

На правах рукописи

РГБ ОД

25 Дек 2000

ГОЛОВНИНА Оксана Витальевна

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ
4-АЛКОКСИКАРБОНИЛ-2,3-ДИГИДРО-2,3-ПИРРОЛДИОНОВ,
АННЕЛИРОВАННЫХ С АЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ СТОРОНОЙ [a]**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Пермь – 2000

Работа выполнена на кафедре органической химии Пермского государственного университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, Масливец А.Н.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Гейн В.Л.
кандидат химических наук, Бельская Н.П.

Ведущая организация: Институт технической химии УрО РАН, г. Пермь

Защита состоится «5» декабря 2000 г. в 15 часов на заседании специализированного совета Д 063.59.04 в Пермском государственном университете по адресу 614600, г. Пермь ГСП, ул. Букирева, 15, ПермГУ, в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пермского государственного университета.

Автореферат разослан «2» ноября 2000 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат химических наук, с.н.с.



И.В. Петухов

Г261.32,0
Г264 0

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы, аннелированные с азгетероциклами стороной [a], исследованы почти исключительно в качестве диенофилов в реакциях Дильса-Альдера с целью получения гетероциклических азотсодержащих конденсированных систем – промежуточных соединений для синтеза алкалоидов эригринового ряда. В настоящее время эти соединения привлекают к себе значительный интерес благодаря необычности их химического поведения. Нуклеофильные и термолитические превращения гетерено[a]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов мало изучены, а имеющих в положении 4 пирролдионного цикла алкоксикарбонильную группу – неизвестны.

Между тем, для них характерна повышенная реакционная способность по отношению к нуклеофилам, а наличие в их молекулах примерно равноценных электронодефицитных атомов углерода в положениях 2, 3 и 5 пирролдионного цикла приводит к возможности образования в нуклеофильных реакциях нескольких рядов веществ.

Наличие алкоксикарбонильных групп в гетерено[a]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионах понижает температуру их термолитического декарбонилирования, тем самым благоприятствуя генерированию имидоилкетенов и их участию в межмолекулярных реакциях.

В связи с вышеизложенным представляло интерес синтезировать ряд 4-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов, аннелированных с азгетероциклами стороной [a], и изучить процессы их взаимодействия с OH- и NH-нуклеофилами, направление первоначального присоединения и структуру образующихся продуктов, исследовать реакции рециклизации под действием бинуклеофилов и синтезировать на основе этих реакций ациклические и гетероциклические поликарбонильные соединения и конденсированные гетероциклические системы, провести исследование в направлении термолита гетерено[a]-4-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов, изучить структуру, свойства и химическое поведение образующихся при этом алкоксикарбонил(имидоил)кетенов.

Наибольшую практическую ценность представляла весьма высокая физиологическая активность производных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов, проявляющих противовоспалительную, анальгетическую, противогриппозную, антигипоксическую активность. Исследование гетерено[a]-4-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов расширяет спектр физиологической активности соединений этого класса.

Цель работы. 1. Синтез 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и 3-алкоксикарбонил-5-незамещенных и 5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4-трионов, изучение особенностей их строения. 2. Исследование взаимодействия пирролобензоксазин- и пирролохиноксалинтрионов с мононуклеофилами 3. Изучение взаимодействия пирролобензоксазин- и пирролохиноксалинтрионов с бинуклеофилами и разработка на основе этого взаимодействия способов синтеза гетероциклических поликарбонильных соединений. 4. Исследование термолитических превращений пирролобензоксазин- и пирролохиноксалинтрионов в отсутствие и при наличии потенциальных партнеров по реакции, структуры образующихся продуктов. 5. Поиск биологически активных соединений среди продуктов синтеза.

Научная новизна. Взаимодействием 3-алкоксикарбонилметил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-онов и 1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов с оксалилхлоридом синтезированы 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы и -1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4-трионы, 4-алкоксикарбонил-3,5-дигидро-2H-пирано[2,3-b]хиноксалин-2,3-дионы, соответственно.

Найдено, что пирролобензоксазин- и пирролохиноксалинтрионы присоединяют мононуклеофилы к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла с образованием

За-замещенных 3-алкоксикарбонил-2-гидрокси-3а,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4-дионов и -1,3а,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4-дионов.

Установлено, что при реакции пирролохиноксалинтрионов с алкил- и ариламином первоначальное присоединение осуществляется по атому углерода в положении 2 пирролодионного цикла с последующей циклизацией на алкоксикарбонильный фрагмент E-3-(2,4,5-триоксо-2-пирролидинилиден)-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалин.

Показано, что пирролохиноксалинтрионы реагируют с диаминами с последующей атакой аминогруппами реагента атомов углерода в положениях 2 и 3 пирролодионного цикла и образованием 3-алкоксикарбонил(гетерил)метилен-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона.

Установлено, что при реакции пирролохиноксалинтрионов с 1,8-диаминонафталином происходит атака аминогруппой реагента атома углерода в положении 2 пирролодионного цикла и циклизация по этому же атому с образованием 2-[3-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалинилиден](этоксикарбонил)ацетилпиримидина.

Впервые найдено, что при термолитическом декарбонилировании пирролобензоксазинтрионов и 5-фенилпирролохиноксалинтрионов происходит генерирование алкоксикарбонил(2-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)кетенов и -(3-оксо-3,4-дигидро-4-фенилхиноксалин-2-ил)кетенов, стабилизирующихся путем участия в реакции [4+2]циклодимеризации, причем одна из молекул играет роль диена имидоилкетеновым фрагментом, другая – диенофила группой C=C кетенового фрагмента, в 2,4-диалкоксикарбонил-2-[3-оксо-1Н-бензоксазин-3-ил]-1,2,3,5-тетрагидропиридо[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,3,5-трионы и 2,4-ди(алкоксикарбонил)-2-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-6-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-1,3,5-трионы.

Впервые установлено, что при термолитическом декарбонилировании 5-незамещенных пирролохиноксалинтрионов происходит генерирование алкоксикарбонил(3-оксо-3,4-дигидро-2-хиноксалинил)кетенов, стабилизирующихся путем внутримолекулярной циклизации до 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидрофуоро[2,3-б]хиноксалин-2-онов.

