

СТЕПАНОВА Екатерина Евгеньевна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ГЕТАРЕНО[*e*]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С ДИЕНОФИЛАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Масливец Андрей Николаевич

Официальные оппоненты: **Левит Галина Львовна**,
доктор химических наук,
ФГБУН Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского Уральского
отделения Российской академии наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории асимметрического синтеза;

Тихонов Алексей Яковлевич,
доктор химических наук, доцент,
ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской
академии наук, зав. лабораторией
промежуточных продуктов

Ведущая организация: ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский
федеральный университет»

Защита состоится «14» марта 2016 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://dissovet.science.urfu.ru/news2/>

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

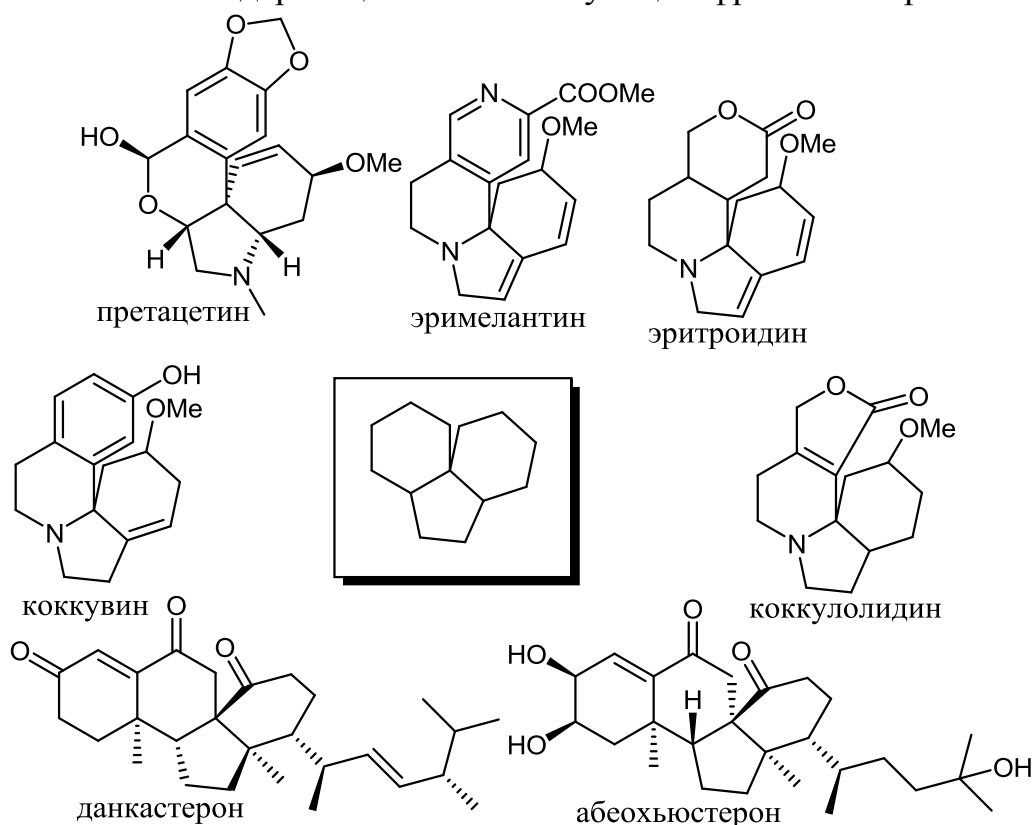
Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из задач современной органической химии является развитие простых и эффективных методов синтеза сложных молекул. В связи с этим в последнее время привлекают внимание исследователей 1*H*-пиррол-2,3-дионы, в том числе аннелированные различными гетеросистемами по стороне [e]. Хорошо изучены нуклеофильные превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием как моно-, так и разнообразных бинуклеофилов.

Вместе с тем, 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы показали себя активными в реакции Дильса-Альдера, участвуя в ней как в роли диенофилов, так и диенов. Синтезы, основанные на реакции Дильса-Альдера, привлекают внимание исследователей в связи с требованиями зеленой химии.

Реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов ведут к трудно доступной системе ангулярных полигетероциклов, в основе которой лежит пергидробензо[*c*]инденовый остов. Интерес к структурам, содержащим подобный фрагмент каркаса, неуклонно растет в связи с тем, что в природе обнаружено большое число соединений, обладающих биологической активностью и содержащих соответствующий фрагмент каркаса.



Варьируя строение гетаренового фрагмента гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов можно синтезировать разнообразные гетероциклические каркасы.

Степень разработанности темы исследования. Большинство проведенных ранее исследований в рамках обозначенной темы было направлено на изучение взаимодействия моноциклических 4-ацилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с диенами и диенофилами, а также на взаимодействие 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных изохинолиновым фрагментом, с диенами с целью получения системы индоло[7*a*,1-*a*]изохинолина, встречающейся в эритриновых алкалоидах. Взаимо-

действие 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами, ведущее к системе гетарено[*a*]пирано[4,3-*b*]пиррола – гетероциклического аналога 13(14→8)*абео*-стероидов, ранее не изучалось.

Цель работы: исследование взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с полярными и неполярными C=C, C=N и C=O диенофилами ациклического и циклического строения.

Задачи исследования:

1. Исследование взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами с последовательным усложнением структуры.
2. Изучить влияние конденсированного гетероцикла 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов и структуры диенофила на протекание этих реакций.
3. Исследовать биологическую активность синтезированных соединений.

Научная новизна:

1. Показано, что взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с олефинами представляет собой пример гетеро-реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями.
2. Установлено, что монозамещенные этилены вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения к 4-ацилзамещенным гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионом по системе сопряженных связей O=C–C⁴=C⁵, а диастереоселективность этой реакции зависит от строения заместителя в этилене и используемого растворителя.
3. Впервые показано, что взаимодействие 1,2-дизамещенных этиленов с 4-ацилзамещенными гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионом протекает с образованием продуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера и реакции Михаэля.
4. Обнаружено, что взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с циклоалканами протекает с образованием двух рядов продуктов: 2-гидрокси-2-(2-оксоалкил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов и 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов.

Теоретическая значимость: установлены закономерности взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами, представляющего собой гетеро-реакцию Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями; найдено, что регио- и стереоселективность взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами зависят от строения диенофила и используемого растворителя.

