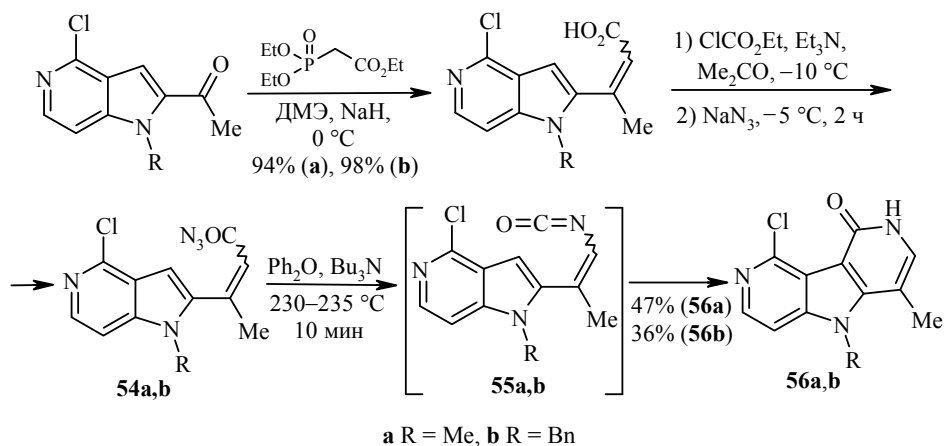


На основе 4,10-дихлорпиридо[2,3-*f*]хинолина (**52**) при взаимодействии с избытком первичного амина в результате нуклеофильного замещения в активированном ароматическом ядре с хорошими выходами может быть получен тетрациклический 4-замещённый пирроло[*lmn*][4,7]фенантролин **53**, содержащий 8-аза- γ -карболиновый фрагмент, образованный замыканием пиррольного цикла за счёт формирования связей C(4a)–N(5) и N(5)–C(5a) [59, 60].



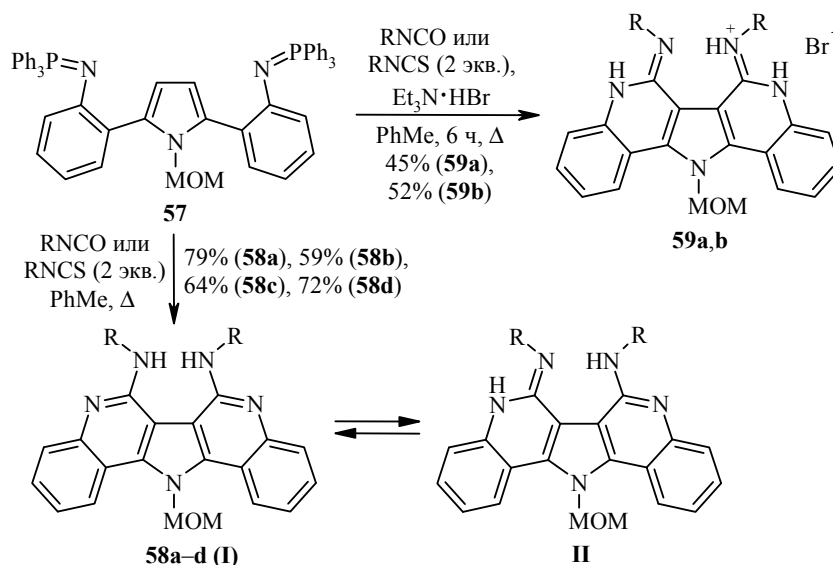
Синтезы с аннелированием пиридинового цикла С

Среди методов синтеза 8-аза- γ -карболиновых структур на настоящий момент описан единственный пример аннелирования пиридинового цикла С путём формирования связи C(1)–C(9b). В данном случае получаемые в ходе одnoreакторной реакции ацилазиды **54a,b** в результате термической перегруппировки Курциуса превращаются в изоцианаты **55a,b**, которые в дальнейшем вступают в электроциклизацию с образованием пиридо[3',4':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-онов **56a,b** [61].



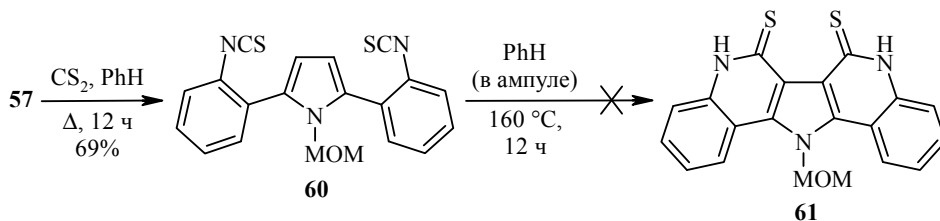
Синтезы с аннелированием пиридиновых циклов А и С

Одним из примеров, описывающих создание 8-аза- γ -карболинового скелета за счёт образования связей C(1)–C(9b) и C(9)–C(9a), является тандемное протекание реакции аза-Виттига и электроциклического замыкания, сопровождающегося аннелированием пиридиновых циклов А и С [62]. Так, нагревание иминофосфорана **57** с двумя эквивалентами ароматических или алифатических изо(тио)цианатов приводит к пентациклическим соединениям **58a–d**, содержащим 3,6-дизакарбазольный фрагмент и существующим в виде двух таутомерных форм **I** и **II**. При проведении реакции в присутствии гидробромида триэтиламина образуются соли **59a,b**.

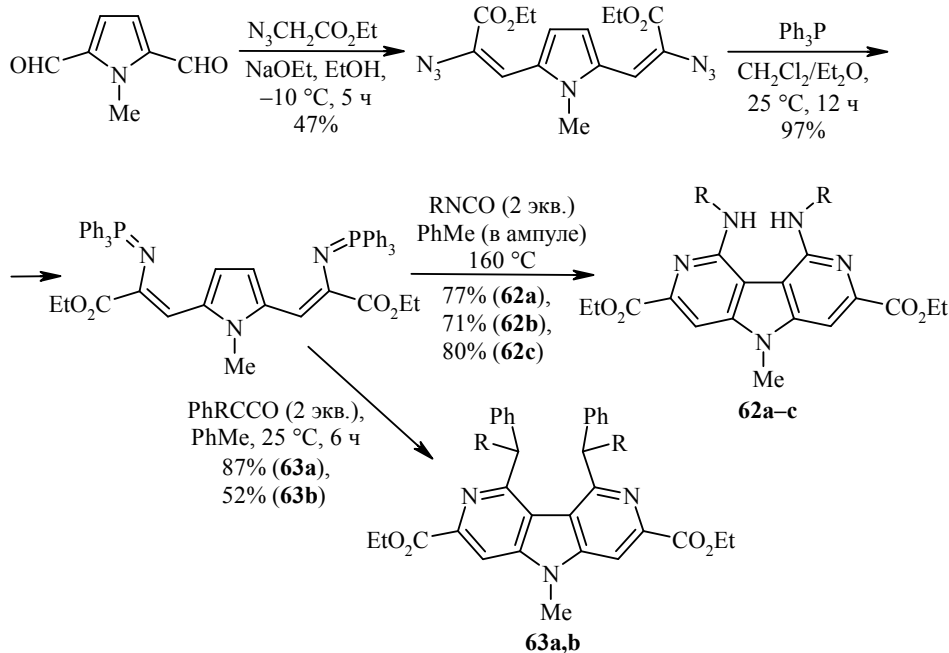


58 a R = Me, **b** R = Bn, **c** R = 4-MeC₆H₄, **d** R = 4-MeOC₆H₄; **59 a** R = Me, **b** R = Bn

Попытка распространения этого метода на сероуглерод оказалась неудачной: в условиях данной реакции был выделен изотиоцианат **60**, который не вступал в дальнейшее электроциклическое превращение с образованием дитиопроизводного **61** даже при 160 °С в запаянной ампуле [62].



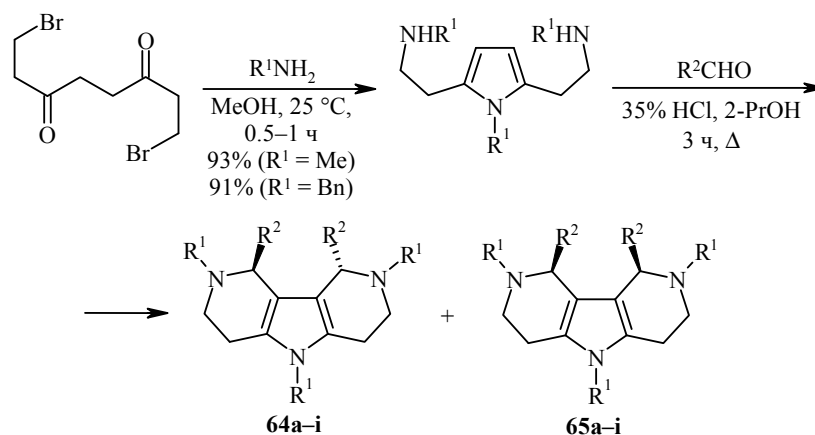
Использование сочетания реакции аза-Виттига и последующей электроциклизации позволило получить трициклические 8-аза- γ -карболины. Если в реакцию аза-Виттига вводить изоцианаты, то образуются 1,9-диаминопроизводные **62a–c**, тогда как в случае кетенов продуктами реакции являются 1,9-диалкил-8-аза- γ -карболины **63a,b** [62].



