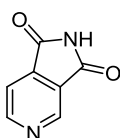


Синтез пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионов (5-азафталимидов) (микрообзор)

Олег В. Ершов^{1*}, Анастасия И. Ершова¹

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Московский пр., 19, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступило 19.04.2020
Принято 27.04.2020



В обзоре обобщены работы последних 10 лет, посвященные получению производных пирроло[3,4-с]-пиридин-1,3-диона (5-азафталимида). Методы синтеза производных пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-диона разделены на три группы: аннелирование пиррольного фрагмента, аннелирование пиридинового цикла и тандемное замыкание двух циклов.

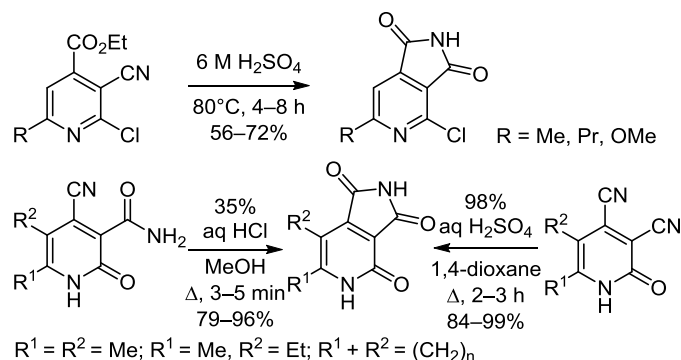
Введение

Производные пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-диона (5-азафталимида) представляют собой малоизученную группу конденсированных гетероциклических соединений, несмотря на то, что данный структурный фрагмент входит в состав ряда биологически активных молекул.¹ Среди производных 5-азафталимида обнаружены соединения, являющиеся ингибиторами каспазы-3,^{1a} интегразы ВИЧ-1,^{1b} высокоселективными агонистами

рецепторов GPR119^{1c} и ГАМК. Препараты на основе пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-диона полезны при диагностике и лечении тревоги, нарушений сна, передозировке бензодиазепиновых препаратов,^{1d} проявляют цитотоксическую^{1e} и антимикобактериальную активность.^{1f} Производные пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-диона нашли применение при конструировании флуоресцентных зондов на основе фёрстеровского переноса энергии.^{1g}

Аннелирование пиррольного фрагмента

Одним из подходов к построению пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионовой системы является аннелирование малеимида к пиридину.^{1c,2} Для этой цели используют реакции внутримолекулярной гетероциклизации с участием вицинальных заместителей в положениях 3 и 4 пиридина, например гетероциклизации сложноэфирной и циановой групп,^{1c} карбоксамидной и циановой групп или двух цианогрупп.^{2a}



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, домино-реакции, донорно-акцепторные хромофоры.



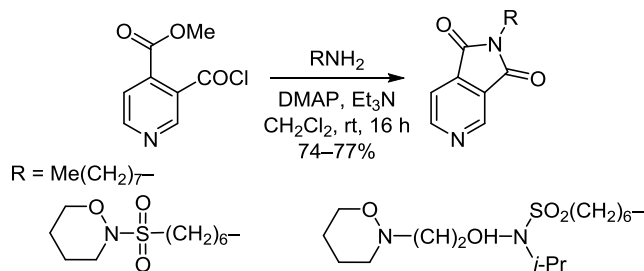
Анастасия Игоревна Ершова родилась в 1994 г. в пос. Иноземцево, Ставропольского края, Россия. Окончила Чувашский государственный университет в 2017 г. В настоящее время работает младшим научным сотрудником кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, флуоресцентные и биологически активные соединения пиридинового ряда, реакции каскадной гетероциклизации, донорно-акцепторные хромофоры.