Практическая значимость:

1. Разработаны препаративные методы синтеза ранее не описанных 3а-(пиран-5-ил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 3а-(1,2-дифенилвинил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 3а-(пиран-5-ил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, 2-гидрокси-2-(2-оксоциклоалкил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов, 3а-(фуран-4-ил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанов, спиро[фуоро[2,3-*b*]фуран-3,2'-пирролов], 6,8,20-триокса-13-азапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкозанов, 6,8-диокса-13,20-дизапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкозанов, 5,7,19-триокса-12-азапентацикло[10.8.0.0^{1,9}.0^{2,6}.0^{13,18}]эйкозанов.

2. Разработан новый подход к синтезу аналогов 13(14→8)*абео*-стероидов – замещенных 3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадеканов и 15-окса-

3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадеканов.

Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди продуктов синтеза обнаружены соединения, проявляющие антиноцицептивную активность, превосходящую активность анальгина.

Методология и методы исследования. Синтез исходных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон осуществлен методом взаимодействия гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом в среде безводных апротонных растворителей. В рамках проведенных исследований был использован широкий набор классических методов органического синтеза, выделение продуктов реакции проведено нехроматографическими методами. Для установления структуры синтезированных соединений использованы современные методы установления структуры и состава: спектроскопия ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, масс-спектрометрия, ультра-высокоэффективная жидкостная хромато-масс спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Контроль и оптимизацию условий протекания реакций проводили методами спектроскопии ЯМР ¹H, ультра-высокоэффективной жидкостной хромато-масс спектрометрии, тонкослойной хроматографии.

На защиту выносятся:

- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионон и 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионон (гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон) с диенофилами.

- Разработка методов синтеза гетероциклических аналонов 13(14→8)абеостероидов – замещенных 3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадеканов и 15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадеканов.

- Разработка методов синтеза 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов и 2-гидрокси-2-(2-оксоциклоалкил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинон.

- Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.

- Исследование биологической активности синтезированных соединений.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных приборов для определения структуры органических соединений, контроля их чистоты.

Личный вклад автора. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. Автор принимал непосредственное участие в планировании эксперимента, проведении анализа полученных результатов, написании научных статей и оформлении патентов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемом научном журнале из списка ВАК, получены 3 патента РФ на изобретения.

Апробация. Результаты работы доложены на III международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), I, II и III Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011, 2012, 2014), VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов по химии и наноматериалам «Менделеев-2013»

(Санкт-Петербург, 2013).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 139 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, заключения, содержит 16 рисунков, 6 таблиц. Список литературы включает 103 наименования работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Алиеву З.Г. (Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка Московской обл.), к.х.н. Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург) и к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Кодессу М.И. (Институт органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург) и к.х.н. Мокрушину И.Г. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. за проведение скрининга биологической активности синтезированных соединений (Естественнонаучный институт, г. Пермь).

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и РФФИ (гранты 12-03-00696, 13-03-96009, 14-03-92693).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** приводится обзор литературных данных по реакциям циклоприсоединения моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов и гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, выступающих как в роли диенов, так и диенофилов.

Во **второй главе** описаны результаты проведенных исследований.

Синтез гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов

Конденсацией Кляйзена арилметилкетонов с диметилноксалатом в присутствии метилата натрия получены метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот **1а-ж**, взаимодействием которых с *o*-аминофенолом или *o*-фенилендиамином получены бензоксазины **2а-и** и хиноксалины **2к-н** соответственно (Схема 1). При взаимодействии гетероциклических енаминов **2а-н** с оксалилхлоридом получены пирролобензоксазинтрионы **3а-и** и пирролохиноксалинтрионы **3к-н** соответственно (Схема 1).

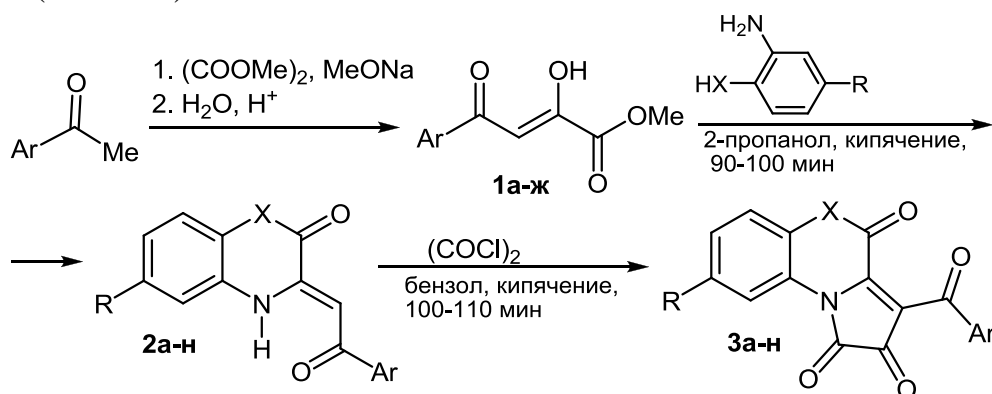


Схема 1 – 1: Ar = Ph (а), C₆H₄OMe-4 (б), C₆H₄OEt-4 (в), C₆H₄Cl-4 (г), C₆H₄Br-4 (д), C₆H₄NO₂-4 (е), C₆H₄Br-3 (ж); **2 и 3:** X = O (а-и), NH (к-н), R = H (а-е, и-н), Cl (ж, з), Ar = Ph (а, ж, к), C₆H₄OMe-4 (б, л), C₆H₄OEt-4 (в, м), C₆H₄Cl-4 (г, н), C₆H₄Br-4 (д), C₆H₄NO₂-4 (е), C₆H₄Br-3 (з, и)

Взаимодействие с ациклическими алкоксиолефинами

Взаимодействием гетарено[е]пиррол-2,3-дионов **3а-з,к-н** с алкилвиниловыми эфирами **4а,б** получены диастереомерные циклоаддукты **5а-о** и **6а-о** (Схема 2), структура которых доказана РСА на примере соединения **5б**.

Образование соединений **5** и **6** происходит вследствие участия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов **3** сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]-циклоприсоединения к полярной $C=C$ связи алкоксиолефинов **4**.

