На правах рукописи

КРИВОРОТОВ ДЕНИС ВИКТОРОВИЧ

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ ПАПАВЕРИНА

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург
2006

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор Петров Михаил Львович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор Колдобский Григорий Исакович

доктор химических наук, профессор Липина Энгелина Семёновна

Ведущая организация: Санкт-Петербургская государственная лесотехническая академия

Защита состоится «12» декабря 2006 г. в 15.00 час., на заседании диссертационного совета Д212.230.02 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке СПбГТИ(ТУ).

Отзывы на автореферат в одном экземпляре, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26. Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет.

Автореферат разослан «12» ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.х.н., доцент Н.Б. Соколова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Химия природных соединений, в том числе и алкалоида папаверина, является одним из интенсивно развивающихся направлений органической химии. Внимание исследователей привлекает получение всё более сложно построенных гетероциклических систем. Систематическое изучение новых веществ требует не только создания эффективных методов синтеза этих соединений, но и получения их разнообразных производных. Доступность введения фармакофорных фрагментов является решающей в поиске новых биологически активных веществ, в том числе лекарственных препаратов.

Актуальность синтеза гетероциклических соединений на основе папаверина обусловлена в первую очередь биологической активностью самого папаверина, а также возможностью синтеза папавериновых аналогов уже известных гетероциклов и природных соединений.

Имеется большое количество публикаций посвященных различным сферам практического применения папаверина, в то же время его химии посвящено менее одного процента от общего числа работ. Разработка синтеза новых гетероциклических систем на основе папаверина осложняется недостатком сведений о его реакционной способности. Вместе с тем модификация структуры этого алкалоида приводит к расширению спектра терапевтического действия полученных препаратов: от простого усиления спазмолитической активности до обнаруженной активности против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры органической химии СПбГТИ(ТУ) по теме: «Разработка научных основ реакций образования гетероциклических структур на основе функционализации непредельных элементоорганических и ароматических соединений и металлокомплексных систем» (номер государственной регистрации 1.3.04).

Целью работы является разработка методов синтеза новых гетероциклических соединений на основе папаверина и определение синтетических подходов к дальнейшей функционализации аннелированных и линейно связанных с папаверином гетероциклических систем.

Научная новизна и практическая значимость работы заключается в разработке препаративных методов получения новых гетероциклических соединений на основе алкалоида папаверина. В рамках решения поставленной задачи впервые проведен исчерпывающий обзор химических свойств изучаемого алкалоида, рассмотрены стратегии получения гетероциклических систем на его основе и подходы к их функционализации. Реализация рассмотренных путей синтеза позволила на основе 6'-аминопапаверина получить гетероциклические системы пиррола, линейно связанные и аннелированные со структурой папаверина. В реакциях ацилирования α-аминопапаверина получены новые имидазо[2,1-*a*]папаверины. Изучение кватернизации замещенных папаверинов фенацилбромидами позволило получить ряд новых соединений, гетероциклизация которых приводит к получению индолизилов и бромидов пиразино[2,1-*a*]изохинолиния. Дальнейшая функционализация синтезированных гетероциклов позволила получить широкий ряд производных.

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования были представлены на Молодежной конференции по органической химии «Современные тенденции в органической химии» (С. Петербург, 2004 г. и 2006 г), Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 22-25 июля 2005 г), конференции по органической химии «Азотистые гетероциклы и алкалоиды» (Москва, 2001).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликованы три статьи в реферируемых журналах и тезисы доклада.

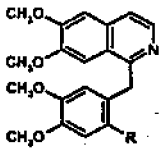
Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 151 странице и состоит из введения, основной части и выводов. Содержит 19 таблиц, 4 рисунка, библиография включает 198 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

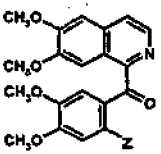
Потенциальные возможности папаверина, как прекурсора в получении гетероциклических соединений, неисчерпаемы. Мы ограничили своё исследование двумя взаимосвязанными направлениями – кватернизации папаверина и его производных с α-фенацилбромидами, и изучении превращений 6'- и α-аминопапаверинов под действием производных карбоновых кислот и карбонильных соединений. Оба направления позволяют вовлечь в реакции гетероциклизации метиленовый мостик папаверина.

1. Исходные субстраты

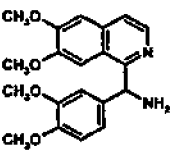
В качестве объектов исследования в работе выбран папаверин 1 и его производные, замещенные по шестому положению вератрольного фрагмента и при метиленовом мостике (1-13). Соединения 4 и 9 получены впервые.



1 R=H, 2 Br, 3 I, 4 Cl,
5 R=NO_2, 6 NH_2, 7 $NHC(O)CH_3$
8 R=$C(O)CH_3$, 9 C(O)Ph



10 Z=H, 11 NO_2



13

Такой набор соединений с одной стороны позволил в широких пределах варьировать их реакционную способность, а с другой, не уклоняться от цели исследования – синтеза гетероциклов на основе папаверина.

