

На правах рукописи

САГИТОВА
Елена Фаритовна

**ПУШ-ПУЛЬНЫЕ ЭТЕНИЛПИРРОЛЫ В ДИЗАЙНЕ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЛИНЕЙНО СВЯЗАННЫХ И
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРРОЛЬНЫХ СИСТЕМ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель доктор химических наук
Собенина Любовь Николаевна

Официальные оппоненты: Одинокое Виктор Николаевич,
доктор химических наук, профессор,
член-корр. АН РБ
ФГБУН Институт нефтехимии и катализа РАН,
лаборатория органического синтеза, главный
научный сотрудник (г. Уфа)

Давыдова Мария Петровна,
кандидат химических наук
ФГБУН Институт химической кинетики и горения
им. В.В. Воеводского СО РАН, группа спин-
меченых и ацетиленовых соединений, научный
сотрудник (г. Новосибирск)

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Защита состоится 03 октября 2017 г в 9 часов на заседании диссертационного
совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО
РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) и на
сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах с подписью составителя, заверенные
печатью организации, просим направлять на имя секретаря диссертационного совета
по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ИрИХ СО РАН; e-mail:
dissovet@irioch.irk.ru

Автореферат разослан « » июля 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Ароматические азотсодержащие гетероциклы, такие как пирролы, пиридины, пиазины, пирролизины, занимают особое место среди органических соединений как ключевые структурные элементы многих природных и биологически активных веществ, а также лекарственных препаратов, обладающих широким спектром действия.

Пиррольное ядро входит в состав многих биологически важных соединений, таких как хлорофилл, гемоглобин, витамин В₁₂, алкалоиды и т. п., участвующих в биопреобразовании солнечной энергии, процессах переноса кислорода и других жизнеобеспечивающих реакциях. Пирролы широко используются в синтезе аналогов природных соединений, а также в качестве фармакофоров и строительных блоков в дизайне лекарственных средств. На их основе созданы такие важные препараты, как сунитиниб (ингибитор протеинкиназы), аторвастатин (гиполипидемическое средство).

Функционализированные пиридины являются широко применяемыми лекарствами, а также основой для синтеза разнообразных лекарственных средств, например противоопухолевых, противотуберкулезных, противоязвенных, антигистаминных, гипогликемических, антидепрессантных, нестероидных противовоспалительных.

На основе пиазинов созданы противоопухолевые, противотуберкулезные средства, протеасомные ингибиторы, препараты для лечения глаукомы, бессонницы и никотиновой зависимости. Конденсированные с пиррольным кольцом пиазины являются ингибиторами протеинкиназы и модуляторами опиоидных рецепторов.

Производные пирролизинов используются как противовоспалительные и обезболивающие средства, противоопухолевые препараты, а также нестероидные ингибиторы ферментов. Алкалоиды на основе пирролизинов и индолизинов, выделенные из многообразных макро- и микроорганизмов и растений, представляют собой огромный класс природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности.

Объединение нескольких азатетероциклов в одной молекуле (в виде ансамбля или конденсированной структуры) может обеспечивать новые биологически важные свойства. Однако, несмотря на очевидную перспективность таких соединений, до сих пор не существует достаточно общей и простой методологии их построения с одновременным управляемым введением в них наиболее важных фармакологических заместителей и функциональных групп.

В связи с этим создание новых подходов к синтезу функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем является важной задачей органической химии. В этом отношении особое внимание привлекают методы, основанные на гетероциклизации пуш-пульных этенилпирролов.

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме: "Направленный синтез на базе ацетиленов и его производных новых универсальных строительных блоков, биологически активных соединений, мономеров, макромолекул и гибридных нанокмполитов с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (№ гос. Регистрации 01201061738). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ

по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ (грант НШ-7145.2016.3).

Цель работы – разработка на основе пуш-пульных этенилпирролов эффективных методов синтеза функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем, таких как бипирролы, пирролил-пиридины, пирролопиразины, пирролизины.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

- разработать методы синтеза аминокяноэтенилпирролов и их циклических изомеров – аминокянопирролизинов (как прекурсоров бипирролов) на основе реакции этилсульфанилцианоэтенилпирролов с аминами;
- исследовать реакцию аминокяноэтенилпирролов и аминокянопирролизинов с 1-хлорацетофеноном и установить основные факторы, влияющие на направление рециклизации образующихся продуктов;
- разработать методы синтеза (пирролил)аминоенонов (как прекурсоров пирролопирaziнов, пирролил-пиридинов, пирролизинов) на основе присоединения аминов к пирролилацетиленам;
- исследовать циклизацию *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов и установить основные факторы, влияющие на выход и соотношение ее продуктов;
- реализовать хемоселективную реакцию *N*-бензиламино(пирролил)енонов с ацилацетиленами, приводящую к аминокетопирролизинам.

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом проведенных исследований является создание эффективных методов синтеза функционализированных пиррольных ансамблей и конденсированных пиррольных систем на основе пуш-пульных этенилпирролов.

Впервые реализована реакция этилсульфанилцианоэтенилпирролов с производными анилина, приводящая к аниноцианоэтенилпирролам и аниноиминопирролизинам – прекурсорам в синтезе бипирролов.

На основе реакции аминокянопирролизинов с 1-хлорацетофеноном разработана оригинальная методология синтеза бипирролов с вицинальными аминокяно и нитрильными заместителями – перспективных прекурсоров для получения производных пурина с пиррольным кольцом. Найдены условия, позволяющие получить либо 2,2'-, либо 2,3'-бипирролы.

Разработан эффективный подход к (пирролил)аминоенонам, включающий комбинацию двух стадий: кросс-сочетание пирролов с ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия и нуклеофильное присоединение аминов (бензиламин, пропаргиламин) к полученным 2-ацилэтинилпирролам.

Показано, что *N*-пропаргиламино(пирролил)еноны в зависимости от их строения и от условий реакции могут циклизироваться как в пирроло[1,2-*a*]пиразины (с экзо-, либо с эндоциклической двойной связью), так и в пирролил-пиридины.

Обнаружена неожиданная некаталитическая хемо- и региоселективная реакция *N*-бензиламино(пирролил)енонов с ацилацетиленами, приводящая к аминокетопирролизинам – перспективным строительным блокам для органического синтеза и дизайна лекарственных препаратов.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Отдельные результаты работы были представлены на Siberian winter conference «Current topics in organic chemistry» (Шерегеш, Россия, 2015), на конкурсе проектов молодых учёных ИрИХ СО РАН в рамках «IV научных Чтений, посвящённых памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 2016), Кластере конференций по органической химии «ОргХим 2016» (Санкт-Петербург, 2016), Школе-конференции молодых учёных с международным участием «V научные Чтения, посвящённые памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 2017). По материалам диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 3 докладов.

