

Методы синтеза природных индолохинолинов, выделенных из *Cryptolepis sanguinolenta*

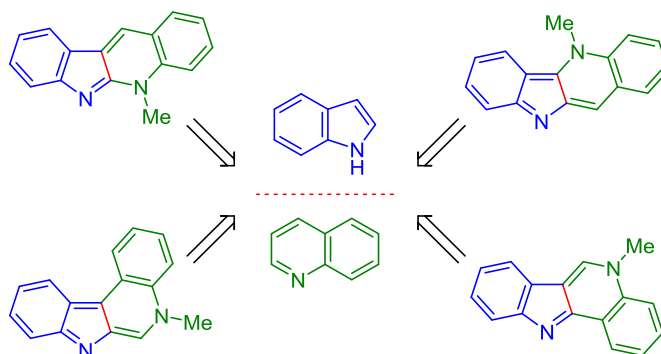
Олег Н. Надеин^{1*}, Дмитрий А. Аксенов¹, Гасан М. Абакаров²,
Николай А. Аксенов¹, Леонид Г. Воскресенский³, Александр В. Аксенов¹

¹ Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: nadein@gmail.com

² Дагестанский государственный технический университет,
пр. Имама Шамиля, 70, Махачкала 367015, Республика Дагестан, Россия; e-mail: oksanarnd@yandex.ru

³ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: lvoskressensky@yandex.ru

Поступило 4.12.2018
Принято 20.05.2019



В обзоре кратко излагаются подходы к синтезу природных, выделенных из *Cryptolepis sanguinolenta*, биологически активных индолохинолиновых систем, описанные за последние двадцать лет. Классификация существующих методов выполнена по принципу построения гетеросистемы: аннелирование к уже существующему индольному или хинолиновому циклу либо тандемное формирование обоих циклов.

Ключевые слова: изокриптолепин, изонеокриптолепин, индолохинолины, криптолепин, криптосангинолентин, криптотакиеин, неокриптолепин, полигетероиндолы, полициклические индолы, хиндолин, аннелирование, гетероаннелирование.

Индольный цикл встречается во многих биологически активных алкалоидах растительного происхождения.¹ Простые индольные алкалоиды в большинстве случаев являются производными карбазолов, карболинов, индолокарбазолов и индолохинолинов.² В литературе уже имеются обзоры, посвященные синтезу индолохинолиновых алкалоидов,³ неокриптолепина⁴ и хиндолина,⁵ биосинтезу индолохинолинов,⁶ а также биологической активности индоло[3,2-*b*]хинолинов.⁷ К сожалению, они не дают полного представления о современном состоянии этой области науки. В данном обзоре представлены синтетические подходы к природным индолохинолинам, разработанные в 2000-е гг.

Методы синтеза, изученные ранее, достаточно хорошо представлены в литературе.^{3–7} В основу классификации положен принцип построения гетеросистемы: из производных индола или хинолина либо одновременное построение обоих циклов в ходе каскадных превращений.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНДОЛОХИНОЛИНОВ

Криптолепин (**1b**) является основным алкалоидным компонентом, выделенным в 1951 г. из корней кустарника *Cryptolepis sanguinolenta*,⁸ экстракт корней которого традиционно используется в Западной Африке для лечения малярии⁹ (рис. 1). Первые упоминания о природном криптолепине (**1b**) относятся к 1929 г., когда он был выделен из родственного растения

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

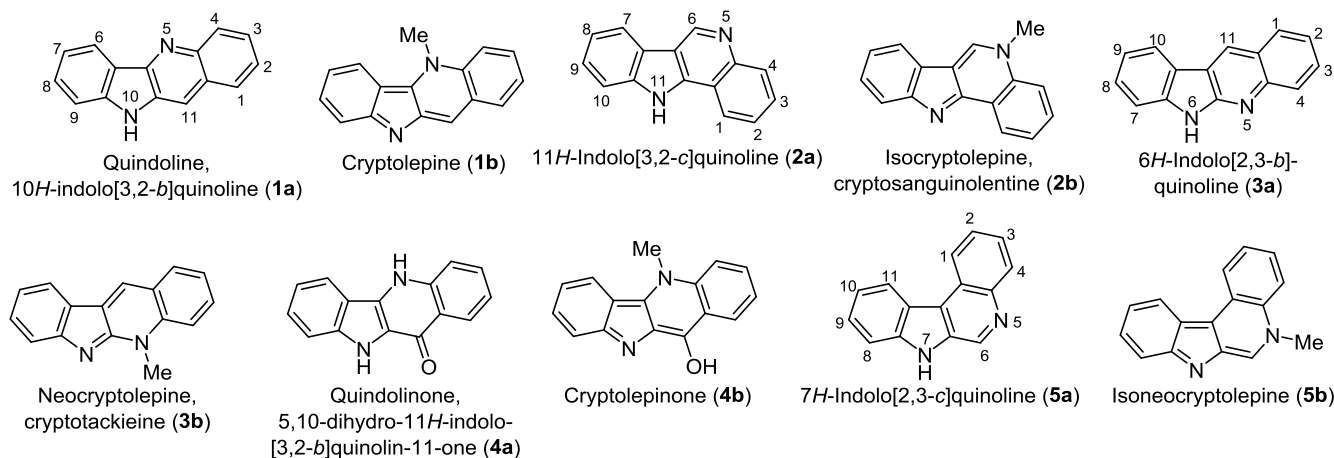


Рисунок 1. Алкалоиды на основе индолохинолинов.

Cryptolepis triangularis,¹⁰ при этом само соединение было синтезировано задолго до этого, в 1906 г., в процессе поиска перспективных красителей.¹¹

В 1990-х гг. две исследовательские группы независимо друг от друга сообщили об открытии другого родственного алкалоида **2b**, выделенного из *Cryptolepis sanguinolenta*, и назвали его изокриптолепин¹² и криптосангинолентин.¹³ Позднее двумя группами независимо был выделен алкалоид **3b** и назван неокриптолепин¹⁴ и криптотакиеин.¹³ Такие индолохинолоны, как хиндолинон (**4a**)¹⁵ и криптолепинон (**4b**),¹⁶ были выделены из того же источника в минимальных количествах. Несмотря на сложившуюся неоднозначность в системе наименований, в целом более употребительными являются названия, образованные от слова криптолепин. Изонеокриптолепин (**5b**) не был выделен из природных источников и считается синтетическим аналогом перечисленных выше алкалоидов (рис. 1).

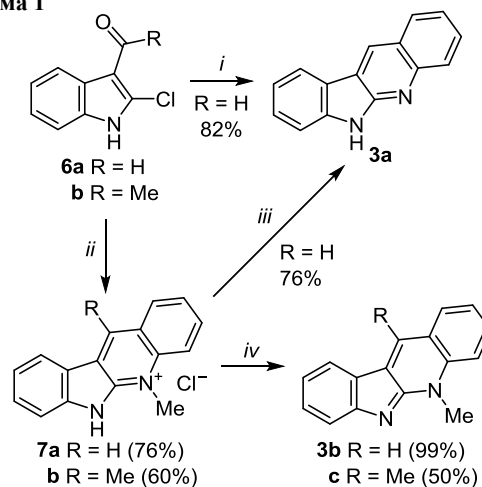
За последние годы появилось немало сообщений об изучении взаимосвязи структура – биологическая активность в ряду индолохинолинов.⁷ Последние рассматриваются как перспективные скаффолды для разработки новых лекарственных средств¹⁷ и ДНК-связывающие лиганды.¹⁸ Индолохинолины также обнаруживают широкий спектр антибактериальной, противогрибковой и антипротозойной активности.¹⁹ Несмотря на недостаточные данные по механизму ингибирования ДНК-топоизомеразы II индолохинолинами,²⁰ последние исследования показывают их способность к взаимодействию с G-квадруплексом в теломерах ДНК и связанной с этим противораковой активностью.²¹

СИНТЕЗ ИНДОЛОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

Методы синтеза хинолинов относятся к широко освещенной области химии гетероциклов.²² Синтез индолохинолинов на основе производных индола является весьма перспективным методом ввиду π-избыточности и достаточной реакционной способности индольного цикла.

Исследование известного синтеза 6H-индоло[2,3-b]-хинолина (**3a**) на основе взаимодействия 2-хлор-1H-индол-3-карбальдегида (**6a**) с анилином²³ привело к разработке усовершенствованной методики получения неокриптолепина (**3b**). Использование в этой реакции производных индола **6a,b** и N-метиланилина в зависимости от реакционных условий приводило к образованию четвертичных солей индоло[2,3-b]хинолина **7a,b**, соединений **3b,c** или соединения **3a** – продукта деметилирования соли **7a**²⁴ (схема 1).

Схема 1

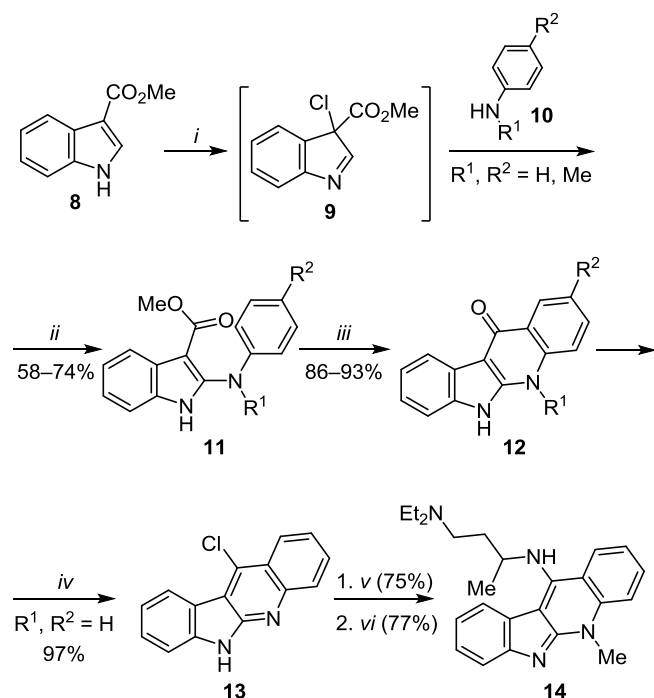


i: MeNHPh (10 equiv), Δ, 4 h; ii: MeNHPh (5 equiv), Δ, 15 min
iii: MeNHPh, Δ, 3 h; iv: NaHCO₃, H₂O, rt, 1 h

Метил-1H-индол-3-карбоксилат (**8**) под действием N-хлорсукцинимидом образует высокорекционноспособный метил-3-хлор-3H-индол-3-карбоксилат (**9**),²⁵ который легко взаимодействует с анилинами **10**.²⁶ Кипячением продукта этой реакции – соединения **11** – в Ph₂O были получены 2,5-дизамещенные 11H-индоло[2,3-b]хинолин-11-оны **12**. Хлорирование незамещенного 11H-индоло[2,3-b]хинолин-11-она **12** привело к образованию соединения **13**, модифицированием которого действием алкиламинов получили ряд 11-алкиламинозамещенных неокриптолепинов, например соединение

14 (схема 2), и исследовали их антималярийную активность.²⁷ Недавно аналогичные аминопроизводные были синтезированы по однореакторной методике и была изучена их антибактериальная активность.²⁸

Схема 2

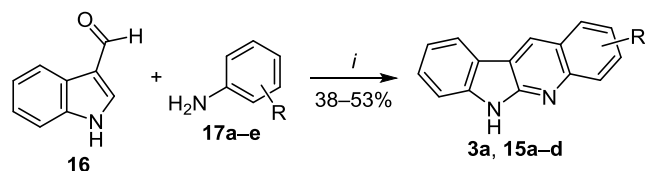


i: NCS, 1,4-dimethylpiperazine, CH₂Cl₂, 0°C, 2 h
ii: Cl₃CCO₂H, CH₂Cl₂, rt, 2 h; *iii*: Ph₂O, Δ, 0.5–3.5 h; *iv*: POCl₃, Δ, 3 h
v: MeI, THF, Δ, 24 h; *vi*: RNH₂, 135–155°C, 12 h

Предложен способ синтеза 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **3a** и **15a–d** на основе высокотемпературной реакции 1*H*-индол-3-карбальдегида (**16**) и замещенных анилинов **17a–e** в присутствии иода. Предпожительно, образующийся в ходе реакции имин подвергается нуклеофильной атаке второй молекулой анилина **17** по положению 2 индольного цикла и при дальнейшей циклизации из иминного фрагмента элиминируется молекула анилина **17**. В реакциях с 1- и 2-нафтил-аминами образуются 12*H*-бензо[*h*]- и 8*H*-бензо[*f*]-индоло[2,3-*b*]хинолины **15e,f**²⁹ (схема 3). В результате аналогичной процедуры с использованием микроволнового излучения и катализа Vi(NO₃)₃ наблюдалось некоторое увеличение выходов продуктов (53–61%).³⁰

Продуктом похожей реакции 1*H*-индол-3-карбальдегида (**16**) с 4-хлоранилином (**17f**) была смесь 2-хлор-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**18**) и 2-хлор-11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолина (**19**) в соотношении 1:1 (схема 4). При использовании несимметричного 3-хлоранилина получена еще более сложная смесь продуктов. Для объяснения образования соединений **19** была выдвинута гипотеза об ином механизме их построения: предположительно, образующийся *in situ* имин циклизуется за счет внутримолекулярной атаки анилина по индольному циклу, катализируемой молекулярным иодом.³¹

Схема 3



17 a R = H, **b** R = 2-Me, **c** R = 3-Me, **d** R = 4-Me, **e** R = 3-Br
3a R = H, **15 a** R = 2-Me, **b** R = 3-Me, **c** R = 4-Me, **d** R = 3-Br

i: I₂ (10 mol %), Ph₂O, Δ, 12 h

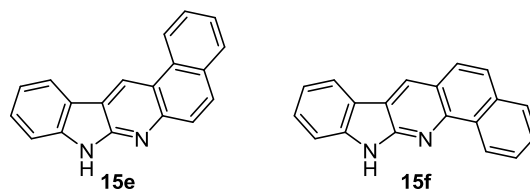
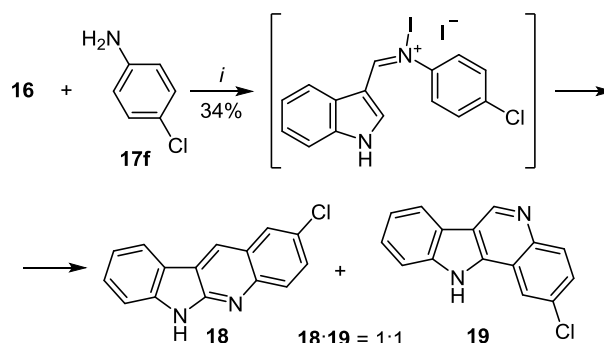


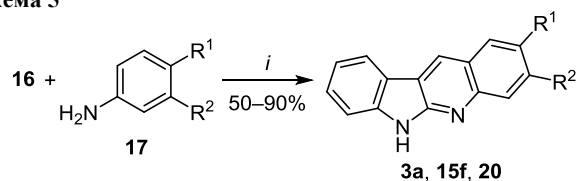
Схема 4



i: I₂ (10 mol %), Ph₂O, Δ, 12 h

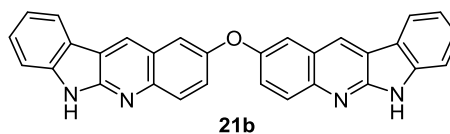
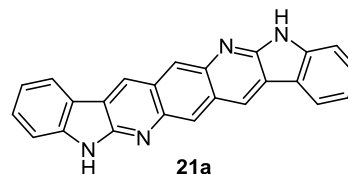
2,3-Замещенные 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **3a** и **20**, а также их полициклические аналоги **15f** и **21a,b** получены катализируемым *N*-бромсукцинимидом взаимодействием 1*H*-индол-3-карбальдегида (**16**) с замещенными анилинами **17**³² (схема 5).

Схема 5



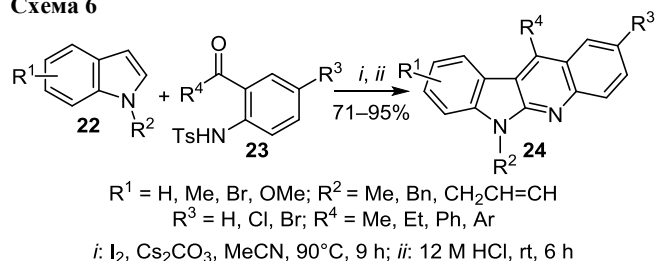
R¹ = H, OMe; R² = H;
 R¹, R² = O(CH₂)_nO (n = 1, 2)

i: NBS (34 mol %), MeCN, rt, 3–5 h



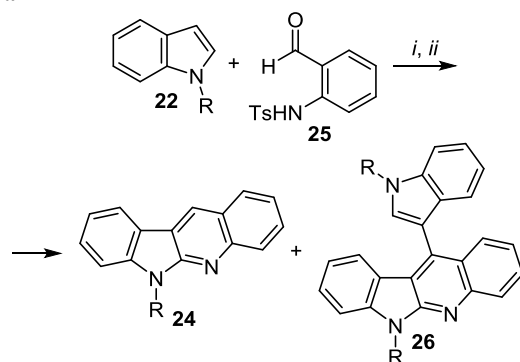
Новая тандемная циклизация, включающая аминирование и внутримолекулярное ацилирование индолов **22** под действием *N*-арилтозиламидами **23** в присутствии иода, была применена в синтезе 6*H*-индоло[2,3-*b*]-хинолинов **24**³³ (схема 6).

Схема 6



В отличие от описанной выше реакции кетонов **23**, при взаимодействии индолов **22** с 2-(*N*-тозиламино)-бензальдегидом (**25**) наблюдалось образование ожидаемых индоло[2,3-*b*]хинолинов **24** и 11-(1*H*-индол-3-ил)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **26**, соотношение которых зависело от условий реакции и избытка индола **22**³³ (схема 7).

Схема 7



i: $\text{I}_2, \text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{MeCN}, 9 \text{ h}$; *ii*: $12 \text{ M HCl}, \text{rt}, 6 \text{ h}$

R	22, equiv	Temperature, °C	Yield, %	
			24	26
Me	1.5	90	32	63
Bn	1.5	90	40	52
Me	1	90	20	73
Me	2	90	55	15
Me	3	rt	71	–
Bn	4	rt	78	–

Эффективный метод синтеза 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов и производных неокриптолепина был разработан на основе циклизации, промотируемой FeCl_3 . Было обнаружено, что в реакции Фриделя–Крафтса (2-аминофенил)(фенил)метанола и 1-метилиндола **22** образуется соответствующий продукт циклизации с выходом 83%. Оптимизация условий реакции позволила синтезировать серию 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **24** (схема 8). Использование 1-[2-(метиламино)фенил]этанола (**27a**) и 1-[2-(фениламино)фенил]этанола (**27b**) в реакции с 1*H*-индолами **22** привело к образованию производных неокриптолепина **28a–f**³⁴ (схема 9).

Схема 8

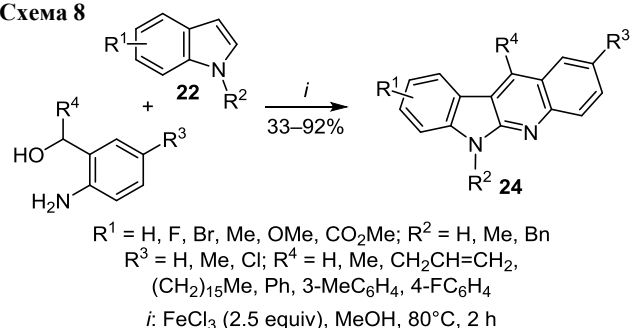
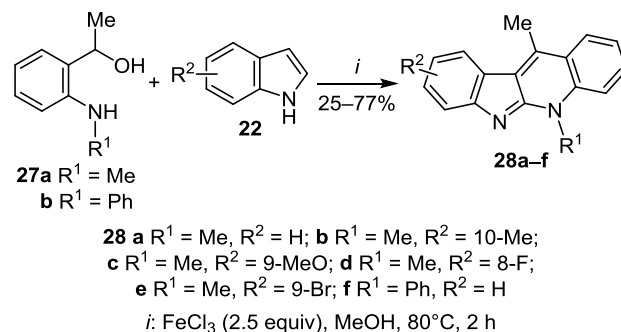
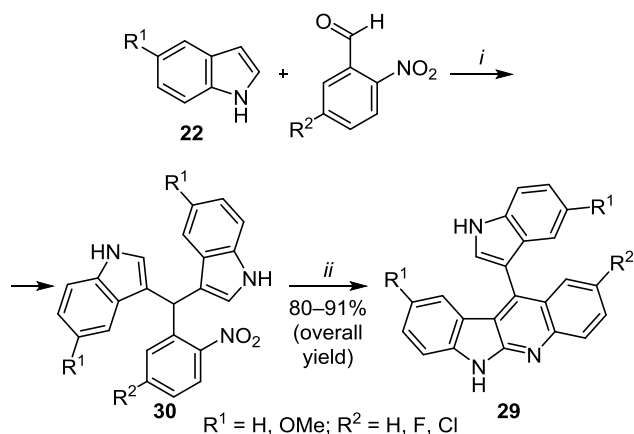


Схема 9



Неожиданное образование 11-(1*H*-индол-3-ил)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **29** было обнаружено при изучении циклизации по Пикте–Шпенглеру производных α, α -бис(1*H*-индол-3-ил)-2-нитротолуола **30**. Восстановление последних под действием SnCl_2 сопровождалось одновременной циклизацией, приводящей к образованию соединений **29** (схема 10). По мнению авторов работы,³⁵ замыкание пиридинового цикла происходит на стадии восстановления нитрогруппы до нитрозогруппы или гидросиламинных интермедиатов. Данная методика в модифицированном варианте была применена в синтезе более широкого ряда 11-(1*H*-индол-3-ил)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **29**. Ключевой стадией превращения служила окислительная циклизация *N*-тозилалинов, содержащих бис(1*H*-индол-3-ил)-метильный фрагмент, под действием 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ).³⁶

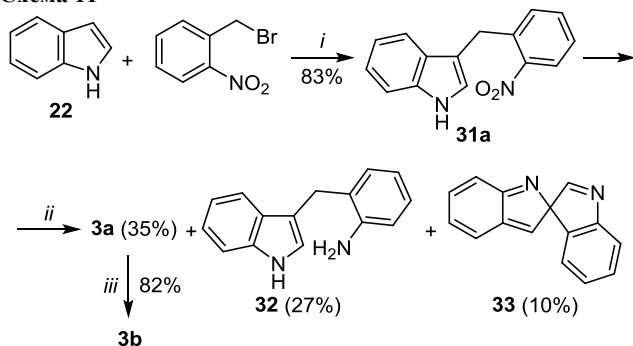
Схема 10



i: $\text{I}_2, \text{MeCN}, \text{rt}, 20 \text{ min}$; *ii*: $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}, \text{MeOH}, \Delta, 1 \text{ h}$

Попытка получения предшественника неокриптолепина (**3b**) – 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**3a**) – восстановительной циклизацией соединения **31a** при действии SnCl₂ привела к образованию лишь с умеренным выходом целевого продукта **3a** наряду с ожидаемым продуктом восстановления нитрогруппы – соединением **32** – и 2,3'-спироби[индолом] (**33**)³⁵ (схема 11).

