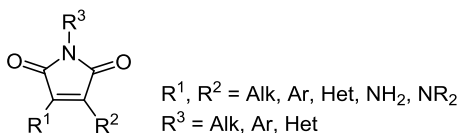


3,4-Дизамещенные малеимиды: синтез и биологическая активность

Алексей А. Панов^{1*}, Александр Ю. Симонов¹, Сергей Н. Лавренов¹,
Сергей А. Лакатош¹, Алексей С. Тренин¹

¹ Научно-исследовательский институт по изысканию
новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе,
ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Москва 119021, Россия
e-mail: 7745243@mail.ru

Поступило 1.06.2017
Принято после доработки 26.01.2018



Обзор посвящен методам синтеза 3,4-дизамещенных малеимидов – соединений, многие из которых обладают выраженной биологической активностью. Приведена классификация методов синтеза, выполнен сравнительный анализ различных подходов с указанием их преимуществ и недостатков. Отмечены области практического применения некоторых производных 3,4-дизамещенных малеимидов в качестве лекарственных препаратов или химических красителей. Основное внимание уделено публикациям последних 10 лет.

Ключевые слова: диарилмалеимиды, индолилмалеимиды, гибридные антибиотики, антимикробная активность, ингибиторы протеинкиназ.

Производные малеимида обладают разнообразной биологической активностью. Среди них были обнаружены высокоактивные ингибиторы различных ферментов, в том числе протеинкиназ, играющих ключевую роль в передаче внутриклеточных сигналов во всех живых организмах, включая человека.¹ Получены и исследованы соединения с антибактериальной, противоопухолевой² и противотуберкулезной³ активностью, а также соединения, препятствующие развитию множественной лекарственной устойчивости у бактерий.⁴

Основная функция протеинкиназ состоит в передаче фосфатной группы молекулы АТФ на сериновую, треониновую или тирозиновую гидроксильную группу белка-мишени.¹ Если белком-мишенью является фермент, то подобная передача может способствовать изменению активности фермента. Нередко в качестве мишени способна выступать другая киназа, принимающая участие в каскадной передаче сигнала от рецептора, расположенного на поверхности клетки, в глубь клетки – к ядру. Считается, что нарушения в каскадах передачи информации в клетках человека могут приводить к развитию тяжелых онкологических

и сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, шизофрении, а также нарушению работы иммунной системы.⁵ Представление о том, что протеинкиназы можно рассматривать в качестве мишеней стало стимулом для бурного поиска ингибиторов протеинкиназ.⁶ В настоящее время созданы библиотеки ингибиторов протеинкиназ, содержащие сотни препаратов различного типа. Наиболее активные из них нашли применение в клинике.⁷

Родоначальником класса ингибиторов протеинкиназ стал антибиотик стауроспорин (**1**), выделенный в 1977 г. из бактерий рода *Streptomyces*⁸ (рис. 1). Впоследствии из того же источника удалось выделить К-252с (**2**) – агликон стауроспорина.⁹ Стауроспорин оказался высокоактивным ингибитором целого ряда протеинкиназ, включая протеинкиназу С, однако его действие не обладало достаточной селективностью. Тем не менее это открытие послужило толчком к изучению соединений указанного класса.

Другой антибиотик ребеккамицин (**3**), выделенный из бактерии *Nocardia aerocolonigenes*,¹⁰ наряду с активностью в отношении киназ обладал способностью ингибировать другой фермент – топоизомеразу I,^{11,12} и показал значительную активность в отношении некоторых линий опухолевых клеток.¹³ Ребеккамицин, как

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

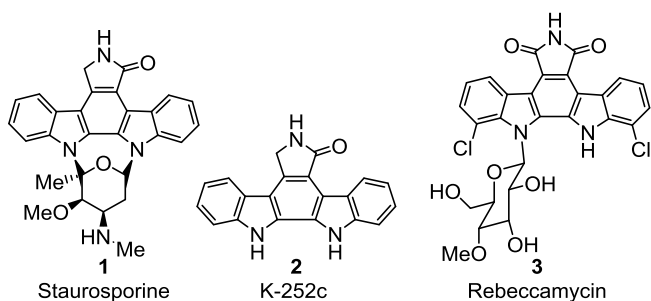


Рисунок 1. Природные ингибиторы протеинкиназы С и топоизомеразы I, содержащие в своей структуре индоло[2,3-*a*]-пирроло[3,4-*c*]карбазол.

и некоторые его аналоги, способствует образованию стабильного тройного комплекса ДНК – топоизомеразы I – антибиотик, в котором ДНК остается в разомкнутом состоянии, что приводит к остановке репликации и гибели клеток. Благодаря тому, что интенсивность пролиферации опухолевых клеток значительно превышает скорость деления нормальных клеток, открылась новая возможность элиминации опухолевых клеток при минимальном побочном действии в отношении организма больного. Многочисленные исследования по модификации ребеккамицина и изучению взаимосвязи структура–активность среди полученных производных позволили синтезировать значительное число новых соединений, по активности и токсикологическим характеристикам превосходящих исходный антибиотик. По своей химической структуре многие из этих соединений также относились к группе производных индолилмалеимида.

Позднее из миксомицета *Arcyria denudata* были выделены структуры, содержащие индоло[2,3-*a*]карбазольный хромофор, – аркириафлавины А, В и С 4–6, а также бис(индол-3-ил)малеимиды – аркириарубины А, В и С 7–9, родственные индоло[2,3-*a*]пирроло[3,4-*c*]карбазолам (рис. 2). Аркириарубины и аркириафлавины оказались активными ингибиторами протеинкиназы С.¹⁴

Представленные на рис. 3 производные индолилмалеимида **10** и **11** являются активными ингибиторами протоонкогенной серин/треонин-протеинкиназы PIM1 (IC₅₀ соответственно 0.2 и 10 нМ) и способны блокировать рост и миграцию раковых клеток,¹⁵ что позволяет рассматривать их и подобные им соединения в качестве

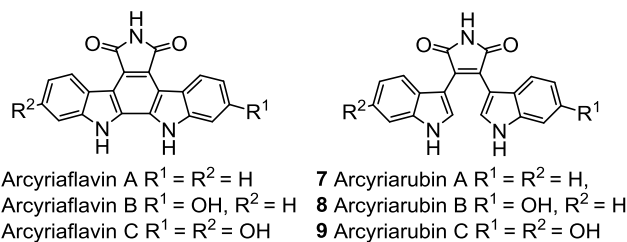


Рисунок 2. Аркириафлавины 4–6 и аркириарубины 7–9.

потенциальных противораковых препаратов. Малеимид эдотекарин (**12**), являющийся ингибитором топоизомеразы I, проявил активность в отношении глиобластомы.¹⁶ Среди замещенных производных малеимида были обнаружены высокоактивные ингибиторы гликогенсинтазкиназы,¹⁷ нарушение активности которой связано с развитием сахарного диабета.¹⁸ IC₅₀ одного из таких ингибиторов – соединения **13** – составляет 20 нМ.

Малеимиды, подобно применяемым в медицине и влияющим на активность протеинкиназ¹⁹ солям лития, по-видимому, способны стать весьма ценными препаратами для лечения биполярных расстройств, таких как маниакально-депрессивный психоз.²⁰

Помимо биологически активных соединений, среди производных диарилмалеимида были обнаружены важные красители, обладающие фотохромными свойствами.²¹ Другие производные диарилмалеимида находят применение в качестве материалов для светоизлучающих устройств.²² Также исследовалась флуоресценция производных диарилмалеимида.^{23,24} Спектры флуоресценции некоторых соединений²⁵ оказались чувствительны к изменениям температуры и давления, а также наличию паров растворителей.

В настоящем обзоре описаны различные методы получения 3,4-дизамещенных малеимидов, которые условно разделены на две группы: 1) синтез малеимидного цикла и 2) введение заместителей в малеимидный цикл. Дополнительно рассмотрен синтез малеимидов по реакции Дильса–Альдера и из малеиновых ангидридов. Обсуждаются также биологические свойства получаемых соединений.

Мы постарались объединить в одном обзоре как наиболее известные и широко применяемые, так и новые перспективные методы, разработанные за последние 10–15 лет.