Показано, что термолитическое декарбонилирование пирролобензоксазинтрионо или 5-фенилпирролохиноксалинтрионов в присутствии альдегидов и кетонов, азометанов и дициклогексилкарбодимида приводит к образованию продуктов реакции [4+2]циклоприсоединения алкоксикарбонил(имидоил)кетенов фрагментом N=C-C=C в связи C=O или C=N реагентов.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза неописанные ранее 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионо и -1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионо, 4-алкоксикарбонил-3,5-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]хиноксалин-2,3-дионов, 2,3-ди(2-фенил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-3-фурил)хиноксалина, За-замещенных 3-алкоксикарбонил-2-гидрокси-3а,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4-дионов и -1,3а,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4-дионов, E-3-(2,4,5-триоксо-2-пирролидинилиден)-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона, 3-[3-оксо-3,4-дигидро-2-хиноксалинил(алкоксикарбонил)метилен]-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона, 3-[1,4-дигидрокси-пергидро-3-оксо-2-хиноксалинилиден](этоксикарбонил)метил-1-фенил-1,2-дигидро-2-хиноксалона, 3-[2-карбоксиэтиленмеркапто-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-илиден](этоксикарбонил)метил-1-фенил-1,2-дигидро-2-хиноксалона, E-3-[6-оксо-3-тио-1,2,3,6-тетрагидро-1,3,4-триазин-5-ил](этоксикарбонил)метил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона, 3-(2-тозил-5,6-диоксо-3-этокси-1,2,5,6-тетрагидро-4-пиридазинил)-1,2-дигидро-2-хиноксалона, E-3-(2-бензоил-3,5,6-триоксопергидро-4-пиридазинилиден)-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона, 2-[3-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалинилиден](этоксикарбонил)ацетилпиримидин-

на, 2,4-диалкоксикарбонил-2-[2-оксо-1Н-бензоксазин-3-ил]-1,2,3,5-тетрагидропиридо-[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,3,5-трионов, 1-п-бромфенил-2-п-метоксифенил-4-этоксикарбонил-1,2,3,5-тетрагидропиримидино[3,4-с][1,4]бензоксазин-3,5-диона, 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидрофуро[2,3-б]хиноксалин-2-онов, 2,4-ди(алкоксикарбонил)-2-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-6-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-1,3,5-трионов, 1-п-бромфенил-6-фенил- и 1-бензил-1,6-дифенил-4-этоксикарбонил-1,3,5,6-тетрагидро[1,3]оксазино[3,4-а]хиноксалин-3,5-дионов, 6-фенил-4-этоксикарбонил-1,3,5,6-тетрагидро[1,3]оксазино[3,4-а]хиноксалин-3,5-дион-1-спироциклоалканов, 1-п-бромфенил-2-п-метоксифенил- и 2-циклогексил-1-циклогексилимино-6-фенил-4-этоксикарбонил-2,3,5,6-тетрагидро-1Н-пиримидино[3,4-а]хиноксалин-3,5-диона.

Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 23 работы (в том числе 4 в центральной печати).

Апробация. Результаты работы доложены на VII Всероссийской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 1997), на XXXVI Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 1998), на Молодежной научной школе по органической химии (Екатеринбург, 1999), на Международной научной конференции «Органический синтез и комбинаторная химия» (Москва-Звенигород, 1999), на III Уральской конференции «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 1999), на I-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов, посвященной 85-летию со дня рождения А.Н. Коста (Суздаль, 2000).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 164 страницы машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, приложений, в которых приводятся данные о биологической активности и рентгеноструктурных исследованиях некоторых синтезированных соединений, и выводов, содержит 8 таблиц, 11 рисунков. Список литературы включает 123 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

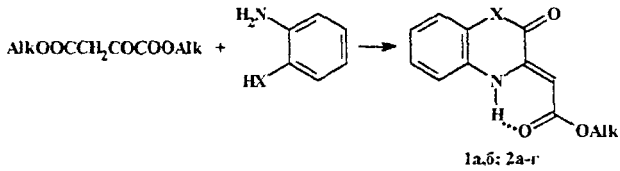
Первая глава представляет собой обзор литературы по химии гетерено[а]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов, на основании которого сделан выбор объекта исследования.

Во *второй главе* описаны результаты проведенных исследований.

Синтез гетероциклических енаминов

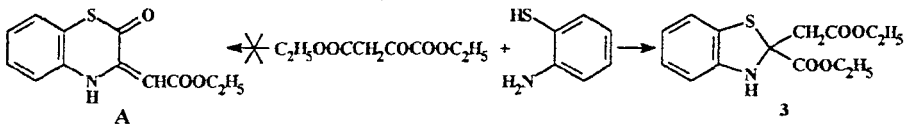
Учитывая, что наиболее удобным и доступным методом синтеза замещенных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов является взаимодействие первичных енаминов с оксалилхлоридом, нами получены гетероциклические енамины – замещенные бензоксазины и хиноксалоны – исходные соединения для синтеза гетерено[а]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов. В основном усилия были направлены на получение гетероциклических енаминов, содержащих электроноакцепторные алкоксикарбонильные группы.

Взаимодействием диалкиловых эфиров шавелевоуксусной кислоты с о-аминофенолом и о-фенилендиаминами получены 3-алкоксикарбонилметилен-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-оны (1а,б) и 3-алкоксикарбонилметилен-1-незамещенные и 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалоны (2а-г).

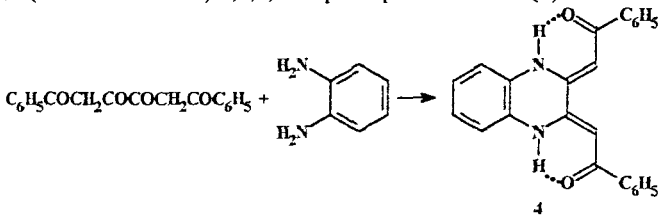


1: X = O, Alk = CH₃ (а), C₂H₅ (б); 2: X = NR, R = H, Alk = CH₃ (а); R = H, Alk = C₂H₅ (б); R = C₆H₅, Alk = CH₃ (в); R = C₆H₅, Alk = C₂H₅ (г)

Взаимодействие о-аминиофенола с диэтиловым эфиром шавелевоуксусной кислоты привело к образованию 2-этоксикарбонил-2-этоксикарбонилметил-2,3-дигидро-1,3-бензтиазола (3) вместо ожидаемого замещенного 1,4-бензтиазин-2-она (А). По-видимому, меркапто- и аминогруппы о-аминиофенола последовательно атакуют кетонную карбонильную группу диэтилового эфира шавелевоуксусной кислоты, что приводит к замыканию термодинамически устойчивого 1,3-бензотиазольного цикла.

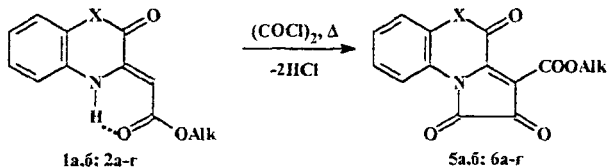


При взаимодействии 1,6-дифенил-1,3,4,6-гексантетраона с о-фенилендиамином образуется 2,3-ди(бензоилметил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин (4).