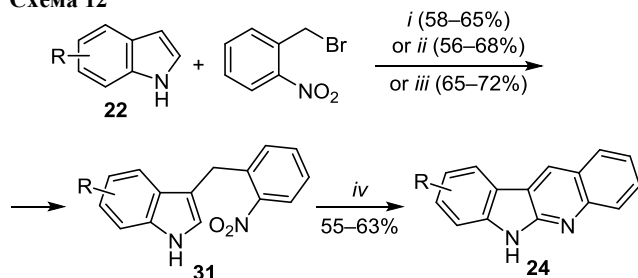
Схема 11



i: Na₂CO₃, Me₂CO–H₂O, 4:1, 70°C, 36 h
ii: SnCl₂·2H₂O, MeOH, Δ, 1 h; *iii*: MeI, PhMe, 130°C, 4 h

Практически аналогичный способ надстройки хинолинового цикла был успешно реализован на основе восстановительной циклизации с другими реагентами. Полученные тремя разными способами 3-(2-нитробензил)-1*H*-индолы **31** при действии Ph₃P и кипячении в Ph₂O циклизовались в соответствующие 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **24**³⁷ (схема 12).

Схема 12

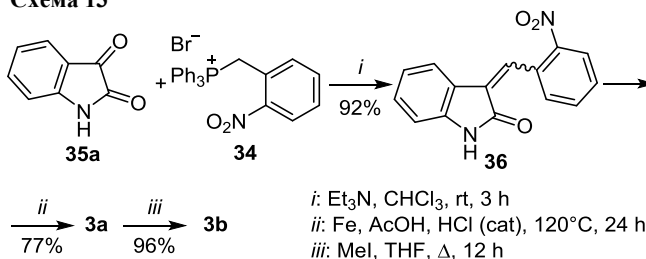


R = H, Cl, OMe
i: Na₂CO₃, Me₂CO–H₂O, 4:1, 80°C, 40 h
ii: H₂O, MW, 200 W, 150°C, 10 min
iii: MeMgBr, PhMe, rt, 12 h; *iv*: Ph₃P, Ph₂O, Δ, 4–6 h

Эффективный способ синтеза 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**3a**) и неокриптолепина (**3b**) включает взаимодействие реагента Виттига **34** с изатином (**35a**) и последующую восстановительную циклизацию соединения **36** (схема 13). Метод отличается высоким суммарным выходом и простотой осуществления.³⁸

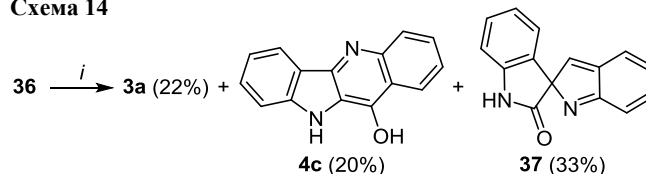
При действии P(OEt)₃ на арилиденпроизводное **36** в условиях микроволнового излучения, наряду с 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолином (**3a**), были получены 10*H*-индоло[3,2-*b*]хинолин-11-ол (**4c**) и спиро[индол-2,3'-индолин]-2'-он (**37**) (схема 14). При конвекционном нагревании соединения **36** с PPh₃ или P(OEt)₃, продукт **4c** не образовывался, а выходы 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**3a**) были в два раза меньше при низком

Схема 13



i: Et₃N, CHCl₃, rt, 3 h
ii: Fe, AcOH, HCl (cat), 120°C, 24 h
iii: MeI, THF, Δ, 12 h

Схема 14

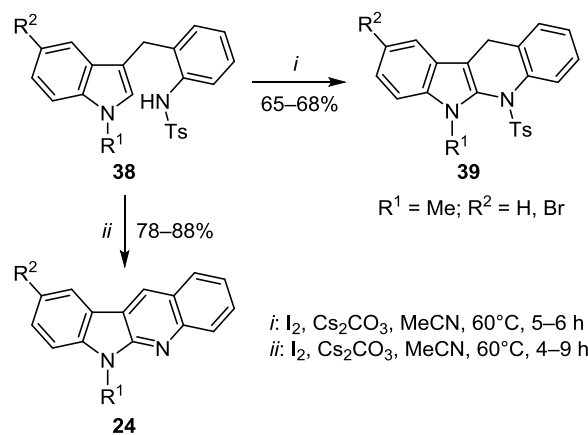


i: P(OEt)₃, MW, 150°C, 10 min

суммарном выходе продуктов реакции. Предположительно, в ходе данных превращений образуются высокореакционноспособные нитрены, что приводит к перегруппировкам, в результате которых и образуются различные продукты.³⁹

Исследование промотируемой I₂ внутримолекулярной циклизации сульфонамидов **38** привело к получению нескольких 6-алкил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **24**. Только два промежуточных 5-тозил-6,11-дигидро-5*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина **39** были выделены и охарактеризованы. Более продолжительное время реакции во всех случаях приводило к продуктам ароматизации **24**⁴⁰ напрямую (схема 15).

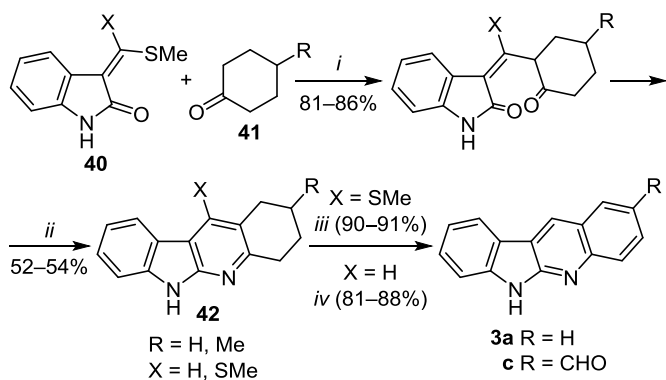
Схема 15



R¹ = Me, Et, *i*-Pr; R² = H, Br, OMe

Нагревание продуктов конденсации 3-(метилсульфанилметил)индолин-2-онов **40** с циклогексанами **41** с избытком NH₄OAc, подкисленным AcOH, позволило получить 2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **42**. Последние дегидрировались до 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **3a,c** под действием DDQ, и метильная группа в положении 2 при этом окислялась до формильной группы⁴¹ (схема 16).

Схема 16



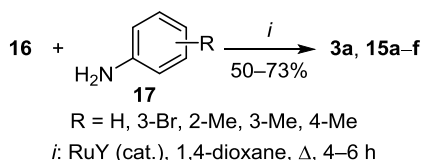
i: NaH, DMF, PhH, 0°C, rt, 12 h

ii: NH₄OAc, AcOH (cat.), DMSO, 4 Å MS, 120–130°C, 12 h

iii: Raney Ni, EtOH, Δ, 6–7 h; *iv*: DDQ, 1,4-dioxane, Δ, 6–8 h

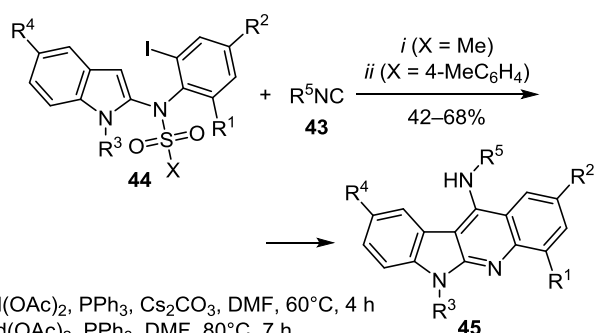
Описан интересный пример катализируемой рутением циклизации замещенных анилинов **17** и 1*H*-индол-3-карбальдегида (**16**), приводящей к образованию 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **15a–d** (схема 17). Катализатор был получен ионным обменом Ru³⁺ на Н-форме цеолита FAU-Y состава Al-MCM-41. Аналогичной циклизацией получены бензопроизводные индолохинолинов **15e,f** (схема 17). Доступность катализатора предоставляет широкие возможности для потенциального промышленного применения данной методики.⁴²

Схема 17



Катализируемая палладием реакция алкилизоцианидов **43** с мезил- или тозилзащищенными *N*-(2-йодарил)-1*H*-индол-2-аминами **44** позволила получить широкий ряд 11-(*N*-алкиламино)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **45** (схема 18). Последние были исследованы на гепатотоксичность и тератогенность по отношению к эмбрионам рыб. Подбор условий реакции, лиганда и растворителя позволил улучшить выходы продуктов до умеренных.⁴³

Схема 18



i: Pd(OAc)₂, PPh₃, Cs₂CO₃, DMF, 60°C, 4 h

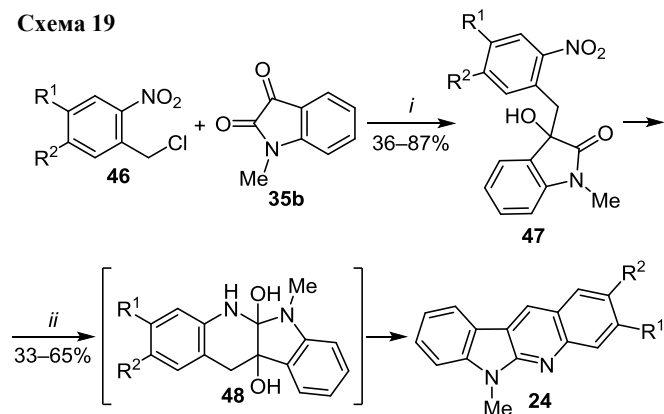
ii: Pd(OAc)₂, PPh₃, DMF, 80°C, 7 h

R¹ = H, Me; R² = H, Me, F, Cl, Br; R³ = Me, Hex, *i*-Pr, CH₂CH=CH₂

R⁴ = H, OMe, Cl, Br, F, Cl; R⁵ = *i*-Pr, *t*-Bu, Cy; X = Me, 4-MeC₆H₄

В качестве исходных соединений в синтезе метилированных по индольному азоту аналогов 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина **24** использовали изатинны. Реакция дизамещенных 2-нитробензилхлоридов **46** с 1-метил-изатином (**35b**) в присутствии тетраис(диметиламино)-этилена (TDAE) привела к продуктам присоединения генерируемого *in situ* нитробензильного карбаниона по 3-карбонильной группе изатина **35b**. Последующее восстановление нитрогруппы в аддуктах **47** вызвало ожидаемую циклизацию в интермедиаты **48**, в результате самопроизвольной дегидратации которых и образовались 6-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **24** с относительно высокими выходами⁴⁴ (схема 19).

Схема 19

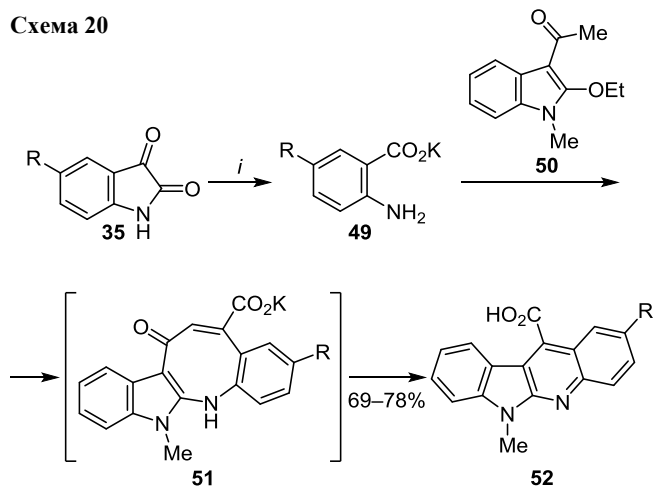


R¹ = H, Cl, OMe; R² = H, Me, OMe; R¹, R² = OCH₂O

i: TDAE, DMF, –20°C, 1 h; *ii*: Fe, AcOH, 110°C, 48 h

В щелочной среде изатинны **35** претерпевают раскрытие цикла с образованием солей антраниловой кислоты **49**, которые при взаимодействии с 3-ацетил-1-метил-2-этокси-1*H*-индолом (**50**) образуют азониновый интермедиат **51**. Далее восьмичленный цикл претерпевает сужение путем каскада реакций, при этом с высокими выходами образуются 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин-11-карбоновые кислоты **52**⁴⁵ (схема 20).

Схема 20

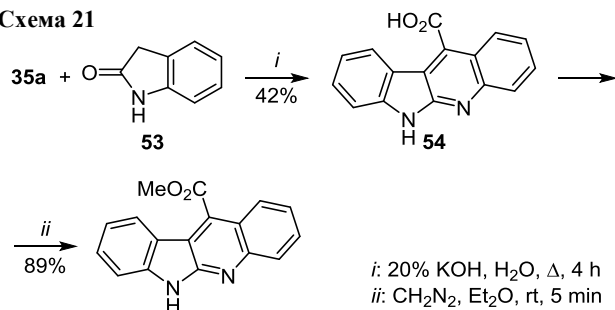


R = H, F, Cl, Br, Me, Et, *t*-Bu, OMe

i: KOH, EtOH, Δ, 24 h

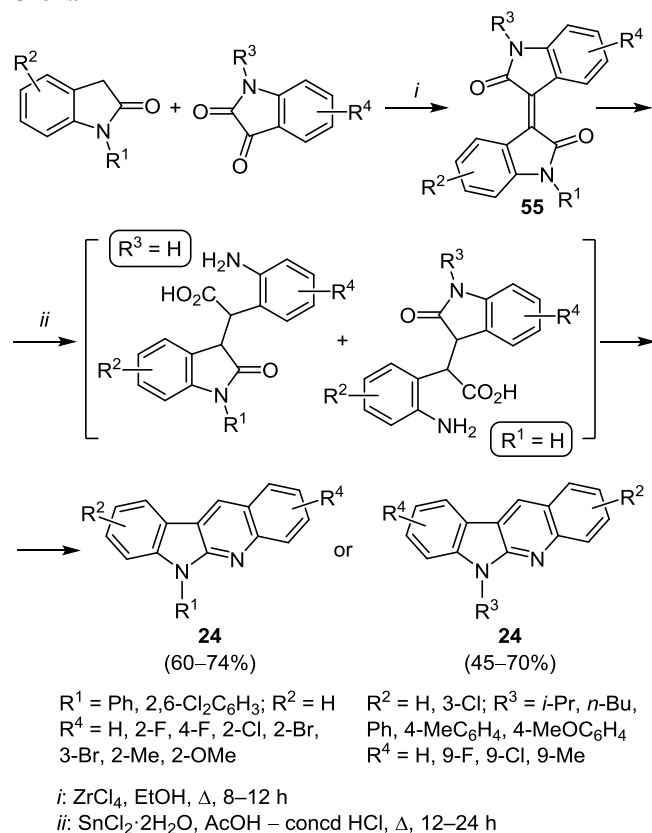
В присутствии водной щелочи изатин (**35a**) конденсируется с индолин-2-оном (**53**) с образованием 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин-11-карбоновой кислоты (**54**), которая далее была успешно прометилована diazотметаном²⁶ (схема 21).

Схема 21



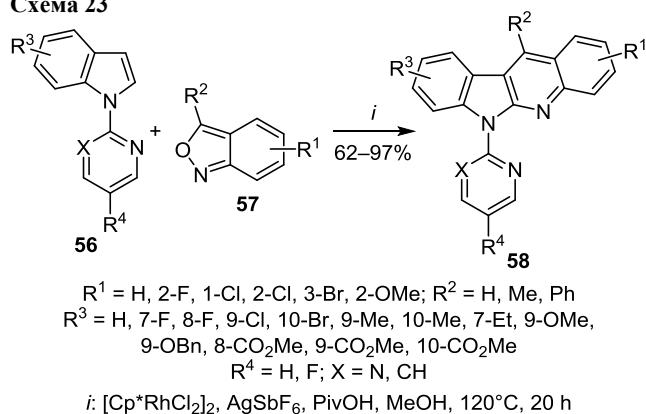
Использование аналогичных исходных соединений в конденсации, катализируемой кислотой Льюиса ZrCl₄, и последующая восстановительная рециклизация под действием SnCl₂ позволили получить замещенные 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **24** с умеренными выходами. Механизм превращения включает рециклизацию одного из индолиновых циклов в продукте конденсации **55**⁴⁶ (схема 22).

Схема 22



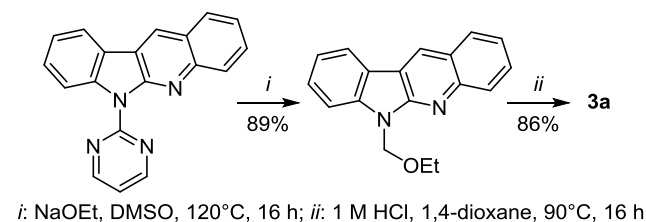
Тандемное аминирование–ацилирование 1-(пиридин-2-ил)- или 1-(пиримидин-2-ил)-1*H*-индолов **56** при действии 2,1-бензизоксазолов **57** в присутствии родиевого катализатора позволило осуществить с высокими

Схема 23



выходами синтез замещенных 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **58** (схема 23). На одном примере была продемонстрирована возможность удаления пиримидинового цикла из продуктов **58**⁴⁷ (схема 24).

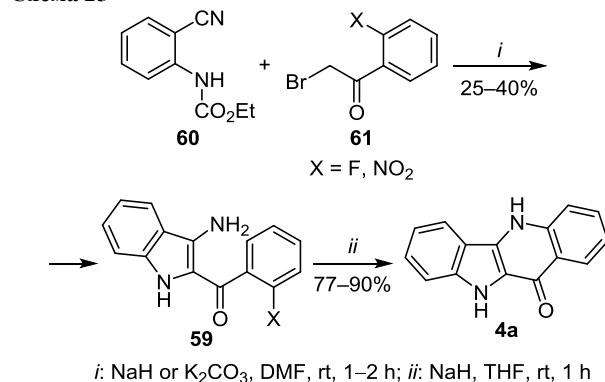
Схема 24



Параллельно было опубликовано исследование той же реакции в водном растворе с получением большего количества *N*-пиридиновых аналогов **58**. Наличие азинильного *N*-заместителя в индольном цикле исходных соединений необходимо для эффективного комплексообразования с родиевым катализатором.⁴⁸

Одним из первых примеров синтеза хиндолинона (**4a**) была внутримолекулярная циклизация кетонов **59**, полученных конденсацией этил(2-цианофенил)карбамата (**60**) с фенацилбромидами **61**⁴⁹ (схема 25).

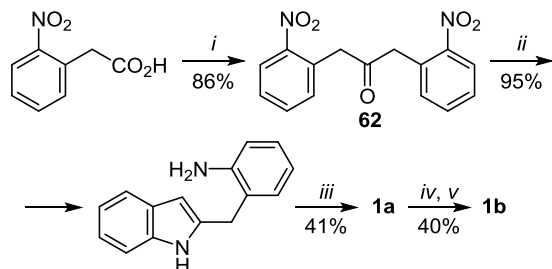
Схема 25



Синтез двух изомерных соединений, хиндолина (**1a**) и криптолепина (**1b**), был реализован из одного прекурсора. В частности, циклизацией симметричного кетона **62** через нитреновый интермедиат был получен хиндолин (**1a**), метилирование которого и привело к

криптолепину (**1b**). Для данной схемы характерна простота исполнения, но умеренные выходы на последних двух стадиях⁵⁰ (схема 26).

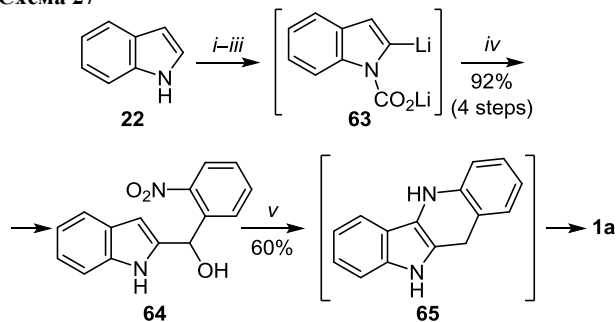
Схема 26



i: DCC, DMAP, THF, Δ , 3 h; *ii*: Fe, AcOH, EtOH, Δ , 3.5 h
iii: PhI(OAc)₂, THF, rt, 3 h; *iv*: MeI, THF, Δ , 18 h; *v*: 5% Na₂CO₃, H₂O

Похожие превращения протекают в процессе синтеза хиндолина (**1a**) из **1H**-индола (**22**). Гидрирование вторичного спирта **64**, полученного в четыре стадии из **1H**-индола (**22**) через промежуточное соединение **63**, сопровождается циклизацией и последующей ароматизацией интермедиата **65** с образованием хиндолина (**1a**) с суммарным выходом 55%⁵¹ (схема 27).