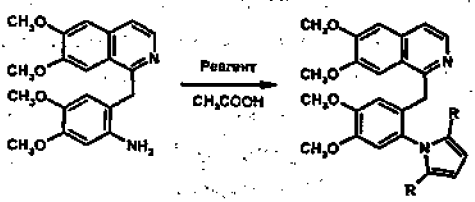
2. 6'-Амино- и α-аминопапаверины в синтезе гетероциклов

Пути превращений 6'- и α-аминопапаверинов 6 и 13 в реакциях с карбонильными соединениями и с производными карбоновых кислот определяются окружением аминогрупп. Благодаря комбинации в одной молекуле аминопапаверина различных по своей природе реакционных центров возникает возможность получения новых гетероциклических систем, как аннелированных, так и линейно связанных.

2.1. Синтез 6'-пирролопапаверинов

Линейно связанные гетероциклические соединения для папаверина практически неизвестны. 6'-Аминопапаверин 6, как представитель анилинов, открывает возможность получения таких веществ.

Нами обнаружено, что взаимодействие 6'-аминопапаверина 6 с эквимольным количеством 2,5-диметокситетрагидрофурана в среде уксусной кислоты приводит к образованию 1-[4,5-диметокси-2-(1*H*-1-пирролил)бензил]-6,7-диметоксиизохинолина 14 (6'-пирролопапаверина). Аналогичным образом при помощи ацетонилацетона получен 1-[2-(2,5-диметил-1*H*-1-пирролил)-4,5-диметоксибензил]-6,7-диметоксиизохинолин 15 (6'-(2,5-диметилпирроло)папаверин).



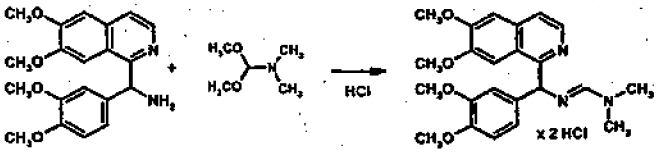
6 14 R=H Выход 86%
15 R=CH3 Выход 70%

Соединения 14 и 15 – первые представители 6'-линейно связанных с папаверином гетероциклов, обладающие, как мы показали ниже, реакционной способностью, свойственной исходному алкалоиду.

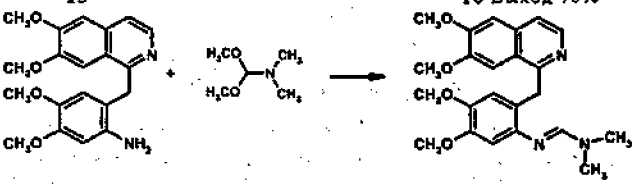
2.2. Синтез 1-(5,6-диметокси-1*H*-3-индолил)-6,7-диметоксиизохинолина

С целью синтеза новых субстратов, в том числе и гетероциклических, пригодных для проведения реакции кватернизации, мы изучили взаимодействие аминопапаверинов 6 и 13 с производными муравьиной кислоты – диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (ДМФ-ДМА) и ортомуравьиным эфиром.

При кипячении 6'- и α-аминопапаверина 6 и 13 в ДМФ-ДМА без растворителя, мы получили продукты линейного строения – 6,7-диметокси-1-изохинолил(3,4-диметоксифенил)метилиминометил(*N,N*-диметил)амин 16, выделенный в виде дигидрохлорида, и (6,7-диметокси-1-изохинолилметил)-4,5-диметоксифенил-2-иминометил(*N,N*-диметил)амин 17.



13 16 Выход 70%

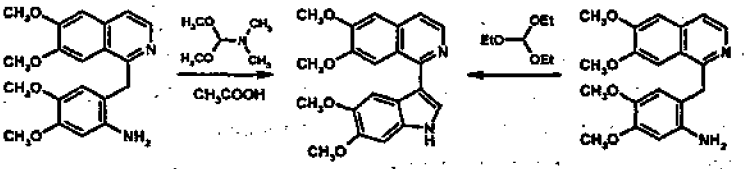


6 17 Выход 75%

Взаимодействие 6'-аминопапаверина с таким производным муравьиной кислоты, как этилортоформиат привело к иному результату. Нами был получен гетероциклический продукт – 1-(5,6-диметокси-1*H*-3-индолил)-6,7-диметоксиизохинолин **18**.

Реакции образования гетероцикла при использовании производных муравьиной кислоты могут требовать кислого катализа.

Проведение реакции ДМФ-ДМА с 6'-аминопапаверином **6** в уксусной кислоте, привело к получению уже известного нам гетероциклического продукта – 1-(5,6-диметокси-1*H*-3-индолил)-6,7-диметоксиизохинолина **18**.



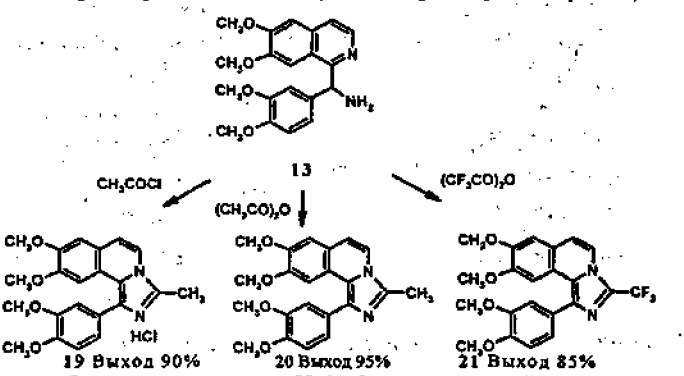
6 Выход 80% 18 Выход 50% 6

Соединение **18** – первый представитель индолов, синтезированных на основе папаверина.

