

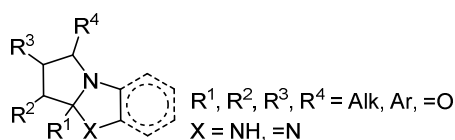
Способы построения (бензо)пирроло[1,2-*a*]имидазолонов (микрообзор)

Вячеслав С. Гринёв^{1,2*}, Алевтина Ю. Егорова¹

¹ Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н. Г. Чернышевского,
ул. Астраханская, 83, Саратов 410012, Россия; e-mail: grinev@ibppm.ru

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН,
пр. Энтузиастов, 13, Саратов 410049, Россия

Поступило 11.06.2016
Принято после доработки 13.09.2016



Обзор обобщает работы, опубликованные за последние 15 лет и посвященные новым способам синтеза (бензо)пирроло[1,2-*a*]имидазолонов. Методы синтеза включают в себя классический термический нагрев в среде растворителей, использование основного катализа, флеш-вакуумный пиролиз и микроволновой синтез.

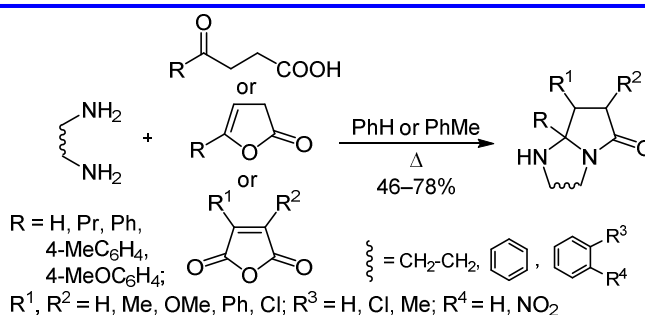
Введение

Конструирование гетероциклических систем, содержащих как фрагмент пирроло[1,2-*a*]имидазона, так и его бензаннелированный аналог, является важным этапом на пути создания биологически активных соединений, обладающих противовоспалительным, антиноцицептивным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием,^{1a} антиконвульсантной активностью,^{1b} антагонистической активностью в отношении рецептора меланокортин-4 (MC4R),^{1c} а также рострегулирующим влиянием.^{1d,e}

Ранее способы, использовавшиеся для построения (бензо)пирроло[1,2-*a*]имидазона цикла, представляли собой главным образом варианты классических методов конденсации различных кетонов или кислот с алифатическими диаминами в условиях термического нагрева в различных растворителях. За последние 15 лет были предложены более современные и эффективные способы синтеза, включающие флеш-вакуумный пиролиз (ФВП), синтезы в присутствии основных катализаторов, микроволновую (МВ) активацию.

Синтезы в условиях термического нагрева

Классические методы синтеза в условиях нагрева в средах различных растворителей не теряют своей актуальности. Оптимальным режимом синтеза широкого ряда замещенных би- и трициклических азолов на основе 4-оксобутановых кислот или 3*H*-фуран-2-онов, являющихся их циклическими внутренними эфирами, и бинуклеофилов как алифатического, так и ароматического рядов является кипячение в бензоле или толуоле с непрерывным удалением воды из реакционной смеси в виде азеотропа.^{2a-c}



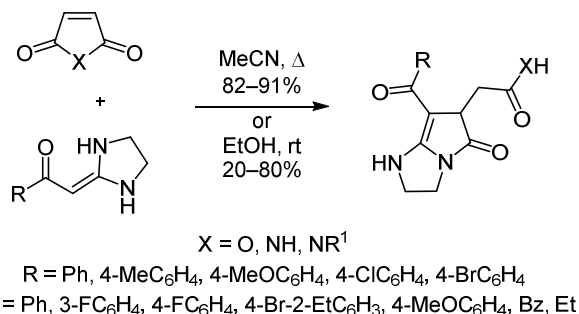
Гринёв Вячеслав Сергеевич родился в Ачинске, Россия. В 2012 г. защитил кандидатскую диссертацию в Саратовском государственном университете им. Н. Г. Чернышевского (СГУ). В настоящее время доцент кафедры органической и биорганической химии Института химии СГУ, н. с. лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН. Область научных интересов: полигетероциклические и природные соединения.