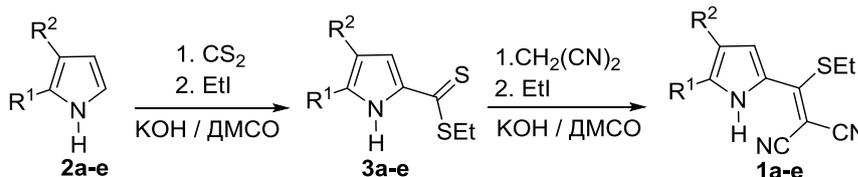
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 219 страницах машинописного текста. Первая глава (литературный обзор) посвящена методам синтеза пуш-пульных аминокенонов и их реакционной способности; во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (333 источника).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 2,2'- и 2,3'-бипирролов

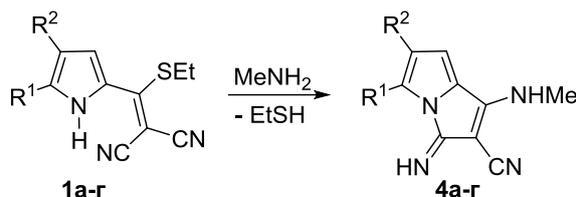
Необходимые для синтеза 2,2'- и 2,3'-бипирролов этенилпирролы **1a-e**, включая ранее неизвестные пирролы **1d,e**, получены реакцией пирролов **2a-e** с сероуглеродом и этилиодидом в системе KOH/DMCO с последующей обработкой образующихся пиррол-2-карбодитиоатов **3a-e** малонитрилом в этой же системе в соответствии с разработанным ранее протоколом [Sobenina, L. N.; Mikhaleva, A. I. *et al. Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4223] (схема 1).

Схема 1



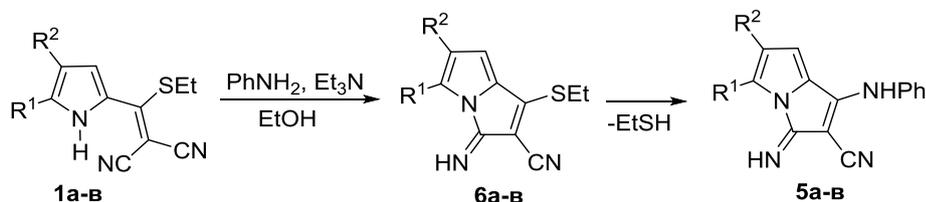
- $R^1 = Pr^n, R^2 = Et$ (**a**);
 $R^1 = Bu^n, R^2 = Pr^n$ (**б**);
 $R^1 - R^2 = (CH_2)_4$ (**в**);
 $R^1 = Ph, R^2 = H$ (**г**);
 $R^1 = 4-Me-C_6H_4, R^2 = H$ (**д**);
 $R^1 = 4-Cl-C_6H_4, R^2 = H$ (**е**)

Иминопирролизины **4a-г** с метиламиногруппой в положении 1 пирролизинового цикла синтезированы при нагревании этенилпирролов **1a-г** в водном или водно-спиртовом растворе метиламина (схема 2).



$R^1 = Pr^n, R^2 = Et$ (**4a**, 93%);
 $R^1 = Bu^n, R^2 = Pr^n$ (**4б**, 90%);
 $R^1 - R^2 = (CH_2)_4$ (**4в**, 88%);
 $R^1 = Ph, R^2 = H$ (**4г**, 77%)

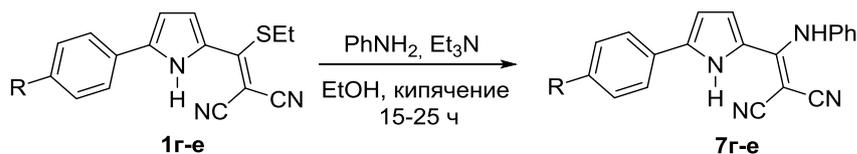
С анилином 2-(2,2-дициано-1-этилсульфанилэтенил)пирролы **1а-в** в аналогичных условиях не реагируют: даже после длительного (30 ч) кипячения в этаноле исходные реагенты полностью возвращаются из реакции. Только после добавления эквимольного количества триэтиламина (этанол, кипячение, 12-20 ч) 1-анилино-3-имино-3*H*-пирролизин-2-карбонитрилы **5а-в** выделены с выходом 50-80% (схема 3).



$R^1 = Pr^n, R^2 = Et$ (**5a**, 50%);
 $R^1 = Bu^n, R^2 = Pr^n$ (**5б**, 63%);
 $R^1 - R^2 = (CH_2)_4$ (**5в**, 80%)

Мониторинг реакции (ТСХ) свидетельствует, что ее первой стадией является внутримолекулярная циклизация 2-(2,2-дициано-1-этилсульфанилэтенил)пирролов **1а-в** в соответствующие иминопирролизины **6а-в**, которые затем обменивают этилсульфанильную группу на остаток анилина. Доказательством такого реакционного пути служит синтез 1-анилино-3-имино-3*H*-пирролизин-2-карбонитрилов **5а-в** (в тех же самых условиях) из 1-этилсульфанил-3-имино-3*H*-пирролизин-2-карбонитрилов **6а-в**, полученных внутримолекулярной циклизацией этенилпирролов **1а-в** в присутствии триэтиламина (кипячение, 30 мин).

Однако 5-арил-2-(2,2-дициано-1-этилсульфанилэтенил)пирролы **1г-е** при кипячении (этанол, 15 ч) с анилином в присутствии триэтиламина обменивают этилсульфанильную группу на остаток анилина без циклизации, образуя 2-(1-анилино-2,2-дицианоэтенил)пирролы **7г-е** (схема 4).

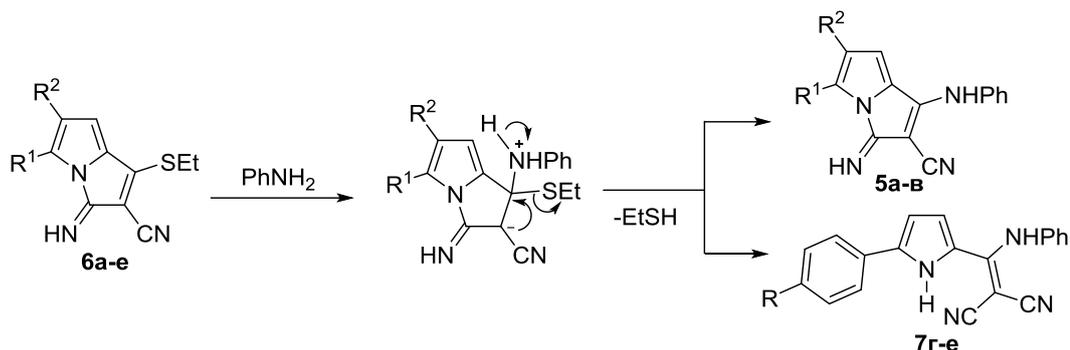


$R = H$ (**7г**, 83%); Me (**7д**, 26%); Cl (**7е**, 22%)

Наиболее вероятный механизм реакции, по-видимому, включает образование на первой стадии цвиттер-иона (в результате нуклеофильной атаки анилина на электронодефицитное положение двойной связи, т.е. положение 1) и дальнейшее внутримолекулярное элиминирование тиола через четырехчленное переходное

состояние или межмолекулярное с участием другой молекулы цвиттер-иона (схема 5).