Анелирование пиррольного фрагмента (окончание)

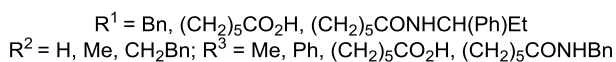
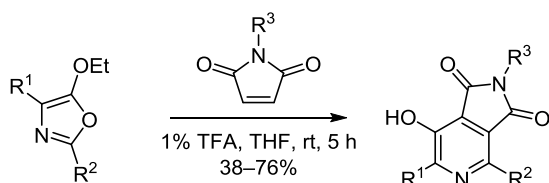
Для циклизации с участием хлоркарбонильной и сложноэфирной групп^{2b} используют первичные амины. Действие последних на цинхомероновый ангидрид также приводит к рециклизации в производные пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-диона.³

Пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дион был получен при окислительном аммонолизе 3,4-лутидина.⁴

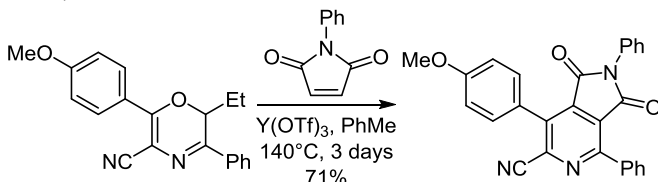
Описан один пример С–Н-карбонилирования гидразида изоникотиновой кислоты в присутствии ацетата меди и карбоната серебра.⁵

**Анелирование пиридинового цикла к малеимиду**

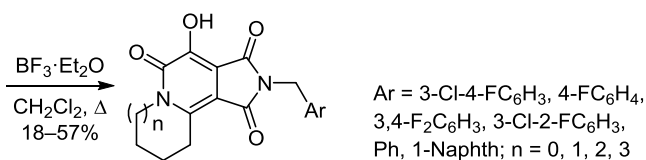
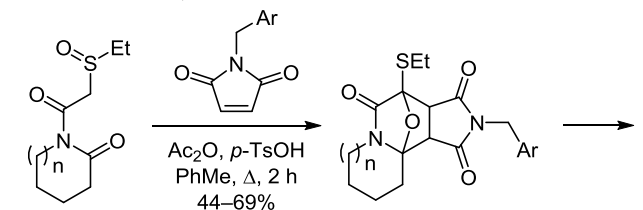
Вторую группу методов синтеза пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионов составляют методы, основанные на анелировании пиридинового фрагмента к уже имеющемуся малеимиду. Например, в условиях реакции Кондратьевой производные 5-этоксисазола и малеимида образуют азафталимиды.^{1g,6}



Описана гетеро-реакция Дильса–Альдера малеимида с 2*H*-1,4-оксазином.⁷

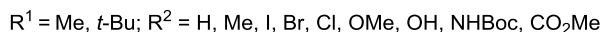
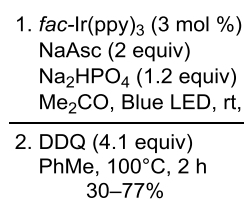
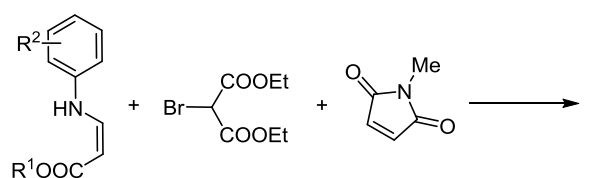


Синтез производных пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-диона, анелированных с циклоалканами, осуществлен на основе *N*-замещенных лактамов.^{1b}

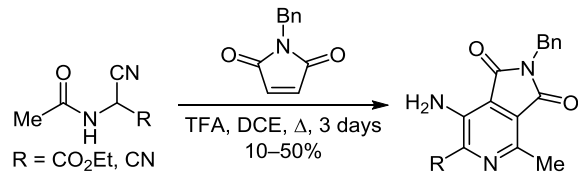


Для получения бензоанелированных пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионов предложена трехкомпонентная катализируемая комплексом иридия реакция с участием броммаленового эфира, малеимида и β-(арил-амино)акрилата.⁸ В присутствии комплекса иридия образуется малонил-радикал, который присоединяется