Гетерено[а]-4-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролоны

Взаимодействием гетероциклических енаминов (1а,б) и (2а-г) с оксалилхлоридом с хорошими выходами (60-95%) синтезированы 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы (5а,б) и 3-алкоксикарбонил-5-незамещенные и 5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионы (6а-г), соответственно.



1,5: X = O, Alk = CH₃ (а), C₂H₅ (б); 2,6: X = NR, R = H, Alk = CH₃ (а); R = H, Alk = C₂H₅ (б); R = C₆H₅, Alk = CH₃ (в); R = C₆H₅, Alk = C₂H₅ (г)

При взаимодействии соединений (2а,б) с оксалилхлоридом наряду с соединениями (5а,б) в качестве минорных продуктов с выходами 5-15% выделены 4-алкоксикарбонил-3,5-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]хиноксалин-2,3-дионы (7а,б).

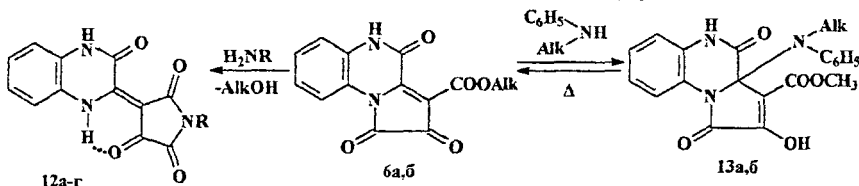
Строение соединений (7а,б) подтверждено данными РСА соединения (7б).

димому, является следствием напряженности пирролдионного цикла и наличия электроакцепторных заместителей, повышающих его электрофильность. В продуктах присоединения воды и спиртов напряженность пирролдионного цикла уменьшается за счет перехода атома углерода в положении 3а из состояния sp^2 -гибридизации в состояние sp^3 -гибридизации. По-видимому, реакция подчиняется орбитальному контролю.

Кипячение соединений (5, 6, 9-11) в смеси вода-диоксан приводит к отщеплению оксалильного фрагмента с образованием бензоксазинов (1а,б) и хиноксаленов (2а-г).

Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с моно-NH-нуклеофилами

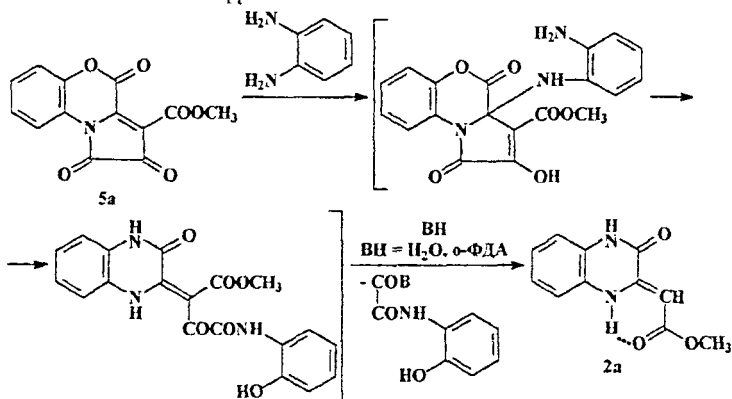
Пирролохиноксалинтрионы (6а,б) взаимодействуют с алкил- и ариламинами с образованием двух рядов продуктов – Е-3-(2,4,5-триоксо-2-пирролидинилиден)-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксаленов (12а-г) и 2-гидрокси-3а-амино-3-метоксикарбонил-1,3а,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4-дионов (13а,б). Соединения (12а-г) образуются в результате атаки аминами карбонильной группы в положении 2 пирролдионного цикла соединений (6а,б) и последующей циклизацией на сложнуюэфирную группу.



12: R = $C_6H_5CH_2$ (а), $(CH_3)_3C$ (б), $p-CH_3OC_6H_4$ (в), 2,4,6- $(CH_3)_3C_6H_2$ (г); 13: Alk = CH_3 (а), C_2H_5 (б)

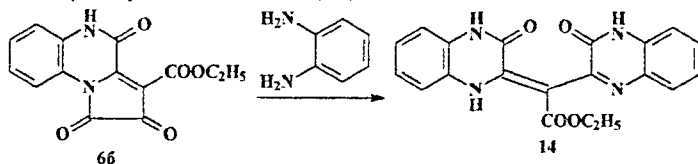
Взаимодействие гетеро[о]а]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с о-фенилендиамином

При взаимодействии 3-метоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона (5а) с о-фенилендиамином (о-ФДА) образуется 3-метоксикарбонилметилен-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалон (2а). По-видимому, на первой стадии реакции происходит присоединение аминогруппы реагента к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла, атака второй аминогруппой лактонной карбонильной группы и раскрытие оксазинового цикла по связям C^4-O^5 и $C^{3a}-N^{10}$ с последующим гидролизом или аминолизом оксамидного фрагмента.



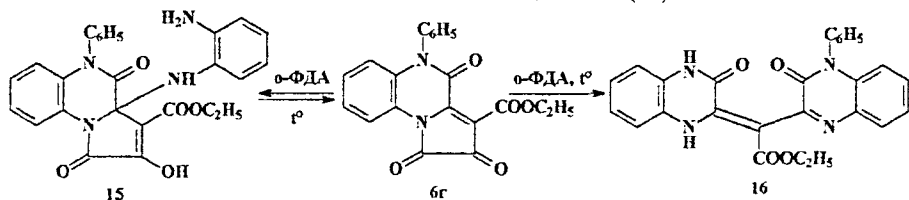
3-Этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трион (6б) реагирует с о-фенилендиамином с образованием продукта последовательной нуклеофиль-

ной атаки аминогруппами реагента атомов углерода в положениях 2 и 3 пирролдионного цикла соединения (6б) – 3-[3-оксо-3,4-дигидро-2-хиноксалинил(этоксикарбонил)метилен]-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона (14).