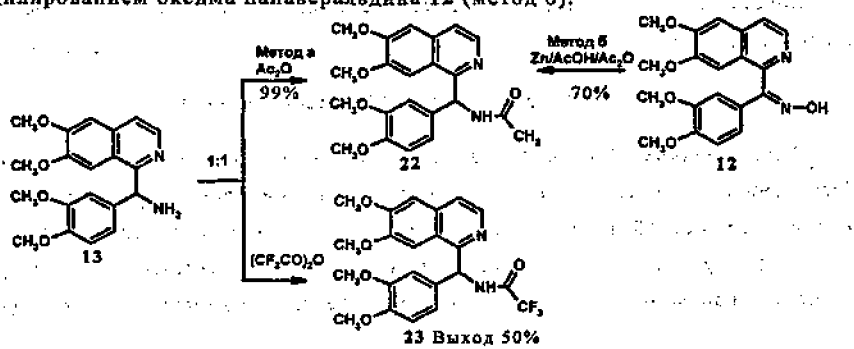
2.3. Синтез имидазо[2,1-*a*]папаверинов

Ацилирование 6'-аминопапаверина **6** хорошо изучено и не приводит к образованию конденсированных гетероциклов. В тоже время ацилирование α-аминопапаверина **13** избыточными количествами ацетилхлорида, уксусного или трифторуксусного ангидрида привело к неожиданным результатам. Смешение раствора реагентов в этилацетате при комнатной температуре

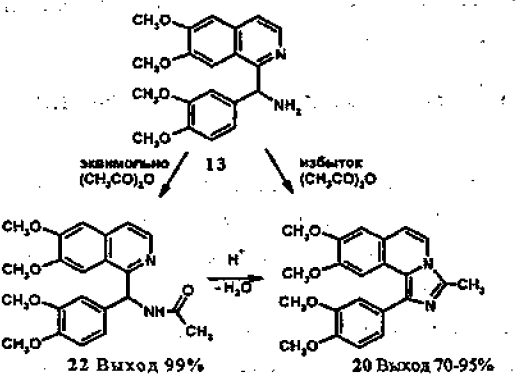
привело к получению 3-метил- и 3-трифторметил-1-(3,4-диметоксифенил)-8,9-диметоксиимидазо[2,1-*a*]изохинолинов (имидазо[2,1-*a*]папаверинов) 19–21.



Вероятно, образование имидазо[2,1-*a*]папавериновой системы протекает через стадию формирования α-ацетамида, который, далее, конденсируется в молекулу имидазо[2,1-*a*]изохинолина. Ранее не сообщалось об ацетильных производных α-аминопапаверина, поэтому мы синтезировали ацетамид и трифторацетамид α-аминопапаверина, в условиях, не допускающих протекания циклизации в имидазо[2,1-*a*]изохинолин. Обработка разбавленного раствора α-аминопапаверина 13 в этилацетате эквимольным количеством уксусного или трифторуксусного ангидрида при комнатной температуре позволила нам синтезировать *N*1-[6,7-диметокси-1-изохинолил(3,4-диметоксифенил)-метил]ацетамид (*N*-ацетил-α-аминопапаверин) 22 (метод а) и *N*1-[6,7-диметокси-1-изохинолил(3,4-диметоксифенил)метил]-2,2,2-трифторацетамид (*N*-трифторацетил-α-аминопапаверин) 23. Строение ацетамида α-аминопапаверина 22 подтверждено встречным синтезом – восстановительным ацилированием оксима папаверальдина 12 (метод б).

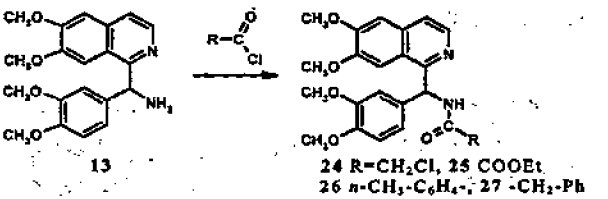


Установлено, что *N*-ацетил-α-аминопапаверин **22** легко превращается в 3-метил-1-(3,4-диметоксифенил)-8,9-диметоксиимидазо[2,1-*a*]изохинолин **20** под действием хлорокиси фосфора или уксусного ангидрида, что согласуется со свойствами амидов α-амино-1-алкилизохинолинов. Впервые показано, что ацетамид α-аминопапаверина **22** образует имидазо[2,1-*a*]изохинолин **20** с наибольшим выходом 95% при кипячении амида **22** в растворе соляной кислоты.

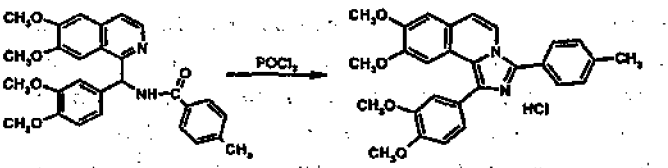


Можно утверждать, что 3-метилимидазо[2,1-*a*]изохинолин образуется в кислых средах через стадию образования ацетамида.