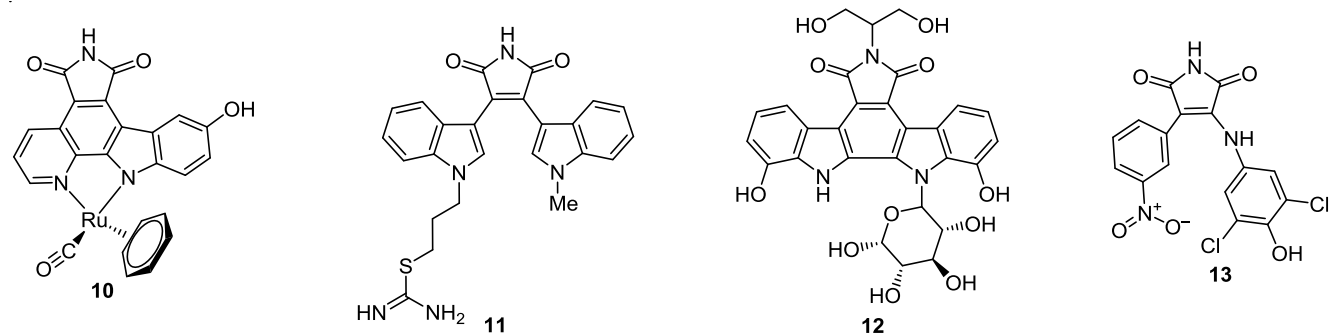


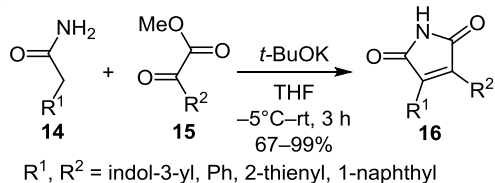
Рисунок 3. Производные малеимида: соединения **10**, **11** – ингибиторы киназы PIM1; соединение **12** (эдотекарин) – ингибитор топоизомеразы I; соединение **13** – ингибитор гликогенсинтазкиназы.

1. ПОСТРОЕНИЕ МАЛЕИМИДНОГО ЦИКЛА

1.1. Циклизация 2-замещенных ацетамидов и α -кетокислот (метод Фол)

Метод, открытый Маргарет Фол в 1998 г., заключается в конденсации α -кетокислот **15** и ацетамидов **14**^{26,27} (схема 1). Помимо высокого выхода целевых малеимидов **16** к достоинствам указанного синтеза следует отнести доступность необходимых для его проведения исходных соединений. Реакцию проводят как при кипячении, так и при охлаждении до $-5\text{ }^\circ\text{C}$ (что, как утверждается, увеличивает выход).²⁸ Кроме тетрагидрофурана, в качестве растворителя успешно применялся диметилформамид.²⁹

Схема 1



Метод Фол был успешно использован в синтезе различных 3-арил-4-(индол-3-ил)малеимидов, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеимидов, а также 3,4-бис(индол-3-ил)малеимидов. Например, из эфиров **17**, **19** и производных ацетамида **18**, **20** через интермедиат **21** была получена серия 3-арил-4-(индол-3-ил)малеимидов **22** – аналогов ранее изученного ингибитора протеинкиназы С В1М-III (схема 2).^{30–32}

Этим же методом получены 3,4-ди(арил)малеимиды **24–26**³³ – аналоги комбретастина А-4 (**23**), противоопухолевого агента с антитубулиновой активностью, выделяемого из коры южноафриканского дерева *Combretum caffrum* и способного ингибировать ангиогенез и подавлять пролиферацию в культурах некоторых линий опухолевых клеток человека.³⁴ Соединения **24–26** подавляли рост сосудов в опухолях в концентрации $1\text{ }\mu\text{M}$ (рис. 4).

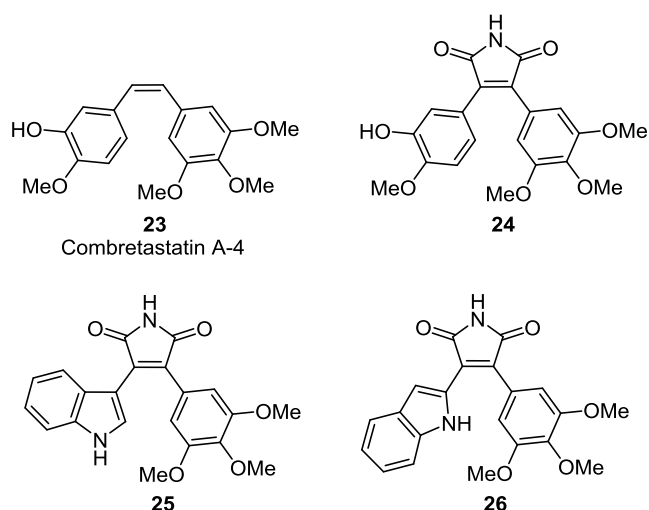
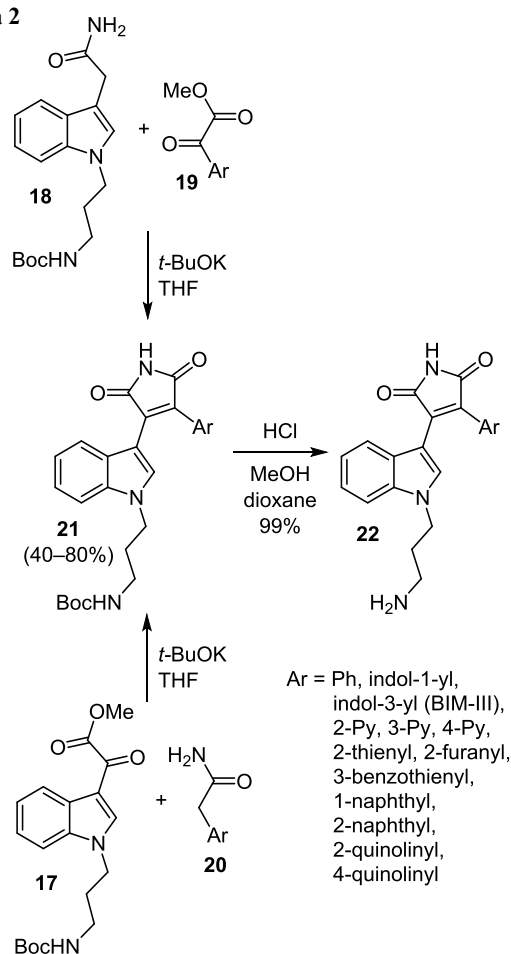
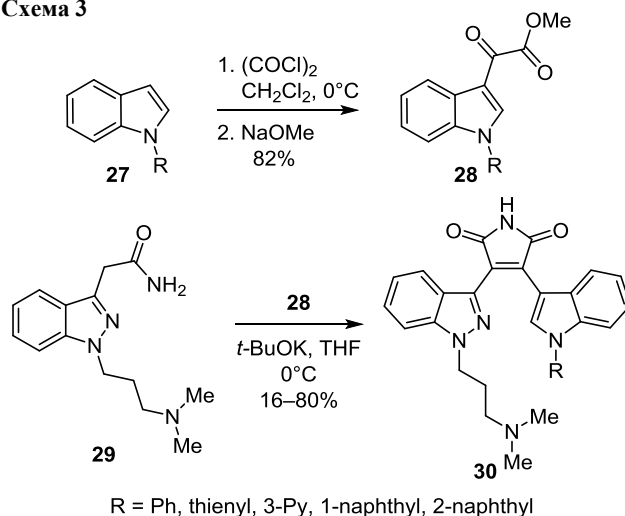
Рисунок 4. 3,4-Диарилмалеимиды **24–26** – аналоги комбретастина А-4 **23**.

Схема 2



Синтезированные методом Фол 3-(индазол-3-ил)-4-(индол-3-ил)малеимиды **30**,³⁵ содержащие заместители в положении 1 индольного или индазольного цикла, оказались активными ингибиторами протеинкиназ С, α , β I, β II, γ ¹⁴ и гликогенсинтазы 3β .^{36,37} Исходными соединениями служили метил-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоацетаты **28**, получаемые из *N*-замещенного индола **27**, и 2-{1-[3-(диметиламино)пропил]-1*H*-индазол-3-ил}ацетамид (**29**) (схема 3).

