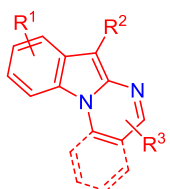


Синтез пиримидо[1,2-*a*]индолов (микрообзор)

Игорь Л. Никонов^{1,2}, Дмитрий С. Копчук^{1,2*}, Григорий В. Зырянов^{1,2}, Владимир Л. Русинов^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, 22/20, Екатеринбург 620219, Россия; e-mail: dkopchuk@mail.ru Поступило 26.06.2021
Принято после доработки 29.09.2021



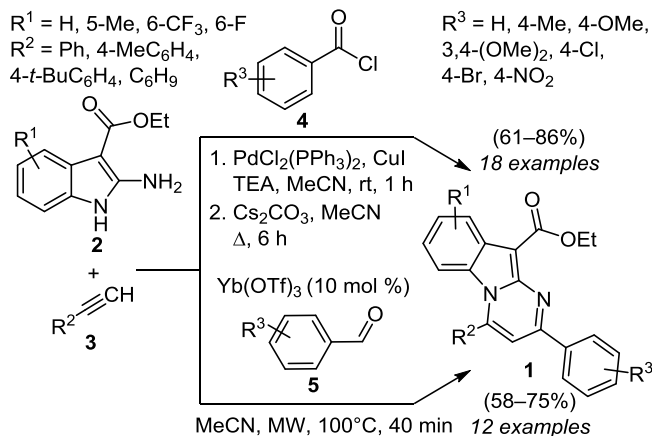
В обзоре представлены основные методы синтеза пиримидо[1,2-*a*]индолов и их аннелированных производных, опубликованные за последние 10 лет. В зависимости от синтонов, из которых формируется целевая структура, можно выделить три главных подхода к синтезу пиримидо[1,2-*a*]индолов: аннелирование пиримидинового цикла к 2-аминоиндолам, модификация других производных индолов, а также другие методы.

Введение

Производные пиримидина широко представлены в живой природе¹ и играют важную роль в различных физиологических процессах.² Важнейшими представителями этого класса соединений являются пиримидо[1,2-*a*]индолы и их аннелированные производные, которые прежде всего перспективны в качестве лекарственных средств.³ Так, эти гетероциклы проявляют противогрибковую⁴ и гипогликемическую⁵ активность, а также могут быть использованы при лечении атеросклероза.⁶ Кроме того, возможно применение пиримидо[1,2-*a*]индолов в качестве исходных соединений в синтезе других биологически активных молекул.⁷ В обзоре представлены основные синтетические подходы к пиримидо[1,2-*a*]индолам, получившие широкое развитие за последние десять лет.

Достройка пиримидинового цикла к 2-аминоиндолам

Наиболее распространенными субстратами для построения пиримидо[1,2-*a*]индольных и индоло[1,2-*a*]хиназолиновых циклов являются производные 2-аминоиндолов. В частности, описан трехкомпонентный синтез пиримидо[1,2-*a*]индолов **1** путем взаимодействия этил-2-амино-1*H*-индол-3-карбоксилатов **2**, терминальных алкинов **3** и хлорангидридов бензойных кислот **4**. Особенностью этого метода является последовательное протекание реакции Соногаширы и [3+3]-циклоконденсации.⁸ Соединения **1** также могут быть получены в результате катализируемой иттербием каскадной циклизации с участием индолов **2**, терминальных алкинов **3** и ароматических альдегидов **5**.⁹



Игорь Л. Никонов, к. х. н. (2021 г.). Его научные интересы включают изучение новых синтетических подходов к азотистым гетероциклам, в частности 1,2,4-триазинам, в том числе их реакции с аринами и другими диенофилами.



Дмитрий С. Копчук, д. х. н. (2019 г.). Его научные интересы охватывают развитие новых синтетических подходов к (гетеро)ароматическим соединениям, включая новые би- и терпиридиновые лиганды, 1,2,4-триазины, лиганды и хемосенсоры катионов металлов и взрывчатых веществ.



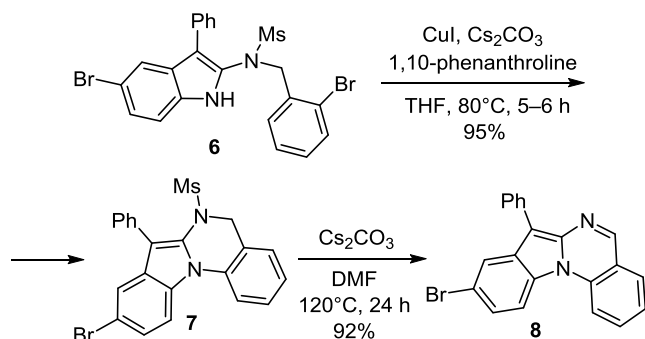
Григорий В. Зырянов, проф. РАН, д. х. н. (2012 г.). Его текущие научные интересы включают разработку новых подходов и методов PASE в синтетической органической химии, зеленую химию, координационную химию, фотохимию, супрамолекулярную химию и хемосенсоры.