62 a R = Bn, **b** R = 4-ClC₆H₄, **c** R = 4-MeC₆H₄; **63 a** R = Ph, **b** R = Et

Другим способом, позволяющим сформировать 8-аза- γ -карболиновый скелет с образованием связей C(1)–C(9b) и C(9)–C(9a), является реакция Пикте–Шпенглера. Впервые данная синтетическая стратегия была осуществлена в работе [63], в которой взаимодействием 1,8-дибромоктан-3,6-диона с первичными аминами были получены 2,5-ди(2-моноалкиламиноэтил)пирролы, использованные в дальнейшем в реакции Пикте–Шпенглера для получения соответствующих октагидро-8-аза- γ -карболиновых производных в виде двух диастереомеров **64** и **65**. Одним из недостатков описанного подхода является возможность получения синтезируемых октагидро-8-аза- γ -карболинов только с одинаковыми заместителями при всех трёх атомах азота.

Как видно из данных, приведённых в табл. 1, это превращение отличается довольно высокой стереоселективностью и приводит к преимущественному образованию изомеров с *анти*-расположением арильных заместителей в положениях 1 и 9 (*син*-изомеры **65b,d** образуются только для двух альдегидов). В то же время попытки проведения данной реакции в



метаноле и этаноле, хорошо растворяющих гидрохлориды соединений **64c–g**, не приводили к образованию продуктов конденсации по Пикте–Шпенглеру. Авторы работы [63] делают вывод, что выход продукта циклизации существенно зависит от выбора растворителя, который должен хотя бы частично растворять реагенты при практически полной нерастворимости в нём продукта реакции. Кроме того, 6-часовое кипячение 0.1 н раствора смеси гидрохлоридов **64b** и **65b** в метаноле с целью осуществления *син-анти*-изомеризации привело лишь к разложению исходных соединений. Стоит отметить, что в случае *N,N,N'*-трибензил-2,5-бис-(2-аминоэтил)пиррола реакция Пикте–Шпенглера протекает в апротонном растворителе без кислотного катализатора, приводя к смеси соответствующих 2,5,8-трибензил-1,9-дифенил производных **64i** и **65i** с почти количественным суммарным выходом [63].

Аналогичный синтетический подход с образованием связей C(1)–C(9b) и C(9)–C(9a) описан в работе [64]. В данном случае по реакции Пикте–Шпенглера образуются 1,9-диарил-4,6-дифенилпроизводные **66a–c**, причём авторы утверждают, что в данную реакцию вступает только изомер с *син*-расположением фенильных заместителей в молекуле исходного бис-(аминоэтил)пиррола. Согласно данным PCA полученного продукта, присоединение ариальдегида также протекает диастереоселективно с образованием единственного изомера с *анти*-расположением арильных замести-

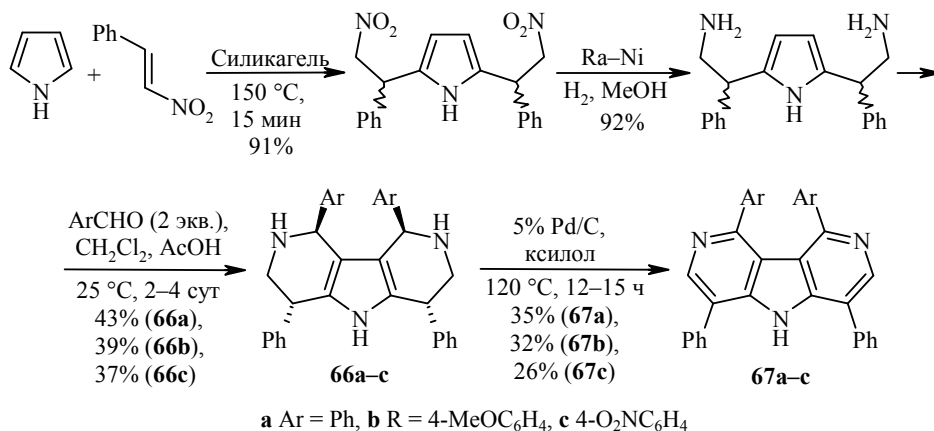
Т а б л и ц а 1

Выходы соединений **64** и **65**

Соединения 64, 65	R ¹	R ²	Выход (%)	
			64	65
a	Me	H	91	–
b	Me	4-O ₂ NC ₆ H ₄	47	30
c	Me	4-FC ₆ H ₄	45	0
d	Me	4-ClC ₆ H ₄	52	3.5
e	Me	4-MeOC ₆ H ₄	42	0
f	Me	3-Py	32	0
g	Me	Ph	49	0
h	Bn	H	86	–
i	Bn	Ph	93*	

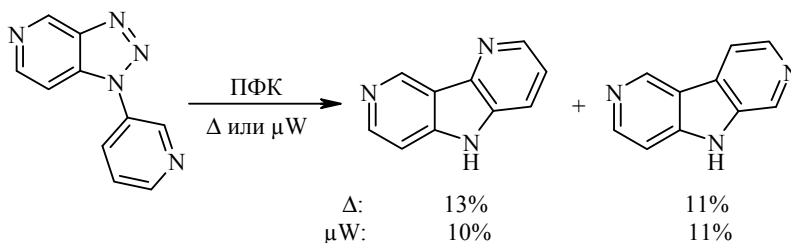
* Авторы приводят только суммарный выход [63].

телей по отношению к фенильным группам. Полученные октагидро-3,6-дизакарбазолы **66a–c** могут быть окислены до соответствующих ароматических производных **67a–c** с умеренными выходами.



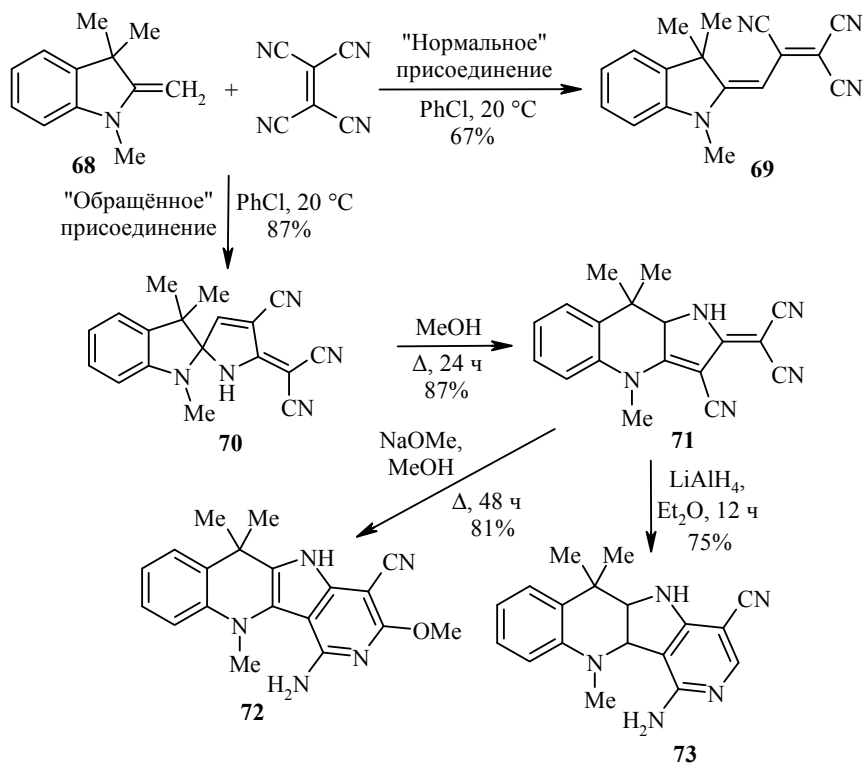
9-Аза-γ-карболины и их производные

В целом 9-аза-γ-карболины – наименее изученные соединения из всех аза-γ-карболинов. На данный момент в литературе описано получение трициклического 9-аза-γ-карболина по реакции Греббе–Ульмана [30] с замыканием пиррольного цикла за счёт формирования связи C(9a)–C(9b). В этом случае при проведении реакции также образуется изомерный 7-аза-γ-карболин, который отделяют хроматографически. В термических условиях выход 9-аза-γ-карболина составил 13%, тогда как при микроволновом излучении – 10%.