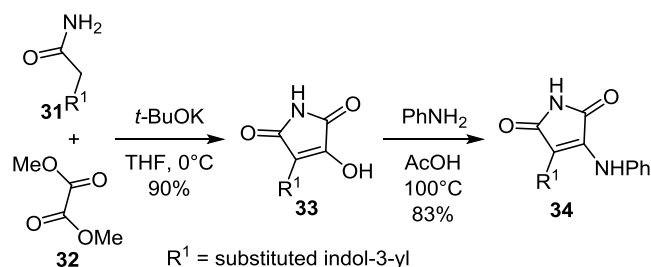
Схема 3



1.2. Циклизация 2-замещенных ацетамидов и диметилноксалаата

Модификацией вышеописанного метода можно считать циклизацию (гет)арилпроизводных ацетамида **31** с диметилноксалаатом **32** в условиях, аналогичных методу Фол. В получаемых таким образом соединениях **33** может быть осуществлена замена гидроксигруппы в положении 4 малеимидного цикла на фрагмент ариламина с образованием соединений **34** (схема 4).³⁸

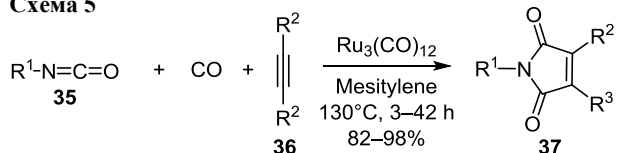
Схема 4



1.3. Синтез из внутренних алкинов

Известно несколько различных синтезов производных малеимида из внутренних (иногда также и терминальных) алкинов. Симметричные 3,4-дизамещенные малеимида **37** получены [2+2+1]-циклоприсоединением изоцианатов **35**, алкинов **36** и монооксида углерода.³⁹ Реакцию проводили в присутствии катализатора $Ru_3(CO)_{12}$ (3.3 моль. %) в мезитиле при 130 °C в течение 3–42 ч (схема 5). Метод характеризуется высокими выходами (82–98%).

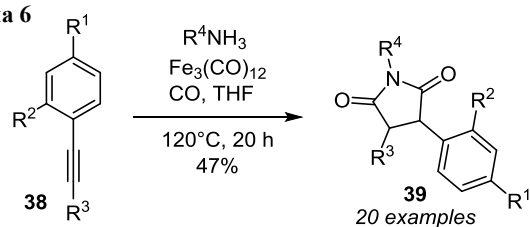
Схема 5



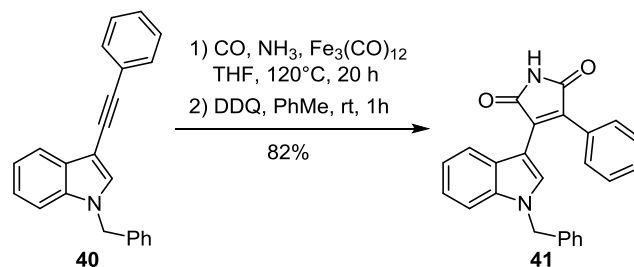
$R^1 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{PhC}_6\text{H}_4, \text{Cy, Ad, } t\text{-Bu}$
 $R^2, R^3 = n\text{-Pr, TMS, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4$

Также описан синтез несимметричных диарилсукцинимидов **39**, как незамещенных, так и замещенных по атому азота, катализируемым $Fe_3(CO)_{12}$ взаимодействием диарилацетиленов **38** с аминами (или аммиаком) и монооксидом углерода (схема 6). На примере соединения **40** была показана возможность

Схема 6



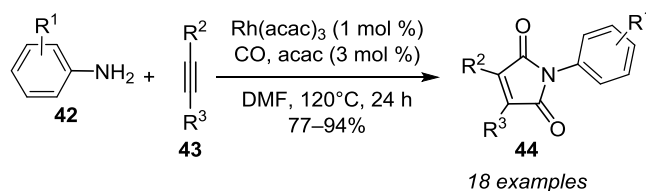
$R^1, R^2 = \text{H, F, Me, OMe}; R^3 = \text{indol-3-yl, 2-Py, 3-Py, pyrimidinyl, benzothiophen-3-yl, naphthyl}; R^4 = \text{H, Cy}$



получения малеимида **41** дегидрированием промежуточного сукцинимида без его предварительного выделения.⁴⁰

Описано карбонилирование алкинов **43** в присутствии ароматических аминов **42**, приводящее сразу к дизамещенным малеимидам **44**⁴¹ (схема 7).

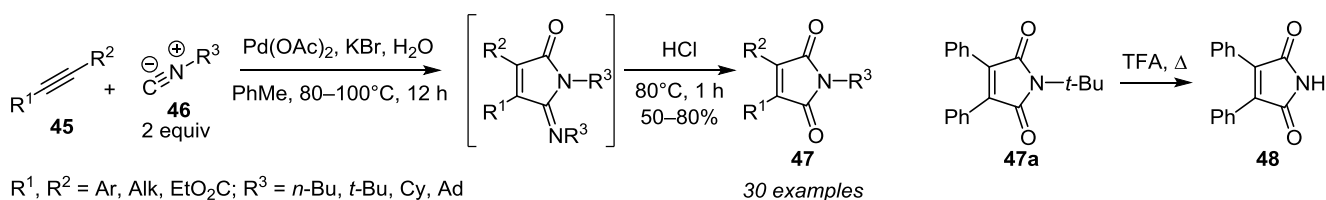
Схема 7



$R^1 = \text{H, Me, } n\text{-Pr, F, Cl, PhCH}_2\text{O, Ac, CN}; R^2, R^3 = \text{Ar, Alk}$

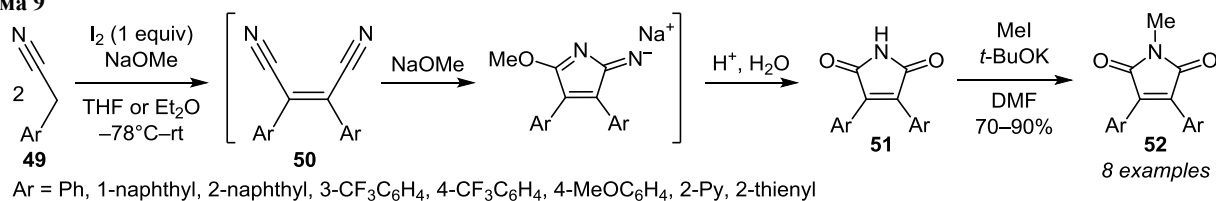
Сообщалось, что внутренние алкины **45** в присутствии солей палладия(II) также способны присоединять изонитрилы **46**, образуя после обработки водной кислотой 1,3,4-тризамещенные малеимида **47**. В оптимальных условиях выходы целевых продуктов составляли 50–80% на очень широком спектре субстратов.⁴² При использовании *трет*-бутилизонитрила возможно последующее элиминирование *трет*-бутильной группы из соединения **47a** под действием трифторуксусной кислоты с образованием 3,4-дифенилмалеимида **48** (схема 8).

Схема 8



$R^1, R^2 = \text{Ar, Alk, EtO}_2\text{C}; R^3 = n\text{-Bu, } t\text{-Bu, Cy, Ad}$

Схема 9



1.4. Прочие методы построения малеимидного цикла

Симметричные 3,4-бисарилмалеимиды, в частности флуорофоры **51**, **52**, могут быть получены путем конденсации двух молекул соответствующего арил-ацетонитрила **49** в присутствии иода (схема 9).^{43a} Реакция, как было показано впоследствии,^{43b} протекает через образование промежуточного дицианостильбена **50**.

Сообщалось, что нагревание смеси арилметилкетона **53**, иода (1.5 экв.) и MeCN в ДМСО при 110 °С приводит к 3-арил-4-(метилсульфанил)малеимиду **54** (схема 10).⁴⁴ Предполагалось, что реакция протекает через три параллельно происходящих домино-последовательности (схема 11). Арилметилкетон **53** иодируется и затем реагирует с ДМСО, окисляясь в арилглиоксаль **55**, который присоединяет ацетамид **56** (генерируемый *in situ* из ацетонитрила и воды, образующейся в ходе реакции), что приводит к α-кетоиמידу **57**. ДМСО, в свою очередь, превращается в диметилсульфид и реагирует с иодопроизводным **58**, образуя сульфониевое производное **59**. При его циклизации одна из метильных групп отщепляется в виде метилиодида, и после элиминирования гидрокси-группы образуется конечное соединение **54**. Для подтверждения этого механизма были проведены реакции с использованием промежуточных продуктов, а также дейтерированного диметилсульфоксида. Всего было использовано 19 различных субстратов – арилметилкетонов **53**.

