

УДК 547.831.3

РЕАКЦИЯ ПОВАРОВА В СИНТЕЗЕ N-ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2023 г. Р. М. Лиманцева*, Р. Г. Савченко, В. Н. Одинокоев, А. Г. Толстиков

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
e-mail: shaki-regina@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 25.05.2022 г.

Принята к публикации 27.05.2022 г.

Обзор посвящен анализу данных по синтезу биологически активных тетрагидрохинолиновых производных, базирующегося на реакции Поварова и её трехкомпонентной модификации за последние 8 лет.

Ключевые слова: реакция Поварова, тетрагидрохинолины, N-полициклы, трехкомпонентная циклоконденсация, основания Шиффа

DOI: 10.31857/S0514749223070029, **EDN:** HSBTGA

ВВЕДЕНИЕ

1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С α,β -НЕНАСЫЩЕННЫМИ ЭФИРАМИ
2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЕНАМИНАМИ И ЕНАМИДАМИ
3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ И ДРУГИМИ ОЛЕФИНАМИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Полизамещенные тетрагидрохинолины являются важными представителями биологически активных азотсодержащих гетероциклов, входящих в структуру многих природных метаболитов и синтетических фармакологических средств [1, 2]. Выявлено, что такого рода соединения обладают противовоспалительными [3], противоопухолевыми [4–6], противотуберкулезными [7, 8], противогрибковыми [9, 10], антибактериальными [11–14] и анти-ВИЧ [10] свойствами. Кроме того,

они находят применение в качестве лигандов для асимметрического синтеза, красителей, антиоксидантов и ингибиторов коррозии [1, 2].

Вследствие практической важности синтез тетрагидрохинолиновых производных остается весьма актуальной областью исследования, а химическая модификация каркасов тетрагидрохинолинов (ТГХ) является эффективным подходом при разработке лекарств.

В 1965 г. Поваров разработал уникальный подход к синтезу замещенных хинолинов, заклю-

чающийся в формальном [4+2]-циклоприсоединении ароматических оснований Шиффа (иминов) к электронообогатенным олефинам при катализе кислотами Льюиса или Бренстеда [15]. В последние годы широкое распространение получила одностадийная (минуя стадию получения имиона) трехкомпонентная модификация реакции Поварова, позволяющая существенно упростить синтез разнообразно замещенных тетрагидрохинолинов [16].

Настоящий литературный обзор посвящен анализу данных по синтезу биологически активных тетрагидрохинолиновых производных, базирующегося на реакции Поварова и её трехкомпонентной модификации за последние 8 лет.

1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С α,β -НЕНАСЫЩЕННЫМИ ЭФИРАМИ

Циклические виниловые эфиры являются одними из наиболее часто используемых диенофилов в реакции Поварова для синтеза новых тетрагидрохинолиновых производных. 2,3-Дигидрофуран и 3,4-2*H*-дигидропиран вступают в реакцию Поварова с основаниями Шиффа, в результате которой в одну стадию образуются соответствующие фууро[3,2-*c*]- и пирано[3,2-*c*]тетрагидрохинолины с тремя асимметрическими центрами. При использовании в качестве катализаторов протонных кислот или кислот Льюиса [1, 2, 16] обычно образуются *цис*- и *транс*-изомеры (или *эндо*/*экзо*-изомеры по отношению к H^{4a} и H^5) (рис. 1), которые могут быть легко разделены колоночной хроматографией на силикагеле.

Тетрагидрохинолиновые производные с фурановым и пирановым фрагментами широко распространены в природе и обладают обширным спектром биологической активности [1, 2, 17]. Значительный объем работ последних лет посвящен поиску эффективных катализаторов для трехкомпонентной реакции Поварова между ариламинами, бензальдегидами и циклическими виниловыми эфирами [18–26]. Среди них: (трифенилметил)тетрафторборат ($TrBF_4$) [18], $Fe_2(SO_4)_3 \cdot xH_2O$ [19], Sn-PILC (столбчатые межслойные глины) [20], $NbCl_5$ [21], церийаммоний нитрат (CAN) [22], $CeCl_3 \cdot 7H_2O/NaI$ [23], $Al(OTf)_3$ [24], феррит цинка

$[ZnFe_2O_4]$ [25] и UiO-66 (металл-органический комплекс терефталата циркония) [26].

Эффективный метод синтеза производных алкалоида юлолидина **1**, **2** предложили авторы [27] на основе одnoreакторной трехкомпонентной реакции Поварова ариламинов, формальдегида и 2,3-дигидрофурана в условиях микроволнового излучения с использованием каликс[4]арена *n*-сульфоновой кислоты **3** в качестве катализатора. Эффективность метода подтверждена хорошими выходами (45–96%) целевых продуктов и умеренной диастереоселективностью (*транс*/*цис* = 68:32) (схема 1). Была установлена возможность повторного использования катализатора **3** (до пяти раз) с небольшим снижением каталитической активности.

Позднее исследователи [28] модифицировали данный подход к синтезу производных юлолидинов с использованием каликс[4]арена *n*-сульфоновой кислоты на кремнеземной основе в качестве многократного гетерогенного катализатора в отсутствие растворителя и под действием микроволнового излучения. Метод позволил получить целевые юлолидины **1**, **2** с небольшим увеличением выхода (58–97%), но с более низкой диастереоселективностью (*транс*/*цис*, 51:46).

Использование каликс[4]арен *n*-сульфоновой кислоты **3** в трехкомпонентной реакции Поварова между ароматическими анилинами и двумя эквивалентами 2,3-дигидрофурана приводила к преимущественному образованию *цис*-фурано[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **4** (*dr* до 69%) (схема 2) [29]. Реакция проводилась в воде при 70°C в течение 5 ч, а наилучшие выходы были получены для анилина (95%) и его *n*-галогензамещенных производных – F (94%), Cl (93%), Br (93%), I (85%).

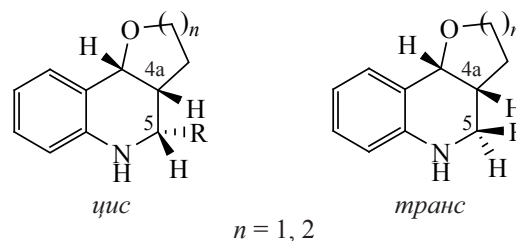
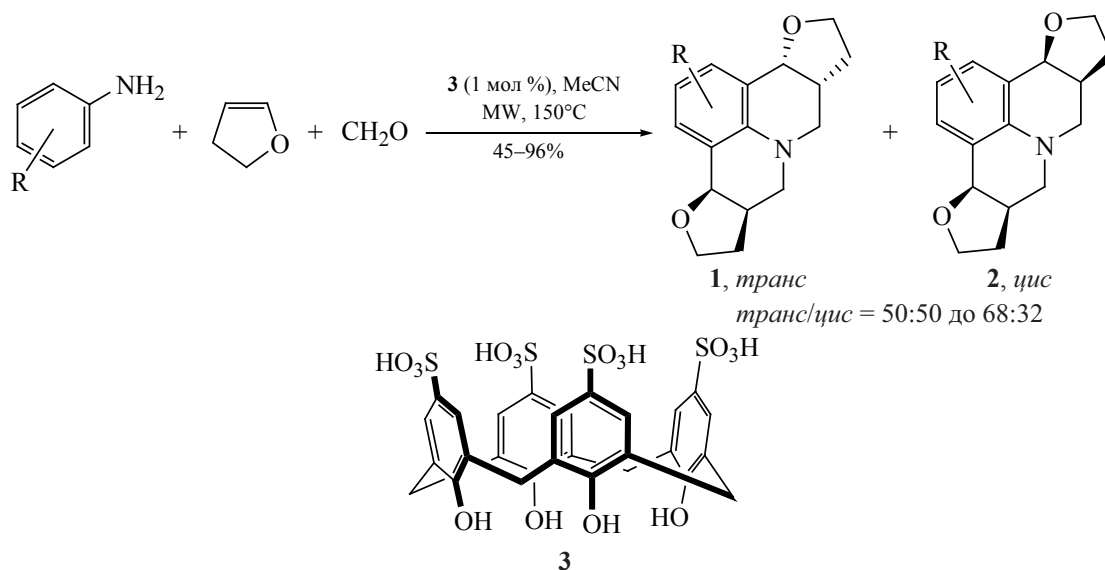


Рис. 1. Диастереомеры фууро[3,2-*c*]- и пирано[3,2-*c*]тетрагидрохинолинов

Схема 1



R = H, Me, C(CH₃)₃, OMe, CN, CO₂Bu, SCH₃, Ph, OPh, Cl, Br, F, I, CF₃, NO₂.

Бидентатная соль бис-иодид бензимидазолия **5** оказалась эффективным катализатором реакции Поварова иминов, полученных из ариальдегидов и анилинов с 2,3-дигидрофураном, *N*-винил-2-пирролидоном и 2,3-дигидропирролом в качестве диенофилов (схема 3) [30]. Реакция проводилась при комнатной температуре в присутствии 1 мол % катализатора с выходом (62–93%) целевых продуктов **6** и соотношением диастереомеров *цис/транс* от 55:45 до 98:2. Замена атомов йода в катализаторе на атомы брома или хлора приводила к значительному снижению выхода циклоаддуктов.

Достаточно новым и малоизученным катализатором синтеза 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов в реакции Поварова, является хелкват HQ-5 (спиралевидное конденсированное *N*-полиароматическое соединение) **7** [31]. Реакция между *N*-арилимином и олефинами (5-метил-2,3-дигидрофуран, 3,4-ди-

гидропиран, *трет*-бутил 2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат, 1-винилпирролидин-2-он, 1-винилазепан-2-он, *N*-винилкарбамат, инден) в присутствии каталитических количеств **7** приводила к соответствующим 1,2,3,4-тетрагидрохинолинам **8**, **9** с выходами 41–95% и диастереоселективностью *цис/транс* от 34:66 до 100:0 (схема 4). Стоит отметить, что при взаимодействии 3,4-дигидропирана и *N*-арилимина мажорным продуктом является *цис*-изомер **10**, а *транс*-диастереомер **11** был выделен в виде смеси 1:1 с побочным продуктом возможной тримеризации исходного 3,4-дигидропирана – додекагидродипиранохроменом (схема 4).

В дополнение к классическим катализаторам реакции Поварова (кислотам Льюиса и Бренстеда) было обнаружено, что некоторые биоферменты, такие как α-химотрипсин, выделенный из поджелудочной железы крупнорогатого скота, также

Схема 2

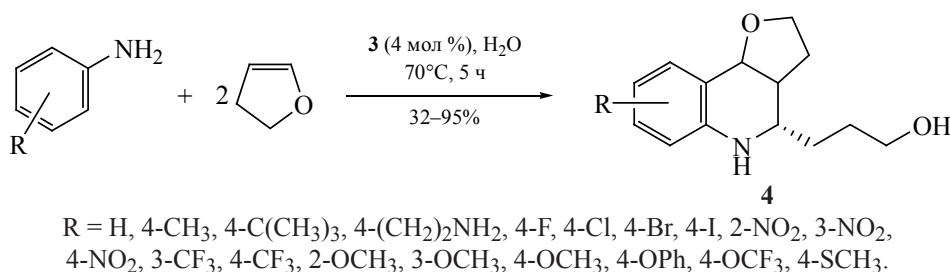
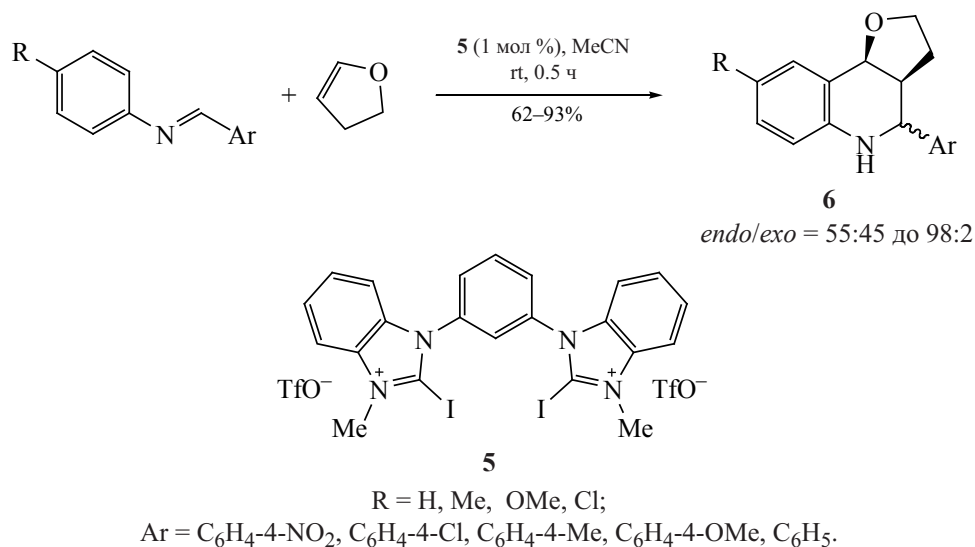


Схема 3



запускают трехкомпонентную реакцию Поварова [32]. Этот фермент проявил себя эффективным катализатором реакции между арилами, ароматическими альдегидами и 3,4-дигидропираном или 2,3-дигидрофураном в среде ацетонитрил-вода, давая соответствующие 1,2,3,4-ТГХ **12**, **13** с выходами 66–83% и высокой диастереоселективностью (*транс/цис* до 92:8) (схема 5). Авторы полагают, что активный центр в α -химотрипсине, содержащий кислотные остатки аспартата, гистидина и серина, является катализирующим агентом в реакции Поварова.

Влияние природы катализатора и заместителей в альдегиде на диастереоселективность образующихся тетразамещенных гексагидропирано[3,2-*c*]-хинолинов **14**, **15** в трёхкомпонентной реакции Поварова между анилинами, бензальдегидами и 3,4-дигидропираном в присутствии кислот Льюиса (трифлаты Sc и Yb, InCl_3 , TiCl_4 , FeCl_3) и Бренстеда ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, трифторуксусная кислота, 4- NO_2PhA , трифторметансульфоновая кислота HOTf, TMSCl) были изучены в работе [33] (схема 6).

Установлено, что кислотные катализаторы Льюиса дают более высокую *эндо*-диастереоселективность, чем протонные кислоты Бренстеда (трифторуксусная, 4-нитрофталевая и трифторметансульфоновая кислоты). Объемные *орто*- и *диорто*-замещенные ариальдегиды увеличивали *экзо*-диастереоселективность реакции, а замена трифторуксусной кислоты на катализатор

TMSCl приводила к повышению выхода реакции Поварова, сохраняя высокую *экзо*-диастереоселективность.

С целью получения новых биологически активных производных ТГХ велись работы по вовлечению в реакцию Поварова новых аминных субстратов. Авторы [34] синтезировали серию октагидрофуро[3,2-*c*]пирроло[1,2-*a*]хинолиновых производных **16**, **17** из гомопротаргильных ариламинов и циклических виниловых эфиров в присутствии катализатора Al_2O_3 и $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в анизоле при 60°C (схема 7). Согласно предложенной схеме генерированный *in situ* промежуточный циклоенамин **A** изомеризуется в катион иминия **B**, который взаимодействует с олефинами с образованием целевых продуктов **16**, **17** с выходами 38–80% и диастереоселективностью *эндо/экзо* до 25:1.

Взаимодействием гетероарилзамещенных анилинов, альдегидов и 2,3-дигидрофурана в присутствии хлорида индия с использованием ацетонитрила в качестве растворителя были получены 4-замещенные фууро[3,2-*c*]тетрагидрохинолины **18** и **19** с выходом 59–73% (схема 8) [5]. Аналогичная реакция гетероарилзамещенных анилинов с двухмольным избытком 2,3-дигидрофурана приводила к фууро[3,2-*c*]тетрагидрохинолиновым производным **20a–c**, **21a–c**.

Синтезированные производные тетрагидрохинолина **18–21** были протестированы *in vitro* на

Схема 4

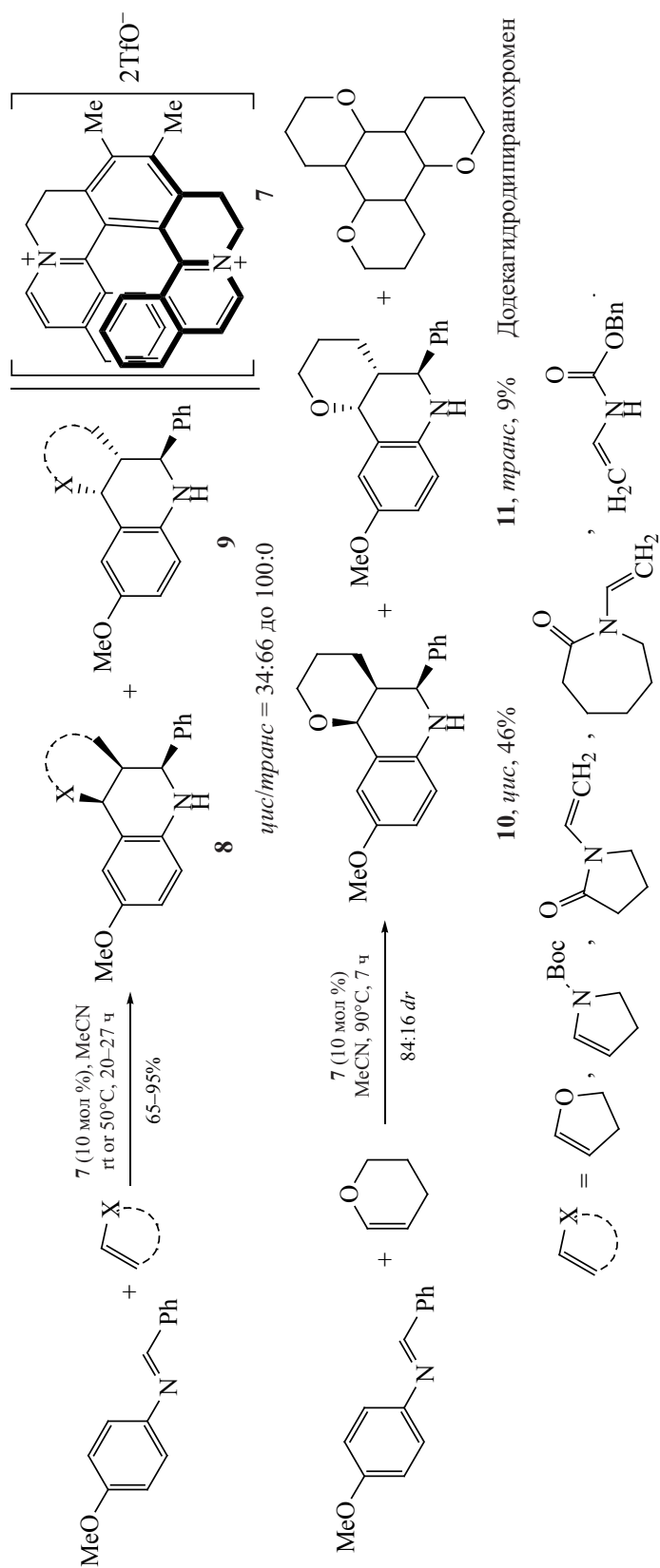


Схема 5

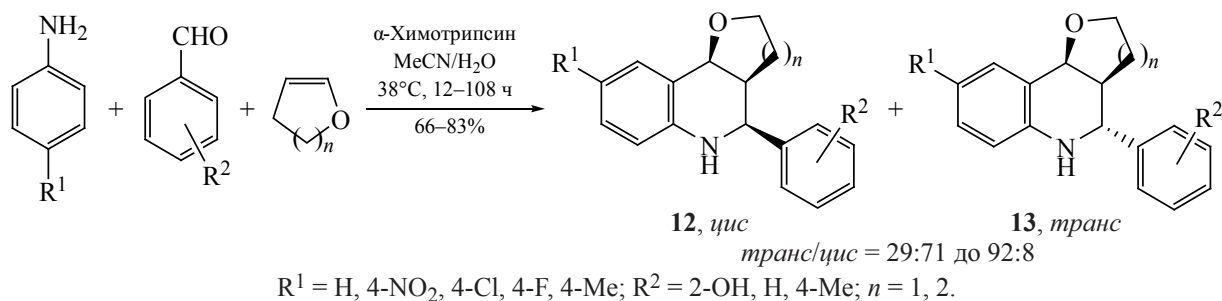
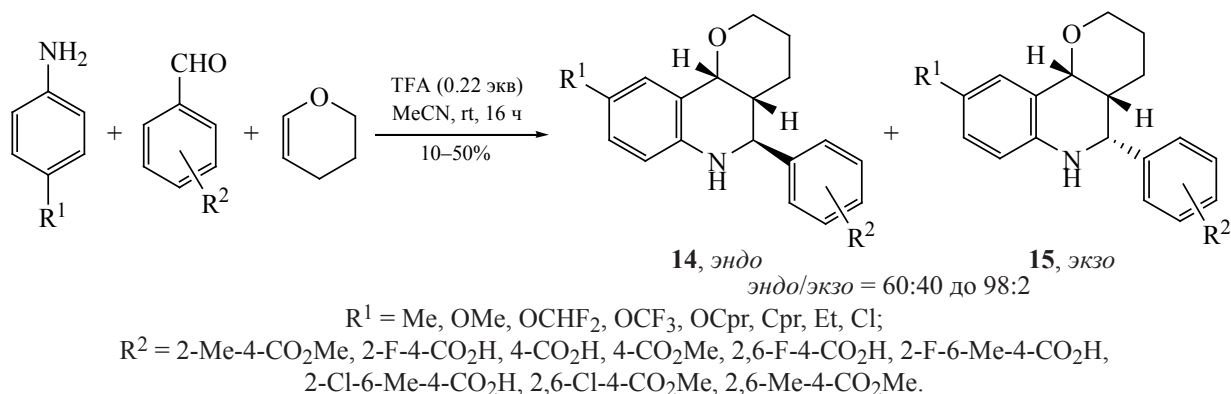


Схема 6



противоопухолевую активность. 2-(30-Гидрокси-пропил)-6-(пиридин-4-ил)фурано[3,2-с]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин **21b** проявил наибольшую активность ингибирования клеточной пролифера-

ции и индуцировал апоптоз клеток глиомы C⁶ дозозависимым образом.