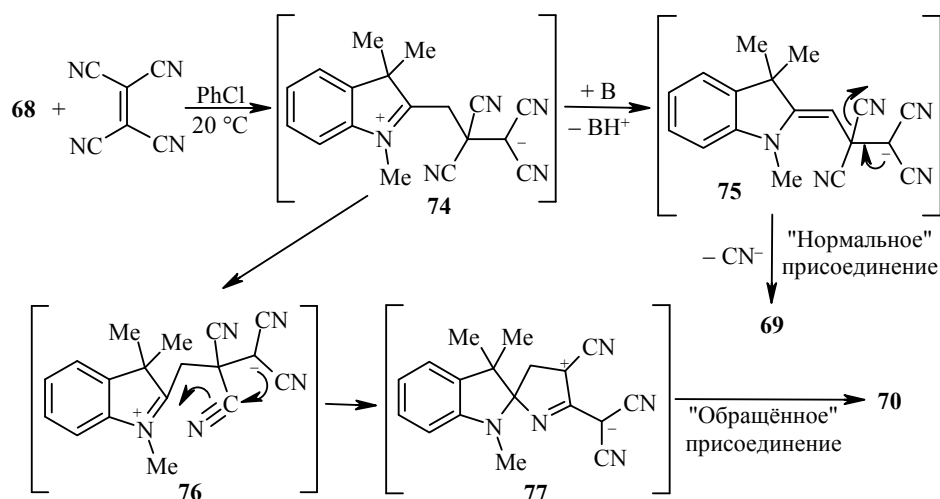


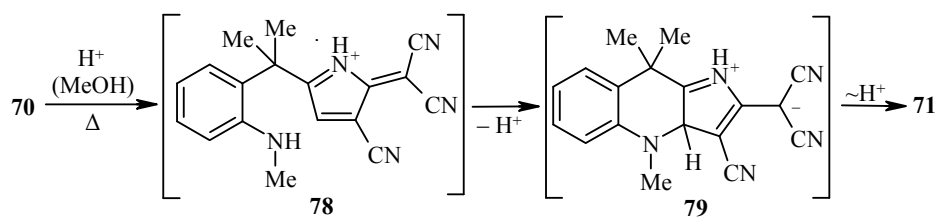
Известен лишь один случай, когда авторами были получены тетрациклические производные 1,2,3,4-тетрагидро-9-аза-γ-карболина [65]. В данном примере исследуется присоединение тетрацианоэтилена к основанию Фишера **68** (1,3,3-триметил-2-метилендииндолин), которое может протекать двояко. При добавлении раствора тетрацианоэтилена к основанию Фишера **68** происходит "нормальное" присоединение с образованием окрашенного трициановинилена производного **69**, тогда как при изменении порядка прибавления происходит "обращённое" присоединение с образованием практически неокрашенной спироструктуры **70**, которая относительно устойчива в растворе и превращается в более стабильный изомер **71**. Соединение **71** при кипячении с метилатом натрия превращается в соответствующий тетрациклический дигидро-9-аза-γ-карболин **72**, а при восстановлении алюмогидридом лития – в тетрагидропроизводное **73**. В данном случае происходит замыкание пиридинового цикла С с образо-

ванием связи N(8)–C(9), если описывать данные превращения в терминах используемого нами ретросинтетического подхода.



Для объяснения подобного взаимодействия основания Фишера **68** с тетрацианоэтиленом авторами была предложена приведённая ниже схема реакции. При взаимодействии основания Фишера **68** с тетрацианоэтиленом на первом этапе происходит образование цвиттер-ионного интермедиата **74**, который, с одной стороны, под действием избытка основания **68** может превратиться в карбанион **75**, способный элиминировать цианид-ион с образованием продукта "нормального" присоединения **69**. С другой



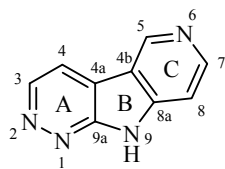


стороны, может реализоваться переходное состояние **76**, в котором образуется связь между атомом азота группы CN и атомом С-2 индолина. При миграции дицианометилденной группы образуется интермедиат **77**, который в результате прототропной таутомеризации превращается в продукт "обращённого" присоединения **70**. При кипячении соединения **70** в протонной среде происходит деструкция аминаля **70** с разрывом связи С(2)–N(1) и образование катионного интермедиата **78**, который теряет протон и в результате внутримолекулярного сопряжённого присоединения переходит в цвиттер-ион **79**, превращающийся в соединение **71** в ходе миграции протона.

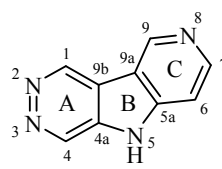
Методы получения аза-γ-карболиновых структур, содержащих два дополнительных атома азота в фениленовом фрагменте

Аза-γ-карболинов с двумя дополнительными атомами азота в фениленовом фрагменте – диаза-γ-карболинов – может быть всего 3 типа, как и самих диазинов (пиридазин, пиримидин и пиразин). Соответственно, среди пиридо[3',4':4,5]пирролодiazинов может быть всего 6 типов соединений (если не рассматривать структуры с узловым атомом азота). Прежде, чем обсуждать подходы к синтезу соответствующих диазино-5-азаиндолов, стоит отметить, что в соответствии с правилами IUPAC данные соединения следует называть пиридо[3',4':4,5]пирролодiazинами. Ниже приведены структуры и названия данных соединений, а также нумерация атомов согласно правилам IUPAC, которой мы будем придерживаться при описании синтетических стратегий.

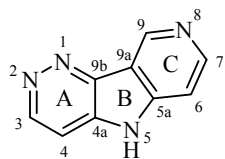
В отличие от аза-γ-карболинов, содержащих один дополнительный атом азота в фениленовом кольце, в случае диаза-γ-карболинов практически всегда реализуется синтетическая схема, предполагающая аннелирование диазинового фрагмента к молекуле 5-азаиндола, иные подходы реализуются крайне редко. Важно также отметить, что все 3 класса пиридо[3',4':4,5]пирролопиридазинов вообще неизвестны.



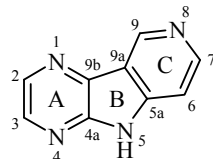
6,7-диаза-γ-карболин
пиридино[3,4-*b*]-5-азаиндол
9*H*-1,2,6,9-тетраазафлуорен
9*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
[2,3-*c*]пиридазин



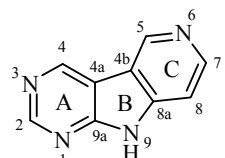
7,8-диаза-γ-карболин
пиридино[4,5-*b*]-5-азаиндол
9*H*-2,3,6,9-тетраазафлуорен
5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
[2,3-*d*]пиридазин



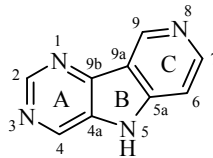
8,9-диаза-γ-карболин
 пиридино[3,4-*b*]-5-азаиндол
 9*H*-3,4,6,9-тетраазафлуорен
 5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
 [3,2-*c*]пиридазин



6,9-диаза-γ-карболин
 пиразино[2,3-*b*]-5-азаиндол
 9*H*-1,4,6,9-тетраазафлуорен
 5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
 [2,3-*b*]пириазин



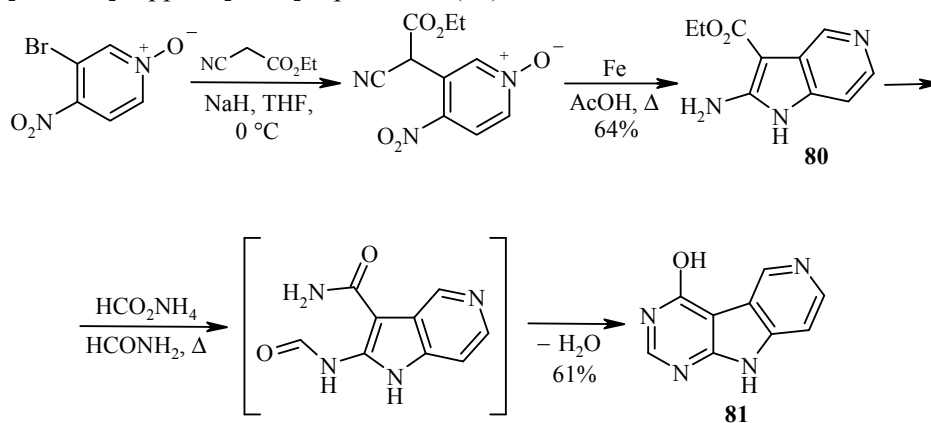
6,8-диаза-γ-карболин
 пиримидино[4,5-*b*]-5-азаиндол
 9*H*-1,3,6,9-тетраазафлуорен
 9*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
 [2,3-*d*]пиримидин



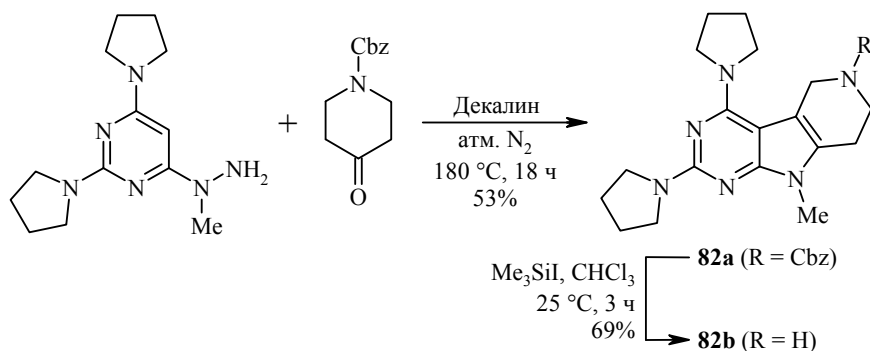
7,9-диаза-γ-карболин
 пиримидино[5,4-*b*]-5-азаиндол
 9*H*-2,4,6,9-тетраазафлуорен
 5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло-
 [3,2-*d*]пиримидин

6,8-Диаза-γ-карболины и их производные

В патенте [66] описан единственный метод синтеза ароматического трициклического 6,8-диаза-γ-карболина. В данном примере осуществляется аннелирование пиримидинового цикла А за счёт образования связи С(2)–N(3). Синтетическая схема предполагает получение эфира 2-амино-5-азаиндол-3-карбоновой кислоты **80**, который при кипячении с формиатом аммония в формамиде превращается в 4-гидрокси-9*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-*d*]пиримидин (**81**).

