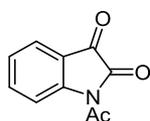


Раскрытие цикла 1-ацилизатинов в реакциях с первичными и вторичными аминами (микрообзор)

Андрей В. Богданов^{1*}, Илюза Ф. Зарипова¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН,
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступило 2.05.2018
Принято 5.07.2018



В микрообзоре обобщены методы раскрытия цикла 1-ацилизатинов в реакциях с первичными и вторичными аминами, опубликованные за последние 8 лет.

Введение

Высокая реакционная способность изатина обуславливает его широкое применение в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических структур: изоиндиго, изатового ангидрида, спирооксиндолов, индофеназинов.¹ Интересной и практически полезной особенностью изатинов, содержащих ацильный заместитель в положении N-1, является

легкое раскрытие пятичленного цикла под действием аминов. Рассмотренное в обзоре указанное взаимодействие, в зависимости от строения ацильного заместителя и условий проведения реакции, может приводить к образованию 2-(2-ациламинофенил)-2-оксоацетамидов, хиноксалин-2-онов или производных дигидропиразин-2-она.

Раскрытие цикла 1-ацилизатинов под действием аминов

К настоящему времени наиболее исследованной является реакция раскрытия 1-ацилизатинов под действием первичных аминов.² Взаимодействие осуществляют в CH_2Cl_2 , которое, в зависимости от растворимости исходного ацилизатина, протекает либо при комнатной температуре, либо при кипении растворителя. Самые низкие выходы (40–55%) 2-(2-ациламинофенил)-2-оксоацетамидов наблюдаются в реакциях раскрытия цикла 1-(2-нафтоил)-индолин-2,3-дионов или при использовании длинноцепных первичных аминов. Некоторые из полученных соединений были использованы в синтезе алкалоида мерсикарпина^{2а} и гуанидинов, проявляющих выраженные антибакте-



риальные свойства.^{2b} Показано также, что подобным образом реагируют и замещенные в ароматическом цикле анилины.³ Особо здесь стоит выделить реакцию 1-бензоилизатина с 4-метил-1,2-фенилендиамином, протекающую без раскрытия цикла с образованием соответствующего индофеназина.^{3g}



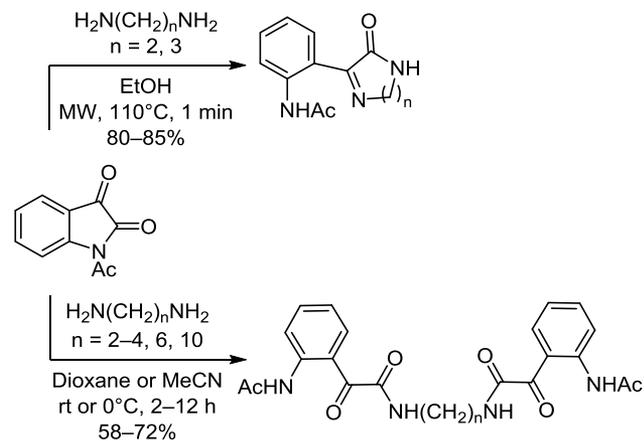
Андрей В. Богданов родился в 1980 г. В 2002 г. окончил Казанский федеральный университет. После учебы в аспирантуре в Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова в 2005 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 2008 г. старший научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова. Научные интересы: химия фосфорорганических и индигоидных соединений, создание органических солнечных элементов.



