На правах рукописи

ЧЕРВЯКОВ Артем Валентинович

СИНТЕЗ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 8-АРОИЛПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИН-1,6,7-ТРИОНОВ

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2018

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

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор, **Масливец Андрей Николаевич**
Официальные оппоненты:	**ТИХОНОВ Алексей Яковлевич**, доктор химических наук, доцент, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории промежуточных продуктов;
	ЕЛЬЦОВ Олег Станиславович, кандидат химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», заведующий лабораторией комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов
Ведущая организация:	ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

Защита состоится «29» января 2018 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «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 ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=273569

Автореферат разослан «___» ноября 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одной из задач, стоящих перед современной органической химией, является изучение химических свойств различных карбонильных производных гетероциклов, на основе которых возможно получение новых классов гетероциклических соединений, в том числе обладающих полезными свойствами.

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы (1*H*-пиррол-2,3-дионы, аннелированные по стороне [*e*] гетерофрагментом) и их 4-ацилзамещенные производные являются легкодоступными, высокоактивными полиэлектрофильными субстратами, на основе которых синтезирован широкий спектр гетероциклических соединений, в том числе обладающих фармакологической активностью. Противодиабетическая и противовоспалительная активности обнаружены у продуктов дециклизации пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ) и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов (ПХТ) действием гетариламинов. Анальгетическая активность обнаружена у продуктов взаимодействия ПБТ с 3-аминоциклогекс-2-енонами и ПХТ с арилгидразинами. Антимикробная активность обнаружена у продуктов взаимодействия ПБТ с 1,2-дигидроксиламиноциклогексаном и ПХТ с 3-аминоциклогекс-2-енонами. Антикоагулянтной и противораковая активность обнаружена у продуктов взаимодействия пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионов (ПИД) с *o*-фенилендиамином. Реакционная способность гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов изменяется при варьировании природы гетерофрагмента. В связи с вышесказанным интерес исследователей к нуклеофильным превращениям гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов неуклонно растет.

Нуклеофильные превращения пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов (ППТ) ранее не изучались, а представители данного класса не были известны. Вместе с тем, структура ППТ отличается от структуры ПБТ, ПХТ и ПИД отсутствием бензольного кольца, аннелированного гетерофрагменту гетарено[*e*]пиррол-2,3-диона, что позволяет ожидать наличие необычной реакционной способности.

ППТ являются структурными аналогами дикетопиперазинов, самых малых циклических пептидов из известный, природные 2,5-дикетопиперазины (бревианамиды, трипростатины, макулозин и т.д.), а также синтетические N-замещенные пирролопиразины проявляют противоопухолевую, фитотоксическую и другие виды активности. Все это позволяет ожидать наличия фармакологической активности у ППТ и продуктов их нуклеофильных превращений.

Приведенные данные свидетельствуют об актуальности исследования нуклеофильных превращений ППТ с точки зрения фундаментальной и прикладной науки.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований в рамках обозначенной темы посвящено изучению

нуклеофильных превращений пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионов, пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов. Пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионы ранее не были известны.

Цель диссертационной работы. Разработка метода синтеза и комплексное использование пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов в реакциях нуклеофильного присоединения, гетероциклизации, дециклизации и перегруппировки. Установление закономерностей «структура нуклеофила – регионаправленность реакции» с целью сформулировать критерии позволяющие прогнозировать исход реакций.

Задачи исследования.

1. Разработать методику синтеза 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов.
2. Исследовать взаимодействие ППТ с O-, S- и N-мононуклеофилами.
3. Исследовать взаимодействие ППТ с 1,2-N,N-, 1,3-C,N-, 1,3-C,O-, 1,4-N,N- и 1,4-N,S-бинуклеофилами.
4. Изучить влияние пиперазинонового фрагмента ППТ и структуры нуклеофила на направление реакций.
5. Скрининг биологической активности синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Проведенное исследование расширило и углубило существующие знания о химических превращениях гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, усилило прогностические возможности химии 1*H*-пиррол-2,3-дионов. Впервые установлена структура интермедиата в реакции 3-метилиденпиперазин-2-онов с оксалилхлоридом. Изучено влияние природы мононуклеофилов на направление реакции с 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионами, причем в случае N-мононуклеофилов направление реакции удается контролировать варьированием полярности растворителя и температуры реакции. Исследованы рециклизации ППТ под действием ариламинов, 3-аминоциклогекс-2-енонов, 2,4-динитрофенилгидразина, приводящие к построению малодоступных гетероциклических систем 4-(пиперазин-2-илиден)пиррола и спиро[индол-3,2'-пиррола]. Изучены гетероциклизации ППТ под действием 1,2-диаминов, *o*-аминотиофенола, биндона, приводящие к построению малодоступных или ранее недоступных гетероциклических систем пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепина, их [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]- и бензо[*b*]аналогов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепина и спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепина]. На примере взаимодействия ППТ с 4-нитрофенилгидразином наблюдался [1,4]-ацилотропный сдвиг ароильной группы, редкий пример для химии гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов. На примере взаимодействия ППТ с биндоном наблюдалось перспективное для синтетической органической химии [3+3] присоединение, приводящее к образованию двух углерод-углеродных связей в мягких условиях. Исследовано влияние заместителей в нуклеофильных реагентах на направление реакций и выход продуктов.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-хлорпирроло[1,2-

a]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-гидроксипирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-алкоксипирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-ариллтиопирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-гетариламинопирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов 4-(пиперазин-2-илиден)пирролидин-2,3-дионов, пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепин-1,6,7-трионов, [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепин-1,6,7-трионов, 4'-гидрокси-1'-(2-(фениламино)этил)спиро-[индол-3,2'-пирролов], 1'-[2-(фениламмонио)этил]спиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олатов, N'-[пирроло[1,2-*a*]пиразин-8а-ил]бензгидразидов, N'-(пирроло[1,2-*a*]пиразин-7-илиден)бензгидразидов, спиро[инден-2,8'-[7,13*b*]метаноиндено-[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепин]-1,1',3,6',13'-пентаонов. Разработан новый подход к синтезу аналогов цикло(Gly-Pro), представителя 2,5-дикетопиперазинов – самых малых циклических пептидов из известных.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, превышающую активность препарата сравнения анальгина.

Методология и методы исследования. При разработке методик синтеза соединений произведен поиск оптимального соотношения реагентов, полярности используемого растворителя, температуры и времени реакций. Контроль за протеканием реакций проводился визуально и с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Выходы рассчитаны по выделенным продуктам реакций. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена с помощью ТСХ и *ультра*-высокоэффективной жидкостной хроматографии. Структура и состав синтезированных соединений установлены с помощью самых современных методов: спектроскопия ИК, ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

- Новый метод синтеза 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов.
- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов с O-, S-, N-мононуклеофилами и с 1,2-N,N-, 1,3-C,N-, 1,3-C,C-, 1,4-N,N-, 1,4-N,S-бинуклеофилами.
- Исследование строения синтезированных соединений с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа.
- Скрининг биологической активности синтезированных соединений.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием самых современных методов определения структуры, состава и чистоты органических соединений.

Личный вклад автора заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и химическим свойствам гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, планировании и выполнении химических экспериментов, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

Апробация. Результаты работы доложены на III Международной конференции “Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев-2013» (Санкт-Петербург, 2013), III всероссийской конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 статьи в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень ВАК, получены 1 патент на изобретение и 1 положительное решения по заявке на получение патента РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 138 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части и заключения, содержит 13 рисунков, 3 таблицы. Список литературы включает 127 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность канд. хим. наук Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УрО РАН, г.Екатеринбург) и канд. хим. наук Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, канд. хим. наук Кодессу М.И. (Институт органического синтеза УрО РАН, г.Екатеринбург) и канд. хим. наук Мокрушину И.Г. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, ведущему инженеру Шавриной Т.В. за запись ИК спектров, канд. фарм. наук Махмудову Р.Р. за проведение скрининга биологической активности синтезированных соединений (Естественнонаучный институт, г.Пермь).

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № 965), Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 12-03-31157, 12-03-00696, 13-03-96009, 14-03-96005, 14-03-92693, 16-43-590613).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** приводится обзор литературных данных по синтезу гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов и их взаимодействию с O-, S-, N-мононуклеофильными и 1,2-N,N-, 1,3-C,N-, 1,4-N,N-, 1,4-N,S-бинуклеофильными реагентами.

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

Синтез пирроло[1,2-a]пиразин-1,6,7-трионов

Наиболее доступным и удобным методом синтеза гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов является взаимодействие гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом. Синтез енаминов **1а,б,г,е**, исходных для пирроло[1,2-

a]пиразин-1,6,7-трионов, проведен по известным методикам (Схема 1). Енамины **1в,д** синтезированы нами впервые.