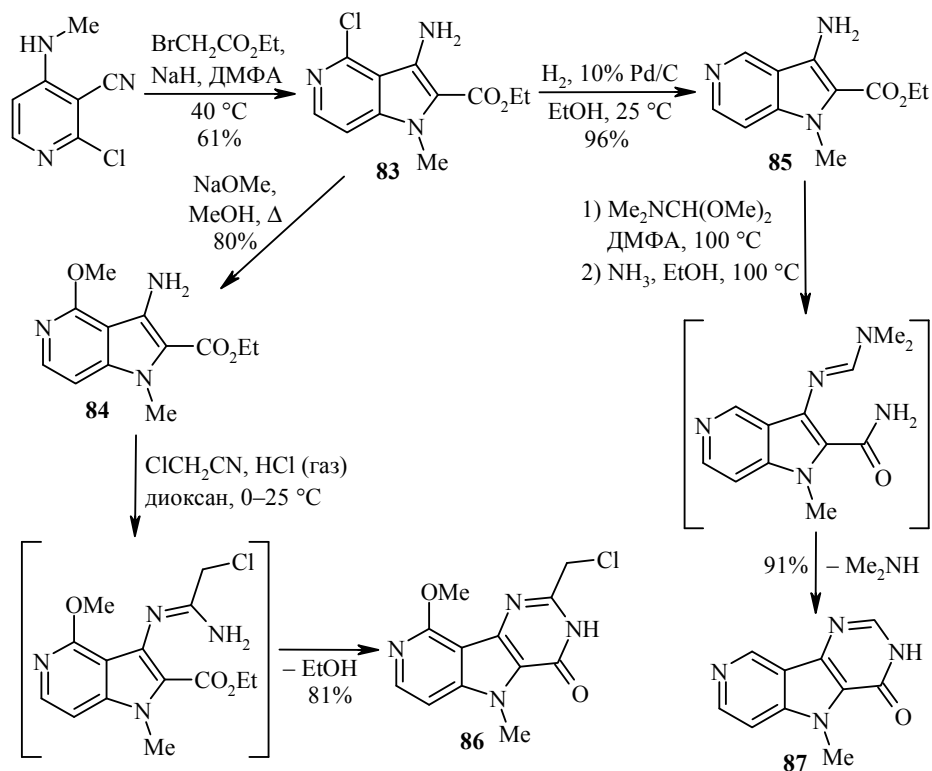


Использование реакции Фишера в синтезе диаза-γ-карболинов – довольно необычный синтетический подход, однако в случае 6,8-диаза-γ-карболинов он был успешно реализован [67]. При проведении реакции Фишера в термических условиях с хорошим выходом было получено тетрагидропроизводное **82a**, которое было превращено в соединение **82b** удалением карбоксбензильной (Cbz) защитной группы. В данном примере реализуется замыкание пиррольного цикла посредством образования связи С(4a)–С(4b).



7,9-Диаза-γ-карболины и их производные

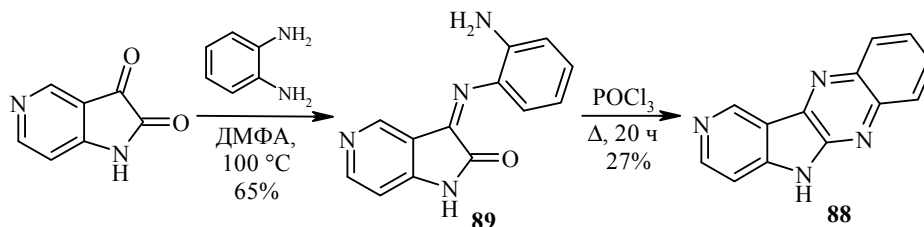
В случае 7,9-диаза-γ-карболинов описан только один метод синтеза, предполагающий аннелирование пиримидинового цикла А путём образования связи C(2)–N(3) или N(3)–C(4) [68]. В данном примере на основе производных 3-амино-5-азаиндол-2-карбоновой кислоты **84**, **85** были получены 7,9-диаза-γ-карболины **86** и **87**. При этом в случае соединения **86** цикл А замыкается с образованием связи N(3)–C(4), тогда как в случае карболина **87** происходит образование связи C(2)–N(3).



6,9-Диаза-γ-карболины и их производные

Трициклический 6,9-диаза-γ-карболин на настоящий момент не получен, однако описан пример синтеза его бензпроизводного **88** на основе 5-азаизатина [69]. При взаимодействии 5-азаизатина и *o*-фенилендиамин

образуется имин **89**, который под действием оксохлорида фосфора циклизуется в диаза- γ -карболин **88**. Формирование 6,9-диаза- γ -карболиновой системы происходит за счёт образования связи N(4)–C(4a), если описывать данный процесс в терминах используемого нами ретросинтетического подхода.

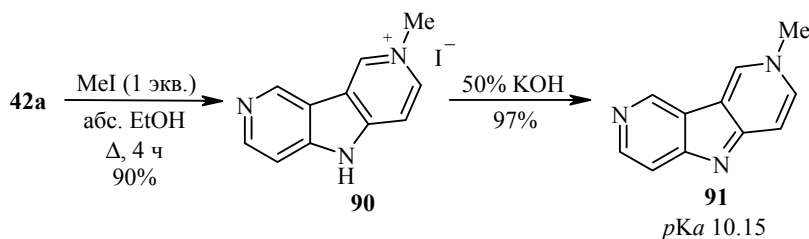


ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЗА- γ -КАРБОЛИНОВ

Говоря о химических свойствах аза- γ -карболинов, следует учитывать, что они изучены довольно поверхностно ввиду их малой доступности. В химическом поведении аза- γ -карболинов много общего с γ -карболинами (пиридо[4,3-*b*]индолами): они проявляют основные свойства, а в присутствии сильных оснований – кислотные, благодаря наличию подвижного протона группы NH в пятичленном цикле. В то же время наблюдаются и заметные отличия: аза- γ -карболины – π -электрон-дефицитные гетероциклические системы, поэтому реакции электрофильного замещения для них затруднены, а реакции нуклеофильного замещения протекают значительно легче, чем в случае γ -карболинов.

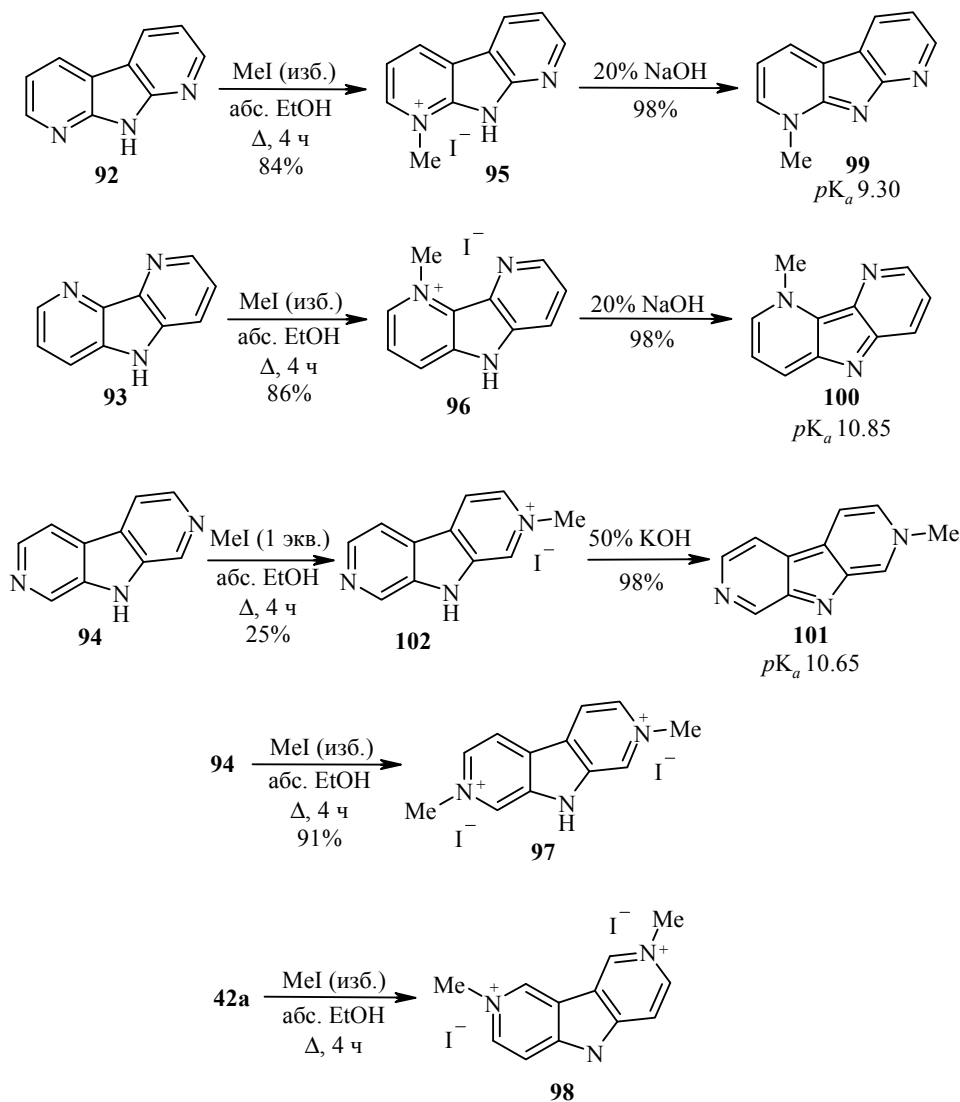
Ароматические аза- γ -карболины

Различные аза- γ -карболиновые циклические системы проявляют ярко выраженный ароматический характер, довольно устойчивы и обладают основными и нуклеофильными свойствами, благодаря наличию пиридинового атома азота, давая с минеральными кислотами хорошо выделяемые соли [50]. С иодистым метилом они также образуют четвертичные соли, которые могут быть переведены в соответствующие ангидрооснования (изокарболины) действием избытка концентрированной щёлочи. Например, в случае симметричного 8-аза- γ -карболина образуется моноиодметилат **90**, который превращается в хорошо растворимое в воде ангидрооснование **91** действием гидроксида калия на водный раствор иодметилата с практически количественным выходом [70]. Для несимметричных аза- γ -карболинов подобные примеры не описаны.