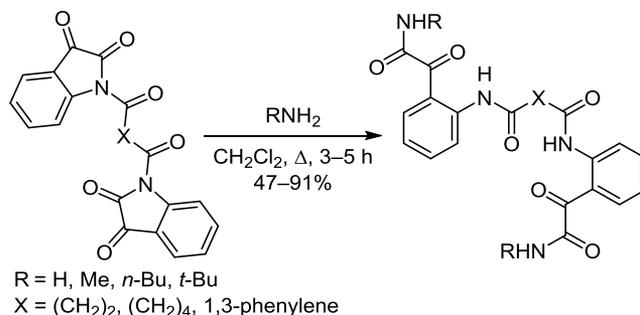
Илюза Ф. Зарипова родилась в 1995 г. в Казани, Россия. В 2017 г. окончила Казанский национальный исследовательский технологический университет (кафедра технологии основного органического и нефтехимического синтеза) со степенью бакалавра. В настоящее время учится в магистратуре. Принимает участие в научной деятельности кафедры с 2015 г. Научные интересы: синтез биологически активных соединений на базе производных изатина.

Раскрытие цикла 1-ацилизатинов под действием аминов (окончание)

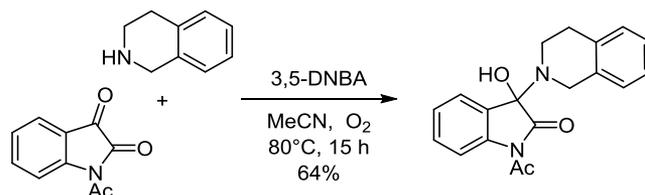
Интересным направлением взаимодействия 1-ацетилизатина с различными 1,ω-диаминными является возможность образования как симметричных бис-амидов,⁴ так и замещенных дигидропиразин-2-онов или тетрагидроазепин-2-онов.^{4a}



По такому же пути под действием первичных аминов происходит раскрытие цикла бис-изатинов, соединенных алкиленовым или *m*-фениленовым мостиком,⁵ и 1,1',1''-(бензол-1,3,5-триилтрикарбонил)три(индолин-2,3-диона).^{2c}

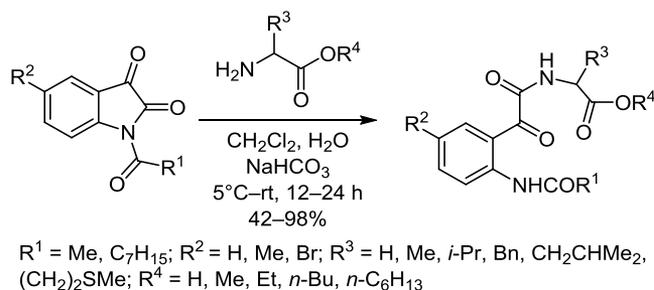


В качестве примера взаимодействия вторичных аминов с ацилизатинами следует отметить недавнюю работу,⁶ где показано, что, в отличие от вышеописанного метода, реакция 1-ацетилизатина с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином в присутствии 3,5-динитробензойной кислоты протекает без раскрытия цикла с образованием соответствующего 3-гидроксиоксиндола.

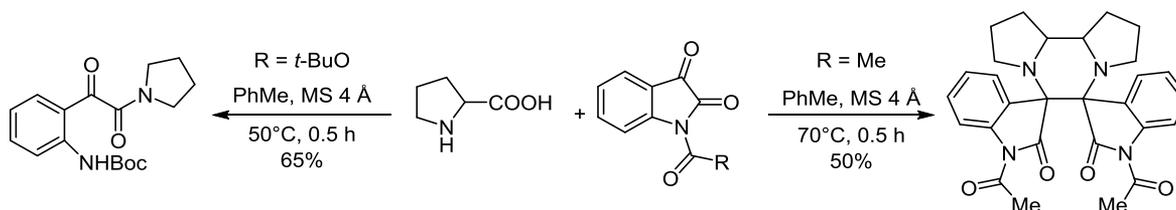
**Раскрытие цикла 1-ацилизатинов под действием α-аминокислот**

Реакция раскрытия пятичленного 2,3-диоксиндольного цикла под действием эфиров α-аминокислот (в виде гидрохлоридов) представляется весьма перспективным подходом к синтезу антибактериальных пептидомиметиков.^{2d,3b,d} Взаимодействие проходит в смеси дихлорметан–вода в присутствии основания с образованием целевых соединений с максимальными выходами до 98%. При этом приводимые авторами значения выходов зачастую зависят от количества стадий очистки продуктов реакций.