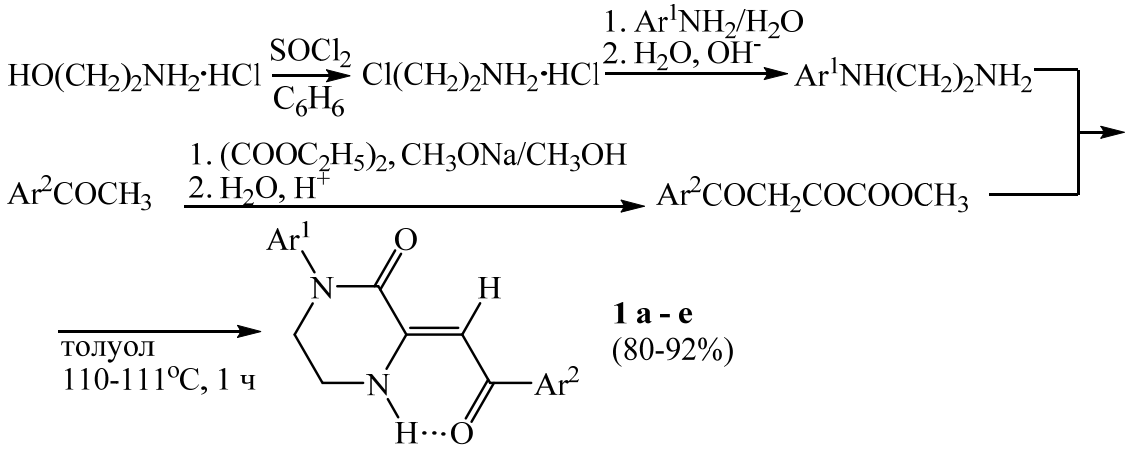


Схема 1 **- 1**: $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**), $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Cl$-4 (**б**), $Ar^1 = C_6H_4Me$-4, $Ar^2 = Ph$ (**в**), $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4OEt$-4 (**г**), $Ar^1 = C_6H_4Me$-2, $Ar^2 = Ph$ (**д**), $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Me$-4 (**е**).

При взаимодействии енаминов **1а-г** с оксалилхлоридом, проводимом при температуре 5-20°С вместо ожидаемых пирролопиразинтрионов **3** получены промежуточные светло-желтые 8а-хлорпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионы **2а-г** (Схема 2), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **2а** (Рисунок 1). При кипячении соединений **2а-г** в безводном толуоле в течении 2-3 ч (до прекращения выделения HCl) с высокими выходами образуются искомые темно-красные пирролопиразинтрионы **3а-г** (Схема 2), которые без дополнительной очистки могут быть использованы в последующих синтезах. Структура соединений **3а-г** подтверждена РСА на примере соединения **3а** (Рисунок 2).

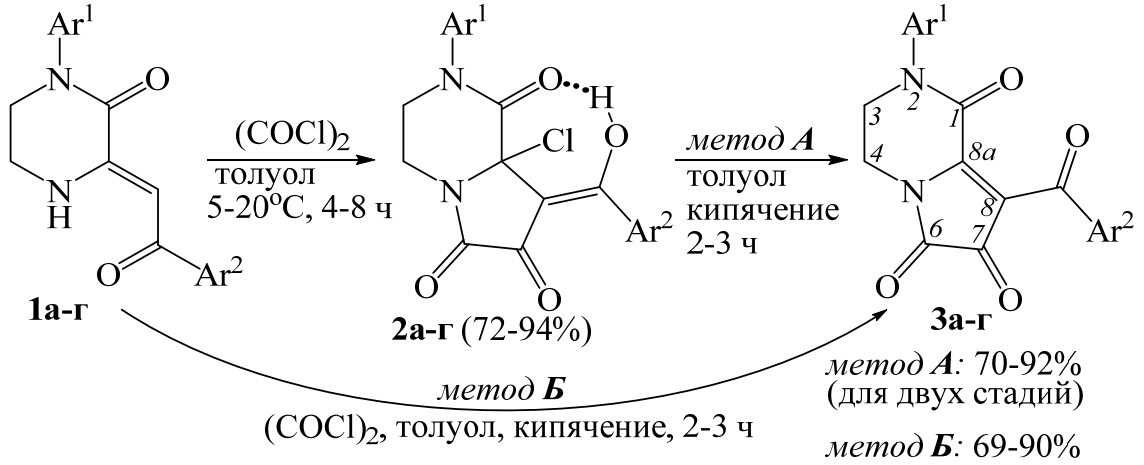


Схема 2 **- 1**,**2**,**3**: $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**), $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Cl$-4 (**б**), $Ar^1 = C_6H_4Me$-4, $Ar^2 = Ph$ (**в**), $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4OEt$-4 (**г**).

При кипячении енаминов **1а-г** с оксалилхлоридом в безводном толуоле в течении 2-3 ч (до прекращения выделения HCl) пирролопиразинтрионы **3а-г** образуются с выходами меньшими, чем при термолизе соединений **2а-г** (Схема 2). Для препаративных целей этот метод также неудобен, т.к. полученные пирролопиразинтрионы требуют очистки.

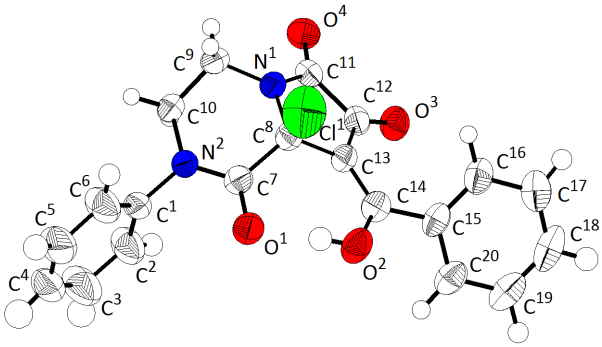


***Рис. 1**. Молекулярная структура (Z)-8-[гидрокси(фенил)метилен]-2-фенил-8а-лортетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2Н)-триона **2а** по данным РСА.*

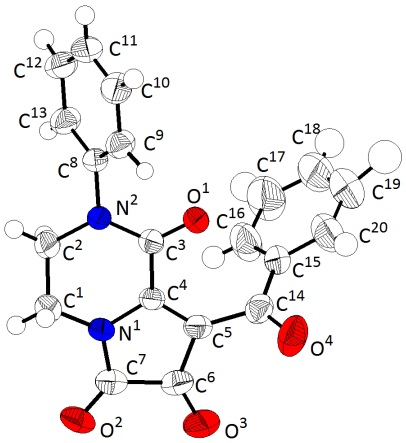


***Рис. 2**. Молекулярная структура 8-бензоил-2-фенил-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2Н)-триона **3а** по данным РСА.*

При взаимодействии енаминов **1д,е** с оксалилхлоридом в толуоле при комнатной температуре не происходит образования осадка. Взаимодействие енаминов **1д,е** с оксалилхлоридом в толуоле при 110°С протекает с характерным для образования пирролопиразинтрионов усилением окраски до темно-красного цвета, но выделить их в чистом виде не удалось. При взаимодействии N^1-незамещенных 3-(ароилметилен)пиперазин-2-онов с оксалилхлоридом при нагревании не происходит характерного для образования пирролопиразинтрионов усиления окраски реакционной массы и, из-за осмоления, выделить продукты не удалось.

Взаимодействие пирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7-трионов с водой и спиртами

При выдерживании пирролопиразинтрионов **3а-в** в толуоле, насыщенном водой, в течение 12 ч с хорошими выходами получены продукты присоединения воды **4а-в** (Схема 3), структура которых подтверждена на примере РСА соединения **4в** (Рисунок 3).

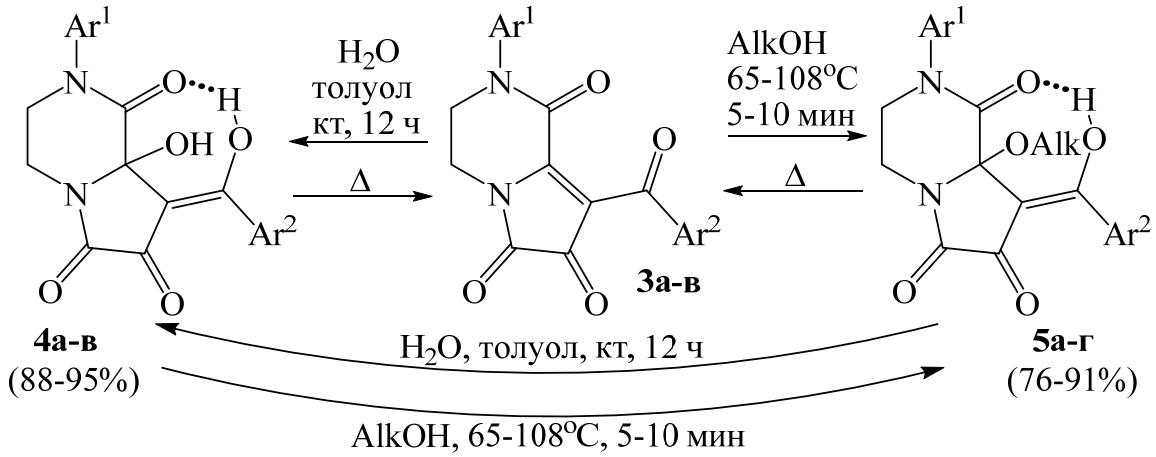


Схема 3 **– 3,4**: $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Cl$-4 (**б**); $Ar^1 = C_6H_4Me$-4, $Ar^2 = Ph$ (**в**). **5**: $Ar^1 = Ar^2 = Ph$, Alk = Me (**а**); $Ar^1 = Ar^2 = Ph$, Alk = Et (**б**); $Ar^1 = C_6H_4Me$-4, $Ar^2 = Ph$, Alk = Et (**в**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Cl$-4, Alk = i-Bu (**г**).

