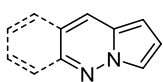


Методы синтеза производных пирроло[1,2-*b*]пиридазина и пирроло[1,2-*b*]циннолина (микрообзор)

Анастасия Т. Плиева^{1*}

¹ Северо-Осетинский государственный университет,
ул. Ватутина, 43-46, Владикавказ 362025, Россия; e-mail: plieva_nastyia@mail.ru

Поступило 17.12.2018
Принято после доработки 19.03.2019



Микрообзор, посвященный методам синтеза производных пирроло[1,2-*b*]пиридазина и его бензоаналогов – пирроло[1,2-*b*]циннолинов, проиллюстрирован примерами из современной литературы, сгруппированными по типу реакции.

Введение

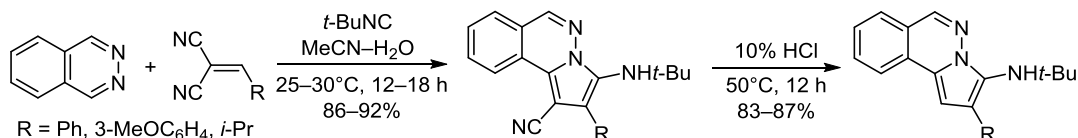
Производные пирролопиридазина обладают разнообразной биологической активностью: противомикробной,¹ антиоксидантной,^{2–4} противовоспалительной,⁵ действуют как ингибиторы янус-киназ (JAKs).^{6–8} Благодаря флуоресцентным свойствам, пирролопиридазины широко применяются в сенсорных, лазерных и полупроводниковых устройствах, в том числе в качестве голубого

люминофора для OLED-экранов.^{9–13} В случае пирроло[1,2-*b*]циннолинов особый интерес представляет характеристика их люминесцентных свойств: квантовый выход их люминесценции составляет около 90%.¹⁰ Общие методы построения системы пирроло[1,2-*b*]пиридазина описаны в обзоре 2008 г.¹⁴ Избранные работы, опубликованные позже, обобщены в этом микрообзоре.

Методы построения системы пирроло[1,2-*b*]пиридазина

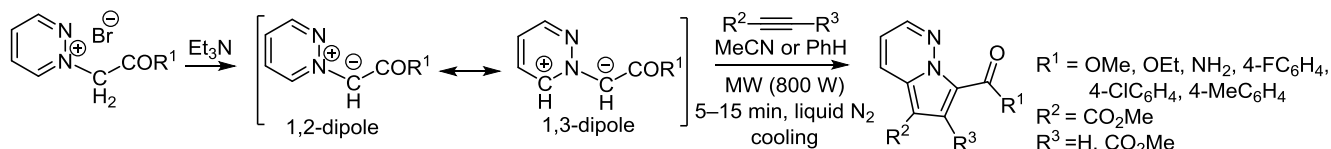
Реакции конденсации. Производные пирроло[1,2-*b*]пиридазина были получены в ходе реакции между

фталазином, алкилизоцианидом и 1,1-дицианоалкенами в среде MeCN–H₂O с последующей обработкой 10% HCl.¹⁵



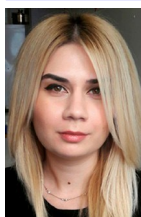
Реакции циклоприсоединения. Производные пирроло[1,2-*b*]пиридазина получают [3+2]-циклоприсоедине-

нием илидов пиридазиния к активированным алкинам под действием микроволнового излучения.¹⁶



Производные пирроло[1,2-*b*]пиридазина также получают следующими реакциями 1,3-дипольного присоединения: взаимодействием дифенилацетилена с фталазиний-2-дицианометанидом "на поверхности воды",¹⁷ катализируемой фосфином реакцией пиридазиний-1-дицианометанида с алленоатами в ТГФ,¹⁸ реакцией пиразола с 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-оном с последующим при-