Было показано, что некоторые моно- и дипептиды реагируют с 1-ацилизатинами по пути раскрытия цикла, приводя к образованию со средними выходами ди- и трипептидомиметиков соответственно.^{2e,7} Имеющиеся данные указывают, что в случае использования стерически затрудненных дипептидов целевые соединения образуются с наиболее низкими выходами. Предварительные исследования показали высокую активность 2-арилглиоксамидов на основе дипептида L-Val-L-Phe против грамположительных бактерий.⁷



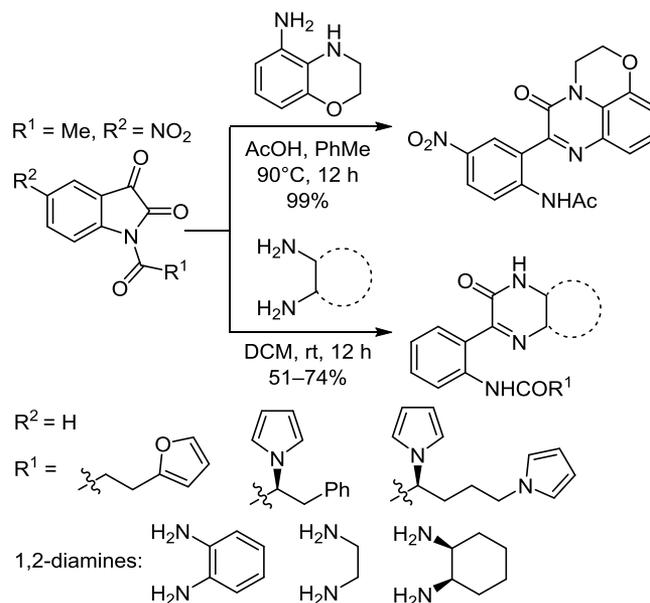
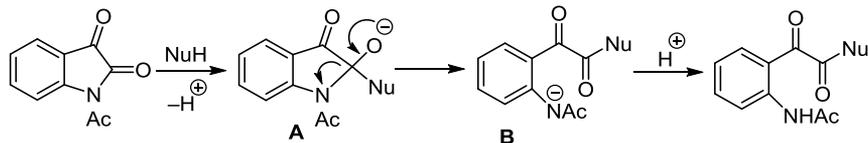
В отличие от приведенных выше реакций, взаимодействие пролина с некоторыми 1-ацилизатинами протекает по двум направлениям.⁸ Так, в реакции *N*-Вос-изатина с пролином происходит не только раскрытие оксиндольного цикла, но и декарбоксилирование аминокислоты. При этом в практически идентичных условиях на основе 1-ацетилизатина образуется стерически затрудненная бис-спироциклическая структура.



1-Ацилизатины в синтезе производных хиноксалин-2-она

В отличие от реакций, описанных выше, было показано, что ароматические, алифатические и гетероциклические 1,2-диамины способны к раскрытию цикла 1-ацилизатинов с последующей циклизацией промежуточных продуктов в соответствующие пиразин-2-оны.⁹ Следует отметить, что схожий синтетический результат был получен при использовании неацилированного 5-нитроизатина.^{9b}

Реакция раскрытия цикла 1-ацилизатинов под действием нуклеофилов, вероятно, проходит следующим образом:¹⁰ на первом этапе реакции происходит нуклеофильное присоединение по карбонильной группе в положении С-2 с образованием энергетически выгодного (по сравнению с продуктом присоединения по атому С-3) интермедиа **A**. Далее в результате перераспределения электронной плотности происходит образование карбонильной группы с разрывом связи С–N. Последующее протонирование структуры **B** приводит к конечному продукту реакции 2-(2-ациламинофенил)-2-оксоацетамиду.

