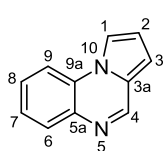


## Новые достижения в синтезе пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов

Алексей А. Калинин<sup>1\*</sup>, Лилия Н. Исламова<sup>1</sup>, Гузель М. Фазлеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова  
Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН",  
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: kalinin@iopc.ru

Поступило 29.01.2019  
Принято после доработки 1.05.2019



Обзор посвящен получению пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов и охватывает публикации последних 10 лет. Основное внимание уделено новым оригинальным методам синтеза пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов на основе производных пиррола и хиноксалина, а также многокомпонентным превращениям, приводящим к формированию и пиррольного, и хиноксалинового циклов.

**Ключевые слова:** пирроло[1,2-*a*]хиноксалины, пирролы, хиноксалины, биологическая активность.

Пирроло[1,2-*a*]хиноксалины обладают широким спектром биологической активности.<sup>1</sup> В последнее десятилетие продолжались исследования противопаразитарных (антималярийных, антилейшманиозных) свойств производных этой трициклической системы,<sup>2</sup> а также появились данные об их противогрибковой активности.<sup>3</sup> Производные пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов являются лигандами рецепторов 5-НТ<sub>3</sub>,<sup>4</sup> ингибируют протеинкиназу человека СК2, киназу АКТ,<sup>5</sup> энзимы RAD51,<sup>6</sup> FAАН и MAGL<sup>7</sup> и протеинтирозинфосфатазу 1В.<sup>8</sup> Они обладают анальгетической,<sup>9</sup> противолейкемической<sup>10</sup> и противотуберкулезной активностью.<sup>11</sup> 4-(2-Арилиденгидразинил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалины применяются как флуоресцентные зонды.<sup>12</sup> Все это привлекает химиков-синтетиков к разработке новых простых методов получения производных пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов. Обзоры,<sup>13</sup> посвященные методам синтеза рассматриваемого класса соединений, охватывали публикации 1950–2009 гг. В данном обзоре представлены достижения последних 10 лет, при этом основной акцент сделан на новых оригинальных методах формирования пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновой системы.

### 1. СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛОВ

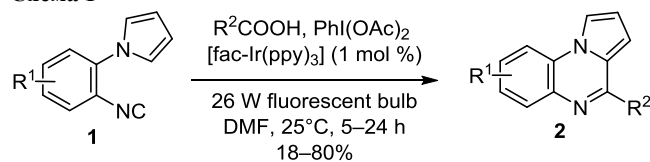
#### 1.1. Внутримолекулярная циклизация функционализированных пирролов

В синтезах пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов на основе пирролов используют различные подходы к формированию пирролового цикла. Одним из направлений является внутримолекулярная циклизация функционализированных *N*-фенилпирролов, приводящая к замы-

канию пирролового цикла и формированию связей C(3a)–C(4) (схема 1), C(4)–C(5) (схема 3) или N(5)–C(5a) (схемы 4, 5) пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновой системы.

Внутримолекулярная циклизация 1-(2-изоцианофенил)-1*H*-пирролов **1**, индуцированная видимым светом, протекает в мягких условиях в присутствии производных карбоновых кислот и приводит к пирроло[1,2-*a*]хиноксалинам **2** с различными функциональными группами в положении 4 (схема 1).<sup>14</sup>

#### Схема 1

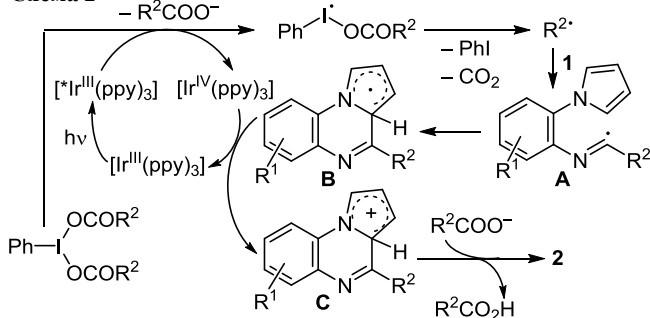


R<sup>1</sup> = H, Hal, Me, OMe, Ac, CO<sub>2</sub>Me

R<sup>2</sup> = Alk, Bn, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(NHBOc)CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>  
(R<sup>3</sup> = Bn, All)

Реакция протекает по радикальному механизму в присутствии иридиевого катализатора и PhI(OAc)<sub>2</sub>, как показано на схеме 2. Вначале при взаимодействии PhI(OAc)<sub>2</sub> с карбоновой кислотой происходит образование соответствующего фенилиод(III)дикарбоксилата (PhI(OCOR)<sub>2</sub>).

#### Схема 2

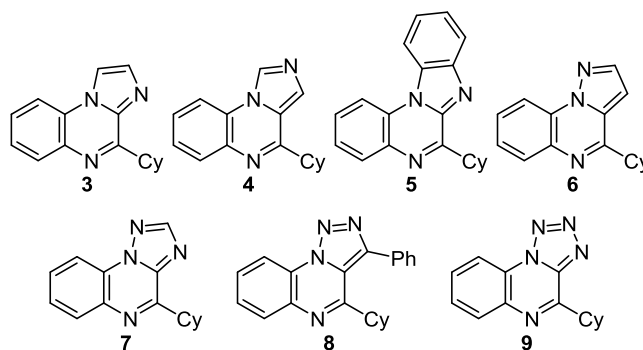


\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Последний одноэлектронно окисляет комплекс Ir(III), превращаясь в интермедиат  $[\text{Ph-I-OC(O)R}]^{\cdot}$ . Образующийся при его последующем декарбосилировании алкильный радикал атакует исходный изонитрил **1** с образованием имидаильного радикала **A**, претерпевающего внутримолекулярное гомолитическое ароматическое замещение с формированием радикального  $\sigma$ -комплекса **B**. Последний под действием комплекса Ir(IV) окисляется в катион **C**, ароматизация которого приводит к 4-замещенному пирроло[1,2-*a*]хиноксалину **2** (схема 2).<sup>14</sup>

Аналогично из производных имидазола, бензимидазола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола и тетразола были получены конденсированные производные хиноксалина **3–9**, представленные на рис. 1.<sup>14</sup>

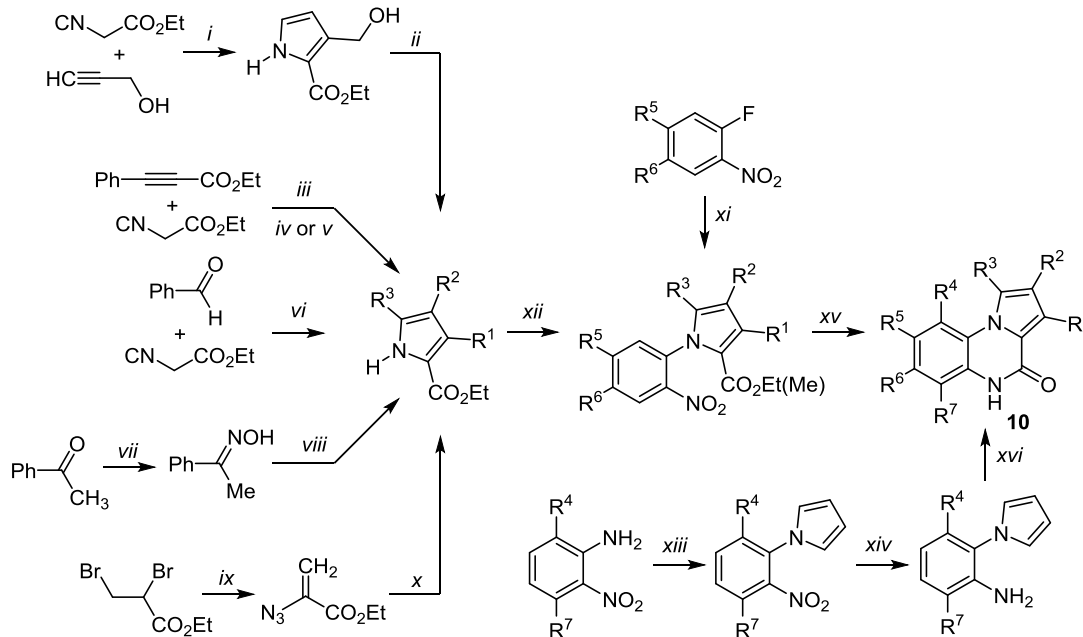
Ранее было показано, что внутримолекулярная циклизация *N*-(2-нитрофенил)-2-этоксикарбонилпирролов приводит к замыканию пиразинового цикла и формированию производных пирроло[1,2-*a*]хиноксалинонов **10** (превращение *xv*, схема 3).<sup>13a</sup> На пути к



**Рисунок 1.** Конденсированные хиноксалины **3–9**, полученные при взаимодействии азааналогов 1-(2-изоцианофенил)-1*H*-пирролов с циклогексилкарбоновой кислотой (CyCOOH) в условиях, представленных на схеме 1.

целевым соединениям были синтезированы различные предшественники пирроло[1,2-*a*]хиноксалинонов со сложноэфирными группами в различных положениях бензольного и пиррольного циклов. В синтезированные

**Схема 3**



*i*:  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , dioxane, 80°C, 2 h

*ii*: 1.  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\Delta$ , 2.5 h;

2.  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ , 40°C, 2 h, rt, 1 h;

3. EtOH,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\Delta$ , 3 h

*iii*: dppp, dioxane, 100°C

*iv*: 1.  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , dioxane or NMP, 25°C; 2. 80°C

*v*:  $\text{Cu}_2\text{O}$ , phenanthroline, dioxane, 100°C

*vi*: DBU, THF, 50°C

*vii*:  $\text{H}_2\text{NOH}$ , HCl, pyridine, EtOH,  $\Delta$

*viii*: 1.  $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Et}$ , DABCO, PhMe, 80°C;

2. 170°C, MW 45 min

*ix*:  $\text{NaN}_3$ , DMF, 65°C

*x*:  $\text{PhCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 40°C

*xi*: methyl pyrrole-2-carboxylate,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $\Delta$ , 2 h

*xii*: 2-fluoronitrobenzene,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $\Delta$ , 1.5 h

*xiii*: DMTHF, AcOH,  $\Delta$ , 1 h

*xiv*:  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{NaBH}_4$ , EtOH, 0°C, 1 h

*xv*: Fe, AcOH, 2 h, 28–92%

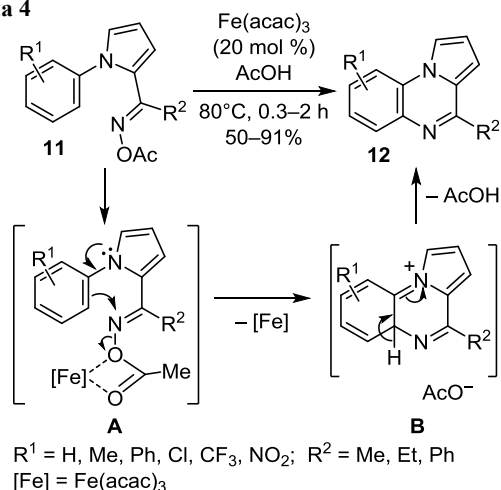
*xvi*:  $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$ , PhMe,  $\Delta$ , 4 h, 48–81%