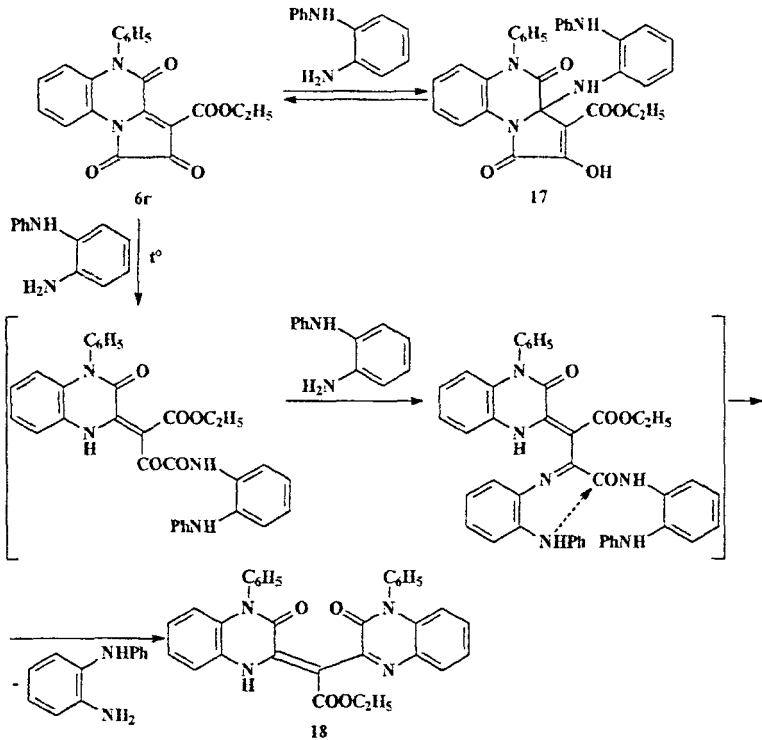
При взаимодействии 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-триона (6г) с о-фенилендиамином при комнатной температуре образуется 2-гидрокси-3а-(о-аминофенил)амино-5-фенил-3-этоксикарбонил-1,3а,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4-дион (15), а при кратковременном кипячении – 3-[3-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-2-хиноксалинил(этоксикарбонил)метилен]-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалон (16). Соединение (16) образуется также при 5-10-минутном кипячении раствора соединения (15) в абсолютном диоксане.

По-видимому, на первой стадии взаимодействия соединения (6г) с о-фенилендиамином происходит присоединение реагента к атому углерода в положении 3а соединения (6г). При кипячении соединения (15) происходит отщепление о-фенилендиамина, далее атакующего атом углерода в положении 1 соединения (6г) с последующим расщеплением цикла по связи C¹-N¹⁰ и циклизацией в соединение (16).



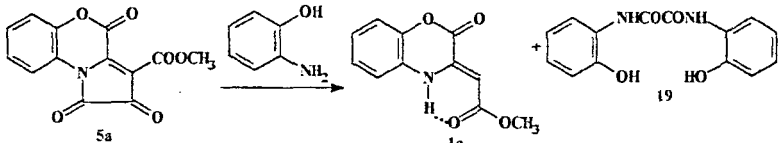
Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с N-фенил-о-фенилендиамином

При взаимодействии 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-триона (6г) с N-фенил-о-фенилендиамином при комнатной температуре образуется 2-гидрокси-3а-(о-(N-фениламино)фенил)амино-5-фенил-3-этоксикарбонил-1,3а,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4-дион (17), а при кратковременном кипячении – 3-[3-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-2-хиноксалинил(этоксикарбонил)метилен]-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалон (18). Соединение (18) образуется также при 5-10-минутном кипячении раствора соединения (17) в диоксане. По-видимому, на первой стадии взаимодействия соединения (6г) с N-фенил-о-фенилендиамином происходит обратимое присоединение первичной аминогруппы реагента к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла соединения (6г). При кипячении соединения (17) происходит отщепление молекулы N-фенил-о-фенилендиамина, атакующей первичной аминогруппой атом углерода в положении 2 пирролдионного цикла. Дальнейшая атака второй молекулой реагента приводит к продукту замещения α-карбонильной группы, внутримолекулярно циклизующемуся с образованием соединения (18).

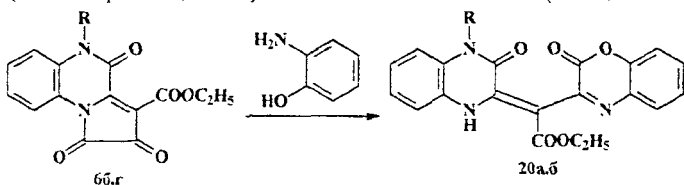


Взаимодействие с о-аминофенолом

При взаимодействии 3-метоксикарбонил-2,4-дигидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона (5a) с о-аминофенолом образуются бензоксазинон (1a) и N,N'-ди-(о-гидроксифенил)амид шавелевой кислоты (19). По-видимому, о-аминофенол атакует аминогруппой атом углерода в положении 2 пирролдинового цикла соединения (5a), происходит раскрытие и последующий аминолиз оксамидного фрагмента.



3-Этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-a]-хиноксалин-1,2,4-трионы (6б,г) взаимодействуют с о-аминофенолом с образованием 3-[3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалинил(этоксикарбонил)метил]-1H-1,4-бензоксазин-2-онов (20а,б).

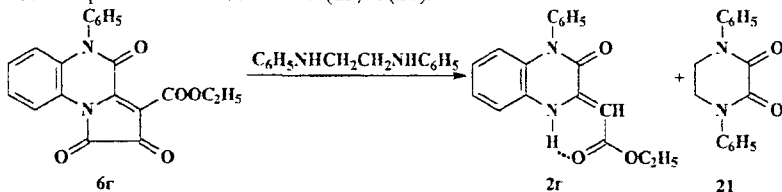


20: R = H (а), C₆H₅ (б)

Образование соединений (20а,б) происходит, по-видимому, по схеме, аналогичной вышеописанной для реакции пирролохиноксалинтриона (6г) с N-фенил-о-фенилендиамином.

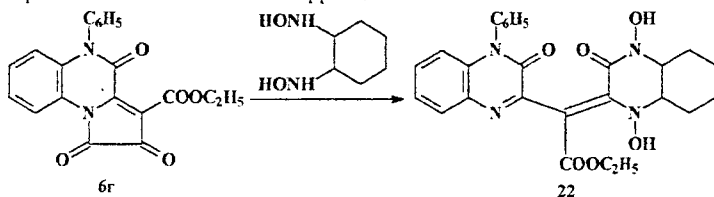
Взаимодействие с N,N'-дифенилэтилендиамином

При взаимодействии 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]-хиноксалин-1,2,4-триона (6г) с N,N'-дифенилэтилендиамином образуются 1-фенил-3-этоксикарбонилметил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалин (2г), идентифицированный путем сравнения с заведомо известным образцом, и 1,4-дифенил-2,3-пиперазиндион (21), структура которого подтверждена встречным синтезом из диэтилоксалата и N,N'-дифенилэтилендиамина. По-видимому, в результате первоначальной атаки аминогруппой реагента атома углерода в положении 1 соединения (6г) и дальнейшего расщепления происходит образование соединений (2г) и (21).