соединением метилпропиолата в присутствии Et₃N,¹⁹ взаимодействием сиднон-*N*-илидов (как бис(1,3-диполей)) с ацетиленовыми дипольрофилами в 1,2-эпоксибутане,²⁰ *N*-алкилированием пиридазина или фталазина с последующим [3+2]-циклоприсоединением диазониевых илидов к соответствующим дипольрофилам под действием микроволнового излучения, ультразвука или в ходе нагревания.²¹



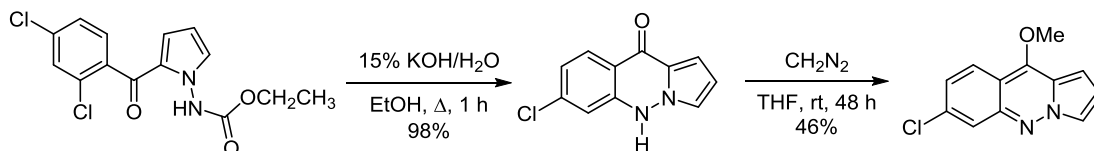
Плиева Анастасия Таировна родилась в 1988 г. в Цхинвали, Республика Южная Осетия. В 2010 г. окончила химико-технологический факультет Северо-Осетинского государственного университета (СОГУ). Обучалась в аспирантуре СОГУ в 2010–2013 гг. (научный руководитель проф., д. х. н. В. Т. Абаев). В 2017 г. защитила диссертацию на соискание степени кандидата химических наук в Южном федеральном университете, Россия. В настоящее время работает старшим преподавателем кафедры органической химии и старшим научным сотрудником НИЦ тонкого органического синтеза СОГУ. Области научных интересов: химия гетероциклических соединений, химия азидов, электрохимия органических соединений.

Методы построения системы пирроло[1,2-*b*]циннолина

Впервые производное пирроло[1,2-*b*]циннолина было синтезировано Эймсом с сотр. в 1975 г.²² 2,3-Дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*b*]циннолин-10-олат был получен путем конденсации *o*-нитробензоилхлорида с натриевым производным ди-*tert*-бутил-3-метоксипропилмалоната с последующими ацидолизом и декарбоксилированием, которые привели к образованию 4-метоксибутил-*o*-нитрофенилкетона. Восстановлением до аминокетона и диазотированием был получен 3-(3-метоксипропил)-4(1*H*)-циннолин. Полученное соединение

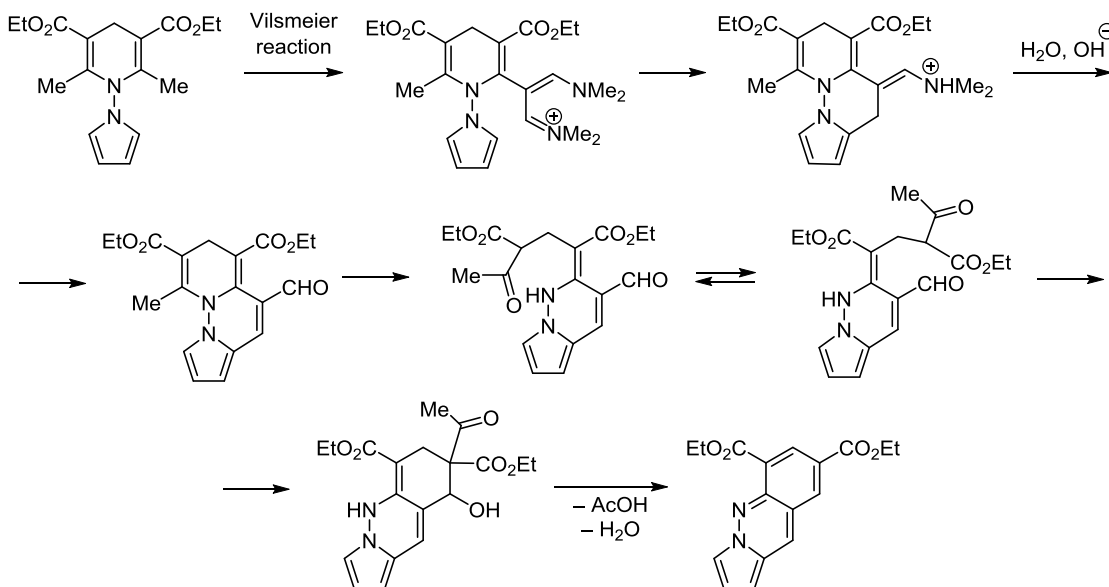
превратили в 3-бромпропилпроизводное, которое циклизовалось с образованием ангидрооснования.