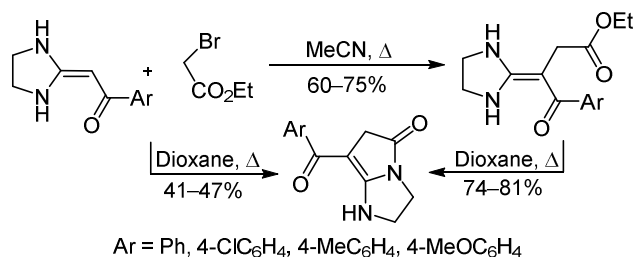
Егорова Алевтина Юрьевна родилась в Саратове, Россия. В 1992 г. защитила кандидатскую, а в 2001 г. – докторскую диссертации в Саратовском государственном университете им. Н. Г. Чернышевского (СГУ). В настоящее время профессор кафедры органической и биорганической химии Института химии СГУ. Круг научных интересов: полигетероциклические соединения на основе замещенных 3*H*-фуранонов.

Синтезы в условиях термического нагрева (окончание)

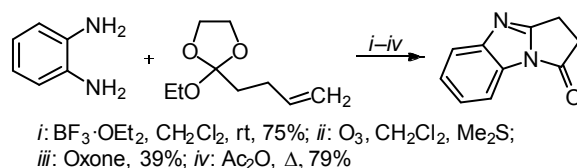
1,2-Фенилендиамины с малеиновыми ангидридами через промежуточную стадию *N*-малеимидов образуют бензопирролоимидазолы.^{2d} В случае дихлормалеинового ангидрида образуются соответствующие дихлорпроизводные пирролоимидазолонов,^{2e} которые способны к дальнейшему замещению в присутствии пиридина одного или обоих атомов галогена на *S*-содержащие заместители.^{2f} Имеются сведения о реакции циклических *N,N*-ацеталей с малеиновым ангидридом в кипящем ацетонитриле, приводящей к 2-(7-ароил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-6-ил)уксусным кислотам с выходами 82–91%,^{2g} в случае использования *N*-арилмалеимида – к соответствующим *N*-арилацетидам^{2h}, а с *N*-замещенными малеимидами в этаноле образуются бициклические пирролидоны с менее стабильными выходами 20–80%.²ⁱ



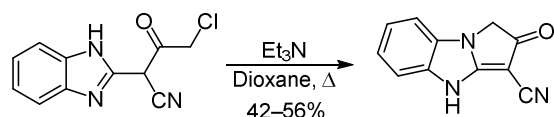
Реакция гетероциклических кетенаминалей с этилбром-ацетатом приводит с выходами 60–75% к этил-3-ароил-3-(2-имидазолидинилиден)пропионатам, которые в диоксане подвергаются дальнейшей циклоконденсации с образованием 7-ароилпирроло[1,2-*a*]имидазолонов.^{2g} Последние могут быть получены напрямую из исходных кетенаминалей реакцией с этилбром-ацетатом, однако с более умеренными выходами.^{2j}



Незамещенный бензопирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он был получен в три стадии из γ,δ -ненасыщенного ортоэфира и 1,2-фенилендиамин в присутствии Et₂O·BF₃. Последующие озонлиз и окисление оксоном концевой двойной связи 3-алкилзамещенного бензимидазола позволяют получить прокодазол, при кипячении которого в уксусном ангидриде образуется трициклический лактам.^{2k}

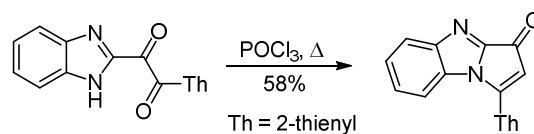
**Синтезы в присутствии основных катализаторов**

При взаимодействии 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов с высокоосновными алкаламидами в качестве побочных продуктов внутримолекулярного алкилирования по атому азота гетероцикла и последующего отщепления HCl выделяют цианобензопирроло[1,2-*a*]имидазол-2-оны.^{3a} Реакция оксохлоронитрилов с аминогетаринами в диоксане в присутствии Et₃N также приводит не к *S*-содержащим гетероциклам, а к бензопирролоимидазолам с выходами 42–56%,^{3b} что было объяснено эффектом экранирования атома азота заместителем.^{3c} Трициклические аддукты образуются в качестве единственных продуктов и при нагревании гетарил-оксохлорбутиронитрилов в высококипящих растворителях, в том числе в присутствии оснований (Et₃N, K₂CO₃).^{2d}