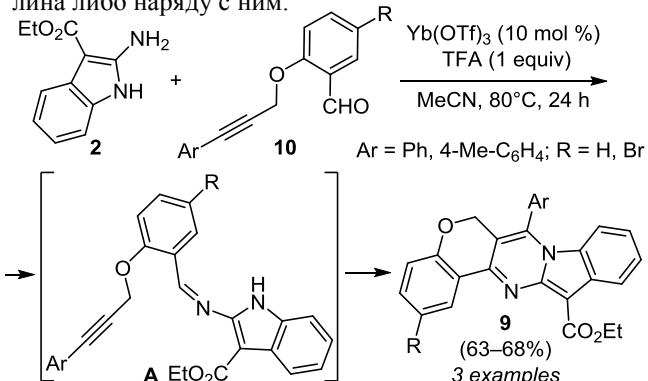
Владимир Л. Русинов, проф., д. х. н. (1992 г), чл.-корр. РАН с 2011 г. Его научные интересы включают химию нитро(гетеро)ароматических соединений, создание лекарственных препаратов, медицинскую и фармацевтическую химию.

Достройка пиримидинового цикла к 2-аминоиндолам (окончание)

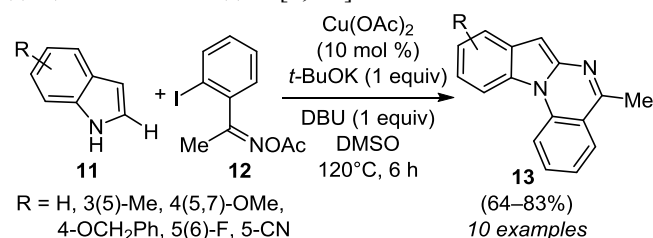
Представлен также двустадийный поход к построению пиримидоиндольных циклов на основе 2-аминоиндолов. Он включает катализируемую солями меди внутримолекулярную реакцию *N*-арилирования метансульфониламидного производного индола **6** с образованием дигидропиримидоиндола **7** и его последующую ароматизацию в результате отщепления метансульфоновой кислоты с формированием индоло[1,2-*a*]хиназолина **8**.¹⁰



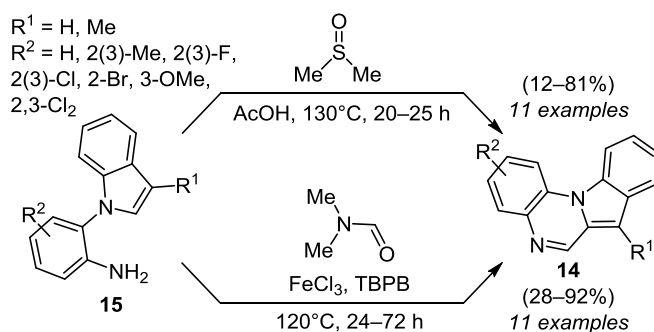
Описан метод получения хромено[4',3':4,5]пиримидо[1,2-*a*]индолокарбоксилатов **9**, основанный на реакции этил-2-аминоиндол-3-карбоксилата **2** и альдегидов **10**. Он включает промежуточное образование азометина **A**, который далее претерпевает внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение.¹¹ При этом соединение **9** образуется вместо ожидаемого соответствующего δ-карбонилна либо наряду с ним.

**Модификация других производных индолов**

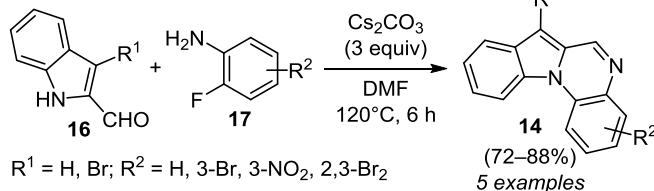
Получение пиримидо[1,2-*a*]индольных и индоло[1,2-*a*]хиназолиновых производных также возможно на основе других производных индола. Одним из таких примеров является катализируемая Cu(II) каскадная реакция индолов **11** с *O*-ацетилоксимом **12**, приводящая к 2-метилиндоло[1,2-*a*]хиназолинам **13**.¹²