Направленный синтез 2,3,3a,4,5,9b-гексагидро-8-фенокси-4-(пиридин-2-ил)фуро[3,2-с]хиолина,

Схема 7

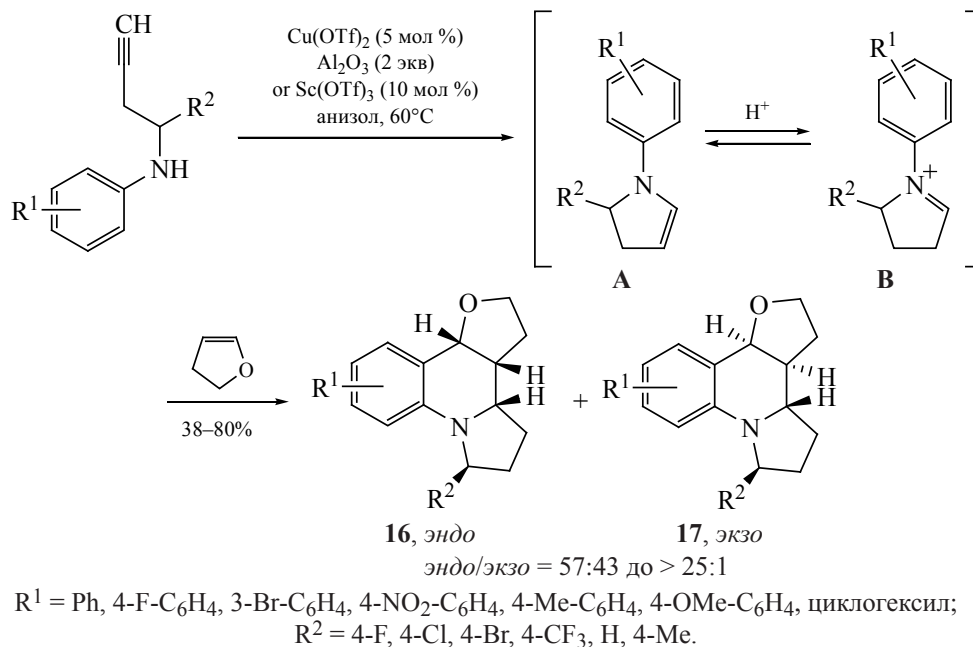


Схема 8

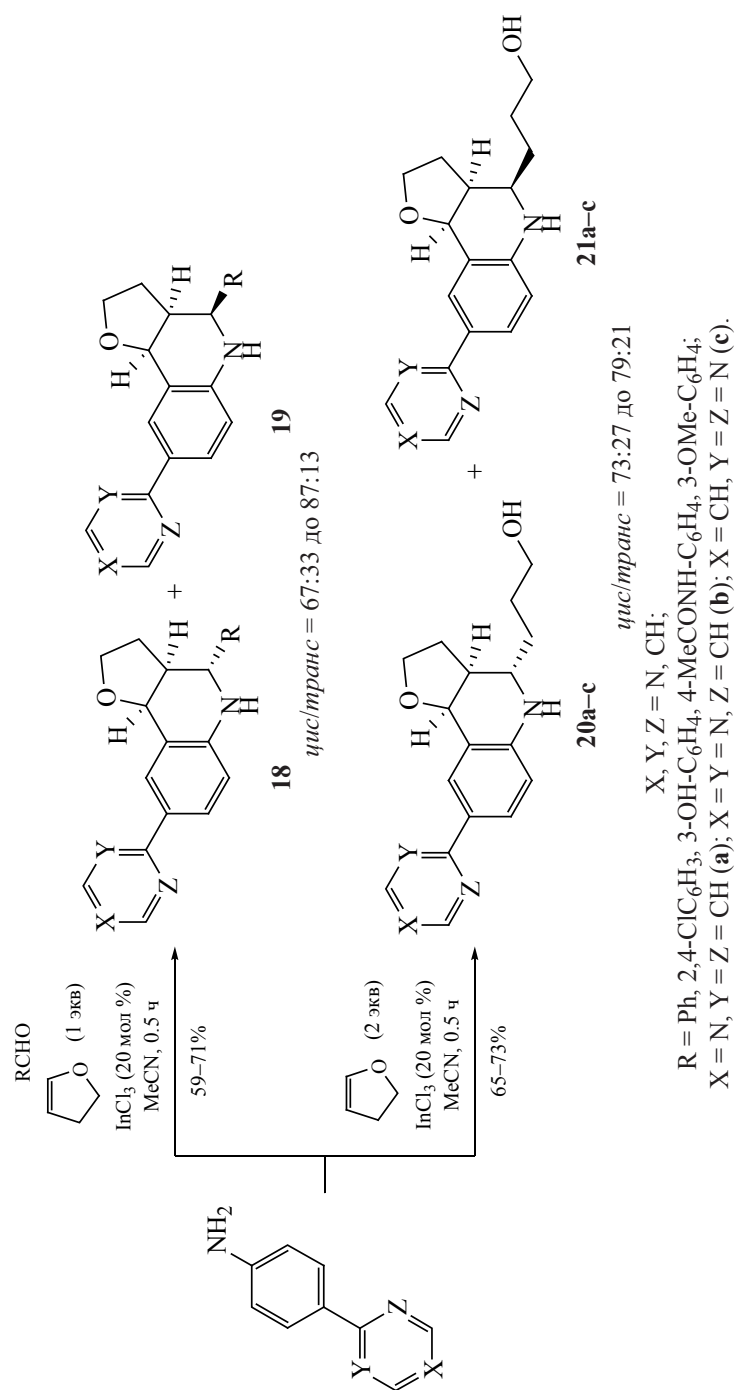


Схема 9

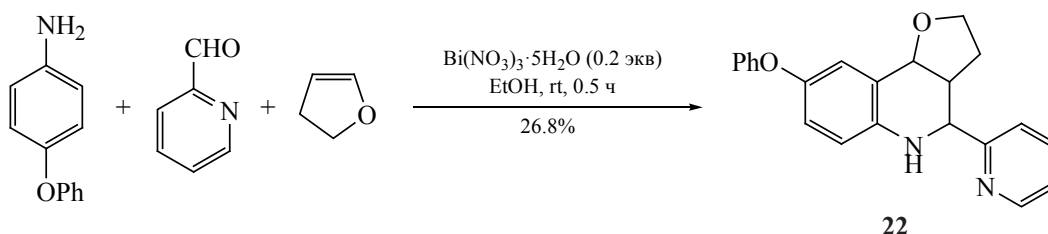
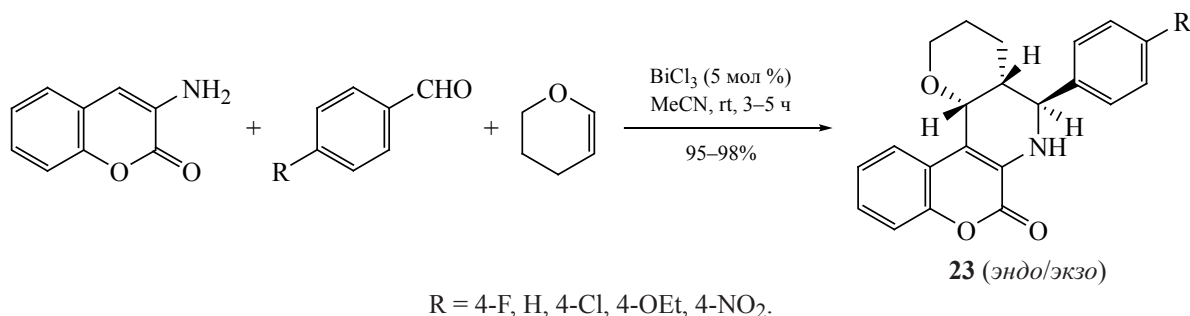


Схема 10



содержащего в своей структуре фрагменты мартинеллина и тетрагидрохинолина, представлен в работе [35]. Так, трехкомпонентной реакцией Поварова 4-феноксанилина, 2-пиридин карбоксальдегида и 2,3-дигидрофурана, катализируемой $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, было получено полициклическое соединение **22** с выходом 26.8% (схема 9). Согласно биоскринингу для него выявлена противоопухолевая активность (на клетках рака молочной железы) и фунгицидная активность (на патогенном грибе человека *C. albicans*).

С целью синтеза тетрагидропиридо[2,3-*c*]кумарина **23** авторы провели трехкомпонентную реакцию Поварова между 3-аминокумарином, ароматическим альдегидом и 3,4-дигидропираном, ка-

тализируемую BiCl_3 (схема 10) [36]. Исследования методом NOESY показали, что во всех случаях с высокой селективностью получены эндо-экзо-изомеры циклоаддукта Поварова **23** с выходами 95–98%.

Использование гликалей в качестве диенофилов в реакции Поварова малоизучено. Трехкомпонентная конденсация гликалей с ариламинами и 2-гидроксibenзальдегидами, катализируемая трифлатом скандия в ацетонитриле, при повышенной температуре позволила получить новые пентациклические хроменохинолины **24** с хорошей диастереоселективностью (до 10:2) и умеренными выходами (34–74%) (схема 11) [37]. Образование циклоаддуктов строения **24** по мне-

Схема 11

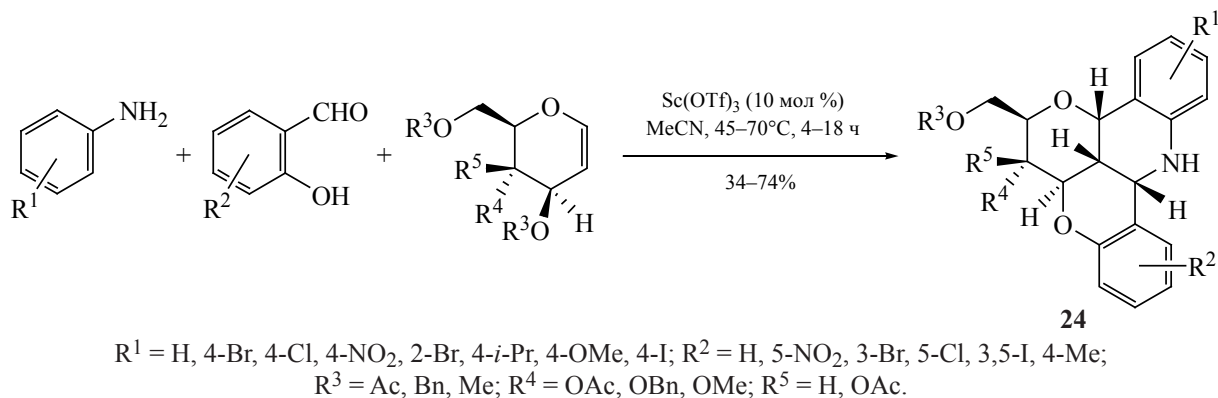
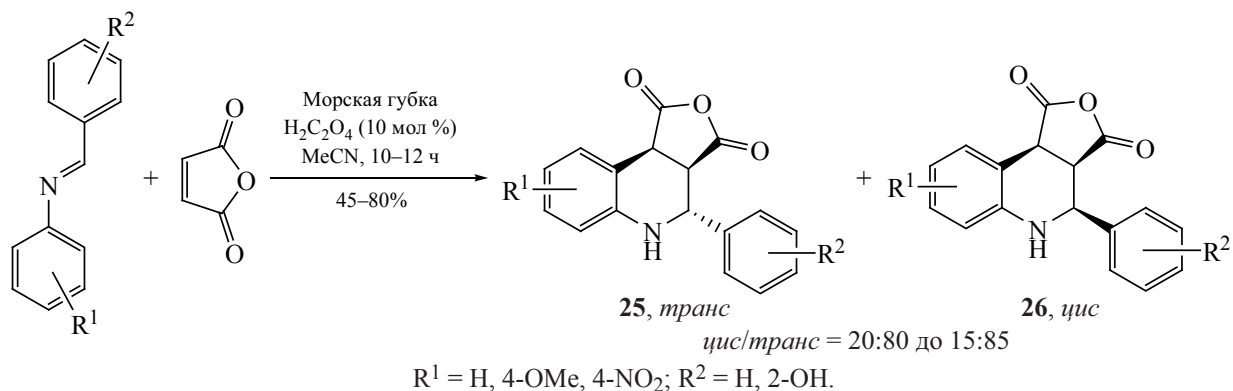


Схема 12



нию авторов происходит посредством перегруппировки Феррье и «домино»-реакции Поварова.

Среди новых циклических виниловых эфиров, вовлекаемых в реакцию Поварова, можно выделить малеиновый ангидрид и фурановые производные. Так, реакция Поварова между *N*-арилиминами и малеиновым ангидридом (схема 12), катализируемая щавелевой кислотой, нанесенной на порошкообразную морскую губку, дает соответствующие 1,2,3,4-тетрагидрохинолины **25**, **26** с выходом 45–80%, где основным продуктом является *транс*-диастереомер **25** (*цис/транс* от 20:80 до 15:85) [38].

Ультразвуковое облучение способствовало селективному протеканию реакции ариламинов с индол-2,3-дионами и малеиновым ангидридом в присутствии $InCl_3$ в полиэтиленгликоле (ПЭГ-400) (схема 13) [39].

Образование сложных спиротетрагидрохинолиновых продуктов **27** достигалось с хорошими выходами (74–93%) за 40 мин реакции. Для синтезированных соединений выявлена антимикробная и анальгетическая активность.

Фторированные тетрагидрофуран-конденсированные тетрагидрохинолины **28** были синтезированы в результате трехкомпонентной реакции Поварова между *F*-иминоэфирами и производными фурана при катализе соединениями золота в CH_2Cl_2 при комнатной температуре (схема 14) [40].

Было выявлено, что такие тетрагидрофуран-конденсированные тетрагидрохинолины структуры **28** являются ингибиторами метионил аминокептидазы и модуляторами глюкокортикоидных

Схема 13

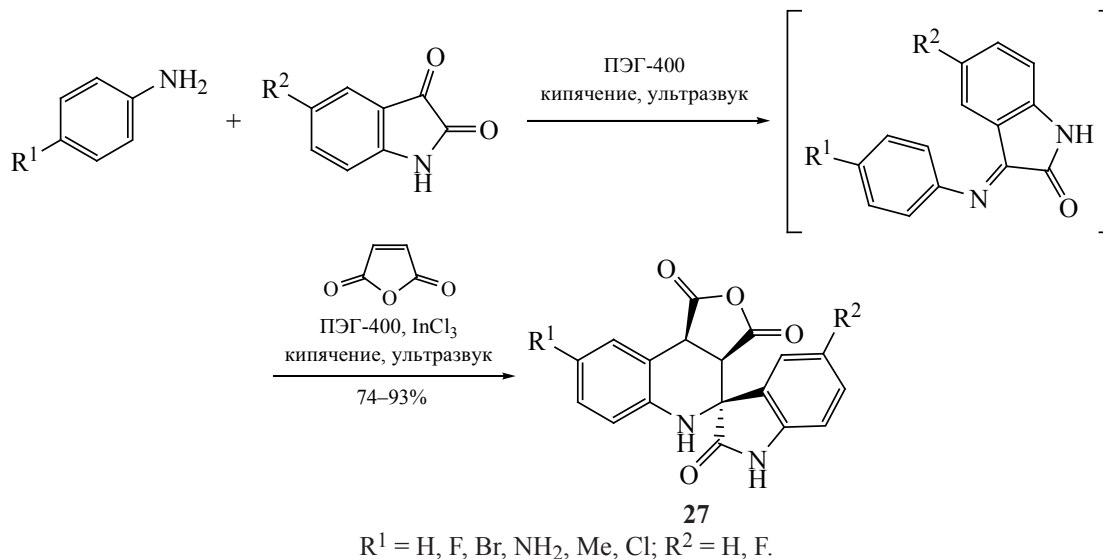
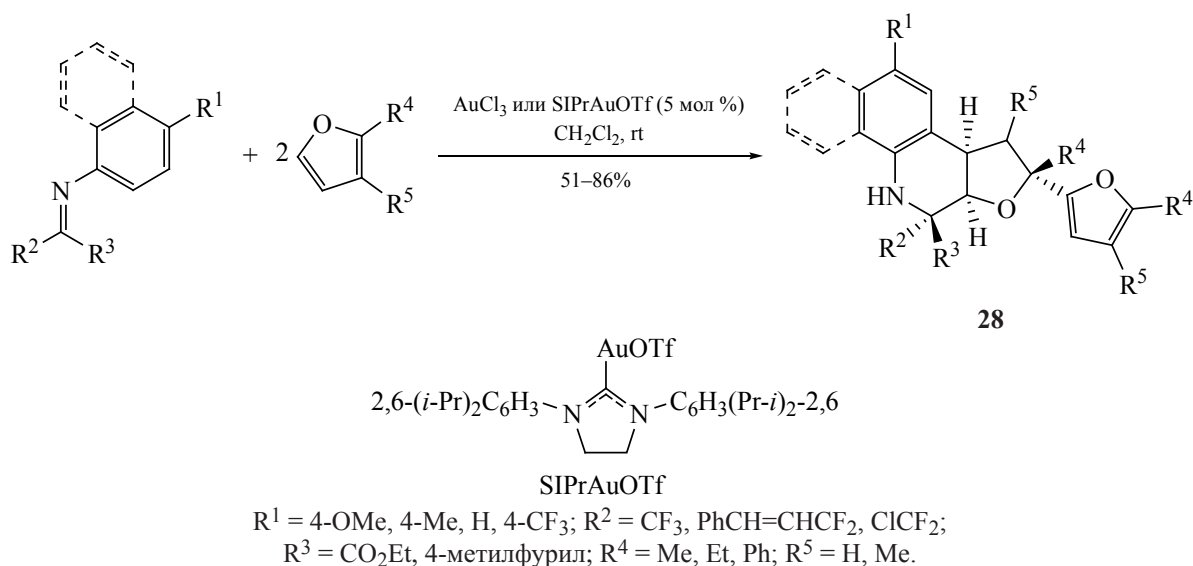


Схема 14



рецепторов в перспективе лечения заболеваний печени и ожирения.

2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЕНАМИНАМИ И ЕНАМИДАМИ

Реакция Поварова между *N*-арилиминами и енаминами является эффективной технологичной возможностью для целенаправленного синтеза амидо(амино)-замещенных тетрагидрохинолинов.

N-винил-2-пирролидон является одним из наиболее широко изученных диенофилов в реакции Поварова для введения азотной группы в положение C⁴ [1, 2, 16]. С его участием велись поиски «зеленых» катализаторов и физической активации реакции для увеличения диастереоселективности и выходов целевых продуктов. Так, фотохимический подход для реакции Поварова между замещенными *N*-бензилиденами и *N*-винил-2-пирролидоном,

в присутствии комплекса Cr(III)/бипиридин приводит к 1,2,3,4-ТГХ **29**, **30** с выходами 26–97% и с высокой диастереоселективностью (схема 15) [41].