Reaction	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>i, ii, xii, xv</i>	CO <sub>2</sub> Et	H	H	H	H	H	H
<i>iii, xii, xv</i>	CO <sub>2</sub> Et	Ph	H	H	H	H	H
<i>iv or v or vi, xii, xv</i>	Ph	CO <sub>2</sub> Et	H	H	H	H	H
<i>vii, viii, xii, xv</i>	CO <sub>2</sub> Et	H	Ph	H	H	H	H
<i>ix, x, xii, xv</i>	H	CO <sub>2</sub> Et	Ph	H	H	H	H
<i>xi, xv</i>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et	H	H
<i>xi, xv</i>	H	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et	H
<i>xiii, xiv, xvi</i>	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et	H	H	H
<i>xiii, xiv, xvi</i>	H	H	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et

(этоксикарбонил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалиноны были введены дополнительные фармакофорные группы и исследована антилейкемическая активность полученных производных.<sup>10</sup>

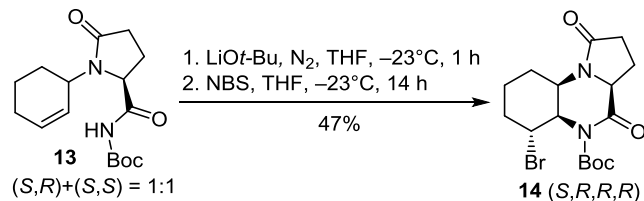
1-(*N*-Арилпиррол-2-ил)этанон-*O*-ацетилоксиды **11** в присутствии Fe(III) претерпевают внутримолекулярную циклизацию в пирроло[1,2-*a*]хиноксалины **12** (схема 4).<sup>15</sup> Предполагаемый путь реакции включает первоначальную координацию производного пиррола с Fe(III) – активацию ацетоксигруппы с образованием интермедиата **A**, циклизацию последнего в интермедиат **B** и последующее депротонирование (схема 4).<sup>15</sup>

Схема 4



Внутримолекулярная циклизация диастереомерной смеси *трет*-бутил-1-(циклогекс-2-енил)-5-оксопирролидин-2-карбонилкарбамата **13** в присутствии основания и последующее взаимодействие с *N*-бромсукцинимидом приводят к замыканию пиазинового цикла и образованию пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновой системы. В результате продукт реакции **14** получен в виде энантиомерно чистого (*S,R,R,R*)-изомера и выделен *S,S*-изомер исходного амида, не прореагировавший в условиях реакции (схема 5).<sup>16</sup>

Схема 5



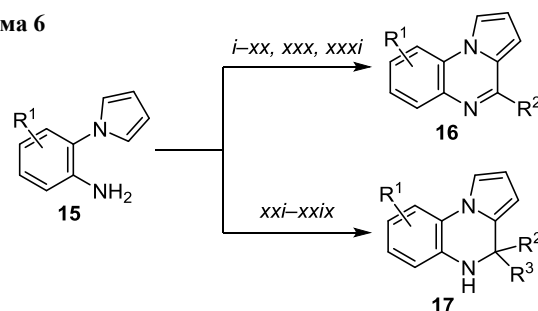
## 1.2. Циклизация *N*-(2-аминофенил)пирролов

Удобными реагентами для синтеза пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов являются *N*-(2-аминофенил)пирролы, реакция которых с эквивалентами одноатомных синтонов приводит к формированию связей C(3а)–C(4) и C(4)–N(5) пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновой системы. Взаимодействием *N*-(2-аминофенил)пирролов с уксусным ангидридом<sup>17</sup> или трифосгеном<sup>2а,7,10,12</sup> (превращение *xvi*, схема 3) были получены пирроло[1,2-*a*]-

хиноксалины **10**, часть из которых была трансформирована в более сложные производные для изучения их биологической активности.

Недавно были разработаны другие оригинальные методы получения пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **16**, **17** из *N*-(2-аминофенил)пирролов **15** (схема 6, табл. 1), значительная часть которых связана с использованием в циклизации новых источников одноуглеродных синтонов (табл. 1, превращения *i–xii*). При использовании циклических соединений, метиларилкетонов, алкенов и алкинов (превращения *i–v*)<sup>18–21</sup> образуются пирроло[1,2-*a*]хиноксалины с функциональной группой в положении 4. Конденсация с участием кислородсодержащих гетероциклических соединений – оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, 1,3-диоксалана – приводит к образованию пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, содержащих в положении 4 гидроксиалкильный заместитель: гидроксиэтильный, гидроксипропильный, гидроксипропильный, гидроксипропильный заместители или гидроксипропильную группу соответственно (превращение *i*).<sup>18</sup> Замена тетрагидрофурана тетрагидрофураном приводит к образованию пирроло[1,2-*a*]хиноксалина с пропилильным заместителем (превращение *i*).<sup>18</sup> Особенностью этих превращений является протекание их в мягких условиях при комнатной температуре. Реакция *N*-(2-аминофенил)пирролов с оксимами циклобутанона ( $R = \text{H, Bn, метоксифенил, метоксиафенил}$ ) позволяет получить пирроло[1,2-*a*]хиноксалины с  $\beta$ -цианоэтильным заместителем в положении 4 (превращение *ii*).<sup>19</sup>

Схема 6



Возможный путь реакций (схема 7) связан с образованием на первой стадии из циклических реагентов радикальных частиц (тетрагидрофуранильного радикала **A** или  $\gamma$ -цианопропильного радикала **A'**), которые атакуют положение 2 пиррольного фрагмента *N*-(2-аминофенил)пиррола с формированием интермедиатов **B** и **B'**. Далее из интермедиата **B** через его протонированную форму **C** в результате замыкания пиазинового цикла и раскрытия тетрагидрофуранового цикла формируется 4,5-дигидропирролохиноксалин **D**, окисление которого приводит к конечному продукту (схема 7). Другой вариант трансформации интермедиата **B** может быть связан с первоначальным окислением в интермедиат **E**, последующей спироциклизацией, раскрытием тетрагидрофуранового цикла спиропроизводного **F** и депротонированием интермедиата **G** (схема 7).<sup>18</sup> В реакции с оксимами циклобутанона интермедиат **B'** окисляется в гидроперекись **C'**, которая в результате

Таблица 1. Реагенты, условия, выходы для циклизации *N*-(2-аминофенил)пирролов 15

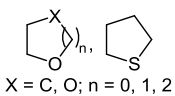
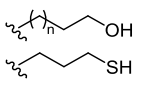
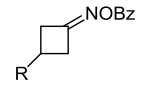









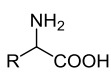
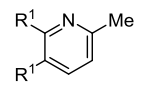

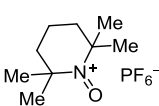

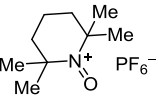



Условия реакции	Реагент	R <sup>2</sup> или R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup>	Катализатор	Растворитель	Окислитель	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
<i>i</i>			<i>t</i> -BuOOH, FeCl <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	<i>t</i> -BuOH	–	25	10	44–85 <sup>18</sup>
<i>ii</i>			Cu(OPIV) <sub>2</sub>	<i>N</i> -метил-пирролидон	O <sub>2</sub> (баллон)	80	8	43–80 <sup>19</sup>
<i>iii</i>			I <sub>2</sub>	ДМСО	–	120	6	72–90 <sup>20a</sup>
<i>iv</i>			I <sub>2</sub>	ДМСО	IBX*, O <sub>2</sub> (воздух)	100	12	84–89 <sup>21</sup>
<i>v</i>					O <sub>2</sub> (воздух)		10	86–91 <sup>21</sup>
<i>vi</i>		C <sub>1</sub> –C <sub>6</sub> Alk			O <sub>2</sub> (воздух)	160	16–64	53–93 <sup>22</sup>
<i>vii</i>		Ar	I <sub>2</sub>	MeCN	I <sub>2</sub>	80	5–8	82–92 <sup>23a</sup>
<i>viii</i>				<i>o</i> -ксилол	O <sub>2</sub> (баллон)	140	12	81–95 <sup>23b</sup>
<i>ix</i>		Ar, Het	FeCl <sub>3</sub>	ДМФА	O <sub>2</sub> (воздух)	100	24	72–98 <sup>24a</sup>
<i>x</i>			CuSO <sub>4</sub> , лиганд**	ДМФА	O <sub>2</sub>	130	8	72–92 <sup>24b</sup>
<i>xi</i>		C <sub>1</sub> –C <sub>6</sub> Alk, Ph	–	ДХЭ–H <sub>2</sub> O	(NH <sub>4</sub> )S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	80	10	53–92 <sup>24c</sup>
<i>xii</i>		Py, Qu	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, Cu(OAc) <sub>2</sub>	ДМФА	O <sub>2</sub> (баллон)	120	12	52–82 <sup>25</sup>
<i>xiii</i>		Ar, Het	Amberlite IR-120H	–	–	100	4	65–92 <sup>26a</sup>
<i>xiv</i>		Ar	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	KMnO <sub>4</sub>	0–25	5–30	60–76 <sup>26b</sup>
<i>xv</i>		Ar, Alk, Het	–	<i>o</i> -ксилол	O <sub>2</sub> (1 атм.)	140	24	40–90 <sup>26c</sup>
<i>xvi</i>		Ar, Het	Cu(OTf) <sub>2</sub>	EtOH	–	25	1–2	75–96 <sup>26d</sup>
<i>xvii</i>		Ar		MeCN	–	25	18	76–96 <sup>27a</sup>
<i>xviii</i>		Ar	(100 моль. %) AlCl <sub>3</sub> /BtH	ТГФ		25	8–10	85–91 <sup>27b</sup>
<i>xix</i>		Ar, Het	<i>p</i> -DBSA***	EtOH	KMnO <sub>4</sub>	25	0.5	40–90 <sup>27c</sup>
<i>xx</i>		Ar, Het	I <sub>2</sub>	ДМСО	O <sub>2</sub> (воздух)	120	12	50–81 <sup>20b</sup>
<i>xxi</i>		H/Ar		MeCN	–	25	18–24	75–92 <sup>27a</sup>
<i>xxii</i>		H/Ar, H/Alk, H/Het	(1 моль. %) AlCl <sub>3</sub> /BtH	ТГФ	–	25	1–2	65–92 <sup>27b</sup>
<i>xxiii</i>		H, Ar, Het, Alk	[PrPy]HSO <sub>4</sub> nSiO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	–	70	0.2–0.9	85–99 <sup>28a</sup>
<i>xxiv</i>		H/Ar, H/Het	B(OMe) <sub>3</sub> Лиганд* <sup>4</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–	–40	15	72–94 <sup>28b</sup>
<i>xxv</i>		Me/Ar	<i>p</i> -DBSA	EtOH	–	25	0.5	82–86 <sup>27c</sup>
<i>xxvi</i>		Alk/Alk	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, MW	CHCl <sub>3</sub>	–	85	0.2	72–90 <sup>29</sup>

Таблица 1 (окончание)

Условия реакции	Реагент	R <sup>2</sup> или R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup>	Катализатор	Растворитель	Окислитель	Температура, °С	Время, ч	Выход, %
xxvii	R—≡—R <sup>1</sup>	Me/Alk	[Au] <sup>*5</sup>	PhMe	—	80	1-6	20–95 <sup>30a</sup>
xxviii	R—≡—H	Me/Alk	[Au] <sup>*6</sup>	PhMe	—	100	24	48–97 <sup>30b</sup>
xxix			PtBr <sub>2</sub>	MeOH	—	25–80	6–24	67–98 <sup>30c</sup>
xxx	DMCO	H	AcOH	DMCO	DMCO, O <sub>2</sub>	130	20	59–87 <sup>31</sup>
xxxi			AcOH, Fe			100	12	45–82 <sup>25</sup>

\* IBX = 2-иодоксibenзойная кислота.