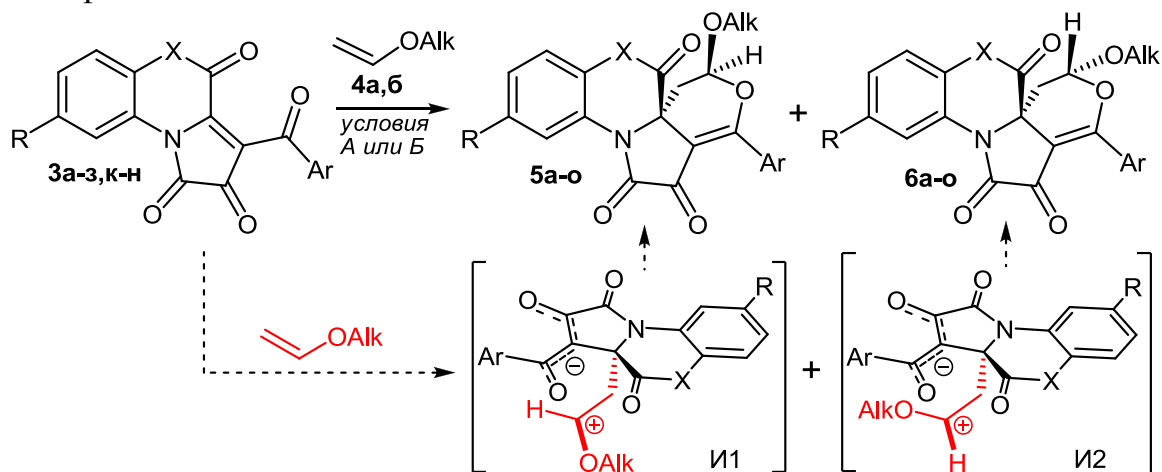


Схема 2 – Условия А: X = O, бензол, кипячение, 15–60 мин; условия Б: X = NH, 1,4-диоксан, кипячение, 50–90 мин; **4**: Alk = Et (**а**), Bu (**б**); **5** и **6**: Alk = Et (**а-е**), Bu (**ж-о**), R = H (**а, в-з, л-о**), Cl (**б, и, к**), X = O (**а-к**), NH (**л-о**), Ar = Ph (**а, б, ж, к, л**), C₆H₄OMe-4 (**г, м**), C₆H₄OEt-4 (**д, з, н**), C₆H₄Cl-4 (**о**), C₆H₄Br-4 (**е**), C₆H₄NO₂-4 (**в**), C₆H₄Br-3 (**и**)

Соотношение образующихся диастереомеров **5** и **6** зависит от используемого растворителя. Так, при проведении реакции в бензоле соотношение интегральных интенсивностей сигналов соединений **5:6** в спектрах ЯМР ¹H реакционных масс ~5:2, в 1,4-диоксане ~8:5, а в ацетонитриле ~1:1. Такая зависимость диастереоселективности реакции от растворителя может быть объяснена тем, что присоединение алкоксиолефинов **4** к неплоским гетеродиенам **3** проходит через образование цвиттер-ионных интермедиатов И1 или И2, существующих в циклической конформации (Схема 2). Цвиттер-ион И2 является более полярным, чем цвиттер-ион И1, за счет отталкивания алкоксильного заместителя от ароильного фрагмента, поэтому в более полярных растворителях возрастает доля цвиттер-иона И2, ведущего к продуктам **6**.

Следует отметить, что циклоаддукты **5а-о** и **6а-о** склонны к гидролизу, причем соединения **6а-о** гидролизуются заметно легче, чем соответствующие соединения **5а-о**. Продуктами гидролиза циклоаддуктов **6б,ж** являются спиросоединения **7а,б** и **8а,б** (Схема 3), образующиеся в соотношении ~10:3.

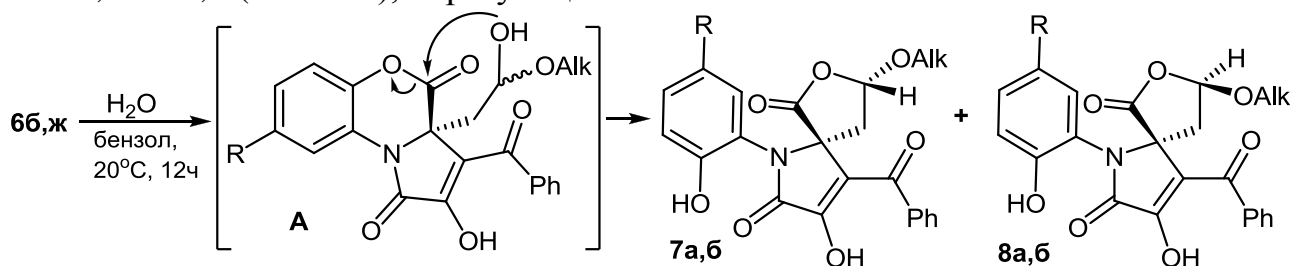


Схема 3 – **7** и **8**: R = H (**а**), Cl (**б**), Alk = Bu (**а**), Et (**б**)

Соединения **7** и **8** образуются вследствие гидролиза дигидропиранового цикла соединений **6** с образованием полуцеталей **A**, в которых происходит внутримолекулярная атака полуацетальной группы ОН лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытие по связи C⁴-O⁵.

Взаимодействие с винилацетатом

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов **3a-d, ж** с винилацетатом, протекающем диастереоселективно по схеме, аналогичной ранее описанной для алкилвиниловых эфиров, получены циклоаддукты **9a-e** (Схема 4).

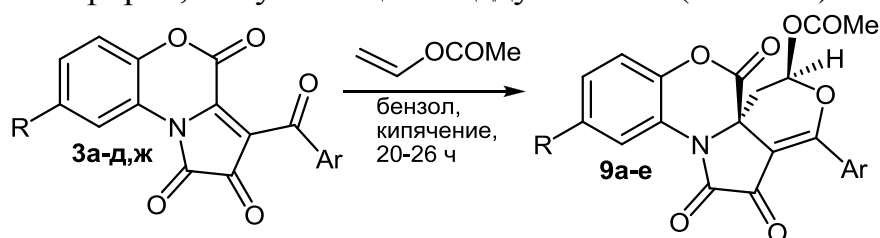


Схема 4 – **9**: R = H (**a-в, д, е**), Cl (**г**), Ar = Ph (**a, г**), C₆H₄OEt-4 (**б**), C₆H₄Cl-4 (**в**), C₆H₄Br-4 (**д**), C₆H₄OMe-4 (**е**)

Взаимодействие со стиролом

Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3a-ж, и** со стиролом получены диастереомерные циклоаддукты **10a-з** и **11a-з** (Схема 5), структура которых доказана РСА на примере соединений **10a, е**.