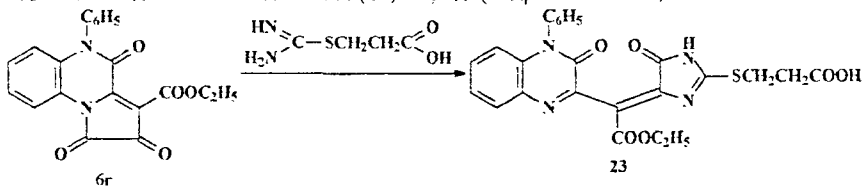
Взаимодействие с 1,2-ди(гидроксиламино)циклогексаном

5-Фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трион (6г) взаимодействует с 1,2-ди(гидроксиламино)циклогексаном с образованием 3-[1,4-дигидроксипептидо-3-оксо-2-хиноксалинилден](этоксикарбонил)метил-1-фенил-1,2-дигидро-2-хиноксалина (22). По-видимому, образование соединения (22) происходит по схеме, включающей последовательную нуклеофильную атаку аминогруппами реагента атомов углерода в положениях 2 и 3 пирролидионного цикла.



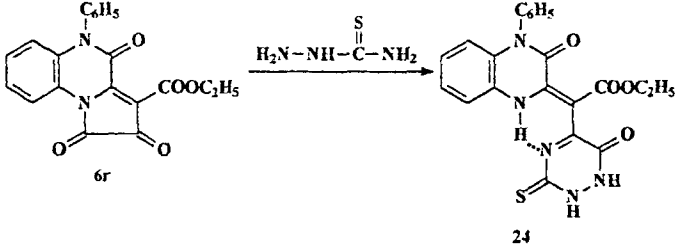
Взаимодействие с β-(амидиномеркапто)пропионовой кислотой

При взаимодействии 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]-хиноксалин-1,2,4-триона (6г) с β-(амидиномеркапто)пропионовой кислотой образуется 3-[2-карбокситэтиленмеркапто-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-илден](этоксикарбонил)метил-1-фенил-1,2-дигидро-2-хиноксалин (23) по схеме, аналогичной вышеописанной для взаимодействия соединения (6г) с 1,2-ди(гидроксиламино)циклогексаном.



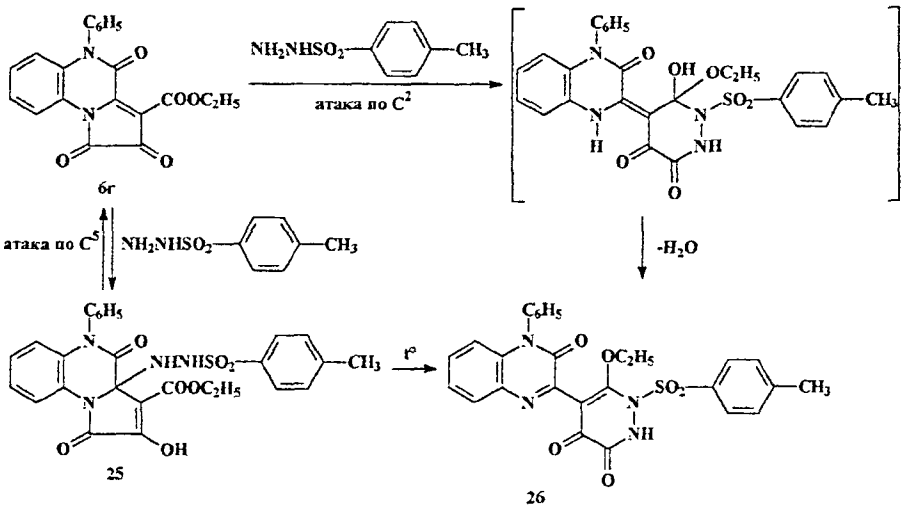
Взаимодействие с тиосемикарбазидом

5-Фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трион (6г) взаимодействует с тиосемикарбазидом с образованием E-3-[6-оксо-3-тио-1,2,3,6-тетрагидро-1,3,4-триазин-5-ил](этоксикарбонил)метилен-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона (24), по схеме, аналогичной вышеописанной для взаимодействия соединения (6г) с 1,2-ди(гидроксиламино)циклогексаном.



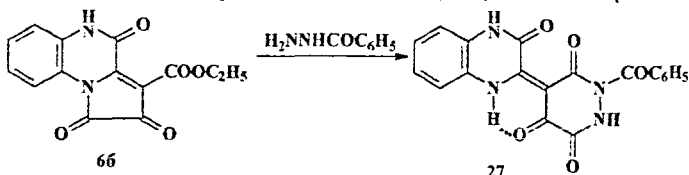
Взаимодействие с тозилгидразином

При взаимодействии 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]-хиноксалин-1,2,4-триона (6г) с тозилгидразином при комнатной температуре образуется продукт присоединения реагента к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла соединения (6г) – 2-гидрокси-3а-тозилгидразино-5-фенил-3-этоксикарбонил-1,3а,4,5-тетрагидропирроло-[1,2-а]хиноксалин-1,2-дион (25), а при кратковременном кипячении – 3-(2-тозил-5,6-диоксо-3-этоксид-1,2,5,6-тетрагидро-4-пиридазинил)-1,2-дигидро-2-хиноксазон (26). Соединение (26) образуется также при 5-10-минутном кипячении раствора соединения (25) в диоксане. По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит обратимое присоединение первичной аминогруппы реагента к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла соединения (6г), а при кипячении – отщепление молекулы реагента, вновь атакующей первичной аминогруппой атом углерода в положении 2 пирролдионного цикла с дальнейшей циклизацией на этоксикарбонильную группу и отщеплением молекулы воды.

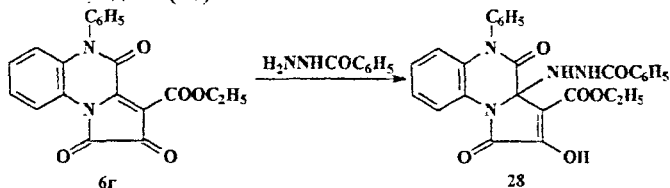


Взаимодействие с бензоилгидразином

3-Этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трион (6б) реагирует с бензоилгидразином при кратковременном нагревании с образованием Е-3-(2-бензоил-3,5,6-триоксопергидро-4-пиридазинилиден)-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона (27) по схеме, аналогичной для реакций соединений (6а-г) с алкил- и ариламинами.