В стереоселективной реакции Поварова между ароматическими аминами и *N*-виниллактамами при катализе наночастицами оксида железа (II) были получены *цис*-изомеры различных 2-метилтетрагидрохинолинов **31** (выход до 95%) (схема 16) [42]. Катализатор использовали до пяти раз без значительной потери каталитической активности.

N-арил-3-гидроксиизоиндолиноны являются новыми ариламиными субстратами реакции Поварова с *N*-винил-2-пирролидоном [43]. По мнению авторов, синтез производных изоиндолон-[2,1-*a*]хинолона **32** происходит регио- и стереоселективно, через образование промежуточного *N*-ацилиминиевого иона из *N*-арил-3-

Схема 15

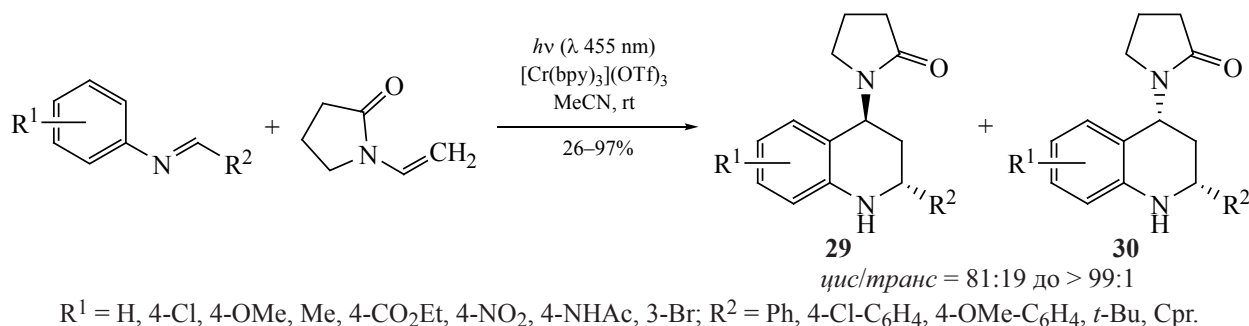
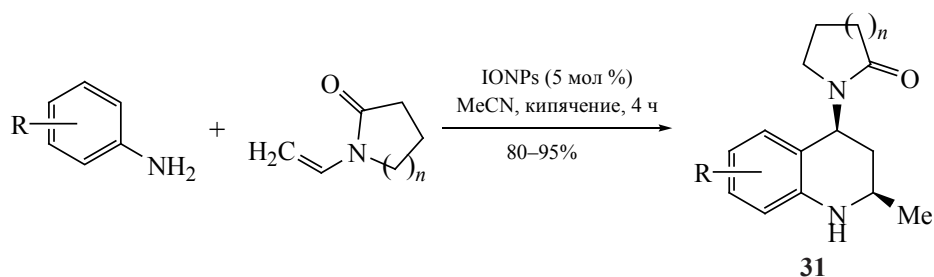


Схема 16



IONPs = наночастицы оксида железа
 R = H, 2-Me, 2-Br, 2-F, 2-OMe, 3-NO₂, 4-Cl, 4-F; n = 1, 3.

гидроксиизоиндолинона в присутствии BF₃·OEt₂ (схема 17).

Известно, что производные ТГХ способны ингибировать действие фермента ацетилхолинэстеразы [44]. Направленный синтез производных ТГХ, содержащих пирролидоновый фрагмент, был осуществлен реакцией замещенных анилинов с альдегидами (фурфурол, пиперональ) с последующей конденсацией образующихся анилов с *N*-винил-2-пирролидоном в присутствии BiCl₃ (20 мол %) (схема 18) [45], в результате чего получены 2,4-дизамещенные тетрагидрохинолины **33**, **34** с выходом 85–92% в виде единственного *цис*-изомера.

Полученные тетрагидрохинолины **33**, **34** были протестированы *in vitro* на способность ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы и показали при этом умеренную активность. Аналогичный подход для синтеза **33** был применен в работе [46] в присутствии InCl₃ (20 мол %) в ацетонитриле, а биологический скрининг полученных соединений выявил наличие антибактериальной активности.

Реакция *N*-аллиланилина, формальдегида и *N*-винил-2-пирролидона в присутствии *n*-толуол-

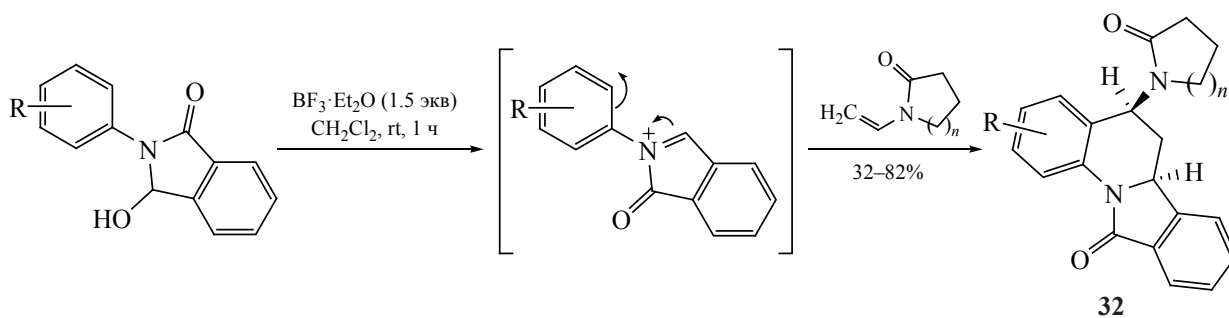
сульфоновой кислоты (20 мол %) при комнатной температуре приводила к *N*-аллил тетрагидрохинолинам **35** с выходом 74–93% (схема 19) [47]. Для синтеза *N*-пропаргил тетрагидрохинолинов **36** наилучшим катализатором является InCl₃ (20 мол %) при комнатной температуре. Все соединения получены с высокими выходами (73–95%) и протестированы в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы, играющих ключевую роль в процессах нейрогуморальной и синаптической передачи.

N-аллил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **35** проявляли лучшую ингибирующую активность бутирилхолинэстеразы по сравнению с *N*-пропаргил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами **36**.

Недавно был осуществлен синтез новой серии *N*-пропаргилтетрагидрохинолинов **37** с помощью, катализируемой InCl₃ катионной реакции Поварова из соответствующих *N*-пропаргиланилинов, формальдегида и *N*-винилформамида с выходами 23–95% (схема 20) [48].

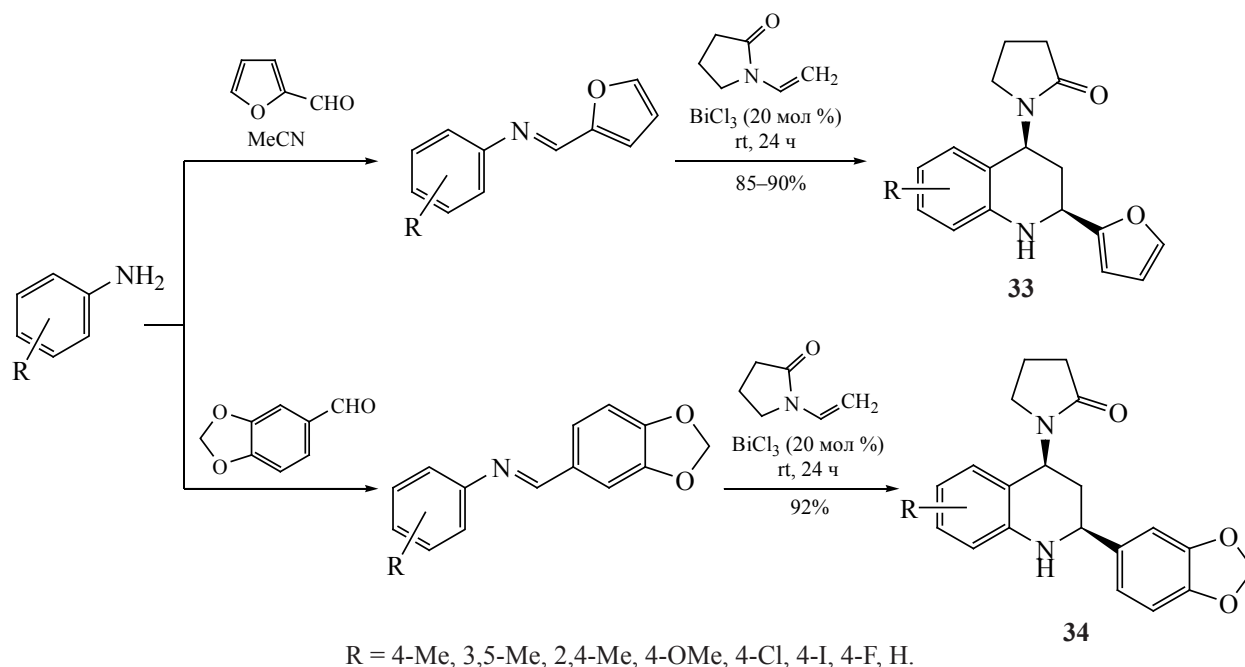
Тестирование серии *N*-пропаргилтетрагидрохинолинов **37** на антиоксидантную активность выявило её прямую зависимость от concentra-

Схема 17



R = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 3,5-Me, 4-F,5-Cl, 1-нафтиламин, 2-нафтиламин; n = 1, 3.

Схема 18



ции синтезированных соединений, наибольшую активность проявил ТГХ **37** с метокси-группой и атомом фтора в ароматическом кольце соответственно. Кроме того, такие соединения привлекательны для дальнейшей модификации структуры благодаря реакционной способности пропаргильного фрагмента.

Реакция Поварова между *N*-алкил(арил)аминами, параформальдегидом и *N*-винил-2-лактамами можно проводить в отсутствие катализатора в течение 24 ч при комнатной температуре (схема 21) [49]. Полученные 1,4-дизамещенные ТГХ **38** были оценены на противоопухолевую активность *in vitro*, и было обнаружено, что одно из них ($R^1 =$

Схема 19

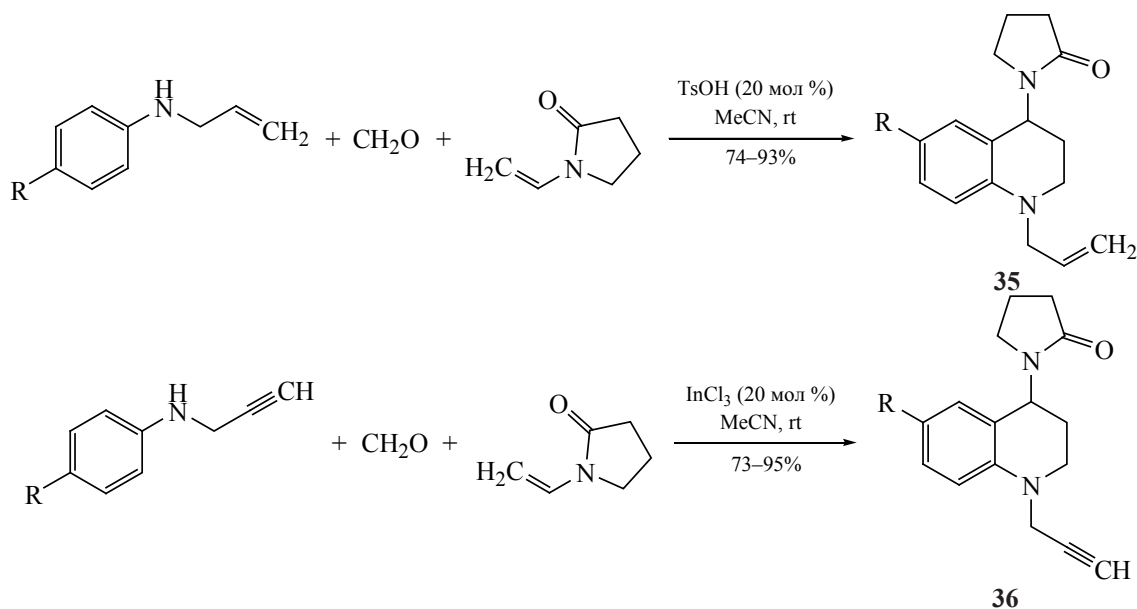
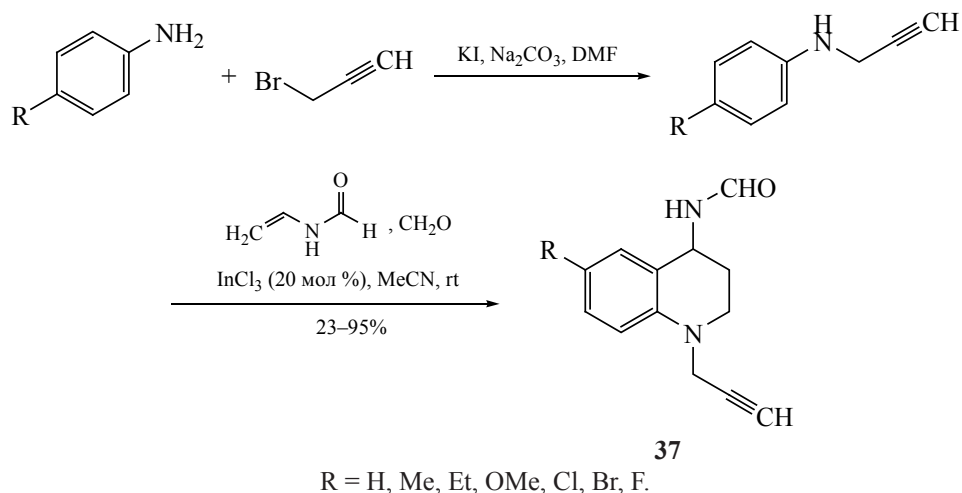


Схема 20



6-MeO, $R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ и $n = 1$) проявляло максимальную активность на панели 57 линий опухолевых клеток, гибель которых опосредована через остановку клеточного цикла дозозависимым образом, что в конечном итоге подавляет процесс их пролиферации.

В аналогичную реакцию также были вовлечены гетероциклические субстраты, содержащие анилиновый фрагмент, такие как дибензоазепин, тетрагидрохинолин, и синтезированы соответствующие конденсированные ТГХ **39–41**. При использовании первичного ароматического амина (n -толуидин), реакция протекала по обоим свободным *орто*-положениям с образованием юлолидина **41** (32%), в виде двух диастереомеров в соотношении 1.5:1, его выход увеличивался до 61% при участии уксусной кислоты (схема 22).

Данный метод ограничен в выборе диенофила, при попытке введения в реакцию стирола, 2,3-дигидрофурана и 3,4-дигидро-2*H*-пирана образование целевых продуктов не наблюдалось.

Твердофазный метод позволил синтезировать *цис*-4-амидо-*N*-ил-2-метилтетрагидрохинолины **42** путем механохимического измельчения анилинов и *N*-виниламидов в присутствии фосфомолибденовой кислоты (схема 23), при этом образование *цис*-2,4-дизамещенных тетрагидрохинолинов **42** происходило с выходами 55–89% [50].

Аналогичный синтез линейки 4-амидил-2-метилтетрагидрохинолинов **42** был разработан при использовании $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ в качестве катализатора [51], при этом выходы целевых продуктов **42** составили 63–89%, а диастереоселективность реакции выросла.

Схема 21

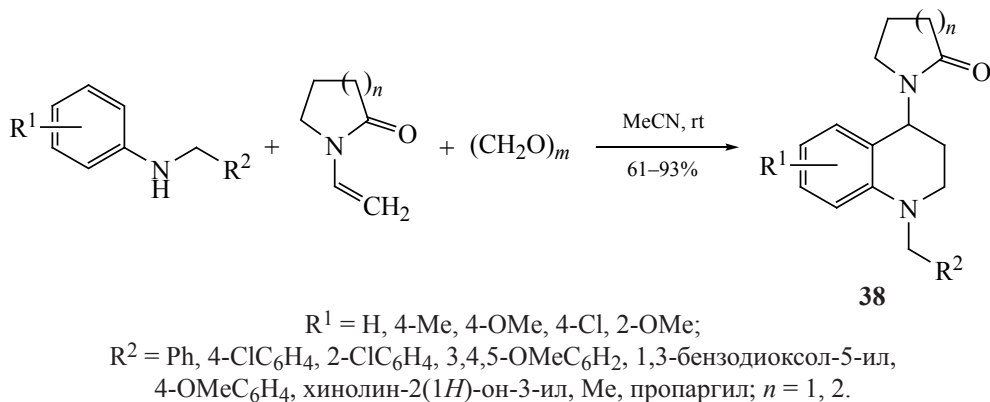
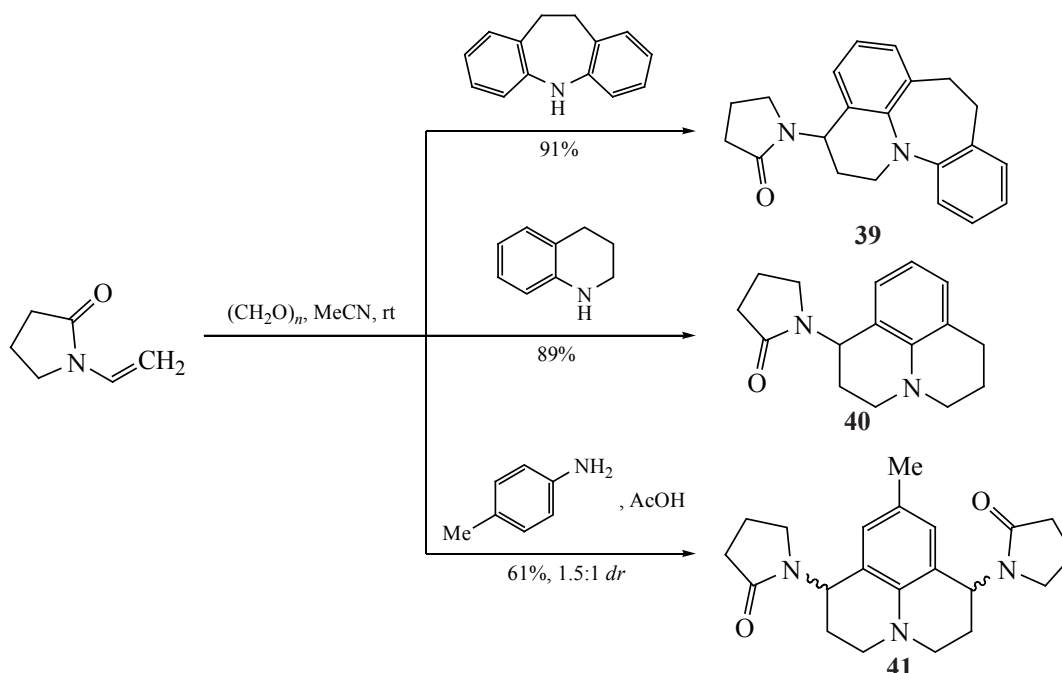


Схема 22



Вовлечение в реакцию Поварова новых субстратов позволяет расширить потенциал метода и биологические свойства синтезированных циклоаддуктов. Так, использование α,β -непредельных гидразонов в качестве диенофилов, интересно тем, что диметилгидразонная группа позволяет проводить дальнейшую функционализацию тетрагидрохинолиновых производных. При использовании α -оксоиминов **A**, полученных смешением соответствующих анилинов с α -дикарбонильными производными, в реакции Поварова с α,β -незамещенными *N,N*-диметилгидразонами при комнатной температуре в присутствии InCl_3 были получены различные 2-ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **43** с выходом 50–95% и диастереосективностью *цис/транс* от 57:43 до 100:0 (схема 24) [52]. Имины, полученные из производных изатина **B**, в реакции

циклоконденсации с *N,N*-диметилгидразоном приводят к образованию соединений **44a**, **44b** в виде единственных диастереомеров.

Реакция Поварова между ароматическими аминами, α -кетоальдегидов с α,β -незамещенными *N,N*-диметилгидразонами была осуществлена последовательным трехкомпонентным способом в механохимических условиях с использованием вибрационной шаровой мельницы (при частоте 20 Гц и шаров из оксида циркония). Механохимический метод обеспечивал более быстрое протекание реакции Поварова (в среднем на 1–2 ч) с сопоставимыми выходами целевых 2-ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, но более низкой диастереоселективностью (*цис/транс* от 55:45 до 86:14) по сравнению с реакцией в растворе [53].