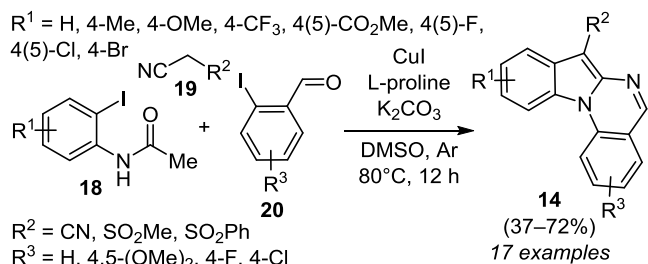
Известен способ получения индоло[1,2-*a*]хиназолинов **14** в результате внутримолекулярной циклизации 2-(1*H*-индол-1-ил)анилинов **15** с участием ДМСО как реагента и растворителя. При этом наличие электронодонорных заместителей в исходных индолиланилинах **15** приводит к значительному увеличению выходов продуктов **14** по сравнению с незамещенным аналогом.¹³ Циклизация индолиланилинов **15** может быть также осуществлена с использованием ДМФА в качестве реагента в присутствии окислителей: *трет*-бутилпероксibenзоата (TBPB) и FeCl₃ при 120°C.¹⁴



Еще один подход к получению индоло[1,2-*a*]хиназолинов **14** представляет собой одnoreакторный двустадийный процесс, включающий первоначальную межмолекулярную конденсацию 1*H*-индол-2-карбальдегидов **16** и 2-фторанилинов **17** с образованием связи C=N и последующую реакцию внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения с образованием связи C-N.¹⁵

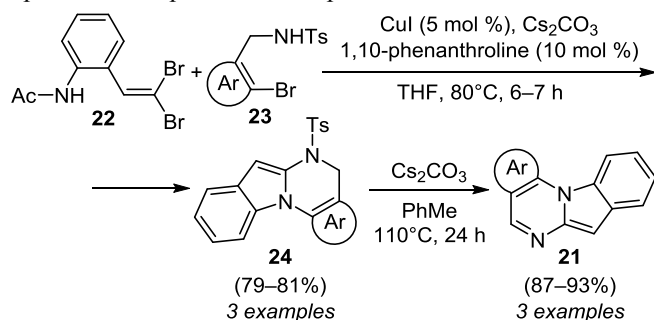
**Другие синтетические подходы**

Для построения пиримидоиндольных циклов и их аналогов также используются другие реакции с участием различных ароматических и гетероциклических соединений. Например, описан метод получения производных индоло[1,2-*a*]хиназолинов **14** из *N*-(2-йодфенил)ацетамидов **18**, замещенных ацетонитрилов **19** и 2-йодбензальдегидов **20** в присутствии основания.¹⁶ Тандемная реакция катализируется системой L-пролин – иодид меди(I).

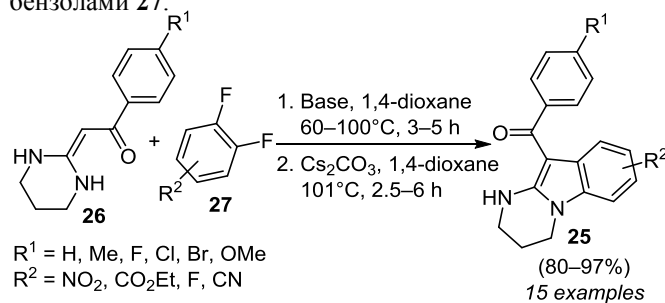


Другие синтетические подходы (окончание)

Также в литературе представлен двухстадийный метод синтеза пиримидоиндолов и их аннелированных аналогов **21** путем конденсации 2-(2,2-дибромвинил)анилида **22** и сульфонамидов **23** в присутствии 1,10-фенантролина и иодида меди(I) с получением на первой стадии 1-тозил-1,2-дигидропиримидо[1,2-*a*]индолов **24**, последующая ароматизация которых в щелочной среде приводит к образованию пиримидоиндолов **21**.¹⁷

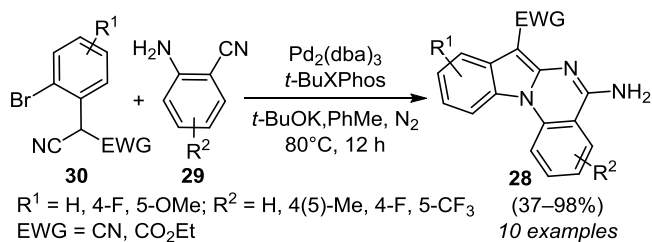


Еще один тандемный синтез с образованием тетрагидропиримидо[1,2-*a*]индолов **25** представляет собой реакцию циклизации под действием оснований без использования катализа переходными металлами между циклическими кетенаминами **26** и *o*-дифторбензолами **27**.¹⁸