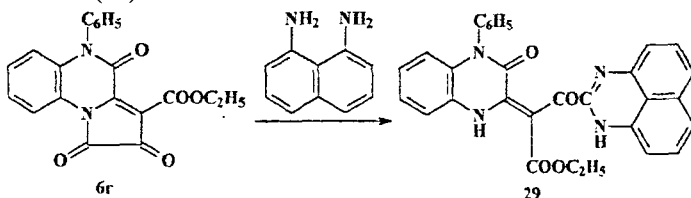


При взаимодействии 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-триона (6г) с бензоилгидразином образуется продукт присоединения реагента к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла соединения (6г) – 3-бензоилгидразино-2-гидрокси-5-фенил-3-этоксикарбонил-1,3а,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2-дион (28)



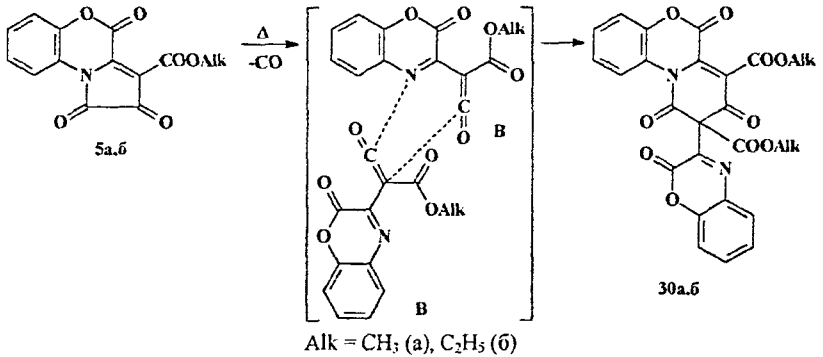
Взаимодействие с 1,8-диаминонафталином

5-Фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трион (6г) взаимодействует с 1,8-диаминонафталином по схеме с последовательной атакой аминогруппами реагента атома углерода в положении 2 пирролдионного цикла и образованием 2-[3-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалинилиден](этоксикарбонил)-ацетилпиримидина (29).

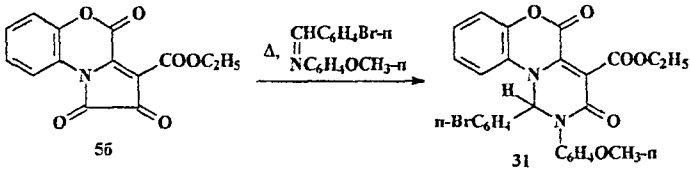


Термолитические превращения 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с]-[1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (5а,б)

Термолит 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с]-[1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (5а,б) (выдерживание в среде инертного апротонного растворителя – псевдокумола – при температуре 166-168°C в течение 20-30 минут) приводит к образованию 2,4-диалкоксикарбонил-2-[2-оксо-1Н-бензоксазин-3-ил]-1,2,3,5-тетрагидропирроло[2,1-с]-[1,4]бензоксазин-1,3,5-трионов (30а,б). Образование соединений (30а,б) происходит, по-видимому, вследствие термолитического декарбонилирования соединений (5а,б) с генерированием имидоилкетенов (В), стабилизирующихся путем участия в реакции [4+2]-циклодимеризации, причем одна молекула имидоилкетена играет роль диена имидоилкетеновым фрагментом, а другая – роль диенофила группой С=С кетенового фрагмента.

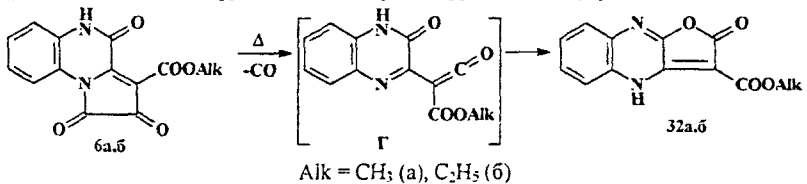


Термолиз 3-этоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона (5б) в присутствии *p*-бромбензилиден-*p*-анизида приводит к образованию продукта реакции [4+2]циклоприсоединения имидоилкетена (В) фрагментом N=C-C=C по связи C=N основания Шиффа – 1-*p*-бромфенил-2-*p*-метоксифенил-4-этоксикарбонил-1,2,3,5-тетрагидропиримидино[3,4-с][1,4]бензоксазин-3,5-диона (31).



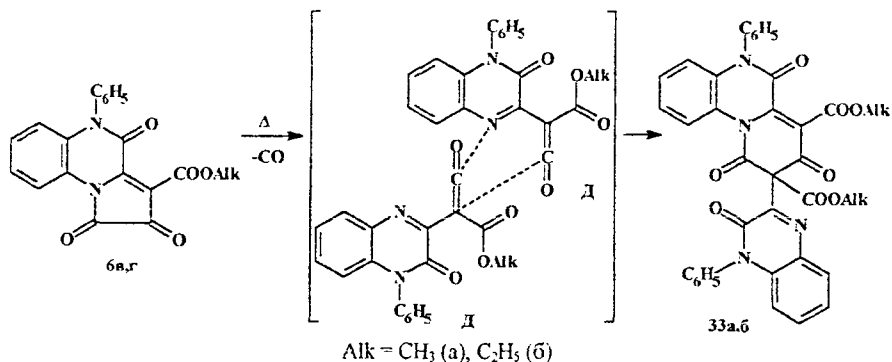
Термолитические превращения 3-алкоксикарбонил-5-незамещенных и 5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов (6а-г)

Термолиз 3-алкоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов (6а,б) (выдерживание в среде даутерма А при температуре 166-168°C в течение 20-30 минут) приводит к образованию 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидрофуро[2,3-б]хиноксалин-2-онов (32а,б), структура которых подтверждена РСА соединения (32б). Образование соединений (32а,б) происходит, по-видимому, вследствие термолитического декарбонилирования соединений (6а,б) с генерированием имидоилкетенов (Г), переходящих из амидной в гидроксиминную форму и внутримолекулярной циклизации путем ацилирования кетеновым фрагментом гидроксигруппы этой формы.

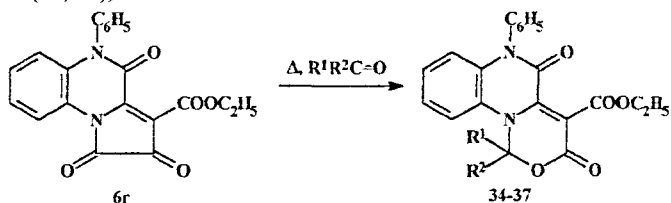


Термолиз 3-алкоксикарбонил-5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов (6в,г) приводит к образованию 2,4-ди(алкоксикарбонил)-2-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-6-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-1,3,5-трионов (33а,б), структура которых подтверждена РСА соединения (33б). Образование соединений (33а,б) происходит, по-видимому, вследствие термолитического декарбонилирования соединений (6в,г) и генерированием имидоилкетенов (Д), участ-

вующих в реакции [4+2]циклодимеризации, причем одна из них играет роль диена фрагментом $N=C-C=C$, а другая – роль диенофила $C=C$ связью кетенового фрагмента.