Схема 23

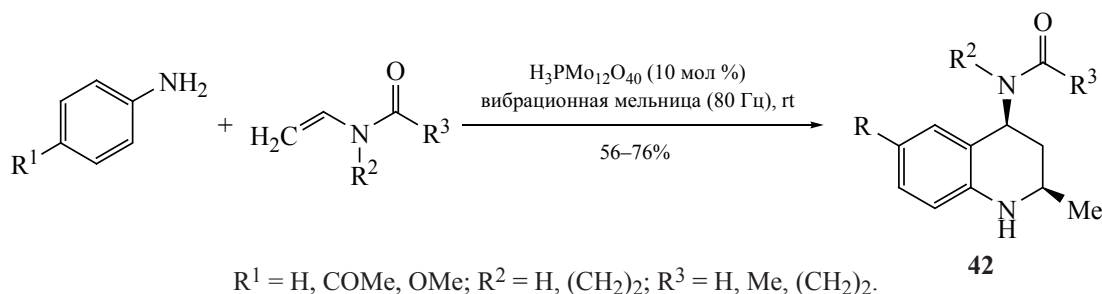
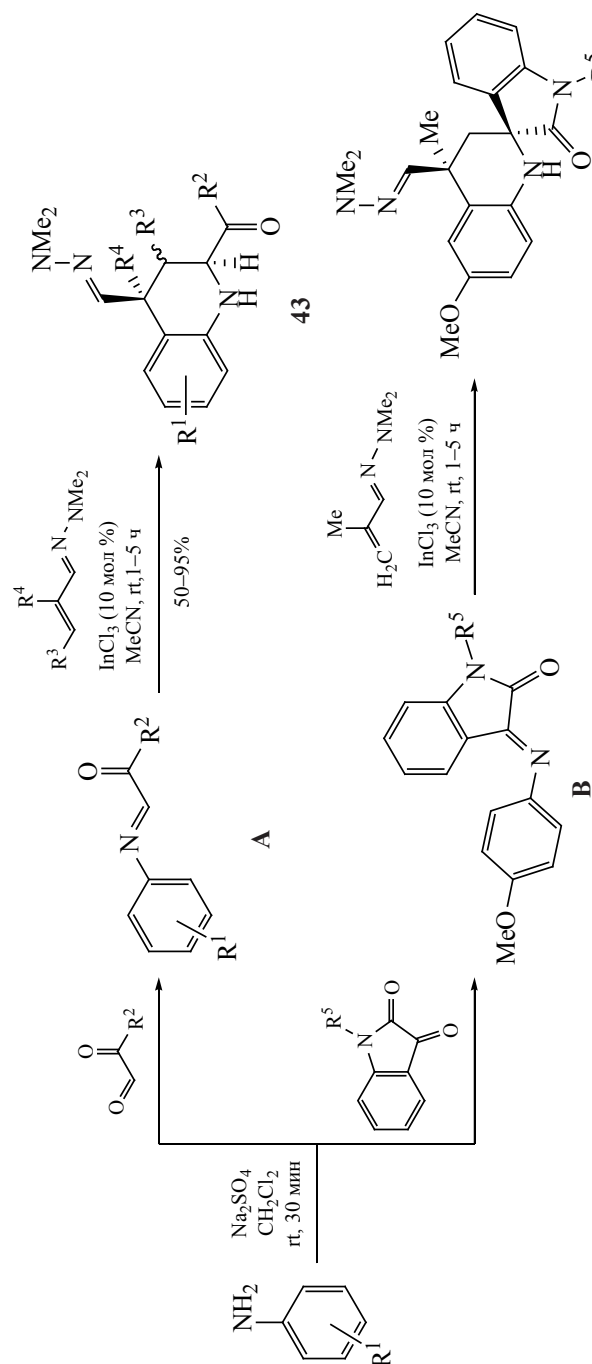


Схема 24

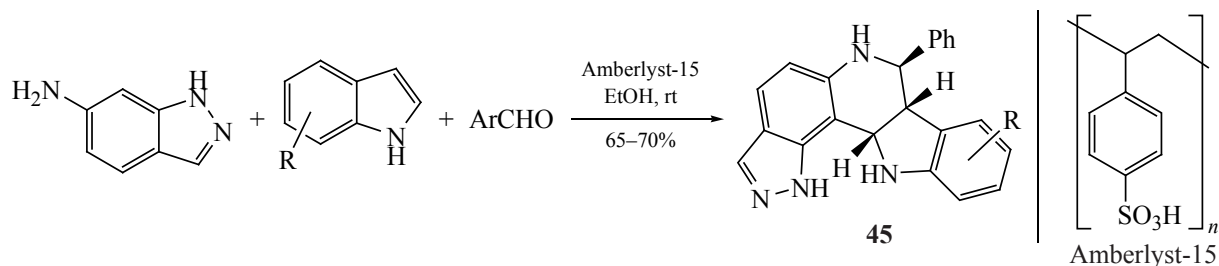


44a, $R^5 = H$, 51%, 1:0 dr

44b, $R^5 = Bn$, 44%, 1:0 dr

$R^1 = 4-OMe, 4,6-Me, 3,5-Me$; $R^2 = Ph, 4-FC_6H_4, 4-OMeC_6H_4, OEt, 2-фурил$; $R^3 = H, Et$; $R^4 = H, Me, Et$.

Схема 25



R = H, Br,

Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 2-фенальдегид, фурфураль.

Производные индолилхинолина широко распространены в природе и обладают различным спектром биологической активности [54, 55]. Реакция Поварова с индолами в качестве диенофилов, часто зависит от выбора субстрата и катализатора для успешного ее проведения [56]. Эффективным оказался подход с использованием твердого кислотного катализатора – Amberlyst®-15 (макроретикулярная ионообменная смола на основе полистирола с сильноокислой сульфоновой группой) в реакции Поварова между имином, полученным из 1*H*-индазол-6-амин и арил/гетероарилальдегидами, с замещенными индолами (схема 25).

Данный подход позволил синтезировать библиотеки экзо-1,6,7,7а,12,12а-гексагидроиндоло-[3,2-*c*]пиразоло[3,4-*f*]хинолинов **45**, которые были проверены на способность ингибировать белок сиртуин дрожжей (Sir – 2-НАД-зависимый фермент гистондеацетилазы, регулирует клеточную дифференциацию, подавление генов и восстановление ДНК) [56].

Производные индоло-1,8-нафтиридина **46**, полученные в результате реакции Поварова 2-амино-4-пиколина и бензальдегидов с индолом в присутствии InCl₃ при кипячении (схема 26), проявили антибактериальную активность в отношении

грамположительных штаммов *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*. Кроме того, все соединения не показали мутагенных эффектов в отношении штаммов *Salmonella typhimurium* [57]. Реакция протекала в течение 12 ч с выходом целевых продуктов 70–88%.

Новый катионный катализатор **47** для синтеза индолилтетрагидрохинолинов **48** предложен в работе [58]. Реакция циклоконденсации 2-винилндола с *N*-ариламинами в присутствии катионного катализатора **47** приводила к целевым индолилтетрагидрохинолинам **48** с выходом 52–92% (схема 27).

В трехкомпонентную реакцию Поварова удалось вовлечь такой электронодефицитный диенофил как индолилнитроалкен. С его участием в присутствии FeCl₃ были синтезированы 4-индолил-2,3,4-тризамещенные ТГХ **49a–r** в виде единственного диастереомера с выходами 41–90% (схема 28) [59].

Данный подход оказался применим к широкому классу субстратов с различными функциональными группами. При вовлечении в реакцию циклоконденсации *m*-замещенных анилинов наблюдалось образование смеси региоизомеров **49a–u** и **50s–u** в соотношении 0.6:1–0.7:1, соответственно.

Схема 26

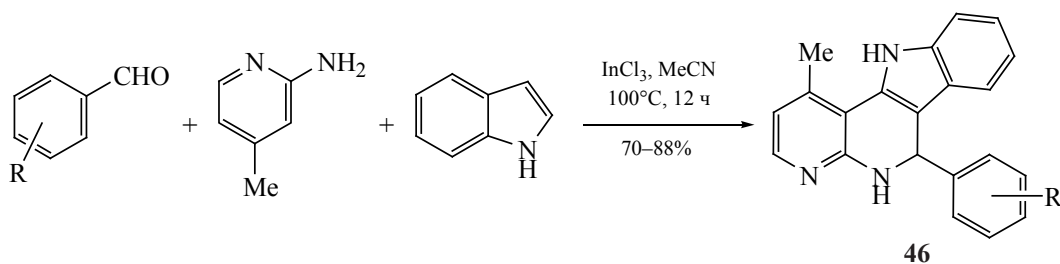
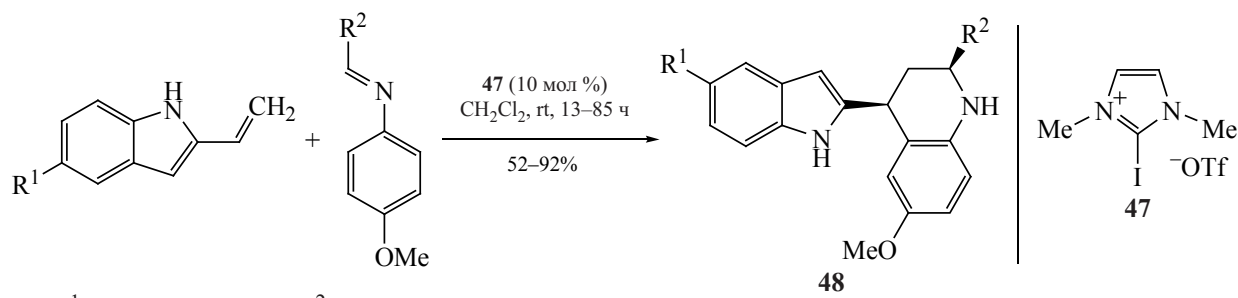
R = H, 4-Me, 4-Cl, 4-F, 4-CF₃, 4-NO₂, 4-OMe, 3-OMe-4-OH, 3-OMe-4-OH-3-Br.

Схема 27



$R^1 = H, Me, OMe, Cl$; $R^2 = Ph, 4-MeC_6H_4, 2-MeC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-COMeC_6H_4$, тиол, оксол.

Прямое использование дигидропиррола в качестве диенофила реакции Поварова ограничено его токсичностью, низкой стабильностью и необходимостью присутствия *N*-защитной группы. Для получения производных пирроло[3,2-*c*]тетрагидрохинолинов обычно используют подходы, в которых необходимый дигидропиррол образуется *in situ*. Так, при использовании гомопропаргиламинов в качестве диенофилов в реакции Поварова с арилиминами, катализируемой трифлатом меди, образуются производные гексагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]тетрагидрохинолина **51** и **52** с выходом 41–92% (схема 29) [60]. Путем внутримолекулярного гидроаминирования гомопропаргиламина образуется *in situ* высокореактивный дигидропиррол **A**, который взаимодействует с имином с образованием диастереомерной смеси соединений **51** и **52** с хорошей *эндо/экзо*-селективностью.

При проведении реакции Поварова между арилиминами и циклопропилальдегидом в присутствии NH_4Br в качестве катализатора образуется смесь *экзо*- и *эндо*-диастереомеров гексагидропирролохинолинов **53** в соотношении 1:1 (схема 30)

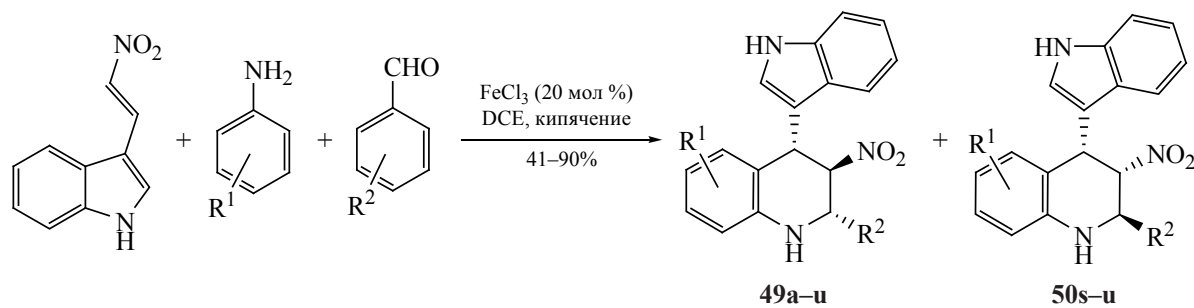
[61]. В предлагаемом механизме первоначально образовавшийся имин **B** подвергался перегруппировке с образованием *N*-арил дигидропиррола **A**, который при [4+2] циклоприсоединении с другой молекулой **B** давал целевой гексагидропирролохинолин **53** с хорошими выходами 42–91%.

Присутствие кислого протона в энкарбаматах позволяет использовать их в качестве диенофилов в асимметричных реакциях Поварова, катализируемых фосфорными кислотами. Так, было установлено, что фосфорные кислоты действуют как бифункциональные катализаторы, способствуя образованию целевых циклоаддуктов с высокой энантиоселективностью (см. таблицу) [62].

3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ И ДРУГИМИ ОЛЕФИНАМИ

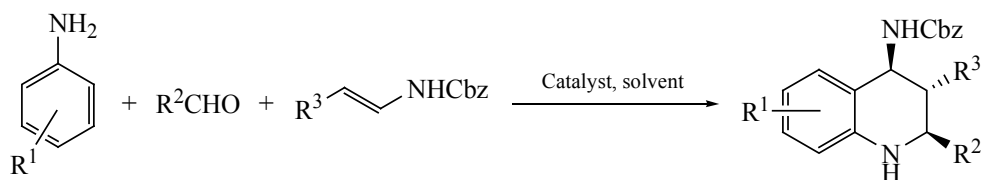
Трициклические ТГХ являются общей структурой многочисленных биологически активных природных продуктов, фармацевтических и терапевтических агентов [17, 70]. Взаимодействие

Схема 28



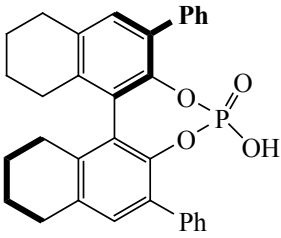
49a–m, $R^1 = 2-Br, R^2 = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 2-Me, 2-OMe, 2-Br, 2,5-OMe-4-Me, 2$ -аллилокси-4-OMe, нафтил, бифенил, пиперональ, тиофене-2-карбальдегид; **49n–r**, $R^2 = 2-OMe, R^1 = 2-I, 2-OMe, 4-I-4Cl, 2-I-4-i-Pr, 4-Br, 4-i-Pr$; **49s–u, 50s–u**, $R^2 = 2-OMe, R^1 = 3-I, 3-Cl, 3-OMe$.

Энантиоселективные подходы реакции Поварова с участием энкарбаматов, катализируемые хиральными фосфорными кислотами



№	R ¹	R ²	R ³	Катализатор	Условия	Выход, %	ee, %
1	Me, OMe	CF ₃ , CF ₂ Br, CF ₂ Cl, CF ₂ H, C ₄ H ₉ CF ₂ , CH ₂ =CHCF ₂ , PhCF ₂ , 4-BrC ₆ H ₄ CF ₂ , 4-OMeC ₆ H ₄ CF ₂ , 4-MeC ₆ H ₄ CF ₂ , 3-MeC ₆ H ₄ CF ₂	H	 R = 4-(2-нафтил)C ₆ H ₄	(15 мол %), CH ₂ Cl ₂ , rt, 3–70 ч	81–97	89–99 [62]
2	H, Me, OMe, F, Cl, Br		H	 Ar = 2,4,6-(<i>i</i> -Pr) ₃ C ₆ H ₂	(0.1–1 мол %), MePh, rt, 6 ч.	50–99	90–99 [63]
3	H, OMe, CF ₃ , Br	4-BrC ₆ H ₄ , 3-BrC ₆ H ₄ , 2-BrC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-MeC ₆ H ₄ , 3-MeOC ₆ H ₄ , 1-нафтил, <i>i</i> -Pr, Ph, <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ , <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ , Et	H	 Ar = 4-ClC ₆ H ₄	(5 мол %), CH ₂ Cl ₂ , –20°C, 1–3 ч.	72–96	96–99 [64]
4	F,	Me,	H,	 Ar = 4-ClC ₆ H ₄	(5 мол %), Na ₂ SO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , –30°C, 18 ч	81	89.7 [65]
5	MeO	(CH ₂) _n OTBDMS (<i>n</i> = 3–5)	Me	 Ar = 4-ClC ₆ H ₄	(5 мол %), CH ₂ Cl ₂ , 0°C	52–65	93–99 [66]

Таблица. (продолжение).

№	R ¹	R ²	R ³	Катализатор	Условия	Выход, %	ee, %
6	H, Me, OMe, Br	Ph, 2-BrC ₆ H ₄ , 3-BrC ₆ H ₄	Me, (CH ₂) ₂ OTBDPS, <i>c</i> -Pr, Pr		(20 мол %), CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 ч	32–53	84–99 [67]

оснований Шиффа с цикlopentadiеном (ЦПД) происходит в присутствии катализатора – кислот Льюиса и Брэнстеда, но в этом случае в качестве катализаторов нельзя использовать слишком активные кислоты Льюиса, такие как BBr₃, AlCl₃, SnCl₄, EtAlCl₂, TiCl₄, BF₃·OEt₂, поскольку они приводят к осмолению и полимеризации ЦПД (последний берут, как правило, в 2–5 кратном избытке относительно имина) [16].

С целью исследования возможностей реакции Поварова авторы [71, 72] использовали коммерчески малодоступные замещенные бензальдегиды и гетероциклические альдегиды с получением высокофункционализированных замещенных тетрагидро-1*H*-циклопента[с]хинолинов (схемы 31 и 32).

Использование альдегидов, содержащих один *орто*-заместитель, приводило к преимущественному образованию *эндо*-диастереомера **55**, однако, диастереоселективность реакции снижалась для *m*- и *n*-замещенных бензальдегидов. В случае участия ди-*орто*-замещенных альдегидов с небольшими заместителями, такими как дифторпроизводные, образование продуктов реакции Поварова происходило с высокой *эндо*-диастереоселективностью. Образование *экзо*-ориентированных продуктов реакции наблюдалось при использовании ди-*орто*-замещенных альдегидов с объемными заместителями.

Пиридин- и пиразолкарбальдегиды в циклоконденсации с ЦПД и замещенными анилинами

Схема 29

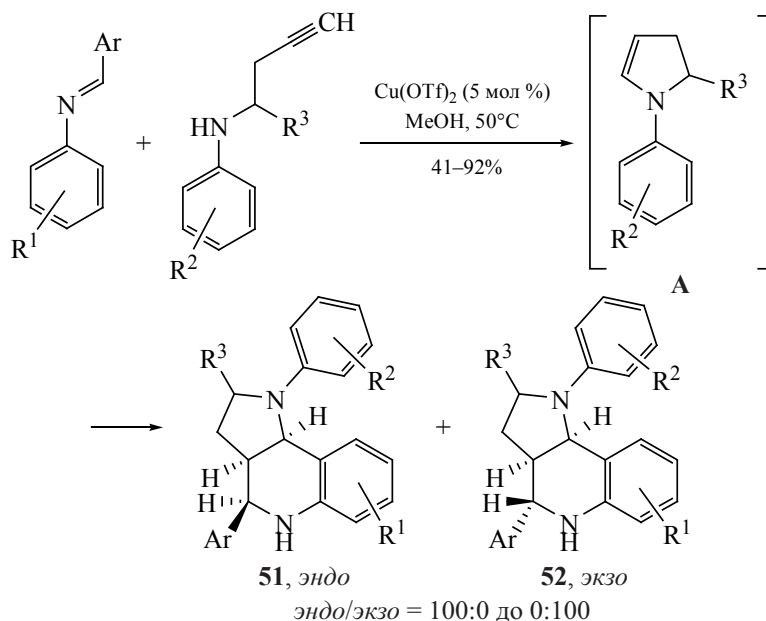
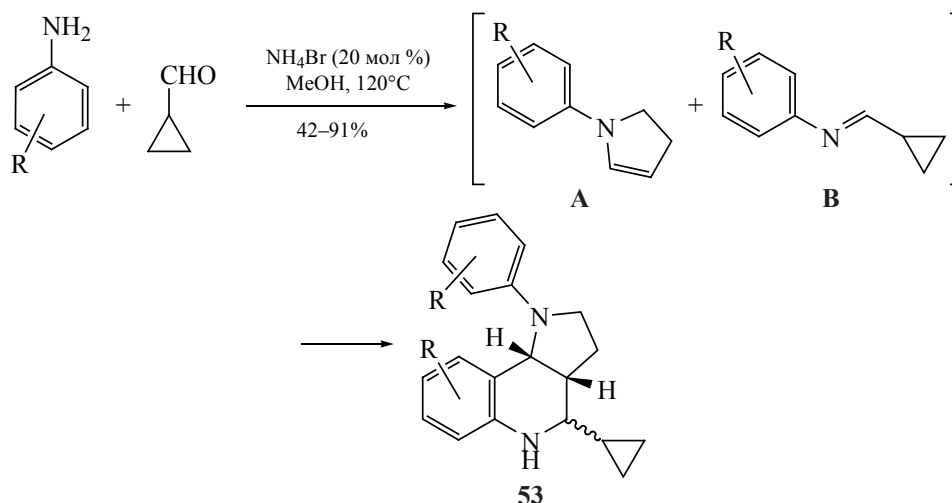


Схема 30



экзо/эндо = 45:55 до 58:42

R = H, 4-OMe, 4-F, 3-F, 2-F, 3,4-F, 4-Cl, 3-Cl, 2-Cl, 4-Br, 3-CF₃, 4-CO₂Me.