Ацилирование α-аминопапаверина **13** избыточными количествами хлорангидридов 4-метилбензойной, фенилуксусной, монохлоруксусной кислот или хлорангидридом этилового эфира щавелевой кислоты в растворе этилацетата дает только амиды **24-27**.



3-Фенилимидазо[2,1-*a*]изохинолин **28** синтезирован нами при кипячении *N*-толуамида α-аминопапаверина **26** в хлорокиси фосфора.



26 28 Выход 70%

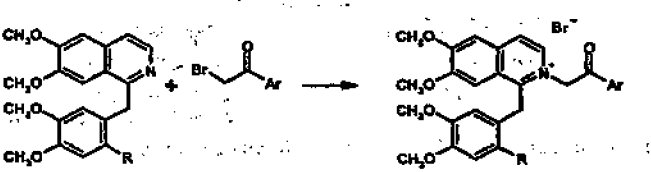
Синтезированный ряд соединений 14-28 продемонстрировал возможности аминопапаверинов в получении новых гетероциклов. Полученные соединения, в свою очередь, использованы нами для построения более сложных гетероциклических систем.

3. Взаимодействие папаверинов с α-фенацилбромидами

α-Галогенкетоны сочетают в себе два различных по природе реакционных центра. Взаимодействие папаверина с подобными бифункциональными соединениями приводит к предшественникам гетероциклических систем, что отвечает целям нашего исследования.

Мы исследовали превращение папаверина и его 6'- и α-производных под действием стабильных в условиях реакции α-бромацетофенонов, на качественном уровне обнаружили различия в протекании взаимодействий, и получили в результате реакций соединения, применимые в синтезе новых гетероциклических систем.

Кватернизация папаверина 1 и 6'-бромпапаверина 2 проводилась при 24-х часовом кипячении в ацетоне. В изученной реакции нами получены бромиды *N*-фенацилпапавериния и 6'-бром-*N*-фенацилпапавериния 29-38, представленные в таблице 3-1.



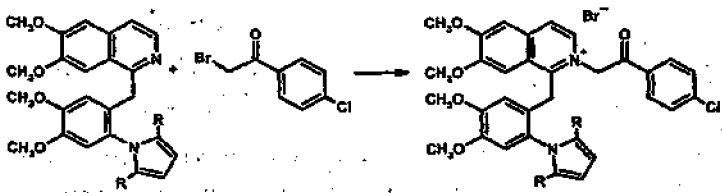
1 R=H, 2 R=Br 29-38

Распространение реакции на 6'-нитропапаверин показало, что он не реагирует с α-бромацетофеноном в выбранных условиях (24 ч кипячения в ацетоне). Мы исследовали поведение в реакции кватернизации ряда 6'-производных папаверина различной природы, и на качественном уровне обнаружили различия в их влиянии на ход взаимодействия.

Таблица 3-1. Выход и температура плавления бромидов *N*-фенацилпапаверинии

№	Ar	R	выход, %	T пл., °C
29	Ph	H	80	215-216
30	*n*-Cl-C_6H_4	H	90	184-185
31	*n*-Cl-C_6H_4	Br	60	189-191
32	*м*-NO_2-C_6H_4	H	85	139-140
33	*n*-NO_2-C_6H_4	H	70	177-178
34	*n*-NO_2-C_6H_4	Br	90	207-208
35	*n*-CH_3-C_6H_4	H	90	174-175
36	*n*-F-C_6H_4	H	70	204-205
37	*n*-CH_3O-C_6H_4	H	70	179-180
38	*n*-Br-C_6H_4	Br	70	191-192

Реакция 6'-пирролопапаверинов **14** и **15** с *n*-хлорфенацилбромидом в ацетоне, приводит к бромидам 6'-пирролил- и 6'-(2,5-диметилпирролил)-*N*-фенацилпапавериния **39** и **40**.



14 R=H
15 R=CH_3

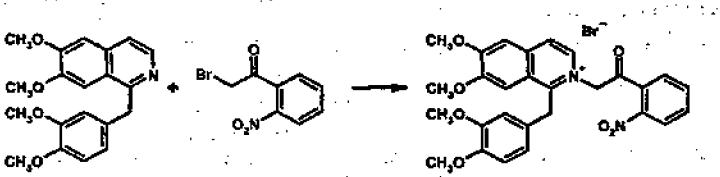
39 R=H Выход 77%
40 R=CH_3 Выход 55%

Сравнение результатов при синтезе бромидов *N*-фенацильных солей из незамещенного по 6'-ому положению папаверина и имеющего значительные по объему заместители (**14** и **15**) указывает на отсутствие стерического влияния заместителей в 6'-ом положении на реакцию кватернизации. Следовательно, отсутствие реакции фенацилбромида с 6'-нитропапаверином может быть объяснено наличием особого взаимодействия нитрогруппы с изохинолиновым атомом азота.

Можно предположить, что причиной такого влияния служит электронное взаимодействием между атомом азота изохинолинового кольца и нитрогруппой понижающее его нуклеофильность.