Схема 10

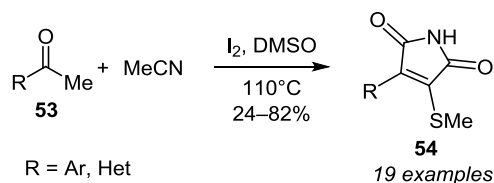
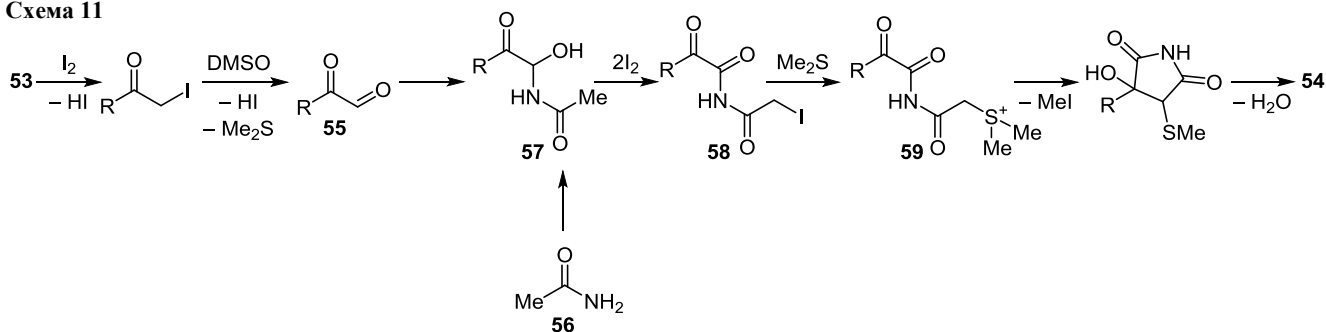


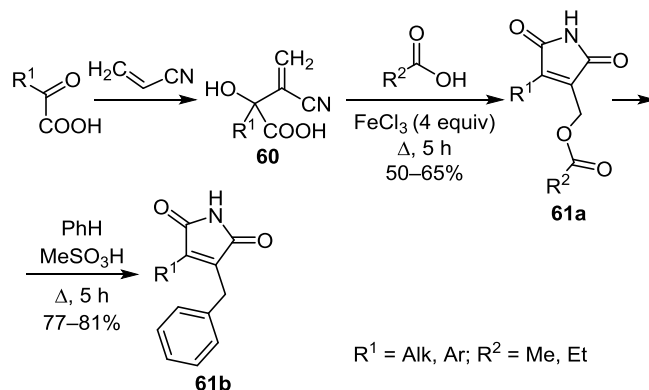
Схема 11



Стоит отметить, что известны и другие механизмы образования α-кетоиамидов из арилметилкетонов, в том числе в условиях, аналогичных указанным выше.⁴⁵

Реакция Бейлиса–Хиллмана, известная с 1972 г., нашла широкое применение в органической химии как метод формирования связи C–C.⁴⁶ Оказалось, что аддукты Бейлиса–Хиллмана **60**, содержащие электроноакцепторную нитрильную группу, могут при определенных условиях⁴⁷ трансформироваться в малеимиды **61a**, которые затем могут быть превращены в производные 3-бензилмалеимида **61b** при кипячении в бензоле в присутствии метансульфоновой кислоты (схема 12).

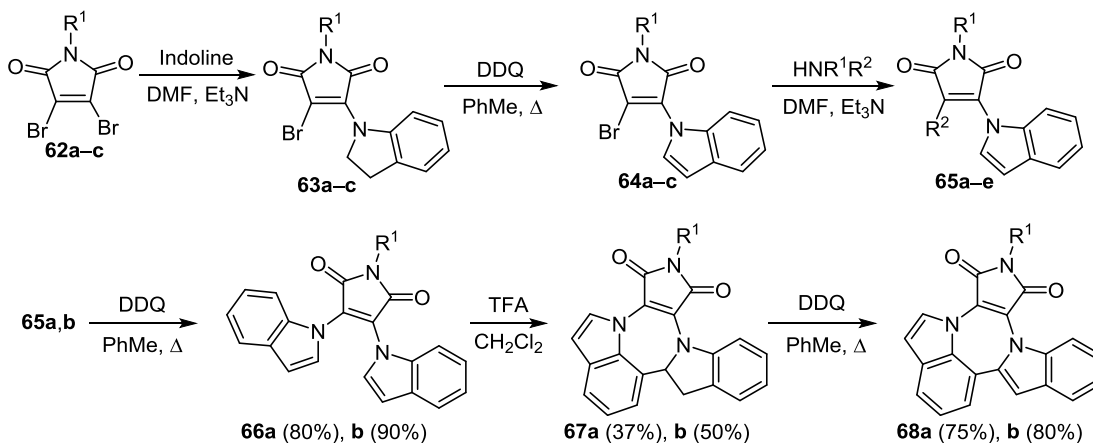
Схема 12



2. МЕТОДЫ ВВЕДЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В МАЛЕИМИДНЫЙ ЦИКЛ

Рассматриваемый в этом разделе подход основан на поэтапном введении в малеимидный цикл различных заместителей. В качестве исходного соединения, как правило, выступает 3,4-дигалогенмалеимид. Замещение галогена на фрагмент арил- и алкиламина протекает в присутствии основания, например триэтиламина или диизопропилэтиламина. При использовании сильных оснований, таких как LiHDMS, возможна конденсация

Схема 13



62–64 a R¹ = H, **b** R¹ = CH₂Ph, **c** R¹ = Me; **65 a** R¹ = H, R² = indolin-1-yl; **b** R¹ = CH₂Ph, R² = indolin-1-yl; **c** R¹ = CH₂Ph, R² = PhNHET; **d** R¹ = Me, R² = NEt₂; **e** R¹ = Me, R² = PhNH₂; **66–68 a** R¹ = H, **b** R¹ = CH₂Ph

3,4-диброммалеимида с производными индола и другими NH-гетероциклами. Также описаны реакции с реактивами Гриньяра, арилбороновыми кислотами, а также индий- и оловоорганическими соединениями, катализируемые комплексами палладия.⁴⁸

2.1. Взаимодействие с N-нуклеофилами

3,4-Диброммалеимида⁴⁹ активно вступают в реакции с первичными и вторичными аминами. В частности, взаимодействие 3,4-диброммалеимидов **62** с индолином в присутствии триэтиламина приводит к 3-бром-4-(индолин-1-ил)малеимидам **63** с выходами 75–80% (схема 13).⁵⁰ В ходе реакции образуются только монозамещенные продукты: второй атом брома не удалось заместить ни действием других аминов, ни даже действием индолилмагнийбромида. Низкая подвижность брома в положении 3 в соединениях **63**, объясняется электронодонорными свойствами атома азота в положении 4, затрудняющими нуклеофильное замещение. Однако после дегидрирования индолина атом брома в 3-бром-4-(индол-1-ил)малеимидах **64** замещается на индолин и другие амины (*N*-этиланилин, диэтиламин, бензиламин), образуя продукты **65** с выходами 70–80%. 3-(Индол-1-ил)-4-(индолин-1-ил)малеимида **65a,b** были дегидрированы в соответ-

ствующие 3,4-бис(индол-1-ил)малеимида **66a,b** при нагревании с DDQ в толуоле. Под действием трифторуксусной кислоты в CH₂Cl₂ 3,4-бис(индол-1-ил)малеимида **66a,b** образовывали 1,4-дiazepины **67a,b**, аннелированные с индольным, индолиновым и малеимидным циклами. Дегидрирование соединений **67a,b** в присутствии DDQ приводило к полностью ароматическим продуктам **68a,b**.⁵¹

4-Замещенные 3-(индол-1-ил)малеимида **69a–j** были получены нагреванием 3-бром-4-(индол-1-ил)малеимида **64a** с аминами или NH-гетероциклами в присутствии диизопропилэтиламина в ДМФА. Взаимодействие соединения **64a** с аммиаком в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию 3-амино-4-(индол-1-ил)малеимида **69k** (схема 14).^{51a}

Реакцией *N*-замещенных 3,4-диброммалеимидов **70**, **72** с различными первичными и вторичными аминами получена библиотека производных малеимида **71**, **74** (схема 15).⁵² В случае соединений **73** *p*-нитрофенильная группа была использована в качестве защитной и удалялась действием аммиака, что позволило получить незамещенные производные **74**. Сообщалось также о синтезе производных бензоксазина **77** конденсацией 3,4-дихлормалеимидов **75** и 2-аминофенолов **76** (схема 16).⁵³

