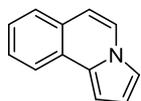


Современные подходы к синтезу пирроло[2,1-*a*]изохинолинов (микрообзор)

Алиса А. Невская^{1*}, Альмира Р. Мифтяхова¹

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: nevskaia.alisa@gmail.com

Поступило 20.02.2019
Принято 16.03.2019



Микрообзор посвящен методам синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, опубликованным с 2014 по 2018 г.

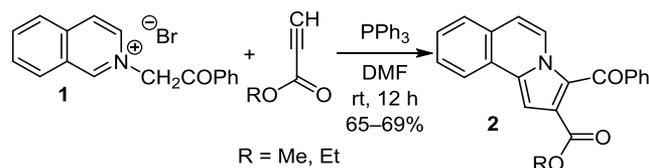
Введение

Пирроло[2,1-*a*]изохинолины проявляют разнообразную биологическую активность.¹ В частности, некоторые из них ингибируют топоизомеразу,² интегразу ВИЧ,³ а также используются в качестве сердечно-сосудистых⁴ и противоопухолевых⁵ лекарственных препаратов. Мето-

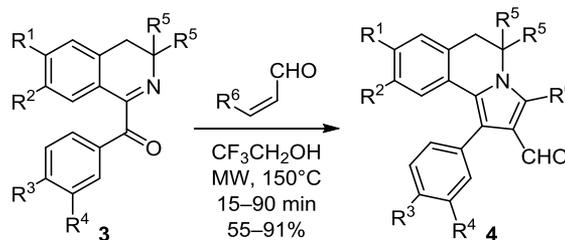
дам синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов посвящено два обзора 1997 и 2011 г.⁶ В последнее время появилось значительное число интересных работ в данной области. Избранные работы, опубликованные начиная с 2014 г., обобщены в этом микрообзоре.

Синтезы на основе производных изохинолина

Традиционно для синтеза пирролоизохинолинов используют несколько подходов. Чаще всего применяется [3+2]-циклоприсоединение активированных алкинов и алкенов к производным изохинолина.⁷ В результате взаимодействия изохинолиниевой соли **1** с алкилпропиолатами образуются пирролоизохинолины **2**. Превращение осуществляется в ДМФА со стехиометрическим количеством PPh₃.⁸



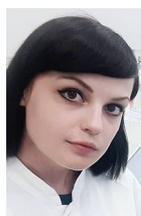
В 2017 г. российскими учеными был разработан новый метод синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **4**, основанный на домино-реакции 1-ароилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов **3** с α,β -непредельными альдегидами. Взаимодействие протекает в CF₃CH₂OH в условиях микроволновой активации с высокими выходами.⁹



R¹ = H, OMe, OEt; R² = Me, OMe, OEt; R³ = H, F, Cl, OMe, OEt;
R⁴ = H, OMe, OEt; R⁵ = H, Me; R⁶ = H, Me, Ph, *p*-MeOC₆H₄



Невская Алиса Александровна родилась в 1992 г. в Москве, Россия. В настоящее время обучается в аспирантуре по направлению "Органическая химия" в Российском университете дружбы народов. Области научных интересов: разработка новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, домино-реакции, направленный синтез биологически активных соединений.