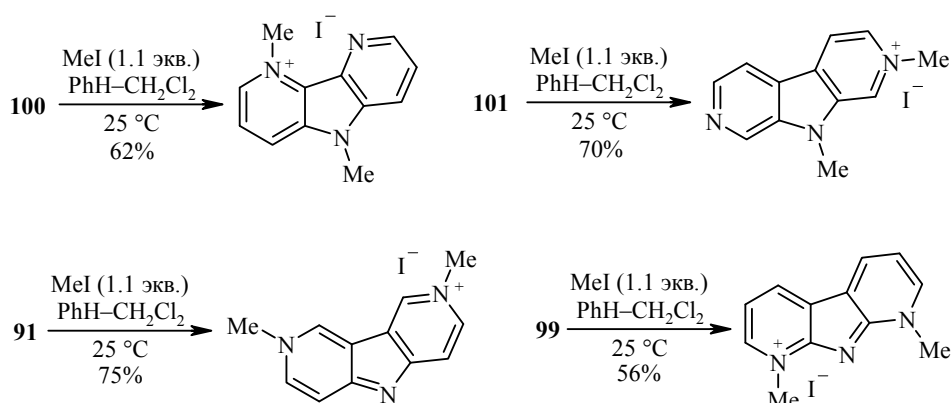
В работе [70] автор также сравнил реакционную способность изомерных диазакарбазолов **92–94** и **42a** при взаимодействии с избытком иодистого метила. Оказалось, что α,α - и δ,δ -изомеры **92** и **93** при кипячении с избытком иодистого метила образуют исключительно моноиодметилаты **95** и **96** соответственно, что связывают с влиянием стерического фактора, тогда как β,β -изомер **94** и 8-аза- γ -карболин (γ,γ -изомер, **42a**) – дикватернизованные производные **97** и **98**.

Из моноиодметилатов рассматриваемых изомерных диазакарбазолов действием избытка раствора щёлочи были получены соответствующие ангидрооснования. Обработка иодметилатов **95** и **96** избытком 20% раствора NaOH приводит к окрашенным кристаллическим ангидрооснованиям **99** и **100**, тогда как водорастворимые ангидрооснования **91** и **101** синтезированы действием твёрдого KOH на водные растворы иодметилатов **90** и **102**. Изучение кислотно-основных свойств данных ангидрооснований показывает, что их основность возрастает в ряду **99** (α,α) < **91** (γ,γ) < **101** (β,β) < **100** (δ,δ) [70]. Соответственно, в этом же ряду убывает и их стабильность.

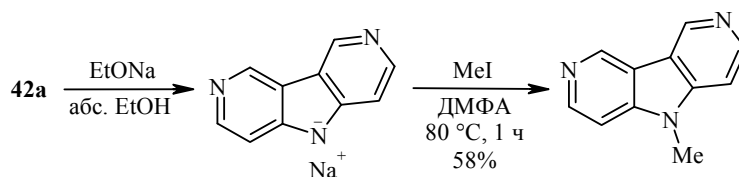


Повышенная основность δ,δ - и β,β -производных **100** и **101** может быть обусловлена более низкой энергией стабилизации соответствующих ангидрооснований. При рассмотрении хиноидных структур ангидрооснований отмечено, что для производных **100** и **101** происходит нарушение ароматичности пиридинового кольца, свидетельствующее о более высокой энергии данных структур, и, как следствие, образование δ,δ - и β,β -ангидрооснований **100** и **101** будет энергетически менее выгодным, чем соответствующих изомеров **91** и **99**.

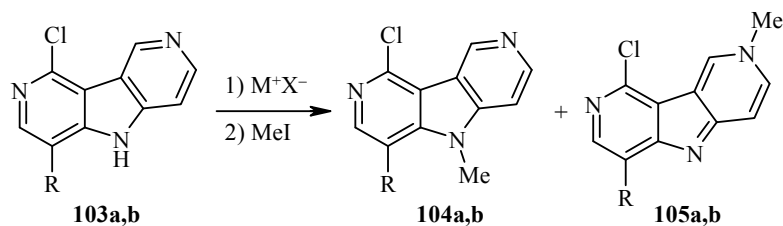
Стоит также отметить, что в случае ангидрооснований **100** и **101** наиболее нуклеофильным является атом N-5, тогда как в случае соединений **99** и **91** большей нуклеофильностью обладает пиридиновый атом азота, что следует из строения продуктов взаимодействия соответствующих ангидрооснований с 1.1 экв. иодистого метила [70].



Алкилирование NH-кислотного пиррольного атома азота происходит через образование аниона, обладающего большей нуклеофильностью по сравнению с пиридиновым атомом азота, что требует присутствия сильных оснований (EtONa, NaNH, NaNH₂, BuLi) в апротонных диполярных растворителях (ДМФА, ДМА, ГМФТА) [53, 70]. Так, при алкилировании натриевой соли 8-аза- γ -карболина иодистым метилом 5-метилпроизводное было получено с выходом 58% [70].



Однако часто при алкилировании аза- γ -карболинов даже в присутствии сильных оснований происходит конкуренция двух процессов: реакций нуклеофильного замещения пиррольным атомом N-5 и пиридиновым N-8, как, например, в реакции 5*H*-пиrido[3',4':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинов **103a,b** с иодистым метилом образуются как 5-метилзамещённые производные **104a,b**, так и 2-метил-9-хлор-2*H*-пиrido[3',4':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридины **105a,b** [53].



a R = Me, b R = H

По табл. 2 видно, что на алкилирование по пиррольному атому N-5 существенное влияние оказывает стерический фактор, тогда как выход продукта алкилирования по пиридиновому атому азота увеличивается с увеличением полярности растворителя – при переходе от ДМАА к ДМФА (строки 1 и 2 табл. 2).

Таблица 2

Зависимость соотношения продуктов реакции алкилирования от условий её проведения

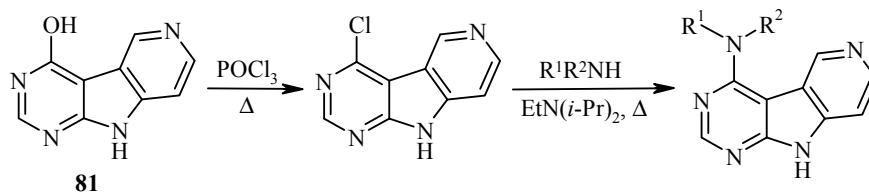
103*	Растворитель	Депротонирование			Алкилирование			Выходы, %	
		M ⁺ X ⁻ (экв.)	T, °C	Время	MeI (экв.)	T***, °C	Время***, ч	104	105
a	ДМАА**	NaN (1.2)	25	4 ч	1.2	-10 ÷ -15	2	30	24
a	ДМФА	NaN (1.2)	55	4 ч	1.2	-10	4	19	50
a	ДМАА	KN (1.1)	25	20 мин	1.1	-10 ÷ -15	0.5	13	17
a	ТГФ + 10% ГМФТА	n-BuLi (2.0)	-15	15 мин	1.2	-15	4	45	30
a	ТГФ + 10% ГМФТА	t-BuLi (2.0)	-60	15 мин	1.2	-60	5	46	40
a	ДМАА	–			1.1	20	48	–	74
b	ТГФ + 10% ГМФТА	n-BuLi (2.0)	-15	15 мин	1.1	-15	4	62	–
						20	15		

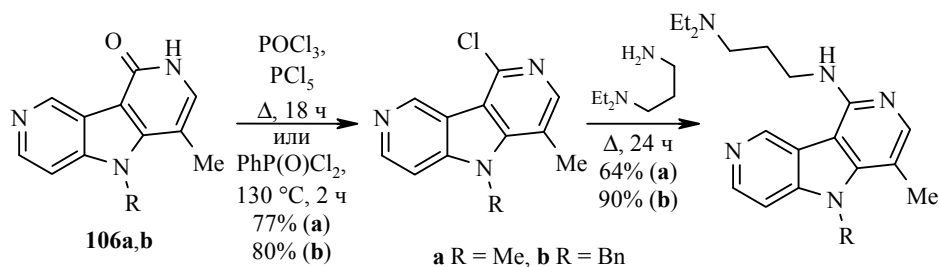
* Все количества приведены в расчёте на 1 экв. соединения **103**.

** ДМАА – диметилацетамид.

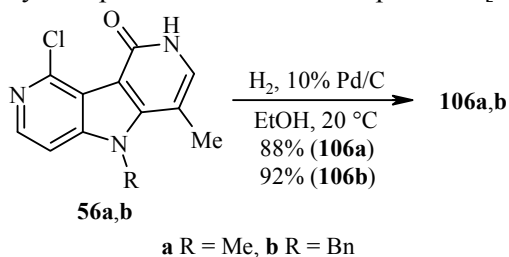
*** Соответствие последовательных температурных и временных условий проведения реакции.

Протекание реакций ароматического электрофильного замещения для аза-γ-карболинов проблематично ввиду π-электронодефицитного характера гетероциклической системы, который, напротив, способствует прохождению процессов нуклеофильного замещения. Так, в случае соединений **81** и **106a,b** галогенозамещённые аза-γ-карболины, полученные из соответствующих оксопроизводных под действием POCl₃ в присутствии PCl₅, вступают в реакции нуклеофильного замещения с различными аминами [61, 66].