Схема 14

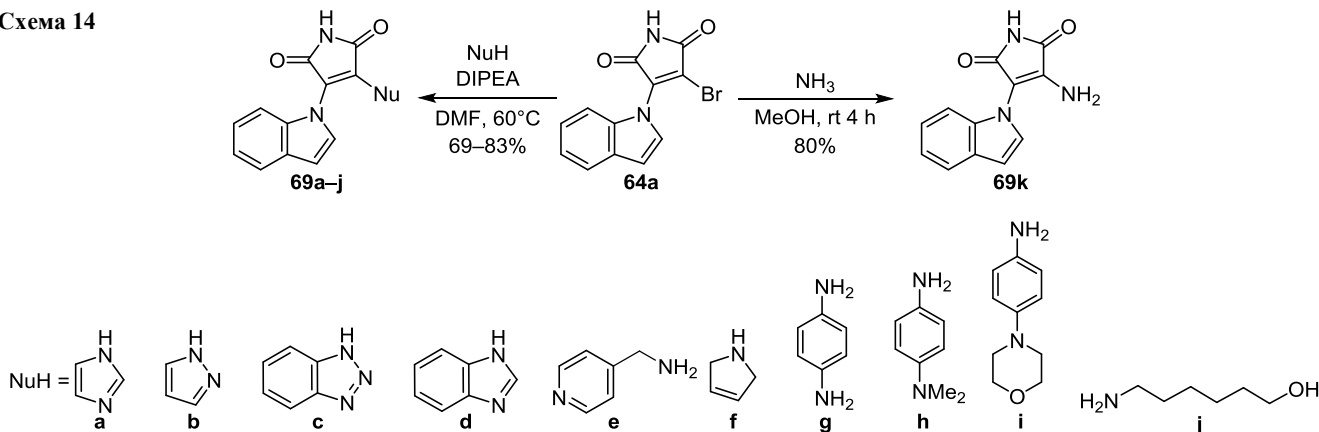


Схема 15

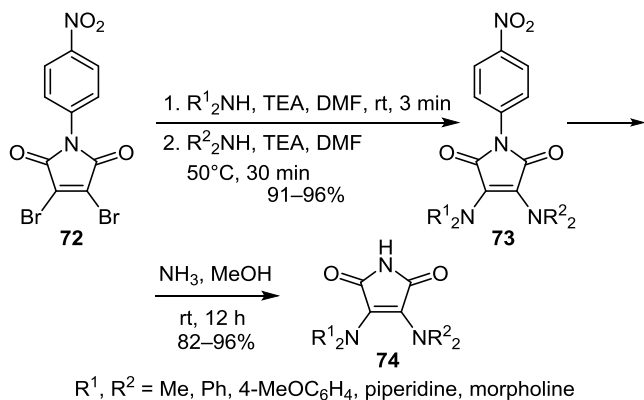
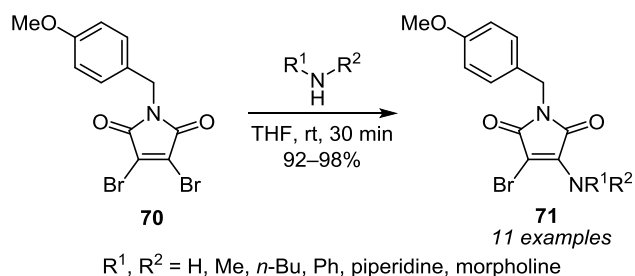
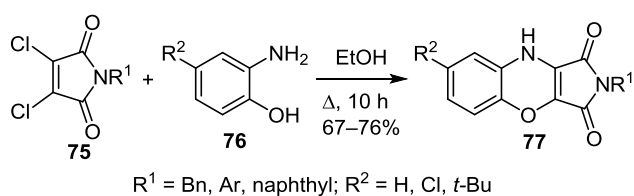
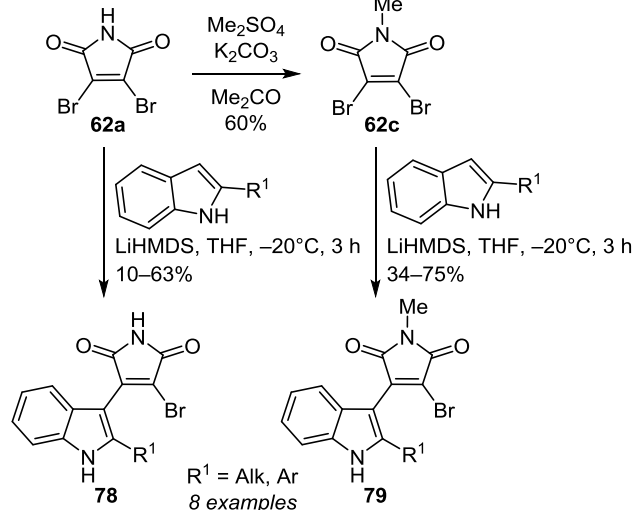


Схема 16



Взаимодействие 3,4-диброммалеимидов **62a,c** с 2-замещенными индолами в присутствии LiHMDS в тетрагидрофуране при -20°C протекает весьма необычно с образованием малеимидов **78**, **79**, то есть генерируемый в ходе реакции индолильный анион проявляет свойства С-нуклеофила (схема 17).⁵⁴ Выходы *N*-замещенных малеимидов несколько выше, чем выходы незамещенных аналогов.

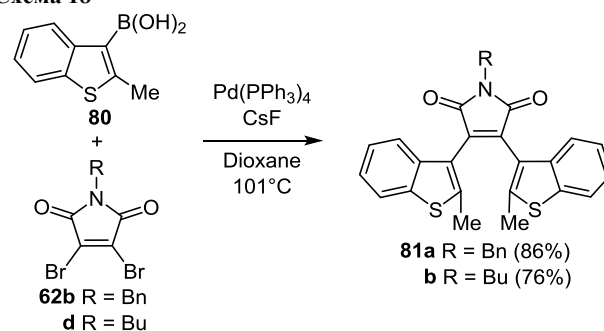
Схема 17



2.2. Реакции кросс-сочетания

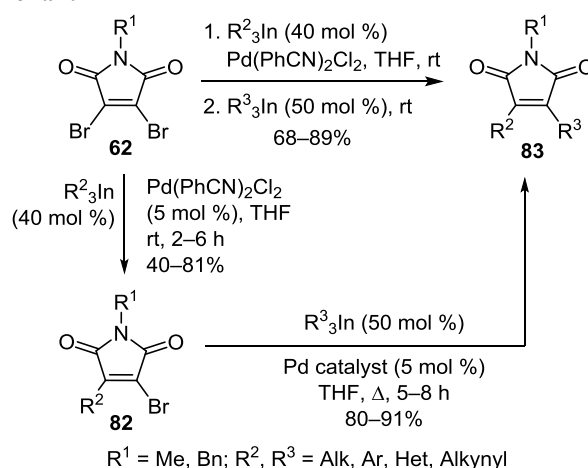
Описан синтез 3,4-ди(гет)арилмалеимидов кросс-сочетанием 1-замещенных 3,4-диброммалеимидов и (гет)арилбороновых кислот по реакции Сузуки.⁵⁵ 2-Метил-1-бензотиофен-3-илбороновая кислота **80** реагирует с *N*-алкил-3,4-диброммалеимидами **62b,d** в присутствии Pd(PPh₃)₄ и CsF в диоксане с образованием малеимидов **81a,b** (схема 18). Наибольший выход (86%) продукта **81a** был достигнут при использовании 4 моль. % Pd(PPh₃)₄ и 20 моль. % CsF. В этих же условиях оказалось возможным проведение двух последовательных реакций Сузуки с двумя различными борными кислотами для синтеза несимметричных соединений. Описано также получение 3,4-ди-(фуран-2-ил)малеимидов из 3,4-дииодмалеимида.⁵⁶

Схема 18



Для синтеза симметричных и асимметричных 3,4-дизамещенных малеимидов пригодна реакция кросс-сочетания 3,4-дигалогенмалеимидов **62** с индийорганическими соединениями. Реакция проходит в две стадии, однако возможно проведение реакции без выделения промежуточного продукта **82** (**62**→**83**) (схема 19).⁴⁸ Катализаторами служат комплексы палладия (Pd(PhCN)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄, Pd(Ph₃P)₂Cl₂), реакция протекает с высокими выходами целевых продуктов **83**.