Еще один метод синтеза пирроло[1,2-*b*]циннолинов основан на использовании в качестве исходного соединения, например, этил-2-бензоил-1*H*-пиррол-1-илкарбамата. В результате замещения ароматического галогенида в качестве промежуточного соединения образуется пирроло[1,2-*b*]циннолин-10(5*H*)-он, который в дальнейшем при взаимодействии с диазометаном образует *O*-метилловый эфир.²³



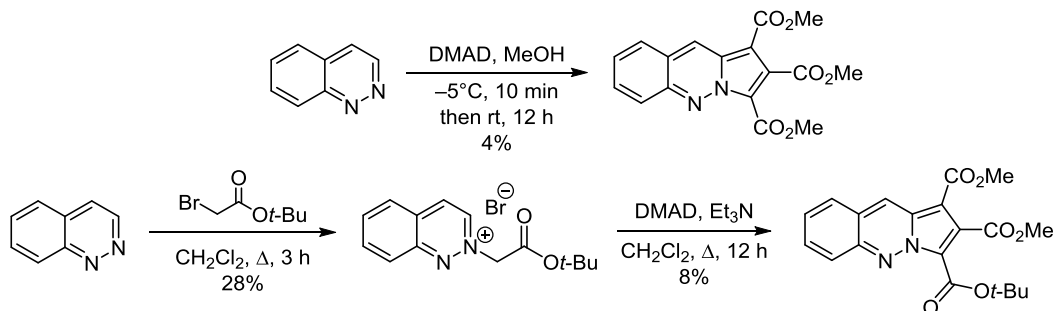
Пирроло[1,2-*b*]циннолин является продуктом необычной рециклизации при формилировании по Вильсмайеру 1,4-дигидропиридина Ганча. В условиях реакции из соли Вильсмайера образуется винамидиний-ион, циклизующийся в трициклический продукт,

который в ходе гидролиза образует соответствующий альдегид. После внутримолекулярного раскрытия цикла с последующей циклизацией и отщепления AcOH может быть выделен пирроло[1,2-*b*]циннолин.²⁴



В 2003 г. была разработана методика получения производных пирроло[1,2-*b*]циннолина напрямую из циннолинов путем взаимодействия с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) при низкой температуре (-5°C)

с использованием MeOH в качестве растворителя. Вариация метода также включает дополнительную стадию *N*-алкилирования циннолина *tert*-бутилбромацетатом с последующей обработкой полученных солей DMAD.¹⁰



Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-33-01250).