\*\* Лиганд = 2,2'-бипиридил.

\*\*\* *p*-DBSA = додецилбензолсульфокислота.

\*<sup>4</sup> Лиганд = 1,1'-ди-2,2'-нафтол.

\*<sup>5</sup> [Au] = [Au{P(*t*-Bu)<sub>2</sub>(*o*-бифенил)}{MeCN}]SbF<sub>6</sub>.

\*<sup>6</sup> [Au] = Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>.

элиминирования молекулы воды превращается в оксопроизводное **D'**, внутримолекулярная циклоконденсация последнего и приводит к конечному продукту (схема 7).<sup>19</sup>

Другой способ введения функциональной группы в положение 4 пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновой системы основывается на конденсации *N*-(2-аминофенил)пирролов с метиларилкетонами,<sup>20a</sup> этиленами или ацетиленами<sup>21</sup> при нагревании в присутствии иода и приводит к образованию арил(пирролохиноксалин-4-ил)кетонов

с высокими выходами (табл. 1, превращения *iii-v*). Наиболее вероятный путь реакции связан с превращением исходных кетонов, этиленов и ацетиленов в иодацетофенон и последующим его окислением до оксофенилацетальдегида, который далее вступает в реакцию Пикте–Шпенглера с *N*-(2-аминофенил)пирролами (схема 8).<sup>20a,21</sup>

Молекулярный I<sub>2</sub> выступает в качестве катализатора, поскольку образующийся HI окисляется ДМСО до I<sub>2</sub>.<sup>20a,21</sup> Интересно, что взаимодействие *N*-(2-амино-

Схема 7

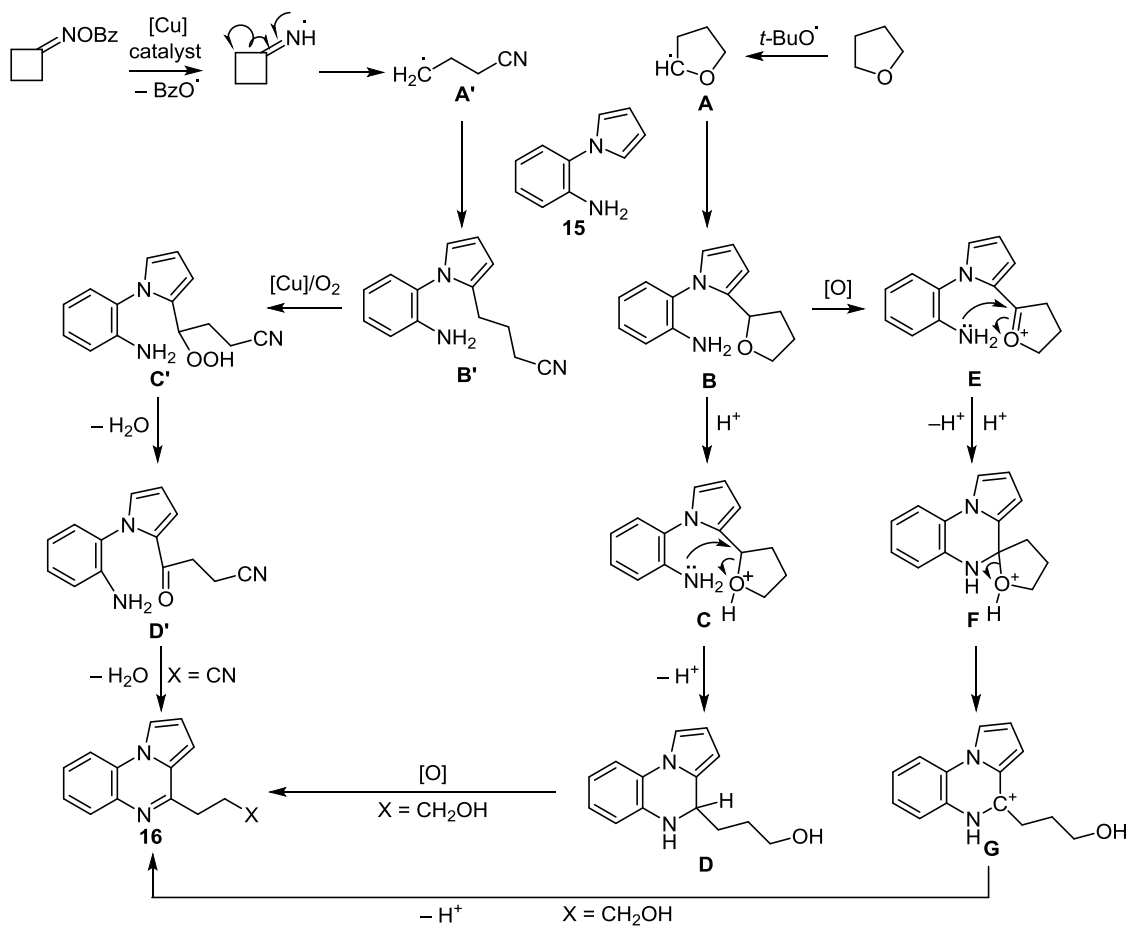
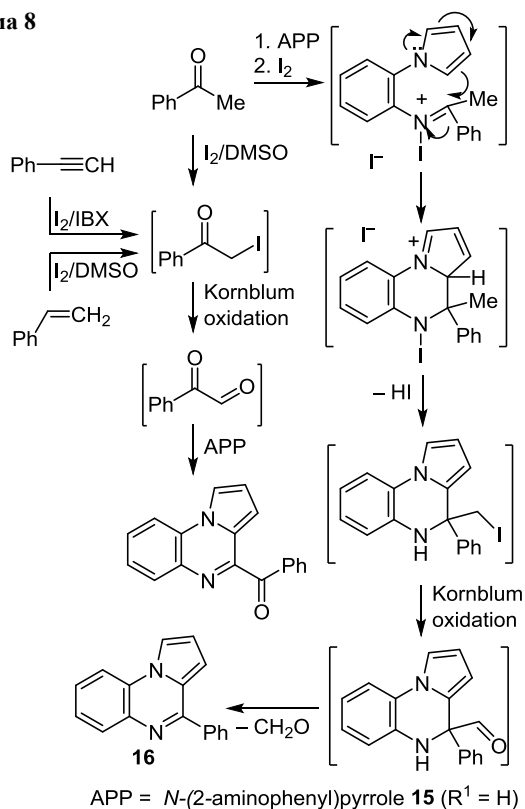


Схема 8



фенил)пирролов **15** с арилметилкетонами в ДМСО в присутствии  $I_2$  при  $120\text{ }^\circ\text{C}$  может приводить к различным продуктам. С одной стороны, это – упомянутые выше арилпирролохиноксалин-4-илкетоны (табл. 1, превращение *iii*),<sup>20a</sup> а с другой – 4-арилпирролохиноксалины (табл. 1, превращение *xx*).<sup>20b</sup> Образование различных продуктов связано с порядком добавления реагентов. В первом случае арилметилкетон нагревают в ДМСО в присутствии каталитических количеств  $I_2$  и только потом добавляют *N*-(2-аминофенил)пиррол.<sup>20a</sup> Во втором случае арилметилкетон и *N*-(2-аминофенил)пиррол нагревают в ДМСО и лишь затем добавляют каталитические количества  $I_2$ .<sup>20b</sup> Поэтому иодирование и последующая реакция Корнблума приводят к различным продуктам (схема 8).

Разработаны новые методы получения пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **16** с алкильными, арильными и гетарильными заместителями в положении 4. В качестве новых источников одноуглеродных синтонов для замыкания пиазинового цикла применялись первичные спирты,<sup>22</sup> бензиламы,<sup>23</sup> арил- и гетарилуксусные кислоты, алкил- и ариламиноуксусные кислоты<sup>24</sup> (табл. 1, превращения *vi*–*xi*). При подборе оптимальных условий для процесса *xi* (табл. 1), было обнаружено, что без катализатора реакция протекает с более высоким выходом.<sup>24c</sup> Возможный механизм этих превращений включает окисление спиртов ( $RCH_2OH$ ), окислительное декарбоксилирование замещенных уксусных ( $RCH_2COOH$ ) или аминоксусных кислот ( $RCH(NH_2)COOH$ ) с образованием альдегидов ( $RCH=O$ ) или окислительную конденсацию бензиламинов ( $ArCH_2NH_2$ ) с образованием азометинов  $Ar-CH=N-CH_2Ar$ . Далее образовав-

шиеся альдегиды или имины вступают во взаимодействие с *N*-(2-аминофенил)пирролом.<sup>22–24</sup>

$\pi$ -Дефицитные гетероциклы с метильной группой:  $\alpha$ -пиколин и 2-метилхиолин, а также их соответственно 5- и 6-замещенные (заместители Me, Et, CN) производные претерпевают окислительную конденсацию с *N*-(2-аминофенил)пирролами **15**, образуя 4-(пиридин-2-ил)- и 4-(хиолин-2-ил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалины (табл. 1, превращение *xii*).<sup>25</sup> Реакция протекает с хорошими и высокими выходами в кислой среде в присутствии соли меди в качестве катализатора. Кислота облегчает таутомеризацию метилиденидов и метилхиолина в соответствующие метилиденивые формы, через которые протекает их окисление в пиридин- и хиолинкарбальдегиды кислородом воздуха при содействии катализатора. Последующая реакция Пикте–Шпенглера приводит к 4,5-дигидропирролохиноксалинам, а дальнейшее окисление в системе  $[Cu]/O_2$  – к конечным продуктам.