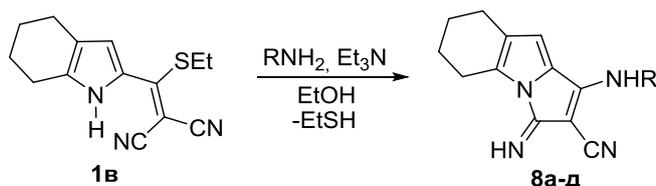
Схема 5



Очевидная движущая сила обмена этилсульфанильной группы на анилиновую – более сильное р-π-сопряжение неподеленной электронной пары анилинового азота с двойной связью по сравнению с неподеленной электронной парой сульфидной серы.

Реакция этенилпиррола **1в** с замещенными анилинами в стандартных условиях (кипячение в этаноле) требует гораздо большей продолжительности, чем с анилином (63-65 ч), и приводит к соответствующим анилопирролизинам **8а-д** с выходом 10-43% (схема 6).

Схема 6

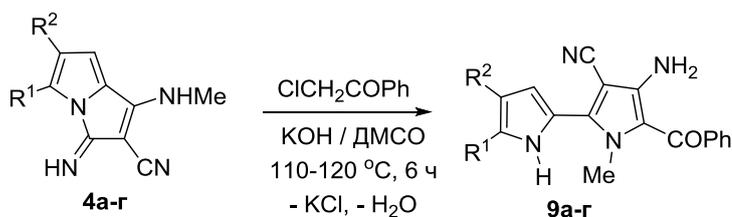


R = 2-F-C₆H₄ (**8а**, 38%);
 4-F-C₆H₄ (**8б**, 43%);
 2-Me-C₆H₄ (**8в**, 22%);
 3-Me-C₆H₄ (**8г**, 18%);
 2,5-Me₂-C₆H₃ (**8д**, 10%)

Таким образом, на основе доступных 2-(2,2-дициано-1-этилсульфанилэтенил)пирролов получены пирролизины с метиламино- и анилиновым заместителями – прекурсоры 2,2'- и 2,3'-бипирролов.

2,2'-Бипирролы **9а-г** образуются с выходом 20-54% при нагревании 1-метиламино-3-имино-3*H*-пирролизинов **4а-г** с 1-хлорацетофеноном в системе KOH/DMCO (схема 7).

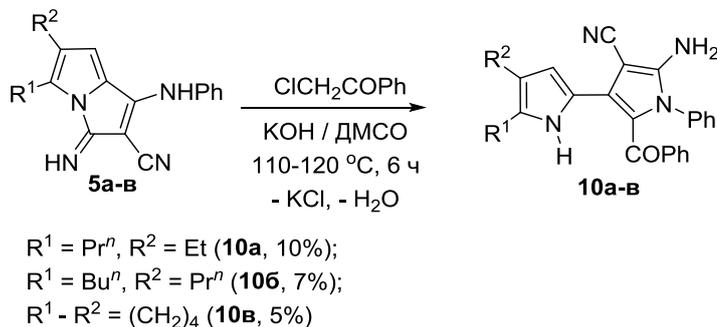
Схема 7



R¹ = Prⁿ, R² = Et (**9а**, 54%);
 R¹ = Buⁿ, R² = Prⁿ (**9б**, 48%);
 R¹ - R² = (CH₂)₄ (**9в**, 40%);
 R¹ = Ph, R² = H (**9г**, 20%)

Если вместо метиламиногруппы в пирролизине в положении 1 находится анилиновый заместитель, вместо ожидаемых 2,2'-бипирролов образуются 2,3'-бипирролы **10а-в** с выходом 5-10% (схема 8).

Схема 8



В этом случае наряду с 2,3'-бипирролами также выделены 2-(1-анилино-2,2-дицианоэтилен)пирролы **11а-в** и 3-имино-1-[(2-оксо-2-фенилэтил)анилино]-3*H*-пирролизин-2-карбонитрилы **12а-в** с выходами 35-41% и 14-15% соответственно (Рис.1).

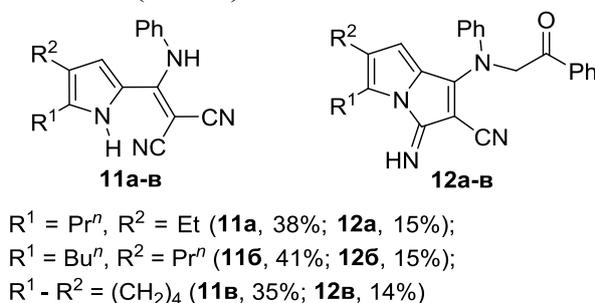
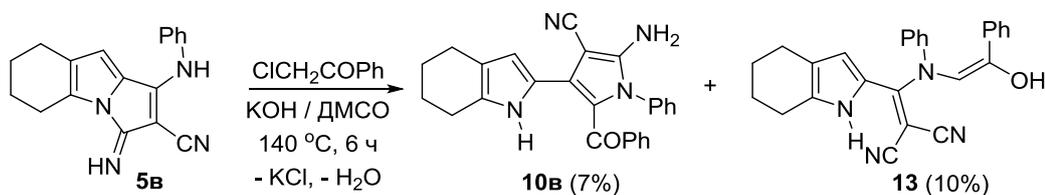


Рис. 1. 2-(1-Анилино-2,2-дицианоэтилен)пирролы **11а-в** и 3-имино-1-[(2-оксо-2-фенилэтил)анилино]-3*H*-пирролизин-2-карбонитрилы **12а-в**

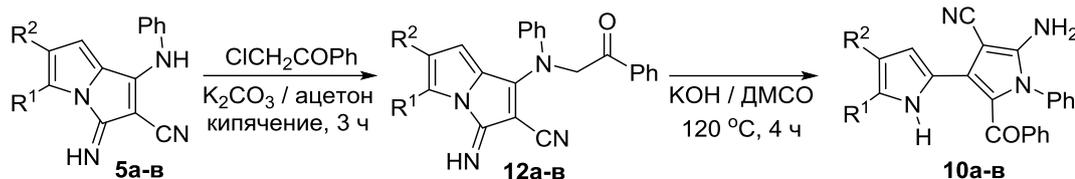
Как показано на примере 1-анилино-3-имино-5,6,7,8-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]индол-2-карбонитрила (**5в**), увеличение температуры (140 °С) не приводит к повышению выхода 2,3'-бипиррола **10в**. В этом случае с выходом 10% выделен таутомер кетона **12в** – енол **13** (схема 9).

Схема 9



Та же реакция в системе $Cs_2CO_3/DMCO$ при 120 °С дает 2,3'-бипиррол **10в** (выход 13%) и енол **13** (выход 13%), конверсия соединения **5в** – 59%.

Кроме того, 2,3'-бипирролы **10а-в** получены (выход 12-26%) при кипячении пирролизин-2-карбонитрилов **5а-в** с 1-хлорацетофеноном в системе $K_2CO_3/ацетон$ (3 ч) с последующей рециклизацией образующихся кетонов **12а-в** в системе $KOH/DMCO$ (120 °С, 4 ч) (схема 10).