Схема 27

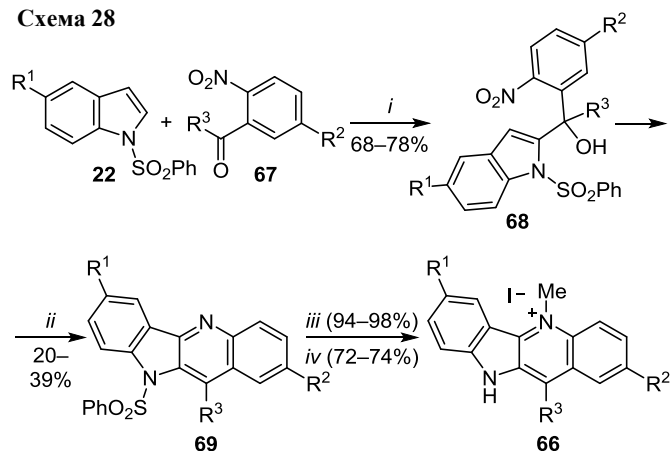


i: *n*-BuLi, THF, -70°C , 30 min; *ii*: CO₂, THF, -70°C , 10 min
iii: *s*-BuLi, THF, -70°C , 1 h
iv: 2-O₂NC₆H₄CHO, THF, -70°C , 1 h, then H₂O
v: H₂, 10% Pd/C, MeOH, CHCl₃, rt, 12 h

Аналогичный подход был применен в синтезе ряда четвертичных солей хиндолина **66**. 1-(Фенилсульфонил)-**1H**-индолы **22** реагировали с кетонами **67**, и промежуточные карбинолы **68** циклизовались в **10H**-индоло[3,2-*b*]хинолины **69** в присутствии молибденового катализатора и PPh₃ (схема 28). Низкие выходы протекавшей циклизации обусловлены побочной дегидратацией карбинолов **68** с образованием бисиндолов. Индолохинолины кватернизовали действием MeI.⁵²

Синтез аналогов хиндолина был выполнен для оценки их как стабилизирующих лигандов G-квадруплекса и потенциальных ингибиторов теломеразы ДНК. Конденсацией индолин-3-она **70** и 2-амино-5-бромбензальдегида (**71**) было получено 2,7-дибромопроизводное **10**-ацетилхиндолина **72**, которое при взаимодействии с *трет*-бутилакрилатом в условиях реакции Хека превращалось в аминопроизводные **73** (схема 29). Полу-

Схема 28



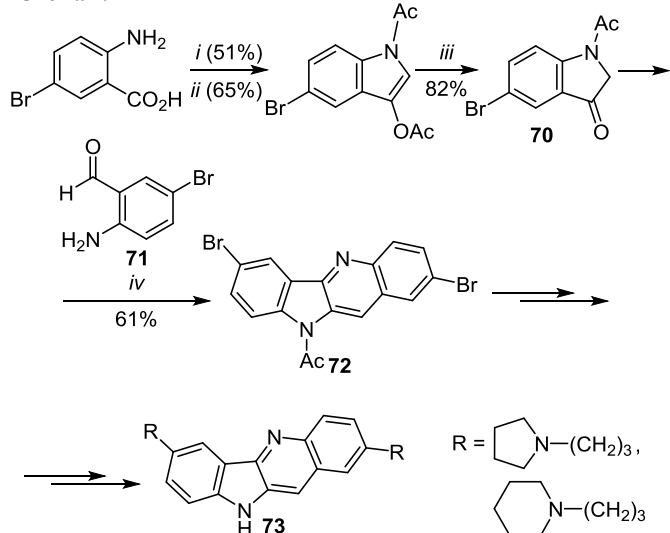
R¹ = H, OMe; R² = H, Cl; R³ = H, Me

i: **22**, *n*-BuLi, THF, -78°C to rt, then **67**, -78°C to rt, 16 h

ii: MoO₂Cl₂(dmf)₂, PPh₃, PhMe, Δ , 16 h

iii: 2 M NaOH, MeOH, 80°C , 3 h; *iv*: MeI, sulfolane, 55°C , 16 h

Схема 29



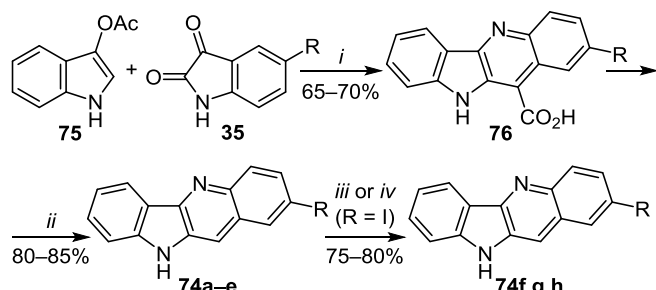
i: ClCH₂CO₂H, Na₂CO₃, 80°C , 20 h; *ii*: Ac₂O, NaOAc, 60°C , 5 h

iii: Na₂SO₃, H₂O, 90°C , 4 h; *iv*: piperidine, PhMe, Δ , 4 h

ченные в результате рационального дизайна производные **10H**-индоло[3,2-*b*]хинолина **73** показали более высокую биологическую активность, чем аналогичные соединения, изученные ранее.⁵³

Синтез 2-замещенных хиндолинов **74** был осуществлен путем рециклизации изатинового цикла в хинолиновый по Пфитцингеру. 3-Ацетокси-**1H**-индол (**75**) и 5-замещенные изатины **35** подвергали циклизации в водной щелочи в течение длительного времени. Полученные карбоновые кислоты **76** декарбоксилировали в минеральном масле при высокой температуре. Нуклеофильным ароматическим замещением 2-иод-**10H**-индоло[3,2-*b*]хинолина (**74e**) был получен ряд новых производных **74f–h** (схема 30). В результате алкилирования синтезированных соединений по положениям 5 и 10 образовывались производные криптолепина.⁵⁴

Схема 30



74 a R = Me, b R = F, c R = Cl, d R = Br, e R = I, f R = CN,
g R = SMe, h R = SPh

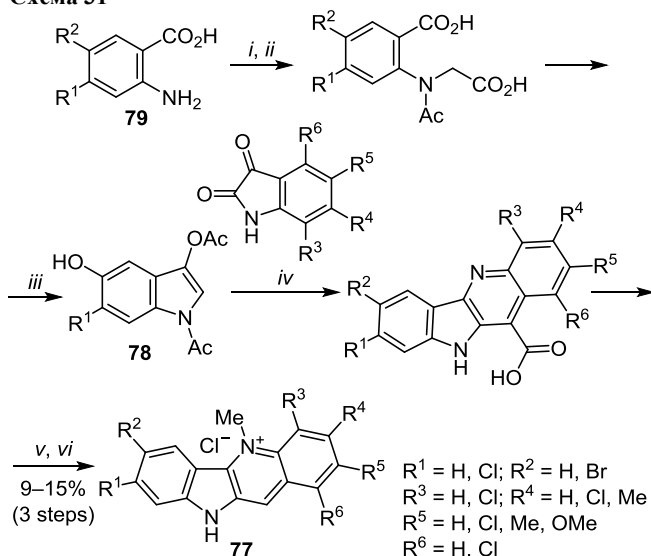
i: 1 M KOH, H₂O, rt, 10 days; ii: mineral oil, 300°C, 30 min

iii: KCN, Pd(PPh₃)₄, THF, 70°C, 12 h

iv: NaSMe or NaSPh, CuI, HMPA, 130°C, 12 h

Небольшая модификация данного метода позволила получить широкий ряд ползамещенных аналогов криптолепина **77** для исследования их цитотоксической и антималярийной активности. При этом *N,O*-диацетилиндоксила **78** были синтезированы взаимодействием замещенных антралиновых кислот **79** с хлоруксусной кислотой и последующими циклизацией и ацилированием (схема 31). Суммарные выходы соединений **77** составили 9–15%, считая на индолы **78**.⁵⁵ Аналогичная процедура была реализована в микроволновом синтезе криптолепина (**1b**) для исследования его флуоресценции в растворителях с различной полярностью.⁵⁶

Схема 31



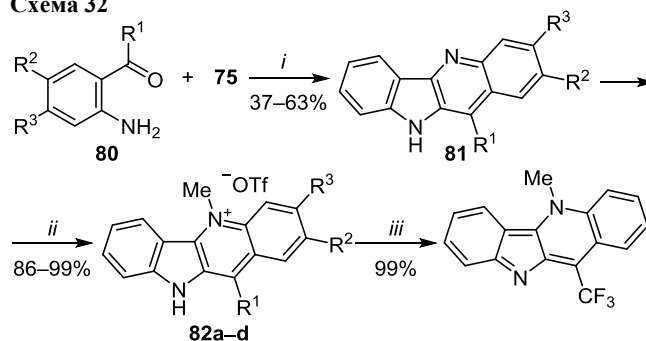
i: ClCH₂CO₂H, Na₂CO₃; ii: Ac₂O, Na₂CO₃; iii: Ac₂O, Et₃N, Δ

iv: KOH, H₂O, Δ, 4 h; v: Ph₂O, 250°C, 6 h

vi: MeI, sulfolane, 50°C, 12 h, then HCl, MeOH

Конденсация 3-ацетокси-1*H*-индола (**75**) с 2-ациланилинами **80**, катализируемая InBr₃, привела к синтезу ряда замещенных хиндолинов **81**⁵⁷ (схема 32). Последние были успешно прометилованы MeOTf^{57,58} с получением новых производных криптолепина **82a–d**.

Схема 32



82 a R¹ = Me, R² = R³ = H; b R¹ = Me, R², R³ = OCH₂O;
c R¹ = CF₃, R² = R³ = H; d R¹ = CF₃, R² = Cl, R³ = H

Compounds **82a,b** i: InBr₃ (5 mol %), PhCl, 110–120°C, 24 h

ii: MeOTf, CH₂Cl₂, 20°C, 24 h

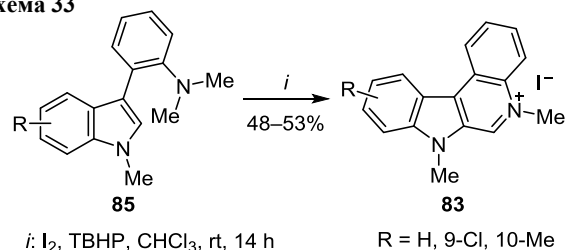
Compounds **82c,d** i: InBr₃ (5 mol %), 1,2-Cl₂C₆H₄, 170°C, 36 h

ii: MeOTf, PhMe, 50°C, 24 h

iii: 5% aq Na₂CO₃, 30°C, 15 min

Недавно был осуществлен синтез иодидов *N,N*-диалкил-7*H*-индоло[2,3-*c*]хинолин-5-ия **83** (схема 33) и *N,N*-диалкил-11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-5-ия **84** (схема 34) внутримолекулярным дегидроалкилированием *N,N*-диалкил-2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)анилинов **85** и **86** соответственно. Предполагается, что в ходе реакции *N*-алкильная группа анилина окисляется до иминиевой соли, которую атакует цикл индола положениями 2 или 3. Незамещенный изокриптолепин (**2b**) также был синтезирован по этой методике.⁵⁹

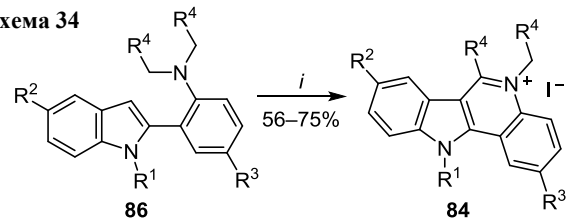
Схема 33



i: I₂, TBHP, CHCl₃, rt, 14 h

R = H, 9-Cl, 10-Me

Схема 34



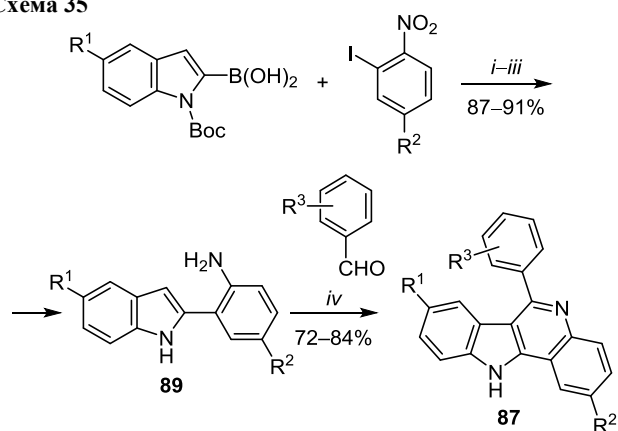
R¹ = H, Me; R² = H, Me, OMe; R³ = H, Cl, Me

R⁴ = H, Me, (CH₂)₂, (CH₂)₃

i: I₂, TBHP, CHCl₃, rt, 14 h

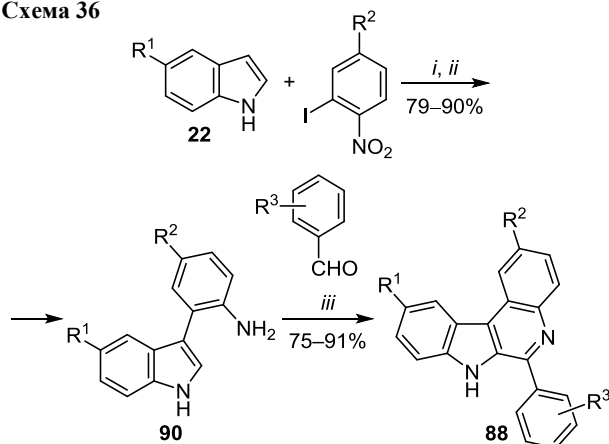
Предложен способ синтеза 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **87** (схема 35) и 7*H*-индоло[2,3-*c*]хинолинов **88** (схема 36) на основе модифицированной реакции Пикте–Шпенглера. Исходные 2-ариндолы получали сочетанием по Сузуки, а 3-ариндолы – по реакции Хека. После восстановления промежуточных продуктов до анилиноиндолов **89** и **90** осуществляли их цик-

Схема 35



R¹ = OMe; R² = H, Me; R³ = H, 4-Me, 2-OH, 4-OEt, 4-NO₂, 4-NMe₂
i: Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DMF, 80°C, 3 h; *ii*: TFA, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h
iii: Fe, HCl–MeOH, 1:4, Δ, 2 h; *iv*: TFA, CH₂Cl₂, 0°C, 10–20 min

Схема 36

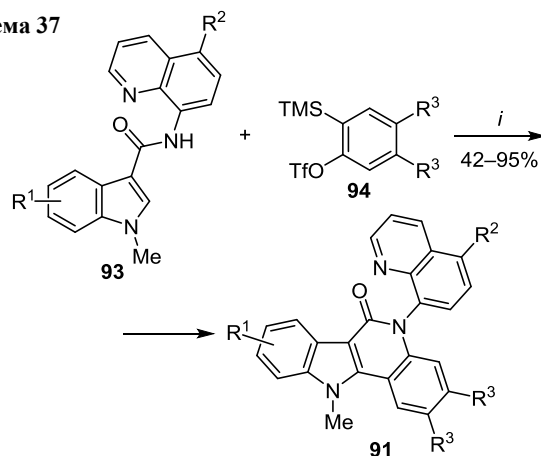


R¹ = H, Br; R² = H, Me
 R³ = 4-Cl, 2-OH, 4-OMe, 4-OEt, 4-NO₂, 4-NMe₂
i: Pd(OAc)₂, K₂CO₃, 1,4-dioxane, Δ, 16 h
ii: Fe, HCl–MeOH, 1:4, 2 h
iii: TFA, CH₂Cl₂, 0°C, 10–30 min

лизацию с альдегидами с получением соответствующих дигидропроизводных индолохинолинов, которые легко окислялись в условиях реакции до целевых продуктов **87** и **88**.⁶⁰

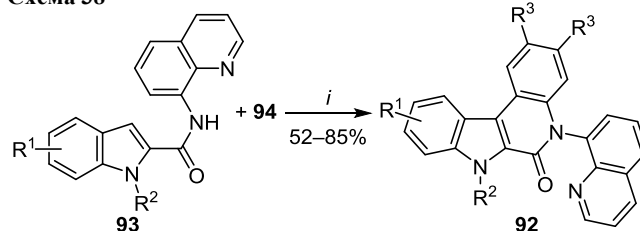
Катализируемый Cu(OAc)₂ каскад аннелирований C–H/N–H был применен в синтезе производных изокриптолепина **91** (схема 37) и изонеокриптолепина **92** (схема 38). Реакция *N*-(хинолин-8-ил)-1*H*-индолкарбоксамидов **93** с [2-(триметилсилил)фенил]трифторметансульфонатами **94** в присутствии Cu(OAc)₂, в зависимости от положения амидной группы в индольном цикле, приводила к образованию соответствующих индолохинолинов **91** и **92**. По мнению авторов работы,⁶¹ реакция протекает с участием ариновых интермедиатов. Наличие хинолинового цикла требуется для создания координационной сферы медного катализатора. Также была разработана процедура снятия хинолиновой защиты в случае, когда *N*-заместителем являлся 5-метоксихинолин.⁶¹

Схема 37



R¹ = H, 8-F, 9-F, 8-Cl, 9-Cl, 8-Br, 9-Br, 7-Me, 8-Me, 9-Me, 10-Me, 7-CN, 9-CN, 8-OMe, 8-NO₂; R² = H, OMe
 R³ = H, Me, OMe, OCH₂O, (CH=CH)₂
i: Cu(OAc)₂, CsF, TBAI, DMF–MeCN, 1:1, O₂, 80°C, 12 h

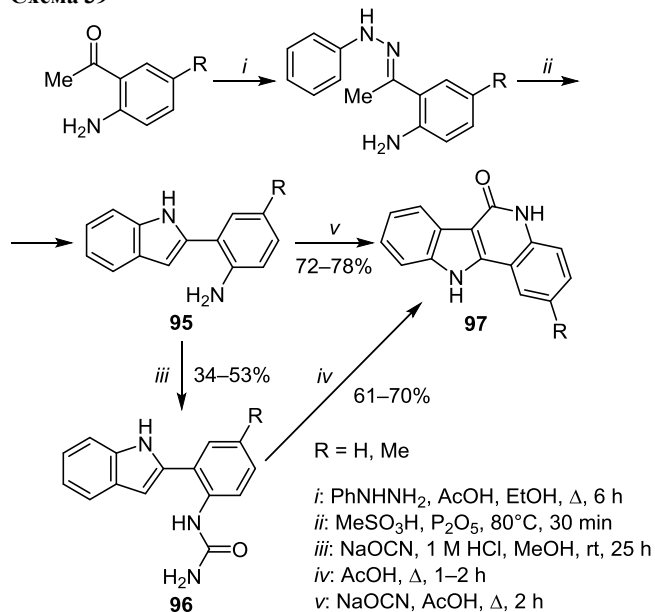
Схема 38



R¹ = H, 10-F, 9-Cl, 9-Me, 10-Me, 9-OMe, 10-OMe, 9,10-(OMe)₂
 R² = Me, Bn, MOM; R³ = H, Me, OMe, OCH₂O, (CH=CH)₂
i: Cu(OAc)₂, CsF, TBAI, DMF–MeCN, 1:1, O₂, 80°C, 12 h

2-Арил-1*H*-индолы **95**, полученные по методу Фишера, при обработке NaOCN (интермедиаты **96**) и дальнейшем кипячении в кислой среде циклизуются в индоло[3,2-*c*]хинолин-6-оны **97**²⁶ (схема 39).

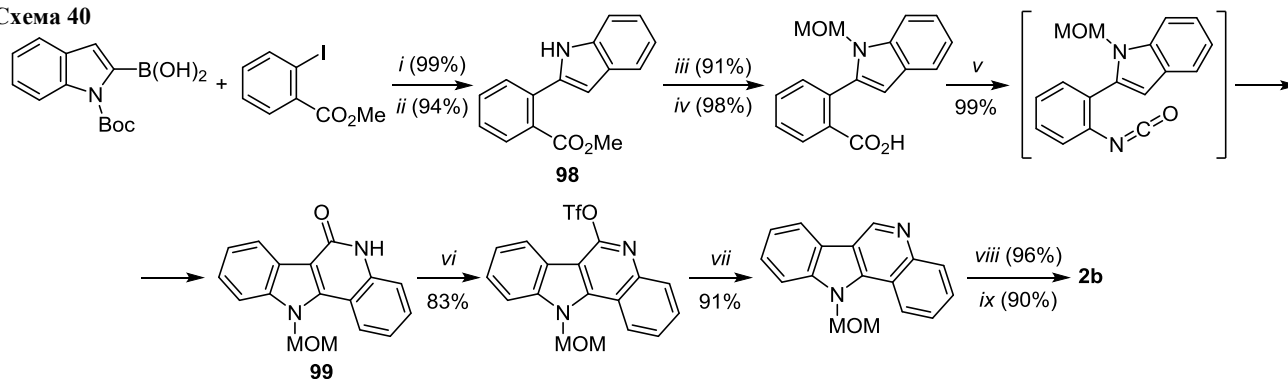
Схема 39



R = H, Me

i: PhNHNH₂, AcOH, EtOH, Δ, 6 h
ii: MeSO₃H, P₂O₅, 80°C, 30 min
iii: NaOCN, 1 M HCl, MeOH, rt, 25 h
iv: AcOH, Δ, 1–2 h
v: NaOCN, AcOH, Δ, 2 h

Схема 40

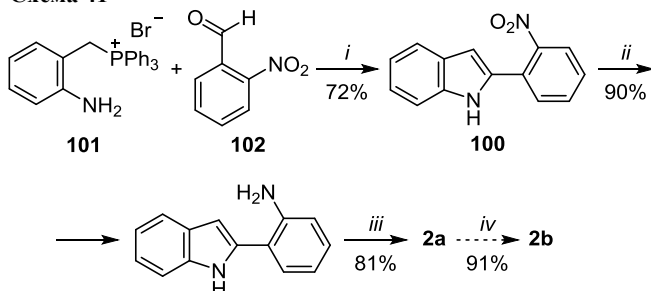


i: Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME, Δ, 12 h; *ii*: TFA, CH₂Cl₂, rt, 12 h; *iii*: NaH, MOMCl, DMF, rt, 12 h; *iv*: LiOH, THF, 60°C, 12 h; *v*: DPPA, Et₃N, PhMe, MW, 100°C, 10 min; *vi*: Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, rt, 30 min; *vii*: Et₃SiH, Pd(OAc)₂, dppp, DMF, 60°C, 1 h; *viii*: MeOH, CH(OMe)₃, TFA, MeNO₂, 100°C, 30 min; *ix*: MeI, PhMe, Δ, 2 h, then concd NH₄OH

Предложен синтез изокриптолепина (**2b**), основанный на последовательности реакции Курциуса и *aza*-электроциклизации в условиях микроволнового облучения. Вначале по реакции Сузуки получали 2-арил-1*H*-индол **98**, для которого защита индольного азота метоксиметилловым эфиром обеспечивала устойчивость системы в реакции Курциуса и последующих превращениях. Полученный 6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-он **99** далее был превращен в изокриптолепин (**2b**) (схема 40). Общий выход продукта в семистадийном синтезе, начиная с легкодоступного соединения **98**, составил 58%.⁶²

На основе 2-(2-нитрофенил)-1*H*-индола (**100**), полученного конденсацией реагента Виттига **101** с 2-нитробензальдегидом (**102**), разработан удобный синтез изокриптолепина (**2b**), в котором замыкание хинолинового цикла осуществлялось с помощью реакции Даффа в среде трифторуксусной кислоты^{60,63} (схема 41).