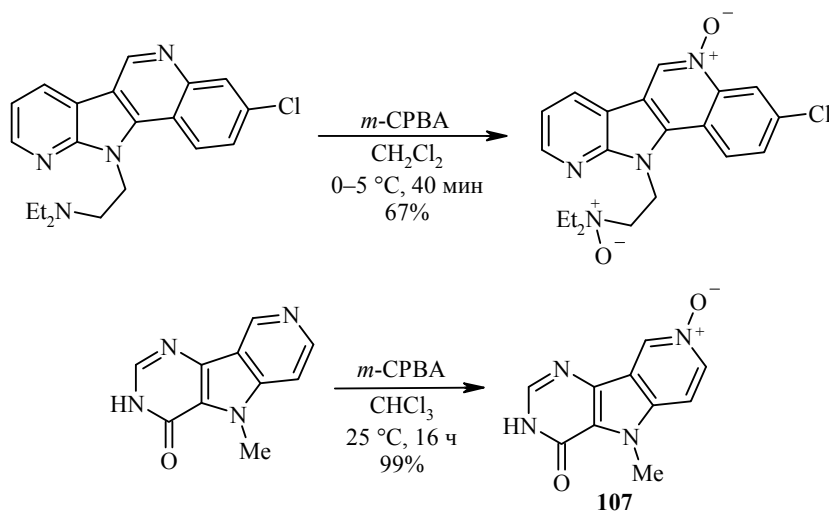




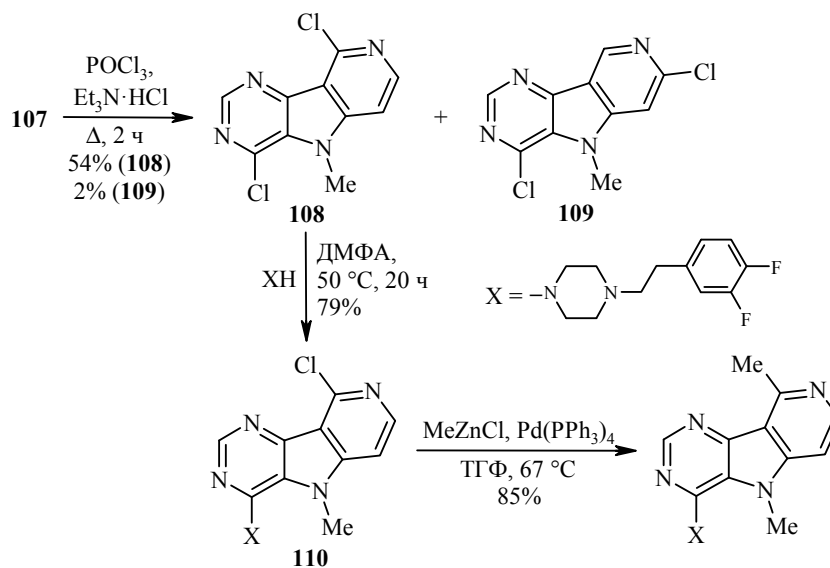
При гидрировании галогенозамещённых аза- γ -карболинов в присутствии палладия на угле происходит дегалогенирование [43, 61].



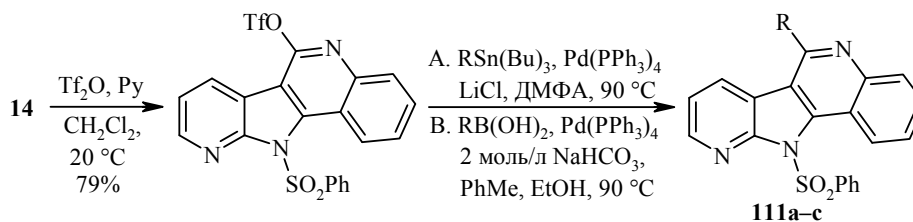
Под действием *m*-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA) на аза- γ -карболины образуются соответствующие *N*-оксиды по γ -карболиновому атому азота. Причём при наличии алкильного заместителя с третичным атомом азота одновременно происходит и его окисление [34], а в случае 7,9-диаза- γ -карболина получается исключительно *N*-оксид **107** по пиридиновому атому азота [68].



При кипячении *N*-оксида **107** с POCl_3 в присутствии гидрохлорида триэтиламина образуется смесь двух дихлорпроизводных **108** и **109** в соотношении 27:1. Стоит также отметить, что атом хлора в пиридиновом кольце более активно замещается под действием нуклеофилов, чем аналогичный атом в пиридиновом цикле. Например, при взаимодействии дихлор-7,9-диаза- γ -карболина **108** с *N*-монозамещённым пиперазином с хорошим выходом образуется производное **110**. Галогенопроизводные аза- γ -карболинов вступают также и в реакции кросс-сочетания [68].



Аналогично ведёт себя и трифлат бензаннелированного 6-аза- γ -карболина **14**, который принимает участие в реакциях Сузуки и Стилле с образованием производных **111a–c** (табл. 3) [39].



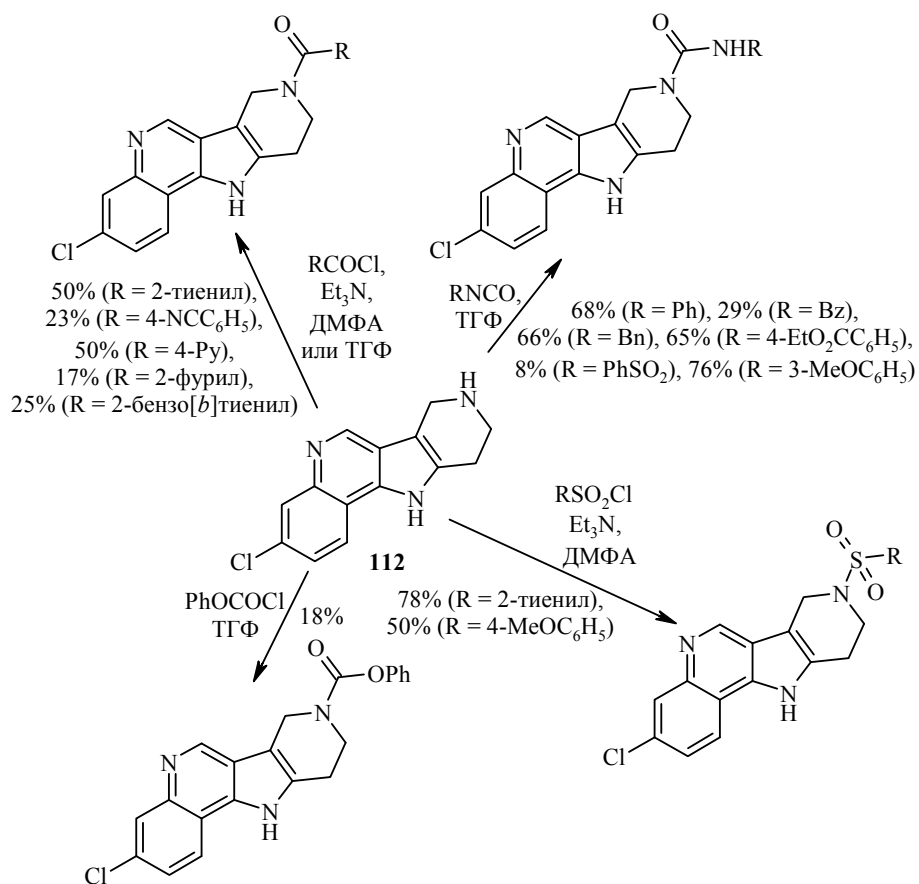
Т а б л и ц а 3

Палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания соединения **14**

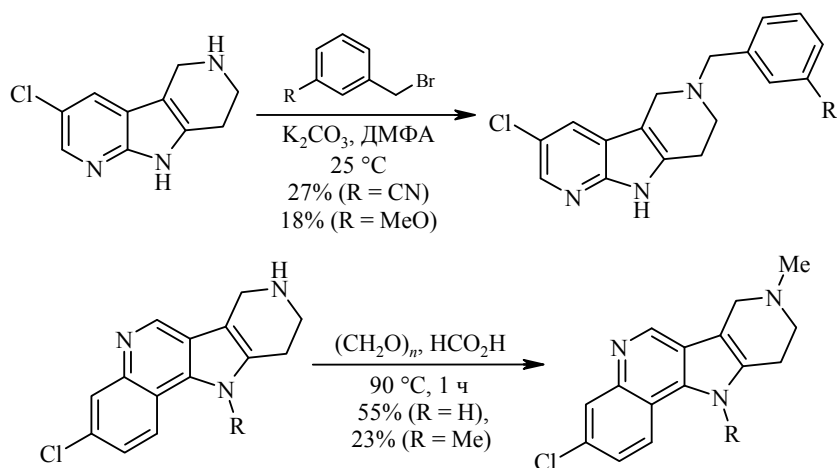
Соединение 111	Метод	R	Выход, %
a	A	2-Фурил	72
b	B	4-МеОС ₆ Н ₄	82
c	B	2-Бензтиенил	89

Гидрированные производные аза- γ -карболинов

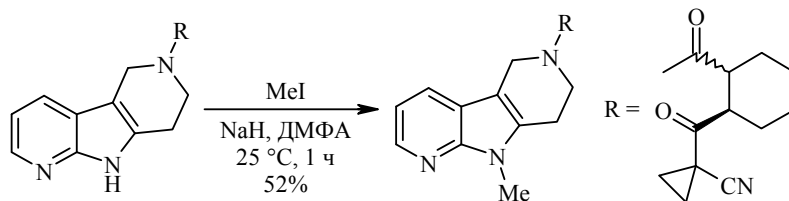
Химические свойства гидрированных аза- γ -карболинов изучены в меньшей степени, по сравнению с их ароматическими аналогами. За счёт наличия пиперидеинового атома азота для тетрагидроаза- γ -карболинов характерны реакции, типичные для вторичных аминов. Так, описаны примеры ацилирования по пиперидеиновому атому азота гидрированных аза- γ -карболинов под действием ацилгалогенидов [71, 72], ангидридов карбоновых кислот [32, 44], хлорформиатов [71] и изоцианатов [44, 71, 72], а также сульфонилирования сульфохлоридами [71, 72]. Например, на основе соединения **112** была синтезирована серия биологически активных производных тетрагидро-8-аза- γ -карболина [71].