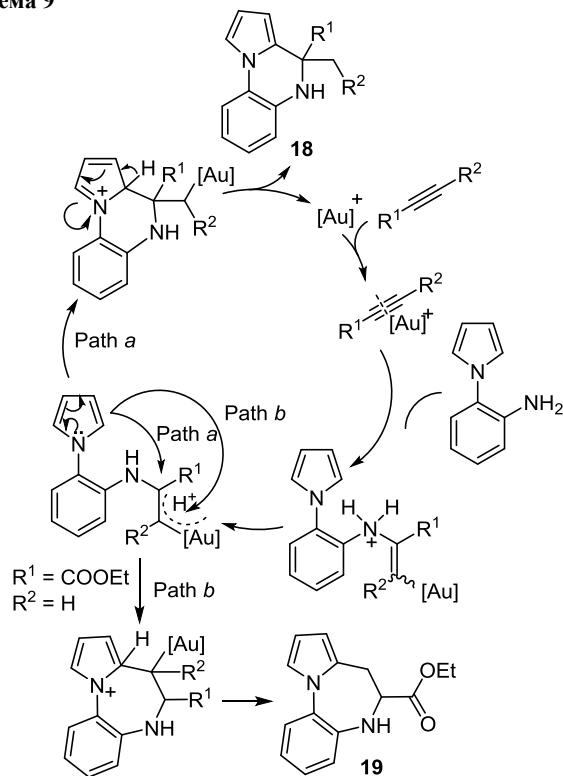
Различные альдегиды и ранее применялись для получения пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **16**, **17** в реакциях с *N*-(2-аминофенил)пирролами **15**.<sup>13a</sup> За последние 10 лет были разработаны новые методики конденсаций, в том числе с применением различных катализаторов, среди которых кислоты Льюиса, сильные органические кислоты, ионные жидкости, ионы металлов (табл. 1, превращения *xiii*, *xiv*, *xvi*, *xviii*, *xix*, *xxii*–*xxiv*).<sup>26–28</sup> В ряде случаев реакция протекает в присутствии окислителей ( $O_2$ ,  $I_2$ ,  $KMnO_4$ ), необходимых для окисления образующихся вначале 4,5-дигидропроизводных пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **16**. В более мягких условиях (в отсутствие окислителя и при более низкой температуре) реакцию удается остановить на стадии 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **17** (табл. 1, превращения *xxi*–*xxiv*).<sup>27,28</sup>

Предложен метод получения 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **17** из *N*-(2-аминофенил)пирролов **15** и альдегидов в водной среде в присутствии ионной жидкости.<sup>28a</sup> При использовании  $AlCl_3$  в качестве катализатора в присутствии бензотриазола (BtH) реакция за 1–2 ч приводит к 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалинам, в то время как увеличение продолжительности реакции до 8–10 ч позволяет получить ароматические производные (табл. 1, превращения *xxii* и *xviii*).<sup>27b</sup> Для инициации реакции Пикте–Шпенглера была использована оксоаммонийная соль, при этом, в зависимости от ее количества, были выделены пирроло[1,2-*a*]хиноксалины **16** или их 4,5-дигидропроизводные **17** (табл. 1, превращения *xvii* и *xxi*).<sup>27a</sup> Катализируемая медью конденсация *N*-(2-аминофенил)пирролов **15** и ароматических альдегидов приводит к пирроло[1,2-*a*]хиноксалинам **16** при комнатной температуре за 1–2 ч (табл. 1, превращение *xvi*).<sup>26d</sup>

Взаимодействие кетонов с *N*-(2-аминофенил)пирролами приводит к 4,4'-дизамещенным 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалинам (табл. 1, превращения *xxv* и *xxvi*).<sup>27c,29</sup> В условиях кислотного катализа и микроволнового излучения образование производных пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов происходит за 12 мин.<sup>29</sup>

Терминальные алкины вступают в катализируемую солями Au или Pt реакцию гидроаминирования/гидроарилирования с *N*-(2-аминофенил)пирролами **15**, протекающую по правилу Марковникова, что приводит к формированию 4-метил-4'-замещенных 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалинов (табл. 1, превращения xxvii–xxix).<sup>30</sup> Применение в качестве катализатора [Au{P(*t*-Bu)<sub>2</sub>(*o*-бифенил)}{MeCN}]SbF<sub>6</sub> позволяет не только значительно сократить время реакции, но и вовлечь в нее 1,2-дизамещенные ацетилены.<sup>30a</sup> Наличие в терминальном ацетиле этоксикарбонильного заместителя приводит к изменению пути реакции и формированию не производного пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **18** (схема 9, путь *a*), а производного пирроло[1,2-*a*]бензо[1,5]дiazепина **19** (схема 9, путь *b*).<sup>30a</sup>

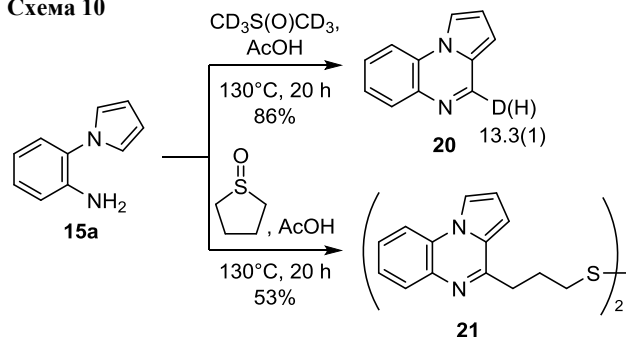
Схема 9



Диметилсульфоксид был применен не только как растворитель, но и как реагент, способный служить источником одноуглеродного синтона при замыкании пиазинового цикла в реакциях с *N*-(2-аминофенил)пирролами **15**. Это позволяет получать незамещенные по положению 4 пирроло[1,2-*a*]хиноксалины (табл. 1, превращение xxx).<sup>31</sup> Реакция протекает в отсутствие металлических катализаторов и соответствует принципам зеленой химии. Для выяснения ее механизма было исследовано<sup>31</sup> взаимодействие *N*-(2-аминофенил)пирролов **15** с ДМСО в присутствии ингибиторов радикалов, что и привело к уменьшению выходов пирролохиноксалинов. Этот факт свидетельствует о том, что реакция может протекать по радикальному механизму. Для выяснения источника атома углерода в положении 4 пирролохиноксалина, образующегося в

этой реакции, был проведен изотопный эксперимент: *N*-(2-аминофенил)пиррол (**15a**) был введен во взаимодействие с дейтеродиметилсульфоксидом. В результате была получена смесь 4-дейтеро- и 4*H*-пирролохиноксалинов **20** в соотношении 13.3:1, что свидетельствует о том, что источником одноуглеродного синтона в синтезе пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов служил ДМСО (схема 10).<sup>31</sup>

Схема 10



Предполагается,<sup>31</sup> что в условиях реакции образуется метильный радикал, взаимодействующий с кислородом с формированием пероксидного радикала и последующим генерированием формальдегида, который и участвует в циклизации с *N*-(2-аминофенил)пирролами **15**. Взаимодействие *N*-(2-аминофенил)пирролов **15** с тетрагидротиофеноксидом приводит не к ожидаемому 4-меркаптопропилпирроло[1,2-*a*]хиноксалину, а к продукту его окисления – соответствующему дисульфиду **21** (схема 10).<sup>31</sup> Циклизация в пирроло[1,2-*a*]хиноксалины под действием ДМСО протекает и при более низкой температуре за меньший промежуток времени, но в присутствии катализатора (табл. 1, превращение xxxi).<sup>25</sup>

Синтез пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов можно осуществлять и из часто более доступных *N*-(2-нитрофенил)пирролов **22**, при этом в качестве источников одноатомного синтона, формирующего связи C(3a)–C(4) и C(4)–N(5) пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновой системы, были использованы различные спирты (схема 11).

Схема 11

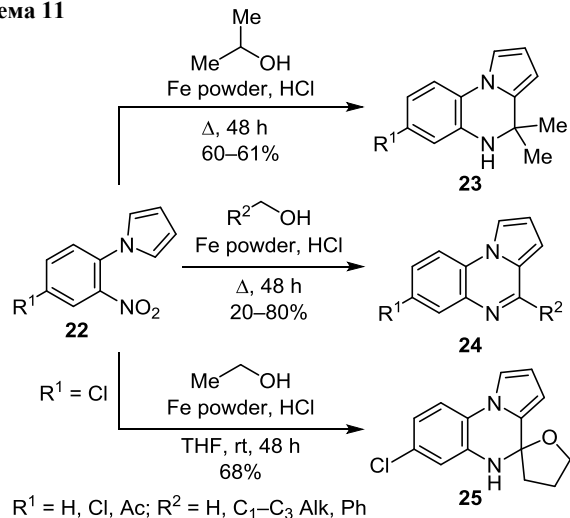
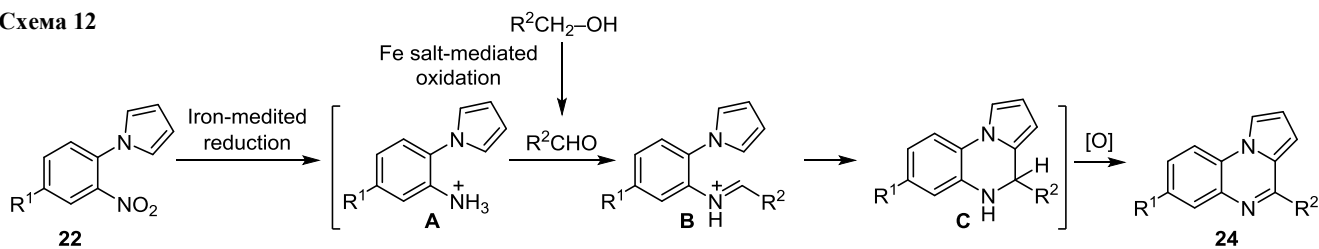


Схема 12



Реакция протекает в присутствии Fe(0) в кислой среде. Применение MeOH в реакции с *N*-(2-нитрофенил)-пирролом приводит к незамещенному пирроло[1,2-*a*]-хиноксалину.<sup>32</sup> В результате использования изопропанола (вторичного спирта) образуются 4,4-диметил-4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]-хиноксалины **23**, а использование первичных спиртов приводит к получению 4-замещенных пирроло[1,2-*a*]-хиноксалинов **24**.<sup>32</sup> При проведении реакции в ТГФ был получен спирофуранопирроло[1,2-*a*]-хиноксалин **25** с хорошим выходом.