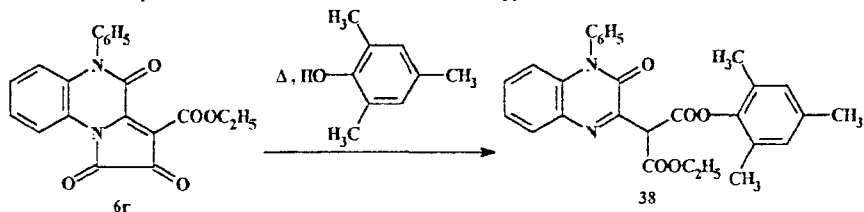


Термолиз 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-триона (6г) в присутствии *p*-бромбензальдегида, бензилфенилкетона, циклогексанонона, циклопентанонона приводит к образованию продукта реакции [4+2]циклоприсоединения имидоилкетена (Д) фрагментом $N=C-C=C$ по связи $C=O$ альдегида или кетона – 1-*p*-бромфенил-6-фенил- и 1-бензил-1,6-дифенил-4-этоксикарбонил-1,3,5,6-тетрагидро[1,3]оксазино[3,4-а]хиноксалин-3,5-дионов (34, 35), 6-фенил-4-этоксикарбонил-1,3,5,6-тетрагидро[1,3]оксазино[3,4-а]хиноксалин-3,5-дион-1-спироциклогексана и -1-спироциклопентана (36, 37), соответственно.



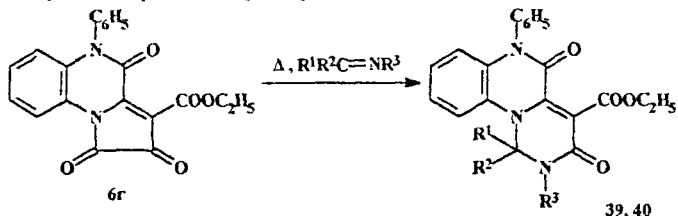
34: R¹ = H, R² = *p*-BrC₆H₄; 35: R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₅CH₂; 36: R¹+R² = (CH₂)₅; 37: R¹+R² = (CH₂)₅

Термолиз 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-триона (6г) в присутствии мезитола приводит к образованию 3-мезитилгидроксикарбонил(этоксикарбонил)метил-1-фенил-1,2-дигидро-2-хиноксалонона (38) – продукта присоединения реагента по $C=C$ связи кетенового фрагмента имидоилкетена (Д).



Термолиз 5-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-триона (6г) в присутствии *p*-бромбензилден-*p*-анилидина и дициклогексилкарбодиимида приводит к образованию продукта [4+2]циклоприсоединения имидоилкетена (Д) фрагментом $N=C-C=C$ по связи $C=N$ азометина и карбодиимида – 1-*p*-бромфенил-2-

п-метоксифенил- и 2-циклогексил-1-циклогексилимино-6-фенил-4-этоксикарбонил 2,3,5,6-тетрагидро-1Н-пиримидино[3,4-а]хиноксалин-3,5-дионов (39, 40).



39: $R^1 = H$, $R^2 = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^3 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; 40: $R^1 + R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{-N=}$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_{11}$

В *третьей главе* приводятся методики синтеза описанных соединений.

Состав синтезированных соединений подтвержден данными элементного анализа, строение – данными спектроскопии ИК и ПМР, масс-спектрометрии, индивидуальность – данными ТСХ. Структура соединений (7б, 32б, 33б) подтверждена данными РСА.

Представители нескольких рядов синтезированных соединений были испытаны на наличие у них антимикробной активности в отношении *E. coli* и *St. aureus*. Испытания соединения (1а, 2в,г, 7б, 10а) показали, что они в концентрациях от 0,01% до 0,000312% не обладают данным видом активности.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при взаимодействии 3-алкоксикарбонилметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-онов и 3-алкоксикарбонилметил-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов с оксалилхлоридом образуются 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы и -1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионы и в качестве минорных продуктов – 4-алкоксикарбонил-3,5-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]хиноксалин-2,3-дионы.
2. Обнаружено, что пирролобензоксазинтрионы и пирролохиноксалинтрионы обратимо присоединяют мононуклеофилы (воду, спирты, вторичные амины) и бинуклеофилы к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла.
3. Показано, что алкил- и ариламины, бензоилгидразин и тозилгидразин атакуют атом углерода в положении 2 пирролдионного цикла пирролохиноксалинтрионов с последующей циклизацией на алкоксикарбонильную группу.
4. Установлено, что симметричные и несимметричные бинуклеофилы (о-фенилендиамин, N-фенил-о-фенилендиамин, 1,2-ди(гидроксиламино)циклогексан, β-(амидиномеркапто)пропионовая кислота, тиосемикарбазид) последовательно атакуют атомы углерода в положениях 2 и 3 пирролдионного цикла пирролохиноксалинтрионов с рециклизацией в соответствующие пяти- и шестичленные азагетероциклы.
5. Найдено, что о-фенилендиамин и о-аминофенол первоначально присоединяются аминогруппой к атому углерода в положении 5 пирролдионного цикла пирролобензоксазинтрионов с последующим расщеплением оксазинового цикла.
6. Показано, что термолитическое декарбонилирование 5-незамещенных пирролохиноксалинтрионов приводит к генерированию алкоксикарбонил(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)кетенов, внутримолекулярно циклизующихся до замещенных фуро[2,3-б]хиноксалонов.
7. Установлено, что при термолитическом декарбонилировании пирролобензоксазинтрионов и 5-фенилзамещенных пирролохиноксалинтрионов происходит генерирование алкоксикарбонил(2-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил и 3-оксо-3,4-дигидро-4-фе-

нидхиноксалин-2-ил)кетенов – представителей класса алкоксикарбонил(имидоил)-кетенов, участвующих в реакциях [4+2]циклоприсоединения с кетенами, альдегидами, кетонами, азометинами, карбодинидами имидоилкетеновым фрагментом.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Головнина О.В. Синтез и реакции с нуклеофилами 3-этоксикарбонил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-триона // Тез. докл. VII Всероссийской студ. науч. конф. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 1997. С. 137.

2. Головнина О.В., Масливец А.Н. Термолитическое генерирование и внутримолекулярная циклизация замещенных 3-хиноксалинилкетенов // Материалы XXXVI Международной науч. студ. конф. «Студенты и научно-технический прогресс». Новосибирск, 1998. С. 11.

3. Головнина О.В., Масливец А.Н. Синтез и реакции с нуклеофилами 3-алкоксикарбонил-5-незамещенных и 5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов // Тез. докл. Молодежной научной школы по органической химии. Екатеринбург, 1999. С. 55.