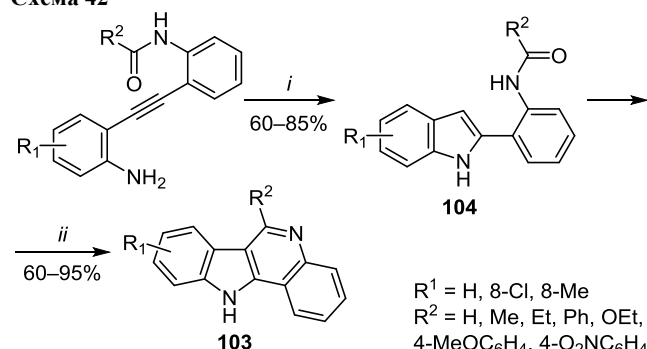
Схема 41



i: AcOH, MeOH; *ii*: Fe, HCl–EtOH; *iii*: (CH₂O)_n, TFA, MeCN, 80°C, 2 h; *iv*: MeI, PhMe, Δ, 2 h

Синтез ряда 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **103** был осуществлен с использованием реагента Хендриксона, генерируемого *in situ* из трифенилфосфиноксида и ангидрида трифторметансульфокислоты. Исходные 2-арилзамещенные индолы **104** были получены катализируемой Au(III) 5-эндо-*dig*-циклизацией (схема 42). Для последующей 6-эндо-циклизации были подобраны специальные условия, чтобы минимизировать образование изомерных 6-замещенных индоло[1,2-*c*]хинолинов.⁶⁴

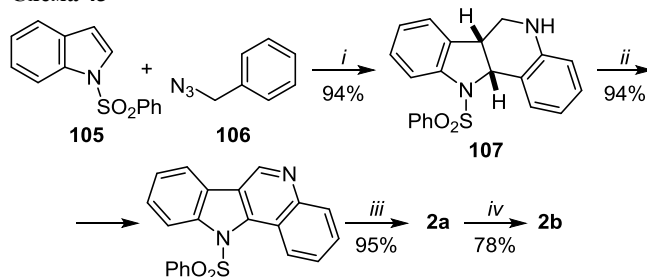
Схема 42



i: NaAuCl₄·2H₂O, EtOH, rt, 6 h; *ii*: Tf₂O, Ph₃PO, CH₂Cl₂, rt, 15 min

Реакция 1-(фенилсульфонил)-1*H*-индола (**105**) и бензилазида (**106**) была использована для синтеза изокриптолепина (**2b**). Предполагается, что катализируемая кислотой перегруппировка Аубе–Шмидта бензилазида (**106**) происходит с образованием фенилминиевого иона, который атакует индольный цикл по положению 3 с последующей циклизацией в тетрагидро-5*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин **107**. Дальнейшее окисление, удаление фенилсульфонильной группы и метилирование приводят к 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолину (**2a**) и изокриптолепину (**2b**) соответственно⁶⁵ (схема 43). Данный метод также позволил синтезировать серию аналогов изокриптолепина для исследования их антималярийной и антипролиферативной активности.⁶⁶

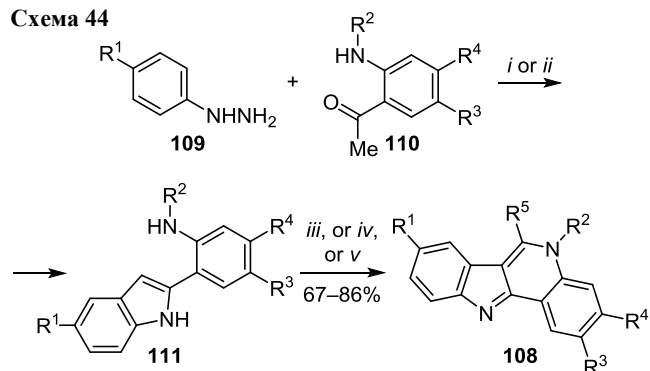
Схема 43



i: TfOH, CH₂Cl₂, rt, 14 h; *ii*: DDQ, CH₂Cl₂, rt, 15 h; *iii*: 2 M NaOH, MeOH, Δ, 5 h; *iv*: Me₂SO₄, MeCN, Δ, 3 h, then NaHCO₃, H₂O, 15 h

Получение индолов по Фишеру недавно использовалось в качестве ключевой стадии в каскадной трансформации, позволившей осуществить полный синтез производных изокриптолепина **108** за одну синтетическую операцию. Конденсация фенилгидразинов **109** с *орто*-аминоацетофенонами **110** приводит к соответствующим гидразонам, которые в среде полифосфорной кислоты подвергаются индолизации по Фишеру с образованием 2-арил-1*H*-индолов **111**. Проведение этой реакции в присутствии ацилирующих реагентов (карбоновых кислот, нитрилов или 1,3,5-триазинов) вызывало ацилирование с последующей внутримолекулярной циклизацией по Вильсмайеру с образованием 5*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **108** (схема 44). Среди синтезированных аналогов изокриптолепина обнаружены структуры с более высокой антипролиферативной активностью по сравнению с природным алкалоидом **2b**.⁶⁷

Схема 44



Продолжение работ по данной тематике⁶⁸ показало, что индолы **111**, образующиеся *in situ* из соответствующих гидразинов **109** и *орто*-аминоацетофенонов **110** в полифосфорной кислоте при 95 °С, в присутствии карбоновых кислот, нитрилов или триазинов подвергаются внешне похожей циклизации в соответствующие 5*H*-индоло[3,2-*c*]хинолины **108**, что позволило разработать новый одnoreакторный метод их синтеза.⁶⁹

Весьма изящный способ получения изокриптолепина (**2b**) основан на фотохимической циклизации основания Шиффа **112**, полученного конденсацией 1*H*-индол-3-карбальдегида (**16**) и анилина (**17a**). Дигидропроизводное **113**, образующееся в реакции в качестве интермедиата, окисляли иодом и получали 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин (**2a**)⁷⁰ (схема 45).

Реакция *N*-арилглицилатов **114** с *N*-Бос-1*H*-индолами **115** в условиях облучения видимым светом и катализа Cu(OTf)₂ приводит к производным 5*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **116**. Промежуточное образование иминов **117** подтверждалось контрольными экспериментами без участия индолов⁷¹ (схема 46).

Нагреванием тризамещенных изатинов **118** с 2-аминобензиламином (**119**) в АсОН были получены продукты

Схема 45

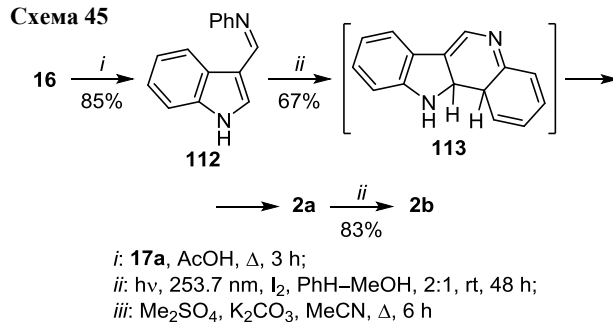
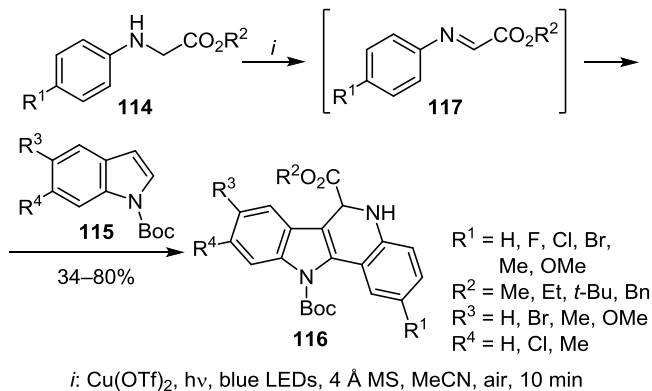
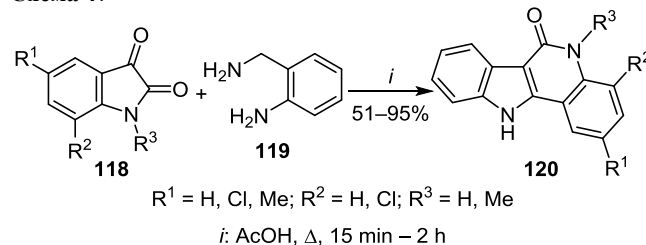


Схема 46



рециклизации изатинового цикла – изокриптолепины **120** (схема 47). Был подробно изучен механизм этого превращения, по-видимому, включающий образование спиро-интермедиатов.²⁶

Схема 47



Логическим продолжением изучения обсуждаемого превращения стал синтез (ω-аминоалкиламино)замещенных 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **121** (схема 48), которые далее модифицировались в мочевины. Полу-

Схема 48

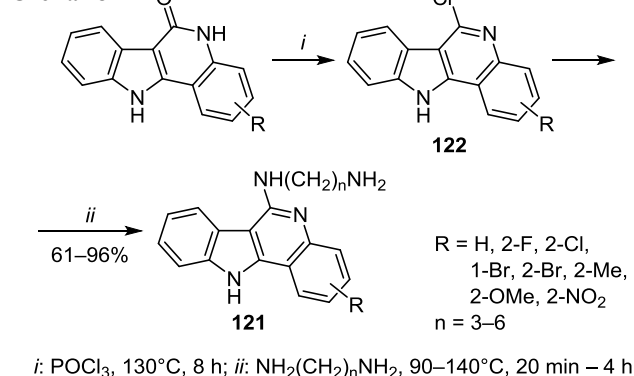
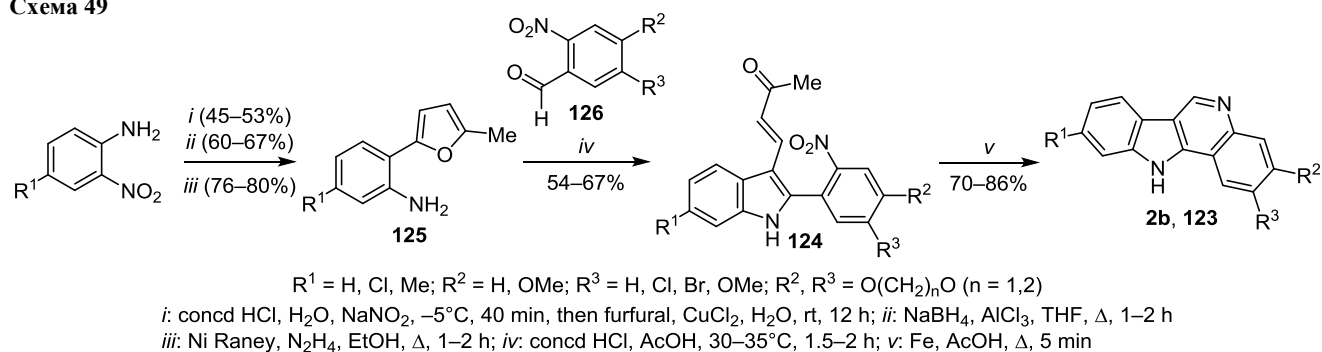


Схема 49



ченный широкий ряд производных **121** исследовали на ингибирование β-гематина и антималярийную активность.⁷² Также удалось добиться региоселективного метилирования незамещенного хлорпроизводного **122** по индольному азоту.⁷³

Синтезы, основанные на рециклизации фуранов, представляют собой новую разновидность получения индольного цикла,⁷⁴ тесно связанную с реакцией Рейссера. Эта реакция была успешно применена для синтеза ряда 1*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **123** и изокриптолепина (**2b**) (схема 49). В качестве исходных веществ использовались производные фурфурола,⁷⁵ который является крупнотоннажным продуктом промышленной переработки биомассы от утилизации сельскохозяйственных и лесных отходов. Восстановительная циклизация соединений **124** – продуктов конденсации 2-(фуран-2-ил)анилинов **125** с 2-нитробензальдегидами **126** – и последующее элиминирование молекулы Me₂CO привели к образованию целевых соединений **2b** и **123**⁷⁶ (схема 49).

Изокриптолепин (**2b**) был получен по схеме, включающей реакцию 1*H*-фуро[3,4-*b*]индол-1,3(4*H*)-дионов **127** с замещенными анилинами **128**. Для

раскрытия цикла малеинового ангидрида удалось подобрать условия, благоприятствующие образованию изомеров **129a–c** (изомеры **130a–c** были получены с выходами 5–22%). Дальнейшая катализируемая палладием внутримолекулярная циклизация приводит к образованию 11-замещенных 5-метил-5,11-дигидро-6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-онов **131a–c**. Варьируя условия реакции (снизив температуру и увеличив время реакции), авторы добились наибольшего выхода соединения **131a**. Фенилсульфонильное производное **131b** может быть восстановлено до изокриптолепина (**2b**) в одну или две стадии⁷⁷ (схема 50).

Следующая последовательность катализируемых палладием реакций была использована в синтезе 6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-онов **132**. 1*H*-Индол-3-карбоксамиды **133** вводили в реакцию сочетания с арил-иодидами **134**, в ходе которой образовывались 2-арил-индолы **135**. Последние в условиях реакции циклизовались в соответствующие замещенные соединения **132** (схема 51). Образование промежуточных соединений **135** подтверждалось дополнительными исследованиями их превращений. Подбор реагентов, растворителя и лигандов позволили увеличить суммарные выходы.⁷⁸

Схема 50

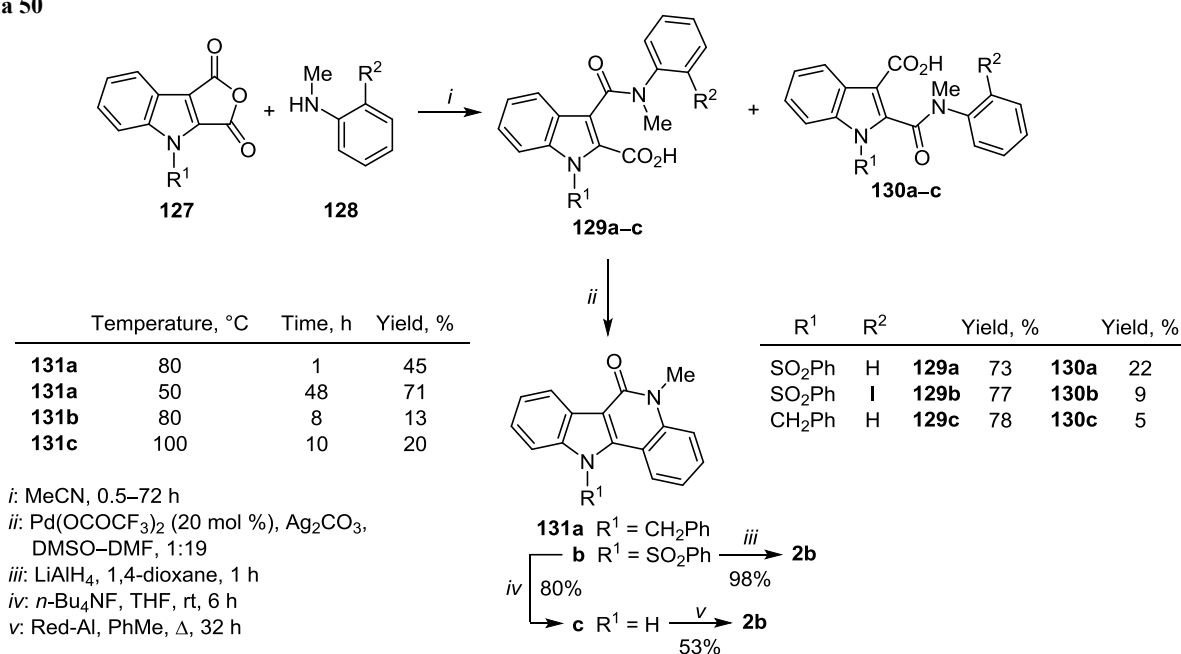


Схема 51

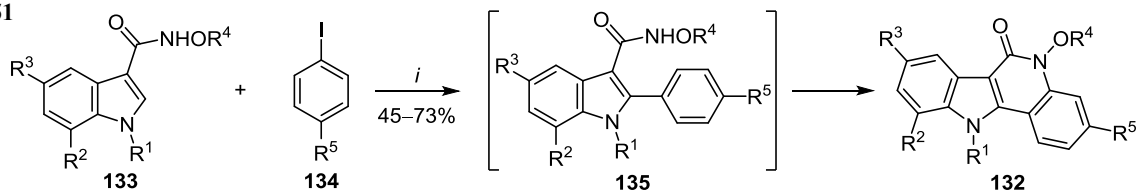
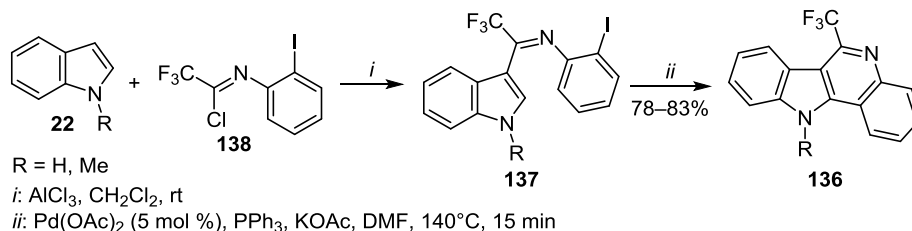


Схема 52



Катализируемая палладием функционализация связи С–Н в индольном цикле привела к получению 6-(трифторметил)-11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **136**. Промежуточные соединения **137** получали ацилированием 1*H*-индола и 1-метил-1*H*-индола 2,2,2-трифтор-*N*-(2-иодфенил)трифторацетимидоилхлоридом (**138**) (схема 52). При занятом положении 2 ацилирование индола ацетимидоилхлоридом **138** протекало по незамещенному индольному атому азота с последующей циклизацией в 6-(трифторметил)индоло[1,2-*c*]хинолины.⁷⁹

СИНТЕЗ ИНДОЛОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА

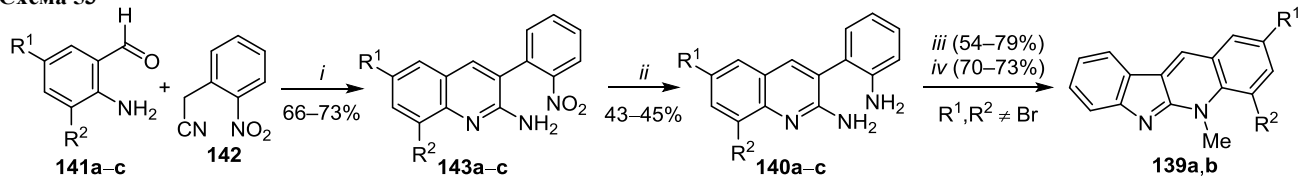
Производные неокриптолепина **139a,b** синтезируются внутримолекулярной циклизацией, протекающей при диазотировании 3-(2-аминофенил)хинолин-2-аминов **140a–c**. Исходные хинолины были получены по реакции Фридендера из 2-аминобензальдегидов **141a–c** и 2-(2-нитрофенил)ацетонитрила (**142**). Восстановлением аддуктов **143a–c** и диазотированием аминов **140a–c** получены 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины, которые далее метилировались с образованием неокриптолепинов

139a,b (схема 53). Стерические препятствия, создаваемые атомом брома в положении 4, не позволили провести метилирование соответствующего 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина.⁸⁰

Новый простой способ аннелирования индола (**22**) 2-аминобензальдегидом (**141a**) был использован в синтезе нескольких гомологов неокриптолепина **144**. Полученный таким образом 2-(хинолин-3-ил)анилин (**145**) подвергали кватернизации по пиридиновому азоту, что приводило к нуклеофильной атаке соседней аминогруппы по атому С-2 хинолина с дальнейшим окислением аддуктов в соединения **144**⁸¹ (схема 54).

При синтезе неокриптолепина (**3b**) другим методом в качестве исходных соединений использовали 2-аминобензальдегид (**141a**) и 2-(2-нитрофенил)уксусную кислоту (**146**). Замыкание индольного цикла в полученных производных хинолина **147** осуществлялось либо в жестких термических условиях, либо при замещении хлора, введенного с помощью POCl₃ (схема 55). При попытке *N*-карбокислирования по циклу хинолина соединение **3a** подвергалось перегруппировке, приводящей к метилированию индольного азота.⁸²

Схема 53



a $R^1 = R^2 = \text{H}$; b $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$; c $R^1 = R^2 = \text{Br}$

Схема 54

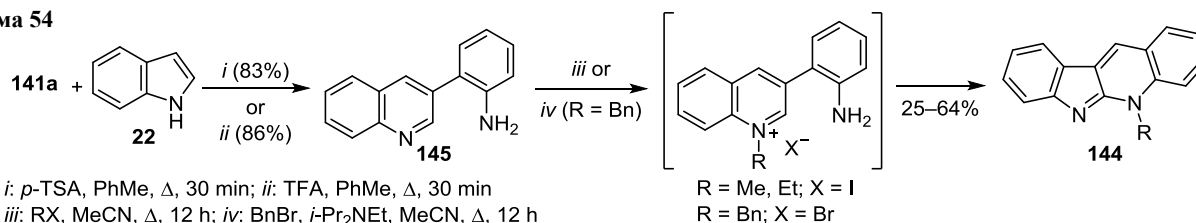
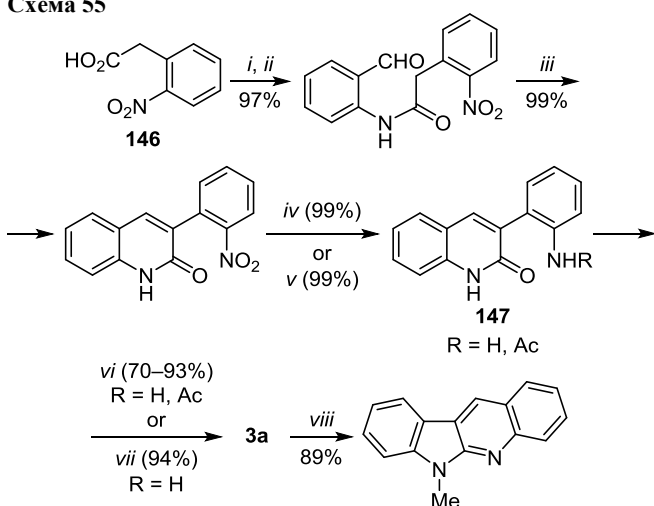


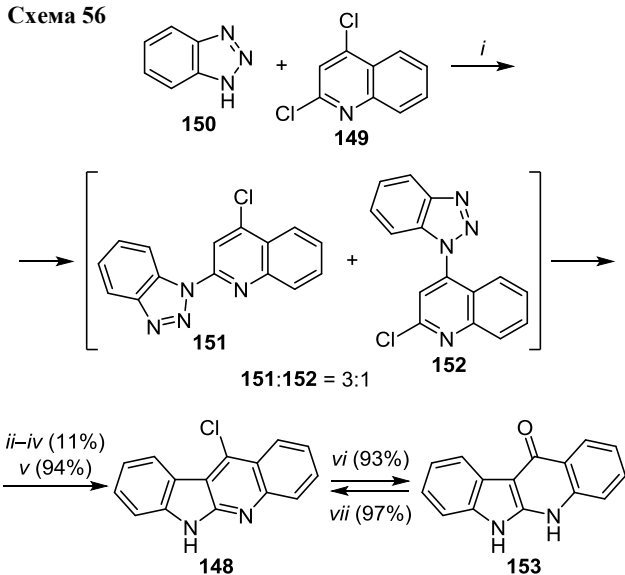
Схема 55



i: Py, DMF, PhCF₃, rt, 1 h; *ii*: **141a**, POCl₃, PhCF₃, 0°C, then rt, 3 h
iii: K₂CO₃, DMF, 100°C, 1 h; *iv*: Fe, NH₄Cl, EtOH–H₂O, 9:1, Δ, 2 h
v: Fe, AcOH, Δ, 15 h; *vi*: Py–HCl, 240°C, 10 min
vii: POCl₃, MeCN, 90°C; *viii*: Me₂CO₃, MgO, DMF, MW, 170°C, 30 min

11-Хлор-6H-индоло[2,3-*b*]хинолин (**148**) был получен в результате цепочки превращений. В результате реакции 2,4-дихлорхинолина (**149**) и 1H-бензотриазола (**150**) образовывалась смесь продуктов замещения атома хлора в хинолиновом цикле – соединений **151** и **152** – в соотношении 3:1. Смесь подвергали циклизации в среде полифосфорной кислоты с достаточно низким выходом целевого продукта. Дальнейшее ацилирование и превращение в 5,6-дигидро-11H-индоло[2,3-*b*]хинолин-11-он (**153**) было осуществлено по известным методикам²⁶ (схема 56). Данная синтетическая схема также была использована для синтеза алкиламинозамещенных производных некриптолепина для оценки их антималярийной активности.²⁷

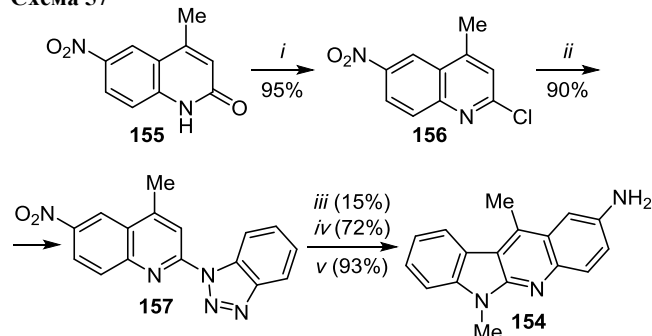
Схема 56



i: 110°C; *ii*: PPA, 130 to 180°C, 5 min
iii: concd NH₄OH, 100°C, 5 min; *iv*: Ac₂O, Δ
v: 2 M HCl, Δ, 30 h; *vi*: DMSO, H₂O, 110°C, 48 h; *vii*: POCl₃, Δ, 3 h

На основе описанной выше схемы получения соединения **148** разработана методика селективного синтеза амина **154**. 6-Нитрохинолин-2-он **155** превращали в 2-хлорхинолин **156**, который вводили во взаимодействие с 1H-бензотриазолом (**150**) и циклизовали при нагревании в среде полифосфорной кислоты. Алкилированием индольного азота, восстановлением полученного нитропроизводного (схема 57) и дальнейшей дериватизацией синтезировали соединения, которые исследовали в качестве ингибиторов ДНК-топоизомеразы II.⁸³

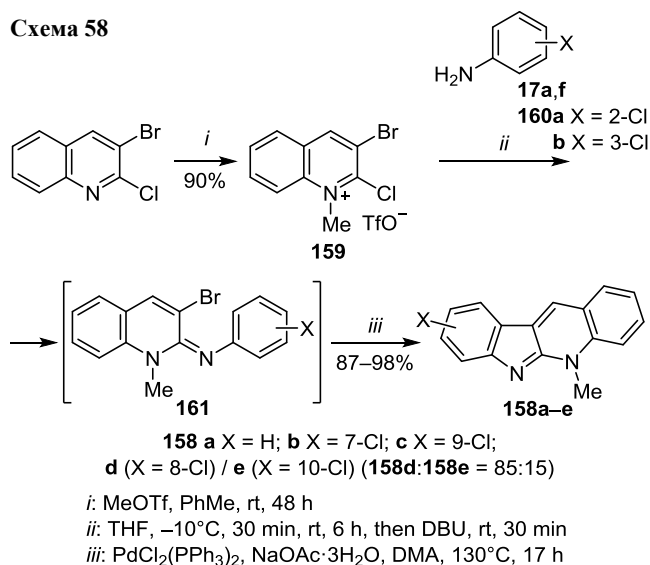
Схема 57



i: POCl₃, DMF, Δ, 1 h; *ii*: **150**, DMF, Δ, 1 h
iii: PPA, 130–155°C, 15 min, then 180°C, 5 min
iv: NaH, THF, rt, 30 min, then Me₂SO₄, rt, 1 h
v: SnCl₂, 36% HCl, EtOH, Δ, 1 h

С помощью катализируемой палладием внутримолекулярной циклизации синтезированы хлорзамещенные по D-циклу некриптолепины **158a–e**. Трифлат 3-бром-1-метил-2-хлорхинолин-1-ия (**159**) конденсировали с замещенными анилинами **17a,f** и **160a,b**. Полученные аддукты **161** циклизовались *in situ* в присутствии палладиевого катализатора⁸⁴ (схема 58).