привели с хорошими выходами и *эндо*-диастереоселективностью к замещенным тетрагидро-1*H*-циклопента[с]хинолинам **56a–g**, **57a–g**, благодаря π-дефицитной природе *N*-гетероцикла альдегидной компоненты (схема 32) [72]. Использование в аналогичных условиях циклоконденсации имидазолкарбальдегида и индолкарбальдегида приводило к образованию целевых продуктов **56f**, **56g**, **57f**, **57g** с низкими выходами.

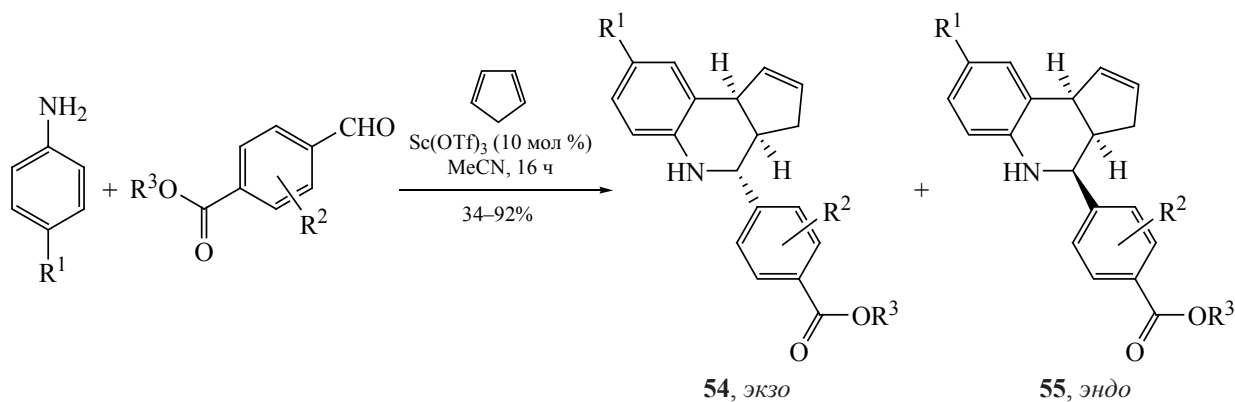
Трёхкомпонентная реакция Поварова замещенных анилинов с альдегидами и ЦПД в присутствии InCl₃ была изучена в условиях микроволнового облучения (схема 33) [73].

Было установлено, что почти во всех случаях микроволновое облучение обеспечивало количественные выходы *цис*-продуктов **58** реакции Поварова, по сравнению с обычным нагревом.

Авторы работы [74], в свою очередь, изучили влияние ультразвукового облучения на трёхкомпонентную реакцию Поварова 1-нафтиламина, ароматических альдегидов (4-хлорбензальдегид, 2,4-дихлорбензальдегид и 5-метил-2-фуран карбоксальдегид) и ЦПД (схема 34).

Ультразвуковой метод позволил увеличить выход целевых ТГХ **59**, сократить время реакции и оказался одинаково эффективен как для электро-

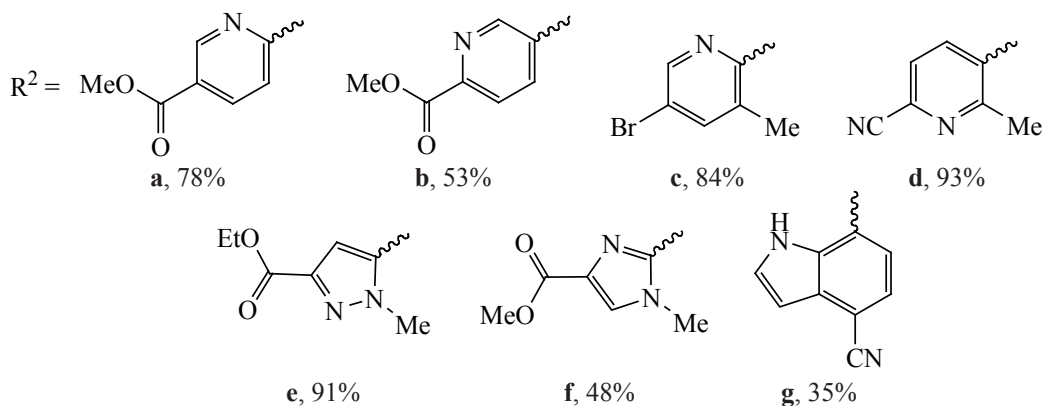
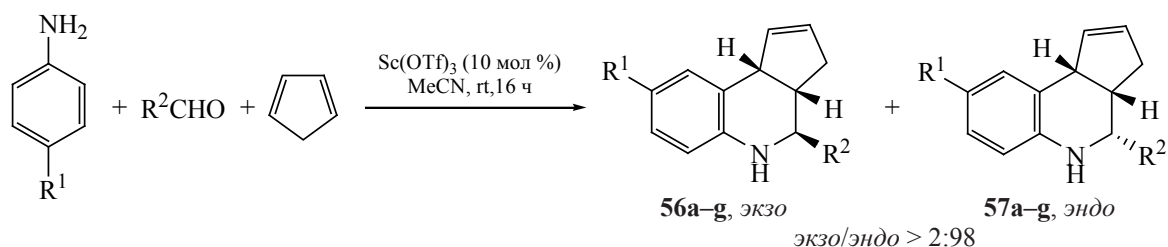
Схема 31



экзо/эндо = < 2:98 до > 98:2

R¹ = 2-Me, 2-Cl, Me, OMe, OCHF₂; R² = 2-Me, 2-Et, 2-CF₃, 2-OMe, 2-Br, 2-F, 2,6-F, 2,6-Cl, 2,6-Me; R³ = H, Me.

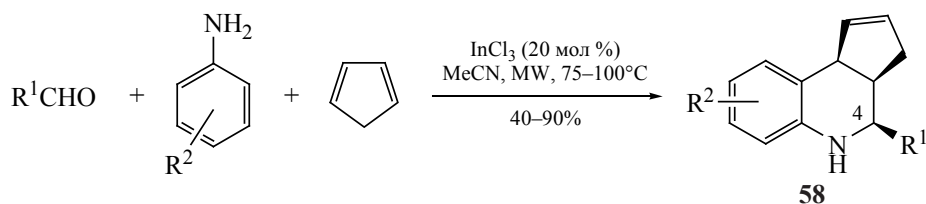
Схема 32



нообогатенных, так и для электронодефицитных замещенных ароматических альдегидов. Однако, стереоселективность реакции при использовании ультразвукового метода заметно снизилась (метод *a*: 80:20 до 92:8; метод *b*: 93:7 до 98:2).

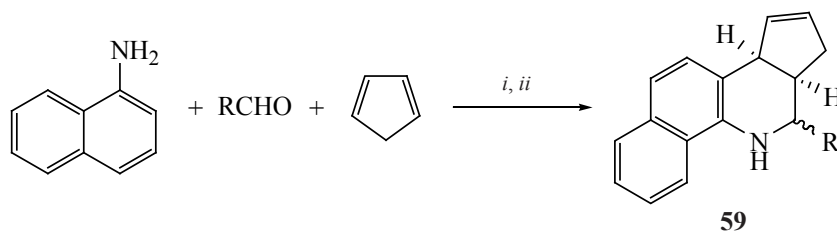
Примером гетерогенного катализа реакции Поварова является взаимодействие *N*-бензилиден-анилина с цикlopentadiеном в присутствии цеолитов, легированных скандием (Sc-USY 5 мол %), с образованием ТГХ **60** с выходом 64–99% (схема 35) [75].

Схема 33



$\text{R}^1 = \text{H, 1-нафтил, 4-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил, 4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4,$
 циклогексил, 2,4-ClC₆H₃; $\text{R}^2 = 4\text{-SO}_2\text{NH}_2, 4\text{-Br, 4-OMe, 4-COOH}.$

Схема 34



Реагенты и условия: *i*, 2 мол % Yb(OTf)₃, ультразвук, PhMe, 50°C, 40 мин, выход 57–86%;

ii, 10 мол % Yb(OTf)₃, PhMe, 110°C, 6 ч, выход 43–67%.

$\text{R} = \text{Ph; 4-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ONHC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$
 2-пиридинил, 2-тиофенил, 2-фуранил, 5-Ме-2-фуранил, 2,4-МеC₆H₃, 2,4-ClC₆H₃, 2,4-FC₆H₃.

Схема 35

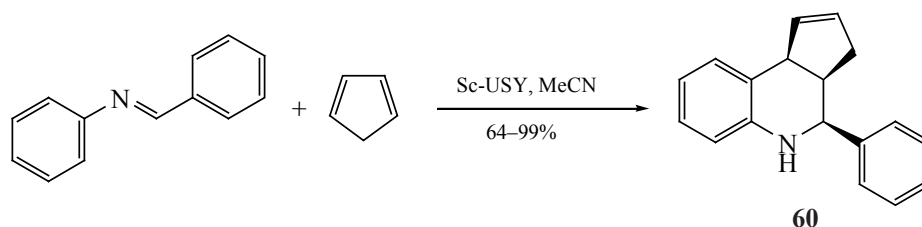
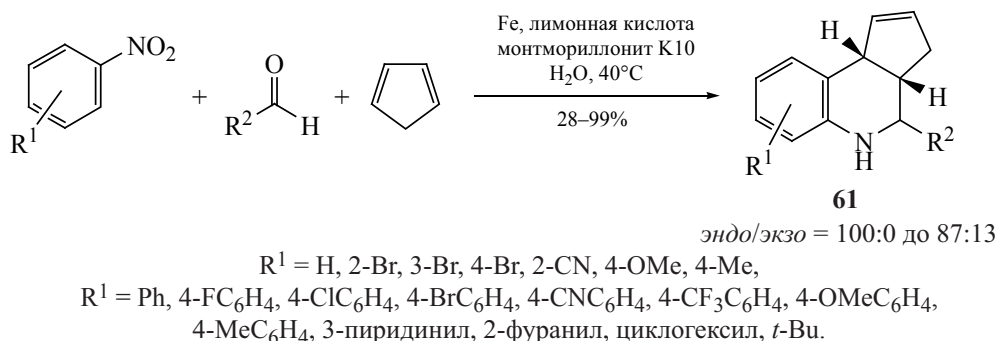


Схема 36



Циклопента[с]хинолины *эндо*-селективно были синтезированы непрерывным проточным методом с участием арилиминов и ЦПД при катализе InCl_3 [76]. Аналогичные соединения структуры **61** количественно и стереоселективно образовывались в трехкомпонентной циклоконденсации между замещенными нитробензолами, альдегидами и циклопентадиеном в результате промежуточного восстановления нитробензолов до анилинов (схема 36) [77].

Наличие атома фтора в ароматическом кольце тетрагидрохинолинов повышает их фармакологическую активность (известны антибиотики 8-фтортетрагидрохинолинового ряда) [78–80]. Для синтеза новых производных 8-фтортетрагидрохинолинов была использована трехкомпонентная реакция, в которой в качестве амин-

ной компоненты задействован 4-фторанилин (схема 37) [81]. Катализируемая трифторуксусной кислотой (TFA) циклоконденсация 4-фторанилина с эквимольным количеством ароматического альдегида и пятикратным мольным избытком ЦПД количественно приводила к соответствующим 4-арил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолинам.

Озонирование циклопентенового фрагмента *N*-трифторацетамидных производных **62** с высокой регио- и стереоселективностью дало соответствующие озониды **63** (схема 37), биологический скрининг которых на кишечном паразите *Shistosoma mansoni* выявил для них наличие умеренной антипаразитарной активности [81].

Использование фармакозначимых компонентов реакции циклоконденсации позволяет синтезиро-

Схема 37

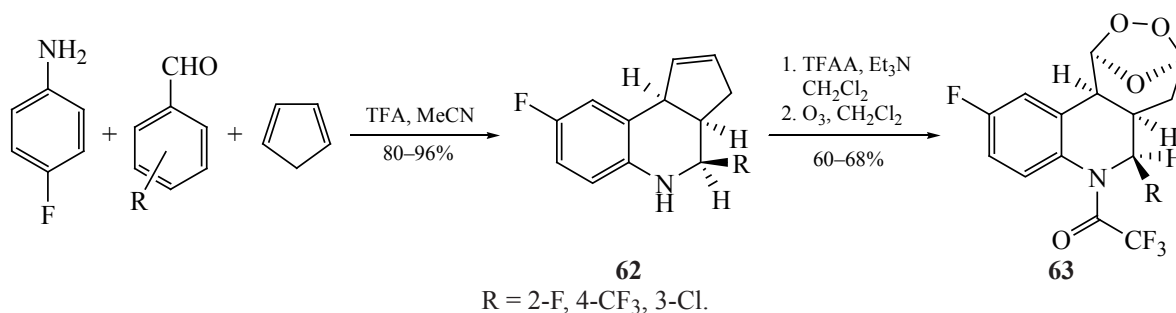
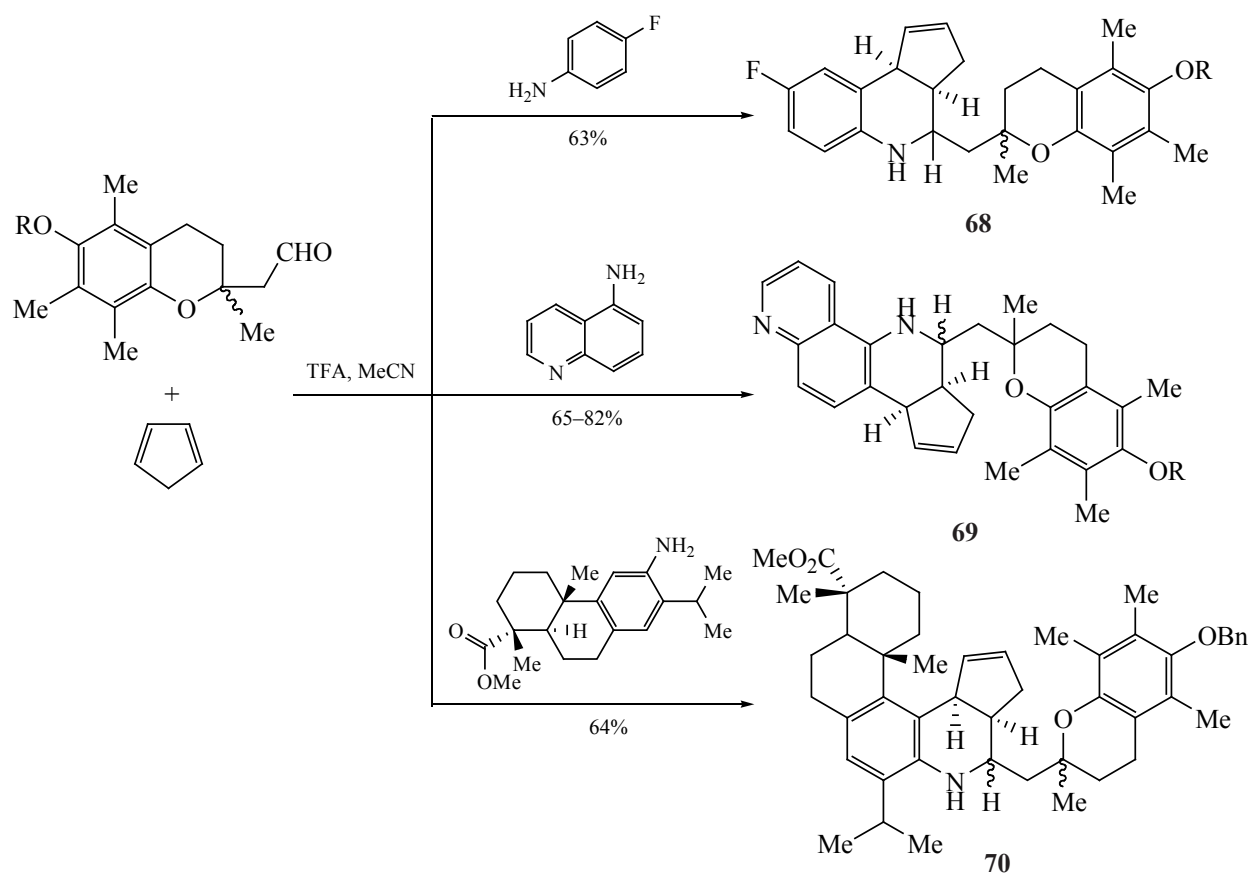


Схема 40



Введение (*R,S*)-6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегида в качестве альдегидной компоненты в кислотно-катализируемую циклоконденсацию с ароматическим амином и цикlopentadiеном дает возможность в одну синтетическую стадию стереоселективно синтезировать гибридные азотсодержащие полициклические циклоаддукты, структура которых содержит фрагменты хроман-2-ила и тетрагидрохинолина, аннелированного с цикlopentanовым кольцом

(схема 40) [83]. Синтезированные гибридные соединения **68**, **69**, **70** показали наличие антиоксидантной активности.

Использование 5-амино- и 5-аминоизохинолинов в качестве аминной компоненты в реакции Поварова с ароматическими альдегидами и ЦПД позволило получить в одну синтетическую стадию потенциально фармакологически значимые тетрагидрофенантролины **71** и **72** с высокой диастереоселективностью (*de* 90–99%) (схема 41) [84].