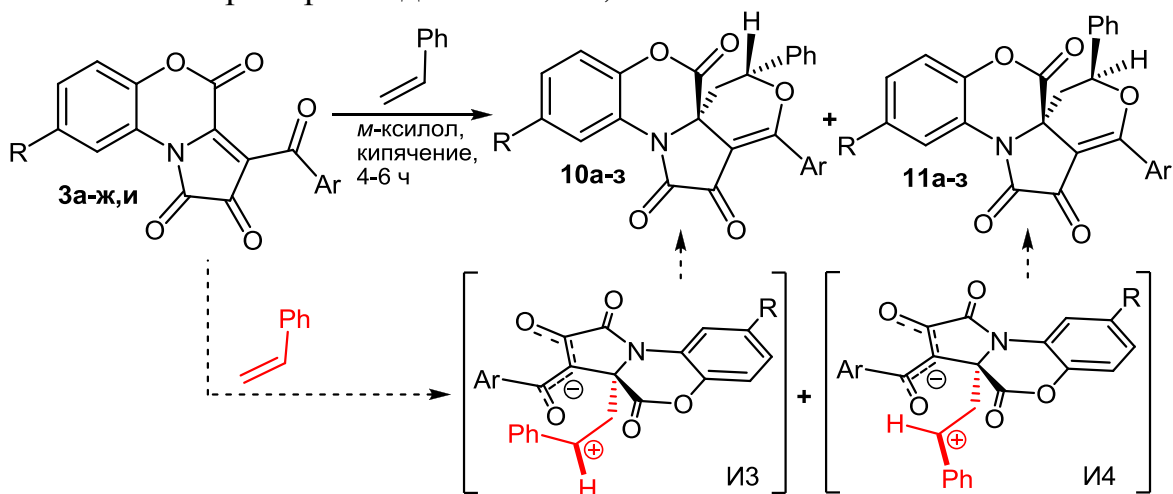


Схема 5 – **10** и **11**: R = H (**a, в-з**), Cl (**б**), Ar = Ph (**a, б**), C₆H₄OMe-4 (**в**), C₆H₄OEt-4 (**г**), C₆H₄Cl-4 (**д**), C₆H₄Br-4 (**е**), C₆H₄Br-3 (**ж**), C₆H₄NO₂-4 (**з**)

Соотношение образующихся диастереомеров **10** и **11** зависит от используемого растворителя. Так, при проведении реакции в *m*-ксилоле соотношение интегральных интенсивностей сигналов соединений **11:10** в спектрах ЯМР ¹H реакционных масс ~2:5, а в ацетонитриле ~1:1. Такая зависимость диастереоселективности реакции от растворителя может быть объяснена тем, что присоединение стирола к неплоским гетеродиенам **3** проходит через образование цвиттер-ионных интермедиатов И3 или И4, существующих в циклической конформации (Схема 5). Цвиттер-ион И3 является менее полярным, чем цвиттер-ион И4 за счет притяжения фенильного заместителя к ароматическому фрагменту, поэтому в полярных растворителях возрастает доля цвиттер-иона И4, ведущего к продуктам **11**.

Взаимодействие с циклическими алкоксиолефинами

Взаимодействием гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3а-в,д-ж,к,л** с дигидрофураном **12а** и дигидропираном **12б** получены аддукты **13а-м** и циклоаддукты **14а-м** (Схема 6), структура которых доказана РСА на примере соединений **13г** и **14е**.

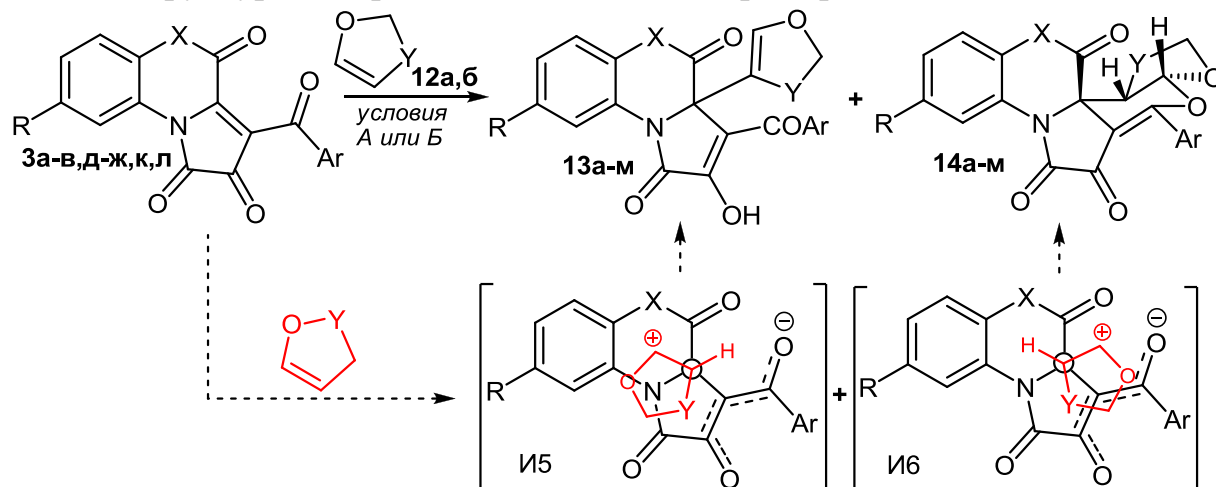


Схема 6 – Условия А: X = O, бензол, кипячение, 2–90 мин; условия Б: X = NH, 1,4-диоксан, кипячение, 50–90 мин; **12**: Y = CH₂ (а), CH₂CH₂ (б); **13** и **14**: Y = CH₂ (а-г), CH₂CH₂ (д-м), R = H (а, в-д, ж-м), Cl (б, е), X = O (а-к), NH (л, м), Ar = Ph (а, б, д, е, л), C₆H₄OMe-4 (ж, м), C₆H₄OEt-4 (в, з), C₆H₄Br-4 (г, и), C₆H₄NO₂-4 (к)

Соотношение образующихся соединений **13** и **14** зависит от полярности используемого растворителя. Так, при проведении реакции в бензоле соотношение интегральных интенсивностей сигналов соединений **13**:**14** в спектрах ЯМР ¹H реакционных масс ~2:1, в 1,4-диоксане ~2:1, а в ацетонитриле ~10:1. Такая зависимость может быть объяснена тем, что присоединение циклических алкоксиолефинов **12** к неплоским гетеродиенам **3** проходит через образование цвиттер-ионных интермедиатов И5 или И6, конформация которых (циклическая или открытая) определяется пространственным положением заместителя Y (Схема 6). Вероятно, цвиттер-ион И5 существует в открытой конформации и является более полярным, чем цвиттер-ион И6, существующий в закрытой конформации, поэтому в полярных растворителях возрастает доля цвиттер-иона И5, ведущего к продуктам **13**.