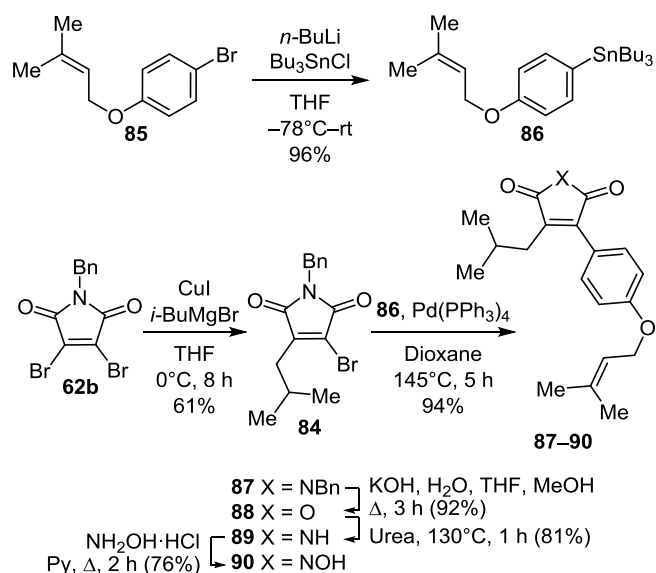
Схема 19



Осуществлен стереоселективный синтез камфоратаимидов (камфоратаимидов С) **90**⁵⁷ – веществ, обладающих высокой противоопухолевой активностью,

а также активностью в отношении вируса иммунодефицита человека.^{58,59} Синтез включает получение ключевого соединения **89** посредством поэтапного введения заместителей в положения 3 и 4 малеимидного цикла (схема 20). Исходным соединением был *N*-бензил-3,4-диброммалеимид **62b**, который при обработке *i*-BuMgBr превращался в 1-бензил-3-бром-4-изобутилмалеимид **84**. Замена второго атома брома происходила в условиях реакции Стилле под действием трибутил[4-(3-метилбутил-2-енилокси)фенил]станнана **86**, полученного из бромида **85**, в присутствии Pd(PPh₃)₄ и приводила к малеимиду **87**. Последний подвергли серии рециклизаций. В частности, щелочной гидролиз малеимида **87** и последующее подкисление позволили получить производное малеинового ангидрида **88**. Обработка соединения **88** мочевиной дала продукт **89**. Реакция малеимида **89** с NH₂OH·HCl привела к 1-гидроксипроизводному **90**.

Схема 20



1-Циклогексил-3-фенилмалеимиды **93** были получены в реакции Хека между 1-циклогексилмалеимидом **92** и производными иодбензола **91** с использованием ацетата или гидрокарбоната калия в этиленкарбонате (схема 21).⁶⁰ Использование других оснований и растворителей приводило к снижению выхода.

С другой стороны, сообщалось⁵² об успешном проведении реакции Хека между *N*-(*n*-метоксибензил)-малеимидом (**94**) и 4-иодтолуолом (**95**) с исполь-

Схема 21

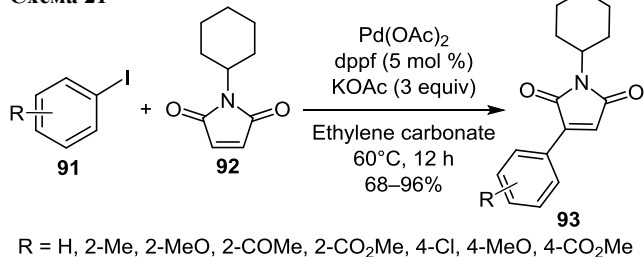
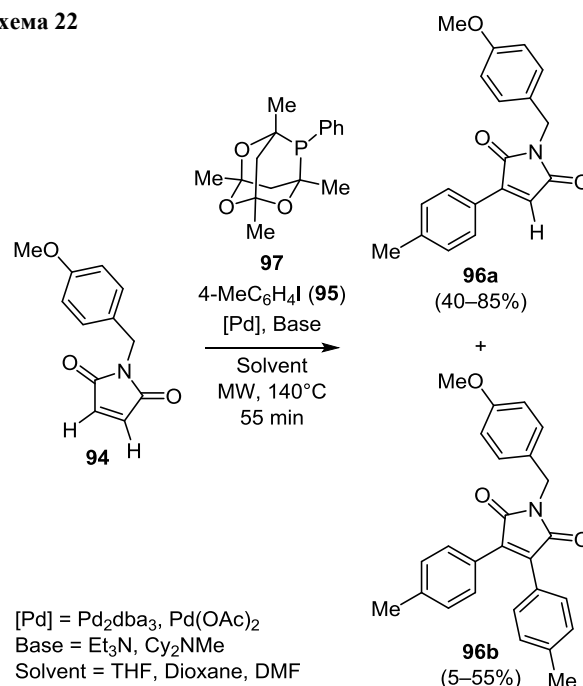


Схема 22



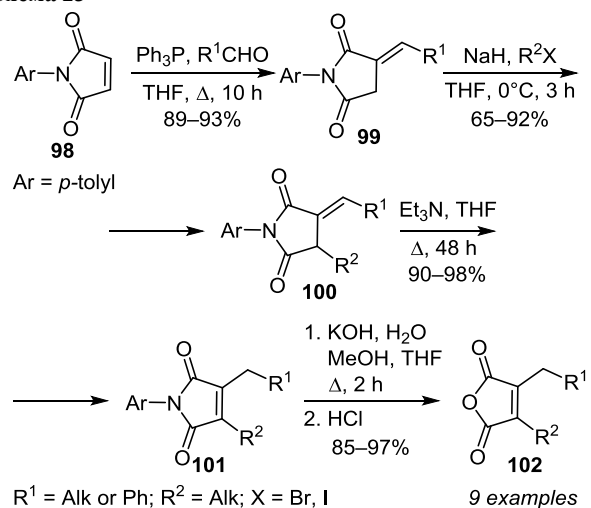
зованием фосфинового лиганда **97**. При этом, в зависимости от условий реакции, были получены в разных пропорциях продукты моно- и дизамещения – соответственно соединения **96a,b** – с хорошими выходами (схема 22).

Получение производных малеимида посредством каталитических реакций кросс-сочетания было подробно описано в недавнем обзоре.⁶¹ С тех пор, однако, появилось несколько новых примеров реакции Хека с участием производных малеимида, в том числе в отсутствие лиганда.⁶²

2.3. Конденсация *N*-замещенных малеимидов с альдегидами

Описан синтез 3,4-диалкилмалеимидов **101** (схема 23) и соответствующих малеиновых ангидридов **102**, выделенных ранее из природных источников.⁶³ Исходные *N*-арилмалеимиды **98** конденсировали с бензальдегидом

Схема 23



или алифатическими альдегидами в присутствии Ph_3P , что привело к образованию 3-алкилиденсукцинимидов **99**. Алкилированием соединений **99** алкил- и бензилгалогенидами в присутствии NaNH в ТГФ получены 4-замещенные 3-алкилиденсукцинимиды **100**. Последующая изомеризация сукцинимидов **100** при нагревании с триэтиламином привела к 3,4-диалкилмалеимидам **101**. Щелочной гидролиз этих соединений и последующая обработка HCl позволили получить производные малеинового ангидрида **102**.

3. СИНТЕЗ МАЛЕИМИДОВ ПО РЕАКЦИИ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА

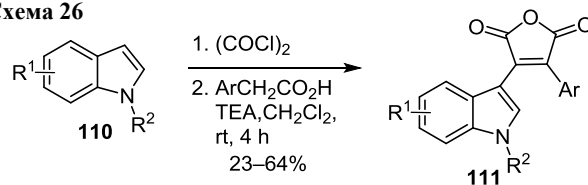
В некоторых природных и синтетических биологически активных соединениях, например в алкалоиде ребеккамиине (**3**) (рис. 1), малеимидный цикл конденсирован с бензольным. Синтез такого рода соединений, например малеимида **104**, может быть осуществлен посредством катализируемой трифлатом палладия циклоароматизации бис(индолил)малеимидов **103**⁶⁴ (схема 24), а также с помощью реакции Дильса–Альдера, в которой малеимид **106** выступает в качестве диенофила, а диеном служит пиранон **105**⁶⁵ (схема 25). Приводится описание экспериментальной процедуры, в которой продукт присоединения **107**, представляющий собой циклический диен, дегидрируется при участии катализатора – активированного угля (Darko KB), с образованием замещенных фталимидов **109**. Выбран-

ный катализатор минимизировал количество образующегося побочного продукта **108**, представляющего собой продукт присоединения по Дильсу–Альдеру еще одной молекулы малеимида к промежуточному циклическому диену. Реакция, по всей видимости, применима только для замещенных по атому азота малеимидов.

4. СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ МАЛЕИМИДОВ ИЗ МАЛЕИНОВЫХ АНГИДРИДОВ

Малеиновые ангидриды могут служить полупродуктами в синтезе малеимидных систем.⁶⁶ Ниже приведены примеры синтеза замещенных малеиновых ангидридов. Взаимодействием индолов **110** с оксалилхлоридом получают хлорангидриды (индол-3-ил)-глиоксалевой кислоты. Их последующая конденсация с арилуксусными кислотами дает соответствующие малеиновые ангидриды **111** (схема 26).