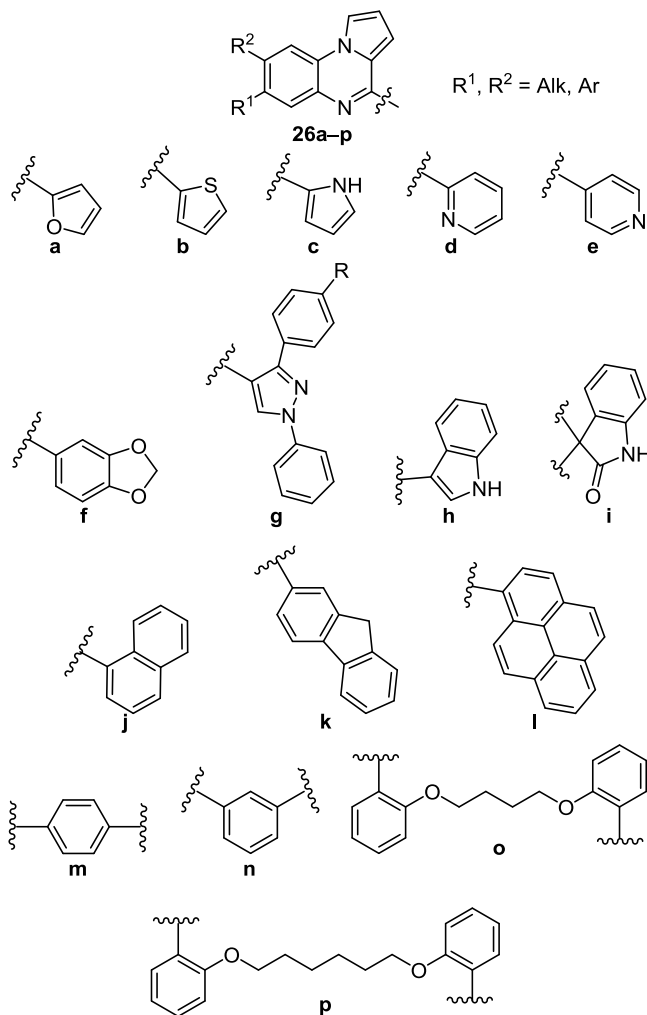
Предполагаемый механизм этой каскадной реакции представлен на схеме 12 и включает восстановление нитрогруппы до аминогруппы (интермедиат **A**). Образующаяся при этом соль железа окисляет спирт до альдегида, который далее вступает в конденсацию с *N*-(2-аминофенил)пирролом и образует иминиевую соль **B**. Последующая циклизация (интермедиат **C**) и ароматизация приводят к целевому пирролохиноксалину **24**.<sup>32</sup>

Таким образом, только на основе *N*-(2-аминофенил)-пирролов **15**, в результате взаимодействия с альдегидами, кетонами, арилуксусными кислотами или их биспроизводными получена библиотека пирроло[1,2-*a*]-хиноксалинов **26a–p** с алкильными, арильными, гетарильными (рис. 2, соединения **26a–h**),<sup>20b,24b,26a,d,27a,c</sup> спирогетарильным (соединения **26i**),<sup>26a</sup> и поликонденсированными карбоциклическими заместителями (соединения **26j–l**) в положении 4.<sup>26b,27c</sup> Получены также биспирролохиноксалины с жесткими (соединения **26m,n**)<sup>27a,b</sup> и гибкими (соединения **26o,p**)<sup>28</sup> спейсерами.

Следует отметить, что некоторые методики являются универсальными и позволяют получать индоло[1,2-*a*]-,<sup>23,24c,27,29,30a</sup> имидазо[1,5-*a*]-<sup>20a</sup> и пиразоло[1,5-*a*]-хиноксалины<sup>20a</sup> при использовании в качестве исходных соединений не *N*-(2-аминофенил)пирролов **15**, а их конденсированных производных или азааналогов – *N*-(2-аминофенил)индолов, *N*-(2-аминофенил)имидазолов и *N*-(2-аминофенил)пиразолов соответственно.

### 1.3. Прочие синтезы на основе производных пиррола

Аминокислоты **28** могут выступать в качестве трехатомного синтона, реагируя с *N*-(2-галогенфенил)-пирролами **27** в присутствии медного катализатора с образованием 4-замещенных пирроло[1,2-*a*]-хиноксалинов **12** (схема 13). При этом формируются связи C(3a)–C(4) и N(5)–C(5a) данной гетеросистемы. На первой стадии образуется интермедиат **A**, который далее трансформируется в конечный продукт либо в



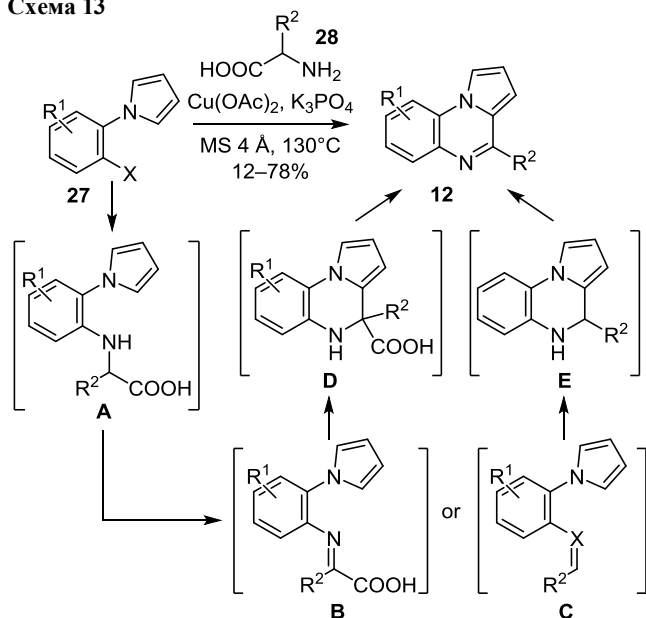
**Рисунок 2.** Гетероциклические **a–h**, спирогетарильный **i** и конденсированные карбоциклические фрагменты **j–l**, вводимые в положение 4 пирроло[1,2-*a*]-хиноксалинов, а также спейсеры, связывающие два пирролохиноксалин-4-ильных фрагмента **m–p**.

результате окисления и циклизации (через интермедиаты **B** и **D**), либо путем декарбоксилирования и последующей циклизации (через интермедиаты **C** и **E**).<sup>33</sup> Пирроло[1,2-*a*]-хиноксалины **12** образуются с хорошими выходами (46–78%), за исключением случаев, когда R<sup>2</sup> = Су или Ph (35 и 12% соответственно). Применение в этой реакции *N*-(2-галогенфенил)индолов в качестве исходных соединений приводит к производным индоло[1,2-*a*]-хиноксалина.<sup>33</sup>

Конденсация пиррол-2-карбальдегида (**29**) с 2-галогенанилинами **30** в присутствии медного катализатора и



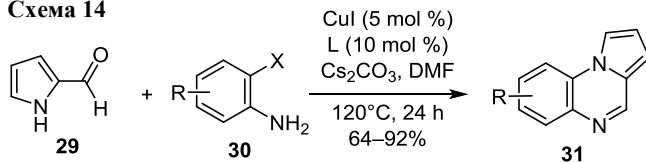
Схема 13



$\text{R}^1 = \text{H, Me, F, Cl, CN, CF}_3, \text{OCF}_3$ ;  $\text{X} = \text{Br, I}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Alk, Cy, Ph}$

гидразида салициловой кислоты или бипиридина в качестве лиганда приводит к пирроло[1,2-*a*]хиноксалинам **31** (схема 14). При этом формируются связи C(9a)–N(10) и C(4)–N(5) трициклической системы.<sup>34</sup> На примере получения незамещенного пирроло[1,2-*a*]хиноксалина подобраны условия проведения реакции и изучено влияние различных катализаторов и лигандов на выход конечного продукта. Так, в отсутствие катализатора, но в присутствии лиганда реакция не идет. Замена растворителя ДМФА на диоксан или PhMe приводит к низкому выходу (6 и 15%) незамещенного пирроло[1,2-*a*]хиноксалина. Понижение температуры до  $100^\circ\text{C}$  также приводит к уменьшению выхода. Хорошие выходы пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **31** достигаются при использовании 2-иод- или 2-броманилинов. Применение же 2-хлоранилина приводит к формированию пирроло[1,2-*a*]хиноксалина в следовых количествах.

Схема 14

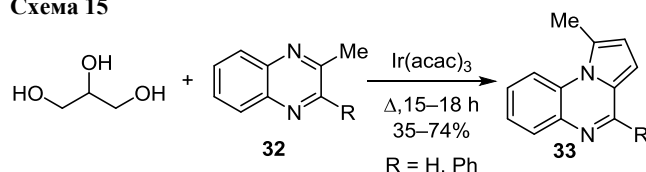


$\text{L} = 2\text{-hydroxybenzohydrazide}$  or  $2,2'\text{-bipyridine}$   
 $\text{X} = \text{I, Br}$ ;  $\text{R} = \text{H, Me, F, Cl, Br, CF}_3$

## 2. СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОКСАЛИНА

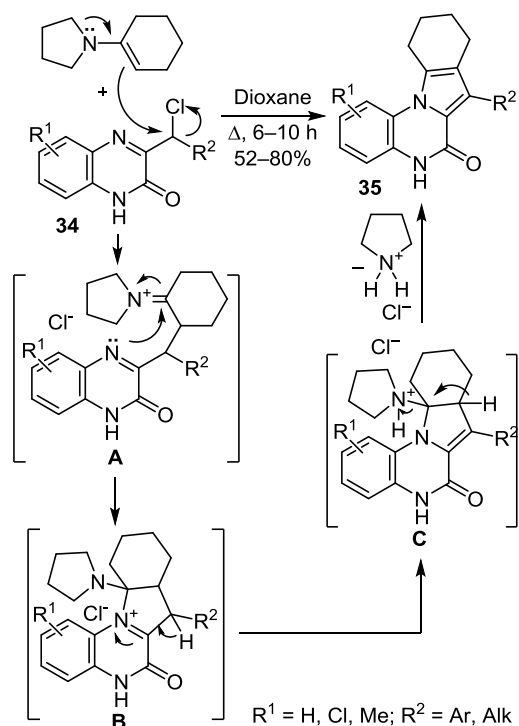
Конденсация 2-метилхиноксалинов **32** с глицерином в присутствии иридиевого катализатора приводит к аннелированию пиррольного цикла с формированием связей C(1)–N(10) и C(2)–C(3) трициклической системы **33** (схема 15).<sup>35</sup>

Схема 15



Взаимодействие 3-( $\alpha$ -хлорбензил)хиноксалин-2-онов **34** с 1-(циклогексен-1-ил)пирролидинами при нагревании приводит к тетрагидроиндоло[1,2-*a*]хиноксалин-6(5*H*)-онам **35** (схема 16).<sup>36</sup> Их образование включает алкилирование по Сторку с формированием интермедиата **A**, внутримолекулярную нуклеофильную атаку циклического гетероатома азота на иминиевую группу, ведущую к интермедиату **B**, и ароматизацию с элиминированием хлорида пирролидиния из интермедиата **C**.