При кратковременном нагревании растворов пирролопиразинтрионов **3а-в** в первичных и вторичных алифатических спиртах в условиях «solvent-free» в течении 5-10 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролопиразинтрионов) получены продукты присоединения спиртов **5а-г** (Схема 3), структура которых подтверждена РСА соединения **5а** (Рисунок 4).

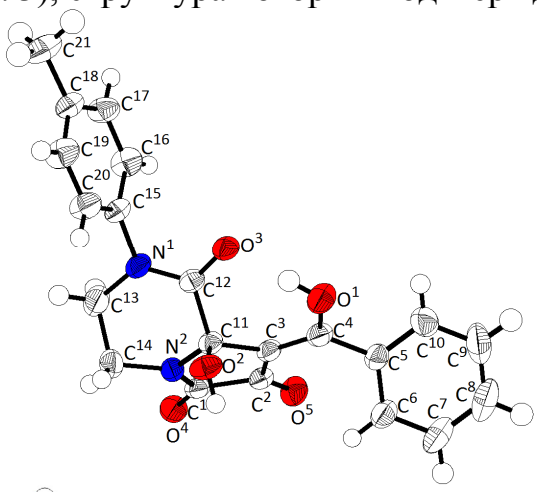


Рис. 3. *Молекулярная структура (Е)-8а-Гидрокси-8-(гидрокси(фенил)метилен)-2-п-толилтетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2Н)-триона* ***4в*** *по данным РСА.*

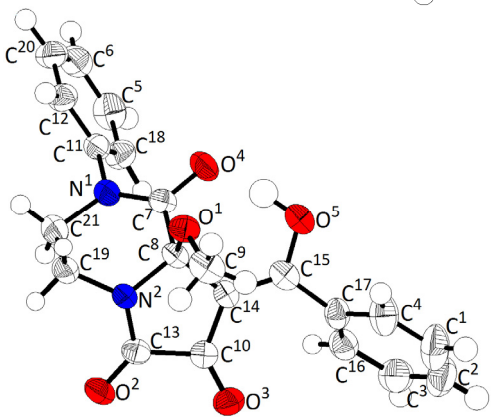


Рис. 4. *Молекулярная структура (Е)-8-(гидрокси(фенил)метилен)-8а-метокси-2-фенилтетрагидро пирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2Н)-триона* ***5а*** *по данным РСА.*

Пирролопиразинтрионы реагируют с водой и спиртами с присоединением группы ОН нуклеофила к атому углерода в положении *5* 1*Н*-пиррол-2,3-дионового цикла, как и в случае ранее изученных гетарено[*е*]пиррол-2,3-дионов

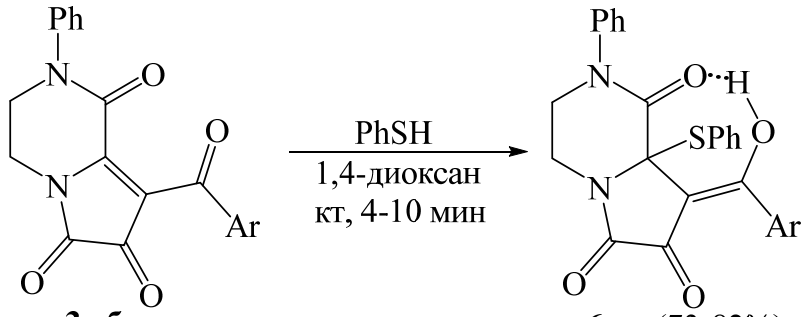
(пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов), однако в продуктах **4а-в**, **5а-г** протон локализован не у атома кислорода карбонильной группы в положении *3* 1*H*-пиррол-2,3-дионового цикла, а у атома кислорода бензоильной группы, что сопровождается образованием внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода карбонильной группы в положении *1*. Ужесточение условий реакции (повышение температуры или использование избытка О-нуклеофила) не приводит к отщеплению оксалильного фрагмента.

Присоединение воды и спиртов обратимо, при нагревании происходит их отщепление. Продукты присоединения спиртов (спиртовые «аддукты») **5а-г** при взаимодействии с водой гидролизуются до гидратных «аддуктов» **4а-в** и наоборот, гидратные переходят в спиртовые при обработке соответствующим спиртом.

Взаимодействие пирролопиразинтрионов **3** с третбутиловым и бензиловым спиртами протекает с характерным ослаблением окраски до светло-желтого цвета, однако многочисленные попытки выделить продукт реакции не привели к успеху – выделялись исходные пирролопиразинтрионы **3** или продукты их взаимодействия с водой **4**.

Взаимодействие с тиофенолом

При взаимодействии пирролопиразинтрионов **3а,б,г** с тиофенолом, проводимом путем выдерживания раствора реагентов в 1,4-диоксане при комнатной температуре в течение 4-10 мин, получены продукты присоединения тиофенола **6а-в** (Схема 4), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **6а** (Рисунок 5).



3а,б,г **6а-в** (73-82%)

Схема 4 **– 3,6**: $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Cl$-4 (**б**) $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4OEt$-4 (**г**).

Структура соединений **6а-в** близка к структуре гидратных и спиртовых «аддуктов» **4а-в** и **5а-е**. При взаимодействии пирролопиразинтрионов **3** с фенолами в условиях синтеза соединений **6**, пирролопиразинтрионы **3** выделялись в неизменном виде, вероятно вследствие более низкой нуклеофильности фенольной ОН группы по сравнению с SH группой.

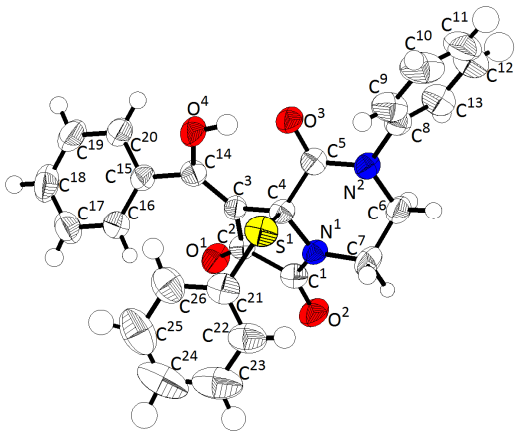


Рис. 5. *Молекулярная структура (Z)-8-(гидрокси(фенил)метилен)-2-фенил-8а-(фенилтио)тетрагидро-пирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2Н)-триона* ***6а*** *по данным РСА.*

Взаимодействие с первичными аминами

При кипячении пирролопиразинтриона **3а** с первичными аминами в 1,4-диоксане в течение 1 часа с хорошими выходами образуются пирролидиндионы **7а-в**. Соединения **7а-в**, в отличие от продуктов присоединения **4-6**, не дают положительной пробы на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором $FeCl_3$.

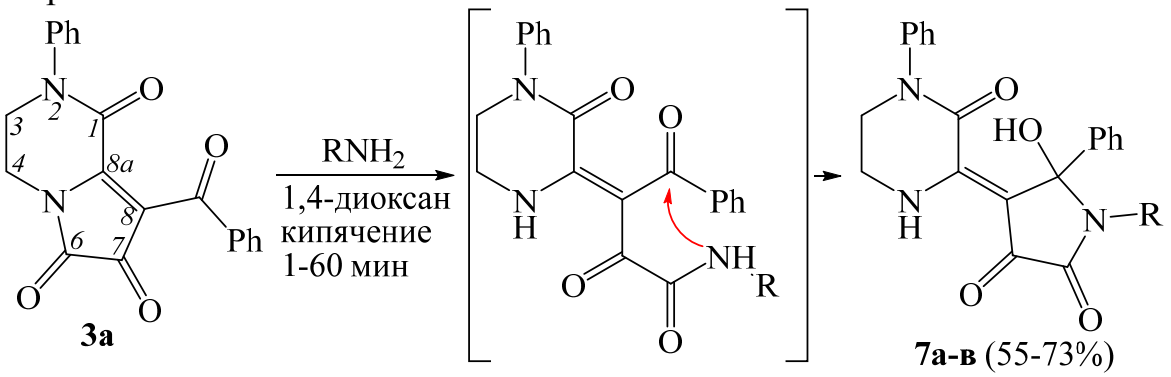


Схема 5 **– 7**: R = Ph (**а**); $C_6H_4CH_3$-4 (**б**), Bn (**в**).

Соединения **7а-в** образуются, по-видимому, вследствие первоначальной атаки группы NH реагента атома C^6 пирролопиразинтриона **3а**, разрыва связи N^5-C^6 и последующей внутримолекулярной циклизации с участием атома азота оксамоильного фрагмента и бензоильной карбонильной группы.

При проведении данной реакции в толуоле или уксусной кислоте основным продуктом реакции становятся N^1,N^2-диарилоксамиды **8**, идентифицированные путем сравнения с заведомо известными образцами.

Образование N^1,N^2-диарилоксамидов **8** происходит, по-видимому, вследствие атаки группы NH реагента атома C^6 пирролопиразинтрионов **3**, разрыва связи N^5-C^6, атаки группы NH второй молекулы реагента кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента интермедиата **9** и последующего разрыва связи C^2-C^3 (Схема 6).