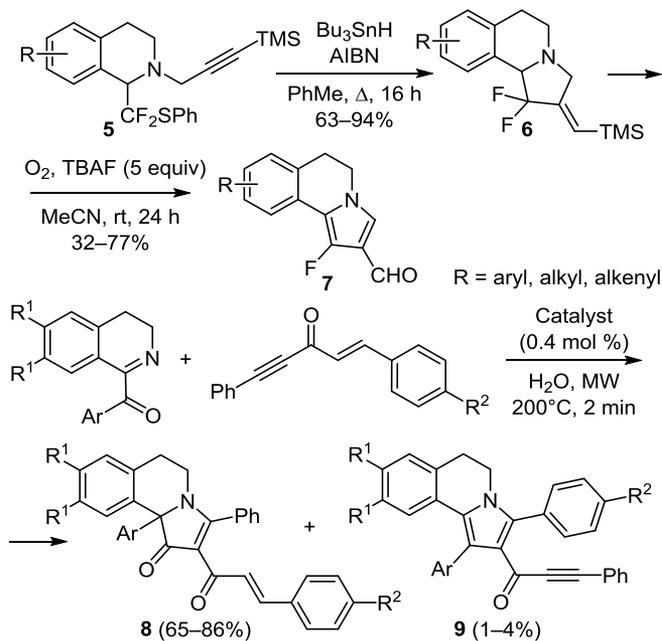
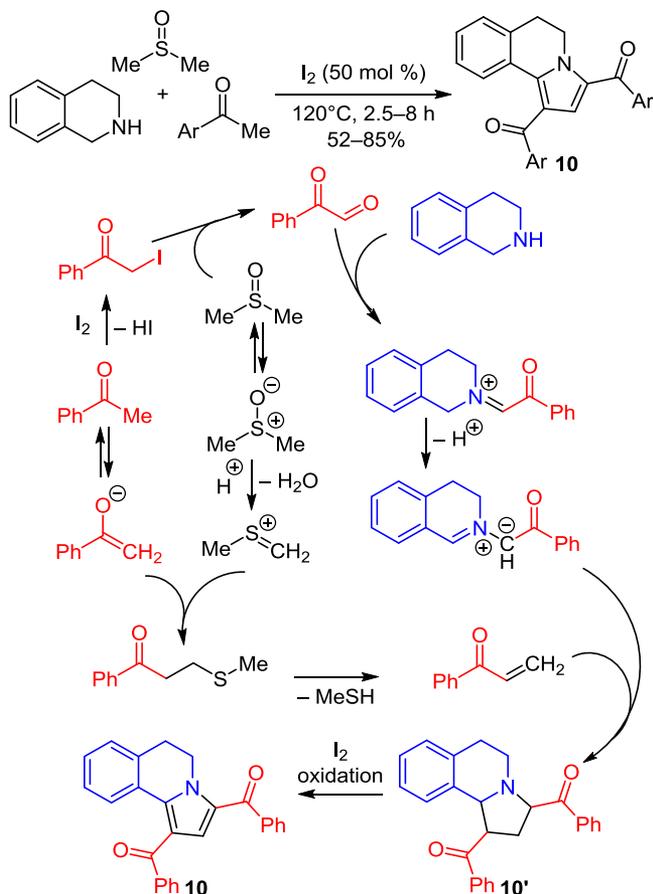
Мифтяхова Альмира Ринатовна родилась в 1995 г. в Москве, Россия. В настоящее время обучается в магистратуре по направлению "Органическая химия" в Российском университете дружбы народов. Области научных интересов: разработка новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, направленный синтез биологически активных соединений.

Синтезы на основе производных изохинолина (окончание)

В 2018 г. учеными из Таиланда был описан синтез 1-фторсодержащих пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **7**.¹⁰ Производные изохинолина **5** в присутствии Bu_3SnH и азобисизобутиронитрила (AIBN) вступают в реакцию 5-экзо-триг-циклизации с образованием пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **6**. Окисление последних кислородом в присутствии фторида тетрабутиламмония (TBAF) приводит к образованию пирролоизохинолинов **7**.

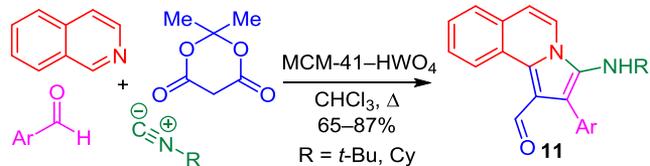
Проф. Воскресенский и сотр. предложили метод синтеза¹¹ пирролоизохинолинов **8**, основанный на взаимодействии 1-арил-3,4-дигидроизохинолинов с 1,5-диарилпент-1-ен-4-ин-3-онами¹² в присутствии катализатора $\text{Cu/MWCNT-GAA@Fe}_3\text{O}_4$ ¹³ в условиях микроволнового облучения. Это позволило использовать в качестве растворителя H_2O и существенно сократить время реакции. В реакции также образуется продукт с тройной связью **9**, который во всех случаях можно отделить хроматографически.