Аддукты **13а-м** склонны к гидратации с последующей внутримолекулярной циклизацией. В некоторых случаях удалось выделить продукты такого превращения соединений **13б,г** – спиросоединения **15а,б** (Схема 7).

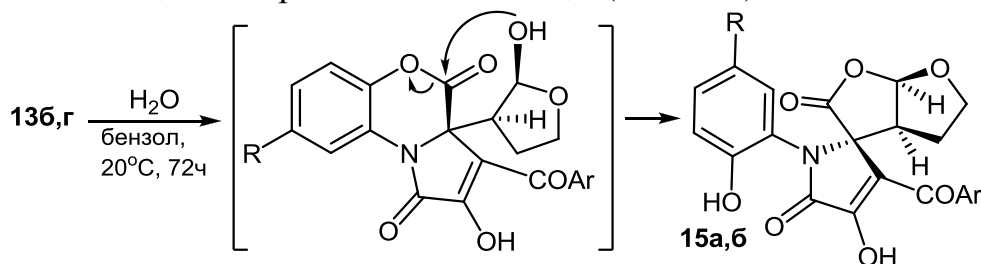
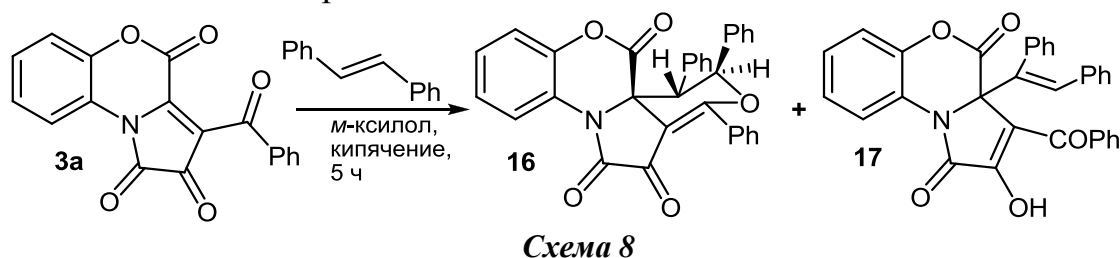


Схема 7 – **15**: R = H (а), Cl (б), Ar = Ph (б), C₆H₄Br-4 (а)

Соединения **15** образуются в результате присоединения воды к двойной связи дигидрофуранового фрагмента соединений **13** с последующей внутримолекулярной атакой полуацетальной группы OH лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его раскрытия по связи C⁴-O⁵.

Взаимодействие с *транс*-стильбеном

Взаимодействием пирролобензоксазинтриона **3a** с *транс*-стильбеном получены циклоаддукт **16**, структура которого подтверждена РСА, и аддукт **17** (Схема 8). Соединение **17** образуется в качестве основного продукта реакции, а соединение **16** в качестве минорного.



Электронодефицитные С=С диенофилы (малеиновый ангидрид, фумаровая кислота, трихлорэтилен, диметил ацетилендикарбоксилат, изопропил 2-оксо-4-фенил-3-бутиноат) не взаимодействуют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами.

Взаимодействие с С=N диенофилами

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы не реагируют с основаниями Шиффа в безводных условиях. Взаимодействием гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3a,к** с основаниями Шиффа **18a-в** в присутствии следовых количеств воды получены амиды **19a,б** и гидроксипирролоны **20a,б** (Схема 9).

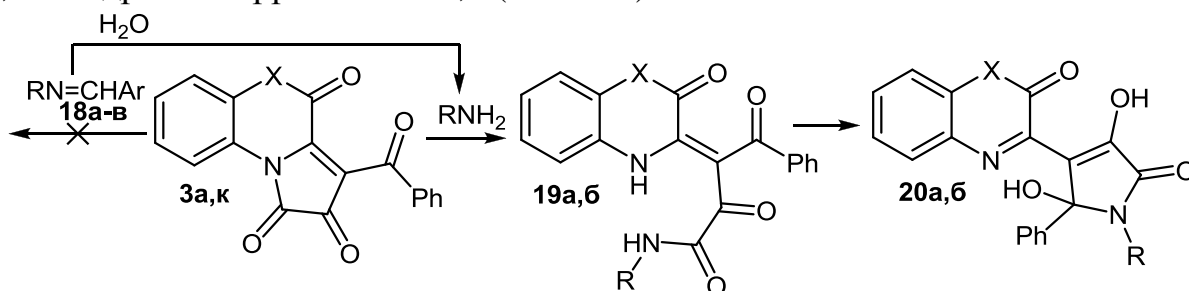


Схема 9 – 18: R = Ph (а, б), Bn (в), Ar = Ph (а), C₆H₄(OMe)₂-3,4 (б), C₆H₄Br-4 (в);
19: X = O (а), NH (б), R = Ph (а, б); 20: X = O (а, б), R = Ph (а), Bn (б)

Образование соединений **19** происходит, по-видимому, вследствие гидролиза оснований Шиффа **18** с образованием соответствующих аминов, которые атакуют гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы **3** по атому C¹ с последующим раскрытием пирролдионного цикла по связи C¹–N¹⁰. Соединения **20** образуются в результате внутримолекулярной атаки группой NH бензоильного фрагмента.

Соединения **19a,б** и **20б** получены встречным синтезом взаимодействием гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3a,к** с соответствующими аминами.

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы не взаимодействуют с дициклогексилкарбодимидом (ДЦК) в безводных условиях. Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3a,г** с ДЦК в присутствии следовых количеств воды получены спиросоединения **21a,б** (Схема 10).