Нитрогруппа в *пара*- и *мета*-положениях фенацилбромида не влияет на образование бромидов *N*-фенацилпапаверинии **32-34** (выход 70-90%). Кватернизация папаверина под действием *о*-нитрофенацилбромида, в

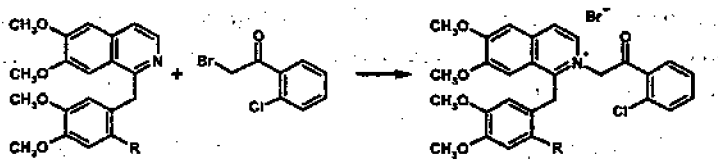
выбранных условиях, выявляет затруднения, обусловленные наличием нитрогруппы, вследствие которых четвертичная соль получена со стабильно низким выходом 8%.



1 41 Выход 8%

Мы считаем, что влияние нитрогруппы в *о*-нитробромацетофеноне на реакцию также может быть связано с электронными эффектами заместителя.

Влияние *орто*-заместителя было исследовано и на примере *о*-хлор-*α*-бромацетофенона.



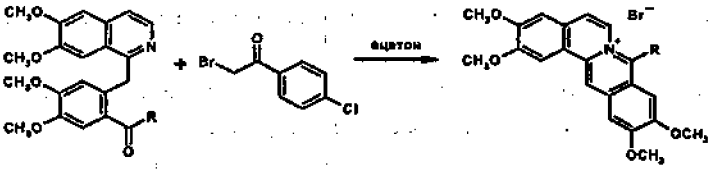
1 R=H
2 R=Br
14 R=1-пирролил

R=H не выделен в чистом виде
42 R=Br Выход 60%
43 R=1-пирролил Выход 20%

Наличие в *орто*-положении фенацилбромида атома галогена не оказывает влияния на реакцию с незамещенным и замещенными по 6'-му положению папаверинами 1, 2 и 14.

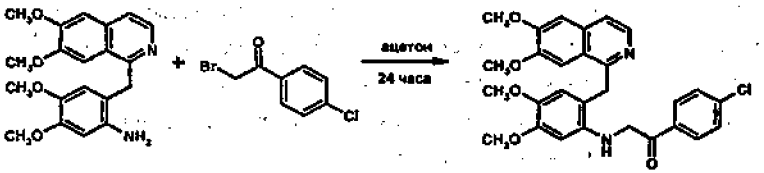
Следовательно, можно сделать вывод об особом влиянии нитрогруппы, как в молекуле папаверина, так и в молекуле алкилирующего агента на реакцию кватернизации изохинолинов, проявляющемся при расположении нитрогруппы вблизи реакционного центра. Ранее не сообщалось о влиянии нитрогруппы на реакцию кватернизации изохинолинов.

Особым образом в реакции кватернизации ведут себя 6'-ацилпапаверины. Мы обнаружили, что в реакции 6'-ацетилпапаверинов 8 и 9 с *п*-хлорфенацилбромидом в ацетоне образуются бромиды 8-метил- или 8-фенил-2,3,10,11-тетраметоксиизохинолино[3,2-*a*]изохинолиния 44 и 45 или, соответственно бромиды 8-метил- и 8-фенил-«коралинов». В этой реакции фенацилбромид выступает как источник бромистого водорода.



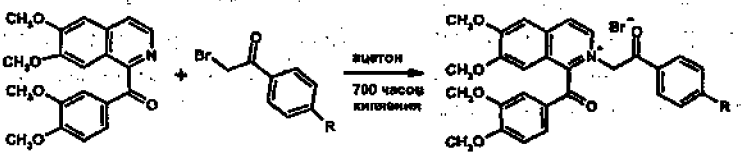
Хотя «коралины» известный класс соединений, встречающихся в природе, в виде бромидов они получены впервые.

Исследуя превращения 6'-аминопапаверина 6 в реакции с *п*-хлорфенацилбромидом, впервые был получен аминокетон папаверинового ряда 46.



Более подробное рассмотрение реакций α-незамещенных папаверинов с α-бромацетофенонами выявило наличие побочных продуктов – пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, образование которых вероятно протекает через отщепление бромоводорода от основного продукта реакции под действием основания, в качестве которого может выступать сам папаверин.

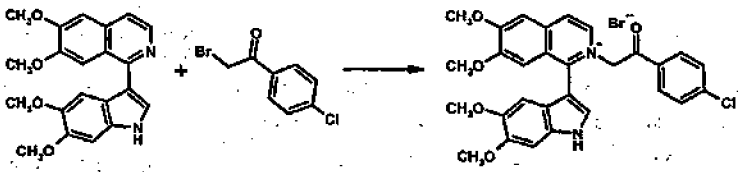
Замещение обоих атомов водорода у мостикового метиленового атома углерода в папаверальдине 10 сделало протекание побочных процессов невозможным, что отразилось на выходах получаемых солей. Кетон 10 реагирует с α-бромацетофенонами с образованием четвертичных солей 47 и 48 с выходами, близкими к количественному.



Введение нитрогруппы в вератрольный фрагмент папаверальдина вновь отражается на реакционной способности субстрата. Так, 6'-нитропа-

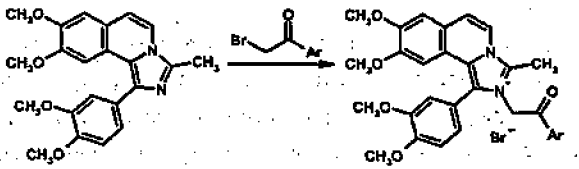
паверальдин 11 не реагирует с фенацилбромидами при длительном кипячении реагентов в ацетоне.