Китайскими учеными в 2018 г. было описано новое формальное [2+1+1+1]-циклоприсоединение для направленного синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **10**.¹⁴ Реакцию проводили в ДМСО в присутствии 50 моль. % иода. ДМСО служил не только растворителем, но и источником метиленовой группы. Механизм реакции включает образование интермедиата **10'**, который подвергается окислительной ароматизации иодом и образует желаемый продукт **10**.

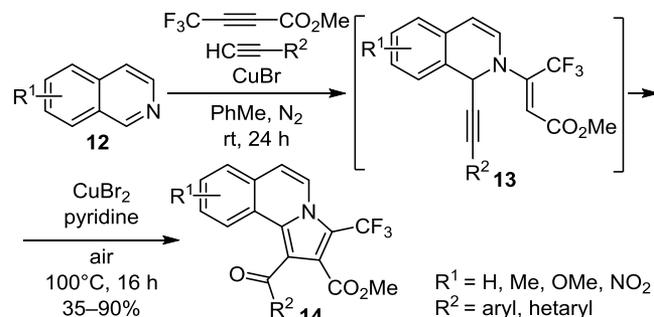


$\text{R}^1 = \text{OMe, OEt}; \text{R}^2 = \text{H, Me, OMe, Cl, Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(EtO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$

Иранскими учеными был описан четырехкомпонентный домино-процесс, ведущий к образованию пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **11**. Особенностью этой реакции является использование мезопористого катализатора семейства цеолитов MCM-41, функционализированного вольфрамовой кислотой.¹⁵



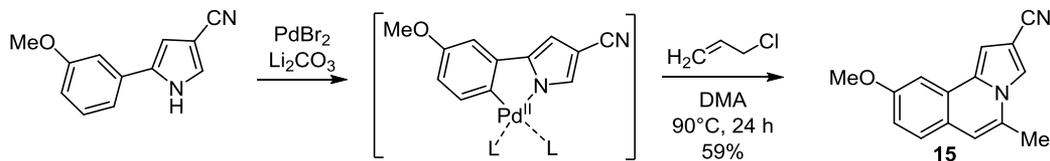
Китайскими учеными в 2016 г. был предложен эффективный подход к синтезу 3-(трифторметил)пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **14**, основанный на трехкомпонентной реакции замещенного изохинолина **12**, терминального алкина и метил-4,4,4-трифторбут-2-иноата. Реакция начинается с катализируемого медью(I) C–N-алкилирования с образованием алкинил-1,2-дигидроизохинолинов **13**, которые впоследствии подвергаются катализируемой медью(II) внутримолекулярной циклизации. В качестве окислителя используется кислород воздуха.¹⁶



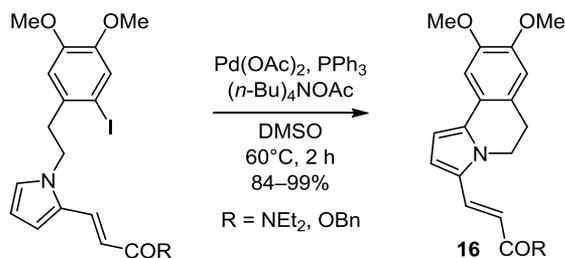
Синтезы на основе пиррола

Некоторые современные методы синтеза пирроло[2,1-*a*]-изохинолинов основаны на модификации пиррольного цикла. Так, группа ученых из Германии обнаружила, что катализируемое палладием взаимодействие 5-(3-метокси-

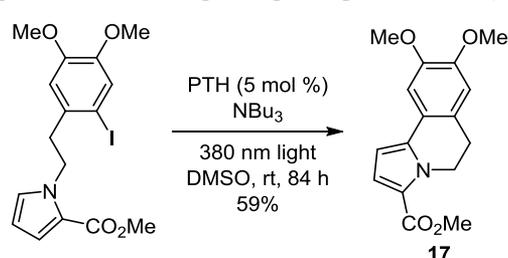
фенил)пиррол-3-карбонитрила с аллилхлоридом сопровождается циклизацией, приводящей к пирроло[2,1-*a*]-изохинолину **15**.¹⁷ Ключевым интермедиатом превращения служит продукт *орто*-аллилирования фенильного цикла.