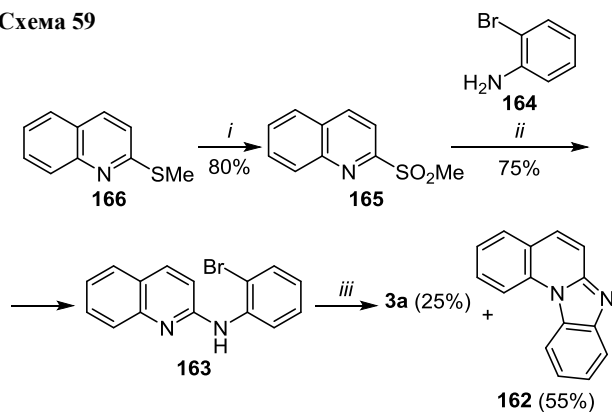
Схема 58



В процессе подбора условий реакции для внутримолекулярного катализируемого палладием *N*-ариллирования было обнаружено, что в одном из случаев,

наряду с продуктом бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хинолином (**162**), образуется соединение **3a**. Бисариламин **163** получали реакцией 2-броманилина (**164**) с 2-(метилсульфонил)хинолином (**165**) – продуктом окисления 2-(метилсульфанил)хинолина (**166**)⁸⁵ (схема 59).

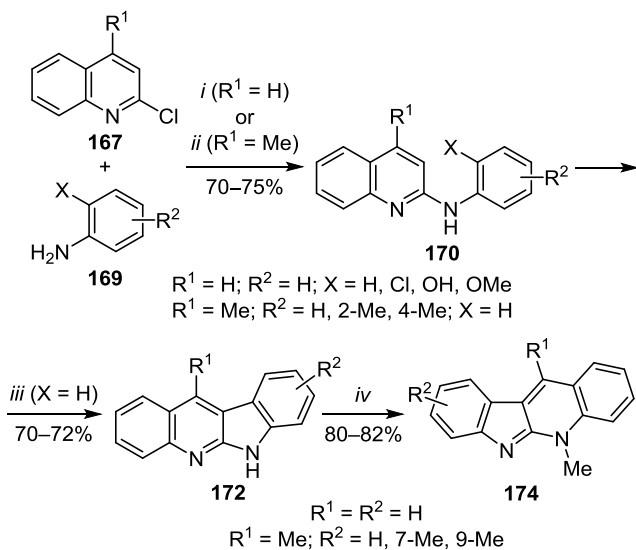
Схема 59



i: MCPBA, CH₂Cl₂, rt, 5–6 h; *ii*: 160–170°C, 5–6 h
iii: Pd(OAc)₂ (10 mol %), PPh₃, NaHCO₃, DMF, 130°C, 12 h

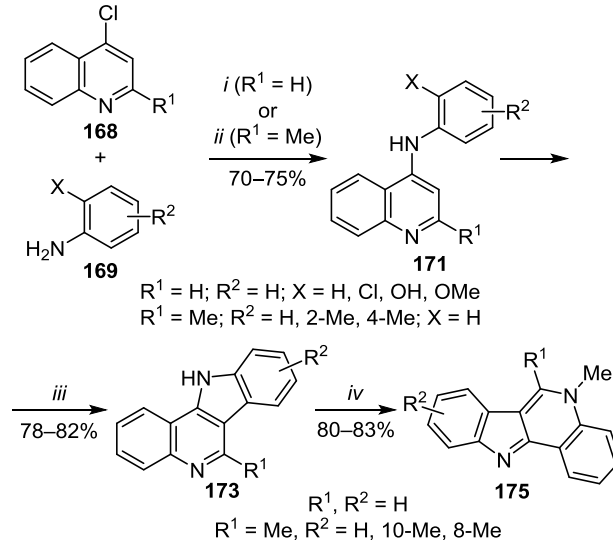
В соответствии с концепцией гетероатомнаправленного фотоаннелирования был синтезирован ряд индолохинолинов и их природных аналогов. Взаимодействие галогенхинолинов **167** и **168** с замещенными анилинами **169** приводило к образованию бисариламинов **170** и **171** соответственно, которые фотохимически циклизовались в 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **172** и 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолины **173**. Метилирование последних позволило получить производные неокриптолепина **174** (схема 60) и изокриптолепина **175** (схема 61). Большое внимание было уделено подбору подходящего растворителя для циклизации, увеличения общего выхода реакции и последующей эффективной ароматизации.⁸⁶

Схема 60



i: 200°C, 5 h; *ii*: EtOH, Δ, 12 h
iii: hv, PhH–MeOH–H₂SO₄, 60:30:1, I₂, rt, 48 h
iv: Me₂SO₄, MeCN, Δ, 6 h

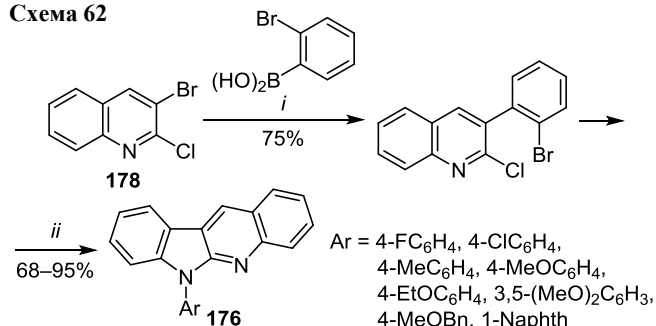
Схема 61



i: 200°C, 5 h; *ii*: EtOH, Δ, 12 h
iii: hv, PhH–MeOH–H₂SO₄, 60:30:1, I₂, rt, 48 h
iv: Me₂SO₄, MeCN, Δ, 6 h

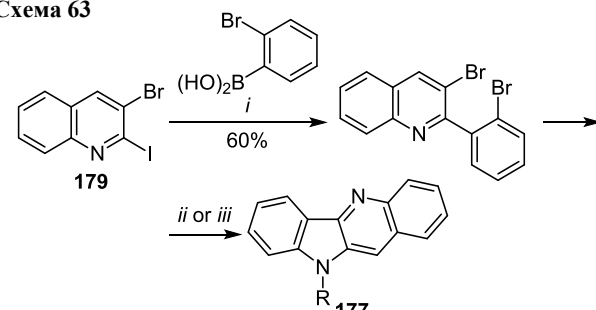
Предложена новая эффективная схема синтеза 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **176** (схема 62) и 10*H*-индоло[3,2-*b*]хинолинов **177** (схема 63), включающая хемо-

Схема 62



i: Pd(dppf)Cl₂ (10 mol %), Cs₂CO₃, THF, 60°C, 10 h
ii: ArNH₂, Pd₂(dba)₃ (5 mol %), P(*t*-Bu)₃·HBF₄, *t*-BuONa, PhMe, 100°C, 24 h

Схема 63



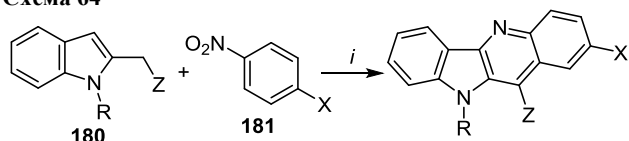
R = 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, Bn, 4-MeOBn, CH₂CH=CH₂, Cp, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅ (67–95%)
R = 2-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,5-(MeO)₂C₆H₃ (39–54%)

i: Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), CsF, 1,4-dioxane, 60°C, 24 h
ii: RNH₂, Pd₂(dba)₃ (5 mol %), P(*t*-Bu)₃·HBF₄, *t*-BuONa, PhMe, 100°C, 24 h
iii: RNH₂, Pd₂(dba)₃ (5 mol %), (S)-BINAP, *t*-BuONa, PhMe, 100°C, 24 h

селективное арилирование по Сузуки дигалогенхинолинов **178** и **179** соответственно и последующую катализируемую комплексами палладия двойную реакцию аминирования по Бухвальду–Хартвигу, ведущую к замыканию пиррольного цикла. Наилучшие результаты из пяти каталитических систем показала $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-P}(t\text{-Bu})_3\text{-HBF}_4$. Более низкие выходы наблюдались в случае 10*H*-индоло[3,2-*b*]хинолинов **177** с метоксизамещенными *N*-арильными заместителями⁸⁷ (схема 63).

Описан редкий пример построения хиндолиновой системы, основанный на сочетании (индол-2-ил)метильных карбанионов с нитроаренами (схема 64). В ходе реакции 2-замещенные индолы **180** подвергались депротонированию сильным основанием в присутствии Me_3SiCl .⁸⁸ Дальнейшее ароматическое замещение водорода (реакция $\text{S}_\text{N}^\text{H}$)⁸⁹ в *ortho*-положении по отношению к нитрогруппе аренов **181** и силилирование последней вызвали каскад превращений, ведущий к нитрозогруппе, вторичному *O*-силилированию и атаке азотом по положению 3 индольного цикла. При введении в реакцию *N*-незамещенных индолов выходы продуктов падали и наблюдалось побочное образование соответствующих *N*-оксидов хиндолина.⁸⁸

Схема 64



R = *n*-Bu, Z = SO_2Ph ; X = F, Cl, Br, I, SPh; Z = SO_2Ph (15–59%)

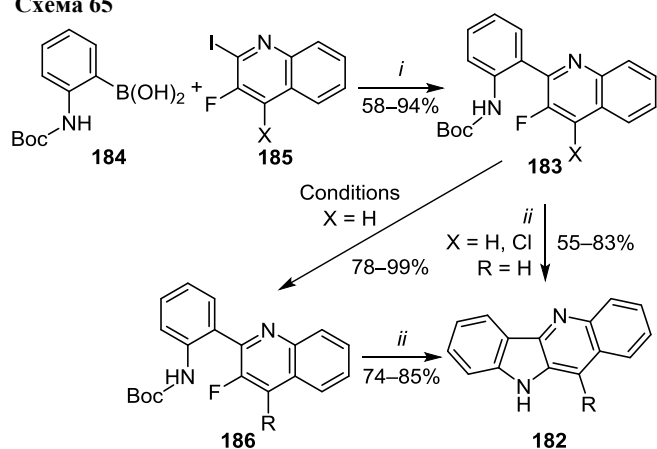
R = Z = $\text{CO}_2t\text{-Bu}$; X = Cl, Br (22–28%)

i: *t*-BuOK, Et_3N , TMSCl, THF, -65°C , 3 h, then rt, 18–21 h

Продемонстрирован синтез ряда замещенных по положению 11 криптолепинов **182**. Производные 2-(2-аминофенил)-3-фторхинолина **183** были получены кросс-сочетанием Сузуки *N*-Вос-замещенной 2-аминофенилборной кислоты **184** с 2-иод-3-фторхинолинами **185**. При дальнейшей функционализации соединений **183** были получены 4-алкил- и 4-арилзамещенные производные хинолина **186**, которые подвергали циклизации в 11-алкил(арил)-10*H*-индоло[3,2-*b*]хинолины **182**⁵⁸ (схема 65).

Необычный каскад реакций был применен в синтезе 11-алкилированных криптолепинов **187**. Радикулярная 6-эндо-триг-циклизация β,β -дифторстиролов **188** в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) и *n*- Bu_3SnH с высокой региоселективностью приводила к образованию промежуточных (3,3-дифторхинолин)станнанов **189**, которые далее подвергались сочетанию по Стилле. В результате реакции, сопровождавшейся ароматизацией хинолинового цикла, были получены бисарилы **186** с умеренными выходами. Нагревание последних в присутствии хлорида пиридиния приводило к замыканию пиррольного цикла и образованию 11-алкилированных хиндолинов **190**, которые далее метилировали до криптолепинов **187**⁹⁰ (схема 66).

Схема 65



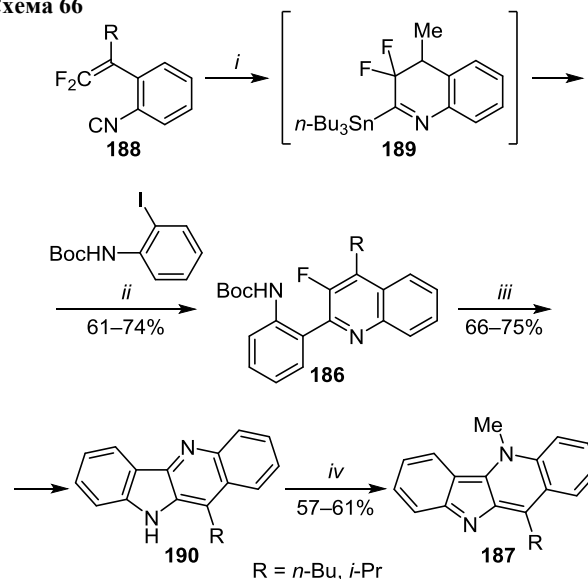
R	Conditions, reactant	R = H, Me, Et, <i>i</i> -Pr, Ph
Me	<i>iii</i> , MeI	
Et	<i>iii</i> , EtI	
<i>i</i> -Pr	<i>iii</i> , EtI, then <i>iv</i> , MeI	
Ph	<i>iii</i> , I_2 , then <i>i</i> , $\text{PhB}(\text{OH})_2$	

i: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , EtOH, PhMe, Δ , Ar atm, 48 h

ii: $\text{Py}\cdot\text{HCl}$, 215°C , 30 min; *iii*: *n*-BuLi, THF, -78°C , 2–3 h

iv: KDA (*i*- Pr_2NH -*t*-BuOK-*n*-BuLi), -50°C , 45 min

Схема 66



i: *n*- Bu_3SnH , AIBN, PhMe, 80°C , 1 h

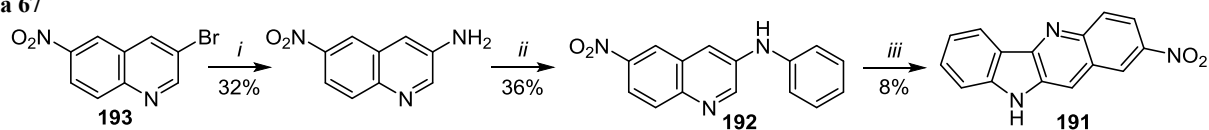
ii: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol %), CuI, DMF, 80°C , 2–4 h, then DBU, 80°C , 1 h

iii: $\text{Py}\cdot\text{HCl}$, 180°C , 12–15 h, then 2 M NH_3

iv: MeI, THF, Δ , 20 h, then 5% Na_2CO_3

Осуществлен синтез 2-нитрохиндолина **191** из 6-нитро-3-(*N*-фениламино)хинолина (**192**).⁹¹ Исходное соединение **192** получали аминодегалогенированием 3-бромхинолина **193** с дальнейшим *N*-фенилированием аминогруппы диацетатом трифенилвисмута. Окислительная циклизация соединения **192** под действием стехиометрических количеств $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ приводила с низким выходом к продукту **191**⁵⁴ (схема 67).

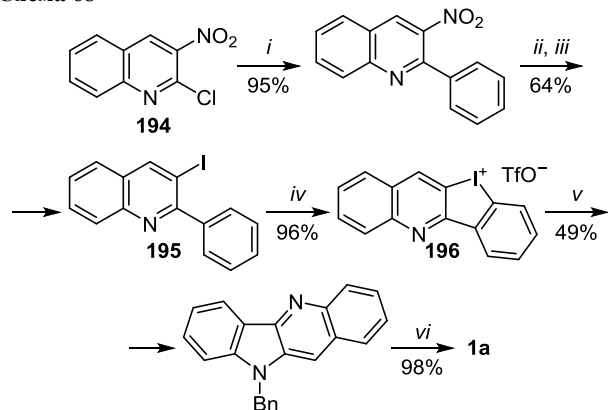
Схема 67



i: concd NH₃, CuSO₄, 145–150°C, 17 h; *ii*: Ph₃Bi(OAc)₂, Cu, CH₂Cl₂, N₂ atm, rt, 48 h; *iii*: Pd(OAc)₂, CF₃CO₂H, 90°C, 30 min

Двойная реакция аминирования по Бухвальду–Хартвигу послужила отправной точкой для формирования индольного цикла в синтезе хиндолина (**1a**). Из 2-хлор-3-нитрохинолина (**194**) в три стадии получали 3-иод-2-фенилхинолин (**195**), окисление которого МСРВА приводило к образованию циклической иодониевой соли **196**. В результате катализируемой палладием реакции последней с бензиламином и удаления бензильной группы был получен хиндолин (**1a**) с достаточно высоким суммарным выходом⁹² (схема 68).

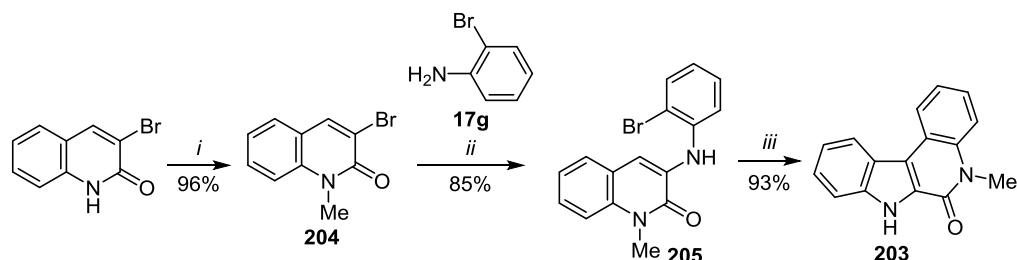
Схема 68



i: PhV(OH)₂, 10% Pd/C, Ph₃P, Na₂CO₃, DME, 80°C, 16 h
ii: H₂, Pd/C, THF, rt, 16 h; *iii*: *p*-TSA, NaNO₂, KI, MeCN, rt, 1 h
iv: MCPBA, TfOH, CH₂Cl₂, Ar atm, 0°C, 30 min
v: BnNH₂, Pd₂(dba)₃, Xantphos, Cs₂CO₃, PhMe, 110°C, 16 h
vi: *t*-BuOK, DMSO, air, 10 min

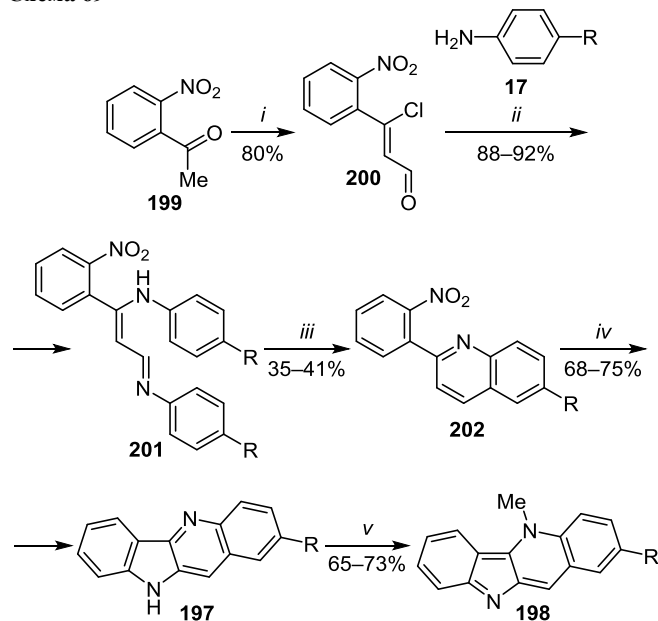
Производные хиндолина и криптолепина **197** и **198** синтезировали из 2-нитроацетофенона (**199**). Последний подвергали действию реагента Вильсмайера–Хаака и получали нитропроизводное 3-хлоркоричного альдегида **200**. Продукты его конденсации с 4-замещенными анилинами **17** – соединения **201** – термически циклизовали в хинолины **202**. Последующее восстановление нитрогруппы триэтилфосфитом одновременно с термической циклизацией и приводило к образованию целевых хиндолинов **197**⁹³ (схема 69).

Схема 70



i: MeI, KOH, MeOH, rt, 3 h; *ii*: Pd(OAc)₂ (2.5 mol %), Xantphos, Cs₂CO₃, 1,4-dioxane, Δ, 1 h
iii: PdCl₂(PPh₃)₂ (1 mol %), NaOAc·3H₂O, DMA, MW, 200°C, 15 min

Схема 69



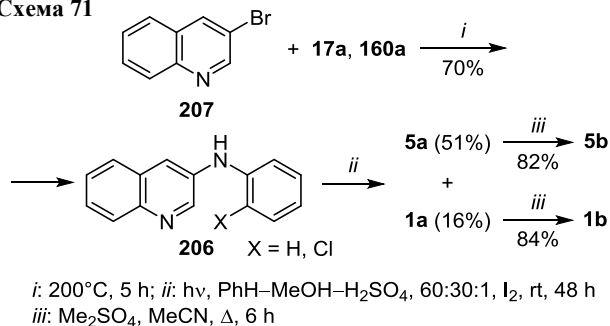
R = H, Me, Br, I

i: POCl₃, DMF, 0°C, 1 h, then 80°C, 4 h
ii: HCl, EtOH, 0°C; *iii*: 200–250°C, 5 min
iv: P(OEt)₃, Δ, 4 h; *v*: BaO, KOH, Me₂CO, Δ, then MeI, Δ, 4 h

В синтезе изонеокриптолепина (**203**) 3-бромхинолин-2-он **204** подвергали катализируемому палладием аминированию по Бухвальду–Хартвигу действием 2-броманилина (**17g**). Дальнейшую гетероциклизацию соединения **205** в изонеокриптолепин (**203**) выполняли с использованием другой палладиевой каталитической системы в условиях микроволновой высокотемпературной активации⁹⁴ (схема 70).