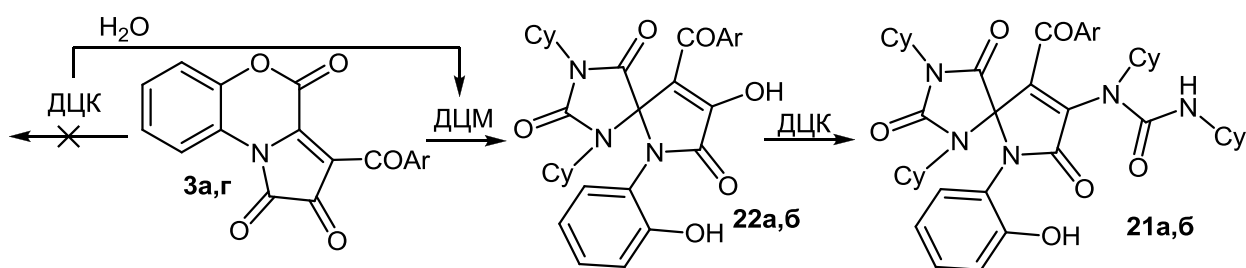


Схема 10 – 21 и 22: Ar = Ph (а), C₆H₄Cl-4 (б); ДЦК – дициклогексилкарбодиимид, ДЦМ – дициклогексилмочевина, Су – циклогексил

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит гидролиз ДЦК с образованием дициклогексилмочевины (ДЦМ), последовательно атакующей группами NH пирролобензоксазинтрионы **3** по атомам C^{3a} и C⁴ с раскрытием бензоксазинонового цикла по связи C⁴–O⁵ и образованием соединений **22**, реагирующих с ДЦК с образованием соединений **21**.

Соединения **21a,б** и **22a,б** получены встречным синтезом последовательным взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3a,г** с ДЦМ и ДЦК.

Взаимодействие с C=O диенофилами

Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3a-д,ж** с циклоалканонами **23a,б** получены альдоли **24a-ж** и мостиковые соединения **25a-ж** (Схема 11), структура которых доказана РСА на примере соединений **24б** и **25в,д**. Альдоли **24a-ж** образуются как основные, а соединения **25a-ж** – минорные продукты реакции.

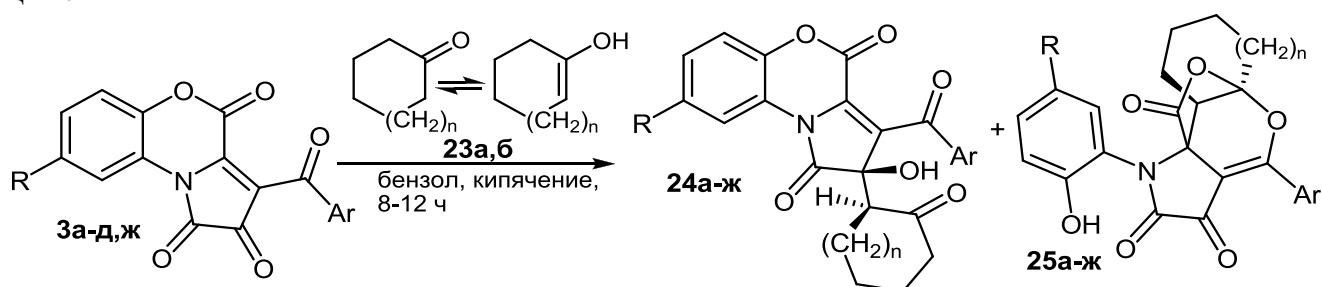


Схема 11 – 23: n = 1 (а), 2 (б); **24** и **25**: R = H (а, в-ж), Cl (б), Ar = Ph (а, б, ж), C₆H₄OMe-4 (в), C₆H₄OEt-4 (г), C₆H₄Cl-4 (д), C₆H₄Br-4 (е), n = 1 (а-е), 2 (ж)

Альдоли **24a-ж** образуются в виде смеси диастереомеров **24** и **24'** в соотношении ~10:1 (Схема 12).

Ранее описана альдольная конденсация изатина (бензо[*d*]пиррол-2,3-диона) с циклогексаноном, также протекающая без использования катализаторов; диастереоселективность этой реакции составляет *эритро:трео* ~11:10. Такое увеличение диастереоселективности при переходе от изатина к пирролдионам **3** можно объяснить возникновением пространственных затруднений в переходном состоянии, связанных с введением в молекулу пирролдионов **3** объемной ароильной группы в положение 3 пиррольного цикла. Переходное состояние ПС2, ведущее к продуктам **24'**, является термодинамически менее выгодным из-за пространственных затруднений, вызванных неблагоприятными 1,3-диаксиальными взаимодействиями ароильного заместителя пирролдионов **3** и метиленовой группы циклоалканонов **23** (Схема 12).

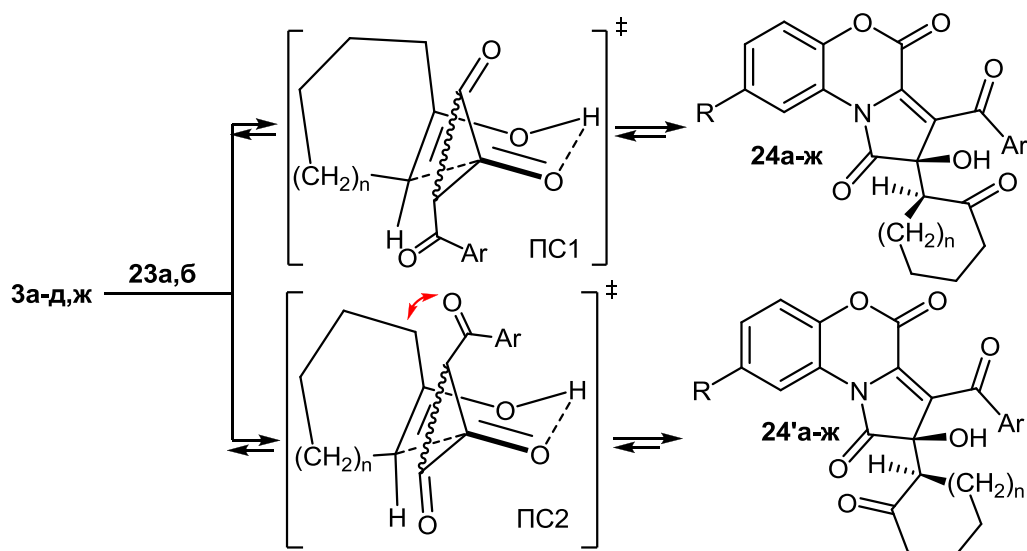


Схема 12

Описанная реакция представляет собой первый пример альдольной конденсации 1*H*-пиррол-2,3-дионов, протекающей в мягких условиях без использования катализаторов и добавок.