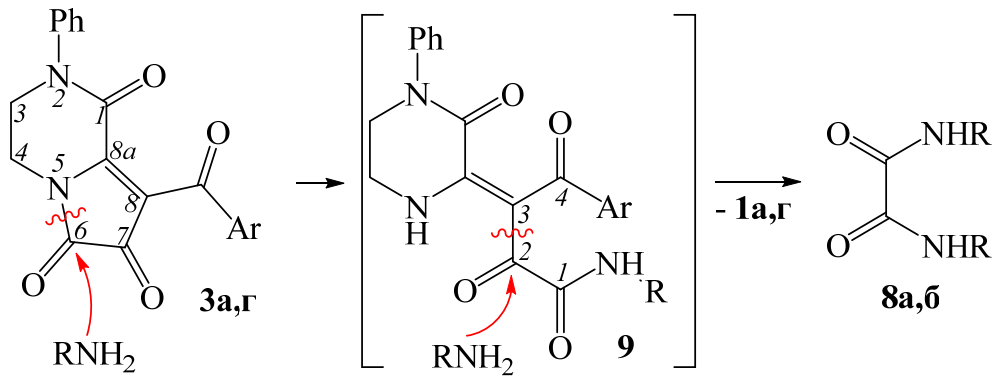


Схема 6 **–3**: Ar = Ph (**а**), Ar = C_6H_4OEt-4 (**г**), **8**: R = Ph (**а**); C_6H_4OMe-4 (**б**).

Следовые количества N^1,N^2-диарилоксамидов **8**, согласно ТСХ, всегда образуются при синтезе соединений **7**.

Взаимодействие с о-фенилендиамином

При взаимодействии пирролопиразинтрионов **3а-в** с *о*-фенилендиамином, проводимом путем кипячения реагентов в безводном 1,4-диоксане в течение 10-20 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных соединений) получены соединения **10а-в** (Схема 7), структура которых подтверждена РСА на примере соединения 1**0а** (Рисунок 6).

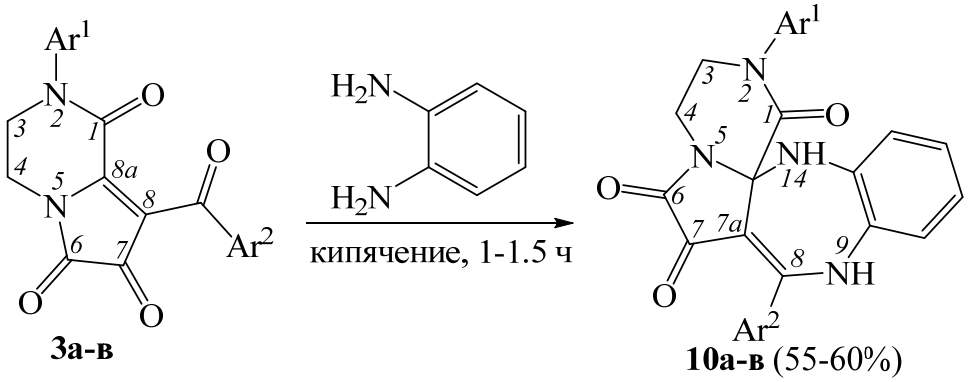


Схема 7 **– 10**: $Ar^1 = Ar^2$ = Ph (**а**), Ar^1 = Ph, $Ar^2 = C_6H_4Cl$-4 (**б**), $Ar^1 = C_6H_4Me$-4, Ar^2 = Ph (**в**)

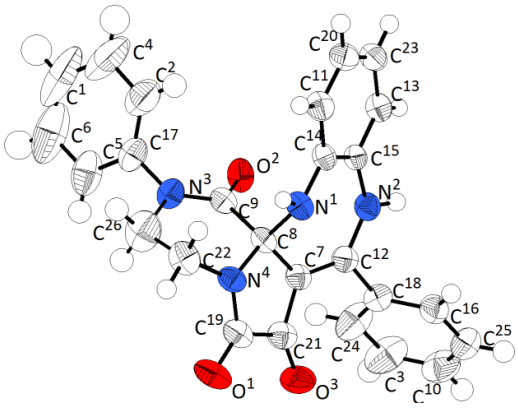


Рис. 6. *Молекулярная структура 2,8-дифенил-3,4,9,14-тетрагидробензо[b]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-e][1,4]диазепин-1,6,7(2H)-триона* ***10а*** *по данным РСА.*

По-видимому, соединения **10а-в** образуются вследствие присоединения аминогруппы о-фенилендиамина к атому C^{8a} пирролопиразинтрионов **3** и

последующей внутримолекулярной циклизации с участием второй аминогруппы реагента и ароильной карбонильной группы.

Взаимодействие с 3,4-диаминофуразаном

При кипячении пирролопиразинтриона **3а** с 3,4-диаминофуразаном, в безводном ацетонитриле в течение 10 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходного соединения **3а**) получено соединение **11** (Схема 8). Многочисленные попытки термической циклизации соединения **11** путем продолжительного кипячения в высококипящих растворителях не привели к успеху – соединение **11** выделялись в неизменном виде. Однако под действием дициклогексилкарбодиимида (DCC) соединение **11** циклизуются в [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепин **12** (Схема 8).

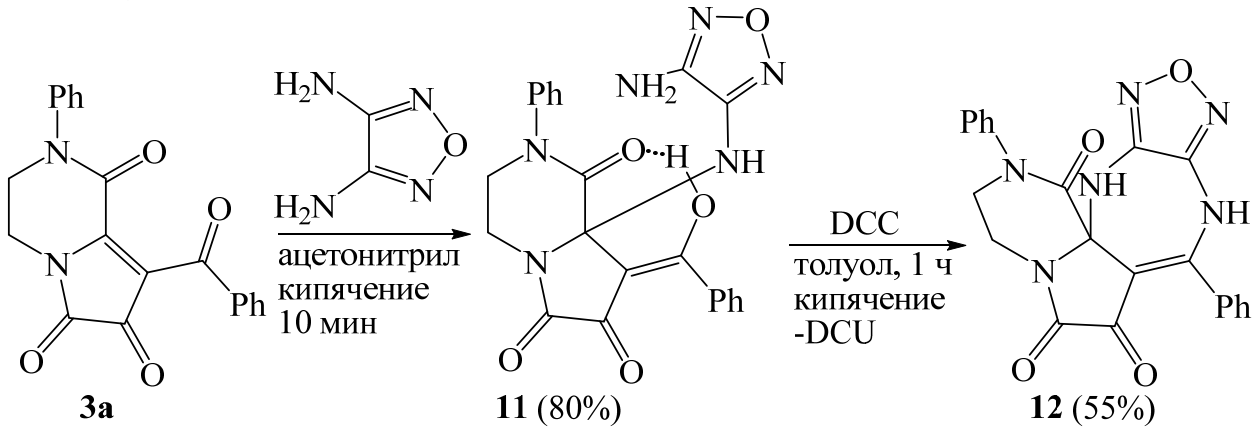


Схема 8

Взаимодействие с этилендиамином

При взаимодействии пирролопиразинтриона **3а** с этилендиамином, проводимом путем кипячения реагентов в безводной уксусной кислоте в течение 30 мин, по схеме близкой к схеме образования соединений **10**, образуется пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепин **13** (Схема 9).

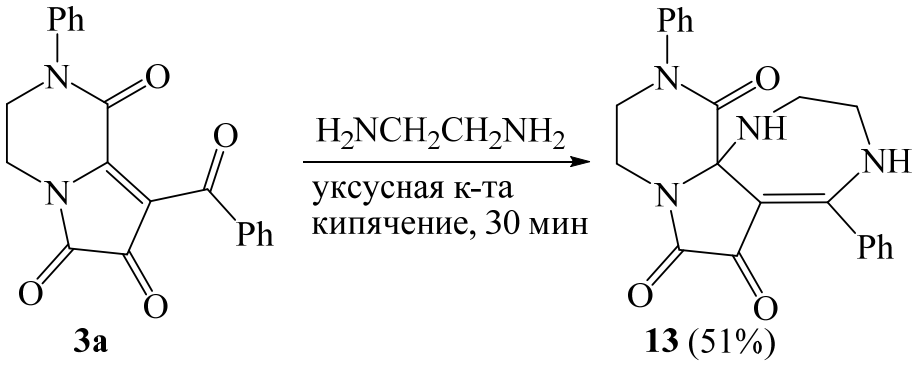
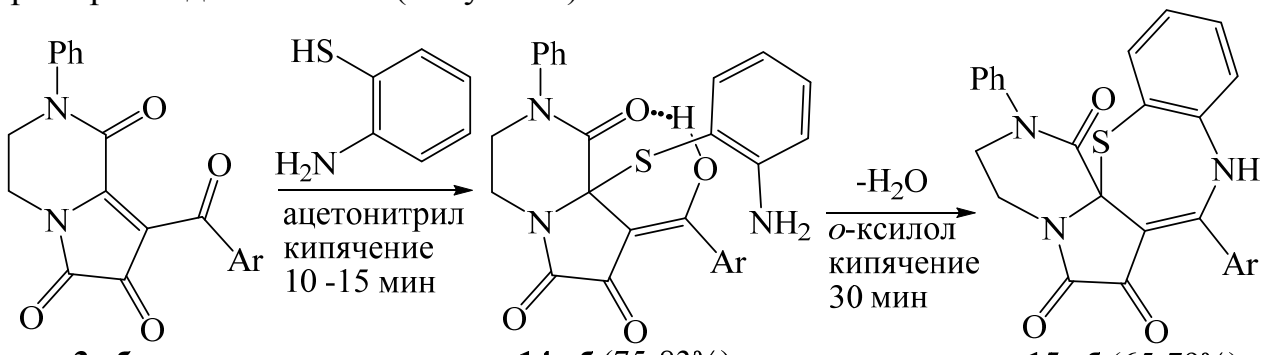


Схема 9

Проведение данной реакции в толуоле или 1,4-диоксане приводит к полному осмолению реакционной массы.