С высоким выходом получена четвертичная соль 49 при обработке гетероциклического субстрата – индолопапаверина 18.



18 49 Выход 75%

В 3-метилимидазо[2,1-*a*]изохинолине 20, полученном из α-аминопапаверина, электронная пара при «изохинолиновом» атоме азота недоступна для реакции с α-галогенкетонами. Но новый реакционный центр позволяет кватернизовать гетероциклический субстрат 20 как иодистым метилом с образованием иодметилата 50, так и α-бромацетофенонами получая четвертичные соли 51-54 (Таблица 3-2).



20 51-54

Таблица 3-2. Выход и температура плавления солей 3-метилимидазо[2,1-*a*]папаверина

№	Ar	Выход %	Т.пл., °С
51	Ph	83	163-164
52	*n*-Cl-C_6H_4	86	174-175
53	*n*-NO_2-C_6H_4	91	185-186
54	*м*-NO_2-C_6H_4	81	183-185

N-Алкилированные производные папаверина, большинство из которых получены впервые, являются потенциальными предшественниками гетероциклических соединений. Приложение реакции алкилирования фенацилгалогенидами к производным папаверина открывает новые пути синтеза гетероциклов на их основе.

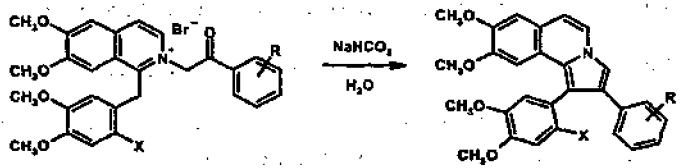
4. Синтез гетероциклов на основе кватернизованных папаверинов

Бромиды *N*-фенацилпапавериния и *N*-фенацилпапаверальдиния обладают набором функциональных групп, позволяющих осуществлять ряд подходов к

синтезу пяти- и шестичленных гетероциклических структур, как внутримолекулярно, так и с участием дополнительного реагента. Мы показали применимость обоих подходов построения гетероциклических соединений на основе четвертичных солей папаверина и папаверальдина.

4.1. Синтез пирроло[2,1-*a*]папаверинов

Обработка водным раствором гидрокарбоната натрия бромидов *N*-фенацилпапавериния 29-40 и 42-43 показала, что с выходами 50-90% в реакции образуются 2-арил-1-(3,4-диметоксифенил)-8,9-диметоксипирроло[2,1-*a*]изохинолины и их 6'-бром-, 6'-пирроло- и 6'-(2,5-диметилпирроло)- производные 55-69.



29-40 и 42-43 55-69

Особым образом проявила себя лишь четвертичная соль 41, полученная из папаверина и *о*-нитрофенацилбромида. В выбранных условиях реакции соединение 41 не претерпевало превращений и было выделено в неизменном виде.

Влияние нитрогруппы в *орто*-положении *N*-фенацильного фрагмента соли нельзя объяснить стерическим влиянием *орто*-заместителя, что показывает введение в реакцию

Таблица 4-1. Выходы пирроло[2,1-*a*]папаверинов

№	R	X	Выход %	Т.пл.,°С
55	H	H	75	177-178
56	*п*-Cl	H	60	191-192
57	*п*-Cl	Br	52	121-122
58	*п*-Cl	1-(2,5-диметилпирролил)	70	292-294
59	*п*-Cl	1-пирролил	66	257-258
60	*м*-NO_2	H	50	191-192
61	*п*-NO_2	H	70	226-227
62	*п*-NO_2	Br	55	227-228
63	*п*-CH_3	H	75	220-221
64	*п*-F	H	65	168-169
65	*п*-OCH_3	H	50	169-170
66	*п*-Br	Br	60	185-186
67	*о*-Cl	H	5*	219-220
68	*о*-Cl	Br	90	138-140
69	*о*-Cl	1-пирролил	70	233-235

* получен без выделения четвертичной соли в чистом виде, выход рассчитан на исходный папаверин 1

бромидов *о*-хлор-*N*-фенацилпапавериния и образование пирроло[2,1-*a*]папаверинов 68 и 69 со значительными выходами.

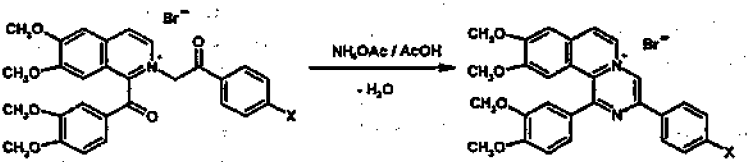
Эти факты указывают на то, что структура солей *о*-хлор-*N*-фенацилпапаверинием обладает достаточной лабильностью для образования в реакции с основанием ароматической структуры пирроло[2,1-*a*]изохинолина. Можно предположить, что внутримолекулярные электронные взаимодействия в бромиде *о*-нитро-*N*-фенацилпапавериния 41 делают структуру четвертичной соли пространственно жесткой, не способствуя образованию гетероциклической системы пирроло[2,1-*a*]изохинолина.

