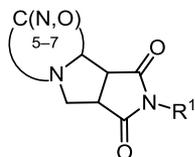


Реакции (3+2)-циклоприсоединения в синтезе конденсированных по связи C(4)–N(5) тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3-дионов (микрообзор)

Светлана М. Медведева¹, Хидмет С. Шихалиев^{1*}

¹ Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступило 13.07.2016
Принято 13.08.2016



В микрообзоре представлены описанные в литературе за последние 10 лет подходы к построению трициклических тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3-дионов, конденсированных по связи C(4)–N(5) с пяти-, шести- или семичленными гетероциклами, базирующиеся на реакции (3+2)-циклоприсоединения разнообразных азометин-илидов к малеидам.

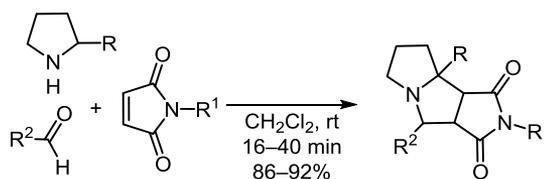
Введение

Реакции (3+2)-циклоприсоединения азометин-илидов к различным диполярфилам являются одним из эффективных методов получения пирролидинов,¹ главным образом благодаря тому, что указанный способ позволяет проводить сборку каркасов многих алкалоидов и их аналогов,^{2–6} в частности биологически активных трициклических пирроло[3,4-с]пирролов.^{7–9} В связи с

этим представляет интерес анализ новых публикаций, посвященных методам синтеза подобных структур циклоприсоединением различных азометин-илидов к малеидам. Материал обзора классифицирован в зависимости от типа исходных веществ для генерируемых азометин-илидов.

Аминокислоты и их эфиры

Среди методов генерирования циклических азометин-илидов наиболее распространено взаимодействие карбонильных соединений с пролином и его эфирами. Циклоприсоединение образующихся азометин-илидов к малеидам протекает в мягких условиях с высокой регио- и стереоселективностью даже при наличии кратных связей в α -положении карбонильного производного.^{9,10} Пролин в процессе образования 1,3-диполя претерпевает декарбоксилирование.⁹



Ref.⁹ R = CO₂H, H; R¹ = (CH₂)₃Br; R² =
Ref.¹⁰ R = CO₂Alk; R¹ = Alk, Ar; R² = Ar-CH=CH



Медведева Светлана Михайловна родилась в 1974 г. в городе Баку, Азербайджан. Окончила Воронежский государственный университет в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получила в 2001 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической химии Воронежского государственного университета. Научные интересы: гетероциклы ряда гидрохинолина, индола, пиперазина, конденсированные и спиросочлененные с ними карбо- и гетероциклические системы.



Шихалиев Хидмет Сафарович родился в 1961 г. в городе Баку, Азербайджан. Окончил Воронежский государственный университет в 1983 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 1990 г., доктора химических наук – в 2004 г. В настоящее время является заведующим кафедрой органической химии Воронежского государственного университета. Научные интересы: химия и биологическая активность азот-, серо- и кислородсодержащих гетероциклов.

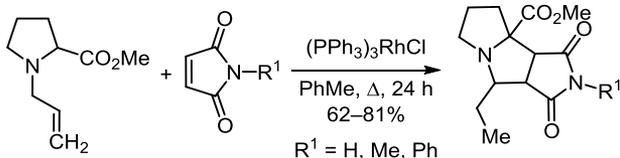
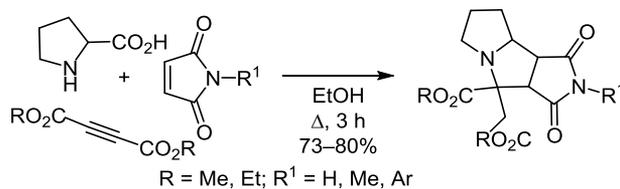
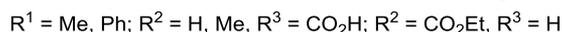
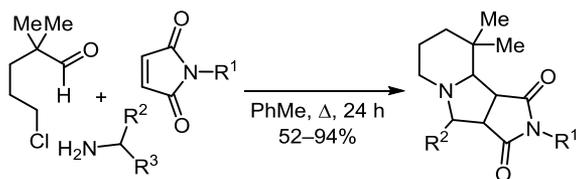
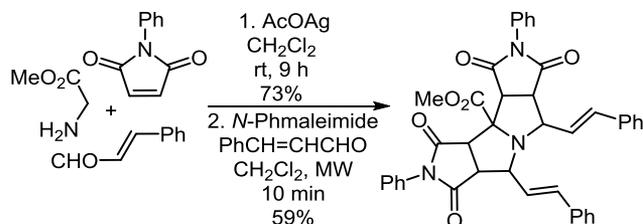
Аминокислоты и их эфиры (окончание)

Кроме того, известна¹¹ трехстадийная реакция метилового эфира глицина, коричного альдегида и *N*-фенилмалеимида. Образующийся в этой реакции пирролидин, реагируя с еще одной молекулой альдегида, генерирует диполь, дающий аддукт (3+2)-циклоприсоединения со второй молекулой малеимида.