Схема 41

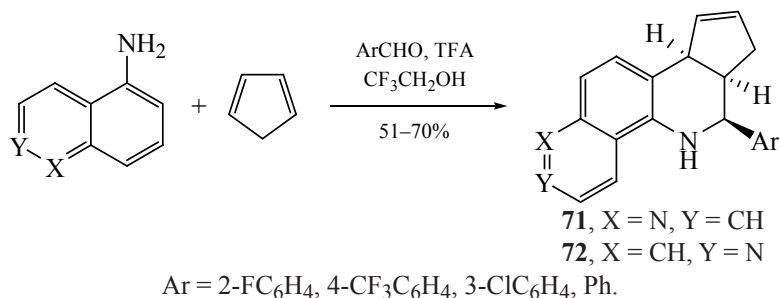
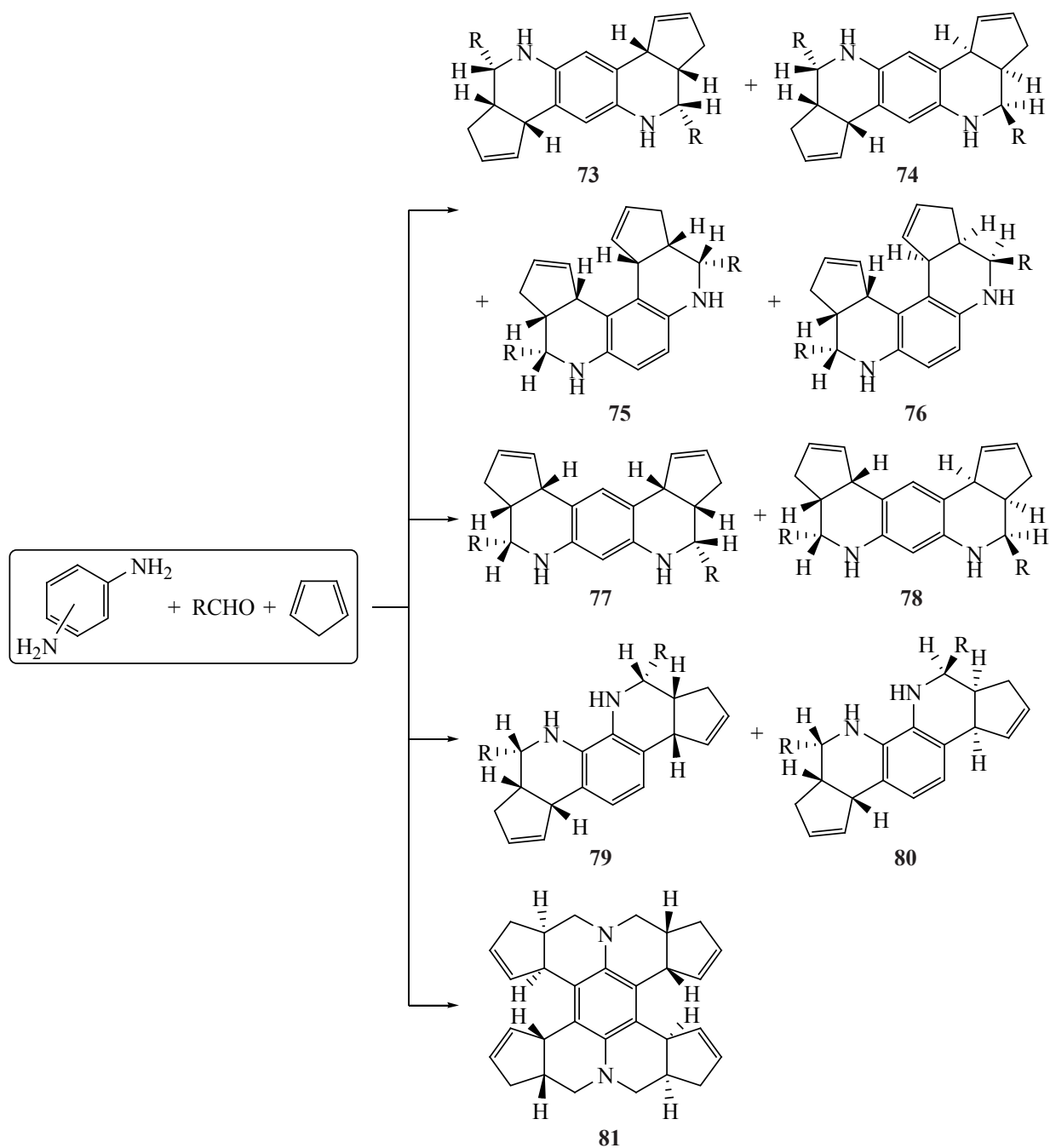


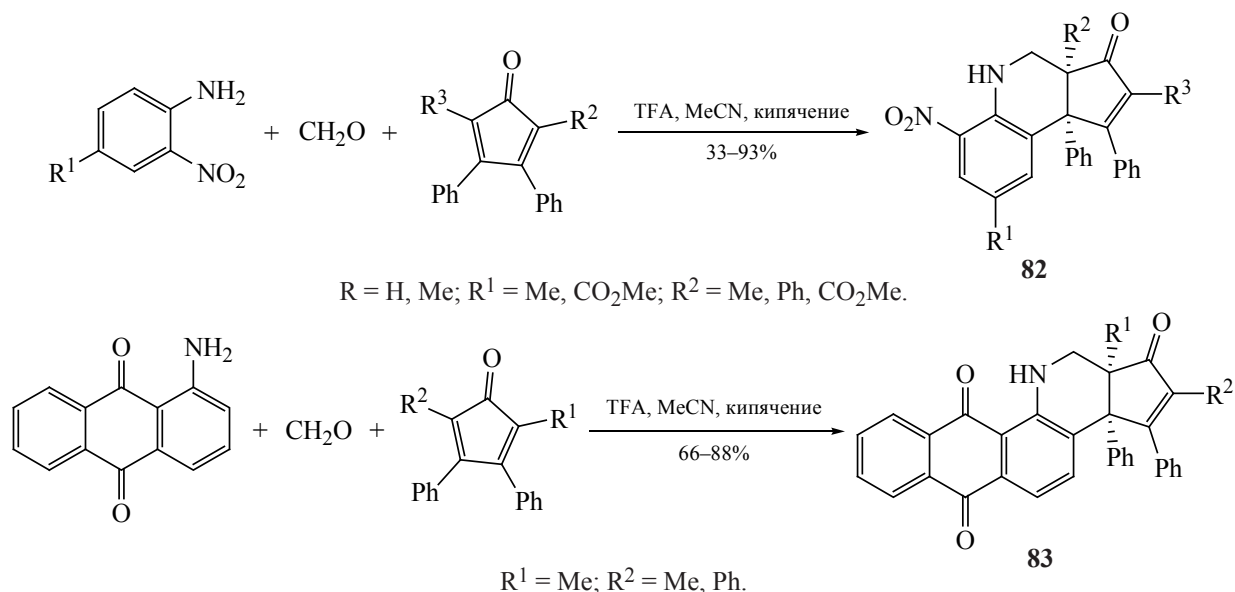
Схема 42



Применение диаминов в реакции Поварова ограничено, имеются лишь единичные сведения о вовлечении *o*-фенилендиамин в реакции с формальдегидом и циклопентадиеном [85]. В этой связи нами исследована циклоконденсация изомерных фенилендиаминов с ЦПД, ароматическими альдегидами и формальдегидом и синтези-

рованы новые октагидропиридохинолины **73**, **74**, **77**, **78** и октагидрофенантролины **75**, **76**, **79**, **80**, бис-аннелированные с циклопентеном (схема 42). В условиях катализа трифторуксусной кислотой реакция циклоконденсации *n*-фенилендиамин завершалась за 0.5 ч, приводя к изомерной смеси *син*- и *анти*-дициклопентен аннелированных ок-

Схема 43



тагидропиридохинолинов **73** и **74** и октагидрофенантролинов **75** и **76**, а в случае *m*- и *o*-фенилендиаминов образование циклоаддуктов происходило региоселективно, с образованием стереоизомерной смеси соответствующих октагидропиридохинолинов **77** и **78** и октагидрофенантролинов **79** и **80**, соответственно. Интересно отметить что при взаимодействии *n*-фенилендиамин с формальдегидом и ЦПД в MeCN образуется (согласно PCA) нонациклическое соединение **81**, содержащее 4 взаимно антипланарно ориентированные циклопентеновые фрагменты (схема 42) [86, 87].

Описан первый пример использования тетразамещенных циклопентадиенонов в одnoreакторной реакции Поварова с ароматическими аминами (2-нитроанилины и 1-аминоантрахинон) и формальдегидом в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 43) [88]. При этом был получен только один региоизомер. Структуры полученных ци-

клоаддуктов **82**, **83** были подтверждены методом PCA.

Использование фульвенов в качестве диенофилов в реакции Поварова впервые продемонстрировано в циклоприсоединении с иминами в присутствии $Yb(OTf)_3$ с получением соответствующих *экзо*-циклопента[*c*]хинолинов **84** (схема 44) [89].

При замене хлористого метилена на ацетонитрил в реакции Поварова образование тетрагидрохинолиновых производных **84** происходило с стереоселективно и с улучшенными выходами (35–78%) [90].

Циклоконденсация основания Шиффа, полученного из 4-цианоанилина и биарильного альдегида, с инденом в присутствии 1 экв $In(OTf)_3$ приводила к образованию диастереомерных тетрагидроинденохинолинов **85** в соотношении 2:1 (*транс/цис*) (схема 45) [91]. С помощью хиральной

Схема 44

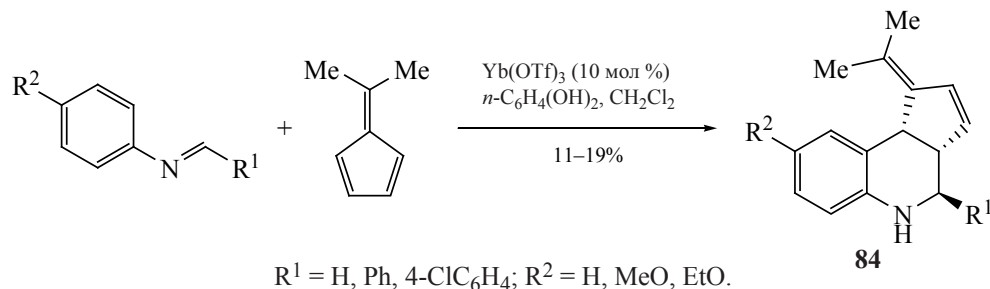
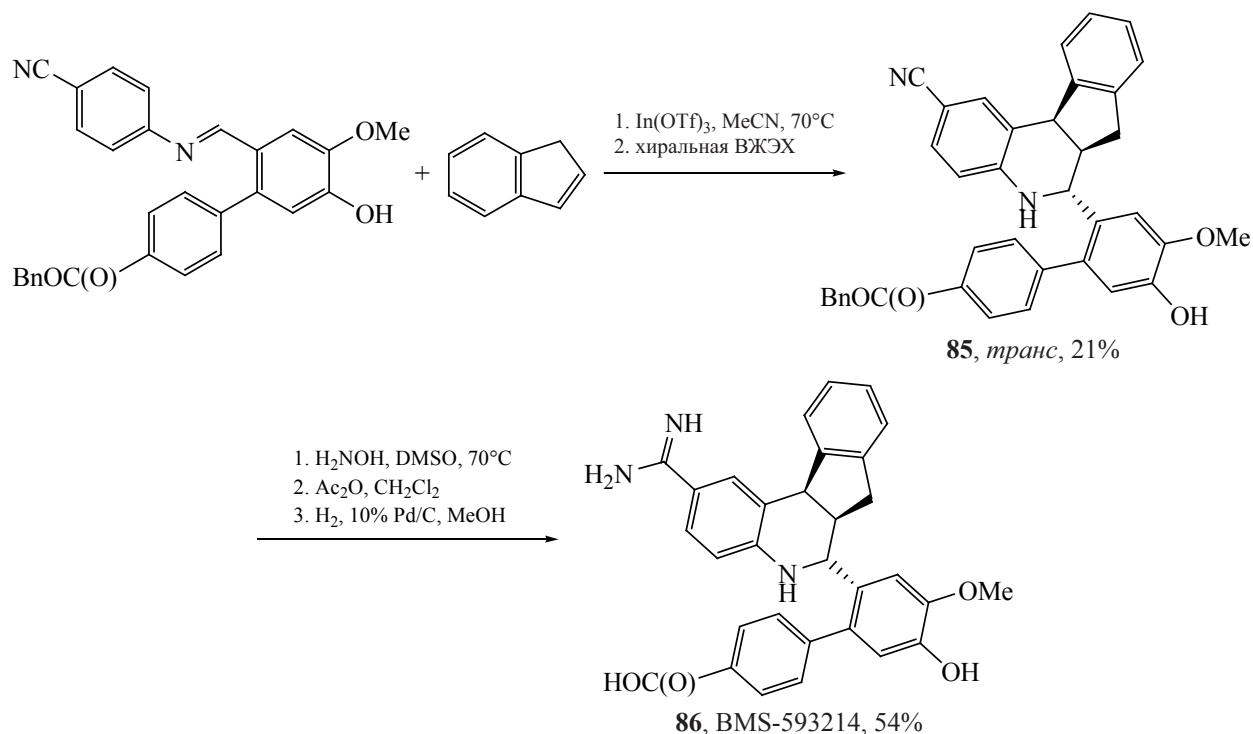


Схема 45



ВЭЖХ рацемата **85** был выделен индивидуальный (+)-энантиомер с выходом 21%. Полученный тетрагидрохинолин (+)-**85** подвергали взаимодействию с гидроксиламином в ДМСО с образованием амидоксима. Последующее ацилирование и гидрирование амидоксима давало соединение **86** BMS-593214, для которого выявлена антитромботическая активность.

Путем трёхкомпонентной реакции Поварова между инденом, бензальдегидом и 3-пиридиламином был синтезирован аналог природного алкалоида камптотецина **87**, проявивший способность ингибировать топоизомеразы I раковых клеток (схема 46) [92].

Реализована диастереоселективная трехкомпонентная реакция Поварова с участием арилглиокселей, анилинов и индена, катализируемая $\text{Ca}(\text{OTf})_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ в отсутствие растворителя (схема 47) [93]. Спектральные данные образованных ТГХ **88** свидетельствовали об их *син*-ориентации. Последующая обработка соединений **88** 1 экв хлоранила при 120°C приводила к их ароматизации с образованием соответствующих хинолинов **89** (75–90%).

Помимо ЦПД и индена в последние годы в реакцию Поварова удалось ввести и другие замещенные олефины, в частности 2-метокси-4-пропенилфенол (изоэвгенол), *транс*-анетол, производные стирола, циклогексанон и норборнен [94–105].

Схема 46

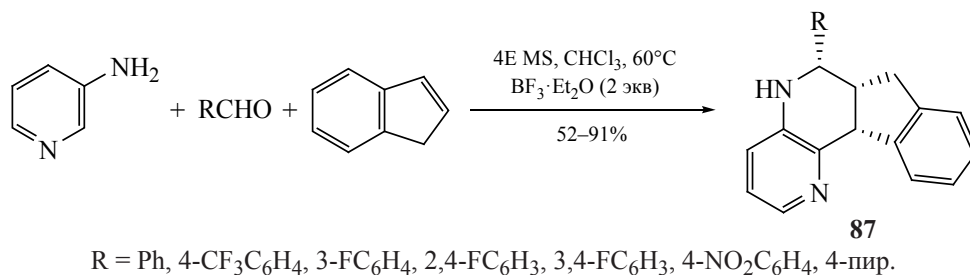
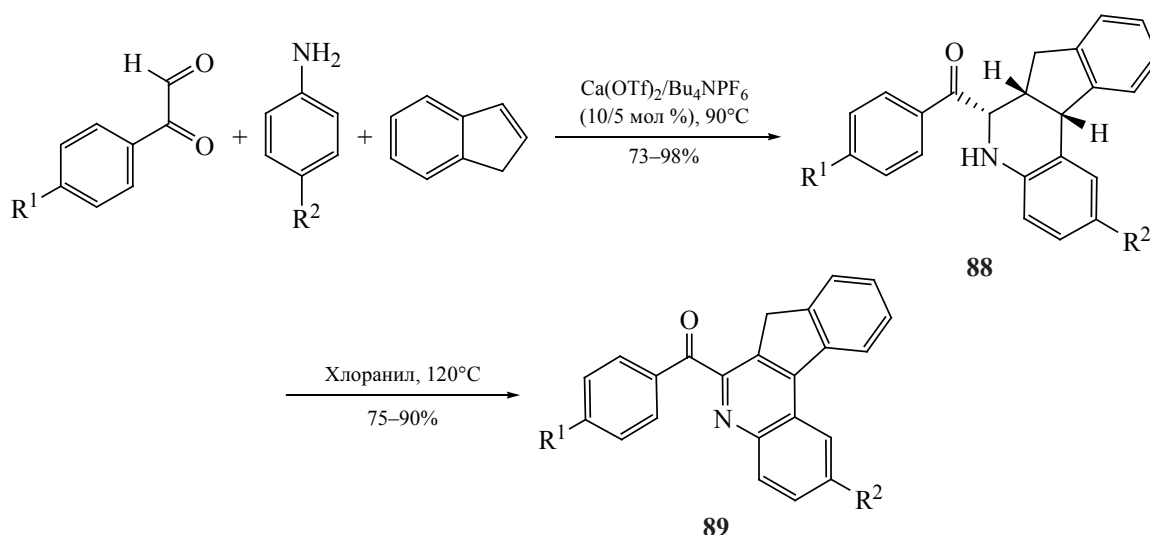


Схема 47



Простая, не содержащая растворителей «домино»-реакция Поварова и реакция внутримолекулярной амидной циклизации была разработана для синтеза высокофункционализированных производных 6,6а-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11-(5*H*)-она **90a–o**, **91a–o** [94]. Реакцию с использованием замещенных анилинов, 2-формилбензойной кислоты и олефинов (*транс*-анетол и изоэвгенола) осуществляли в присутствии каталитической аморфной целлюлозно-сульфоновой кислоты (AMCell-SO₃H) в ацетонитриле при 90°C (схема 48). Образование продуктов реакции происходило с хорошими выходами и высокой регио- и диастереоселективностью. Установлено, что использование катализатора AMCell-SO₃H (после его фильтрации из реакционной среды) в технологическом цикле может быть до 5 раз, без значительной потери его активности.

Изоиндолохинолин **91j**, содержащий фрагмент *транс*-анетол проявил наибольшую цитотоксическую активность на трех клеточных линиях (рак простаты, шейки матки и молочной железы) [95].

Трехкомпонентную реакцию между ариламинами, ариальдегидами и *транс*-изоэвгенолом проводили в присутствии BF₃·OEt₂ в ацетонитриле [96], уксусной кислоте при кипячении [97] и I₂ в пропиленкарбонате [98]. Образование 3-метил-2,4-диарилтетрагидрохинолинов **92a–y** протекает с хорошими выходами (45–95%) и 2,4-*цис*-стереоселективностью (схема 49).

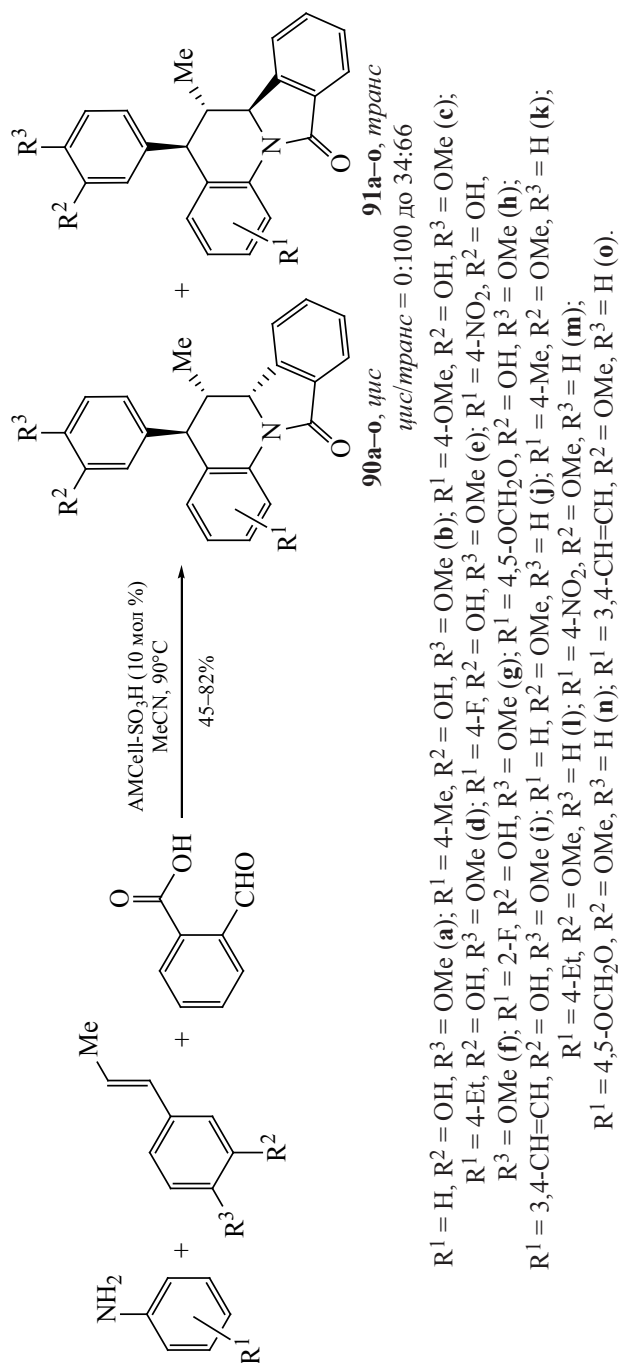
Синтезированные соединения структуры **92a–f** были изучены *in vitro* на противоопухолевую и цитотоксическую активность [96]. С помощью молекулярного докинга была предсказана противомикробная, противовоспалительная, противоопухолевая и антипаразитарная активность для нескольких из соединений **92i–o** [95].

Однореакторная трехкомпонентная реакция Поварова *N*-бензиланилинов, формальдегида и изоэвгенола или *транс*-анетол для синтеза производных *N*-бензил-4-арил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **93** была разработана с использованием BF₃·OEt₂ в MeCN при 70°C (схема 50) [99] с выходом 49–77% и *транс*-диастереоселективностью. Целевые дебензилированные ТГХ **94** были получены каталитическим гидрированием над Pd/C в метаноле. При использовании в качестве катализатора 2N HCl в ацетонитриле при комнатной температуре наблюдалось увеличение выходов целевых циклоаддуктов **93** до 93% при сохранении их *транс*-стереоселективности [100].

4-Арил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **93** и **94** в тестах *in vitro* проявили фунгицидную активность, которая повышалась при удалении *N*-бензильной группы и при наличии OH-группы в 4-арильном заместителе [99].

Для получения 2,4-диарил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **95** был использован стирол в качестве диенофила реакции Поварова [101].

Схема 48



Циклоконденсация стирола с *N*-арилальдимидами, образующимися *in situ* в реакции между ароматическими альдегидами и замещенными анилинами, проводилась в условиях механохимического измельчения $FeCl_3$ при комнатной температуре в отсутствие растворителя (схема 51).