$R^1 = Pr^n, R^2 = Et$ (**12a**, 65%; **10a**, 12%);
 $R^1 = Bu^n, R^2 = Pr^n$ (**12b**, 37%; **10b**, 26%);
 $R^1 - R^2 = (CH_2)_4$ (**12в**, 54%; **10в**, 14%)

Структура 2,2'- и 2,3'-бипирролов установлена методом РСА на примере бипирролов **9a** и **10b** (рис. 2).

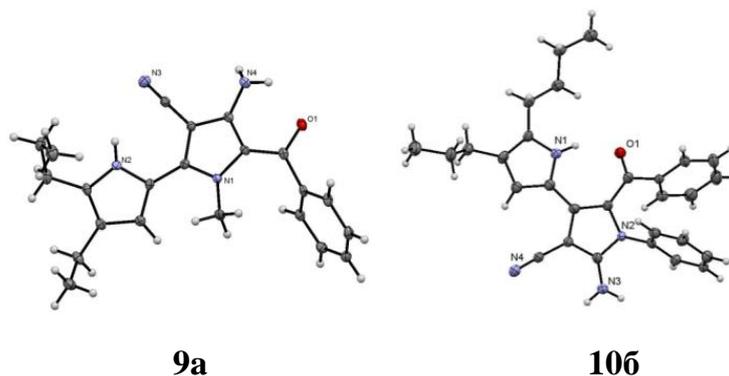
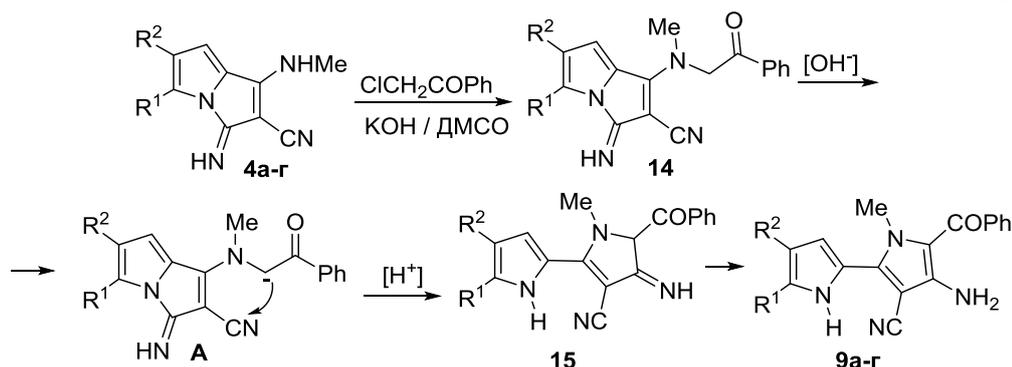


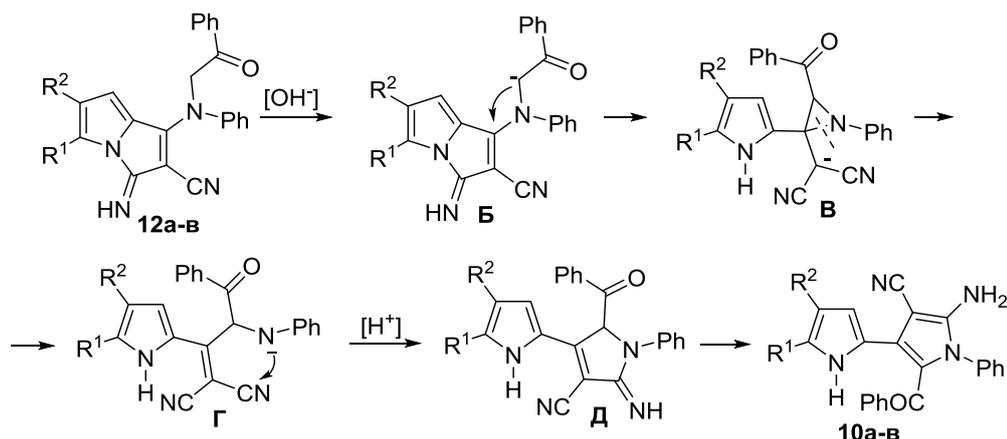
Рис. 2. Молекулярная структура 2,2'-бипиррола **9a** и 2,3'-бипиррола **10b**

Механизм образования 2,2'-бипирролов представлен на схеме 11. 1-Метиламинопирролизины **4a-г** алкилируются 1-хлорацетофеноном с образованием кетонов **14**. Их карбанионы **A** внутримолекулярно атакуют цианогруппу с одновременным раскрытием пирролизинового кольца, приводя, после репротонирования, к пирролилиминопирролинам **15**, которые далее ароматизируются в 2,2'-бипирролы **9a-г**.

Схема 11



Вероятный механизм перегруппировки, приводящей к 5'-амино-4'-циано-2,3'-бипирролам **10a-в** может включать следующие трансформации (схема 12). Кетоны **12a-в** в их карбанионной форме **B** внутримолекулярно атакуют C=C-связь с одновременным раскрытием пирролизинового цикла и образованием промежуточных карбанионных азиридинов **B**. Последние раскрывают цикл, превращаясь в анилиновые анионы **Г**, которые внутримолекулярно атакуют цианогруппу, приводя к пирролилиминопирролинам **Д**, превращающиеся далее в 2,3'-бипирролы **10a-в** (схема 12).

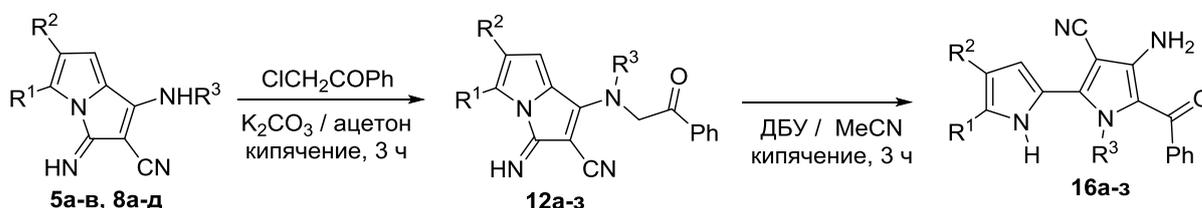


Движущей силой альтернативной рециклизации в случае анилиновых производных **5а-в**, вероятно, является образование *N*-фенилкарбанионов, более стабильных, чем соответствующие *N*-метиланионные интермеидаты, которые могут образовываться из *N*-метиламинопирролизидинов **4а-в**.

Таким образом, циклизация кетонов **12а-в** в системе КОН/ДМСО приводит к 2,3'-бипирролам с невысоким выходом.

Однако если в этой циклизации катализатор заменить на органическое супероснование 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) и реакцию проводить при кипячении в ацетонитриле в течение 3 ч, то тот же самый процесс протекает по другому направлению и становится более эффективным: из ариламинопроизводных пирролизидинов **12а-з**, вместо 2,3'-бипирролов абсолютно региоселективно (выход до 94%) образуются 4-амино-1-арил-5-бензоил-3-циано-2,2'-бипирролы **16а-з** (схема 13).