Алкилирование по пиперидиновому атому азота под действием алкилгалогенидов протекает в присутствии поташа в ДМСО [71] или ДМФА [72]. Метилирование атома N-2 осуществляют по Эшвайлеру–Кларку [54, 55], поскольку иодистый метил и диметилсульфат реагируют с гидрированными аза-γ-карболинами неселективно.

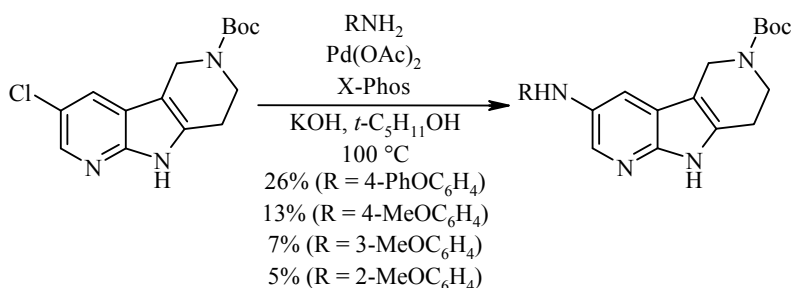
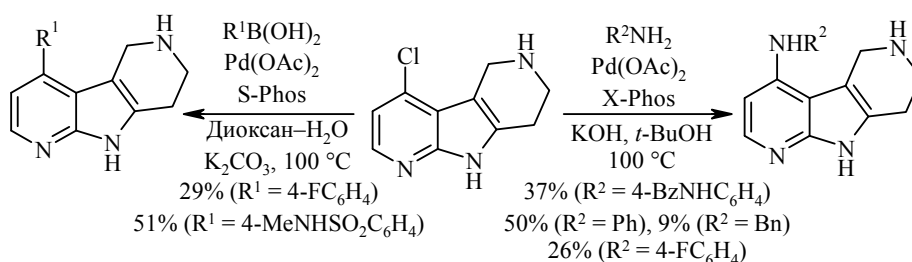


Алкилирование по пиррольному атому азота происходит через образование аниона, что требует присутствия сильных оснований (например NaH) в полярных апротонных растворителях (ДМФА, ДМСО) [32].

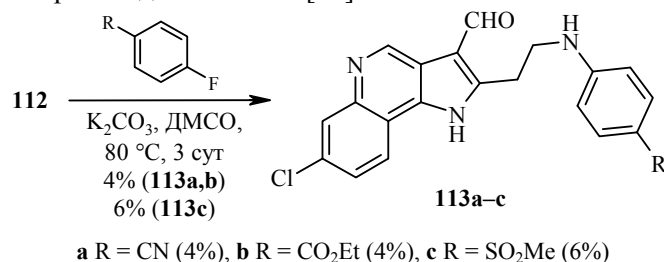


Также сообщалось о возможности получения изомерных тетрагидроаза- γ -карболинов, алкилированных по пиррольному атому азота путём присоединения азкарболинового фрагмента по активированной двойной связи 2- и 4-винилпиридинов, а также к 5-винил-2-трифторметилпирдину в присутствии щёлочи [73], однако выходы продуктов алкилирования для данных превращений оказались очень низкими.

Галогенопроизводные гидрированных аза- γ -карболинов вступают в палладий-катализируемые процессы: реакции Бухвальда–Хартвига и Сузуки [46, 72].



Для 8-аза- γ -карболинового гидрированного производного **112** описан пример окислительной деструкции пиперидеинового цикла с образованием формильных производных **113a–c** [74].



БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЗА- γ -КАРБОЛИНОВ

Несмотря на то, что аза- γ -карболины довольно труднодоступны с синтетической точки зрения, имеются достаточно представительные данные относительно проявляемых ими биологических свойств.

На настоящий момент данные о физиологической активности трициклических ароматических 6-аза- γ -карболинов отсутствуют, однако для их бензаннелированных производных отмечено антималярийное [34] и противораковое [39] действие.

Среди тетрагидро-6-азапроизводных обнаружены соединения, являющиеся обратимыми ингибиторами цистеинпротеаз (в том числе катепсина К), которые могут быть использованы в терапии таких заболеваний, как остеопороз, остеоартрит, ревматоидный артрит, остеолитический рак, а также невропатических болей, связанных с костной тканью [32]. Сходные структуры являются конкурентными высокоселективными ингибиторами тирозинкиназы и могут применяться для лечения аутоиммунных заболеваний, а также первичных, вторичных и метастазирующих раковых опухолей [72].

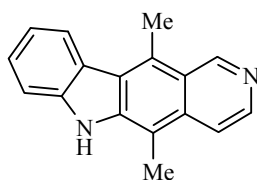
Некоторые структуры, содержащие 6-аза- γ -карболиновый фрагмент, проявляют свойства антагонистов МСН-1 рецептора, что позволяет использовать их для лечения ожирения, тревожных и депрессивных состояний, неалкогольной жировой дистрофии печени и некоторых психических нарушений [33, 35].

Среди ароматических трициклических 7-аза- γ -карболинов обнаружены соединения, применяемые в терапии алкоголизма (вызывают сокращение потребления алкоголя), ангедонии (полное равнодушие к радостям жизни), тревожных состояний [43]. Тетрациклические 7-азапроизводные проявляют противораковую активность (лейкемия и рак яичника) [45].

Ряд 6,7,8,9-тетрагидро-7-аза- γ -карболинов проявляет антистрессовое действие и может быть использован для лечения заболеваний, обусловленных стрессовыми состояниями [44].

Имеются примеры структур, содержащих 7-аза- γ -карболиновый фрагмент и являющихся лигандами серотониновых рецепторов, в том числе 5-НТ_{2С} рецепторов, локализованных преимущественно в ЦНС. Это позволяет применять их в терапии таких заболеваний, как депрессия, ожирение, навязчивые маниакальные и панические состояния, различные фобии и некоторые другие психические синдромы [46].

Ароматические 8-аза- γ -карболины обладают хорошей интеркалирующей способностью по отношению к ДНК [60], что обеспечивает их противораковую активность [52, 75]. Так, 3,6-диазакарбазол (**42a**) в концентрациях 50 и 100 мг/кг вызывает ингибирование роста опухолевых клеток в опытах на мышах на 47 и 67% соответственно, не оказывая заметного побочного токсического эффекта [58]. Однако стоит отметить, что трициклические ароматические 8-аза- γ -карболиновые производные обладают более низкой афинностью к ДНК, чем их тетрациклические аналоги и эллиптицин (**114**) – пиридокарбазольный алкалоид, обладающий высокой цитотоксичностью в опытах *in vitro* и *in vivo* [45].



Эллиптицин (**114**)

Некоторые тетрациклические бензаннелированные производные 3,6-дизакарбазола обладают гипотензивным действием [55].

Среди тетрагидропроизводных 8-аза- γ -карболина обнаружены ингибиторы интерлейкина 1, которые оказывают влияние на регулирование депонирования и высвобождения кальция в костной ткани, что может быть использовано в терапии остеопороза [71]. Кроме того, ингибиторы интерлейкина 1 можно применять для лечения воспалительных процессов и заболеваний, связанных с деструкцией тканей [74].

Для 9-аза- γ -карболинов в силу их малой изученности на данный момент не обнаружено какой-либо специфической физиологической активности, однако предполагается [73], что производные всех изомерных аза- γ -карболинов, содержащих один дополнительный атом азота в фениленовом кольце, обладают модулирующим действием на гистаминовые рецепторы.

Известны и описаны примеры ароматических производных 6,8-диаза- γ -карболина – ингибиторов киназы СНК1, которые могут найти применение в лечении рака [66]. Кроме того, для 6,8-диаза- γ -карболинов отмечена потенциальная возможность проявления антиоксидантных свойств [67].

Ряд ароматических производных 7,9-диаза- γ -карболина являются ингибиторами MRP – белка, отвечающего за множественную лекарственную устойчивость (MDR). Их использование позволяет снижать проявления множественной лекарственной резистентности, которая часто развивается на фоне проведения химиотерапии различными видами лекарственных препаратов при лечении рака [68, 76].

Таким образом, обобщённые в настоящем обзоре литературные данные свидетельствуют об ограниченности синтетических подходов к различным аза- γ -карболинам и их производным. Многие из них тем не менее обладают относительно широким спектром биологического действия и перспективны для поиска новых лекарственных средств, в том числе и препаратов для химиотерапии раковых заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Дуленко, И. В. Комиссаров, А. Т. Долженко, Ю. А. Николюкин, *β -Карболины. Химия и нейробиология*, Наукова думка, Киев, 1992, 216 с.
2. T. Herraiz, D. González, C. Ancín-Azpilicueta, V. J. Arán, H. Guillén, *Food Chem. Toxicol.*, **48**, 839 (2010).
3. Z. Xu, F.-R. Chang, H.-K. Wang, Y. Kashiwada, A. T. McPhail, K. F. Bastow, Y. Tachibana, M. Cosentino, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.*, **63**, 1712 (2000).
4. V. F. Noldin, D. T. O. Martins, C. M. Marcello, J. C. S. Lima, F. D. Monache, V. Cechinel-Filho, *Z. Naturforsch. C*, **60**, 701 (2005).
5. Y. Ozaki, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **94**, 17 (1989).
6. S. Z. Szatmári, P. J. Whitehouse, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003119 (2003). DOI:10.1002/14651858.CD003119.
7. *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, M. F. Roberts, M. Wink (Eds.), Plenum Press, New York, 1998, p. 450.
8. K.-E. Andersson, *Pharmacol. Rev.*, **53**, 417 (2001).
9. J. D. Kohli, N. N. De, *Nature*, **177**, 1182 (1956).
10. N. B. Shepperson, N. Duval, R. Massingham, S. Z. Langer, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **219**, 540 (1981).
11. J.-P. Henry, D. Scherman, *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 2395 (1989).
12. R. Fife, J. C. Maclaurin, J. H. Wright, *Br. Med. J.*, **2** (5216), 1848 (1960).