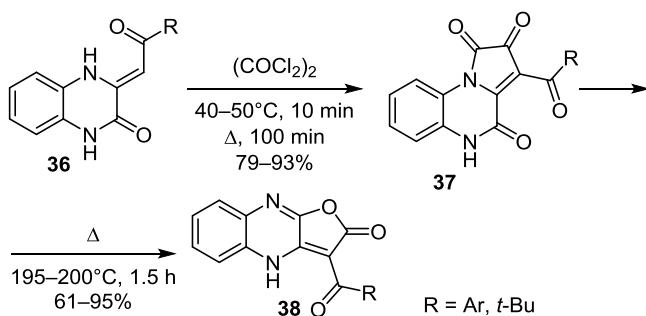
Схема 16



$\text{R}^1 = \text{H, Cl, Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ar, Alk}$

Взаимодействие 3-(ацилметилден)хиноксалин-2-онов **36** с оксалилхлоридом приводит к образованию пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов **37** с высокими выходами (схема 17).<sup>37</sup> Полученные поликарбонильные

Схема 17



$\text{R} = \text{Ar, } t\text{-Bu}$

Схема 18

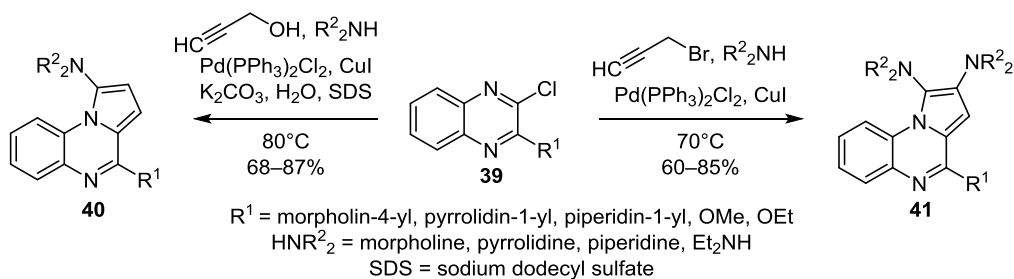
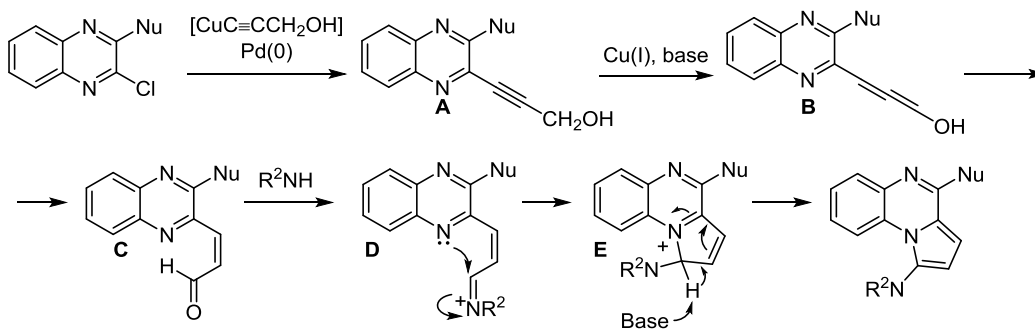


Схема 19



соединения **37** в результате термолитического претерпевают рециклизацию в фуро[3,2-*b*]хиноксалин-2(4*H*)-оны **38** (схема 17).<sup>37</sup>

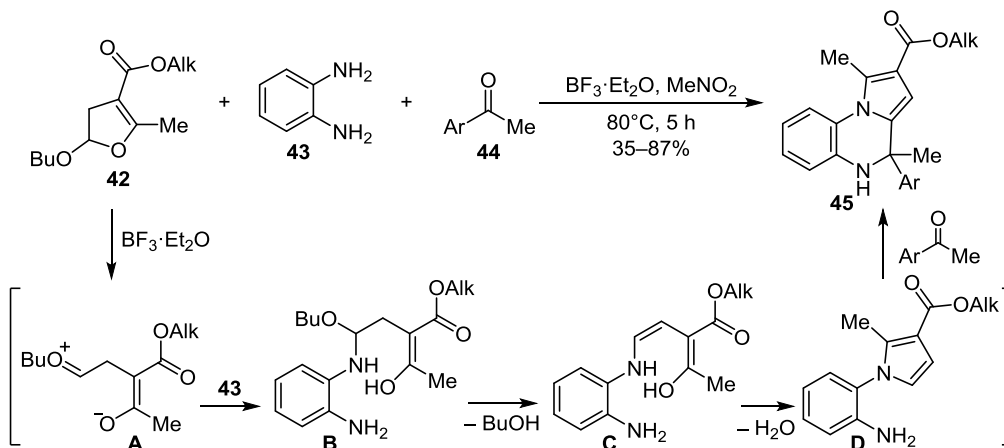
Трехкомпонентная конденсация 3-алкокси- и 3-диалкиламино-2-хлорхиноксалинов **39** с пропаргильным спиртом и вторичными аминами в присутствии палладиевого катализатора и основания при нагревании в  $\text{H}_2\text{O}$  приводит к аннелированию пиррольного цикла с образованием связей C(1)–N(10) и C(3)–C(3a) трициклической системы (схема 18).<sup>38</sup> Образующиеся пирроло[1,2-*a*]хиноксалины **40** содержат в положении 1 диалкиламиногруппу. Замена пропаргильного спирта на пропаргилбромид и проведение реакции в избытке вторичного амина позволяют получить 1,2,4-три(диалкиламино)производные пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **41**. При проведении реакции с пропаргилбромидом в MeCN, ДМФА или  $\text{H}_2\text{O}$ , как и в случае с пропаргильным спиртом, образуется незамещенное по положению 2 производное пирроло[1,2-*a*]хиноксалина.<sup>38</sup>

На схеме 19 приведен возможный путь формирования пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, который включает реакцию Соногаширы с формированием алкина **A**, его катализируемую Cu(I) изомеризацию в аллен **B** и далее в кетон **C**. Взаимодействие последнего с аминами приводит к иминиевому интермедиату **D**, который претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию в пирролохиноксалин **E** и катализируемую основанием ароматизацию.<sup>38a</sup>

### 3. МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ОДНОВРЕМЕННЫМ ФОРМИРОВАНИЕМ ПИРРОЛЬНОГО И ПИРАЗИНОВОГО ЦИКЛОВ

В результате трехкомпонентной реакции между 4-алкоксикарбонил-2-бутокси-5-метил-2,3-дигидрофураном **42**, *орто*-фенилендиамином (**43**) и метиларил(гетарил) кетоном **44**, протекающей при нагревании в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , образуются производные 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалина **45** (схема 20).<sup>39</sup>

Схема 20



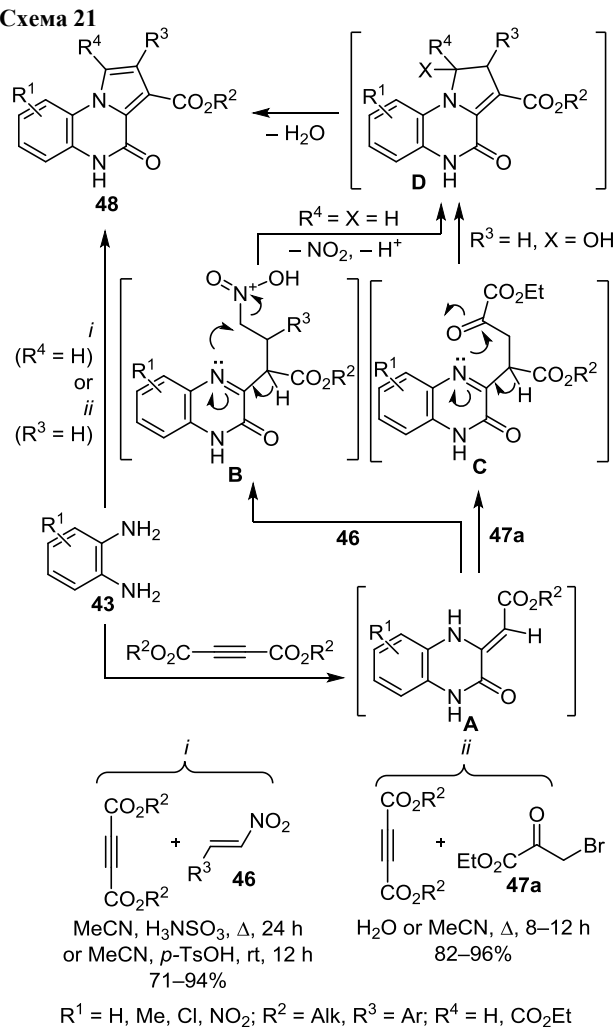
Ar =  $\text{RC}_6\text{H}_4$  (R = Me, Bu, Cl, Br, I, CN, Ph), thiophen-2-yl, furan-2-yl, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl, 9*H*-fluoren-2-yl, naphthalen-2-yl

Применение циклических кетонов (циклогексанона, циклопентанона, циклооктанона) приводит к образованию соответствующих спироциклоалканопирроло[1,2-*a*]хиноксалинов.<sup>39</sup> Формирование трициклической системы, по-видимому, происходит в результате раскрытия дигидрофуранового цикла под действием  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  с образованием интермедиата **A**. Последний взаимодействует с *орто*-фенилендиамином (**43**) с образованием интермедиата **B**. В результате элиминирования бутанола образуется енамин **C**, который циклизуется в *N*-(2-аминофенил)пиррол **D**. Последующая конденсация с кетонами приводит к замыканию пирразинового цикла.

Трехкомпонентная конденсация диалкилацетилендикарбоксилатов и *орто*-фенилендиаминов **43** с (*E*)-нитростиролами<sup>40</sup> **46** или этилбромпируватом<sup>41</sup> (**47a**) приводит с высокими выходами к 2,3- или 1,3-дизамещенным в пятичленном цикле пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4-онам **48** соответственно (схема 21). На первой стадии образуются производные хиноксалина (интермедиат **A**). Взаимодействие енамина **A** с *E*-нитростиролом **46** в кислой среде приводит к интермедиату **B**, а реакция с этилбромпируватом (**47a**) – к интермедиату **C**, которые претерпевают внутримолекулярную циклизацию (с элиминированием диоксида азота в случае интермедиата **A**) с формированием 1,2-дигидропирролохиноксалина **D** (схема 21). В результате окислительного дегидрирования или дегидратации интермедиат **D** превращается в пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4-он **48**. Проведение реакции в  $\text{H}_2\text{O}$  приводит к более быстрому формированию пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, чем в MeCN.<sup>41</sup>

В результате трехкомпонентной реакции *орто*-фенилендиаминов **43** с этилпируватом (**49**) и бромкарбонильными соединениями **47** образуются 2-арил(этоксикарбонил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4-оны **50** с высокими выходами (схема 22). На первой стадии реакции также образуется производное хиноксалина (интермедиат **A**), продуктом взаимодействия которого с бромкарбонильными соединениями **47** в присутствии  $\text{FeCl}_3$  является соль **B**, претерпевающая дегидробромирование с формированием интермедиата **C**. Внутримолекулярная циклизация последнего приводит к

Схема 21



1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалинам **D**, а их дальнейшая дегидратация – к пирролохиноксалин-4-онам **50**.<sup>42</sup>