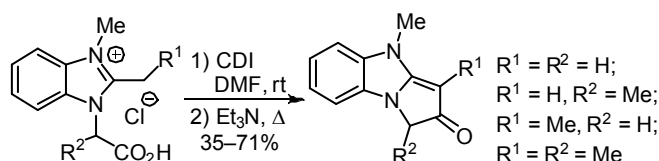
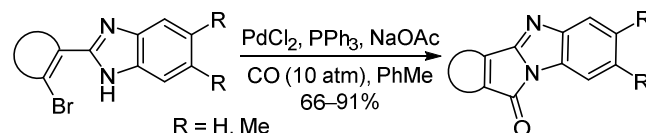


Хлориды карбоксиметилбензимидазолия получены с выходами 35–71% действием *N,N*-карбонилдимидазола (CDI) в ДМФА при комнатной температуре с последующим введением в реакцию смесь Et₃N и нагреванием смеси до 70 °C.^{3d}

При нагревании 2-[(2-тиеноил)ацетил]бензимидазола в присутствии оксихлорида фосфора в качестве основания Льюиса с выходом 58% выделено производное пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-2-она.^{3e}

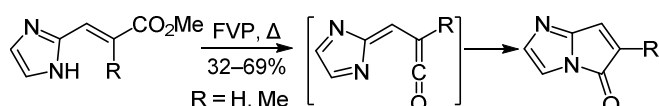


2-(2-Бромвинил)бензимидазолы при повышенном давлении под действием CO в присутствии оснований и каталитических количеств PdCl₂, PPh₃ в толуоле образуют аннелированные 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазолы с выходами 66–91%.^{3f}

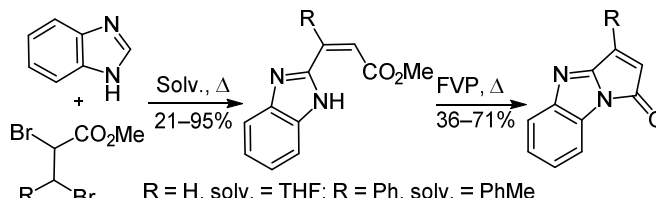


Синтезы в условиях флеш-вакуумного пиролиза

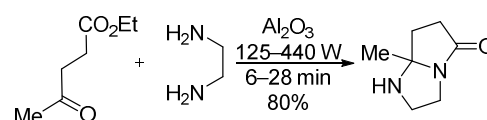
Использование техники ФВП (FVP, температуры порядка 600–800 °С, давление 0.01–0.05 торр) позволяет проводить конденсации кислоты Мельдрума с N-содержащими пятичленными гетероциклическими соединениями. В условиях ФВП производные кислоты Мельдрума генерируют метиленкетены, претерпевающие перегруппировки в более стабильные ненасыщенные кетены, которые и образуют конечные продукты.^{4a} В случае метилимидазолилакрилатов формально считается, что процесс проходит через антараповерхностное переходное состояние и последующий 1,7-прототропный сдвиг.^{4b}



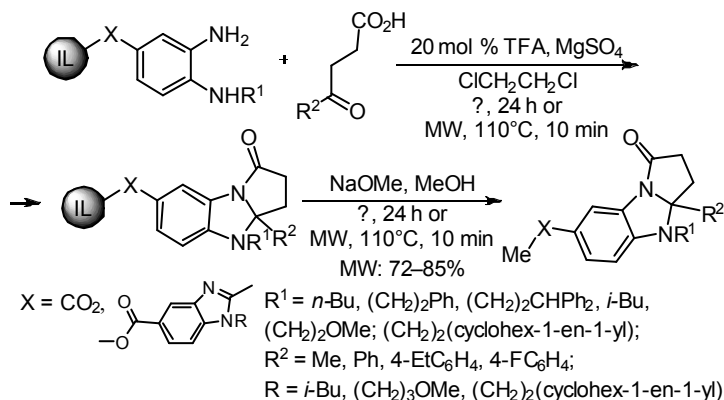
Незамещенные бензимидазолилакрилаты были получены из бензимидазола и дибромметилпропионатов в виде (E)-/(Z)-изомеров с соотношением 44:56 и суммарным выходом 95% (R = H), а при R = Ph – только в виде (E)-изомера и со значительно более низким выходом – 21%. ФВП данных соединений при температуре 950 °С и давлении 0.01–0.12 торр позволил получить бензаннелированные пирроло[1,2-a]имидазол-1-оны.^{4c}