Таким образом, мы показали возможность синтеза на основе четвертичных солей папаверина пятичленных конденсированных систем, в том числе и линейно связанных с гетероциклической системой пиррола.

4.2. Синтез бромидов пиразино[2,1-a]изохинолиния

Нами впервые проведен синтез 6-ти членных гетероциклических конденсированных систем на основе папаверальдина.

Обработка четвертичных солей 47 и 48, полученных из папаверальдина избытком ацетата аммония в уксусной кислоте приводит к замыканию пиразино[2,1-*a*]изохинолиниевой системы. В реакции нами синтезированы бромиды 3-(4-хлорфенил)-1-(3,4-диметоксифенил)-9,10-диметоксипиразино[2,1-*a*]изохинолин-5-ия 70 и 3-(4-фторфения)-1-(3,4-диметоксифенил)-9,10-диметоксипиразино[2,1-*a*]изохинолин-5-ия 71.



47 X=Cl
48 X=F

70 X=Cl Выход 70%
71 X=F Выход 65%

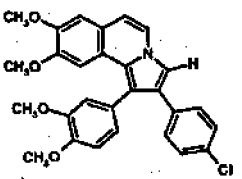
Таким образом, на примерах *N*-фенацильных солей папаверальдина мы впервые показали возможность синтеза новых гетероциклических систем – солей пиразино[2,1-*a*]изохинолин-5-ия.

5. Функционализация индолизинов папаверинового ряда

Анализ направлений поиска новых лекарственных средств свидетельствует о значительном интересе исследователей к препаратам ряда

индолизина (пирроло[2,1-*a*]пиридина). Их применение, как возможных лекарственных субстанций, предъявляет особые требования к строению действующего начала, такие, например, как наличие в молекуле липофильных или гидрофильных фрагментов и фрагментов, заведомо проявляющих биологическую активность – фармакофорных групп. Несмотря на множество известных способов получения функциональных производных индолизинов, применительно к пирроло[2,1-*a*]папаверинам исследованы лишь единичные методы, что ограничивает набор заместителей в полученных производных папаверина.

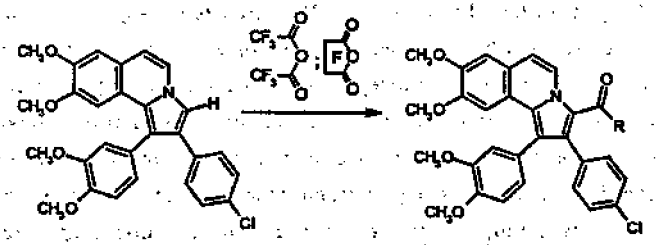
С нашей точки зрения при получении функционализированных производных пирроло[2,1-*a*]папаверинов наиболее оптимальным является путь введения новых заместителей в заранее построенное ядро индолизина обладающее в случае пирроло[2,1-*a*]папаверинов ярко выраженным нуклеофильным центром в третьем положении. В качестве модельной, нами выбрана реакция ацилирования индолизина **56** активированными ангидридами и хлорангидридами кислот.



56

5.1. Реакции пирроло[2,1-*a*]папаверинов с ангидридами перфторкарбоновых кислот

Мы показали, что индолизины ряда папаверина селективно ацилируются в третье положение в очень мягких условиях – в отсутствие катализаторов и при комнатной температуре. Взаимодействие пирроло[2,1-*a*]папаверина **56** с ангидридами перфторкарбоновых кислот в растворе *N,N*-диметилформамида, завершается за несколько часов, приводя, исключительно, к получению 3-кетопроизводных **72** и **73**.



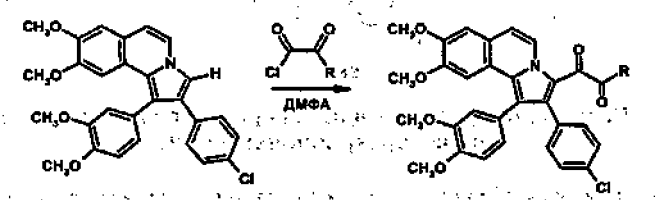
56 72 R=CF_3 Выход 95%
73 R=CF_2CF_2COOH Выход 73%

Нами впервые показана возможность ацилирования пирроло[2,1-*a*]папаверинов внутренними ангидридами дикарбоновых кислот с образованием 3-кетокарбоновых кислот.

5.2. Реакции пирроло[2,1-*a*]папаверинов с хлорангидридами щавелевой кислоты

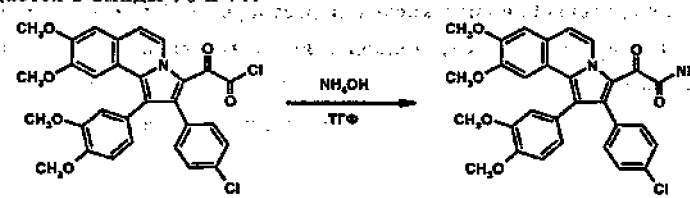
Ацилирование пирроло[2,1-*a*]папаверинов, под действием хлорангидридов щавелевой кислоты, позволило нам получить ряд производных α-кетокислот.