Каскадная трехкомпонентная реакция аминокислот или их эфиров с галогенсодержащим альдегидом и замещенным малеимидом приводит к пирроло[3,4-*a*]индолизинам,¹² причем использование эфира аминокислоты приводит к существенному увеличению выхода, но только в случае глицина процесс протекает стереоселективно. Формирование циклического диполя происходит в результате конденсации и последующего внутримолекулярного *N*-алкилирования и сопровождается декарбоксилированием (аминокислот) или депротонированием (эфиров).

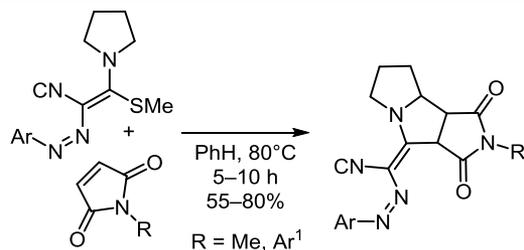
Недавно был опубликован пример синтеза функционализированных пирроло[3,4-*a*]пирролизинов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения нового вида азометин-ирида, генерируемого из пролина и диалкилацетилендикарбоксилатов, к *N*-замещенным малеидами.¹³ Эта трехкомпонентная реакция отличается высокой диастереоселективностью.

Описан регио- и стереоселективный синтез пирроло[3,4-*a*]пирролизинов в реакции азометин-ирида, полученного катализируемой родием изомеризацией метилового эфира *N*-аллилпролина с малеимидами.¹⁴

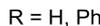
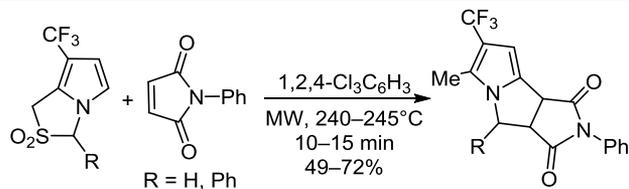
**Замещенные 1,2-дизабутадиены**

Продемонстрирован оригинальный эффективный подход, ведущий к образованию азометин-иридов в мягких условиях из сопряженных дизабутадиенов с концевыми *S,N*-ацетальными группами.^{15,16}

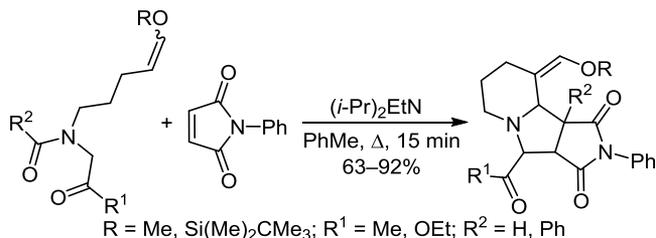
Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-(пирролидин-1-ил)акрилонитрилов с малеимидами был синтезирован ряд пирроло[3,4-*a*]пирролизин-4-илиденов. Проведенное исследование механизма этой реакции показало, что азогруппа принимает участие в генерации азометин-иридов.^{16,17}

**2,2-Диоксопирроло[1,2-*c*]тиазол**

По механизму (3+2)-циклоприсоединения протекает реакция 2,2-диоксопирроло[1,2-*c*]тиазола с фенилмалеимидом при микроволновом облучении с образованием замещенного пирроло[3,4-*a*]пирролизина.¹⁸ Генерирование 1,3-диполя в этом случае происходит за счет экструзии диоксида серы.

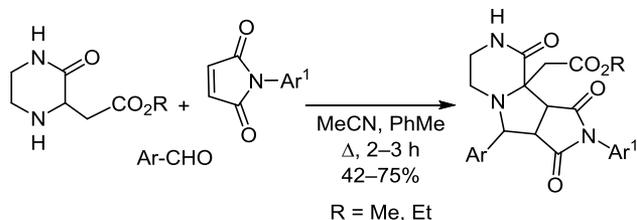
**Полифункциональные амиды**

Осуществлен интересный синтез пирроло[3,4-*a*]индолизинов,¹⁹ основанный на одностадийном взаимодействии функционально замещенных амидов с фенилмалеимидом. Несмотря на высокую плотность и разнообразие функциональных групп в исходных амидах, последовательность реакций происходит с идеальной хемоселективностью и хорошими выходами.