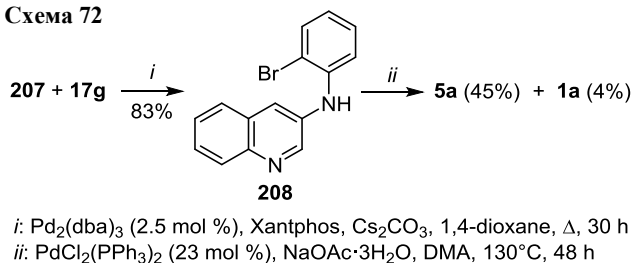
Фотохимическая циклизация бисариламинов **206**, полученных из 3-бромхинолина (**207**) и анилинов **17a**, **160a**, протекает преимущественно с образованием 7*H*-индоло[2,3-*c*]хинолина (**5a**) и минорных количеств 10*H*-индоло[3,2-*b*]хинолина (**1a**). Метилирование последних привело к изонеокриптолепину (**5b**) и криптолепину (**1b**) соответственно⁸⁶ (схема 71).

Схема 71



Сочетание по Бухвальду–Хартвигу 3-бромхинолина (207) с 2-броманилином (17g) позволило получить 3-(2-бромфениламино)хинолин (208), который в присутствии палладиевого катализатора подвергался циклизации с образованием смеси 7*H*-индоло[2,3-*c*]хинолина (5a) (основной продукт) и хиндолина (1a)⁹⁵ (схема 72).

Схема 72



Синтез, основанный на двух последовательных катализируемых палладием реакциях, был применен для получения полного ряда рассматриваемых индолохинолинов. Различие в реакционной способности связей С–I и С–Br хинолинов 209–212 в аминировании по Бухвальду–Хартвигу позволило получить ариламинозамещенные бромхинолины 213–216, дальнейшая циклизация которых по реакции, подобной реакции Хека, привела к индолохинолинам 5a, 217a–c, 1a, 2a и 3a (схемы 73 и 74). Ключевые стадии синтеза были оптимизированы и проводились в условиях микроволнового облучения.⁹⁶ Синтетическая последовательность на основе 3-иод-4-хлорхинолинов позднее была исполь-

Схема 73

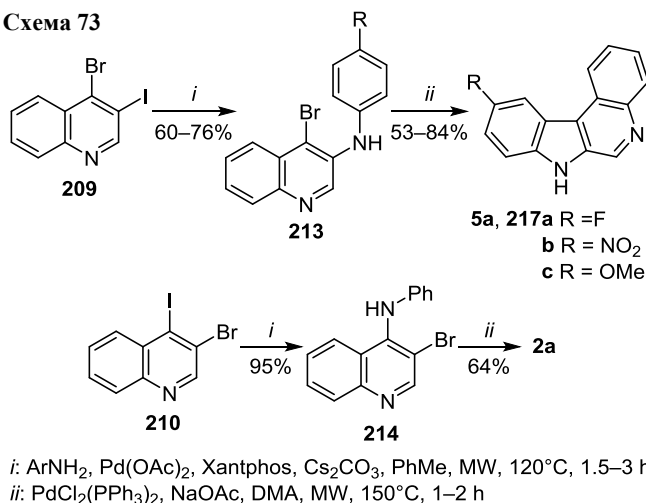
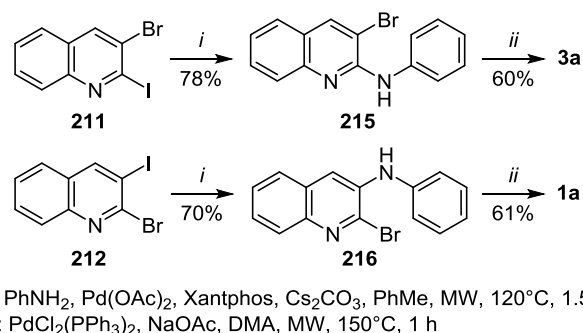


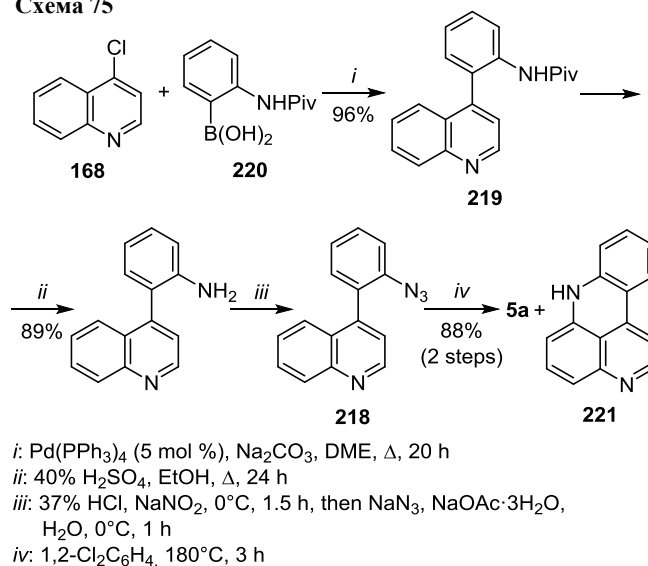
Схема 74



зована для получения ряда индоло[2,3-*c*]хинолиновых ингибиторов цитозольной киназы IRAK4 – участника сигнальных путей иммунного ответа организма.⁹⁷

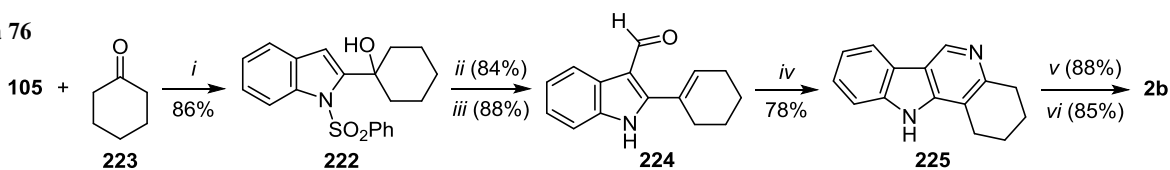
Один из первых эффективных синтезов изонеокриптолепина (5b) был реализован путем циклизации нитрена, образующегося при термическом разложении азида 218, и алкилировании соответствующего продукта 5a. 4-Арилхинолин 219 был синтезирован сочетанием по Сузуки между арилборной кислотой 220 и 4-хлорхинолином (168) с последующим снятием пивалоильной защиты. В процессе селективной циклизации азида 218, помимо 7*H*-индоло[2,3-*c*]хинолина (5a), наблюдалось образование следовых количеств 7*H*-пиридо[2,3,4-*kl*]-акридина (221)⁹⁵ (схема 75).

Схема 75



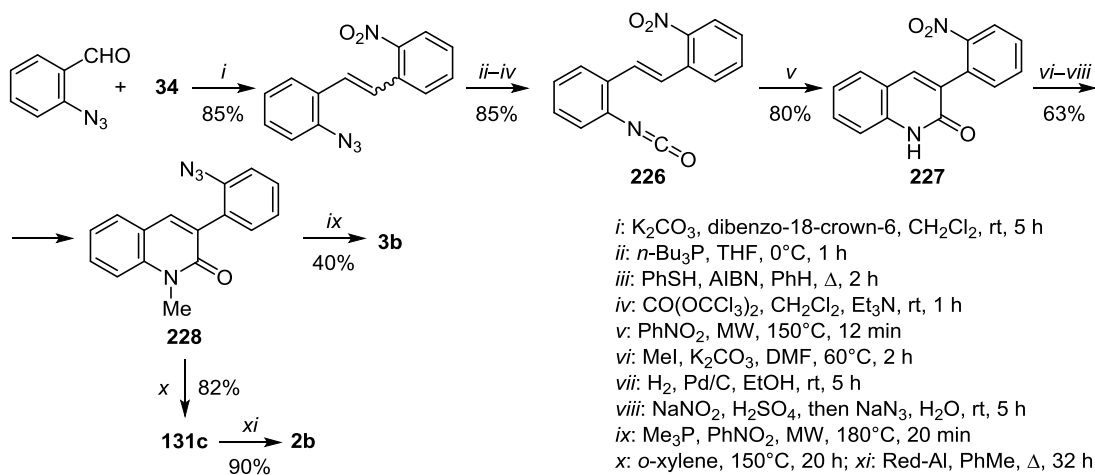
В основе эффективного синтетического пути к изонеокриптолепину (2b) лежит стратегия внутримолекулярной термической циклизации. Соединение 222 – продукт алкилирования 1-(фенилсульфонил)-1*H*-индола (105) циклогексаном (223) – дегидратировалось с одновременным снятием фенилсульфонильной защиты и далее формилировалось по Вильсмайеру–Хааку с образованием 1*H*-индол-3-карбальдегида 224. Последний после превращения в оксим при кипячении с NH₂OH·HCl в 1,4-диоксане подвергался циклизации в 2,3,4,11-тетрагидро-1*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин (225).

Схема 76



i: LDA, THF, -78°C , 4 h; *ii*: TBAF, THF, Δ , 2 h; *iii*: POCl_3 , DMF, rt, 1 h; *iv*: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc, 1,4-dioxane, Δ , 24 h
v: Pd/C, 1,2- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$, Δ , 20 h; *vi*: MeI, DMF, 80°C , 1 h, then Na_2CO_3 , H_2O

Схема 77



i: K_2CO_3 , dibenzo-18-crown-6, CH_2Cl_2 , rt, 5 h
ii: $n\text{-Bu}_3\text{P}$, THF, 0°C , 1 h
iii: PhSH, AIBN, PhH, Δ , 2 h
iv: $\text{CO}(\text{OCCl}_3)_2$, CH_2Cl_2 , Et_3N , rt, 1 h
v: PhNO_2 , MW, 150°C , 12 min
vi: MeI, K_2CO_3 , DMF, 60°C , 2 h
vii: H_2 , Pd/C, EtOH, rt, 5 h
viii: NaNO_2 , H_2SO_4 , then NaN_3 , H_2O , rt, 5 h
ix: Me_3P , PhNO_2 , MW, 180°C , 20 min
x: *o*-xylene, 150°C , 20 h; *xi*: Red-Al, PhMe, Δ , 32 h

В результате дегидрирования соединения **225** образовывался 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин (**2a**), который легко метилировался в изокриптолепин (**2b**)⁹⁸ (схема 76).

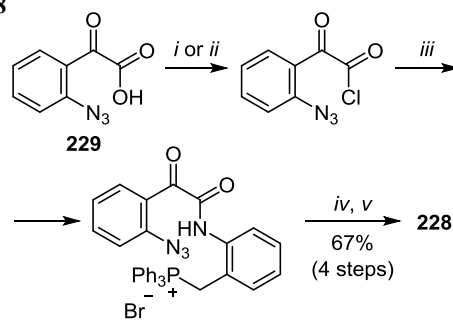
Одна из первых синтетических последовательностей, в которых циклизация в индолохинолины протекала через промежуточные нитрены, была основана на трансформации *орто*-винилзамещенного арилизонитрида **226** в хинолин-2-он **227**. Превращение нитрогруппы в азидную открывало путь к 3-(2-азидофенил)хинолин-2-ону **228**, из которого через промежуточный иминофосфоран был получен неокриптолепин (**3b**). Циклизация нитрена, образующегося при термическом разложении азида **228**, позволила получить 5-метил-5,11-дигидро-6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-он (**131c**), который легко восстанавливался до изокриптолепина (**2b**)⁹⁹ (схема 77).

В модифицированном варианте данного синтетического пути в качестве исходного соединения использовалась 2-(2-азидофенил)-2-оксоуксусная кислота (**229**). По новой схеме синтез 3-(2-азидофенил)хинолин-2-она **228** осуществлялся посредством внутримолекулярной реакции Виттига (схема 78). Улучшения позволили снизить количество стадий и увеличить суммарный выход конечного продукта.¹⁰⁰

Серия производных изокриптолепина **230** для исследования антималярийных свойств была получена из 1*H*-бензотриазола (**150**) и 4-хлорхинолинов **231**¹⁰¹ (схема 79) в соответствии с ранее описанным подходом.¹⁰²

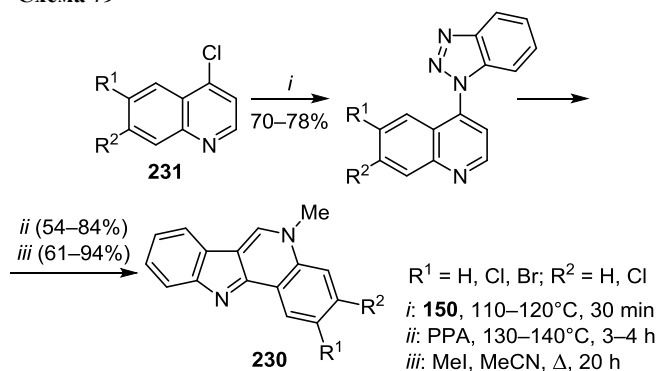
6-Метильное производное изокриптолепина **232** было синтезировано методом фотохимической циклизации. Селективное нуклеофильное замещение хлора в 3,4-дигалогенхинолине **233**, полученном из соединений

Схема 78



i: SOCl_2 , PhH, Δ , 1 h; *ii*: $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , rt, 3 h
iii: **101**, CH_2Cl_2 , rt, 12 h; *iv*: *t*-BuOK, THF, rt, 5 h
v: MeI, K_2CO_3 , DMF, 60°C , 8 h

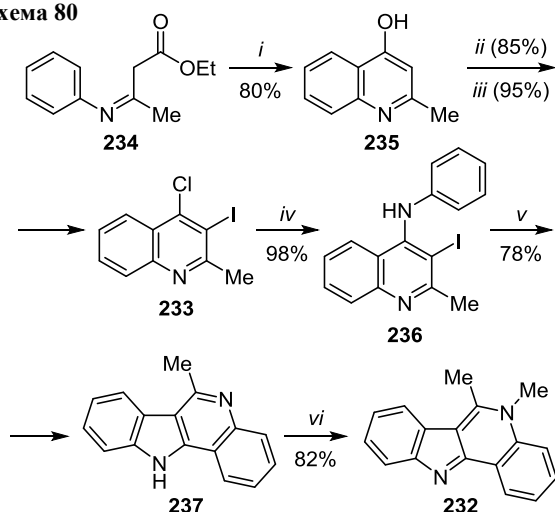
Схема 79



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Cl}$
i: **150**, $110\text{--}120^{\circ}\text{C}$, 30 min
ii: PPA, $130\text{--}140^{\circ}\text{C}$, 3–4 h
iii: MeI, MeCN, Δ , 20 h

234 и **235**, привело к бисариламину **236**. Гетероатом-направленное фотоариллирование последнего привело к образованию 6-метил-11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолина (**237**)¹⁰³ (схема 80).

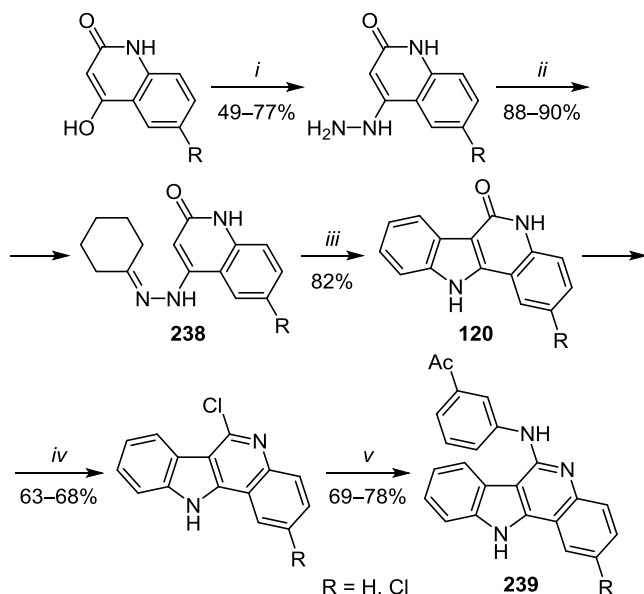
Схема 80



i: MW, 360 W, 3 min; *ii*: I₂, KI, 2 M NaOH, rt, 4 h; *iii*: POCl₃, Δ, 1 h
iv: PhNH₂, EtOH, rt, 45 min
v: hv, 365 nm, PhH–MeOH–H₂SO₄, 60:30:1, I₂, rt, 48 h
vi: Me₂SO₄, K₂CO₃, DMF, MW, 360 W, 3 min

В рамках исследований по поиску цитотоксических соединений были синтезированы производные изокриптолепина **120**. Гидразоны **238** подвергались термической индолизации по Фишеру, за которой следовало дегидрирование. 5,11-Дигидро-6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-оны **120** были функционализированы до 6-(фениламино)-11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **239**¹⁰⁴ (схема 81).

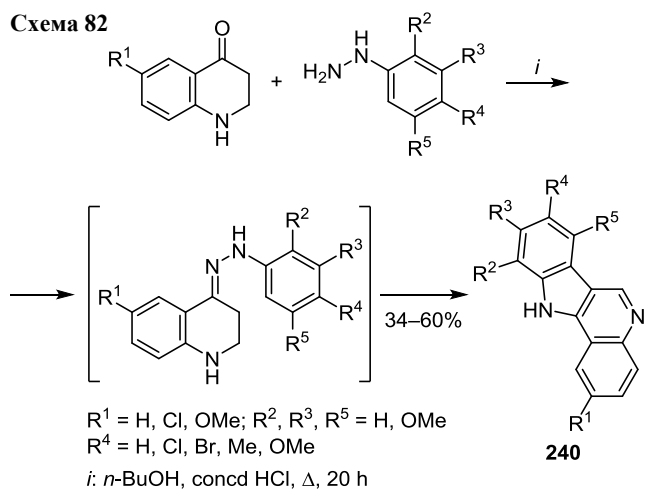
Схема 81



i: N₂H₄·H₂O, EtO(CH₂)₂OH, Δ, 48 h; *ii*: **233**, AcOH, rt, 36 h
iii: Ph₂O, 250°C, 30 min, then 10% Pd/C, 250°C, 3 h
iv: POCl₃, Δ, 18 h; *v*: 3-aminoacetophenone, *s*-BuOH, Δ, 4 h

В другом исследовании была оценена биологическая активность 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **240**, полученных в результате синтеза индольного цикла по Фишеру¹⁰⁵ (схема 82). Видоизмененная методика была

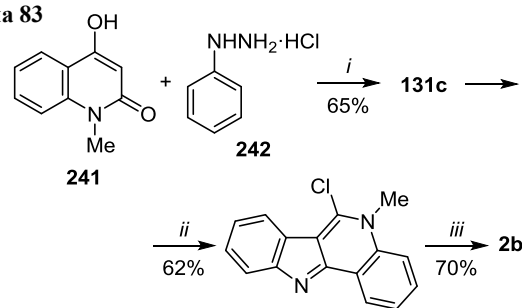
Схема 82



успешно применена в синтезе ряда производных изокриптолепина: при нагревании 6-замещенных 1-метил-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-онов с арилгидразинами без растворителя при 100 °C в присутствии 4-метилбензолсульфокислоты образовывались производные изокриптолепина с выходами 74–84%.¹⁰⁶

Еще в одном примере индолизации по Фишеру 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-он (**241**) вступал в реакцию с гидроклоридом фенилгидразина (**242**) в кипящей AcOH–HCl с образованием в одну стадию изокриптолепина (**131c**), который подвергали дегидрогалогенированию и получали изокриптолепин (**2b**) с высоким выходом¹⁰⁷ (схема 83).

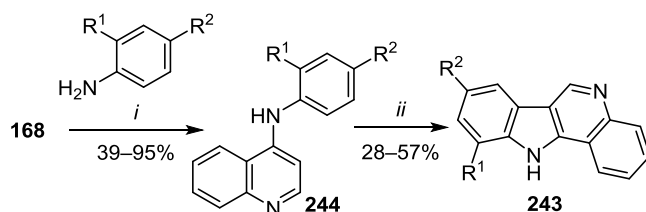
Схема 83



i: AcOH – concd HCl, 4:1, 135°C, 5 h
ii: POCl₃, 100°C, 8 h; *iii*: H₂, 10% Pd/C

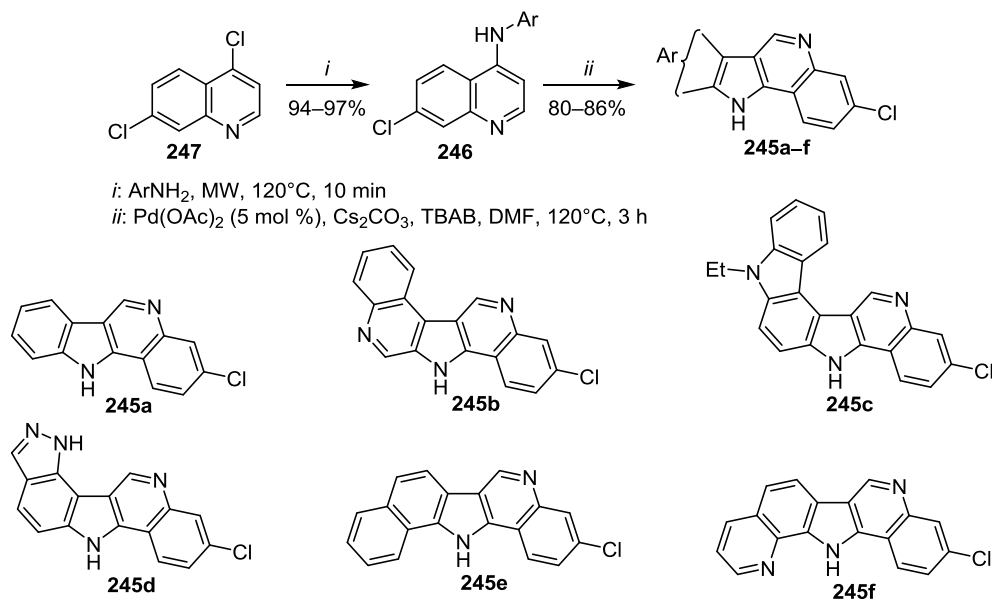
Оценена биологическая активность замещенных 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **243**, полученных в результате катализируемой Pd(OAc)₂ циклизации 4-(ариламино)-хинолинов **244**¹⁰⁵ (схема 84).