**Синтезы в условиях микроволновой активации**

Этиловый эфир левулиновой кислоты и 1,2-этилендиамин на подложке Al₂O₃ были введены в реакцию конденсации в условиях МВ облучения. Время экспозиции варьировалось в пределах 6–28 мин, а мощность излучения – 125–440 Вт, при этом выход составил 80%.^{2a}



Получение замещенных бензаннелированных пирроло[1,2-a]имидазол-1-онов с выходами 72–85% возможно в присутствии ионных жидкостей как в условиях МВ активации, так и в классических условиях. Конъюгат ароматического диамина генерируется также в условиях МВ облучения. Далее в ходе реакции в присутствии трифторуксусной кислоты образуется имин, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию, а освобождение молекулы ионной жидкости происходит при воздействии метилата натрия в метаноле в различных условиях.^{5a,b}



Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 15-13-10007).

Список литературы

- (a) Katritzky, A. R.; Qiu, G.; He, H.-Y.; Yang, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3683. (b) Chimirri, A.; De Sarro, A.; De Sarro, G.; Gitto, R.; Zappala, M. *Farmaco* **2001**, *56*, 821. (c) Lee, E. C. Y.; Carpino, P. A. *Pharm. Pat. Anal.* **2015**, *4*, 95. (d) Гринёв, В. С.; Любунь, Е. В.; Егорова, А. Ю. *Агрохимия* **2011**, *3*, 46. (e) Гринёв, В. С.; Бурухина, О. В.; Госенова, О. Л.; Апанасова, Н. В.; Егорова, А. Ю. *Агрохимия* **2013**, *7*, 42.
- (a) Csende, F.; Stájer, G. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1379. (b) Amal'chieva, O. A.; Egorova, A. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1340. [*Журн. орган. химии* **2006**, *42*, 1358.] (c) Grinev, V. S.; Amal'chieva, O. A.; Egorova, A. Yu.; Lyubun', E. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1378. [*Журн. орган. химии* **2010**, *46*, 1376.] (d) Dawood, K. M.; Elwan, N. M.; Abdel-Wahab, B. F. *ARKIVOC* **2011**, (i), 111. (e) Watson, W. H.; Wu, G.; Richmond, M. G. *J. Chem. Crystallogr.* **2004**, *34*, 757. (f) Watson, W. H.; Wu, G.; Huang, S. H.; Richmond, M. G. *J. Chem. Crystallogr.* **2004**, *34*, 773. (g) Wang, K. M.; Ma, Y. L.; Lin, X. R.; Yan, S. J.; Lin, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 36472. (h) Orlov, V. D.; Kharchenko, Yu. V.; Gella, I. M.; Omel'chenko, I. V.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1204. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1292.] (i) Liu, J.; Zhang, H.-R.; Lin, X.-R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27582. (j) Huang, Z.-T.; Liu, Z.-R. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 95. (k) Bastug, G.; Eviolitte, C.; Mark, I. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3502.
- (a) Volovenko, Yu. M.; Volovnenko, T. A.; Tverdokhlebov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 1011. [*Химия гетероцикл. соединений* **2001**, 1101.] (b) Volovenko, Y. M.; Resnyanska, E. V.; Tverdokhlebov, A. V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 365. (c) Dawood, K. M.; Elwan, N. M.; Farahat, A. A.; Abdel-Wahab, B. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 243. (d) Ohta, S.; Narita, Y.; Yuasa, T.; Hatakeyama, S.; Kobayashi, M.; Kaibe, K.; Kawasaki, N.; Yamashita, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2787. (e) Ibrahim, H. K.; El-Tamany, S. H.; El-Shaarawy, R. F.; El-Deen, I. M. *Maced. J. Chem. Chem. Eng.* **2008**, *27*, 65. (f) Byeong, W. Y.; Son, L. H.; Ho-Jin, L.; Chan, S. C. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *806*, 83.
- (a) McNab, H. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 19. (b) McNab, H.; Thornley, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1997**, 2203. (c) McNab, H.; Tyas, R. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8760.
- (a) Thummanagoti, S.; Yellol, G. S.; Sun, C. M. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2471. (b) Thummanagoti, S.; Yellol, G. S.; Sun, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2818.