Катализируемая палладием реакция Хека с участием производного 1-(2-иодфенетил)пиррола, которая приводит к образованию пирроло[2,1-*a*]-изохинолина **16**, была описана группой испанских ученых в 2014 и 2016 гг.^{18,19}



Аналогичную фотоциклизацию 1-(2-иодфенетил)пирролов в пирроло[2,1-*a*]-изохинолины **17** можно осуществить путем радикального дегалогенирования в присутствии коммерчески доступного органического фоторедокс-катализатора 10-фенилфенотиазина (PTH).²⁰



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного проекта № 18-31-00001 и Программы "5-100" Российского университета дружбы народов.

Список литературы

- Shen, L.; Xie, N.; Yang, B.; Hu, Y.; Zhang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 807.
- Ballot, C.; Martoriati, A.; Jendoubi, M.; Buche, S.; Formstecher, P.; Mortier, L.; Kluza, J.; Marchetti, P. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 779.
- Bailly, C. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1105.
- Zhou, J.-B.; Luo, R.; Zheng, Y.-L.; Pang, J.-Y. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 527.
- Huang, X.-C.; Xiao, X.; Zhang, Y.-K.; Talele, T. T.; Salim, A. A.; Chen, Z.-S.; Capon, R. J. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 3818.
- (a) Passler, U.; Knolker, H. J. *Alkaloids: Chem. Biol.* **2011**, *70*, 79. (b) Mikhailovskii, A. G.; Shklyayev, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 243. [Химия гетероцикл. соединений **1997**, 291.]
- Krishnan, J.; Vedhanarayanan, B.; Sasidhar, B. S.; Varughese, S.; Nair, V. *Chem.-Asian J.* **2016**, *12*, 623.
- Hashemi, S. A.; Khalili, G. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2491.
- Matveeva, M. D.; Borisova, T. N.; Titov, A. A.; Anikina, L. V.; Dyachenko, S. V.; Astakhov, G. S.; Varlamov, A. V.; Voskressensky, L. G. *Synthesis* **2017**, 5251.
- Punirun, T.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 765.
- Matveeva, M.; Golovanov, A.; Borisova, T.; Titov, A.; Varlamov, A.; Shaabani, A.; Obydenik, A.; Voskressensky, L. *Mol. Catal.* **2018**, *461*, 67.
- Pramanik, M. M. D.; Kant, R.; Rastogi, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5214.
- Shaabani, A.; Afshari, R.; Hooshmand, S. E.; Tabatabaei, A. T.; Hajjishaabanha, F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 18113.
- Zheng, K.; Zhuang, S.; Shu, W.; Wu, Y.; Yang, C.; Wu, A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11897.
- Karami, B.; Farahi, M.; Akrami, S.; Elhamifar, D. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 12811.
- Tao, L.; Xu, Z.; Han, J.; Deng, H.; Shao, M.; Chen, J.; Cao, W. *Synthesis* **2016**, 4228.
- Wiest, J. M.; Pöthig, A.; Bach, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 852.
- Coya, E.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1853.
- Azcargorta, A. R.; Coya, E.; Barbolla, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *11*, 2054.
- Poelma, S. O.; Burnett, G. L.; Discekici, E. H.; Mattson, K. M.; Treat, N. J.; Yingdong, L.; Hudson, Z. M.; Shankel, S. L.; Clark, P. G.; Kramer, J. W.; Hawker, C. J.; Read de Alaniz, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7155.