Взаимодействие с 2-аминотиофенолом

При кипячении пирролопиразинтрионов **3а,б** с 2-аминотиофенолом в безводном ацетонитриле в течение 10-15 минут получены продукты присоединения меркапто-группы реагента к атому C^{8a} пирролопиразинтрионов - соединения **14а,б** (Схема 10). При кипячение в *о*-ксилоле в течение 30 мин соединения **14а,б** циклизуются в бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепины **15а,б**. (Схема 10), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **15б** (Рисунок 7).



3а,б **14а,б** (75-83%) **15а,б** (65-79%)

Схема 10 – **3, 14, 15**: Ar = Ph (**а**), C_6H_4Cl-4 (**б**).

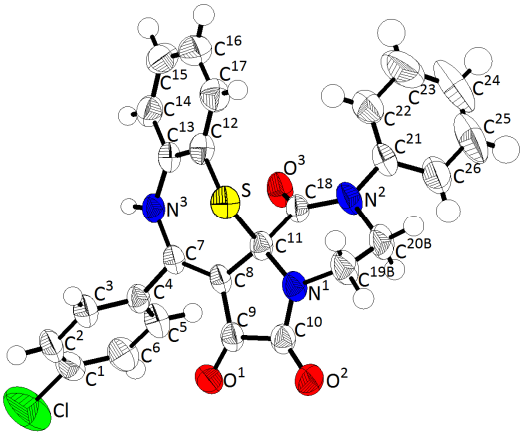


Рис. 7. *Молекулярная структура 2-фенил-8-(4-хлорфенил)-3,4-дигидро-6Н-бензо[b]пиразино[1',2':1,2]пирроло-[3,2-f][1,4]тиазепин-1,6,7(2Н,9Н)-триона* ***15б*** *по данным РСА в тепловых элипсоидах 50% вероятности.*

По-видимому, соединения **15а,б** образуются вследствие присоединения меркаптогруппы 2-аминотиофенола к атому C^{8a} пирролопиразинтрионов **3** и последующей внутримолекулярной циклизации с участием аминогруппы реагента и ароильной карбонильной группы.

Взаимодействие с 3-аминоциклогекс-2-енонами

При кипячении пирролопиразинтрионов **3а,б** с N-алкилзамещенными енаминами **16а,б**, взятыми в соотношении 1:1, в безводном 1,4-диоксане в течение 1-2 ч (контроль ТСХ) получены спиро[индол-3,2-пирролы] **17а-г** (Схема 11), структура которых подтверждена на примере РСА соединения **17б** (Рис. 8).

При кипячении пирролопиразинтрионов **3а,б** с N-арилзамещенными енаминами **16в-д**, взятыми в соотношении 1:1, в безводном 1,4-диоксане в

течение 1-3 ч (контроль ТСХ), образуются цвиттер-ионные спиро[индол-3,2-пирролы] **18а-г** (Схема 11), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **18а** (Рис. 9).

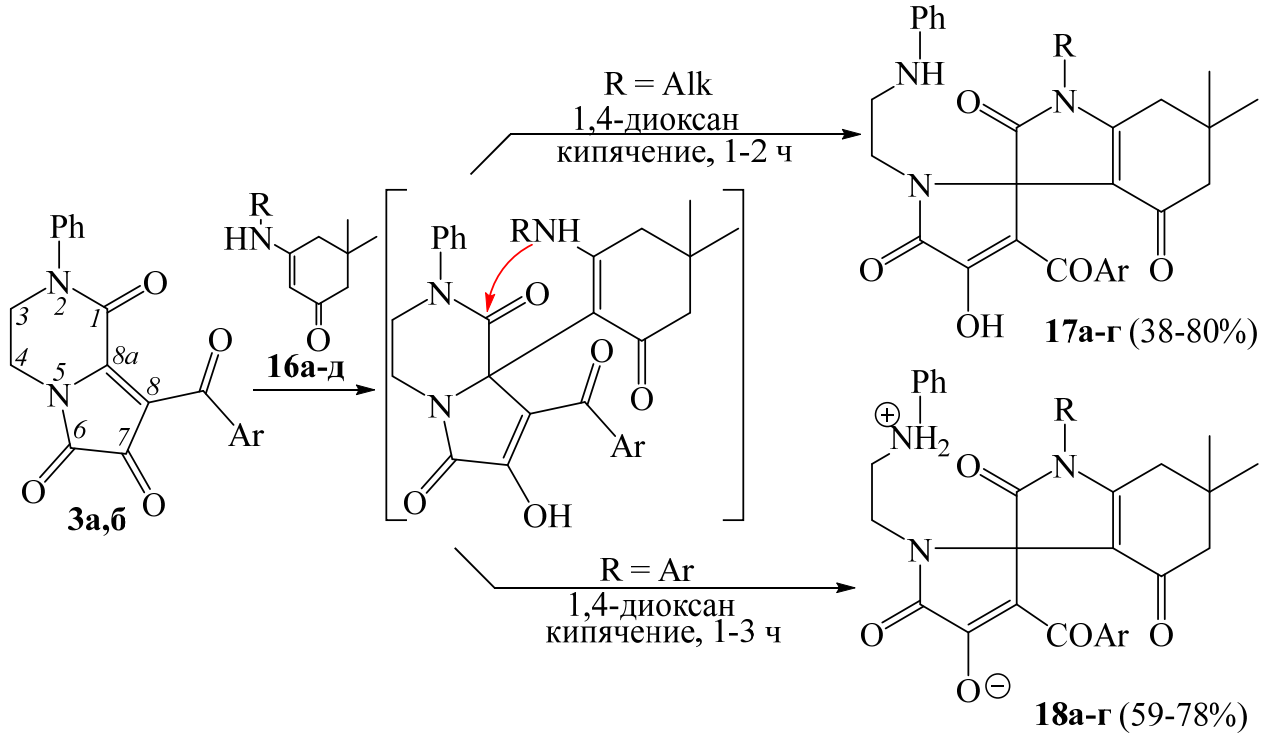


Схема 11 – **16**: R = Cy (**а**), Bn (**б**); C_6H_4OMe-4 (**в**), C_6H_4Me-4 (**г**), Ph (**д**); **17**: R = Cy, Ar = Ph (**а**), R = Bn, Ar = Ph (**б**), R = Cy, Ar = C_6H_4Cl-4 (**в**), R = Bn, Ar = C_6H_4Cl-4 (**г**); **18**: R = C_6H_4OMe-4, Ar = Ph (**а**), R = C_6H_4Me-4, Ar = Ph (**б**), R = C_6H_4Me-4, Ar = C_6H_4Cl-4 (**в**), R = Ph, Ar = C_6H_4Cl-4 (**г**);

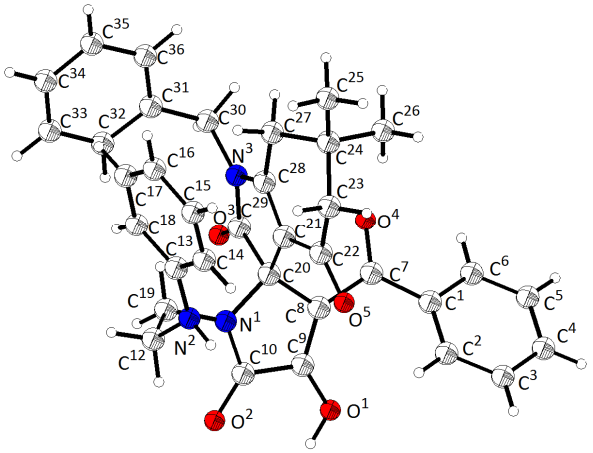


Рис. 8. *Молекулярная структура 1-бензил-3′-бензоил-4′-гидрокси-6,6-диметил-1′-(2-(фениламино)этил)-6,7-дигидроспиро[индол-3,2′-пиррол]-2,4,5′(1H, 1′H,5H)-трион* ***17б*** *по данным РСА.*

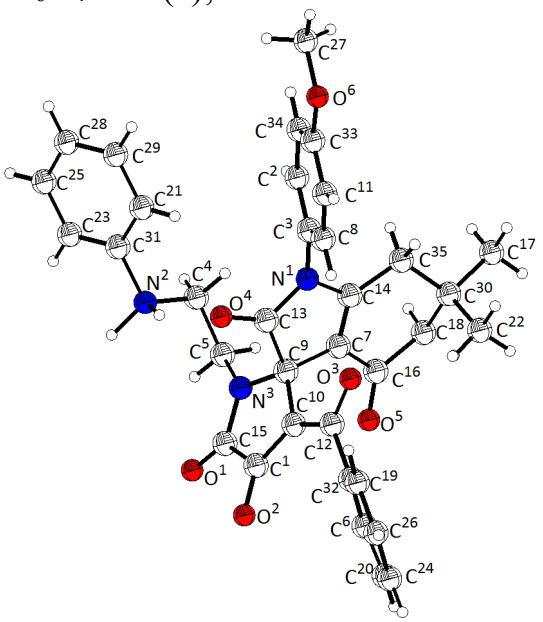


Рис. 9. *Молекулярная структура 3′-бензоил-6,6-диметил-1-(4-метоксифенил)-2,4,5′-триоксо-1′-(2-(фениламмонио)этил)-1,1′,2,4,5,5′,6,7-октагидроспиро[индол-3,2′-пиррол]-4′-олата* ***18а*** *по данным РСА.*

Образование соединений **17а-г**, **18а-г** происходит, по-видимому, вследствие последовательного присоединения групп β-CH и NH енаминового фрагмента енаминов **16** к атомам C^{8a} и C^{1} пирролопиразинтрионов **3** и расщепления пиразинового цикла по связи C^{1}-N^{2} (Схема 11).