Реакция *орто*-фенилендиаминов **43** с этилпируватом (**49**) и этилбромпируватом (**47a**) в присутствии  $\text{FeCl}_3$  была распространена на циклогексан-1,2-диамин (**51**). В результате был получен 5a,6,7,8,9,9a-гексагидропирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4-он **52** (схема 23). Аналогичная реакция с этилендиамином привела к образованию производного пирроло[1,2-*a*]пиазина.<sup>42</sup>

Схема 22

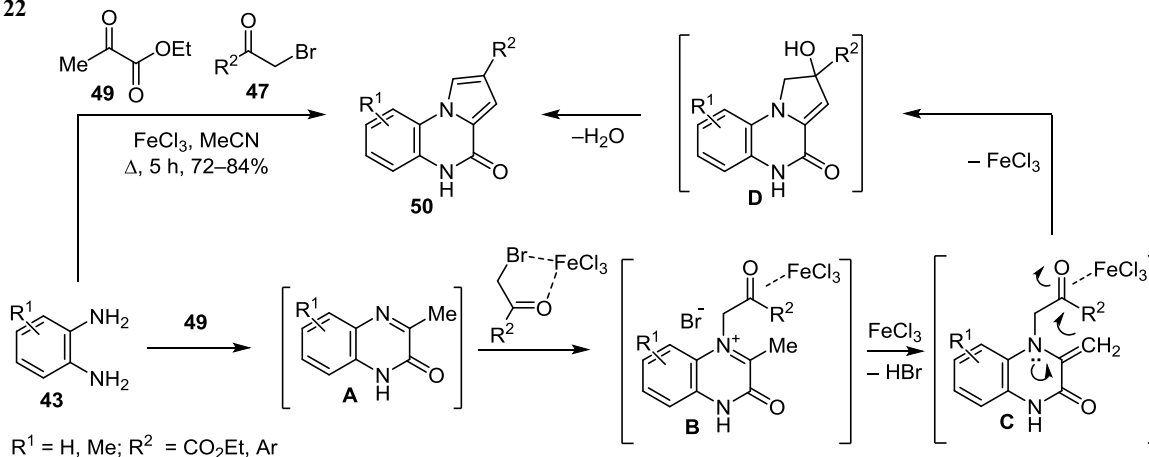
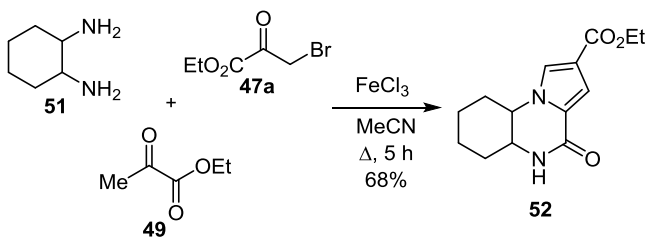


Схема 23



В результате трехкомпонентной реакции 1-бензилбензимидазолов **53** с фенацилбромидами **54** и монозамещенными ацетиленами **55** при нагревании образуются исключительно производные пирроло[1,2-*a*]-бензимидазола **56** с хорошими выходами (68–73%), в то время как при комнатной температуре примерно в равных соотношениях образуются производные пирроло[1,2-*a*]-бензимидазола **56** и 4*H*-4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]-хиноксалина **57** (32–35%) (схема 24).<sup>43a</sup>

Схема 24

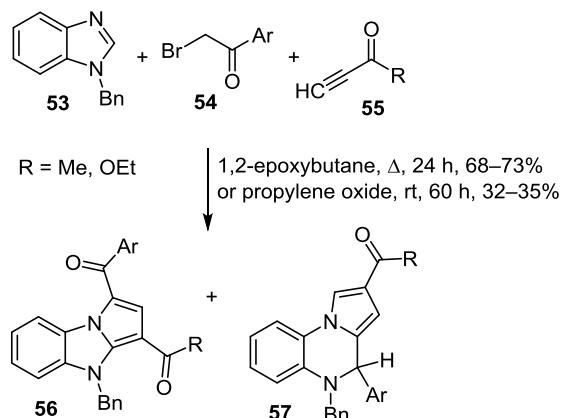
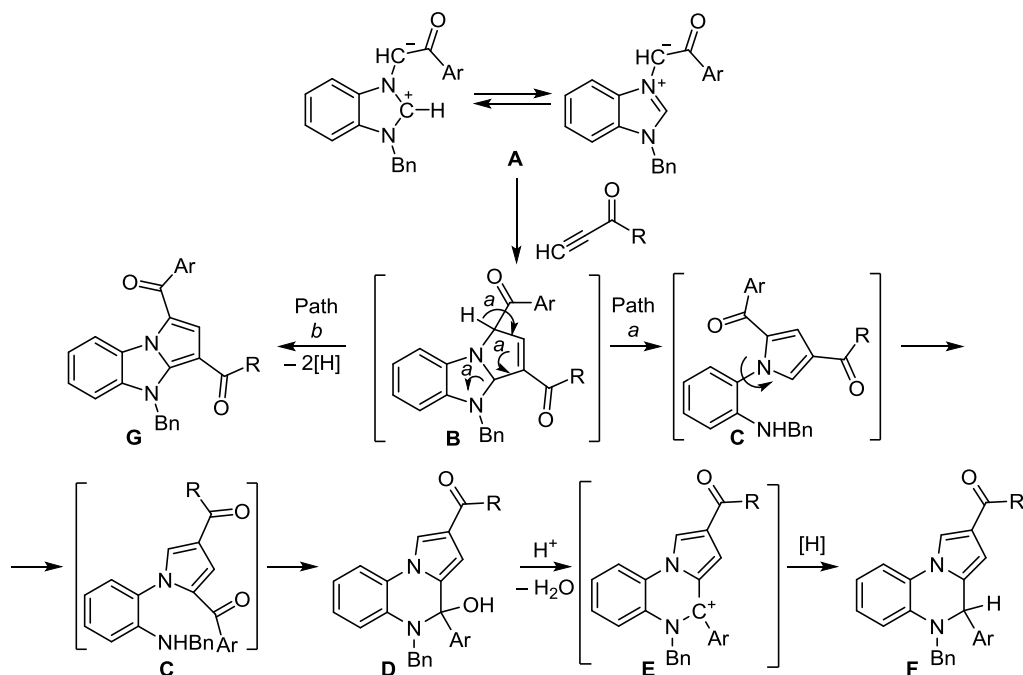


Схема 25



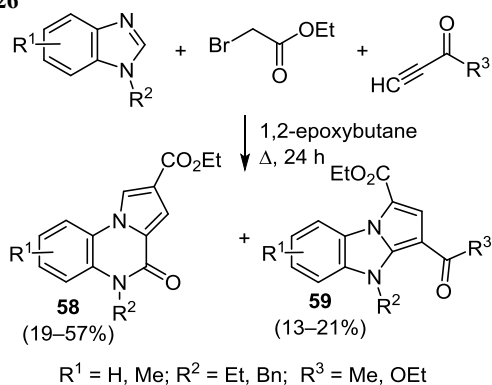
На схеме 25 представлен возможный путь протекания такой трехкомпонентной реакции. На первой стадии происходит образование солей 1,3-диалкилбензимидазолия в результате алкилирования *N*-алкилбензимидазолов бромкарбонильными соединениями с последующим депротонированием под действием основания с формированием илидов **A**. Интермедиат **A** вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с ацетиленами с образованием ключевого интермедиата **B**. Формирование производных пирроло[1,2-*a*]хиноксалина (схема 25, путь *a*) связано с раскрытием имидазольного цикла и образованием *N*-фенилпиррола **C**, циклизация которого дает пирроло[1,2-*a*]хиноксалин **D**.

Дегидратация пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **D** приводит к интермедиату **E**. По мнению авторов работы,<sup>43</sup> образование пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **57** может быть результатом восстановления интермедиата **E**, а источником гидрид-иона может служить интермедиат **B**. Второй путь реакции (схема 25, путь *b*) – образование пирроло[1,2-*a*]бензимидазолов **56** – результат ароматизации (окисления) интермедиата **B**.

Взаимодействие 3-бутин-2-она или этилпропиолата с предварительно полученными бромиды 1-бензил-3-(фенацил)бензимидазолия приводит к образованию более сложной реакционной смеси, из которой удастся выделить до четырех производных пирроло[1,2-*a*]хиноксалина. Соотношение выходов продуктов изменялось в зависимости от условий реакции (температура, время, растворитель, присутствие основания).<sup>43b</sup>

Использование в трехкомпонентной реакции  $\alpha$ -бромкетонов вместо  $\alpha$ -бромацетатов (схема 26) при нагревании в 1,2-эпоксипутане приводит исключительно к пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4-онам **58** или к смеси этих соединений с небольшим количеством пирроло[1,2-*a*]бензимидазолов **59**.<sup>44a</sup>

Схема 26



Применение диметилацетилендикарбоксилата в трехкомпонентной реакции приводит к трудноразделимой смеси продуктов. Однако реакция с предварительно полученными бромиды 1-алкил-3-этоксикарбонилметилбензимидазолия также дает пирроло[1,2-*a*]-хиноксалин-4-оны либо в качестве единственных продуктов, либо с небольшой примесью производного пирроло[1,2-*a*]бензимидазола.<sup>44</sup>

Таким образом, за рассматриваемый период предложено много новых оригинальных методов синтеза пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов. Можно выделить следующие достижения. Во-первых, большинство целевых продуктов получены с высокими выходами (80% и выше). Во-вторых, разработаны методы, позволяющие вводить в состав пирроло[1,2-*a*]хиноксалиновой системы различные функциональные группы, а также гетероциклические фрагменты. В-третьих, предложены методы, позволяющие получать пирроло[1,2-*a*]хиноксалины в мягких условиях, а также в условиях, отвечающих многим требованиям зеленой химии. Получили развитие и трехкомпонентные однократные синтетические подходы. Особенно активно развивались методы, основанные на металлокомплексном и других видах катализа. Предложенные для пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов синтетические методы были использованы в синтезе других три- и тетрациклических конденсированных гетероциклических систем, близких по структуре пирроло[1,2-*a*]хиноксалинам.