**Список литературы**

- (a) Musin, L. I.; Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 421. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 421.] (b) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104. (c) Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 90. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 90.] (d) Bogdanov, A. V.; Musin, L. I.; Mironov, V. F. *ARKIVOC* **2015**, (vi), 362. (e) Borad, M. A.; Bhoi, M. N.; Prajapati, N. P.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 897.
- (a) Li, H.; Cheng, B.; Boonnak, N.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9829. (b) Nizalapur, Sh.; Kimyon, O.; Yee, E.; Ho, K.; Berry, Th.; Manefield, M.; Cranfield, Ch. G.; Willcox, M. D.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2033. (c) Nizalapur, Sh.; Ho, K. K. K.; Kimyon, O.; Yee, E.; Berry, Th.; Manefield, M.; Cranfield, Ch. G.; Willcox, M. D.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3623. (d) Suryanti, V.; Bhadbhade, M.; Bishop, R.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 7345. (e) Le, Th.; Cheah, W. Ch.; Wood, K.; Black, D. St. C.; Willcox, M. D.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3645. (f) Suryanti, V.; Bhadbhade, M.; Bishop, R.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8446. (g) Al-Wabli, R. I.; Salman, A.; Shyni, V.; Ghabbour, H. A.; Joe, I. H.; Almutairi, M. S.; Maklad, Y. A.; Attia, M. I. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1155*, 457. (h) El-Faham, A.; Farooq, M.; Khattab, Sh. N.; Abutaha, N.; Wadaan, M. A.; Ghabbour, H. A.; Fun, H.-K. *Molecules* **2015**, *20*, 14638.
- (a) Ghazzali, M.; El-Faham, A.; Abdel-Megeed, A.; Al-Farhan, Kh. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1013*, 163. (b) El-Faham, A.; Al Marhoon, Z.; Abdel-Megeed, A.; Siddiqui, M. *J. Chem.* **2013**, Article ID 901745. (c) Suryanti, V.; Bhadbhade, M.; Chawla, H. M.; Howe, E.; Thordarson, P.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Spectrochim. Acta Part A* **2014**, *121*, 662. (d) El-Faham, A.; Al Marhoon, Z.; Abdel-Megeed, A.; Khattab, Sh. N.; Bekhit, A. A.; Albericio, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 70. (e) El-Faham, A.; Al Marhoon, Z.; Abdel-Megeed, A.; Albericio, F. *Molecules* **2013**, *18*, 14747. (f) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Cremonini, M. A.; Placucci, G.; Cervellati, R.; Greco, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1374. (g) Shulga, S. I.; Simurova, N. V.; Shulga, O. S.; Misa, N. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1175. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 1192.]
- (a) Hossain, M. M.; Islam, R. M.; Saha, S. K.; Islam, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1155. (b) El-Faham, A.; Khattab, Sh. N.; Ghabbour, H. A.; Fun, H.-K.; Siddiqui, M. R. H. *Chem. Cent. J.* **2014**, *8*, 27. (c) Cheah, W. Ch.; Wood, K.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7603.
- Suryanti, V.; Condie, G. C.; Bhadbhade, M.; Bishop, R.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1270.
- Xia, P.-J.; Xiao, J.-A.; Sun, Y.-H.; Li, J.; Xiang, H.-Y.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *30*, 5096.
- Cheah, W. Ch.; Black, D. St. C.; Goh, W. K.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2965.
- Banerjee, P.; Pandey, A. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 33236.
- (a) Mukhina, O. A.; Kuznetsov, D. M.; Cowger, T. M.; Kutateladze, A. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11516. (b) Son, J.-H.; Zhu, J. S.; Phuan, P.-W.; Cil, O.; Teuthom, A. P.; Ku, C. K.; Lee, S.; Verkman, A. S.; Kurth, M. J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2401. (c) Boraei, A. T. A.; El Tamany, E. S. H.; Ali, I. A. I.; Gebriel, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 2881.
- Ibrahim, M. F.; Al-Karewi, A. A. A.; Khattab, S. N.; Hamed, E. A.; El-Faham, A. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 8029.