В реакции с этоксалилхлоридом и оксалилхлоридом, при комнатной температуре, получены кетоэфир 74 и хлорангидрид арилглиоксиловой кислоты 75.

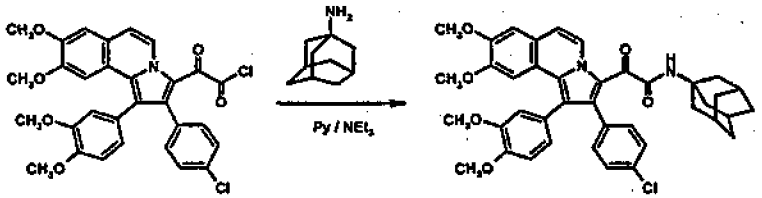


56 74 R=OEt Выход 80%
75 R=Cl Выход 80%.

Хлорангидрид 75 при обработке аммиаком или первичным амином превращается в амиды 76 и 77.

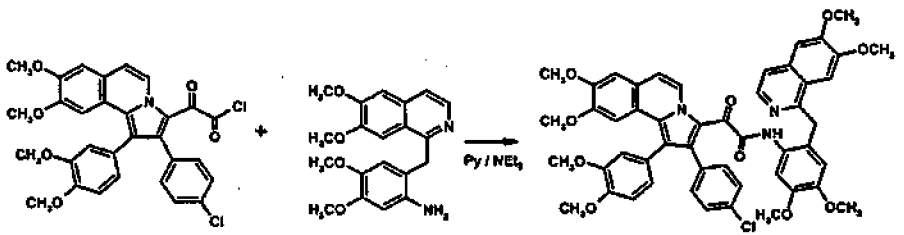


75 76 Выход 42%

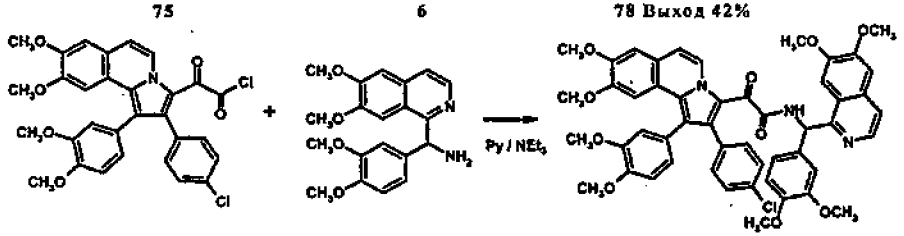


75 77 Выход 55%

Соединение 75 открывает интересные возможности в синтезе молекул содержащих два папавериновых фрагмента. В реакциях с 6'- и α-аминопапаверинами 6 и 13 в мягких условиях получены «димерные» амиды 78 и 79.



75 6 78 Выход 42%



75 13 79 Выход 31%

Всестороннее рассмотрение синтетического потенциала пирроло[2,1-*a*]папаверинов не является целью нашего исследования. Мы, на примере отдельной реакции ацилирования, ограничились иллюстрацией возможностей полученного класса гетероциклических соединений.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Папаверин вступает в реакции циклизации свойственные 1-бензилизохинолинам. В тоже время уникальная структура этого алкалоида часто обуславливает необычное течение реакций с его участием.

2. Разработаны препаративные методы синтеза пирролов, индолов, имидазо[2,1-*a*]изохинолинов, индолизинов, и бромидов пиразино[2,1-*a*]изохинолиния на основе папаверина.
3. Впервые обнаружено образование имидазо[2,1-*a*]изохинолинов в реакциях α-аминопапаверина с ацилирующими агентами. Показана необычная легкость образования имидазо[2,1-*a*]изохинолинов.
4. На примере 6'-нитропапаверина обнаружено определяющее влияние нитрогруппы на процесс кватернизации изохинолинов под действием фенацилбромидов.
5. Найден простой способ функционализации индолизинов папаверинового ряда, позволяющий селективно вводить кето-, карбокси- и амидогруппы.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Амидометилированные производные стрихнина и папаверина / Д.В. Криворотов, М.В. Воробьёв, В.А. Полукеев // В книге «Азотистые гетероциклы и алкалойды» / Под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова. – М.: Ириднум-Пресс.Т. 2. – 2001. С. 168, С. 410.
2. Синтез пирролоизохинолинов на основе папаверина / Д.В. Криворотов, М.В. Воробьев, В.А. Полукеев, Е.Н. Глибин // ЖоРХ. – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 594-596.
3. Новый способ синтеза бромида 3-(4-хлорфенил)-1-(3,4-диметокифенил)-9,10-диметоксипиразино[2,1-*a*]изохинолиния / Д.В. Криворотов, М.В. Воробьев, Е.Н. Глибин, М.Л. Петров, В.А. Полукеев // ЖоРХ. – 2006. – Т. 42, № 5, – С. 793-794.
4. Необычная реакционная способность α-аминопапаверина / Д.В. Криворотов, М.В. Воробьев, Е.Н. Глибин, В.А. Полукеев, М.Л. Петров, А.В. Диденко // ЖоРХ. – 2006. – Т. 42, № 6. – С. 959-960.

10.11.06 г. Зак.185-75 РТП ИК «Синтез» Московский пр., 26