Схема 84



i: MsOH (cat), EtOH, Δ, 6 h; *ii*: Pd(OAc)₂, AcOH, Δ, 7 h

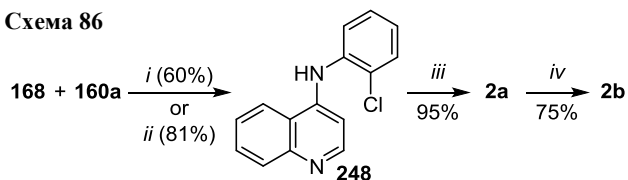
Схема 85



По аналогии с методикой получения соединения **243** (схема 84) был синтезирован ряд бензо- и гетероаннелированных производных индоло[3,2-*c*]хинолина **245a–f**. Исходные бисарилламины **246** получали нуклеофильным замещением хлора в положении 4, 7-дихлорхинолина (**247**) под действием соответствующих арил-аминов (схема 85). Полученные соединения исследовались на цитотоксическую активность.¹⁰⁸

Новый подход к синтезу изокриптолепина (**2b**) включает две последовательные катализируемые комплексами палладия реакции аминирования и арилирования. На первом этапе превращения 2-хлоранилин (**160a**) селективно сочетали по Бухвальду–Хартвигу с 4-хлорхинолином (**168**). Наиболее эффективными оказались каталитические системы Pd(OAc)₂–BINAP и Pd₂(dba)₃–Xantphos. Образовавшийся бисарилламин **248** подвергался циклизации в присутствии Pd₂(dba)₃, P(*t*-Bu)₃ и K₃PO₄ при трехчасовом кипячении в 1,4-диоксане¹⁰⁹ (схема 86). На базе этой реакционной схемы был разработан метод автотандемного катализа, основанный на использовании 5–7 моль. % катализатора Pd₂(dba)₃ при 125 °C, что привело к однореакторному синтезу ряда 8- и 10-замещенных 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов.¹¹⁰

Схема 86

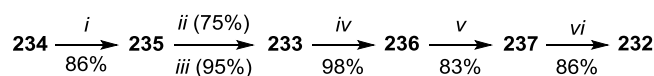


i: Pd(OAc)₂ (2 mol %), (±)-BINAP, K₂CO₃, 1,4-dioxane, Δ, 18 h
ii: Pd₂(dba)₃ (1 mol %), Xantphos, Cs₂CO₃, 1,4-dioxane, Δ, 18 h
iii: Pd₂(dba)₃ (2.5 mol %), P(*t*-Bu)₃, K₃PO₄, 1,4-dioxane, 120°C, 3 h
iv: MeI, DMF, 80°C, 1 h, then rt, 18 h

Вариацией описанной выше внутримолекулярной катализируемой палладием циклизации стал синтез 6-метилпроизводного изокриптолепина **232** в условиях

микроволнового облучения.¹¹¹ В отличие от осуществленного ранее метода,¹⁰³ циклизация катализовалась Pd(OAc)₂ в присутствии PPh₃ и промотора межфазного переноса – хлорида трикаприлметил-аммония (Аликвота 336). На первой стадии β-анилинокротонат (**234**) термически циклизовался в 4-гидрокси-хинальдин (**235**), который далее иодировался по положению 3 с последующим замещением гидроксильной группы на хлор. Аминирование промежуточного дигалогенпроизводного **233** анилином (**17a**) приводило к синтезу диарилламина **236** практически с количественным выходом. Активация интенсивным микроволновым излучением применялась на 4 стадиях описанного 6-стадийного синтеза¹¹¹ (схема 87). В сравнении с традиционными методами, реакции характеризовались более высокими выходами и коротким временем протекания.

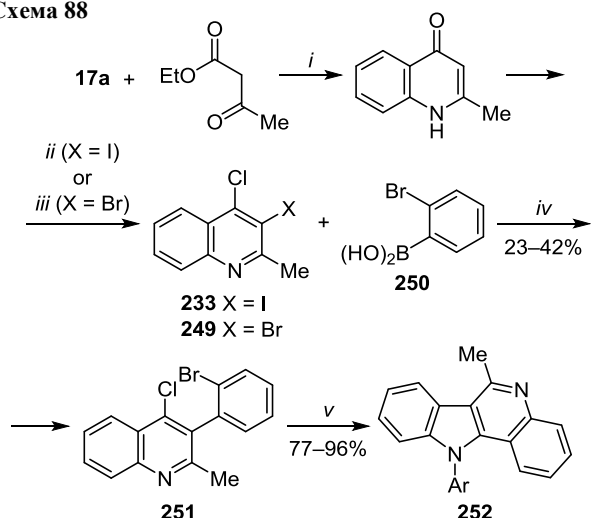
Схема 87



i: MW, 250 W, 180°C, 3 min; *ii*: I₂, KI, NaOH, THF, rt, 12 h
iii: POCl₃, MW, 150 W, 85°C, 1 min; *iv*: **17a**, EtOH, rt, 45 min
v: Pd(OAc)₂, PPh₃, Na₂CO₃, TCMAC, H₂O, MW, 200 W, 100°C, 5 min
vi: Me₂SO₄, K₂CO₃, DMF, MW, 250 W, 120°C, 3 min

Хемоселективная реакция сочетания по Сузуки дигалогенхинолинов **233** и **249** с 2-бромбензолборной кислотой (**250**) приводила к образованию дигалоген-бисарила **251**, циклизация которого позволила получить ряд 11-арилзамещенных 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **252** (схема 88). На стадии катализируемой палладием циклизации, в зависимости от природы ароматического амина, требовался подбор соответствующего фосфинового лиганда. Был также синтезирован ряд деметилированных аналогов соединений **252** с более низкими выходами.¹¹²

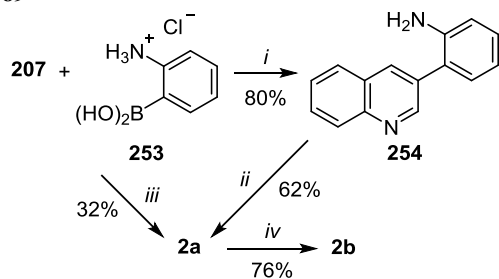
Схема 88



i: *p*-TSA, PhH, 100°C, 8 h
ii: I₂, NaI, NaOH, MeCN–H₂O, 10°C, then POCl₃, 80°C, 6 h
iii: NBS, DMSO, rt, 24 h, then POCl₃, 80°C, 6 h
iv: Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), Na₂CO₃, DMF–H₂O, 10:1, 100°C, 24 h
v: ArNH₂, Pd₂(dba)₃ (5 mol %), P(*t*-Bu)₃·HBF₄, (S)-BINAP, *t*-BuONa, PhMe, 100°C, 24 h

Новый синтез изокриптолепина (**2b**) осуществлен недавно по схеме, включающей последовательность реакции Сузуки и активации связи C–H с помощью палладиевого катализатора. Реакция может быть выполнена в однореакторном варианте.¹¹³ В результате взаимодействия 3-бромхинолина (**207**) с арилборной кислотой **253** образуется 2-(хинолин-3-ил)анилин (**254**), который циклизуется под действием Pd(dppf)Cl₂ и 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илидена (IMes)¹¹⁴ (схема 89).

Схема 89



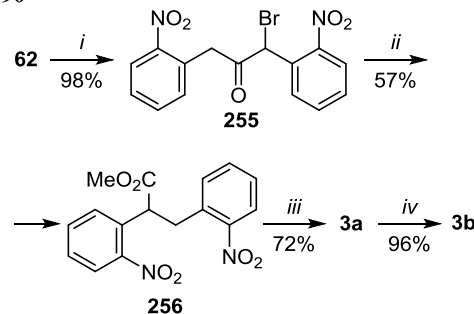
i: Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, EtOH–H₂O, 5:1, 60°C, 24 h
ii: Pd(dppf)Cl₂, IMes, H₂O₂, AcOH, MW, 118°C, 10 min
iii: Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, EtOH–H₂O, 5:1, MW, 60°C, 4 h, then PdCl₂(dppf), IMes, H₂O₂, AcOH, MW, 118°C, 18 min
iv: MeI, PhMe, Δ, 3 h

ОДНОВРЕМЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ИНДОЛЬНОГО И ХИНОЛИНОВОГО ЦИКЛОВ

Развитие химии индолохинолинов привело к появлению целого ряда тандемных синтезов, позволяющих одновременно получать оба гетероцикла. Часть методов относится к классическим методам аннелирования путем конденсации.

6*H*-Индоло[2,3-*b*]хинолин (**3a**), по аналогии с хиндолином (**1a**) (схема 26), был синтезирован из общего прекурсора **62**. Его монобромпроизводное **255** под действием NaOMe подвергалось перегруппировке Фаворского. Нитрогруппы в соединении **256** восстанавливались до аминогрупп с самопроизвольной циклизацией интермедиата в 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин (**3a**), метилирование которого привело к неокриптолепину (**3b**)⁵⁰ (схема 90).

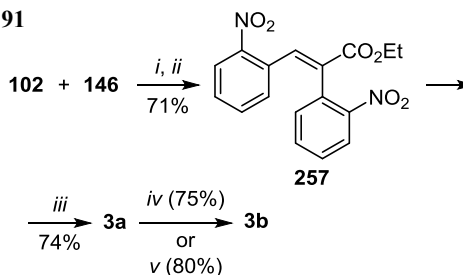
Схема 90



i: Br₂, CHCl₃, rt, 1.5 h
ii: NaOMe, CHCl₃–MeOH, rt, 12 h
iii: Fe, AcOH–EtOH, 1:1, Δ, 3 h
iv: MeI, THF, Δ, 12 h

Сравнительно простой и изящный способ синтеза неокриптолепина (**3b**) основан на двойной восстановительной циклизации. 2-Нитробензальдегид (**102**) конденсировали с 2-(2-нитрофенил)уксусной кислотой (**146**), полученный акрилат **257** восстанавливали в кислой среде с получением 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**3a**), который легко метилировался в неокриптолепин (**3b**) (схема 91). Доступность исходных материалов и суммарный выход 42% позволяют говорить об эффективности данной схемы.¹¹⁵

Схема 91



i: Ac₂O, Et₃N, Δ, 5 h
ii: EtOH, H₂SO₄, Δ, 24 h
iii: Fe, concd HCl, AcOH, EtOH, H₂O, 120°C, 24 h
iv: Me₂SO₄, DMF, MW, 140°C, 5 min
v: Me₂SO₄, K₂CO₃, MeCN, Δ, 6 h

В синтезе неокриптолепина (**3b**) из 2-(2-нитрофенил)ацетонитрила (**142**) и ацетата Бейлиса–Хиллмана **258** образуется интермедиат **259**. Восстановление последнего Fe в AcOH приводит к циклизации в тетра- и дигидроиндолохинолины **260** и **261**. Оба окисляются с образованием 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**3a**)¹¹⁶ (схема 92).

Схема 92

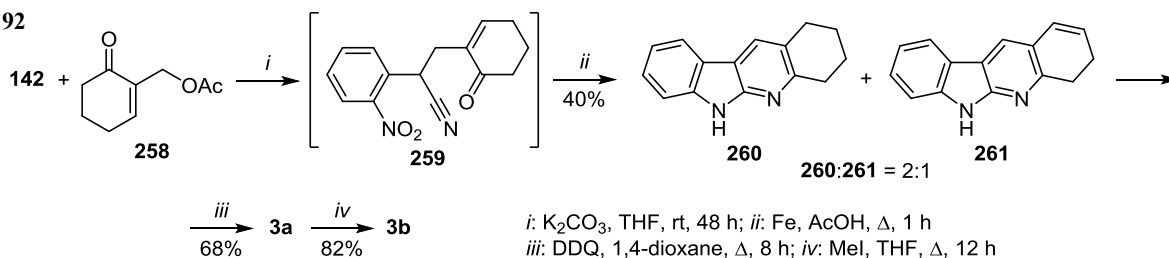
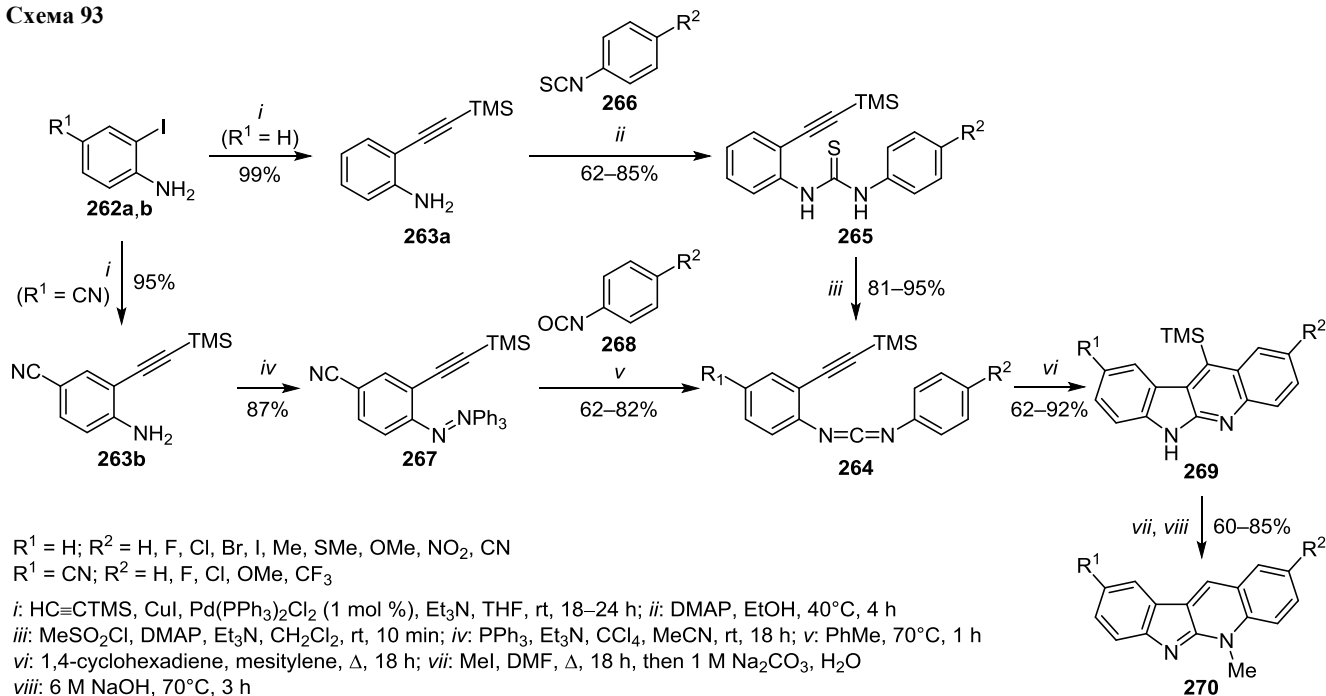


Схема 93



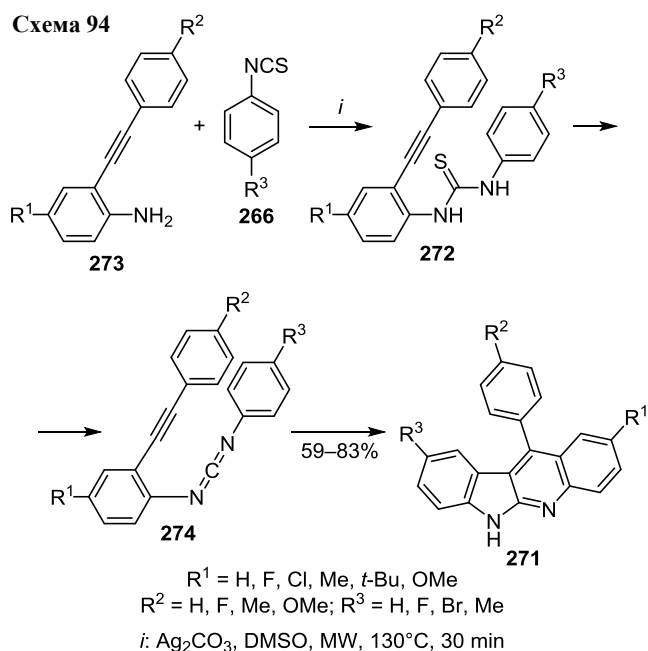
Метод бирадикальной циклизации енинкарбодимидов послужил способом синтеза ряда производных неокриптолепина для оценки их цитотоксичности, а также антималарийной и антигрибковой активности. Используя 2-иоданилины **262a,b** в качестве исходных соединений, были получены 2-[(триметилсилил)этинил]анилины **263a,b**. Карбодимиды **264** были синтезированы двумя разными путями: из тиомочевин **265**, полученных реакцией соединения **263a** с изотиоцианатами **266**, а также по реакции Виттига между иминофосфораном **267** и фенилизотиоцианатами **268**. Полученные соединения **264** подвергались термической циклизации с образованием соответствующих 9-моно- и 2,9-дизамещенных 11-(триметилсилил)-6*H*-индо[2,3-*b*]хинолинов **269**. Удаление триметилсилильной группы и дальнейшее метилирование приводило к конечным продуктам **270**¹¹⁷ (схема 93).

Дальнейшее механистическое исследование циклизации енинкарбодимидов представило доказательства образования в реакции карбенового интермедиата вместо ожидаемого бирадикала.¹¹⁸

Синтез 11-арил-6*H*-индо[2,3-*b*]хинолинов **271** недавно был осуществлен каскадом реакций под действием солей серебра и микроволнового излучения. Было показано, что тиомочевинны **272**, образующиеся в реакции 2-(арилэтинил)анилинов **273** с арилизо-

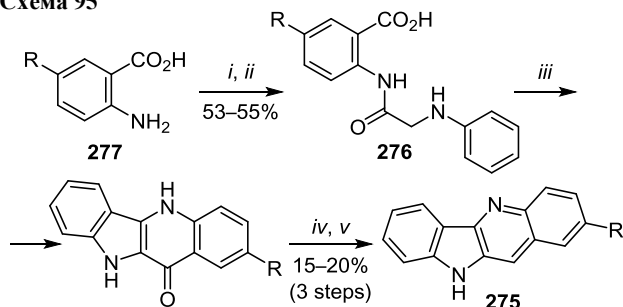
цианатами **266**, под действием Ag₂CO₃ и микроволнового излучения превращаются в карбодимиды **274**, которые термически циклизуются в целевые продукты **271**¹¹⁹ (схема 94).

Схема 94



2-Замещенные 10*H*-индоло[3,2-*b*]хинолины **275** синтезированы внутримолекулярной двойной циклизацией анилидов **276** в полифосфорной кислоте. Для получения последних антрилиловые кислоты **277** ацилировали 2-хлорацетилхлоридом с последующим сочетанием с анилином (**17a**) (схема 95). Синтезированные хиндолины **275** далее кватернизовали алкилгалогенидами, и полученные четвертичные соли были исследованы на антигрибковую активность.⁵⁴

Схема 95



R = OH, OMe

i: ClCH₂COCl, PhH, 100°C, 5 h; *ii*: **17a**, DMF, 90°C, 5 h*iii*: PPA, 130°C, 3 h; *iv*: POCl₃, 125°C, 2 h*v*: H₂, 10% Pd/C, AcOH, rt, 2 h

Аналогично были получены 2,7,8-тризамещенные хиндолины и изучена их цитотоксическая активность.¹²⁰ Данная методика также применялась для синтеза ряда 2-замещенных хиндолинов. Полученные соединения исследовались на антимикробную активность в отношении широкого ряда патогенных микроорганизмов.¹²¹ Аналогично были синтезированы криптолепины, содержащие аминоалкильные заместители в положении 11.¹²²

Этот подход был также применен в синтезе хиндолин-7-карбоновой кислоты **278**. Антрилиловую кислоту (**279**) ацилировали хлорацетилхлоридом и далее конденсировали с 4-аминобензойной кислотой. Полученное соединение **280** циклизовали в среде полифосфорной кислоты с получением соединения **278** и побочного продукта тримеризации **281**, который разрушался в более жестких условиях реакции¹²³ (схема 96). Данная синтетическая схема с небольшими модификациями была применена в синтезе природного алкалоида юсбетонина – первого хиндолинового гликозида.¹²⁴ Вариация этого метода также позволила получить несколько новых 7- и 9-замещенных аналогов юсбетонина.¹²⁵

В продолжение работ по изучению фотохимической циклизации арилизидов получен ряд производных изонеокриптолепин-6-она **282**. В результате циклизации замещенных 3-(2-азидоарил)-*N*-арилакриламидов **283** образовывались продукты **282** со средними выходами (схема 97). Несмотря на то, что выходы продуктов сильно варьировались, степень конверсии исходных соединений составляла 90–99%.¹²⁶

Фотохимическая циклизация 3-(2-азидоарилиден)-лактамов **284** позволила получить производные изокриптолепин-6-она **285**. Дальнейшее исследование

Схема 96

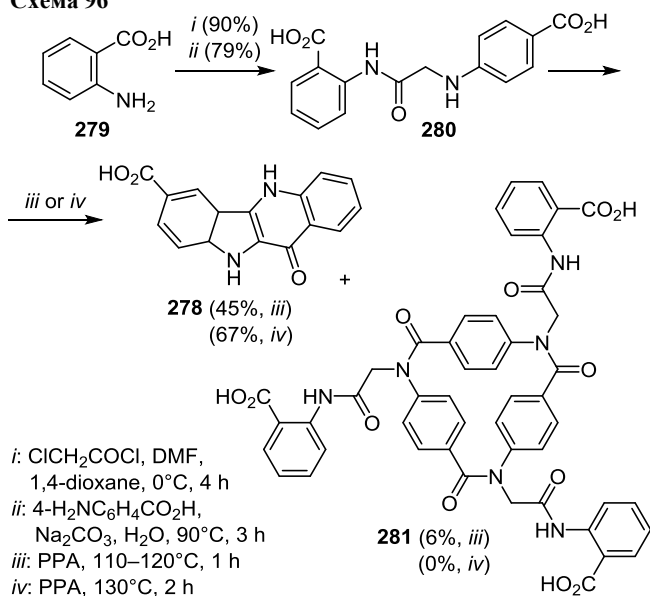
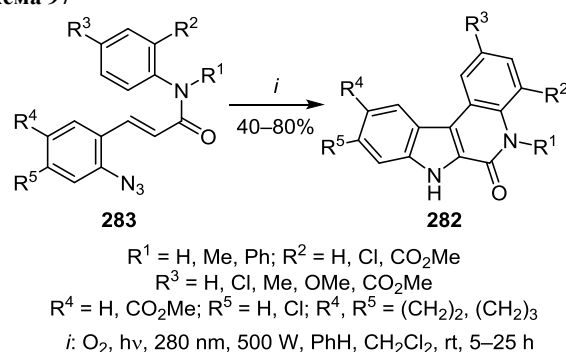
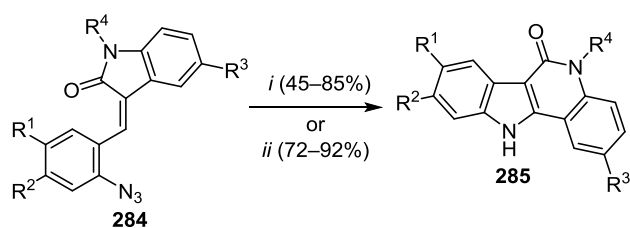
*i*: ClCH₂COCl, DMF, 1,4-dioxane, 0°C, 4 h*ii*: 4-H₂NC₆H₄CO₂H, Na₂CO₃, H₂O, 90°C, 3 h*iii*: PPA, 110–120°C, 1 h*iv*: PPA, 130°C, 2 h

Схема 97

R¹ = H, Me, Ph; R² = H, Cl, CO₂MeR³ = H, Cl, Me, OMe, CO₂MeR⁴ = H, CO₂Me; R⁵ = H, Cl; R⁴, R⁵ = (CH₂)₂, (CH₂)₃*i*: O₂, hv, 280 nm, 500 W, PhH, CH₂Cl₂, rt, 5–25 h

реакции показало, что выходы увеличиваются при использовании CuI в качестве катализатора и MeCN как растворителя¹²⁷ (схема 98).