Схема 26



$\text{R}^1 = \text{H}, 2\text{-Me}, 5\text{-MeCO}$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Bn}, 3\text{-CNC}_6\text{H}_4$;
 $\text{Ar} = 1\text{-methylindol-3-yl}, 1\text{-Ts-indol-3-yl}, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 1\text{-naphthyl}, 1\text{-benzylindol-3-yl}, 3\text{-thienyl}$

Малеиновый ангидрид **114** получен конденсацией *N*-метил(индол-3-ил)уксусной кислоты **112** и *n*-нитрофенилглиоксалевой кислоты **113** (схема 27).⁶⁶

Схема 27

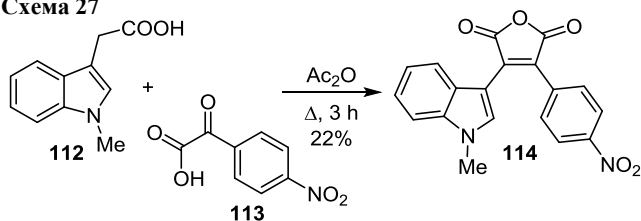


Схема 24

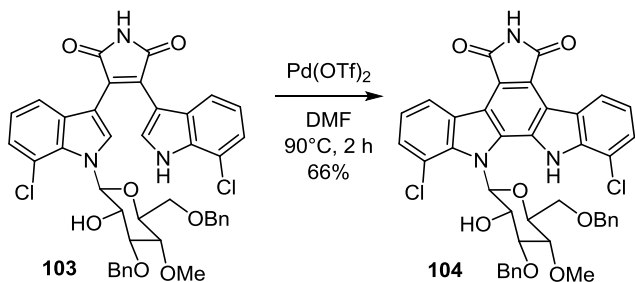
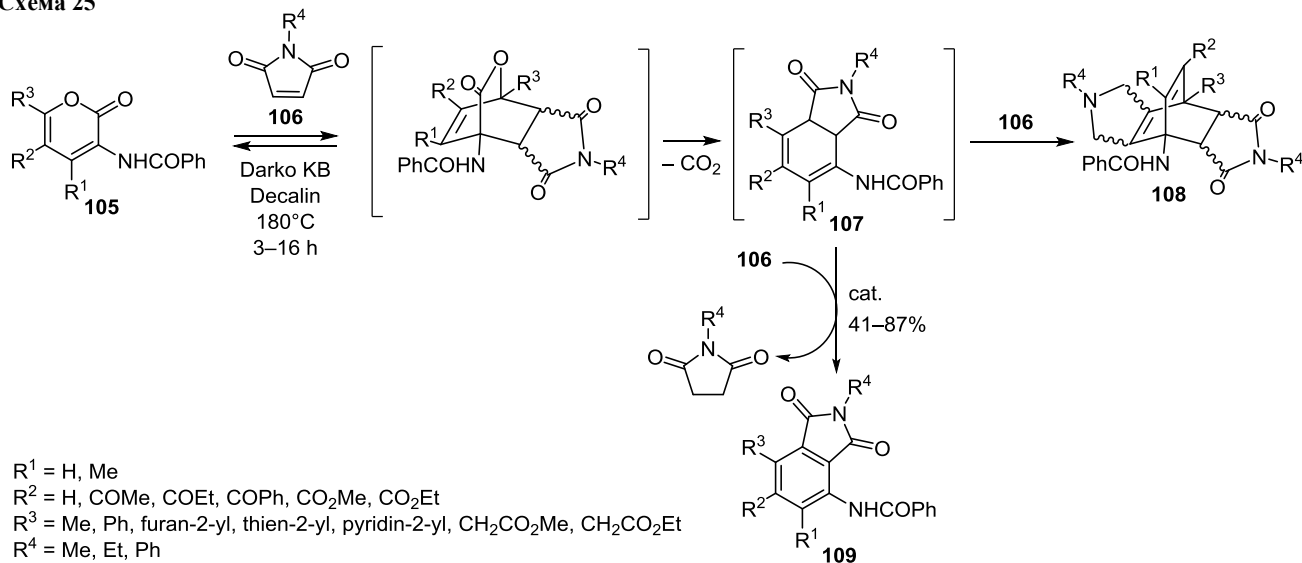


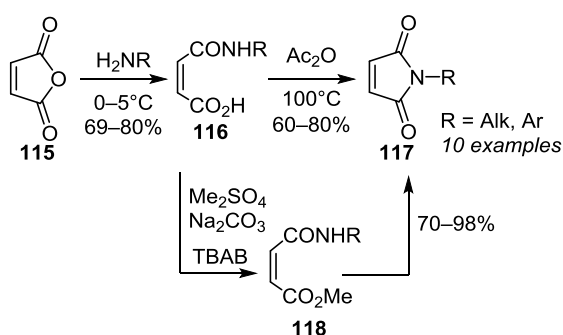
Схема 25



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$
 $\text{R}^2 = \text{H}, \text{COMe}, \text{COEt}, \text{COPh}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}$
 $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{furan-2-yl}, \text{thien-2-yl}, \text{pyridin-2-yl}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
 $\text{R}^4 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}$

Полученные малеиновые ангидриды трансформируются в производные малеимида под действием ацетата или карбоната аммония или гексаметилдисульфата.⁶⁷ Рециклизация малеинового ангидрида **115** в присутствии первичного амина дает соответствующие N-замещенные малеимиды **117**.⁶⁸ В некоторых случаях такая реакция приводит к образованию N-замещенных малеиновых кислот **116**, которые, в свою очередь, циклизируются в соединения **117** под действием уксусного ангидрида⁶⁹ (схема 28). Использование микроволнового излучения позволяет провести реакцию быстро и с хорошими выходами.⁷⁰ Альтернативный способ заключается в этерификации кислоты **116** под действием диметилсульфата⁷¹ и последующей циклизации соединений **118** в малеимиды **117**.

Схема 28



Важность приведенных выше методов определяется также и тем, что с их помощью оказывается возможным проведение модификации аминогрупп, содержащихся в молекулах различных биологически активных соединений, и создание таким образом на их основе новых гибридных препаратов, несущих в себе малеимидный фрагмент. Получение гибридных антибиотиков считается довольно перспективным направлением.⁷² Входящий в состав гибридной молекулы фрагмент малеимида может повлиять на всасывание такого препарата,⁷³ а в силу способности связываться с тиольными группами – придать входящим в его состав известным соединениям новые биологические свойства. Создание подобных гибридных молекул открывает новые перспективы в модификации известных лекарственных препаратов, а вследствие влияния некоторых производных малеимида на бактериальные протеинкиназы может оказать существенную помощь в борьбе с микробными возбудителями, обладающими множественной лекарственной устойчивостью. Уже описаны некоторые гибридные соединения на основе малеимида, например производные ципрофлоксацина.^{74,75}

Метод Фол является наиболее распространенным методом в синтезе 3-замещенных 4-(индол-3-ил)-малеимидов и 3,4-бис(индол-3-ил)малеимидов, содержащих различные заместители в индольном цикле. Указанный метод и его модификации позволяют использовать коммерчески доступные производные ацетамидов и глиоксилаты для построения малеимид-

ных систем с весьма хорошими выходами целевых продуктов.

Другие способы синтеза малеимидного цикла, разработанные за последнее десятилетие, заключаются в конденсации арилацетонитрилов, синтезе из аддуктов Бейлиса–Хиллмана, карбонилировании алкинов в присутствии аминов, изоцианатов или изонитрилов и пр.

Метод поэтапного введения заместителей используется реже, но тем не менее он позволяет получать 3-замещенные 4-(индол-1-ил)малеимиды и 3,4-бис(индол-1-ил)малеимиды с функциональными группами в индольном цикле, которые не удавалось получить, используя другие методы. В равной степени это относится и к прочим 3,4-аминозамещенным малеимидам, предпочтительным способом получения которых является реакция 3,4-диброммалеимида с соответствующими аминами. Помимо этого, существуют другие способы введения заместителей, в частности катализируемые комплексами палладия реакции Сузуки, Стилле, Хека.

Обнаружение у некоторых из малеимидов выраженной биологической активности свидетельствует о перспективности этих соединений для разработки новых эффективных лекарственных средств.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект 16-15-10300).