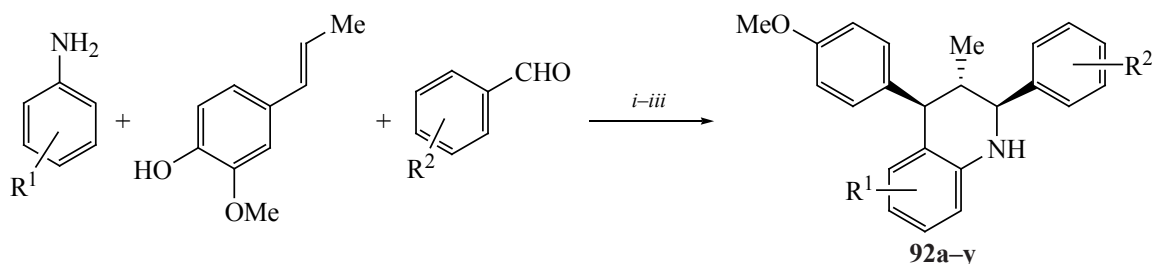
Сильные кислоты Льюиса, такие как $ZnCl_2$, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $BF_3 \cdot OEt_2$, в значительной степени способствовали протеканию реакции, в то время как относительно слабые кислоты Льюиса [$Cu(OAc)_2$, $Co(OAc)_2$, $KHSO_4$] и CF_3CO_2H , *n*-TsOH работали не эффективно. Наилучшую эффективность продемонстрировал $FeCl_3$. Реакцию проводили в течение 90 мин с получением исключительно *цис*-2,4-дифенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **95** с выходами 70–91%.

При проведении циклоконденсации замещенных анилинов, стирола и формальдегида в воде при кипячении в присутствии кремнеземной серной кислоты (SSA) образуются юлолидины **96a–f** в виде смеси двух диастереомеров с выходом (51–78%) (схема 52) [102]. Реакция *орто*-замещенных анилинов со смесью стирола и формальдегида в присутствии SSA давала тетрагидрохинолины **97a–d** с выходами (60–65%).

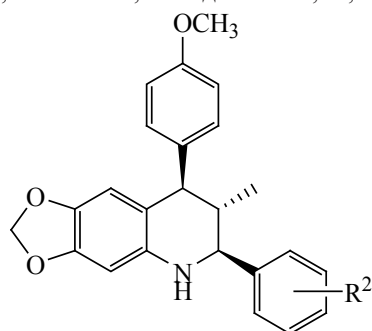
Фосфорорганические производные ТГХ представляют собой практическую перспективу с биологической точки зрения, поскольку фосфорные заместители могут влиять на реакционную способность гетероциклов и регулировать важные биологические функции. Впервые синтез фосфино- и фосфинсульфид-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **98**, **99** был осуществлен с использованием в реакции Поварова 2-фосфиноанилина или 2-фосфинсульфиданилина, альдегидов и стирола (схема 53) [103]. Генерируемый *in situ* *N*-(2-дифенилфосфино)альдимин из 2-(дифенилфосфино)-анилина и альдегида подвергался циклоприсоединению с алкенами в присутствии $BF_3 \cdot OEt_2$ в хлороформе при кипячении с образованием фосфин-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **98** (56–72%). Аналогично, фосфинсульфид-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **99** получали из 2-фосфинсульфидаанилина в тех же условиях с выходами 48–95%.

При введении в реакцию Поварова циклогекс-2-ен-1-она образуются соединения со скелетом

Схема 49



Реагенты и условия: *i*, 10 мол % $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeCN, 60°C , 6–10 ч, выход 45–65%;
ii, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (20 мл), кипячение, выход 60–70%; *iii*, 20 мол %, I_2 , пропиленкарбонат, rt, выход 77–95%.



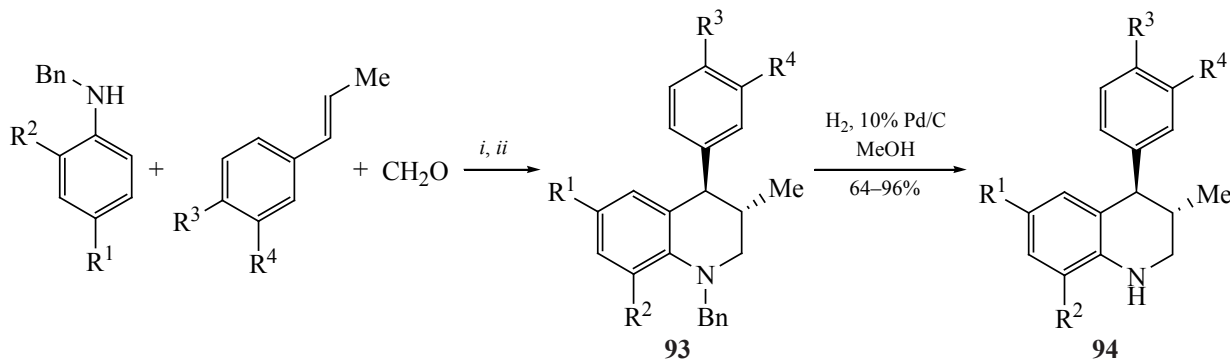
$\text{R}^2 = 2\text{-OH}$ (**92a**);
 $\text{R}^2 = 4\text{-OH}$ (**92b**);
 $\text{R}^2 = 3\text{-OMe}, 4\text{-OH}$ (**92c**);
 $\text{R}^2 = 3,4,5\text{-OMe}$ (**92d**);
 $\text{R}^2 = 3,4\text{-OMe}$ (**92e**);
 $\text{R}^2 = 3\text{-OH}, 4\text{-OMe}$ (**92f**);
 $\text{R}^2 = \text{H}$ (**92g**);
 $\text{R}^2 = 3\text{-Cl}$ (**92h**).

$\text{R}^1 = 6\text{-Cl}, \text{R}^2 = \text{H}$ (**92i**); $\text{R}^1 = 6\text{-Cl}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ (**92j**); $\text{R}^1 = 6\text{-F}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ (**92k**); $\text{R}^1 = 6\text{-Br}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ (**92l**);
 $\text{R}^1 = 6\text{-Me}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ (**92m**); $\text{R}^1 = 8\text{-Cl}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ (**92n**); $\text{R}^1 = 8\text{-F}, \text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ (**92o**); $\text{R}^1 = 6\text{-Cl},$
 $\text{R}^2 = 3,4\text{-нафтил}$ (**92p**); $\text{R}^1 = 6\text{-Cl}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2$ (**92q**); $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = \text{H}$ (**92r**);
 $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 3,4,5\text{-OMe}$ (**92s**); $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 2\text{-Cl}$ (**92t**);
 $\text{R}^1 = 6\text{-OMe}, 8\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 3,4\text{-нафтил}$ (**92u**); $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 2\text{-NO}_2$ (**92v**);
 $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = \text{H}$ (**92w**); $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 4\text{-OMe}$ (**92x**); $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 3,4,5\text{-OMe}$ (**92y**).

2-азабицикло[2.2.2]октана **100**, **101** (схема 54) [104]. Сообщалось, что они являются агонистами α -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, хемокина CCR3 и ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Трехкомпонентная реакция циклоприсоединения в воде, катализируемая гидрофосфатом циркония ($\alpha\text{-ZrP}$) и каликс[4]аренсульфонатом

натрия, содержащего короткие алифатические цепи, приводит к 2,3-диарил-2-азабицикло[2.2.2]-октан-5-онам **100a-r**, **101a-r** с выходом 67–91% и диастереоселективностью *экзо/эндо* от 41:59 до 5:95. Реакция протекала одинаково хорошо, как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными замещенными анилинами и бензальдегида-

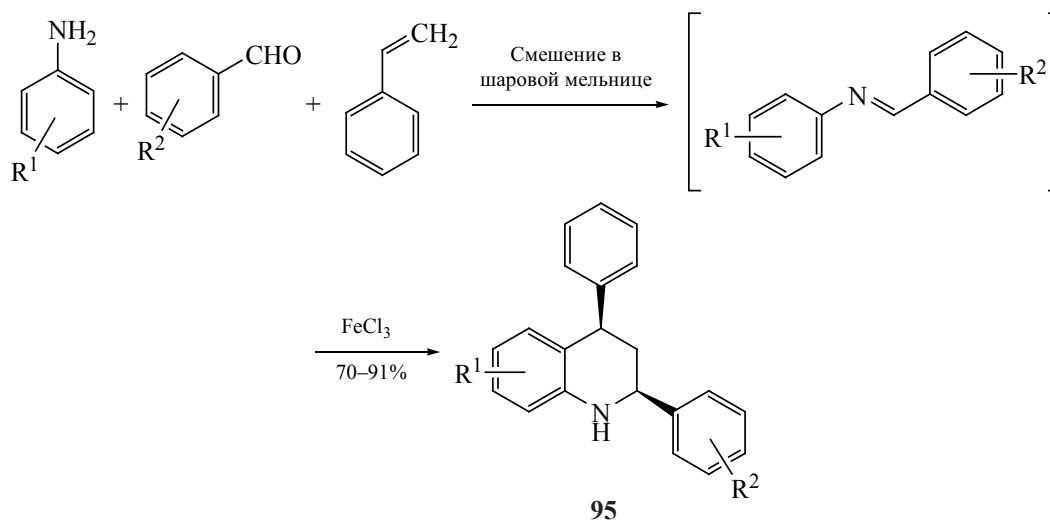
Схема 50



Реагенты и условия: *i*: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeCN, 70°C , 6–8 ч, выход 49–77%;
ii: $\text{HCl} \cdot 2\text{N}$, MeCN, rt, 2–21 ч, выход 31–93%.

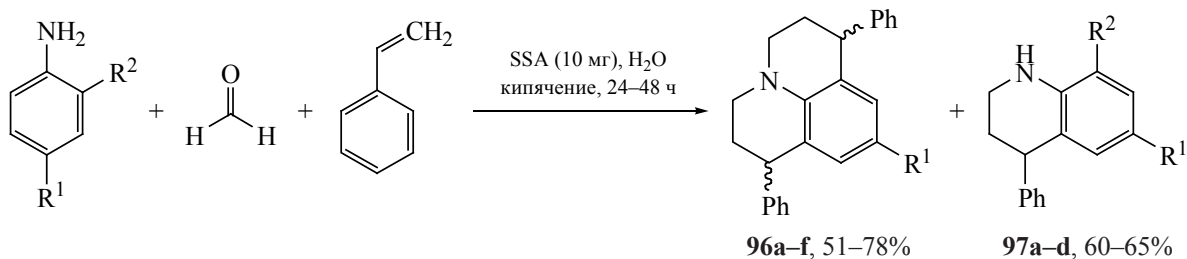
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{Cl}, \text{Et}, \text{F}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{OMe}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{OMe}, \text{OH}$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{OMe}, \text{OH}$.

Схема 51



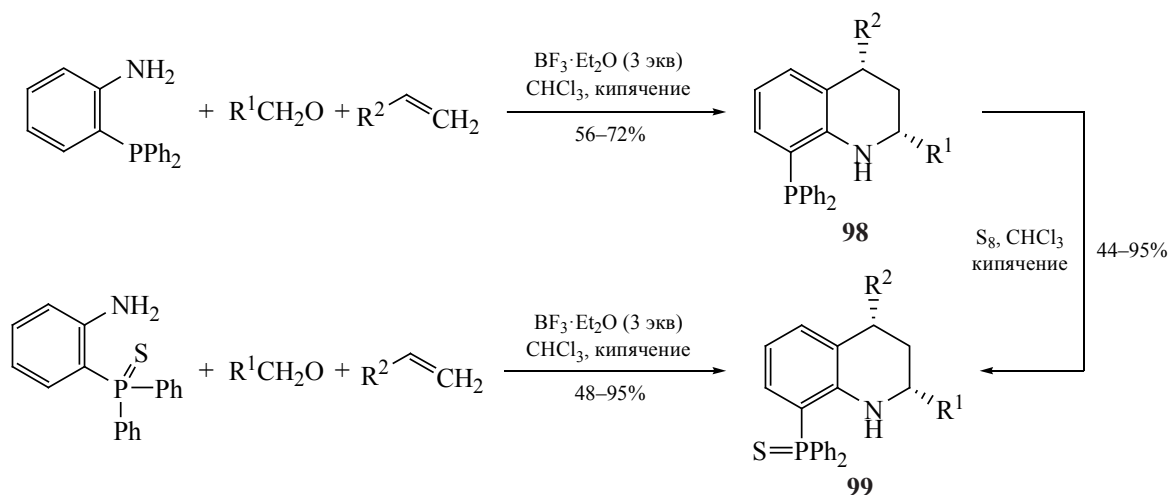
$R^1 = \text{H}, 8\text{-Me}, 8\text{-OMe}, 8\text{-Cl}, 7\text{-Cl}; R^2 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-Me}.$

Схема 52



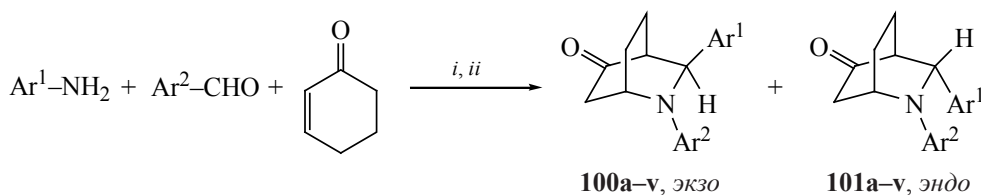
$R^1 = 9\text{-Br}, R^2 = \text{H}$ (**96a**); $R^1 = 9\text{-NO}_2, R^2 = \text{H}$ (**96b**); $R^1 = 9\text{-Cl}, R^2 = \text{H}$ (**96c**); $R^1 = 9\text{-OMe}, R^2 = \text{H}$ (**96d**);
 $R^1 = 9\text{-Me}, R^2 = \text{H}$ (**96e**); $R^1 = 9\text{-CN}, R^2 = \text{H}$ (**96f**); $R^1 = 6\text{-Cl}, R^2 = 8\text{-NO}_2$ (**97a**); $R^1 = 6\text{-Br}, R^2 = 8\text{-Br}$ (**97b**);
 $R^1 = 6\text{-Me}, R^2 = 8\text{-NO}_2$ (**97c**); $R^1 = 6\text{-OMe}, R^2 = 8\text{-NO}_2$ (**97d**).

Схема 53



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4; R^2 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4.$

Схема 54



Реагенты и условия: *i*, $\alpha\text{-ZrP}$ (20 мол %), $(\text{SX}_4\text{SO}_3)\text{Na}_4$ (10 мол %), H_2O , 30°C, **100a-r**, **101a-r**, выход 67–91%, экзо/эндо = 41:59 до 5:95; *ii*: липаза, выделенная из *Candida sp.* 99-125, MeCN/ H_2O , 35°C, **100s-v**, **101s-v**, выход 79–98%, экзо/эндо = 22:78 до 12:88.

$\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**a**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**b**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**c**);
 $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**d**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**e**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**f**);
 $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**g**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**h**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**i**);
 $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**j**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-ONHC}_6\text{H}_4$ (**k**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$ (**l**);
 $\text{Ar}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**m**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**n**);
 $\text{Ar}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**o**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-CO}_2\text{HC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**p**);
 $\text{Ar}^1 = 4\text{-CO}_2\text{HC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**q**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-CO}_2\text{HC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**r**);
 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**s**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**t**);
 $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**u**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**v**).

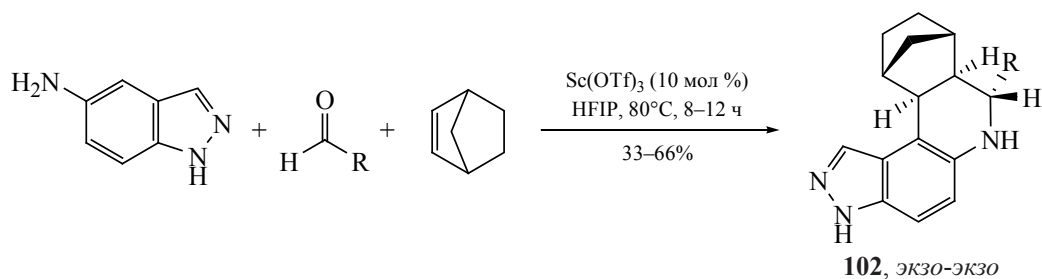
ми, с образованием преимущественно эндо-аддуктов реакции Поварова.

Аналогичное взаимодействие ариламинов, бензальдегидов и циклогекс-2-ен-1-она в присутствии катализатора липазы, выделенной из *Candida sp.* 99-125, приводило преимущественно к эндо-аза-

бицикло[2.2.2]октанонам структуры **101s-v** (эндо/экзо от 78:22 до 88:12) с выходом 79–98% [105].

Новая библиотека противоопухолевых соединений, содержащих ядро тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]хинолина была синтезирована с помощью трехкомпонентной реакции Поварова [6].

Схема 55



$\text{R} = 3\text{-CN-4-F-C}_6\text{H}_3$, $4\text{-ONHC}_6\text{H}_4$, $4\text{-CONH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $2\text{-F-4-OH-C}_6\text{H}_3$, $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$;

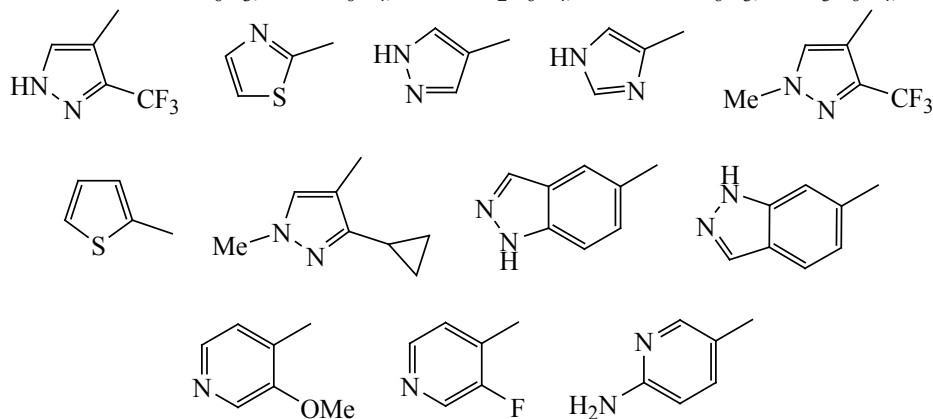
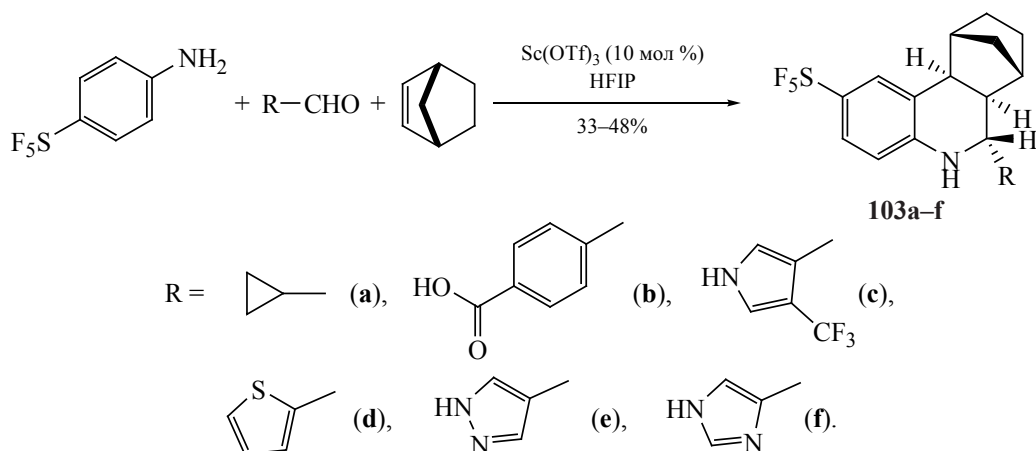


Схема 56



Циклоконденсация 5-аминоиндазола, соответствующих альдегидов и бицикло[2.2.1]гепт-2-ена (норборнена) в присутствии 10 мол % $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ в гексафторизопропанолу приводила к производным тетрагидрохинолинам **102** с выходом 33–66% (схема 55).

Синтезированные тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]хинолины **102** были протестированы в отношении клеточных линий NCI60, при этом для тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]хинолина, содержащего 3-аминоиндазолильную группу, было выявлено ингибирование роста опухолевых клеток для клеточных линий меланомы, рака почки, молочной железы, яичников и лейкемии со значениями GI_{50} всего 0.1 мкМ.