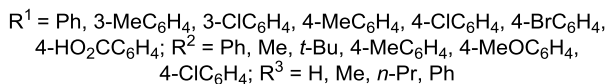
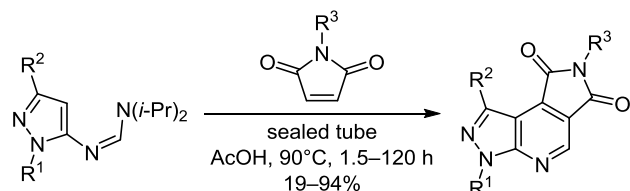
к аминоакрилату. Далее аддукт взаимодействует с малеимидом, претерпевает внутримолекулярную циклизацию и окисляется под действием DDQ.



Конденсация ацетиламинопроизводных малонитрила и цианоуксусного эфира с малеимидом в присутствии TFA приводит к образованию производных азафталимида.^{1f}

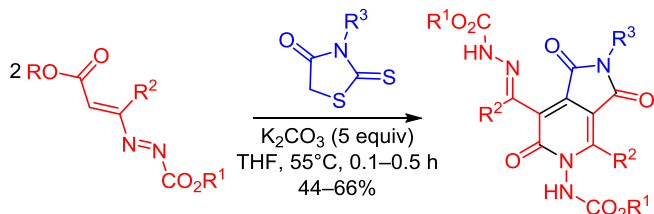


Серия работ посвящена получению производных пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-диона, анелированных с пиразолом.⁹ Например, описана гетеро-реакция Дильса–Альдера малеимида с пиразолами, содержащими в положении 5 амидиновый фрагмент, которая в среде AcOH приводит к образованию производных пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*c*]пиридин-6,8-диона.^{9a}



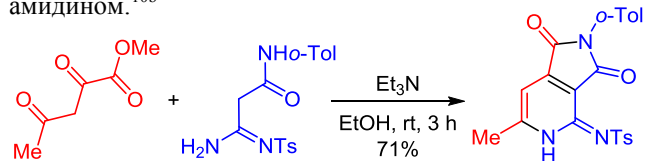
Тандемное замыкание циклов

Эту группу реакций составляют каскадные процессы образования производных пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-диона,¹⁰ например в результате взаимодействия 1,2-диаза-1,3-диенов с 2-тиоксогиазолидин-4-онами.^{10a} Превращение включает двойную реакцию присоединения по Михаэлю роданина к двум молекулам 1,2-диаза-1,3-диена. Далее в результате элиминирования сероуглерода и двух молекул спирта формируется целевое соединение.

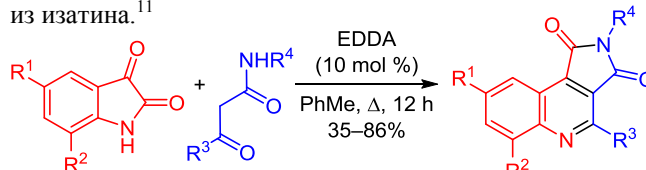


R¹ = Me, Et, *t*-Bu; R² = Me, Bu; R³ = Et, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Еще одним примером тандемного замыкания циклов является взаимодействие ацетилпирувата с малон-амидином.^{10b}



Серия работ посвящена получению бензоаннелированных производных пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-диона из изатина.¹¹



R¹ = H, Me, Cl, Br, NO₂; R² = H, Cl, Br; R³ = Me, Ph; R⁴ = Ph, Bn, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-ClC₆H₄

Заключение

В заключение следует отметить, что методы синтеза производных 5-азафталимида, базирующиеся на аннелировании малеимидного фрагмента к уже существующему пиридиновому циклу, основаны на циклизации заместителей в положениях 3 и 4. Этот подход позволяет получать целевые соединения с хорошими и

умеренными выходами. Более широко используемым подходом является синтез 5-азафталимидов из производных пиридина. Он позволяет получать соединения, содержащие разнообразные заместители практически в любом положении цикла, в том числе аннелированные с циклоалканами, бензолом и пиразолом.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России (проект № 0849-2020-0003).

