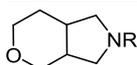


Синтез пирано[3,4-с]пирролов (микрообзор)

Михаил Ю. Иевлев^{1*}, Олег В. Ершов¹

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,
Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: hiliat@bk.ru

Поступило 16.05.2018
Принято 30.05.2018



В микрообзоре обобщены известные подходы к синтезу производных пирано[3,4-с]пиррола, несочлененного с другими циклическими фрагментами. Литературные сведения охватывают период начиная с 2007 г.

Введение

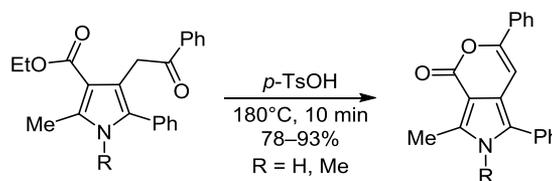
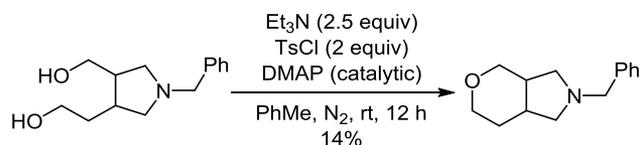
Производные пирано[3,4-с]пиррола представляют собой малоизученную группу конденсированных гетероциклических соединений, несмотря на то, что данный структурный фрагмент входит в состав ряда биологически активных молекул (фидукозин, S33138 и др.), а также веществ, перспективных с точки зрения медицинской и фармацевтической химии.^{1–4} Чаще всего это бензоконденсированные^{2,3} и спиросочлененные⁴ системы.

В литературе описано ограниченное число методов построения пирано[3,4-с]пирролов, несочлененных с другими циклическими фрагментами. Способы их получения можно разбить на три большие группы: аннелирование пиранового цикла, аннелирование пиррольного фрагмента, а также каскадные гетероциклизации, в том числе многокомпонентные, в результате которых происходит последовательная сборка гетероцикла.

Аннелирование пиранового цикла

Одним из основных подходов к получению конденсированной пирано[3,4-с]пиррольной системы является присоединение пиранового цикла к уже существующему пиррольному. Для этой цели используют реакции внутримолекулярной гетероциклизации с участием *O*-нуклеофильного центра. Например, полностью гидрированный пирано[3,4-с]пиррольный цикл получают внутримолекулярной дегидратацией 2-[1-бензил-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил]этанола.⁵ Для иницирования циклизации используют TsCl в присутствии Et₃N и каталитического количества DMAP.

Распространенным подходом является внутримолекулярная циклизация 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих пиррольный цикл.^{6–8} Например, из этиловых эфиров 2-метил-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-5-фенилпиррол-3-карбоновой кислоты при сплавлении с *n*-толуолсульфокислотой образуются 3-метил-1,6-дифенилпирано[3,4-с]пиррол-4(2*H*)-оны.^{6,7}



Аналогичный подход с использованием уксусного ангидрида и хлорной кислоты позволяет получать пирилиевые соли, которые в дальнейшем могут быть использованы в синтезе пирроло[3,4-с]пирридинов.⁸



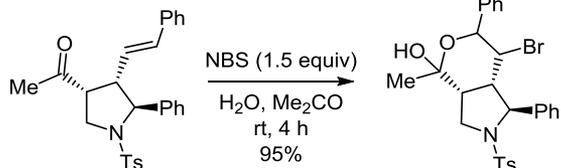
Михаил Юрьевич Иевлев родился в 1992 г. в г. Чебоксары, Россия. Окончил Чувашский государственный университет в 2015 г. Защитил кандидатскую диссертацию в 2017 г. В настоящее время является ассистентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, мостиковые и конденсированные гетероциклические соединения, дизайн флуоресцентных, фотохромных и биологически активных молекул.



Олег Вячеславович Ершов родился в 1975 г. в пос. Петровка Одесской области, Украина. Окончил Чувашский государственный университет в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2000 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, стереохимические особенности протекания реакций, гетероциклические флуоресцентные и биологически активные соединения.