Взаимодействие с 4-нитробензгидразидом

При взаимодействии пирролопиразинтриона **3а** с 4-нитробензгидразидом, проводимом при выдерживании раствора реагентов в толуоле при температуре 70°С получен продукт присоединения первичной аминогруппы 4-нитробензгидразида к атому C^{8a} пирролопиразинтриона – соединение **19** (Схема 12), спектральные характеристики которого близки к характеристикам продуктов присоединения **4-6**. При нагревании соединения **19** в безводном 1,4-диоксане при 75°С в течение 1 ч с количественным выходам образуется желтый ароилгидразон **20** (Схема 12).

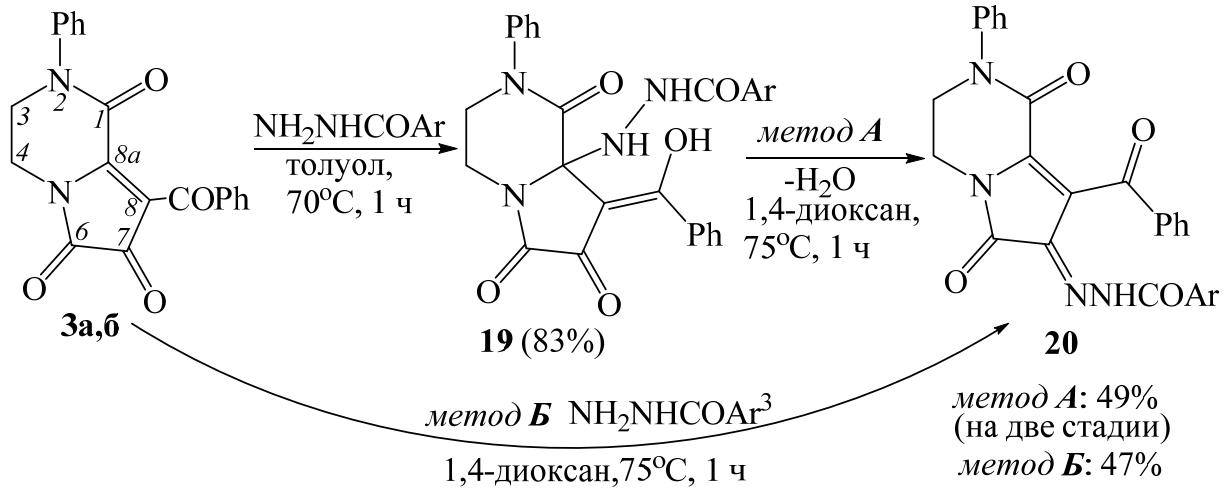


Схема 12 **– 19,20**: Ar = $C_6H_4NO_2$-4.

Ароилгидразон **20** образуется, по-видимому, вследствие первоначального отщепления фрагмента 4-нитробензгидразида и атаки группой NH_2 гидразида карбонильной группы C^{7}=O пирролопиразинтриона **3** с отщеплением воды.

При нагревании пирролопиразинтриона **3а** с 4-нитробензгидразидом в безводном 1,4-диоксане при 75°С в течении 1 ч также с хорошим выходом образуется соединение **20** (Схема 12).

Взаимодействие с арилгидразинами

При кипячении пирролопиразинтриона **3а** с 2,4-динитрофенилгидразином в толуоле в течение 30 мин, по схеме близкой к схеме образования соединений **7**, с выходом 94% образуется пиперазинилиденпиррол **21** (Схема 13). Однако при взаимодействии пирролопиразинтриона **3а** с 4-нитрофенилгидразином, вместо ожидаемого пиперазинилиденпиррола, из-за сильного осмоления реакционной массы, с выходом 5% удалось выделить только соединение **22**

(Схема 13), структура которого подтверждена РСА (Рисунок 10).

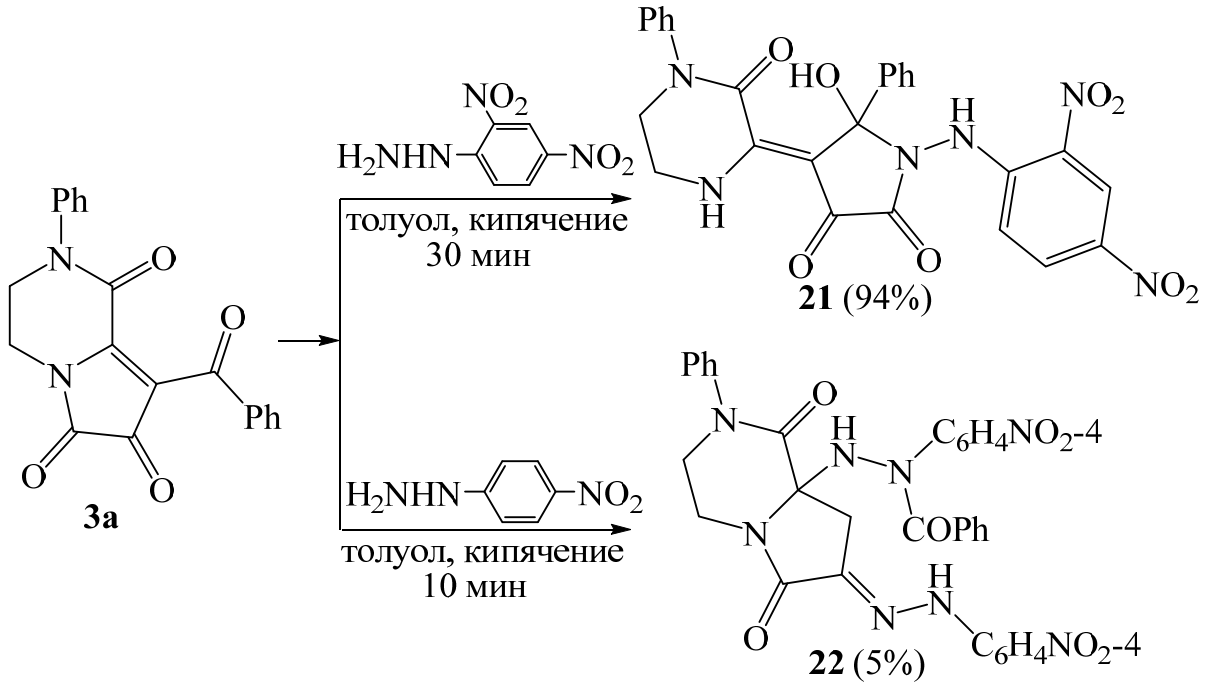


Схема 13

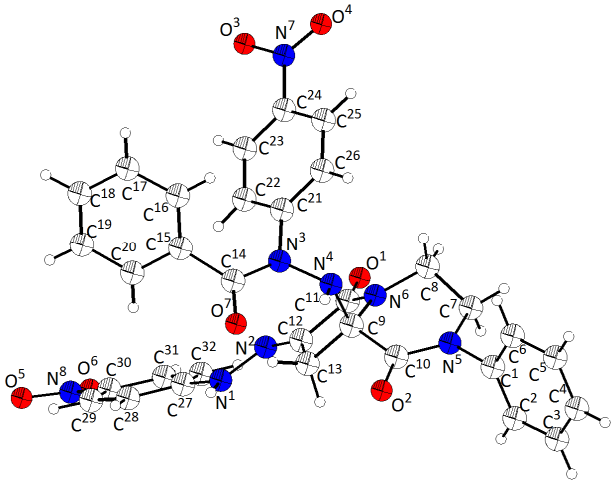


Рис. 10. *Молекулярная структура (E)-N-(4-нитрофенил)-N′-(7-(2-(4-нитрофенил)гидразоно)-1,6-диоксо-2-фенилгексагидропирроло[1,2-a]пиразин-8a(6H)-ил)бенз гидразида* ***22*** *по данным РСА.*

Соединение **22** образуется, по-видимому, вследствие присоединения двух молекул 4-нитрофенилгидразина к атомам C^{8a} и C^{7} пирролопиразинтриона, атаки группой $C^{8a}NH\underline{NH}$ карбонильной группы бензоильного заместителя, замыкания пиразолидинового цикла и его раскрытия по связи C^{3}-C^{3a} (Схема 14).