Список литературы

- Grant, S. K. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 1163.
- Fabbro, D.; Cowan-Jacob, S.W.; Möbitz, H.; Martiny-Baron, G. *Methods Mol. Biol.* **2012**, *795*, 1.
- Kumar, M. M. K.; Naik, J. D.; Satyavathi, K.; Ramana, H.; Varma, P. R.; Nagasree, K. P.; Smitha, D.; Rao, D. V. *Nat. Prod. Res.* **2014**, *28*, 888.
- Yang, K.; Chen, Y.; Kin, K.; To, K. K. W.; Wang, F.; Li, D.; Chen, L.; Fu, L. *Exp. Mol. Med.* **2017**, *49*, e303.
- Roskoski, R. *Pharm. Res.* **2015**, *100*, 1.
- Cohen, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 309.
- Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 28.
- Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275.
- Nakanishi, S.; Matsuda, Y.; Iwahashi, K.; Kase, H. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1066.
- Nettleton, D. E.; Doyle, T. W.; Krishnan, B.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4011.
- Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 668.
- Yamashita, Y.; Fujii, N.; Murakata, C.; Ashizawa, T.; Okabe, M.; Nakano, H. *Biochemistry* **1992**, *31*, 12069.
- Anizon, F.; Golsteyn, R. M.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2234.
- Goekjian, P. G.; Jirousek, M. R. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 877.
- Merkel, A. L.; Meggers, E.; Ocker, M. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2012**, *21*, 425.
- Gani, S. M.; Engh, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 489.
- Smith, D. G.; Buffet, M.; Fenwick, A. E.; Haigh, D.; Ifé, R. J.; Saunders, M.; Slingsby, B. P.; Stacey, R.; Ward, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 635.

18. Arfeen, M.; Bharatam, P. V. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, 19, 4755.
19. Phiel, C. J.; Klein, P. S. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41, 789.
20. Wada, A. *J. Pharmacol. Sci.* **2009**, 110, 14.
21. Belikov, M. Yu.; Ievlev, M. Yu.; Fedoseev, S. V.; Ershov, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 141. [Журн. орган. химии **2017**, 53, 142.]
22. Zhao, Y.; Lin, Z.; Zhou, Z.; Yao, H.; Lv, W.; Zhen, H.; Ling, Q. *Org. Electron.* **2016**, 31, 183.
23. Shepelenko, E. N.; Makarova, N. I.; Karamov, O. G.; Dubonosov, A. D.; Podshibakin, V. A.; Metelitsa, A. V.; Bren', V. A.; Minkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 932. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1013.]
24. Xie, H.-D.; Ho, L. A.; Truelove, M. S.; Corry, B.; Stewart, S. G. *J. Fluoresc.* **2010**, 20, 1077.
25. Mei, X.; Wei, K.; Wen, G.; Liu, Z.; Lin, Z.; Zhou, Z.; Huang, L.; Yang, E.; Ling, Q. *Dyes Pigm.* **2016**, 133, 345.
26. Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6053.
27. Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1109.
28. Ye, Q.; Li, M.; Zhou, Y.-B.; Cao, J.-Y.; Xu, L.; Li, Y.-J.; Han, L.; Gao, J.-R.; Hu, Y.-Z.; Li, J. *Arch. Pharm.* **2013**, 346, 349.
29. Piers, E.; Britton, R.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 530.
30. Levy, D. E.; Wang, D.-X.; Lu, Q.; Chen, Z.; Perumattam, J.; Xu, Y.-J.; Liclican, A.; Higaki, J.; Dong, H.; Laney, M.; Mavunkel, B.; Dugar, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2390.
31. Levy, D. E.; Wang, D.-X.; Lu, Q.; Chen, Z.; Perumattam, J.; Xu, Y.-J.; Higaki, J.; Dong, H.; Liclican, A.; Laney, M.; Mavunkel, B.; Dugar, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2395.
32. Lu, Q.; Chen, Z.; Perumattam, J.; Wang, D.-X.; Liang, W.; Xu, Y.-J.; Do, S.; Bonaga, L.; Higaki, J.; Dong, H.; Liclican, A.; Sideris, S.; Laney, M.; Dugar, S.; Mavunkel, B.; Levy, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2399.
33. Peifer, C.; Stoiber, T.; Unger, E.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Marmé, D.; Brenk, R.; Klebe, G.; Schollmeyer, D.; Dannhardt, G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1271.
34. Wang, L.; Woods, K. W.; Li, Q.; Barr, K. J.; McCroskey, R. W.; Hannick, S. M.; Gherke, L.; Credo, R. B.; Hui, Y.-H.; Marsh, K.; Warner, R.; Lee, J. Y.; Zielinski-Mozng, N.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1697.
35. Zhang, H.-C.; Derian, C. K.; McComsey, D. F.; White, K. B.; Ye, H.; Hecker, L. R.; Li, J.; Addo, M. F.; Croll, D.; Eckardt, A. J.; Smith, C. E.; Li, Q.; Cheung, W.-M.; Conway, B. R.; Emanuel, S.; Demarest, K. T.; Andrade-Gordon, P.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1725.
36. Embi, N.; Rylatt, D. B.; Cohen, P. *Eur. J. Biochem.* **1980**, 107, 519.
37. Woodgett, J. R. *EMBO J.* **1990**, 9, 2431.
38. Tanaka, M.; Sagawa, S.; Hoshi, J.-I.; Shimoma, F.; Yasue, K.; Ubukata, M.; Ikemoto, T.; Hase, Y.; Takahashi, M.; Sasase, T.; Ueda, N.; Matsushita, M.; Inaba, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5781.
39. Teruyuki, K.; Masato, N.; Yasuyuki, U.; Kenji, W.; Take-aki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14816.
40. Prateptongkum, S.; Driller, K. M.; Jackstell, R.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 9606.
41. Zhu, F.; Li, Y.; Wang, Z.; Wu, X.-F. *ChemCatChem* **2016**, 8, 3710.
42. Hu, W.; Zheng, J.; Li, J.; Liu, B.; Wu, W.; Liu, H.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 12451.
43. (a) Yeh, H.-C.; Wu, W.-C.; Chen, C.-T. *Chem. Commun.* **2003**, 404. (b) Yeh, H.-C.; Wu, W.-C.; Wen, Y.-S.; Dai, D.-C.; Wang, J.-K.; Chen, C.-T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6455.
44. Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Wu, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6403.
45. De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3241.
46. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447.
47. Basavaiah, D.; Lenin, D. V.; Veeraraghavaiah, G. *Curr. Sci.* **2011**, 101, 888.
48. Bouissane, L.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1285.
49. Ciamician, G. L.; Silber, P. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 553.
50. Scharf, H. D.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 764.
51. (a) Lakatos, S. A.; Bykov, E. E.; Preobrazhenskaya, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 46, 1224. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 1515.] (b) Lakatos, S. A.; Luzikov, Y. N.; Preobrazhenskaya, M. N. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8241.
52. Awuah, E.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3122.
53. Wu, P.; Hu, Y. *Synth. Commun.* **2008**, 39, 70.
54. Mahboobi, S.; Eichhorn, E.; Popp, A.; Sellmer, A.; Elz, S.; Möllmann, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 176.
55. Shorunov, S. V.; Krayushkin, M. M.; Stoyanovich, F. M.; Irie, M. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1490. [Журн. орган. химии **2006**, 42, 1504.]
56. Kaur, A. D. M. Sci. Thesis; Thapar University: Patiala, 2013. <http://hdl.handle.net/10266/2427>.
57. Baag, Md. M.; Argade, N. P. *Synthesis* **2006**, 1005.
58. Cheng, C.-F.; Lai, Z.-C.; Lee, Y.-J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4347.
59. Stewart, S. G.; Polomska, M. E.; Lim, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2241.
60. Lim, L. H.; Zhou, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 775.
61. Deore, P. S.; Argade, N. P. *Synthesis* **2014**, 281.
62. Jafarpour, F.; Shamsianpour, M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 103567.
63. Haval, K. P.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6936.
64. Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2465.
65. Krivec, M.; Gazvoda, M.; Kranjc, K.; Polanc, S.; Kočevar, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2857.
66. Davis, P. D.; Bit, R. A.; Hurst, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2353.
67. Davis, P. D.; Bit, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5201.
68. Ondruš, V.; Fišera, L.; Bradac, V. *ARKIVOC* **2001**, (v), 60.
69. Hamad, A. S.; Abed, F. S. *IOSR J. Appl. Chem.* **2014**, 3, 56.
70. Borah, H. N.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 272.
71. Deshpande, S. R.; Maybhathe, S. P.; Likhite, A. P.; Chaudhary, P. M. *Indian J. Chem.* **2010**, 49B, 487.
72. Tevyashova, A. N.; Olsufyeva, E. N.; Preobrazhenskaya, M. N. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 61. [Успехи химии **2015**, 84, 61.]
73. Li, T.; Takeoka, S. *Int. J. Nanomed.* **2013**, 8, 3855.
74. Karoli T., Mamidyala, S. K.; Zuegg, J.; Fry, S. R.; Tee, E. H. L.; Bradford, T. A.; Madala, P. K.; Huang, J. X.; Ramu, S.; Butler, M. S.; Cooper, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2428.
75. Firke, S. D.; Bari, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5273.