4. Красных О.П., Степанов О.С., Головнина О.В., Конохова Н.А., Масливец А.Н. Ацил(имидоил)кетены: генерирование, пути стабилизации // Тез. докл. Международной науч. конф. «Органический синтез и комбинаторная химия». Москва–Звенигород, 1999. С. П-87.

5. Красных О.П., Головнина О.В., Масливец А.Н., Солодников С.Ю., Сафин В.А., Васильева М.Ю., Марданова Л.Г., Александрова Г.А. Синтез и биологическая активность производных 1,4-бензоксазин-2-она // Тез. докл. Международной конф. «Фармация в XXI веке: инновации и традиции». Санкт-Петербург, 1999. С. 23.

6. Машевская И.В., Головнина О.В., Дувалов А.В., Александрова Г.А., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. Синтез производных хиноксалина и их биологическая активность // Тез. докл. Международной конф. «Фармация в XXI веке: инновации и традиции». Санкт-Петербург, 1999. С. 27.

7. Головнина О.В., Красных О.П., Сыпачева А.М., Шипилова Л.И., Масливец А.Н. Ацил(имидоил)кетены: генерирование из конденсированных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов, пути стабилизации // Материалы Второй международной конф. молодых ученых «Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры». Санкт-Петербург, 1999. С. 64.

8. Машевская И.В., Головнина О.В., Дувалов А.В., Масливец А.Н. Нуклеофильные превращения конденсированных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов – метод построения малодоступных гетероциклических систем // Материалы Второй международной конф. молодых ученых «Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры». Санкт-Петербург, 1999. С. 89.

9. Красных О.П., Масливец А.Н., Головнина О.В., Сафин В.А., Солодников С.Ю., Аликина Л.В., Белоусов Д.М., Вихарев Ю.Б. Арилоксикарбонилирование гетероциклических енаминокетенов // Тез. докл. III Уральской конф. «Енамины в органическом синтезе». Пермь, 1999. С. 23.

10. Масливец А.Н., Головнина О.В., Дувалов А.В., Иваненко О.И., Конохова Н.А., Красных О.П., Машевская И.В., Смирнова Л.И. Взаимодействие енаминов с оксалилхлоридом – границы применимости метода синтеза 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов // Тез. докл. III Уральской конф. «Енамины в органическом синтезе». Пермь, 1999. С. 25.

11. Масливец А.Н., Головнина О.В., Красных О.П., Алиев З.Г. Необычное взаимодействие гетероциклического енамина с оксалилхлоридом // ХГС. 2000. № 1. С. 113-114.

12. Масливец А.Н., Головнина О.В., Красных О.П., Алиев З.Г. Новый путь стабилизации ацил(имидонл)кетенов // ХГС. 2000. № 3. С. 418-419.
13. Масливец А.Н., Головнина О.В., Красных О.П., Алиев З.Г. Второй тип стабилизации алкоксикарбонил(имидонл)кетенов // ХГС. 2000. № 5. С. 699-700.
14. Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Головнина О.В., Востров Е.С., Тарасова О. Новое направление взаимодействия енаминокетона с оксалилхлоридом // ХГС. 2000. 4. С. 556-558.
15. Головнина О.В., Красных О.П., Масливец А.Н. Синтез и термолит 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов // Тез. докл. Международной науч. конф. студентов и аспирантов «Моносонов-2000: Молодежь наука на рубеже XXI века». Москва, 2000. С. 64.
16. Головнина О.В., Красных О.П., Масливец А.Н. Термическое генерирование пути стабилизации алкоксикарбонил(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)кетенов // Т. докл. Молодежной научной школы по органической химии. Екатеринбург, 2000. С. 162.
17. Головнина О.В., Красных О.П., Масливец А.Н. Региоселективность циклоприсоединения азометинов и карбодиимидов к алкоксикарбонил(хиноксалинил)кетенам // Тез. докл. Школы молодых ученых «Органическая химия в XX веке». Москва Звенигород, 2000. С. 35.
18. Масливец А.Н., Красных О.П., Машевская И.В., Головнина О.В., Конюхова Н.А., Лисовенко Н.Ю., Востров Е.С., Дувалов А.В. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе пятичленных 2,3-диоксогетероциклов // Тез. докл. Школы молодых ученых «Органическая химия в XX веке». Москва-Звенигород, 2000. С. 72.
19. Масливец А.Н., Головнина О.В., Конюхова Н.А., Лисовенко Н.Ю., Востров Е.С., Красных О.П. Рециклизация 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов под действием монобинуклофилов – метод синтеза азотсодержащих гетероциклов // Сб. науч. тр. Всероссийской науч. конф. «Азотсодержащие гетероциклы: синтез, свойства, применение Астрахань, 2000. С. 32.
20. Красных О.П., Конюхова Н.А., Головнина О.В., Лисовенко Н.Ю., Косвинце Л.С., Масливец А.Н. Ацил(имидонл)кетены как ключевые реагенты в синтезе азотсодержащих гетероциклов // Сб. науч. тр. Всероссийской науч. конф. «Азотсодержащие гетероциклы: синтез, свойства, применение». Астрахань, 2000. С. 8.
21. Масливец А.Н., Красных О.П., Лисовенко Н.Ю., Конюхова Н.А., Головнина О.В., Востров Е.С., Тарасова О.П., Машевская И.В. Взаимодействие функционализированных енолов и енаминов с оксалилхлоридом как метод синтеза карбонильных производных окса- и азогетероциклов // Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений: Сб. науч. тр. Саратов, 2000. С. 154.
22. Головнина О.В., Красных О.П., Масливец А.Н. Синтезы на основе 4-алкоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов, аннелированных с азогетероциклами сторон [a] // Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений: Сб. науч. тр. Саратов, 2000. С. 43.
23. Масливец А.Н., Красных О.П., Машевская И.В., Конюхова Н.А., Востров Е.С., Лисовенко Н.Ю., Головнина О.В., Семенова И.В., Федорова Т.С., Дувалов А.В., Решетников А.А., Чурина О.В. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе пятичленных 2,3-диоксогетероциклов // Тез. докл. 1-ой Всероссийской конф. по химии гетероциклов посвященной 85-летию со дня рождения А.Н. Коста. Суздаль. 2000. С. 286.

Подписано в печать 25.10.2000. Формат 60x84 1/16. Тираж 100 экз.

Заказ 534. Усл. Печ. Л. 1,16.

Отпечатано на ризографе ООО «Мегатрон Плюс»

614600, г.Пермь, ГСП, ул.Героев Хасана, 9а. Корпус 2

Лавр