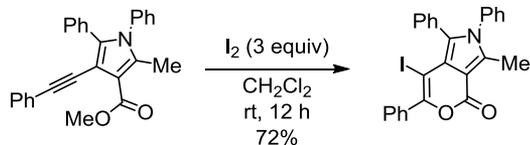
Аннелирование пиранового цикла (окончание)

Известны циклизации с участием кратной связи и карбонильной группы, инициирование которых происходит с помощью галогенов.^{9–11} Так, действие *N*-бромсукцинимид в водно-ацетоновой среде на 3-стирил-4-ацетилпирролидин приводит к форми-

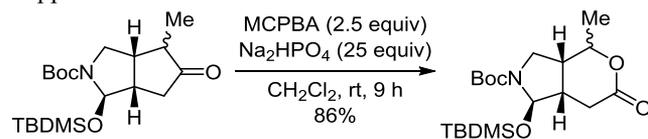


Пирано[3,4-*c*]пирролы являются промежуточными соединениями в направленном синтезе каиновой кислоты, которая используется при исследовании различных нейродегенеративных процессов, таких как эпилепсия или болезнь Альцгеймера. В частности, в одном из примеров описывается окисление гексагидроциклопента[*c*]пиррол-5(1*H*)-она по Байеру–Виллигеру под действием MCPBA в фосфатном буфере, приводящее к

рованию полностью насыщенного пирано[3,4-*c*]пиррола,⁹ а инициируемая иодом циклизация метилового эфира 2-метил-1,5-дифенил-4-(фенилэтинил)-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты приводит к 7-иодо-3-метил-1,2,6-трифенилпирано[4,3-*c*]пиррол-4(2*H*)-ону.¹⁰



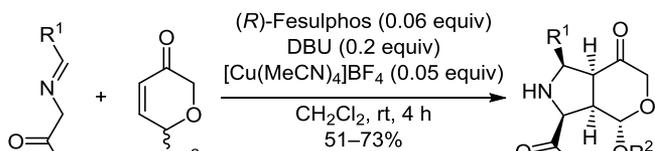
превращению цикlopentанового фрагмента в δ -лактон и образованию соответствующего пирано[3,4-*c*]пирролона.¹²

**Аннелирование пиррольного фрагмента**

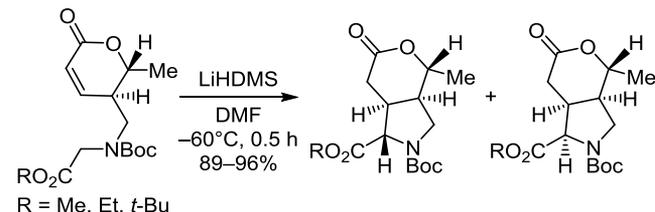
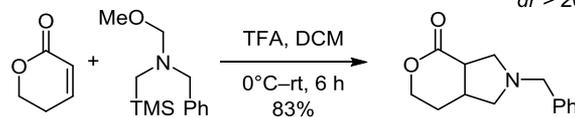
Самым распространенным и универсальным методом аннелирования пиррольного фрагмента к уже имеющемуся пирановому являются реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения азотин-илидов к замещенным дигидропиранонам.^{13–15} Особенностью данных превращений является их высокая стереоселективность.

Другим вариантом такого [3+2]-циклоприсоединения является взаимодействие 5,6-дигидро-2*H*-пиран-2-она с *N*-бензил-*N*-метокси-*N*-[(триметилсилил)метил]метанамин в среде трифторуксусной кислоты.⁵ Последующее дебензилирование позволяет получить незамещенный гексагидропирано[3,4-*c*]пиррол-4-он.

Кроме реакций циклоприсоединения описано несколько примеров внутримолекулярной циклизации замещенных пиранонов с фрагментом глицина под действием гексаметилдисилиламов калия, натрия и лития,^{16,17} при использовании последнего отмечаются высокие выходы и преобладание одного стереоизомера.