Кипячением альдолей **24a-ж** в *m*-ксилоле в течение 1ч получены соединения **25a-ж**, что свидетельствует о том, что альдольная конденсация протекает обратимо; альдоли **24a-ж** являются кинетически контролируруемыми, а мостиковые соединения **25a-ж** термодинамически контролируемыми продуктами реакции.

На первой стадии образования соединений **25** происходит атака группой СН енольной формы циклоалканонов **23** атома С^{3a} пирролобензоксазинтрионов с последующим замыканием фуранонового цикла путем внутримолекулярной атаки группой ОН енолизированного циклоалканонового фрагмента лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи С⁴-О⁵, с образованием спиросоединений **26**. Далее в спиросоединениях **26** происходит еще одна внутримолекулярная атака группой ОН енолизированного ароильного фрагмента двойной связи фуранонового фрагмента с образованием мостиковых соединений **25** в виде смеси диастереомеров в соотношении ~5:2 (Схема 13).

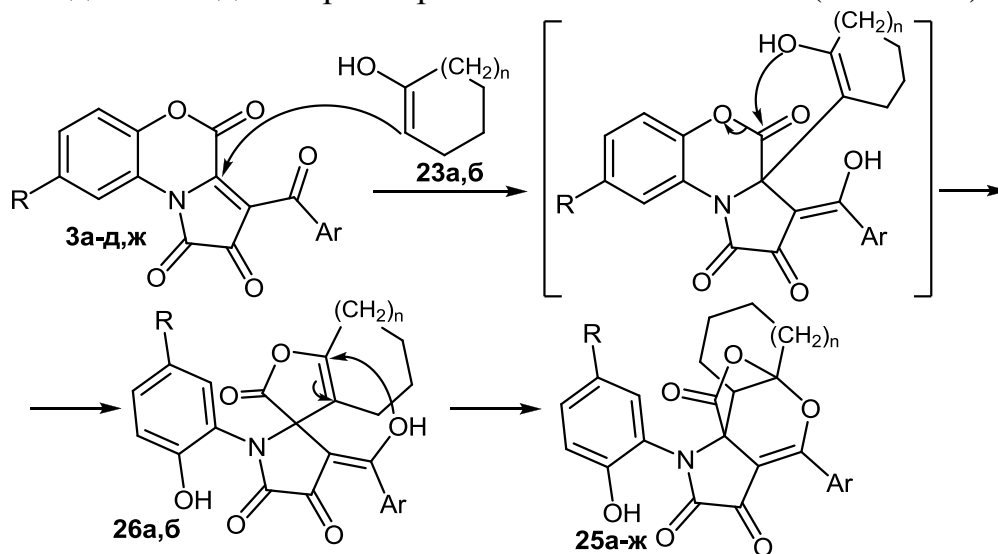


Схема 13 – 26: Ar = Ph (а, б), R = H (а, б), n = 1 (а), 2 (б)

В некоторых случаях были выделены промежуточные соединения **26а,б**. Длительным кипячением их в бензоле получены мостиковые соединения **25а,ж** в соотношении диастереомеров ~5:2, что подтверждает предложенную схему.

Пространственно затрудненные кетоны (адамантон, камфора) не взаимодействуют с пирролобензоксазинтрионами.

Взаимодействием пирролобензоксазинтриона **3а** с 4-гептаноном по схеме, аналогичной схеме образования соединений **25а-ж**, получено соединение **27** (Схема 14). Диастереоселективность этого взаимодействия составляет ~10:1 при проведении реакции в бензоле (согласно спектрам ЯМР ^1H реакционной массы).

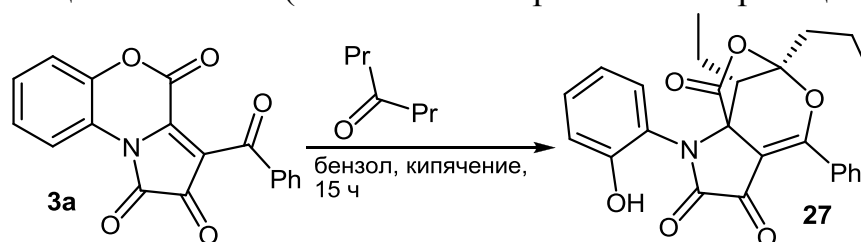


Схема 14

В третьей главе приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений и данные о биологической активности синтезированных соединений.

Антиноцицептивная активность синтезированных соединений

Соединение	Количество корчей (уксусные корчи)	Время оборотительного рефлекса через 2 ч (горячая пластинка)	Соединение	Количество корчей (уксусные корчи)	Время оборотительного рефлекса через 2 ч (горячая пластинка)
Анальгин	10.6±1.38	16.30±3.0	13д		19.17±3.54
Ибупрофен	7.75±2.80	24.60±1.26	13ж		20.10±1.20
Контроль	24.80±2.28	10.76±1.63	13и	12.80±2.50	
5а	14.80±1.93	19.80±0.68	13л	13.18±1.34	19.90±0.56
5б	14.10±1.64		14д	11.40±1.06	16.42±2.19
5г		19.00±0.45	14е		15.92±1.10
5е		21.60±1.17	14ж		19.84±2.22
5ж	13.12±1.12	18.00±3.03	14з	10.64±3.18	
5и	15.60±0.78		14и	9.88±1.72	
5к	18.10±2.12		14л	9.62±2.40	20.60±0.60
5л	16.36±2.38	19.40±2.38	14м		22.90±1.45
5м	13.20±1.69	19.34±2.78	24а	14.32±1.18	20.50±0.63
5н	14.44±1.26		24б	15.80±1.10	22.20±1.60
5о	9.96±2.71		24в	11.40±2.22	23.40±1.47
6ж		19.20±3.52	24е	16.20±2.12	19.80±0.60
11а		19.10±3.88	25а	19.10±2.10	
11в		18.18±3.32	25г	17.40±1.34	
11е		16.23±4.88	25д	19.30±1.18	

Исследование антиноцицептивной активности соединений проводили методами термического раздражения «горячая пластинка» и «уксусные корчи» в соответствии с существующими методиками.