Список литературы

1. Ungureanu, M.; Mangalagiu, I.; Grosu, G.; Petrovanu, M. *Ann. Pharm. Fr.* **1997**, 55, 69.
2. Nasir, A. I.; Gundersen, L.-L.; Rise, F.; Antonsen, Ø.; Kristensen, T.; Langhelle, B.; Bast, A.; Custers, I.; Haenen, G. R. M. M.; Wikström, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1829.
3. Østby, O. B.; Dalhus, B.; Gundersen, L.-L.; Rise, F.; Bast, A.; Haenen, G. R. M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3763.
4. Østby, O. B.; Gundersen, L.-L.; Rise, F.; Antonsen, Ø.; Fosnes, K.; Larsen, V.; Bast, A.; Custers, I.; Haenen, G. R. M. M. *Arch. Pharm.* **2001**, 334, 21.
5. (a) Ohtani, M.; Fujii, M.; Fukui, Y.; Adachi, M. WO Patent 059999. (b) Salvati, M. E.; Illig, C. R.; Wilson, K. J.; Chen, J.; Meegalla, S. K.; Wall, M. J. US Patent 7030112B2. (c) Fu, J.-M. US Patent 7074791.
6. Hynes, J., Jr.; Wu, H.; Kempson, J.; Duan, J. J.-W.; Lu, Z.; Jiang, B.; Stachura, S.; Tokarski, J. S.; Sack, J. S.; Khan, J. A.; Lippy, J. S.; Zhang, R. F.; Pitt, S.; Shen, G.; Gillooly, K.; McIntyre, K.; Carter, P. H.; Barrish, J. C.; Nadler, S. G.; Salter-Cid, L. M.; Fura, A.; Schieven, G. L.; Pitts, W. J.; Wroblewski, S. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 3101.
7. Kempson, J.; Ovalle, D.; Guo, J.; Wroblewski, S. T.; Lin, S.; Spengel, S. H.; Duan, J. J.-W.; Jiang, B.; Lu, Z.; Das, J.; Yang, B. V.; Hynes, J., Jr.; Wu, H.; Tokarski, J.; Sack, J. S.; Khan, J.; Schieven, G.; Blatt, Y.; Chaudhry, C.; Salter-Cid, L. M.; Fura, A.; Barrish, J. C.; Carter, P. H.; Pitts, W. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 4622.
8. Duan, J. J.-W.; Lu, Z.; Jiang, B.; Yang, B. V.; Doweiko, L. M.; Nirschl, D. S.; Haque, L. E.; Lin, S.; Brown, G.; Hynes, J., Jr.; Tokarski, J. S.; Sack, J. S.; Khan, J.; Lippy, J. S.; Zhang, R. F.; Pitt, S.; Shen, G.; Pitts, W. J.; Carter, P. H.; Barrish, J. C.; Nadler, S. G.; Salter-Cid, L. M.; McKinnon, M.; Fura, A.; Schieven, G. L.; Wroblewski, S. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5721.
9. Cheng, Y.; Ma, B.; Wudl, F. *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 2183.
10. Mitsumori, T.; Bednikov, M.; Sedó, J.; Wudl, F. *Chem. Mater.* **2003**, 15, 3759.
11. Mitsumori, T.; Craig, I. M.; Martini, I. B.; Schwartz, B. J.; Wudl, F. *Macromolecules* **2005**, 38, 4698.
12. Swamy, K. M. K.; Park, M. S.; Han, S. J.; Kim, S. K.; Kim, J. H.; Lee, C.; Bang, H.; Kim, Y.; Kim, S.-J.; Yoon, J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10227.
13. Zbancioc, G. N.; Mangalagiu, I. I. *Synlett* **2006**, 804.
14. Dumitraşcu, F.; Dumitrescu, D. G. *ARKIVOC* **2008**, (i), 232.
15. Mironov, M. A.; Shulepov, I. D.; Kozhikhova, K. V.; Ivantsova, M. N.; Tokareva, M. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 430. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 430.]
16. Zbancioc, G.; Moldoveanu, C.; Zbancioc, A. M.; Humelnicu, I.; Mangalagiu, I. I. *Rev. Roum. Chim.* **2016**, 61, 441.
17. Butler, R. N.; Coyne, A. G. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1809.
18. Yuan, C.; Zhou, L.; Sun Z.; Guo, H. *RSC Adv.* **2016**, 6, 77931.
19. Popa, M. M.; Georgescu, E.; Draghici, C.; Georgescu, F.; Dumitraşcu, F.; Dumitrescu, D. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 2029.
20. Albota, F.; Draghici, C.; Caira, M. R.; Dumitraşcu, F. *Tetrahedron* **2015**, 71, 9095.
21. Mantu, D.; Maftei, D.; Iurea, D.; Ursu, C.; Bejan, V. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 2909.
22. Ames, D. E.; Chandrasekhar, S.; Simpson, R. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1975**, 2035.
23. Hamer, R. R. L.; Sekerak, D.; Effland, R. C.; Klein, J. T. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 991.
24. Flitsch, W.; Lauterwein, J.; Leimkühler, M.; Leaver, D.; Lewinski, U.; Mattes, R.; Temme, R.; Wibbeling, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 627.