$R^1 = \text{Ar}; R^2 = \text{Bz, Piv, Ac, MeOCH}_2\text{CO, 4-pentenoyl}$ 27 examples $dr > 20:1$



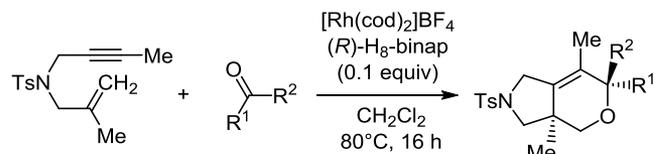
$R = \text{Me, Et, } t\text{-Bu}$

Тандемное замыкание циклов

Большую группу реакций представляют собой каскадные процессы с участием ациклических соединений.^{18–23}

Взаимодействие *N*-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)бут-2-ин-1-амина с карбонильными соединениями в присутствии Rh катализатора происходит с образованием пирано[3,4-*c*]пирролов, содержащих эндоциклическую двойную связь.^{18,19} Также описан катализ солями Ru,²⁰ Cu²¹ и Ag.²² Схожая циклизация возможна и для *N*-(бут-2-ин-1-ил)бут-2-ин-1-амина, однако продемонстрирована она только на одном примере с низким выходом.²³

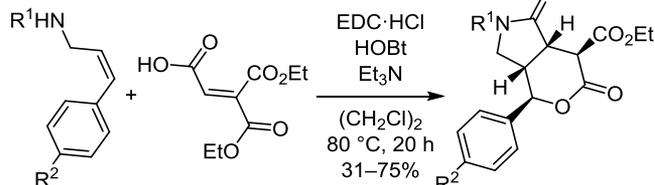
Примером каскадных процессов является взаимодействие аллиламинов с эфиром этен-1,1,2-трикарбоновой кислоты.²⁴ Авторы установили, что после реакции амидирования происходит [2+2]-циклоприсоединение этеновых мостиков, а образующийся в результате циклобутанкарбонилат рециклизуется в производное пирана.



$R^1 = \text{Me, Ph, CO}_2\text{Et}$ 6 examples ee up to 99%

$R^2 = \text{CO}_2\text{Et, Ac}$

(*R*)-*H*₈-binap = 2,2'-bis[di(3,5-xylyl)phosphanyl]-1,1'-binaphthyl



$R^1 = \text{CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{Cy, } n\text{-Pr}; R^2 = \text{H, F, Cl, Br, OMe}$ 9 examples

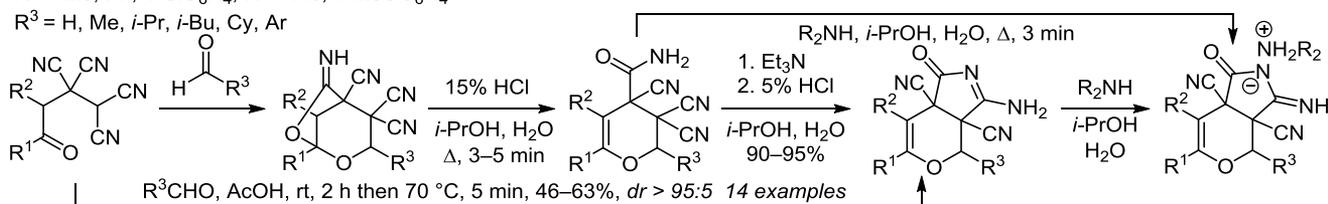
Тандемное замыкание циклов (окончание)

Другим примером тандемной реакции для построения пирано[3,4-с]пирролов является трехкомпонентный синтез с использованием изонитрилов.²⁵ Данный подход является универсальным и позволяет стереоселективно получать *N*-замещенные пирано[3,4-с]пирролы с различными арильными фрагментами и сложноэфирными группами.