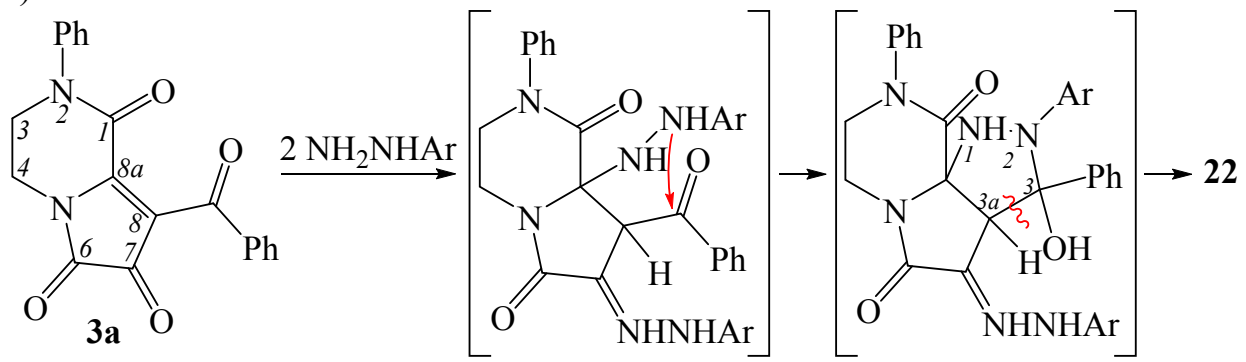


Схема 14 **– 11**: Ar = $C_6H_4NO_2$-4

Взаимодействие с 1,3-индандионом

При кипячении пирролопиразинтриона **3a** с эквимолярным количеством 1,3-индандиона в ацетонитриле в течении 3 ч (контроль ТСХ) образуется мостиковое соединение **23** (Схема 15), структура которого подтверждена РСА (Рисунок 11).

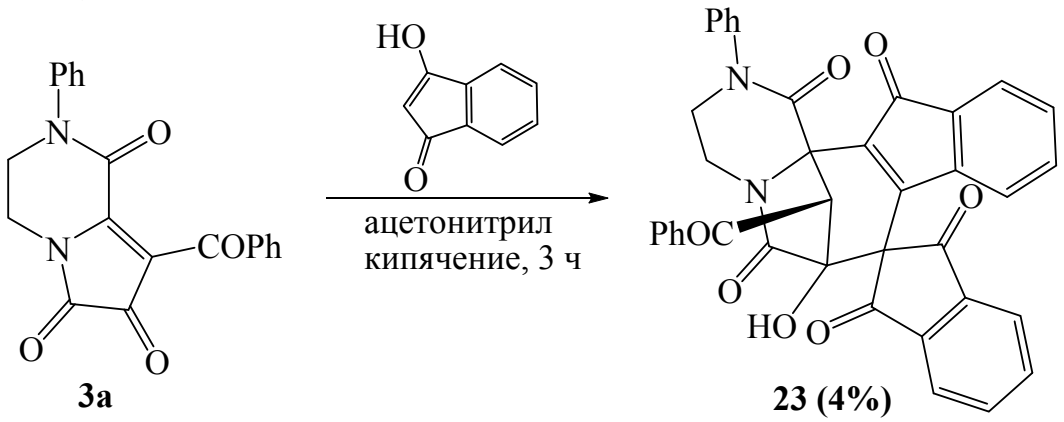


Схема 15

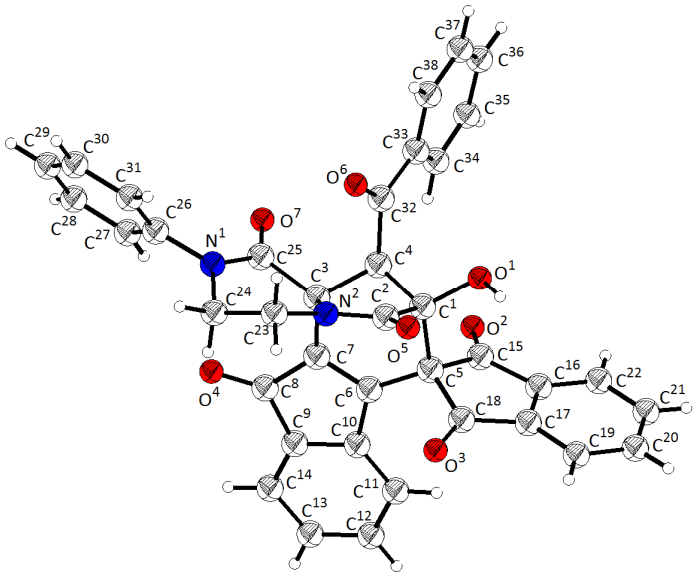


Рис. 11. *Молекулярная структура* 14'-бензоил-7'-гидрокси-2'-фенил-3',4'-дигидро-13'H-спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепин]-1,1',3,6',13'(2'H,7'H)-пентаона **23** *по данным РСА.*

Использование в данной реакции соотношения реагентов 1:2 (два моля 1,3-индандиона на один моль пирролопиразинтриона) не привело к увеличению выхода соединения **23**, а лишь осложнило выделение последнего. Было выдвинуто предположение что в реакции учавствует не сам 1,3-индандион, а продукт его самоконденсации биндон.

При кипячении пирролопиразинтриона **3a** с эквимолярным количеством биндона **24** в ацетонитриле в течении 1 ч с выходом 93% образуется соединение **23** (Схема 16).

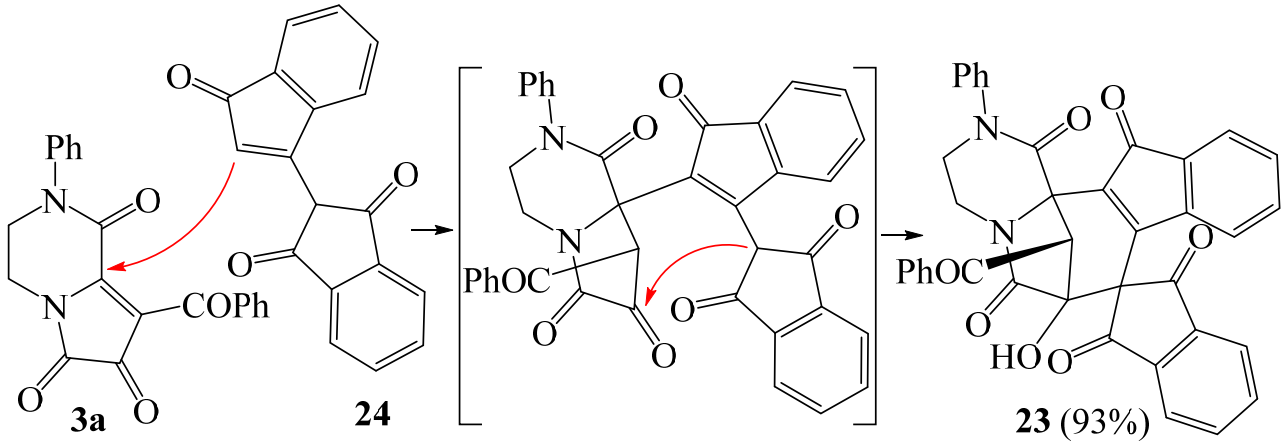


Схема 16

Образование соединения **23** происходит, по-видимому, вследствие [3+3] нуклеофильного присоединения биндона **24**, выступающего в роли 1,3-C,C-бинуклеофила, к атомам C^{8a} и C^{7} пирролопиразинтриона **2а** (Схема 16).

В **третьей главе** приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, а также данные об их биологической активности.

Исследование анальгетической активности

Исследование анальгетической активности соединений проводили методом термического раздражения «горячая пластинка» в соответствии с существующей методикой. В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия. На анальгетическую активность было исследовано 5 соединений. Все из них показали анальгетическое действие превышающее уровень препарата сравнения. Соединение **4в** проявило самую высокую анальгетическую активность, время оборонительного рефлекса через 2 ч составило 22.18±0.94 с (доза 50 мг/кг), у препарата сравнения 16.33±3.02 с (доза 93 мг/кг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с O- и S- мононуклеофилами с присоединением нуклеофильного центра мононуклеофила к атому C^{8a}, а с N-мононуклеофилами по двум направлениям: с присоединением нуклеофильного центра мононуклеофила к атому C^{8a} или к карбонильной группе C^{7}=O. Найдено, что присоединение O-, S-, N-мононуклеофилов к атому C^{8a} пирролопиразинтрионов обратимо.

2. Установлено, 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с 2,4-динитрофенилгидразином и с ариламинами, выступающими в роли 1,1-N,N-бинуклеофилов, с первоначальным переамидированием γ-лактамного фрагмента пирролопиразинтрионов и последующей внутримолекулярной циклизацией.

3. Показано, что 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с 1,2-N,N- 1,4-N,N- и 1,4-N,S- бинуклеофилами с первоначальным присоединением более активной нуклеофильной группы (меркаптогруппы в 1,4-N,S-бинуклеофилах) к атому C^{8a} и последующей внутримолекулярной циклизацией с участием второй нуклеофильной группы бинуклеофила и карбонила ароильной группы. В случае 1,2-N,N- бинуклеофилов образующийся продукт циклизации (пиразолидин) претерпевает раскрытие по связи C^{3}-C^{3a}.

4. Установлено, что 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с 1,3-C,N-бинуклеофилами с последовательным присоединением групп β-CH и NH енаминового фрагмента енаминов к атомам C^{8a} и C^{1} пирролопиразинтрионов и расщеплением пиразинового цикла по связи C^{1}-N^{2}.