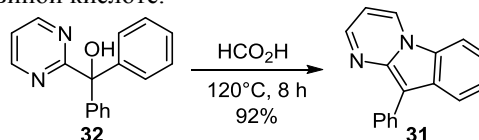


Китайские авторы разработали методологию домино-синтеза производных 5-аминоиндоло[1,2-*a*]хиназолинов **28** исходя из 2-аминобензонитрилов **29** и 2-(2-бромфенил)ацетонитрилов **30**, содержащих электроакцепторные заместители. Механизм реакции включает

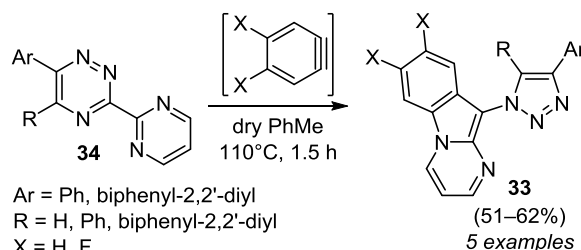
сочетание по Бухвальду–Хартвигу, промотируемое основанием внутримолекулярное нуклеофильное присоединение группы NH по связи C≡N, приводящее к формированию соответствующего 2-амино-*N*-(2-цианофенил)индола, и, наконец, внутримолекулярную циклизацию с участием amino- и нитрильных групп.¹⁹



Также описан пример некаталитического получения 10-фенилпиримидо[1,2-*a*]индола **31** путем аза-циклизации Назарова дифенил(пиримидин-2-ил)метанола **32** в муравьиной кислоте.²⁰



Наконец, нами были синтезированы 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиримидо[1,2-*a*]индолы **33** путем домино-трансформации 3-(пиримидин-2-ил)-1,2,4-триазинов **34** под действием 1,2-дегидробензолов, генерируемых *in situ*. Наряду с получением основных продуктов реакции, в некоторых случаях образуются минорные продукты аза-реакции Дильса–Альдера – изохинолины.²¹



Работа выполнена в рамках темы Госзадания № 0398-2019-0002AAAA-A19-119011790134-1.

Список литературы

- Lagoja, I. M. *Chem. Biodiversity* **2005**, 2(1), 1.
- (a) Hili, B. R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 284. (b) Agarwal, S. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, 9, 427. (c) Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 694.
- (a) Bertelli, L.; Biagi, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Manera, C.; Scartoni, V.; Lucacchini, A.; Giannaccini, G.; Barili, P. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 333. (b) 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. (c) Wenthur, C. J.; Morrison, R. D.; Daniels, J. S.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2693.
- Xu, H.; Fan, L.-I. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1919.
- Cliffe, I. A.; Lien, E. L.; Mansell, H. L.; Steiner, K. E.; Todd, R. S.; White, A. C.; Black, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1169.
- Müller, U.; Eckenberg, P.; Grutzmann, R.; Bischoff, H.; Denzer, D.; Wohlfeil, S.; Lohmer, S.; Nielsch, U.; Kolkhof, P. US Patent 6114341A, 2012.
- (a) Vangrevelinghe, E.; Zimmermann, K.; Schoepfer, J.; Portmann, R.; Fabbro, D.; Furet, P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2656. (b) Xu, H.; Fan, L.-I. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 364.
- Gupta, S.; Sharma, S. K.; Mandadapu, A. K.; Gauniyal, H. M.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4288.
- Arigela, R. K.; Kumar, R.; Samala, S.; Gupta, S.; Kundu, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 27, 6057.
- Kim, Y. H.; Yoo, H. J.; Youn, S. W. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 13963.
- Rajesh, M.; Kumar, R.; Puri, S.; Nanubolu, J. B.; Reddy, M. S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1117.
- Jiang, H.; Yang, J.; Tang, X.; Wu, W. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2053.
- Xie, C.; Zhang, Z.; Li, D.; Gong, J.; Han, X.; Liu, X.; Ma, C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3491.
- Wang, X.; Liu, H.; Xie, C.; Zhou, F.; Ma, C. *New J. Chem.* **2020**, 44, 2465.
- Annareddygar, S.; Kasireddy, V. R.; Reddy, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 3267.
- Li, C.; Zhang, L.; Shu, S.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2441.
- Kiruthika, S. E.; Perumal, P. T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 484.
- Shengjiao, Y.; Dayun, L.; Rong, H.; Xingmei, H. CN Patent 110357892A.
- Jiang, M.; Xiang, H.; Zhu, F.; Xu, X.; Deng, L.; Yang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10122.
- Karthikeyan, I.; Arunprasath, D.; Sekar, G. *Chem. Commun.* **2015**, 5, 1701.
- Kopchuk, D. S.; Chepchugov, N. V.; Khasanov, A. F.; Kovalev, I. S.; Santra, S.; Nosova, E. V.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3862.