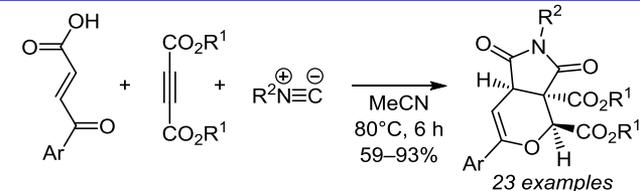
Нами предложен метод построения пирано[3,4-с]пиррольной системы на основе домино-реакции.^{26,27} В частности, нагревание 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с альдегидами в среде уксусной кислоты приводит к диастереоселективному образованию полифункциональных пирано[3,4-с]пирролов.²⁶ Возможность варьирования заместителей R¹, R² и R³ в положениях 4, 6 и 7 подбором необходимых исходных

R¹ = Me, Ph, 4-ClC₆H₄; R² = Me, 4-MeOC₆H₄

R³ = H, Me, *i*-Pr, *i*-Bu, Cy, Ar



Таким образом, стоит отметить, что в современной литературе для построения пирано[3,4-с]пиррольной системы, несочлененной с другими циклическими фрагментами, описано относительно небольшое число методов. Многие из них являются частными и при-



R¹ = Me, Et; R² = *t*-Bu, C(Me)₂*t*-Bu, Ad, Bn, Cy, 4-BrC₆H₄

соединений демонстрирует широкий синтетический потенциал разработанного метода. Данные превращения могут быть реализованы поэтапно, что позволяет в некоторых случаях повысить выходы конечных продуктов,²⁷ кроме того, при использовании вторичных аминов в качестве циклизующего реагента возможно выделение производных пирано[3,4-с]пиррола в виде диалкиламмониевых солей.

меняются только в узких целях, однако встречаются и перспективные подходы, такие как вариации реакций циклоприсоединения, многокомпонентных процессов и домино-превращений, отличающиеся стереоселективностью.

Работа выполнена в рамках стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов СП-127.2016.4

Список литературы

- DeVita, R. J.; Jiang, J.; Mills, S. G.; Young, J. R. US Patent 20080108689.
- Millan, M. J.; Buccafusco, J. J.; Loiseau, F.; Watson, D. J.; Decamp, E.; Fone, K. C.; Thomasson-Perret, N.; Hill, M.; Mocaer, E.; Schneider, J. S. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2010**, *13*, 1035.
- Hancock, A. A.; Buckner, S. A.; Brune, M. E.; Esbenshade, T. A.; Ireland, L. M.; Katwala, S.; Milicic, I.; Meyer, M. D.; Kerwin, J. F., Jr.; Williams, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *300*, 478.
- Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1192. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1192.]
- Zhang, J.; Zhang, Y.; Zhang, W.; Liu, B.; Zhang, J.; Liu, J.; Zhang, L. WO Patent 2013071697.
- Kharaneko, O. I.; Bogza, S. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1734. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, *48*, 1734.]
- Kharaneko, O. I.; Bogza, S. L. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1043. [Журн. орган. химии **2016**, *52*, 1049.]
- Kharaneko, O. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1593. [Журн. орган. химии **2016**, *52*, 1600.]
- Lowe, M. A.; Ostovar, M.; Ferrini, S.; Chen, C. C.; Lawrence, P. G.; Fontana, F.; Calabrese, A. A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6370.
- Zhang, S.; Ma, Y.; Lan, J.; Song, F.; You, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5867.
- Fujii, M.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *22*, 4823.
- Farwick, A.; Helmchen, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1108.
- Takayama, H.; Jia, Z.-J.; Kremer, L.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Ziegler, S.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12404.
- Udry, G. A. O.; Repetto, E.; Varela, O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4992.
- Udry, G. A. O.; Repetto, E.; Vega, D. R.; Varela, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4179.
- Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1635.
- Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1711.
- Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312.
- Ishida, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2120.
- Kossler, D.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12478.
- Furstner, A.; Stimson, C. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845.
- Koo, J.; Park, H.-S.; Shin, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 834.
- Ishii, M.; Mori, F.; Tanaka, K. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 2169.
- Yamazaki, S.; Sugiura, H.; Ohashi, S.; Ishizuka, K. Saimu, R.; Mikata, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10863.
- Gao, Q.; Hao, W.-J.; Liu, F.; Tu, S.-J.; Wang, S.-L.; Li, G.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 900.
- Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V.; Tafeenko, V. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1940.
- Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V.; Vasil'ev, A. N.; Tafeenko, V. A.; Surazhskaya, M. D.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1030. [Журн. орган. химии **2017**, *53*, 1019.]