Реакция Поварова 4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)-анилина, альдегидов и норборнена приводила к синтезу библиотеки тетрагидрохинолинов, активных в отношении персистирующих полирезистентных грамположительных бактерий (схема 56) [11]. Ведущее соединение **103c**, содержащее пиразольный фрагмент оказывало бактерицидное действие на штаммы метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и против двух наиболее смертельных штаммов ванкомицин-резистентного *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* при концентрации 2 мкг/мл за счет разрушения мембран бактерий. Кроме того, ТГХ **103c** оказался не токсичен для эритроцитов млекопитающих и показал отсутствие возможности развития резистентности после многократного воздействия на штамм *S. aureus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первой публикации о синтезе ТГХ в реакции формального циклоприсоединения между ароматическим имином и алкеном прошло почти 60 лет, но возможности этой реакции актуальны по сей день. Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что реакция Поварова является эффективным и атом-экономным подходом для синтеза практически перспективных гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре тетрагидрохинолиновый фрагмент. Востребованность реакции Поварова и ее трехкомпонентной модификации обусловлена аппаратной простотой процесса, его воспроизводимостью и гарантированной возможностью получения целевого результата. Кроме того, участие в реакции различных субстратных компонентов позволяет моделировать тетрагидрохинолиновые скаффолды с различными заместителями. Современный интерес к реакции Поварова и ее трехкомпонентной модификации обусловлен разработкой новых регио- и энантиоселективных подходов с участием органокатализа, использованием методов физического сопровождения органического процесса для оптимизации выходов и исключения токсичных растворителей, агрессивных кислых катализаторов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания № FRMS-2022-0081.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лиманцева Регина Минияровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7549-3837>

Савченко Римма Гафуровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9145-2253>

Одинокоев Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-6321>

Толстиков Александр Генрихович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7382-3487>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259. doi 10.1070/RC1967v036n09ABEH001680
- Muthukrishnan I., Sridharan V., Menendez J.C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 5057–5191. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00567
- Gosmini R., Nguyen V.L., Toum J., Simon C., Brusq J.-M.G., Krysa G., Mirguet O., Riou-Eymard A.M., Boursier E.V., Trottet L., Bamboorough P., Clark H., Chung C.-W., Cutler L., Demont E.H., Kaur R., Lewis A.J., Schilling M.B., Soden P.E., Taylor S., Walker A.L., Walker M.D., Prinjha R.K., Nicodème E. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8111–8131. doi 10.1021/jm5010539
- Hanashalshahaby E.H.A., Unaleroglu C., Can A.A.K., Ozgun A., Garipcan B. *Turk. J. Chem.* **2019**, *43*, 1552–1569. doi 10.3906/kim-1907-71
- Chen C., Zingales S., Wang T., Yuan M., Wang D., Cai L., Jiang Q.J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 853–858. doi 10.3109/14756366.2015.1064120
- Dayal N., Wang M., Sintim H.O. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 23799–23807. doi 10.1021/acsomega.0c03001
- Chavan P., Pansare D.N., Jadhav S., Rai M. *Eur. Chem. Bull.* **2019**, *8*, 257–264. doi 10.17628/ecb.2019.8.257-264
- Kumar A., Srivastava S., Gupta G., Chaturvedi V., Sinha S., Srivastava R. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 65–71. doi 10.1021/co100022h
- Ozaki T., Sugiyama R., Shimomura M., Nishimura S., Asamizu S., Katsuyama Y., Kakeya H., Onaka H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2370–2378. doi 10.1039/c8ob02846j
- Chander S., Ashok P., Zheng Y.-T., Wang P., Raja K.S., Taneja A., Murugesan S. *Bioorg. Chem.* **2016**, *64*, 66–73. doi 10.1016/j.bioorg.2015.12.005
- Onyedibe K.I., Dayal N., Sintim H.O. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1879–1893. doi 10.1039/d1md00211b
- Diaz G., Miranda I., Sartori S., Dias G., Kohlhoff M., Purgato G., Nogueira M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 2646–2656. doi 10.21577/0103-5053.20180145
- Martínez S., Pavani C., Baptista M., Becerra M., Quevedo M., Ribone S. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2019**, *38*, 2412–2421. doi 10.1080/07391102.2019.1633410
- Kimura T., Suga T., Kameoka M., Ueno M., Inahashi Y., Matsuo H., Iwatsuki M., Shigemura K., Shio-mi K., Takahashi Y., Ōmura S., Nakashima T. *J. Antibiotics.* **2019**, *72*, 169–173. doi 10.1038/s41429-018-0117-0
- Povarov L.S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656–670. doi 10.1070/RC1967v036n09ABEH001680
- Глушков В.А., Толстиков А.Г. *Усп. хим.* **2008**, *77*, 138–160. [Glushkov V.A., Tolstikov A.G. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137–159.] doi 10.1070/RC2008v077n02ABEH003749
- Ghashghaei O., Masdeu C., Alonso C., Palacios F., Lavilla R. *Drug Discov. Today.* **2018**, *29*, 71–79. doi 10.1016/j.ddtec.2018.08.004
- Huang Y., Qiu C., Li Z., Feng W., Gan H., Liu J., Guo K. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 47–52. doi 10.1021/ACSSUSCHEMENG.5B01379
- Das D.K., Sarkar S., Khan A.T., Saravanan P., Patra S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3581–3590. doi 10.1039/C3RA45174G
- Rai M., Jadhav S., Farooqui M. *Orbital Electron. J. Chem.* **2016**, *8*, 149–153. doi 10.17807/orbital.v8i3.801
- DaSilva B.H.S.T., Marana N.L., Mafud A.C., da Silva-Filho L.C. *Struct. Chem.* **2014**, *25*, 327–337. doi 10.1007/s11224-013-0297-y
- Puligoundla R.G., Vulupala H.R., Kommu N., Kondra S.B. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 494–502. doi 10.1080/00397911.2014.956366
- Cimarelli C., Bordi S., Piermattei P., Pellei M., Del Bello F. *Synthesis.* **2017**, *49*, 5387–5395. doi 10.1055/S-0036-1589104
- Sokamisa M.S., Nyondlo Y.M., Kinfе H.H. *Arkivoc.* **2016**, *iii*, 313–324. doi 10.3998/ark.5550190.p009.447
- Jadhav S., Farooqui M., Chavan P., Hussain S., Rai M. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**, 1–9. doi 10.1080/10406638.2020.1825005
- Rechac V.L., Cirujano F.G., Corma A., Llabrés F.X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *27*, 4512–4516. doi 10.1002/ejic.201600372
- Da Silva Abranches P.A., de Paiva W.F., de Fátima A., Martins F.T., Fernandes S.A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1761–1771. doi 10.1021/acs.joc.7b02532

28. de Paiva W.F., Braga I.B., de Assis J.V., Castaneda S.M.B., Sathicq A.G., Palermo V., Romanelli G.P., Natalino R., da Silva M.J., Martins F.T., de Carvalho G.S.G., Amarante G.W., Fernandes S.A. *Tetrahedron*. **2019**, *75*, 3740–3750. doi 10.1016/J.TET.2019.05.049
29. Rezende T.R.M., Varejão J.O.S., de Almeida Sousa A.L.L., Castañeda S.M.B., Fernandes S.A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2913–2922. doi 10.1039/c8ob02928h
30. Liua X., Toy P.H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3437–3441. doi 10.1002/adsc.202000665
31. Reyes-Gutiérrez P.E., Amatov T.T., Švec P., Císařová I., Šaman D., Pohl R., Teplý F., Pospíšil L. *Chem. Plus Chem.* **2020**, *85*, 2212–2218. doi 10.1002/cplu.202000151
32. Li L.-P., Cai X., Xiang Y., Zhang Y., Song J., Yang D.-C., Guan Z., He Y.-H. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3148–3156. doi 10.1039/C4GC01123F
33. Niño P., Caba M., Aguilar N., Terricabras E., Albericio F., Fernández J.-C. *Indian J. Chem. Sect. B*. **2016**, *55*, 1384–1399.
34. Liu Q., Wang C., Li Q., Hou Y., Wu Y., Liu L., Chang W., Li J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 950–958. doi 10.1021/acs.joc.6b02496
35. Chung P.Y., Tang J.C.O., Cheng C.H., Bian Z.X., Wong W.Y., Lam K.H., Chui C.H. *Springer Plus*. **2016**, *5*, 271–276. doi 10.1186/s40064-016-1890-5
36. Gurumurthy Ch., Fatima N., Reddy G.N., Kumar C.G., Sabitha G., Ramakrishna K.V.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5119–5125. doi 10.1016/j.bmcl.2016.08.017
37. Moshapo P.T., Sokamisa M., Mmutlane E.M., Mampa R.M., Kinfe H.H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5627–5638. doi 10.1039/c5ob02536b
38. Shushizadeh M.R., Mostoufi A., Behfar A., Heidary M. *Arabian J. Chem.* **2015**, *8*, 868–872. doi 10.1016/J.ARABJC.2012.06.007
39. Yogita M., Ragini G., Ekta M. *Int. J. Res. Chem. Environ.* **2015**, *5*, 106–117.
40. Sanz-Vidal Á., Miró J., Sánchez-Roselló M., del Pozo C., Fustero S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6515–6524. doi 10.1021/acs.joc.6b01139
41. Arai N., Ohkuma T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7628–7636. doi 10.1021/acs.joc.7b00838
42. Basavegowda N., Mishra K., Lee Y.R., Joh Y.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2016**, *37*, 142–147. doi 10.1002/bkcs/10642
43. Jha A., Chou T.-Y., AlJaroudi Z., Ellis B.D., Cameron T.S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 848–857. doi 10.3762/bjoc.10.81
44. Gatta F., Giudice M., Pomponi M., Marta M. *Cheminform.* **2010**, *2*, 174–174. doi 10.1002/chin.199234174
45. Gutiérrez M., Arévalo B., Martínez G., Valdés F., Vallejos G., Carmona U., San Martín A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 351–358.
46. Duarte Y., Dueñas F., Gutiérrez M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 294–299.
47. Rodríguez Y., Gutiérrez M., Ramírez D., Alzate-Morales J., Bernal C.C., Güiza F.M., Romero-Bohórquez A.R. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *88*, 498–510. doi 10.1111/cbdd.12773
48. Rodríguez Núñez Y.A., Norambuena M., Romero Bohórquez A.R., Morales-Bayuelo A., Gutiérrez M. *Heliyon*. **2019**, *5*, 1–7. doi 10.1016/j.heliyon.2019.e02174
49. Castillo J.-C., Jiménez E., Portilla J., Insuasty B., Quiroga J., Moreno-Fuquen R., Kennedy A.R., Abonia R. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 932–947. doi 10.1016/j.tet.2017.12.049
50. Kouznetsov V.V., Merchán-Arenas D.R., Martínez-Bonilla C.A., Macías M.A., Roussel P., Gauthier G.H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 2246–2255. doi 10.5935/0103-5053.20160117
51. Bonilla C.A.M., Galvis C.E.P., Méndez L.Y.V., Kouznetsov V.V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 37478–37486. doi 10.1039/C6RA04325A
52. Bianchini G., Ribelles P., Becerra D., Ramos M.T., Menéndez J.C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 412–422. doi 10.1039/C6QO00037A
53. Clerigué J., Ramos M.T., Menéndez J.C. *Molecules*. **2021**, *26*, 1330–1344. doi 10.3390/molecules26051330
54. Van Miert S., Hostyn S., Maes B.U.W., Cimanga K., Brun R., Kaiser M., Mátyus P., Dommissie R., Lemièrre G., Vlietinck A., Pieters L. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 674–677. doi 10.1021/np0496284
55. Sundaram G.S.M., Venkatesh C., Syam Kumar U.K., Ila H., Junjappa H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5760–5762. doi 10.1021/jo049227t
56. Pasha J., Kandagatla B., Sen S., Kumar Seerapu G.P., Bujji S., Haldar D., Nanduri S., Oruganti S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2289–2292. doi 10.1016/j.tetlet.2015.03.078
57. Makhanya T.R., Gengan R.M., Ata A. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 823–835. doi 10.1080/00397911.2019.1573373
58. Suzuki T., Kuwano S., Arai T. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3208–3212. doi 10.1002/adsc.202000494

59. Zanwar M.R., Gawande S.D., Kavala V., Kuo C.-W., Yao C.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3849–3860. doi 10.1002/adsc.201400424
60. Wang H., Wang C., Huang K., Liu L., Chang W., Li J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2367–2370. doi 10.1021/acs.orglett.6b00804
61. Cai J., Li F., Deng G.-J., Ji X., Huang H. *Green Chem.* **2016**, 18, 3503–3506. doi 10.1039/C6GC00779A
62. Fochi M., Caruana L., Bernardi L. *Synthesis*. **2014**, 46, 135–157. doi 10.1055/s-0033-1338581
63. Stevanovic D., Bertuzzi G., Mazzanti A., Fochi M., Bernardi L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 893–900. doi 10.1002/ADSC.201701484
64. Huang D., Xu F., Chen T., Wang Y., Lin X. *RSC Adv.* **2013**, 3, 573–578. doi 10.1039/C2RA22796G
65. Yokoi T., Nakagawa Y., Miyagawa H. *Pest. Manag. Sci.* **2019**, 75, 115–124. doi 10.1002/PS.5160
66. Kazancioglu M.Z., Kalay E., Kazancioglu E.A., Peshkov V.A. *ChemistrySelect*. **2019**, 4, 8797–8799. doi 10.1002/slct.201902249
67. Gelis C., Levitre G., Guérineau V., Touboul D., Neuville L., Masson G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 31, 5151–5155. doi 10.1002/EJOC.201900547
68. Guo Q., Teng W., Ren S., Rao S., Wang Y., Chen L., Shen B., Takahashi T.J. *Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1100–1105. doi 10.1002/JHET.2118
69. Bunesco A., Wang Q., Zhu J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1756–1759. doi 10.1021/ol500447r
70. Cerra B., Mostarda S., Custodi C., Macchiarulo A., Gioiello A. *Med. Chem. Comm.* **2016**, 7, 439–446. doi 10.1039/C5MD00455A
71. Niño P., Caba M., Aguilar N., Terricabras E., Albericio F., Fernández J.-C. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2016**, 55, 854–881. doi 10.1002/CHIN.201652319
72. Niño P., Caba M., Aguilar N., Terricabras E., Albericio F., Fernández J.-C. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2016**, 55, 1117–1130.
73. Kulkarni A.R., Thakur G.A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6592–6595. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.107
74. Pelit E., Turgut Z. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, 21, 1600–1607. doi 10.1016/j.ultsonch.2014.01.009
75. Olmos A., Rigolet S., Louis B., Pale P. *J. Phys. Chem. C*. **2012**, 116, 13661–13670. doi 10.1021/jp303169h
76. Baumann M. *React. Chem. Eng.* **2019**, 4, 368–371. doi 10.1039/C8RE00217G
77. Imrich H.-G., Conrad J., Bubrin D., Beifuss U. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2319–2332. doi 10.1021/jo502882y
78. Petrov V.A. *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*. New Jersey: John Wiley & Sons, **2009**, 1–515. doi 10.1002/9780470528952
79. Filler R., Saha R. *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 777–791. doi 10.4155/fmc.09.65
80. Sharma P.C., Jain A., Jain S. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* **2009**, 66, 587–604.
81. Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Nedopekin D.V., Limantseva R.M., Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Odinson V.N. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, 97, 1317–1325. doi 10.1002/hlca.201300456
82. Толстиков А.Г., Савченко Р.Г., Лукина Е.С., Недопекин Д.В., Шакирова Р.М., Одионов В.Н. *ЖОрХ.* **2014**, 50, 136–140. [Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Nedopekin D.V., Shakirova R.M., Odinson V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 128–132.] doi 10.1134/S1070428014010230
83. Савченко Р.Г., Лиманцева Р.М., Сафарова И.В., Шарипова Г.М., Мещерякова Е.С., Толстиков А.Г., Одионов В.Н. *ЖОрХ.* **2022**, 58, 188–199. [Savchenko R.G., Limantseva R.M., Safarova I.V., Sharipova G.M., Meshcheriakova E.S., Tolstikov A.G., Odinson V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 188–199.] doi 10.31857/s0514749222020100
84. Толстиков А.Г., Савченко Р.Г., Лукина Е.С., Лиманцева Р.М., Одионов В.Н. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2014**, 63, 2077–2080. [Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Limantseva R.M., Odinson V.N. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 63, 2077–2080.] doi 10.1007/s11172-014-0704-6
85. Mellor J.M., Merriman G.D., Riviere P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7103–7106. doi 10.1016/0040-4039(91)85052-7
86. Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Limantseva R.M., Nedopekin D.V., Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Odinson V.N. *Synthesis*. **2015**, 47, 2467–2472. doi 10.1055/s-0034-1380696
87. Savchenko R.G., Limantseva R.M., Khursan S.L., Mescheryakova E.S., Tolstikov A.G., Odinson V.N. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, 59, 20225–2036. doi.org/10.1002/jhet.4540
88. Benmeddah A., Bar N., Villemain D., Lohier J.-F., Mostefa-Kara B., Legay R. *Helv. Chim. Acta.* **2018**, 101, e1800023. doi 10.1002/HLCA.201800023
89. Stepakov A.V., Boitsov V.M., Larina A.G., Molchanov A.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 389–393. doi 10.1134/S1070428014030154
90. Saranya S., Baiju T.V., Gopalan G., Radhakrishnan K.V. *Synth. Comm.* **2018**, 48, 816–829. doi 10.1080/00397911.2018.1427270
91. Priestley E.S., De Lucca I., Zhou J., Saiah E., Stanton R., Robinson L., Luettingen J.M., Wei A., Wen X.,

- Knabb R.M., Wong P.C., Wexler R.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2432–2435. doi 10.1016/j.bmcl.2013.02.013
92. Alonso C., Fuertes M., González M., Rubiales G., Tesauro C., Knudsen B.R., Palacios F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 115, 179–190. doi 10.1016/j.ejmech.2016.03.031
93. Mohinuddin P.Md.K., Dada R., Almansour A.I., Arumugam N., Yaragorla S. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1043–1048. doi 10.1016/j.tetlet.2019.03.021
94. Arenas D.R.M., Kouznetsov V.V. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5327–5333. doi 10.1021/jo500516c
95. Merchan-Arenas D.R., Sojo F., Arvelo F., Kouznetsov V.V. *RSC Adv.* **2020**, 10, 42287–42296. doi 10.1039/d0ra04555a
96. Kouznetsov V.V., Merchán-Arenas D., Tangarife-Castaño V., Correa-Royero J., Betancur-Galvis L. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 429–437. doi 10.1007/s00044-015-1486-6
97. Nair P.P.S., Chandrashekarappa K.K.H., Masagal-li J.N., Nagaraja P., Mahadevan K.M. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2015**, 7, 448–459.
98. Forero J.S.B., de Carvalho E.M., Jones J.Jr., da Silva F.M. *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 102–107. doi 10.2174/1570179411666140722175810
99. Romero-Bohórquez A.R., Kouznetsov V.V., Zacchino S.A. *Univ. Sci.* **2014**, 20, 177–189. doi 10.11144/Javeriana.SC20-2.siea
100. Bohórquez A.R.R., Romero-Daza J., Acelas M. *Synth. Commun.* **2016**, 46, 338–347. doi 10.1080/00397911.2015.1136646
101. Tan Y.-J., Zhang Z., Wang F.-J., Wu H.-H., Li Q.-H. *RSC Adv.* **2014**, 4, 35635–35638. doi 10.1039/C4RA05252H
102. Kaboudin B., Sohrabi M., Kazemi F. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, 58, 1594–1600. doi 10.1002/jhet.4283
103. Alonso C., Martin-Encinas E., Rubiales G., Palacios F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2916–2924. doi 10.1002/EJOC.201700258
104. Huang L., Chen J.-P., Jin C., Su W.-K. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 347–350.
105. Yin D.H., Liu W., Wang Z.X., Huang X., Zhang J., Huang D.C. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 153–158. doi 10.1016/j.cclet.2016.10.015

The Povarov Reaction in the Synthesis of *N*-Polycyclic Compounds with a Tetrahydroquinoline Fragment

R. M. Limantseva*, R. G. Savchenko, V. N. Odinokov, and A. G. Tolstikov

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia
e-mail: shaki-regina@yandex.ru

Received May 16, 2022; revised May 25, 2022; accepted May 27, 2022

The review is devoted to the analysis of the data synthesized biologically active tetrahydroquinoline derivatives based on the Povarov reaction and its three-component modification over the past 8 years.

Keywords: Povarov reaction, tetrahydroquinolines, *N*-polycycles, three-component cyclocondensation, Schiff bases