Схема 13



$R^3 = \text{Ph}$:

$R^1 = \text{Pr}^n$, $R^2 = \text{Et}$ (**12а**, 65%; **16а**, 89%);

$R^1 = \text{Bu}^n$, $R^2 = \text{Pr}^n$ (**12б**, 37%; **16б**, 86%);

$R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_4$:

$R^3 = \text{Ph}$ (**12в**, 54%; **16в**, 83%);

$R^3 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4$ (**12г**, 41%; **16г**, 15%);

$R^3 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ (**12д**, 82%; **16д**, 94%);

$R^3 = 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (**12е**, 79%; **16е**, 88%);

$R^3 = 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (**12ж**, 75%; **16ж**, 86%);

$R^3 = 2,5\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$ (**12з**, 73%; **16з**, 90%)

Снижение выхода бипиррола **16г** обусловлено вторичной циклизацией (с участием пиррольной NH-функции и атома фтора) в конденсированную гетероциклическую систему **17**, объединяющую фрагменты бипиррола и хиноксалина (схема 14). Структура соединения **17** установлена методом РСА (рис. 3).

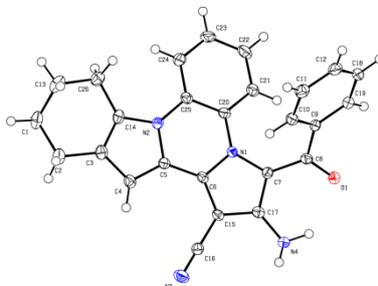
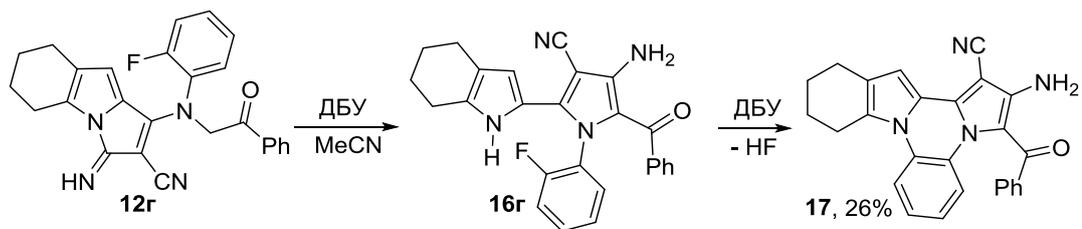
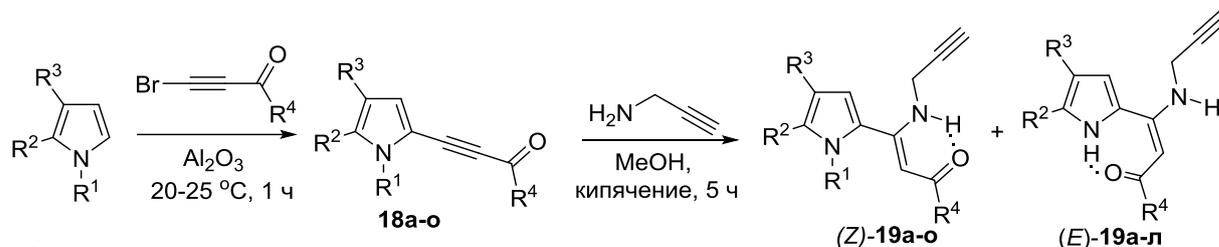


Рис. 3. Молекулярная структура 2-амино-3-бензоил-10,11,12,13-тетрагидроиндоло[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]-хиноксалин-1-карбонитрила (**17**).

Таким образом, на основе реакции 1-амино-3-имино-3*H*-пирролизинов с 1-хлорацетофеноном разработана стратегия синтеза 2,2'- и 2,3'-бипирролов с вицинальными амино- и цианогруппами. Эти ранее неизвестные функционализированные бипирролы могут служить прекурсорами аналогов пурина с пиррольным кольцом.

2. Синтез *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов и их основно-катализируемая внутримолекулярная циклизация в пирроло[1,2-*a*]пиазины

Разработана стратегия синтеза пирроло[1,2-*a*]пиазинов, включающая следующие три стадии: (1) некаталитическое кросс-сочетание пирролов с ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия с образованием 2-ацилэтинилпирролов **18a-o**, включая ранее неизвестные **18a,г-н** (схема 15), согласно разработанной в лаборатории НГС Иркутского института химии методологии [Trofimov, V. A.; Stepanova, Z. V. *et al. Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6513-6516]; (2) некаталитическое хемо- и региоселективное нуклеофильное присоединение пропаргиламина к тройной связи образующихся 2-ацилэтинилпирролов **18a-o**, приводящее к *N*-пропаргиламино(пирролил)енонам **19a-o** (схема 15); (3) основно-катализируемая внутримолекулярная циклизация *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов **19a-л** в пирроло[1,2-*a*]пиазины **20в-л**, **21a-л**.



$\text{R}^1 = \text{H}$:

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**18a**, 55%; **19a**, 50%, $Z/E = 9:1$);

$\text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18б**, 54%; **19б**, 66%, $Z/E = 15:1$);

$\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18в**, 50%; **19в**, 50%, $Z/E = 4.6:1$);

$\text{R}^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18г**, 62%; **19г**, 49%, $Z/E = 10:1$);

$\text{R}^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**18д**, 59%; **19д**, 65%, $Z/E = 8:1$);

$\text{R}^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = 2\text{-тиенил}$ (**18е**, 57%; **19е**, 49%, $Z/E = 10:1$);

$\text{R}^2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18ж**, 68%; **19ж**, 43%, $Z/E = 4:1$);

$\text{R}^2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**18з**, 63%; **19з**, 44%, $Z/E = 4:1$);

$\text{R}^2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = 2\text{-тиенил}$ (**18и**, 76%; **19и**, 46%, $Z/E = 4:1$);

$\text{R}^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18к**, 59%; **19к**, 46%, $Z/E = 3.7:1$);

$\text{R}^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = 2\text{-тиенил}$ (**18л**, 64%; **19л**, 42%, $Z/E = 4:1$);

$\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{R}^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18м**, 50%; **19м**, 85%);

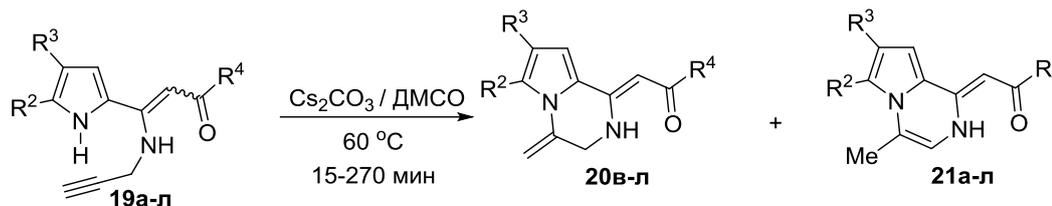
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18н**, 71%; **19н**, 75%);

$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4, \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**10o**, 68%; **19o**, 64%)

Нуклеофильное присоединение пропаргиламина к тройной связи 2-ацилэтинилпирролов **18a-o** осуществлялось при кипячении реагентов (соотношение **18** : пропаргиламин, 1 : 2) в метаноле в течение 5 ч и приводило к *N*-пропаргиламино(пирролил)енонам **19a-o** с выходом до 85% (схема 15). Последние ожидаемо образуются как смесь *Z/E*-изомеров, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью между карбонильной группой и NH-функцией аминозаместителя (*Z*-изомер) или NH-функцией пиррольного кольца (*E*-изомер), с преобладанием *Z*-изомера (схема 15). В случае *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов **19м-o**, в которых невозможна стабилизация, обусловленная внутримолекулярной водородной связью с участием NH-функции пиррольного кольца, образуются только *Z*-изомеры.