5. Показано, что 8-бензоилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трион взаимодействует с биндоном, выступающим в роли 1,3-C,C-бинуклеофила, с образованием продукта [3+3]-нуклеофильного присоединения биндона к атомам C^{7} и C^{8a} пирролопиразинтриона.

6. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, превышающую активность препарата сравнения анальгина.

ВЫВОДЫ

Анализ полученных результатов позволяет выделить два пути взаимодействия 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов с мононуклеофильными реагентами – основной **А** и минорный **Б** (Схема 17).

Взаимодействие 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов с *O*- и *S*- мононуклеофилами приводит к образованию 8а-замещенных пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов (**путь А**).

При взаимодействии с *N*-моноуклеофилами реализуются как **путь А**, так и **путь Б** (образование ароилгидразонов). Слабополярные растворители и невысокие температуры способствуют реализации **пути А**, а высокие температуры и полярные растворители способствуют реализации **пути Б**.

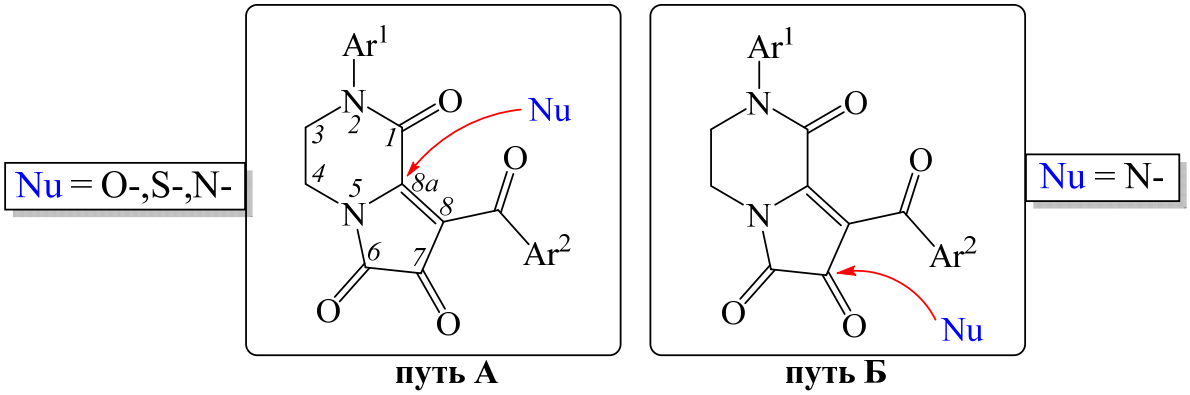
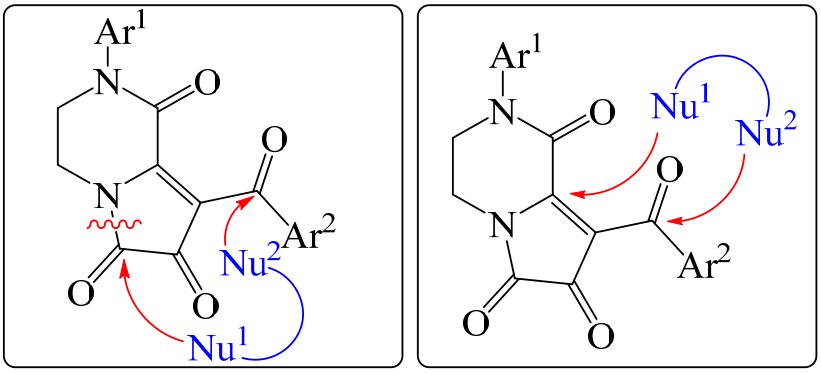


Схема 17

Анализ полученных результатов позволяет выделить четыре основных пути взаимодействия 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов с бинуклеофильными реагентами (Схемы 18 и 19).

Взаимодействие 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов с 1,1-*N,N*-бинуклеофилами приводит к образованию 4-(пиперазин-2-илиден)пирролов (**Путь В**).

При взаимодействии ППТ с 1,2-*N,N*- 1,4-*N,N* и 1,4-*S,N*-бинуклеофилами реализуется **путь Г**. В случае с 1,4-*N,N* и 1,4-*S,N*-бинуклеофилами образуются конденсированные гетероциклические соединения, содержащие 1,4-диазепиновый фрагмент или 1,4-тиазепиновый фрагмент, а в случае с 1,2-*N,N*-бинуклеофилами, в результате [1,4]-ацилотропного сдвига ароильной группы, образуются 8-незамещенные пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6-дионы.



путь В **путь Г**

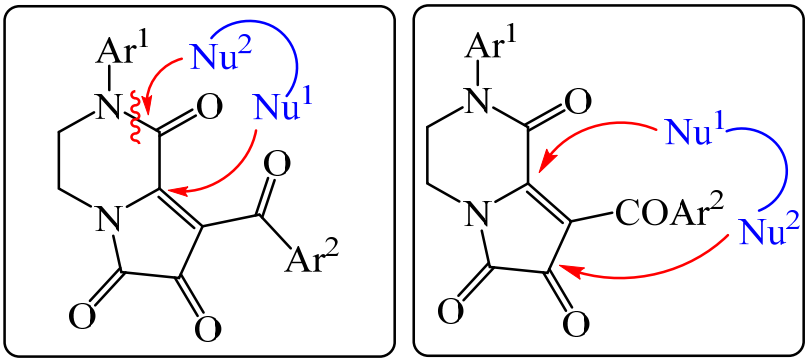
Nu^1Nu^2 = 1,1-N,N-

Nu^1Nu^2 = 1,2-N,N-; 1,4-N,N-; 1,4-S,N-

Схема 18

При взаимодействии ППТ с 1,3-*C,N*-бинуклеофилами реализуется **путь Д** и образуются спиро[индол-3,2'-пирролы].

При взаимодействии ППТ с 1,3-*C,C*-бинуклеофилами реализуется **путь Е** и образуются спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепины].



путь Д **путь Е**

Nu^1Nu^2 = 1,3-C,N-

Nu^1Nu^2 = 1,3-C,C-

Схема 19

Реализация одного из этих реакционных направлений определяется природой и стерической доступностью нуклеофильных центров, а также расстоянием между ними. Ближайшими структурными аналогами ППТ являются ПХТ, что позволяло ожидать совпадение реакционных направлений. Однако некоторые различия несомненны. В реакциях с 1,3-C,N-бинуклеофилами ППТ реагируют не по **пути Е**, как ПХТ, а по **пути Д**, подобно ПБТ, что весьма необычно.

Описанные реакции представляют собой удобные методы синтеза функционализированной гетеробициклической системы пирроло[1,2-*a*]пиразина, труднодоступной системы ангулярно аннелированных спирогетероциклов – пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепинов, их [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*] и бензо[*b*]аналогов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепинов, малодоступной спиро-бисгетероциклической системы спиро[индол-3,2'-пиррола], и мостиковой системы спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепина].

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования основаны на расширении границ применимости разработанных методов за счет использования новых гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов и новых классов нуклеофильных реагентов, а также на более разностороннем изучении фармакологической активности синтезированных соединений.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Червяков, А.В.** Синтез пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов из 3-метиленпиперазин-2-онов и оксалилхлорида / А.В. Червяков, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49. – № 6. – С. 956-957 (0,23 п.л./0,20 п.л.).
2. **Червяков, А.В.** Необычное присоединение спиртов к пирроло[1,2-*a*]пиразинтриону / А.В. Червяков, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49. – № 8. – С. 1259 (0,12 п.л./0,10 п.л.).
3. **Червяков, А.В.** Синтез 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов и их взаимодействие с водой. Новые аналоги циклических дипептидов / А.В. Червяков, П.А. Слепухин, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – № 11. – С. 1617-1622 (0,69 п.л./0,57 п.л.).
4. **Червяков, А.В.** Взаимодействие пирроло[1,2-*a*]пиразинтрионов с *o*-фенилендиамином - синтез ангулярных бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2] пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепинов / А.В. Червяков, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. – № 4. – С. 621-622 (0,23 п.л./0,20 п.л.).

Патенты

5. Пат. 2627275 РФ, МПК C07D487/06. Способ получения (E)-2-арил-8-

[арил(гидрокси)метилен]-8а-гидрокситтетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов, проявляющих анальгетическую активность / А.В. Червяков, А.Н. Масливец, Р.Р. Махмудов; заявители и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2016120528; заявл. 25.05.2016; опубл. 04.08.2017, бюл. № 22.

Тезисы конференций

6. **Червяков, А.В.** Синтез пирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7-трионов и их взаимодействие со спиртами / Червяков А.В., Масливец А.Н. // Тезисы докладов III Международной конференции “Техническая химия. От теории к практике», Пермь. – 2012. – с.324-326 (0,17 п.л./0,15 п.л.).
7. **Червяков, А.В.** Синтез пирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7-трионов и их взаимодействие с нуклеофильными реагентами / Червяков А.В., Масливец А.Н. // 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.284–285 (0,12 п.л./0,10 п.л.).
8. **Червяков, А.В.** Взаимодействие 2-арил-8-ароил-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов с бинуклеофильными реагентами / Червяков А.В., Масливец А.Н. // Тезисы докладов III всероссийской конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2014. – С. 89 (0,12 п.л./0,10 п.л.).