Список литературы

- (a) Kravchenko, D. V.; Kuzovkova, Yu. A.; Kysil, V. M.; Tkachenko, S. E.; Maliarchouk, S.; Okun, I. M.; Balakin, K. V.; Ivachtchenko, A. V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3680. (b) Zhao, X. Z.; Maddali, K.; Metifiot, M.; Smith, S. J.; Vu, B. C.; Marchand, C.; Hughes, S. H.; Pommier, Y.; Burke, T. R., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2986. (c) Yu, M.; Zhang, J. (K.); Wang, Y.; Zhu, J.; Kayser, F.; Medina, J. C.; Siegler, K.; Conn, M.; Shan, B.; Grillo, M. P.; Coward, P.; Liu, J. (J.) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 156. (d) Shaw, K.; Yuan, J. US Patent 5604235, 1994; *Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 106976j. (e) Ganjian, I.; Khorshidi, M.; Lalezari, I. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1173. (f) van der Westhyzen, R.; Winks, S.; Wilson, C. R.; Boyle, G. A.; Gessner, R. K.; de Melo, C. S.; Taylor, D.; de Kock, C.; Njoroge, M.; Brunshwig, C.; Lawrence, N.; Rao, S. P. S.; Sirgel, F.; van Helden, P.; Seldon, R.; Moosa, A.; Warner, D. F.; Arista, L.; Manjunatha, U. H.; Smith, P. W.; Street, L. J.; Chibale, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9371. (g) Renault, K.; Jouanno, L.-A.; Lizzul-Jurse, A.; Renard, P.-Y.; Sabot, C. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 18522.
- (a) Ershov, O. V.; Fedoseev, S. V.; Ievlev, M. Y.; Belikov, M. Yu. *Dyes Pigment.* **2016**, *134*, 459. (b) Ikaunieks, M.; Björkling, F.; Loza, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 658. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 658.]
- (a) Burslem, G. M.; Ottis, P.; Jaime-Figueroa, S.; Morgan, A.; Cromm, P. M.; Toure, M.; Crews, C. M. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1508. (b) Garcia-Barrantes, P. M.; Cho, H. P.; Metts, A. M.; Blobaum, A. L.; Niswender, C. M.; Conn P. J.; Lindsley, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 751. (c) Toussaint, M.; Mousset, D.; Foulon, C.; Jacquemard, U.; Vaccher, C.; Melnyk, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 256.
- Vorobyev, P. B.; Serebryanskaya, A. P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 1987. [Журн. общ. химии **2012**, *82*, 2033.]
- Qiu, S.; Zhai, S.; Wang, H.; Tao, C.; Zhao, H.; Zhai, H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3271.
- Jouanno, L.-A.; Chevalier, A.; Sekkat, N.; Perzo, N.; Castel, H.; Romieu, A.; Lange, N.; Sabot, C.; Renard, P.-Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10353.
- Son, J.; Kim, K. H.; Mo, D.-L.; Wink, D. J.; Anderson, L. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3059.
- Choi, J.-H.; Park, C.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3553.
- (a) Wang, L.-Y.; Uramaru, N.; Wong, F. F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7439. (b) Yen, W.-P.; Liu, P.-L.; Uramaru, N.; Lin, H.-Y.; Wong, F. F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8798. (c) Nascimento-Júnior, N. M.; Mendes, T. C. F.; Leal, D. M.; Corrêa, C. M. N.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 74.
- (a) Mari, G.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Santeusano, S.; Lillini, S.; Mantellini, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6291. (b) Dianova, L.; Berseneva, V.; Beryozkina, T.; Efimov, I.; Kosterina, M.; Eltsov, O.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6917.
- (a) Xia, L.; Lee, Y. R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5254. (b) Basavegowda, N.; Mishra, K.; Lee, Y. R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61660. (c) Xia, L.; Idhayadhulla, A.; Lee, Y. R.; Kim, S. H.; Wee, Y.-J. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 333.