Соотношение изомеров определяется природой заместителей в пиррольном кольце. Так, для аминоенона **19a**, не имеющего заместителей в пиррольном кольце, соотношение $Z/E \sim 9 : 1$. В случае донорного циклогексанового заместителя (аминоенон **19б**), это соотношение становится 15 : 1, что обусловлено, вероятно, более низкой NH-кислотностью пиррольной части и, следовательно, более слабой стабилизацией *E*-изомера внутримолекулярной водородной связью. Для пирролов с электроноакцепторными арильными заместителями (соединения **19в,ж-л**), имеющих более кислый пиррольный NH-протон, содержание *E*-изомера увеличивается и Z/E соотношение становится $\sim 4 : 1$. Следует отметить, что в случае 2-F-C₆H₄-заместителя (соединения **19г-e**) содержание *E*-изомера значительно падает (Z/E соотношение $\sim 8-10 : 1$), что, по-видимому, обусловлено его дестабилизацией за счет конкурирующей внутримолекулярной водородной связи F...HN.

Ключевая стадия синтеза целевых пирроло[1,2-*a*]пиазинов – основно-катализируемая внутримолекулярная циклизация *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов **19a-l** – осуществлялась в каталитической системе Cs₂CO₃/ДМСО при 60 °С (схема 16).



- $R^2 = H, R^3 = H, R^4 = 2\text{-фурил}$ (**21a**, 92%);
 $R^2 - R^3 = (CH_2)_4, R^4 = Ph$ (**21b**, 90%);
 $R^2 = Ph, R^3 = H, R^4 = Ph$ (**20в** : **21в** = 4:1, 93%);
 $R^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = Ph$ (**20г** : **21г** = 8.5:1.5, 95%);
 $R^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = 2\text{-фурил}$ (**20д** : **21д** = 4:1, 91%);
 $R^2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**20е** : **21е** = 4:1, 95%);
 $R^2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = Ph$ (**20ж** : **21ж** = 4:1, 95%);
 $R^2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = 2\text{-фурил}$ (**20з** : **21з** = 4:1, 96%);
 $R^2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**20и** : **21и** = 7:3, 95%);
 $R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = Ph$ (**20к** : **21к** = 9:1, 95%);
 $R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = H, R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**20л** : **21л** = 3:1, 95%)

Пирролопиразины **21** с эндоциклической двойной связью селективно образуются только в случае аминокенонов **19a** и **19б**. В случае аминокенонов **19в-л** с фенильным или фторфенильными заместителями, основные продукты – пирролопиразины **20в-л** с экзоциклической двойной связью (их содержание в реакционной смеси 70-90%), в то время как пирролопиразины **21в-л** присутствуют в минорных количествах. Общий выход обоих изомеров почти количественный (91-96%).

Первоначальное соотношение изомеров **20** : **21**, по-видимому, имеет кинетическую причину, так как дальнейшее нагревание смеси изомеров в условиях реакции приводит к преобладанию термодинамически более стабильных изомеров **21** с эндоциклической двойной связью (табл.).

Таблица. Изменение соотношения изомеров аминокенонов **19в,д,з** при их нагревании в системе $Cs_2CO_3/DMCO$

Время нагревания	Соотношение изомеров		
	20в/21в ^а	20д/21д ^б	20з/21з ^б
20 мин	0:1	4:1	4:1
120 мин	-	2:3	-
240 мин	-	1:9	1:4
360 мин	-	1:9	1:4

^аТемпература реакции 80 °С;

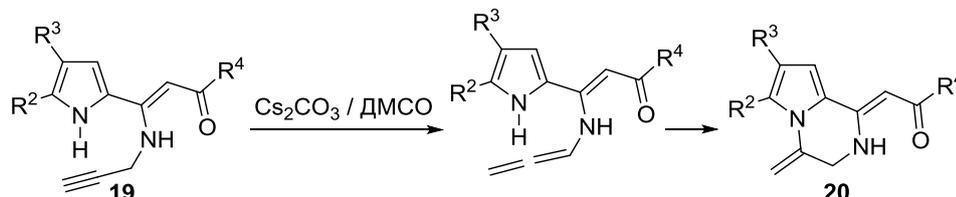
^бТемпература реакции 60 °С

Преобладание изомеров **20** может объясняться меньшим стерическим отталкиванием между водородом метиленовой группы и *орто*-водородом арильных заместителей по сравнению с тем, что имеет место в изомере **21**. В связи с этим не удивительно, что в изомере **20** для достижения лучшего сопряжения, т.е. большей термодинамической стабильности, двойная связь сдвигается внутрь пирразинового цикла.

Как показали эксперименты, смеси изомерных пирролопирозинамов могут быть разделены и оба компонента выделены в индивидуальном состоянии колоночной хроматографией (Al_2O_3). К тому же, учитывая возможность перехода изомера **20** в изомер **21**, оба пирролопирозина можно получить практически селективно.

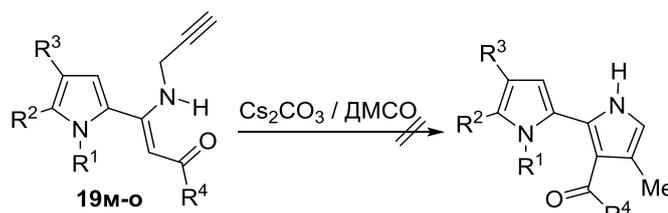
Циклизации может предшествовать пропаргил-алленовая прототропная изомеризация с последующей нуклеофильной атакой пиррольной NH-функции на центральный углеродный атом алленовой группы с образованием продуктов 6-экзо-диг циклизации **20** (схема 17).

Схема 17



Однако *N*-замещенные пропаргильные аминокеноны **19m-o**, неспособные циклизоваться в пирролопирозины, в тех же самых условиях полностью выделяются из реакционной смеси. Это означает, что пиррольная NH-функция присоединяется к пропаргильной группе без ее предварительной прототропной изомеризации. Между тем, для *N*-замещенных производных **19m-o** можно было ожидать [Cacchi, S.; Fabrizi, G.; *et al. Org. Lett*, **2008**, *10*, 2629] циклизации в пирролы (схема 18). Однако в данном случае такое направление циклизации не реализуется.