13. H. Takayama, H. Ishikawa, M. Kurihara, M. Kitajima, N. Aimi, D. Ponglux, F. Koyama, K. Matsumoto, T. Moriyama, L. T. Yamamoto, K. Watanabe, T. Murayama, S. Horie, *J. Med. Chem.*, **45**, 1949 (2002).
14. P. Cook, I. James, *N. Engl. J. Med.*, **305**, 1560 (1981).
15. H. Rommelspacher, H. Kauffmann, C. Heyck Cohnitz, H. Coper, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **298**, 83 (1977).
16. E. Schiller, W. Kriz, H. Bartsch, *Free Radicals and Inhalation Pathology: Respiratory System, Mononuclear Phagocyte System, Hypoxia and Reoxygenation, Pneumoconioses, and Other Granulomatoses, Cancer*, Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg, 2003, p. 107.
17. R. Cao, W. Peng, Z. Wang, A. Xu, *Curr. Med. Chem.*, **14**, 479 (2007).
18. B. Aufdembrinke, *Br. J. Psychiatry Suppl.*, **34**, 55 (1998).
19. P. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1123 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 889 (2009)].
20. P. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 963 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 777 (2010)].
21. P. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1447 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1169 (2010)].
22. А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, М. Г. Кадиева, С. Е. Ткаченко, *Успехи химии*, **79**, 325 (2010).
23. О. Б. Смирнова, Т. В. Головкин, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **44**, № 12, 6 (2010).
24. G. Timári, T. Soós, G. Hajós, *Synlett*, 1067 (1997).
25. S. Van Miert, S. Hostyn, B. U. W. Maes, K. Cimanga, R. Brun, M. Kaiser, P. Mátyus, R. Dommissie, G. Lemièrre, A. Vlietinck, L. Pieters, *J. Nat. Prod.*, **68**, 674 (2005).
26. А. А. Семенов, В. В. Толстихина, *ХГС*, 435 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 345 (1984)].
27. E. Arzel, P. Rocca, P. Grellier, M. Labaëid, F. Frappier, F. Guéritte, C. Gaspard, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *J. Med. Chem.*, **44**, 949 (2001).
28. O. Bremer, *Liebigs Ann. Chem.*, **514**, 279 (1934).
29. J. Kalinowski, A. Rykowski, P. Nantka-Namirski, *Polish J. Chem.*, **58**, 125 (1984).
30. P. С. Алексеев, в кн. *III Междунар. конф. «Химия гетероциклических соединений»*, посвящённая 95-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста, 18–21 окт. 2010 г., Сб. тез., Москва, 2010, У-2.
31. V. M. C. Clark, G. I. Gregory, J. D. Cocker, DE Pat. Appl. 1916050.
32. A. G. Dossetter, N. M. Heron, US Pat. Appl. 20090012077.
33. P. R. Guzzo, M. D. Surman, A. J. Henderson, M. Hadden, E. E. Freeman, US Pat. Appl. 20110003737.
34. L. M. Werbel, S. J. Kesten, W. R. Turner, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 837 (1993).
35. P. R. Guzzo, M. D. Surman, A. J. Henderson, M. X. Jiang, US Pat. Appl. 20110003738.
36. T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemièrre, G. Rombouts, L. Pieters, A. Haemers, R. A. Dommissie, *Synlett*, 615 (2003).
37. S. Hostyn, G. van Baelen, G. L. F. Lemièrre, B. U. W. Maes, *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2653 (2008).
38. P. Molina, P. M. Fresneda, S. Delgado, *J. Org. Chem.*, **68**, 489 (2003).
39. A. Mouaddib, B. Joseph, A. Hasnaoui, J.-Y. Mérour, *Synthesis*, 549 (2000).
40. X. Lu, J. L. Petersen, K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, **67**, 5412 (2002).
41. I. A. Bhatti, R. E. Busby, M. bin Mohamed, J. Parrick, C. J. G. Shaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3581 (1997).
42. M. Yokota, K. Narita, T. Kosuge, K. Wakabayashi, M. Nagao, T. Sugimura, K. Yamaguchi, K. Shudo, Y. Iitaka, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1473 (1981).
43. J. M. Cook, M. L. Van Linn, W. Yin, US Pat. Appl. 20090306121.
44. J. Manako, Y. Kagamiishi, M. Kato, K. Ohmoto, EU Pat. Appl. 1829874.

45. P.-J. Aragon, A.-D. Yapi, F. Pinguet, J.-M. Chezal, J.-C. Teulade, J.-P. Chapat, Y. Blache, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 659 (2004).
46. J.-M. Fu, US Pat. Appl. 20030091505.
47. Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков, Е. В. Пронина, В. Г. Смирнова, *DAH*, **212**, 389 (1973).
48. S. Pietra, G. Tacconi, *Farmaco*, (Pavia), *Ed. Sci.*, **19**, 741 (1964); *Chem. Abstr.*, **62**, 1637 (1965).
49. G. Tacconi, S. Pietra, *Ann. Chim. (Rome)*, **55**, 810 (1965); *Chem. Abstr.*, **64**, 686 (1966).
50. E. Koenigs, P.-L. Nantka, *Chem. Ber.*, **74**, 215 (1941).
51. A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.*, **98**, 409 (1998).
52. P. Helissey, S. Giorgi-Renault, J. Renault, S. Gros, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2413 (1989).
53. N. Chi Hung, E. Bisagni, *Tetrahedron*, **42**, 2303 (1986).
54. K. Schönafinger, C. M. Yasenchak, A. Vollman, H. H. Ong, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 535 (1988).
55. K. Schönafinger, H. H. Ong, US Pat. Appl. 4771052.
56. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *XTC*, 706 (2011). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **47**, 584 (2011)].
57. W. Sucrow, G. Chondromatidis, *Chem. Ber.*, **103**, 1759 (1970).
58. Ł. Kaczmarek, A. Bęcalski, P. Nantka-Namirski, *Polish J. Chem.*, **54**, 1585 (1980).
59. B. Douglas, W. O. Kermack, *J. Chem. Soc.*, 1017 (1949).
60. F. F. Molock, D. W. Boykin, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 681 (1983).
61. E. Bisagni, N. Chi Hung, *Tetrahedron*, **42**, 2311 (1986).
62. P. Molina, M. Alajarín, A. Vidal, C. Foces-Foces, *Tetrahedron*, **51**, 12127 (1995).
63. В. В. Багуцкий, О. Г. Кулинкович, *XTC*, 617 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 537 (2000)].
64. A. M. A. Shumaila, V. G. Puranik, R. S. Kusurkar, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 2661 (2011).
65. C. Hubschwerlen, J.-P. Fleury, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1312 (1977).
66. I. Collins, J. C. Reader, S. Klair, J. Scanlon, G. Addison, M. Cherry, WO Pat. Appl. 2009004329.
67. G. L. Bundy, T. M. Schwartz, J. R. Palmer, L. S. Banitt, W. Watt, *J. Heterocyclic Chem.*, **37**, 1471 (2000).
68. S. Wang, N. Chi Wan, J. Harrison, W. Miller, I. Chuckowree, S. Sohal, T. C. Hancox, S. Baker, A. Folkes, F. Wilson, D. Thompson, S. Cocks, H. Farmer, A. Boyce, C. Freathy, J. Broadbridge, J. Scott, P. Depledge, R. Faint, P. Mistry, P. Charlton, *J. Med. Chem.*, **47**, 1339 (2004).
69. C. Rivalle, E. Bisagni, *J. Heterocyclic Chem.*, **34**, 441 (1997).
70. Ł. Kaczmarek, *Bull. Polish Acad. Sci.*, **35**, 269 (1987).
71. J. S. Skotnicki, R. M. Kearney, US Pat. Appl. 5281608.
72. C. C. V. Jones, B. R. Huck, A. E. Sutton, B. C. Askew, Jr., N. Brugger, G. R. Smith, WO Pat. Appl. 2010080253.
73. D. T. Hung, A. A. Protter, R. P. Jain, S. Dugar, S. Chakravarty, S. O. Bachurin, A. K. Ustinov, B. K. Beznosko, E. F. Shevtsova, V. V. Grigoriev, WO Pat. Appl. 2009055828.
74. J. S. Skotnicki, R. M. Kearney, US Pat. Appl. 5216162.
75. N. Chin Hung, E. Bisagni, O. Pepin, A. Pierre, P. de Cointet, *J. Med. Chem.*, **30**, 1642 (1987).
76. S. Wang, T. Hancox, W. Miller, J. Harrison, I. Chuckowree, S. Baker, A. Folkers, N. C. Wan, WO Pat. Appl. 2004111052.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, 1, Москва 119991, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило 19.07.2011