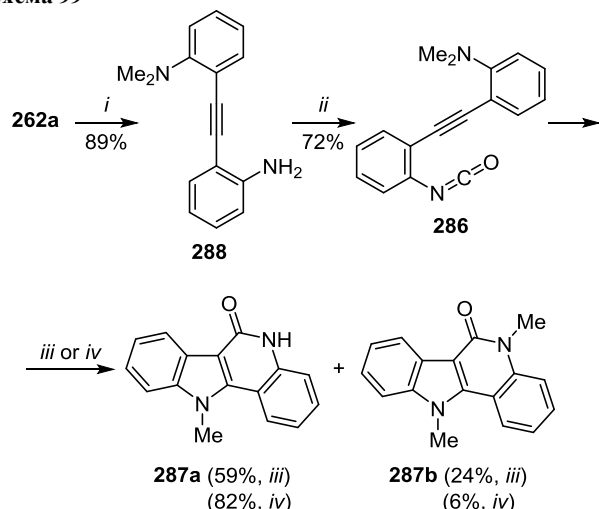
Схема 98

R¹ = H, OMe, CO₂Me, CO₂Et; R² = H, Cl, OMeR³ = H, Cl; R⁴ = H, Me, Ph*i*: hv, 300 nm, CH₂Cl₂, 1–10 h; *ii*: CuI, hv, 300 nm, MeCN, 1–6 h

Термолиз бензанелированных енинизоцианатов **286** приводил к циклоароматизации и образованию 11-метил- и 5,11-диметил-6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-онов **287a,b**. При использовании десятикратного избытка PhMe₂SiCl или Me₃SiCl наблюдалось преимущественное образование соединения **287a**. Предполагается, что силильные реагенты ускоряют реакцию, связывая промежуточно образующийся фенолятный

анион, предшественник 6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-она **287a**, в том числе препятствуя метилированию. Исходные диарилацетилены **288** были получены катализируемым палладием кросс-сочетанием 2-иоданилина (**262a**) с арилацетиленами¹²⁸ (схема 99).

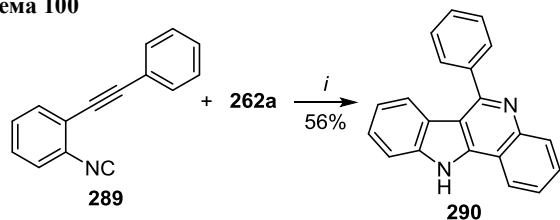
Схема 99



i: ArC≡CH, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 mol %), CuI, Et₃N, DMF, rt, 2 h
ii: (Cl₃CO)₂CO, PhH, Et₃N, rt, 6 h
iii: PhMe₂SiCl (1.1 equiv), 1,2-Cl₂C₆H₄, 230°C, 24 h
iv: PhMe₂SiCl (10 equiv), 1,2-Cl₂C₆H₄, 230°C, 24 h

Синтез некоторых тетрациклических производных индола недавно осуществлен путем катализируемой палладием домино-циклизации. В частности, при постепенном добавлении 1-изоциано-2-(фенилэтинил)-бензола (**289**) к 2-иоданилину (**262a**) при использовании каталитической системы на основе Pd(OAc)₂ и адамантильного фосфинового лиганда был получен 6-фенил-1*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин (**290**)¹²⁹ (схема 100).

Схема 100



i: Pd(OAc)₂ (10 mol %), Ad₂Pn-Bu, Cs₂CO₃, PhMe, 100°C, 4 h

Практическое применение индолохинолинов на фоне успешного медицинского использования ряда полигетероциклов¹³⁰ позволяет надеяться на дальнейшее широкое развитие способов получения данных гетероциклических систем. Прогресс в изучении взаимосвязи структура – биологическая активность в ряду индолохинолинов представляет живой интерес для медицинской химии. Природные индолохинолины, выделенные из *Cryptolepis sanguinolenta*, уже зарекомендовали себя как потенциальные противо-

малярийные, противогрибковые и антипротозойные препараты.¹³¹ Однако механизм действия, с помощью которого тетрациклический фрагмент участвует в различных биологических процессах, еще до конца не исследован. Поэтому индоло[2,3-*b*]хинолины в настоящее время являются перспективным скаффолдом для разработки новых лекарственных средств. Доступные синтетические стратегии получения тетрациклических структур обеспечивают гибкость введения различных функциональных групп. Полученные структуры уже обладают рядом фармакологических эффектов⁹ как потенциальные противоионные, сосудорасширяющие, антикоагулянтные, антигипергликемические и противораковые препараты.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (гранты 4.4589.2017/6.7, 4.1196.2017/4.6 и 02.а03.21.0008) и Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МК-3089.2018.3).

Список литературы

- Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 694.
- Gribble, G. W. *Indole Ring Synthesis: From Natural Products to Drug Discovery*; Wiley: Chichester, 2016.
- Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1036.
- Bracca, A. B. J.; Heredia, D. A.; Larghi, E. L.; Kaufman, T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7979.
- Méndez, M. V.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Synthesis* **2018**, 1417.
- Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *13*, 58.
- Suresh Kumar, E. V. K.; Etukala, J. R.; Ablordeppy, S. Y. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 538.
- Gellért, E.; Hamet, R.; Schlittler, E. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 642.
- Osafo, N.; Mensah, K. B.; Yeboah, O. K. *Adv. Pharmacol. Sci.* **2017**, 1.
- Clinquart, E. *Bull. Acad. R. Med. Belg.* **1929**, *9*, 627.
- Fichter, F.; Boehringer, R. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 3932.
- Pousset, J.-L.; Martin, M.-T.; Jossang, A.; Bodo, B. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 735.
- Sharaf, M. H. M.; Schiff, P. L., Jr.; Tackie, A. N.; Phoebe, C. H., Jr.; Johnson, R. L.; Minick, D.; Andrews, C. W.; Crouch, R. C.; Martin, G. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 239.
- Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Pieters, L.; Vlietinck, A. J.; Turger, C. A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 688.
- Crouch, R. C.; Davis, A. O.; Spitzer, T. D.; Martin, G. E.; Sharaf, M. M. H.; Schiff, P. L., Jr.; Phoebe, C. H., Jr.; Tackie, A. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1077.
- Paulo, A.; Gomes, E. T.; Houghton, P. J. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1485.
- Lavrado, J.; Moreira, R.; Paulo, A. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2348.
- Riechert-Krause, F.; Weisz, K. *Heterocycl. Commun.* **2013**, *19*, 145.
- Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J.; Arroyo Aguilar, A. A.; Heredia, D. A.; Pergomet, J. L.; Simonetti, S. O.; Kaufman, T. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2015**, *15*, 1683.
- D'yakonov, V. A.; Dzhemileva, L. U.; Dzhemilev, U. M. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2017**, *54*, 21.

21. Kawauchi, K.; Akiyama, M.; Yamada, O. In *Frontiers in Clinical Drug Research (Anti-Cancer Agents)*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Bentham Science: Sharjah, 2014, vol. 1, p. 115.
22. Ahmad, N. M. In *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J.; Gribble, G., Eds.; Elsevier: Oxford, 2006, 511.
23. Schulte, K. E.; Reisch, J.; Stoess, U. *Arch. Pharm.* **1972**, 305, 523.
24. Engqvist, R.; Bergman, J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, 36, 386.
25. Booker-Milburn, K. I.; Fedouloff, M.; Paknoham, S. J.; Strachan, J. B.; Melville, J. L.; Voyle, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4657.
26. Bergman, J.; Engqvist, R.; Stålhandske, C.; Wallberg, H. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1033.
27. El Sayed, I.; Van der Veken, P.; Steert, K.; Dhooghe, L.; Hostyn, S.; Van Baelen, G.; Lemièrre, G.; Maes, B. U. W.; Cos, P.; Maes, L.; Joossens, J.; Haemers, A.; Pieters, L.; Augustyns, K. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2979.
28. El-Gokha, A. A.; Boshta, N. M.; Abo Hussein, M. K.; El Sayed, I. El-T. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2017**, 33, 373.
29. Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8369.
30. Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Bandyopadhyay, D.; Mukherjee, S.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2948.
31. Parvatkar, P. T.; Ajay, A. K.; Bhat, M. K.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 88.
32. Ghorbani-Vaghei, R.; Malaekhepoor, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4751.
33. Ali, S.; Li, Y.-X.; Anwar, S.; Yang, F.; Chen, Z.-S.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 424.
34. Yan, Z.; Wan, C.; Wan, J.; Wang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4405.
35. Sharma, S.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7062.
36. Challa, C.; Ravindran, J.; Konai, M. M.; Varughese, S.; Jacob, J.; Kumar, B. S. D.; Haldar, J.; Lankalapalli, R. S. *ACS Omega* **2017**, 2, 5187.
37. Kadam, H. K.; Parvatkar, P. T.; Tilve, S. G. *Synthesis* **2012**, 1339.
38. Parvatkar, P. T.; Tilve, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6594.
39. Parvatkar, P. T.; Majik, M. S. *RSC Adv.* **2014**, 4, 22481.
40. Badigenchala, S.; Rajeshkumar, V.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2297.
41. Sundaram, G. S. M.; Venkatesh, C.; Syam Kumar, U. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5760.
42. Khorshidi, A.; Tabatabaieian, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, 344, 128.
43. Prasad, B.; Nallapati, S. B.; Kolli, S. K.; Sharma, A. K.; Yellanki, S.; Mediseti, R.; Kulkarni, P.; Sripelly, S.; Mikkanti, K.; Pal, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 62966.
44. Amiri-Attou, O.; Terme, T.; Vanelle, P. *Synlett* **2005**, 3047.
45. Gao, W.; Fu, X.; Zhang, X.; Zhao, Y.; Wang, D.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4145.
46. Fan, L.; Liu, M.; Ye, Y.; Yin, G. *Org. Lett.* **2017**, 19, 186.
47. Yu, S.; Li, Y.; Zhou, X.; Wang, H.; Kong, L.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2812.
48. Shi, L.; Wang, B. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2820.
49. Rádl, S.; Konvička, P.; Váchal, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 855.
50. Ho, T.-L.; Jou, D.-G. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3823.
51. dos Bastos, D. S.; Silva, A. C.; Albert, A. L. M.; Barros, W. M. R.; Slana, G. B. C. A.; Cardoso, J. N.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3144.
52. Volvoikar, P. S.; Parvatkar, P. T.; Tilve, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2172.
53. Guyen, B.; Schultes, C. M.; Hazel, P.; Mann, J.; Neidle, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 981.
54. Ablordeppey, S. Y.; Fan, P.; Li, S.; Clark, A. M.; Hufford, C. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1337.
55. Onyeibor, O.; Croft, S. L.; Dodson, H. I.; Feiz-Haddad, M.; Kendrick, H.; Millington, N. J.; Parapini, S.; Phillips, R. M.; Seville, S.; Shnyder, S. D.; Taramelli, D.; Wright, C. W. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2701.
56. Lai, T. K.; Chatterjee, A.; Banerji, J.; Sarkar, D.; Chattopadhyay, N. *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1975.
57. Yonekura, K.; Shinoda, M.; Yonekura, Y.; Tsuchimoto, T. *Molecules* **2018**, 23, 838.
58. Arzel, E.; Rocca, P.; Grellier, P.; Labaëid, M.; Frappier, F.; Guéritte, F.; Gaspard, C.; Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 949.
59. Volvoikar, P. S.; Tilve, S. G. *Org. Lett.* **2016**, 18, 892.
60. Agarwal, P. K.; Sawant, D.; Sharma, S.; Kundu, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 292.
61. Zhang, T.-Y.; Liu, C.; Chen, C.; Liu, J.-X.; Xiang, H.-Y.; Jiang, W.; Ding, T.-M.; Zhang, S.-Y. *Org. Lett.* **2018**, 20, 220.
62. Hayashi, K.; Choshi, T.; Chikarashi, K.; Oda, A.; Yoshinaga, R.; Hatae, N.; Ishikura, M.; Hibino, S. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4274.
63. Kraus, G. A.; Guo, H.; Kumar, G.; Pollock G., III; Carruthers, H.; Chaudhary, D.; Beasley, J. *Synthesis* **2010**, 1386.
64. Xu, M.; Hou, Q.; Wang, S.; Wang, H.; Yao, Z.-J. *Synthesis* **2011**, 626.
65. Tummatom, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4732.
66. Aroonkit, P.; Thongsornkleeb, C.; Tummatom, J.; Krajangsri, S.; Mungthin, M.; Ruchirawat, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 56.
67. Aksenov, A. V.; Aksenov, D. A.; Orazova, N. A.; Aksenov, N. A.; Griaznov, G. D.; De Carvalho, A.; Kiss, R.; Mathieu, V.; Konienko, A.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3011.
68. Konovalov, A. I.; Antipin, I. S.; Buriolov, V. A.; Madzhidov, T. I.; Kurbangalieva, A. R.; Nemtarev, A. V.; Solovieva, S. E.; Stoikov, I. I.; Mamedov, V. A.; Zakharova, L. Ya.; Gavrilova, E. L.; Sinyashin, O. G.; Balova, I. A.; Vasilyev, A. V.; Zenkevich, I. G.; Krasavin, M. Yu.; Kuznetsov, M. A.; Molchanov, A. P.; Novikov, M. S.; Nikolaev, V. A.; Rodina, L. L.; Khlebnikov, A. F.; Beletskaya, I. P.; Vatsadze, S. Z.; Gromov, S. P.; Zyk, N. V.; Lebedev, A. T.; Lemenovskii, D. A.; Petrosyan, V. S.; Nenaidenko, V. G.; Negrebetskii, V. V.; Baukov, Yu. I.; Shmigol', T. A.; Korlyukov, A. A.; Tikhomirov, A. S.; Shechekotikhin, A. E.; Traven', V. F.; Voskresenskii, L. G.; Zubkov, F. I.; Golubchikov, O. A.; Semeikin, A. S.; Berezin, D. B.; Stuzhin, P. A.; Filimonov, V. D.; Krasnokutskaya, E. A.; Fedorov, A. Yu.; Nyuchev, A. V.; Orlov, V. Yu.; Begunov, R. S.; Rusakov, A. I.; Kolobov, A. V.; Kofanov, E. R.; Fedotova, O. V.; Egorova, A. Yu.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Klimochkin, Yu. N.; Osyanin, V. A.; Reznikov, A. N.; Fisyuk, A. S.; Sagitullina, G. P.; Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Grachev, M. K.; Maslennikova, V. I.; Koroteev, M. P.; Brel', A. K.; Lisina, S. V.; Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, Kh. S.; Suboch, G. A.; Tovbis, M. S.; Mironovich, L. M.; Ivanov, S. M.; Kurbatov, S. V.; Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Kobrakov, K. I.; Kuznetsov, D. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 157. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 161.]
69. Aksenov, A. V.; Aksenov, D. A.; Griaznov, G. D.; Aksenov, N. A.; Voskresensky, L. G.; Rubin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4325.
70. Kumar, R. N.; Suresh, T.; Mohan, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3327.
71. Meng, Q.-Y.; Gao, X.-W.; Lei, T.; Liu, Z.; Zhan, F.; Li, Z.-J.; Zhong, J.-J.; Xiao, H.; Feng, K.; Chen, B.; Tao, Y.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Sci. Adv.* **2017**, 3, e1700666.
72. Wang, N.; Wicht, K. J.; Imai, K.; Wang, M.; Ngoc, T. A.; Kiguchi, R.; Kaiser, M.; Egan, T. J.; Inokuchi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 2629.

73. Wang, N.; Imai, K.; Pang, C.-Q.; Wang, M.; Yonezawa, M.; Zhang, Y.; Nokami, J.; Inokuchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, 86, 864.
74. Abaev, V. T.; Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 973. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 973.]
75. Butin, A. V.; Tsiunchik, F. A.; Abaev, V. T.; Zavodnik, V. E. *Synlett* **2008**, 1145.
76. Uchuskin, M. G.; Pilipenko, A. S.; Serdyuk, O. V.; Trushkov, I. V.; Butin, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7262.
77. Miki, Y.; Kuromatsu, M.; Miyatake, H.; Hamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9093.
78. Chen, X.; Sun, P.; Xu, J.; Wu, X.; Kong, L.; Yao, H.; Lin, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 7114.
79. Zhu, J.; Xie, H.; Chen, Z.; Li, S.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1512.
80. Haddadin, M. J.; Bou Zerdan, R. M.; Kurth, M. J.; Fettinger, J. C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5502.
81. Vecchione, M. K.; Sun, A. X.; Seidel, D. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2178.
82. Méndez, M. V.; Heredia, D. A.; Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *RSC Adv.* **2017**, 7, 28298.
83. Godlewska, J.; Luniewski, W.; Zagrodzki, B.; Kaczmarek, L.; Bielawska-Pohl, A.; Dus, D.; Wietrzyk, J.; Opolski, A.; Siwko, M.; Jaromin, A.; Jakubiak, A.; Kozubek, A.; Peczyńska-Czoch, W. *Anticancer Res.* **2005**, 25, 2857.
84. Hostyn, S.; Tehrani, K. A.; Lemièrre, F.; Smout, V.; Maes, B. U. W. *Tetrahedron* **2011**, 67, 655.
85. Venkatesh, C.; Sundaram, G. S. M.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1280.
86. Dhanabal, T.; Sangeetha, R.; Mohan, P. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6258.
87. Salman, G. A.; Janke, S.; Pham, N. N.; Ehlers, P.; Langer, P. *Tetrahedron* **2018**, 74, 1024.
88. Nowacki, M.; Wojciechowski, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 194.
89. *Topics in Heterocyclic Chemistry: Metal Free C–H Functionalization of Aromatics*; Charushin, V.; Chupakhin, O., Eds.; Springer: Heidelberg, 2014, vol. 37.
90. Mori, T.; Ichikawa, J. *Synlett* **2007**, 1169.
91. Fan, P.; Ablordeppey, S. Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1789.
92. Letessier, J.; Detert, H. *Synthesis* **2012**, 290.
93. Dutta, B.; Some, S.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 377.
94. Franck, P.; Hostyn, S.; Dajka-Halász, B.; Polonka-Bálint, Á.; Monsieurs, K.; Mátyus, P.; Maes, B. U. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6030.
95. Hostyn, S.; Maes, B. U. W.; Pieters, L.; Lemièrre, G. L. F.; Mátyus, P.; Hajós, G.; Dommissie, R. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1571.
96. Bogányi, B.; Kámán, J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9512.
97. Tumej, L. N.; Boschelli, D. H.; Bhagirath, N.; Shim, J.; Murphy, E. A.; Goodwin, D.; Bennett, E. M.; Wang, M.; Lin, L.-L.; Press, B.; Shen, M.; Frisbie, R. K.; Morgan, P.; Mohan, S.; Shin, J.; Rao, V. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2066.
98. Hingane, D. G.; Kusrkar, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3686.
99. Fresneda, P. M.; Molina, P.; Delgado, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6197.
100. Kraus, G. A.; Guo, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4137.
101. Whittell, L. R.; Batty, K. T.; Wong, R. P. M.; Bolitho, E. M.; Fox, S. A.; Davis, T. M. E.; Murray, P. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7519.
102. Molina, A.; Vaquero, J. J.; Garcia-Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J.; de Pascual-Teresa, B.; Gago, F.; Rodrigo, M. M.; Ballesteros, M. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 5587.
103. Pitchai, P.; Mohan, P. S.; Gengan, R. M. *Indian J. Chem. B* **2009**, 48, 692.
104. Chen, Y.-L.; Chung, C.-H.; Chen, I.-L.; Chen, P.-H.; Jeng, H.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2705.
105. He, L.; Chang, H.-X.; Chou, T.-C.; Savaraj, N.; Cheng, C. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 101.
106. Kumar, D.; Kumar, N. M.; Rao, V. S. *Chem. Lett.* **2009**, 38, 156.
107. Dhanabal, T.; Sangeetha, R.; Mohan, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4509.
108. Kumar, G. S.; Ali, M. A.; Choon, T. S.; Prasad, K. J. R. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 2127.
109. Jonckers, T. H. M.; Maes, B. U. W.; Lemièrre, G. L. F.; Rombouts, G.; Pieters, L.; Haemers, A.; Dommissie, R. A. *Synlett* **2003**, 615.
110. Meyers, C.; Rombouts, G.; Loones, K. T. J.; Coelho, A.; Maes, B. U. W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 465.
111. Gengan, R. M.; Pandian, P.; Kumarsamy, C.; Mohan, P. S. *Molecules* **2010**, 15, 3171.
112. Pham, N. N.; Janke, S.; Salman, G. A.; Dang, T. T.; Le, T. S.; Spannenberg, A.; Ehlers, P.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5554.
113. Helgeland, I. T. U.; Sydnes, M. O. *SynOpen* **2017**, 1, 41.
114. Bjørsvik, H.-R.; Elumalai, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5474.
115. Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7870.
116. Basavaiah, D.; Reddy, D. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8774.
117. Jonckers, T. H. M.; van Miert, S.; Cimanga, K.; Bailly, C.; Colson, P.; De Pauw-Gillet, M.-C.; van den Heuvel, H.; Claeys, M.; Lemièrre, F.; Esmans, E. L.; Rozenski, J.; Quirijnen, L.; Maes, L.; Dommissie, R.; Lemièrre, G. L. F.; Vlietinck, A.; Pieters, L. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3497.
118. Schmittel, M.; Steffen, J.-P.; Rodríguez, D.; Engelen, B.; Neumann, E.; Cinar, M. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3005.
119. Ali, W.; Dahiya, A.; Pandey, R.; Alam, T.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2089.
120. Wright, C. W.; Addae-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Gökçek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187.
121. Mardenborough, L. G.; Zhu, X. Y.; Fan, P.; Jacob, M. R.; Khan, S. I.; Walker, L. A.; Ablordeppey, S. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3955.
122. Lavrado, J.; Paulo, A.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Moreira, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1378.
123. Wan, S. B.; Liu, Z. L.; Chen, D.; Dou, Q. P.; Jiang, T. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, 18, 1179.
124. Zhang, Z.; Wang, S.; Wan, S.; Ren, S.; Li, W.; Jiang, T. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 291.
125. Liu, S.; Meng, J.; Zhang, W.; Wan, S.; Jiang, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 1194.
126. Li, Z.; Wang, W.; Zhang, X.; Hu, C.; Zhang, W. *Synlett* **2013**, 73.
127. Shi, Z.; Ren, Y.; Li, B.; Lu, S.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3973.
128. Li, H.; Yang, H.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4500.
129. Nanjo, T.; Yamamoto, S.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3754.
130. Pommier, Y. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 789.
131. Mehndiratta, S.; Satapathy, M. K.; Mankotia, S.; Nepali, K. In *Frontiers in Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Bentham Science Publishers, 2018, vol. 4, p. 240.