Схема 18

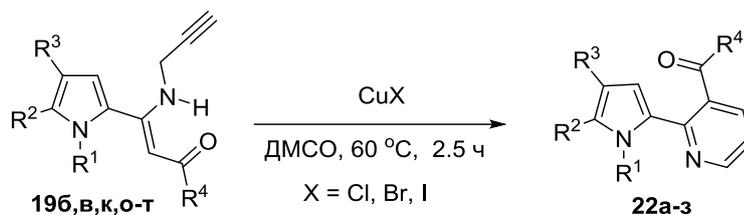


Таким образом, на основе основно-катализируемой внутримолекулярной циклизации *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов разработан эффективный подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]пирозинамов с еноновыми заместителями – перспективных строительных блоков для органического синтеза и дизайна лекарственных препаратов и их прекурсоров.

3. Внутримолекулярная циклизация

N-пропаргиламино(пирролил)енонов в пирролил-пиридины

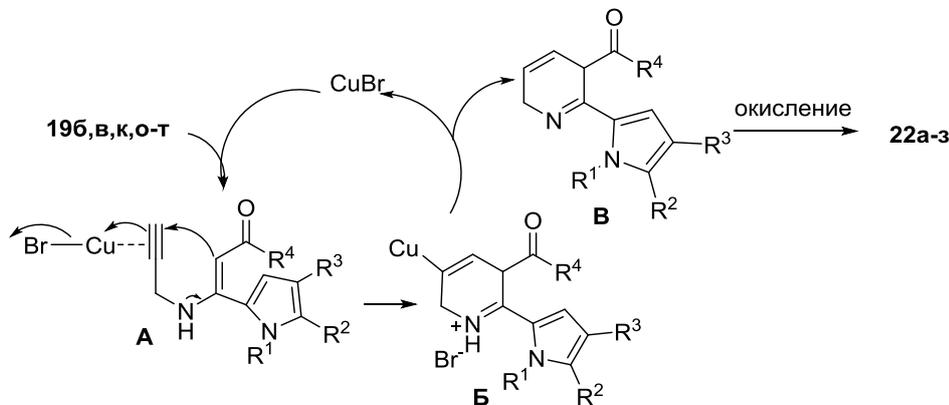
Внутримолекулярная циклизация *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов **19b,в,к,о-г** в присутствии солей одновалентной меди (ДМСО, 60 °С, 2.5 ч) приводит к неизвестным ранее пирролил-пиридинам **22a-з** с выходом 56-65% (схема 19).



$R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Ph}$ (**19п**, **22а**, 63%);
 $R^1 = \text{H}, R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4, R^4 = \text{Ph}$ (**19б**, **22б**, 64%);
 $R^1 = \text{Me}, R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4, R^4 = \text{Ph}$ (**19о**, **22в**, 58%);
 $R^1 = \text{Bn}, R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4, R^4 = 2\text{-фурил}$ (**19р**, **22г**, 56%);
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Ph}$ (**19в**, **22д**, 65%);
 $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Ph}$ (**19к**, **22е**, 64%);
 $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, R^3 = \text{H}, R^4 = 2\text{-фурил}$ (**19с**, **22ж**, 61%);
 $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Ph}$ (**19т**, **22з**, 65%)

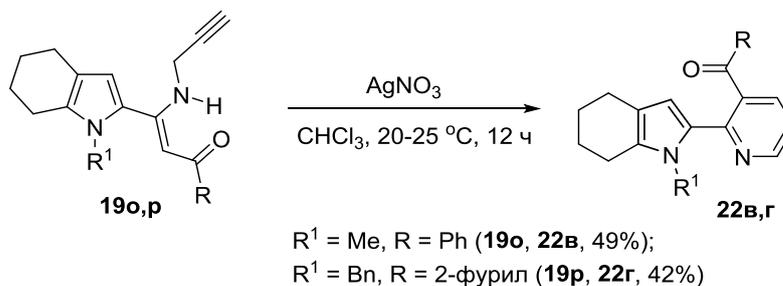
По аналогии с литературными данными [Cacchi, S.; Fabrizi, G.; *et al. Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2629] мы предположили, что реакция, по-видимому, начинается с координации тройной связи ионом Cu^+ с образованием интермедиата **A**. Далее, в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки углерода, находящегося в α -положении к карбонильной группе, на тройную связь, происходит 6-эндо-диг-циклизация и замещение Cu в связи C-Cu в интермедиате **B** на H с элиминированием CuBr . Завершает процесс окисление интермедиата **B**, приводящее к пиридинам **22а-з** (схема 20).

Схема 20



При использовании в качестве катализатора циклизации AgNO_3 (CHCl_3 , комнатная температура, 12 ч) аминокеноны **19о,р** также образуют пирролил-пиридины **22в,г**, хотя и с более низкими выходами (схема 21).

Схема 21



становится 3-4 : 1, что, вероятно, обусловлено более высокой NH-кислотностью пиррольного кольца и, следовательно, более сильной стабилизацией *E*-изомера внутримолекулярной водородной связью.

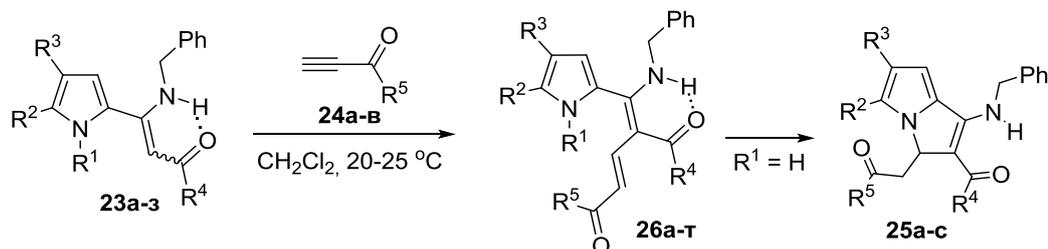
Известно [Yavari, I.; Anary-Abbasnejad, M. *et al. Mol. Diversity*, **2005**, 9, 209], что аминокетоны реагируют с активированными ацетиленами, образуя производные пиррола. В аналогичных условиях (CH₂Cl₂, комнатная температура, 3 ч) аминокетоны **23** с ацилацетиленами **24** хемо- и региоселективно образуют 1-бензиламино-2-ацил-3-метиленоацилпирролизины **25** с выходом до 80% (схема 24).

Реакция протекает через промежуточные пентадиендионы **26**, которые затем полностью циклизуются в пирролизины.

В случае аминокетона **23и**, который неспособен циклизироваться в пирролизин с участием пиррольной NH-функции, стереоселективно с выходом 79% выделен *2E,4Z*-пентадиендион **26т**.

Эта каскадная реакция замечательна с точки зрения ее высокой хемо- и региоселективности. Из нескольких возможных направлений присоединения аминокетона к тройной связи с участием NH-функций и CН-связей реализуется только одно. Кроме того, *N*-бензиламино(пирролил)кетоны, как известно, могут внутримолекулярно циклизироваться в пирролы [Saito, A.; Konishi, T. *et al. Org. Lett*, **2010**, 12, 372], а после реакции с ацилацетиленами трансформироваться в пирролы другой структуры [Yavari, I.; Anary-Abbasnejad, M. *et al. Mol. Diversity*, **2005**, 9, 209].