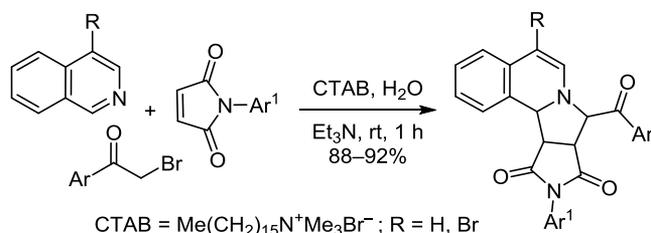


Замещенные пиперазины

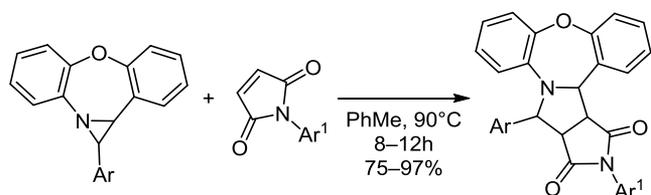
Разработан простой и эффективный метод синтеза замещенных пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиперазинов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илюидов, полученных действием ароматических альдегидов на алкил(3-оксо-пиперазин-2-ил)ацетаты, к *N*-арилмалеимидам.²⁰ Взаимодействие с фурфуриолом проходит стереоселективно с образованием *эндо*-диастереомера, в случае бензальдегидов последний преобладает в смеси.

**Изохинолины**

Альтернативой классическим методам является экологически безопасный одноконтурный трехкомпонентный синтез производных пирроло[3',4':3,4]пирроло[2,1-*a*]изохинолина из замещенных изохинолинов, 2-бромацетофенонов и *N*-арилмалеимидов в водной среде в присутствии ионных сурфактантов.²¹ При этом генерируемый в присутствии основания илид изохинолиния региоселективно присоединяется к малеимиду.

**Азиридины**

Известен пример использования конденсированного азиридина в качестве предшественника азометин-илюида в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к арилмалеимиду, приводящей к производным пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазепина.²² Реакция протекает полностью стереоселективно, причем в отсутствие растворителя при 140 °C селективность сохраняется, выход продукта практически не меняется, а время реакции значительно сокращается (до 15 мин).



Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2014–2016 гг. (проект № 4.2100.2014/К).

Список литературы

- Harwood, L. M.; Vickers, R. J. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, 2003, p. 169.
- Pandey, G.; Gupta, N. R.; Pimpalpal, T. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2547.
- Burrell, A. J. M.; Coldham, I.; Oram, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1515.
- Carra, R. J.; Epperson, M. T.; Gin, D. Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3629.
- Coldham, I.; Burrell, A. J.; White, L. E.; Adams, H.; Oram, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6159.
- Pearson, W. H.; Kropf, J. E.; Choy, A. L.; Lee, Y.; Kampf, J. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4135.
- Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Schäfer, K.; Olsen, J. A.; Fäh, C.; Seiler, P.; Obst-Sander, U.; Wagner, B.; Kansy, M.; Diederich, F. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 611.
- Hoffmann-Röder, A.; Schweizer, E.; Egger, J.; Seiler, P.; Obst-Sander, U.; Wagner, B.; Kansy, M.; Banner, D.W.; Diederich, F. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1205.
- Salonen, L. M.; Bucher, C.; Banner, D. W.; Haap, W.; Mary, J.-L.; Benz, J.; Kuster, O.; Seiler, P.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 811.
- Sengupta, T.; Khamarui, S.; Samanta S.; Mait, D. K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9962.
- Cui, P. P.; Xu, L.; Shi, Z. J.; Gan, L. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4210.
- Coldham, I.; Jana, S.; Watson, L.; Pilgram, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5408.
- Chen, L.; Sun, J.; Xie, J.; Yan, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6497.
- Gorman, R. M.; Little, M. A.; Morris, J. A.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9537.
- Deryabina, T. G.; Belskaia, N. P.; Kodess, M. I.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1853.
- Belskaya, N. P.; Bakulev, V. A.; Deryabina, T. G.; Subbotina, J. O.; Kodess, M. I.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Robeyns, K.; Van Meervelt, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7662.
- Belskaya, N. P.; Lesogorova, S. G.; Subbotina, J. O.; Koksharov, A. V.; Slepukhin, P. A.; Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1438.
- Nunes, C. M.; Silva, M. R. Beja, A. M.; Fausto, R.; Pinho e Melo T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *51*, 411.
- Levesque, F.; Belanger, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4939.
- Medvedeva, S. M.; Stashina, G. A.; Firgang, S. I.; Malikova, E. S.; Krysin, M. Yu.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 537. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 586.]
- Mondal, Sh.; Maity, A.; Paira, R.; Banerjee, M.; Bharitkar, Y. P.; Hazra, A.; Banerjee, S.; Mondal, N. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6288.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Petrovskii, P. P.; Magull, J.; Ringe, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 979.