### Список литературы

- Huang, A.; Ma, C. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 607.
- (a) Ronga, L.; Del Favero, M.; Cohen, A.; Soum, C.; Le Pape, P.; Savrimoutou, S.; Pinaud, N.; Mullie, C.; Daulouede, S.; Vincendeau, P.; Farvacques, N.; Agnamey, P.; Pagniez, F.; Hutter, S.; Azas, N.; Sonnet, P.; Guillon, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 378. (b) van Heerden, L.; Cloete, T. T.; Breytenbach, J. W.; de Kock, C.; Smith, P.; Breytenbach, J. C.; N'Da, D. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 335. (c) Guillon, J.; Mouray, E.; Moreau, S.; Mullie, C.; Forfar, I.; Desplat, V.; Belisle-Fabre, S.; Pinaud, N.; Ravanello, F.; Le-Naour, A.; Leger, J.-M.; Gosmann, G.; Jarry, C.; Deleris, G.; Sonnet, P.; Grellier, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2310. (d) Jonet, A.; Guillon, J.; Mullie, C.; Cohen, A.; Bentzinger, G.; Schneider, J.; Taudon, N.; Hutter, S.; Azas, N.; Moreau, S.; Savrimoutou, S.; Agnamey, P.; Dassonville-Klimpt, A.; Sonnet, P. *Med. Chem.* **2018**, *14*, 293. (e) Guillon, J.; Cohen, A.; Gueddouda, N. M.; Das, R. N.; Moreau, S.; Ronga, L.; Savrimoutou, S.; Basmaciyan, L.; Monnier, A.; Monget, M.; Rubio, S.; Garnerin, T.; Azas, N.; Mergny, J.-L.; Mullie, C.; Sonnet, P. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 547.
- Xu, H.; Fan, L.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1919.
- Morelli, E.; Gemma, S.; Budriesi, R.; Campiani, G.; Novellino, E.; Fattorusso, C.; Catalanotti, B.; Coccone, S. S.; Ros, S.; Borrelli, G.; Kumar, V.; Persico, M.; Fiorini, I.; Nacci, V.; Ioan, P.; Chiarini, A.; Hamon, M.; Cagnotto, A.; Mennini, T.; Fracasso, C.; Colovic, M.; Caccia, S.; Butini, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3548.
- (a) Guillon, J.; Le Borgne, M.; Rimbault, C.; Moreau, S.; Savrimoutou, S.; Pinaud, N.; Baratin, S.; Marchivie, M.; Roche, S.; Bollacke, A.; Pecci, A.; Alvarez, L.; Desplat, V.; Jose, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 205. (b) Desplat, V.; Moreau, S.; Gay, A.; Fabre, S. B.; Thiolat, D.; Massip, S.; Macky, G.; Godde, F.; Mossalayi, D.; Jarry, C.; Guillon, J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2010**, *25*, 204.
- Connell, P.; Lv, W.; Budke, B.; Kozikowski, A. WO Patent 2017149493A1; *Chem. Abstr.* **2017**, *167*, 348866.
- Brindisi, M.; Brogi, S.; Maramai, S.; Grillo, A.; Borrelli, G.; Butini, S.; Novellino, E.; Allara, M.; Ligresti, A.; Campiani, G.; Di Marzo, V.; Gemma, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 64651.
- Sanchez Alonso, P.; Alajarin Ferrandez, R.; Vaquero Lopez, J. J.; Rodriguez Puyol, M.; Griera Merino, M.; Diez Marques, M. L.; Rodriguez Puyol, D. ES Patent 2522717; *Chem. Abstr.* **2016**, *164*, 314943.
- Mashevskaya, I. V.; Kislina, L. V.; Makhmudov, R. R.; Maslivets, A. N. RU Patent 2471798; *Chem. Abstr.* **2013**, *158*, 131774.
- (a) Desplat, V.; Vincenzi, M.; Lucas, R.; Moreau, S.; Savrimoutou, S.; Pinaud, N.; Lesbordes, J.; Peyrilles, E.; Marchivie, M.; Routier, S.; Sonnet, P.; Rossi, F.; Ronga, L.; Guillon, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *113*, 214. (b) Desplat, V.; Vincenzi, M.; Lucas, R.; Moreau, S.; Savrimoutou, S.; Rubio, S.; Pinaud, N.; Bigat, D.; Enriquez, E.; Marchivie, M.; Routier, S.; Sonnet, P.; Rossi, F.; Ronga, L.; Guillon, J. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 940.
- Wang, T.; Tang, Y.; Yang, Y.; An, Q.; Sang, Z.; Yang, T.; Liu, P.; Zhang, T.; Deng, Y.; Luo, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2084.
- Gemma, S.; Colombo, L.; Forloni, G.; Savini, L.; Fracasso, C.; Caccia, S.; Salmona, M.; Brindisi, M.; Joshi, B. P.; Tripaldi, P.; Giorgi, G.; Tagliatela-Scafati, O.; Novellino, E.; Fiorini, I.; Campiani, G.; Butini, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5137.
- (a) Kalinin, A. A.; Mamedov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46*, 1423. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 1763.] (b) Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 641. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 803.]
- He, Z.; Bae, M.; Wu, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14451.
- Zhang, Z.; Li, J.; Zhang, G.; Ma, N.; Liu, Q.; Liu, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6875.
- Schulte, A.; Situ, X.; Saito, S.; Wunsch, B. *Chirality* **2014**, *26*, 793.
- Potikha, L. M.; Kovtunencko, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1396. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1734.]
- An, Z.; Zhao, L.; Wu, M.; Ni, J.; Qi, Z.; Yu, G.; Yan, R. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11572.
- An, Z.; Jiang, Y.; Guan, X.; Yan, R. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10738.
- (a) Zhang, Z.; Xie, C.; Tan, X.; Song, G.; Wen, L.; Gao, H.; Ma, C. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 942. (b) Mani, G. S.; Subba Rao, A. V.; Tangella, Y.; Sunkari, S.; Sultana, F.;

- Namballa, H. K.; Shankaraiah, N.; Kamal, A. *New J. Chem.* **2018**, 42, 15820.
21. Reddy, L. M.; Reddy, V. V.; Putta, C. S.; Sattayyanaidu, V.; Reddy, C. K.; Subba Reddy, B. V. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 9881.
22. Li, J.; Zhang, J.; Yang, H.; Gao, Z.; Jiang, G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 765.
23. (a) Ramamohan, M.; Sridhar, R.; Raghavendrarao, K.; Paradesi, N.; Chandrasekhar, K. B.; Jayaprakash, S. *Synlett* **2015**, 1096. (b) Wang, C.; Li, Y.; Guo, R.; Tian, J.; Tao, C.; Cheng, B.; Wang, H.; Zhang, J.; Zhai, H. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 866.
24. (a) Lade, J. J.; Patil, B. N.; Sathe, P. A.; Vadagaonkar, K. S.; Chetti, P.; Chaskar, A. C. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 6811. (b) Lade, J. J.; Patil, B. N.; Vhatkar, M. V.; Vadagaonkar, K. S.; Chaskar, A. C. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 1579. (c) Liu, H.; Zhou, F.; Luo, W.; Chen, Y.; Zhang, C.; Ma, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 7157.
25. Dai, C.; Deng, S.; Zhu, Q.; Tang, X. *RSC Adv.* **2017**, 7, 44132.
26. (a) Kamal, A.; Babu, K. S.; Kovvuri, J.; Manasa, V.; Ravikumar, A.; Alarifi, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 7012. (b) Singh, D. K.; Nath, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 808. (c) Wang, C.; Li, Y.; Zhao, J.; Cheng, B.; Wang, H.; Zhai, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3908. (d) Krishna, T.; Reddy, T. N.; Laxminarayana, E.; Kalita, D. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 250.
27. (a) Huo, H.-R.; Tang, X.-Y.; Gong, Y.-F. *Synthesis* **2018**, 2727. (b) Verma, A. K.; Jha, R. R.; Sankar, V. K.; Aggarwal, T.; Singh, R. P.; Chandra, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6998. (c) Preetam, A.; Nath, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 21843.
28. (a) Rashidi, R.; Nasr-Esfahani, M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Tangestaninejad, S.; Moghadam, M.; Mirkhani, V. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 557. (b) Li, Y.; Su, Y.-H.; Dong, D.-J.; Wu, Z.; Tian, S.-K. *RSC Adv.* **2013**, 3, 18275.
29. Maiti, B.; Sun, Ch.-M. *New J. Chem.* **2011**, 35, 1385.
30. (a) Liu, G.; Zhou, Y.; Lin, D.; Wang, J.; Zhang, L.; Jiang, H.; Liu, H. *ACS Comb. Sci.* **2011**, 13, 209. (b) Patil, N. P.; Lakshmi, P. G. V. V.; Singh, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4719. (c) Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Raut, V. S.; Reddy, V. V. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6315.
31. Xie, C.; Zhang, Z.; Li, D.; Gong, J.; Han, X.; Liu, X.; Ma, C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3491.
32. Pereira, M. de F.; Thiery, V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4754.
33. Liu, H.; Duan, T.; Zhang, Z.; Xie, C.; Ma, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2932.
34. (a) Li, Z.; Yan, N.; Xie, J.; Liu, P.; Zhang, J.; Dai, B. *Chin. J. Chem.* **2015**, 33, 589. (b) Jiang, Z.; Zhang, J.; Tong, Y.; Shi, X.; Miao, D.; Han, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1845.
35. Ammermann, S.; Hrib, Ch.; Jones, P. G.; du Mont, W.-W.; Kowalsky, W.; Johannes, H.-H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5090.
36. Mamedov, V. A.; Khafizova, E. A.; Zamaletdinova, A. I.; Voronina, J. K.; Kadyrova, S. F.; Mironova, E. V.; Krivolapov, D. B.; Rizvanov, I. Kh.; Sinyashin, O. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 560. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 560.]
37. Mashevskaya, I. V.; Mokrushin, I. G.; Bozdyreva, K. S.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 253. [Журн. орган. химии **2011**, 47, 261.]
38. (a) Keivanloo, A.; Kazemi, S. S.; Nasr-Isfahani, H.; Bamoniri, A. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6536. (b) Keivanloo, A.; Soozani, A.; Bakherad, M.; Mirzaee, M.; Rudbari, H. A.; Bruno, G. *Tetrahedron* **2017**, 73, 1633.
39. Wang, M.; Liu, C.; Gu, Y. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6854.
40. (a) Moradi, L.; Piltan, M.; Abasi, G. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 646. (b) Sanaeishoar, T.; Adibi-Sedeh, S.; Karimian, S. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2014**, 17, 157.
41. (a) Piltan, M. *J. Chem. Res.* **2016**, 40, 410. (b) Piltan, M.; Moradi, L.; Abasi, G.; Zarei, S. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 510.
42. Piltan, M. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 1507.
43. (a) Nicolescu, A.; Deleanu, C.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Iurascu, A.-M.; Shova, S.; Filip, P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1486. (b) Georgescu, E.; Nicolescu, A.; Georgescu, F.; Teodorescu, F.; Shova, S.; Marinouiu, A. T.; Dumitrascu, F.; Deleanu, C. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2507. (c) Georgescu, E.; Nicolescu, A.; Georgescu, F.; Shova, S.; Teodorescu, F.; Maccim, A.-M.; Deleanu, C. *Synthesis* **2015**, 1643.
44. (a) Georgescu, E.; Nicolescu, A.; Georgescu, F.; Teodorescu, F.; Marinescu, D.; Maccim, A.-M.; Deleanu, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2377. (b) Moldoveanu, C.; Zbancioc, G.; Mantu, D.; Maftai, D.; Mangalagiu, I. *PLoS One* **2016**, 11, e0156129.