Схема 24



- R⁵ = Ph (**24a**), 2-фурил (**24б**), 2-тиенил (**24в**)
 R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = Ph (**26a**, **25a**, 59%);
 R² = H, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = 2-фурил (**26б**, **25б**, 75%);
 R² = H, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = 2-тиенил (**26в**, **25в**, 66%);
 R² = H, R³ = H, R⁴ = 2-фурил, R⁵ = Ph (**26г**, **25г**, 65%);
 R² = H, R³ = H, R⁴ = 2-фурил, R⁵ = 2-фурил (**26д**, **25д**, 71%);
 R² = H, R³ = H, R⁴ = 2-фурил, R⁵ = 2-тиенил (**26е**, **25е**, 68%);
 R² - R³ = (CH₂)₄, R⁴ = Ph, R⁵ = Ph (**26ж**, **25ж**, 44%);
 R² - R³ = (CH₂)₄, R⁴ = Ph, R⁵ = 2-фурил (**26з**, **25з**, 40%);
 R² = Ph, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = Ph (**26и**, **25и**, 70%);
 R² = Ph, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = 2-фурил (**26к**, **25к**, 63%);
 R² = Ph, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = 2-тиенил (**26л**, **25л**, 69%);
 R² = 3-F-C₆H₄, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = Ph (**26м**, **25м**, 80%);
 R² = 3-F-C₆H₄, R³ = H, R⁴ = 2-тиенил, R⁵ = Ph (**26н**, **25н**, 77%);
 R² = 4-F-C₆H₄, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = Ph (**26о**, **25о**, 52%);
 R² = 4-F-C₆H₄, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = 2-фурил (**26п**, **25п**, 70%);
 R² = 4-F-C₆H₄, R³ = H, R⁴ = Ph, R⁵ = 2-тиенил (**26р**, **25р**, 72%);
 R² = 4-F-C₆H₄, R³ = H, R⁴ = 2-тиенил, R⁵ = Ph (**26с**, **25с**, 61%);
 R¹ = Me, R² - R³ = (CH₂)₄, R⁴ = Ph, R⁵ = Ph (**26т**, 79%)

Таким образом, разработана эффективная некаталитическая сборка аминокетопирролизинов из 2-ацилэтинилпирролов, бензиламина и ацилацетиленов.

С точки зрения растущего фармацевтического интереса к функционализированным пирролизинам эта стратегия может быть использована в дизайне лекарственных препаратов.

Выводы

1. Систематически исследован синтетический потенциал пуш-пульных этенилпирролов, что привело к созданию новых функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем. Исходные аминокяноэтенилпирролы синтезированы на основе реакции пиррол-2-карбодитиоатов с малонитрилом и анилином, а аминокяноэтенилпирролы получены нуклеофильным присоединением аминов к 2-ацилэтенилпирролам.
2. Разработан метод синтеза труднодоступных 2,2'- и 2,3'-бипирролов с вицинальными амино- и нитрильными функциями реакцией аминокянопирролизина с 1-хлорацетофеноном.
 - а) установлено, что реакция протекает через промежуточные бензоилметиламинокянопирролизины, рециклизация которых в присутствии неорганических оснований (KOH/DMCO или Cs₂CO₃/DMCO) завершается образованием либо 2,2'-бипирролов (в случае метиламинного производного), либо 2,3'-бипирролов (в случае анилинового заместителя).
 - б) в случае бензоилметиланилинокянопирролизина замена неорганического основания на органическое (ДБУ) приводит к изменению направления рециклизации и образованию 2,2'-бипирролов с высоким выходом.
3. Предложена методология синтеза пирроло[1,2-*a*]пиазинов с еоновыми заместителями, базирующаяся на кросс-сочетании пирролов с ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия, присоединении пропаргиламина к образующимся 2-ацилэтенилпирролам и основнокатализируемой внутримолекулярной циклизации *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов с участием NH-функции пиррола и тройной связи.
4. Реализована катализируемая солями меди селективная внутримолекулярная циклизация *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов в пирролил-пиадины.
5. Осуществлена некаталитическая хемо- и региоселективная каскадная циклизация *N*-бензиламино(пирролил)енонов с ацилацетиленами в пирролизинах с уникальным набором фармакофорных функциональных групп.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Petrova, O.V. Reaction of 2-(2,2-dicyano-1-ethylsulfanylenyl)pyrroles with aniline: a route to 1-anilino-3-iminopyrrolizine-2-carbonitriles and 2-(1-anilino-2,2-dicyanoethenyl)pyrroles / O.V. Petrova, **E.F. Sagitova**, I.A. Ushakov, L.N. Sobenina, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // J. Sulfur Chem. – 2015. – V. 36. – P. 145-154.

2. Petrova, O.V. Synthesis of functionalized 2,2'- and 2,3'-bipyrroles via 3-imino-3*H*-pyrrolizine-2-carbonitriles / O.V. Petrova, **E.F. Sagitova**, L.N. Sobenina, I.A. Ushakov, T.N. Borodina, V.I. Smirnov, B.A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2016. – V. 57. – P. 3652-3656.

3. Trofimov, B.A. Efficient switching from 2,3'- to 2,2'-bipyrrole scaffold in the recyclization of 1-functionalized pyrrolizines: a crucial effect of DBU organic superbase / B.A. Trofimov, **E.F. Sagitova**, O.V. Petrova, L.N. Sobenina, I.A. Ushakov, A.V. Vashchenko // Tetrahedron Lett. – 2017. – V. 58. - P. 2209- 2212.

4. Sobenina, L.N. Transition-Metal-Free, Atom- and Step-Economic Synthesis of Aminoketopyrrolizines from Benzylamine, Acylethylnylpyrroles, and Acylacetylenes / L.N. Sobenina, D.N. Tomilin, **E.F. Sagitova**, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – P. 1586-1589.

5. **Sagitova, E.F.** 1-Anilino-3*H*-iminopyrrolizine-2-carbonitriles and 2-(1-Anilino-2,2-dicyanoethenyl)pyrroles from Functionalized 2-Ethenylpyrroles and Aniline. Siberian winter conference "Current topics in Organic Chemistry": Book of Abstracts / **E.F. Sagitova**, O.V. Petrova. – Sheregesh, Russia. – 2015. – P. 183.

6. **Сагитова, Е.Ф.** Синтез 4-амино-3-циано-2,2- и 5-амино-4-циано-2,3-бипирролов из 1-амино-3-имино-3*H*-пирролизинов и 1-хлорацетофенона. Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии: "ОргХим 2016" / **Е.Ф. Сагитова**, О.В. Петрова, Л.Н. Собенина. Б.А. Трофимов. – Санкт-Петербург (пос. Репино), Россия. – 2016. – С. 436.

7. **Сагитова, Е.Ф.** Синтез функционализированных 2,2'- и 2,3'-бипирролов из иминопирролизинов и хлорацетофенона. Материалы школы-конференции молодых ученых с международным участием "V Научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского" / **Е.Ф. Сагитова**, О.В. Петрова, Л.Н. Собенина. Б.А. Трофимов. – Иркутск, Россия. – 2017.– С. 97.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.