Все исследованные соединения достоверно проявляют антиноцицептивный эффект. Соединения **5e, o**, **13ж**, **14з, и, л, м**, **24a-в** можно рекомендовать для углубленных фармакологических испытаний.

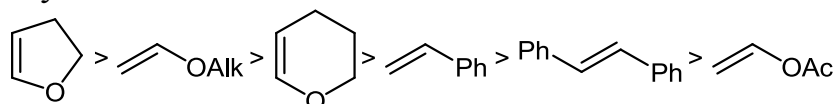
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы и 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы (гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы) вступают в гетеро-реакцию Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями с электроноизбыточными олефинами, в которой пирролдионы выступают в роли электронодефицитных гетеродиенов сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$, а олефины выступают в роли электроноизбыточных диенофилов.

2. Найдено, что монозамещенные этилены реагируют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами с образованием смеси диастереомерных циклоаддуктов, а диастереоселективность реакции зависит от используемого растворителя.

3. Установлено, что 1,2-дизамещенные этилены реагируют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами с образованием смеси продуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера и реакции Михаэля, а соотношение образующихся продуктов зависит от используемого растворителя.

4. Найдено, что реакционная способность олефинов в исследованной реакции уменьшается в ряду:



5. Установлено, что присоединение олефинов к гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионам протекает быстрее при использовании пирролдионов с электроноакцепторными заместителями в ароильном фрагменте и медленнее в случае электронодонорных, а также что присоединение к 4-аза-замещенным гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионам (пирролохиноксалинтрионам) протекает заметно медленнее, чем к 4-окса-замещенным гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионам (пирролобензоксазинтрионам). В то же время диастереоселективность и региоселективность не зависит от природы заместителя в ароильном фрагменте пирролдионов и от природы гетероатома X.

6. Показано, что гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы не взаимодействуют с $C=N$ диенофилами в безводных условиях, а в присутствии воды претерпевают нуклеофильные превращения под действием продуктов гидролиза $C=N$ диенофилов.

7. Установлено, что гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы реагируют с енольной формой алканонов с образованием продуктов альдольной конденсации по карбонильной группе $C^2=O$ и нуклеофильного присоединения группой CN енольной формы циклоалкана к атому C^{3a} с последующей внутримолекулярной рециклизацией.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. Степанова, Е.Е. [4+2]Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионам / Е.Е. Степанова, А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46. – Вып. 6. – С. 940 (0,07 п.л./0,03 п.л.).
2. Степанова, Е.Е. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXVII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионам / Е.Е. Степанова, А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – Вып. 6. – С. 919–922 (0,37 п.л./0,15 п.л.).
3. Степанова, Е.Е. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XCVIII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам. Новый подход к синтезу гетероаналогов 13(14→8) *abeo* стероидов / Е.Е. Степанова, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49. – Вып. 12. – С. 1781–1786 (0,50 п.л./0,24 п.л.).
4. Степанова, Е.Е. Региоселективная альдольная конденсация пирролобензоксазинтрионов и циклоалканонов / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – Вып. 9. – С. 1394–1395 (0,10 п.л./0,05 п.л.).
5. Степанова, Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение стирола к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – Вып. 9. – С. 1396–1397 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
6. Степанова, Е.Е. Одновременная реализация двух направлений взаимодействия 3-бензоилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-триона с 3,4-дигидро-2*H*-пираном / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец. // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – Вып. 7. – С. 1066–1067 (0,10 п.л./0,05 п.л.).
7. Степанова, Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение бутилвинилового эфира к 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионам / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – Вып. 7. – С. 1068–1069 (0,10 п.л./0,05 п.л.).

Патенты:

8. Пат. 2435777 РФ, МПК С07D498/12. 16-Алкокси-14-арил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы и способ их получения / А.Н. Масливец, Е.Е. Степанова, Р.Р. Махмудов; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). – 2010117938/04; заявл. 04.05.2010; опубл. 10.12.2011, бюл. № 34.
9. Пат. 2556998 РФ, МПК С07D498/12, А61К31/5383, А61Р29/00. 9-Арил-6,8,20-триокса-13-азапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трионы и способ их получения / А.Н. Масливец, Е.Е. Степанова, Р.Р. Махмудов; заявители и патентообладатели Пермский государственный национальный исследовательский университет (RU) и ООО «Лактон» (RU). – 2013125799/04; заявл. 04.06.2013; опубл. 20.07.2015, бюл. № 20.
10. Пат. 2556999 РФ, МПК С07D498/12. 16-Алкокси-14-арил-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы и способ

их получения / А.Н. Масливец, Е.Е. Степанова, Р.Р. Махмудов; заявители и патентообладатели Пермский государственный национальный исследовательский университет (RU) и ООО «Лактон» (RU). – 2013125804/04; заявл. 04.06.2013; опубл. 20.07.2015, бюл. № 20.

Другие публикации:

11. Степанова, Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионам / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // Тезисы докладов Первой Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2011. – С-74 (0,05 п.л./0,02 п.л.).

12. Степанова, Е.Е. Взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с полярными диенофилами / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // Тезисы докладов II Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2012. – Т.1 – С-84 (0,05 п.л./0,02 п.л.).

13. Степанова, Е.Е. Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с олефинами. Новый подход к синтезу гетероаналогов 13(14→8) *abeo* стероидов / Е.Е. Степанова, М.С. Титов, А.Н. Масливец // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев-2013», Санкт-Петербург. – 2013. – Секция 4, «Органическая химия». – С.257–259 (0,05 п.л./0,02 п.л.).

14. Степанова, Е.Е. Региоселективная альдольная конденсация 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и циклических кетонов без использования катализаторов / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // Тезисы докладов III международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Пятигорск. – 2013. – С. 282 (0,04 п.л./0,02 п.л.).

15. Степанова, Е.Е. Взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с циклогексаноном / Степанова Е.Е., Масливец А.Н. // Тезисы докладов III всероссийской конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2014. – Часть 1. – С. 292 (0,04 п.л./0,02 п.л.).