

На правах рукописи



Зорина Анна Вячеславовна

РЕАКЦИИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ N-АРИЛМАЛЕИМИДОВ С
БИНУКЛЕОФИЛАМИ, КАК ОБЩИЙ МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ
ГИДРИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

30 СЕНТ 2008

Воронеж 2008

Работа выполнена в Воронежском государственном университете

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Зык Николай Васильевич

доктор химических наук, профессор
Егорова Алевтина Юрьевна

Ведущая организация: Институт органической химии
им. Н.Д.Зелинского РАН. (г. Москва)

Защита состоится 31 октября 2008 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д.212.038.19 в Воронежском государственном университете по адресу: 394006, г. Воронеж, Университетская пл. 1, ауд.439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета.

Автореферат разослан « 30 » сентября 2008 года.

Ученый секретарь диссертационного совета



Крысин М.Ю.

Актуальность темы. В настоящее время одной из ключевых проблем молекулярного дизайна новых гетероциклических систем остается проблема выбора доступных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями для построения на их основе гетероциклических структур. Внимание химиков привлекает получение все более сложно построенных линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем, содержащих как одинаковые, так и различные гетероатомы. Все большее количество как заново синтезированных, так и модифицированных природных соединений находит применение в качестве лекарственных препаратов, антиоксидантов, фунгицидов и инсектицидов, разнообразных добавок в процессах, связанных с обработкой металлов и т.д.

Перспективным субстратом для синтеза наиболее широко используемых азотсодержащих гетероциклических систем являются N-арилмалеимиды. Несмотря на то, что они давно привлекают внимание исследователей, многие аспекты, связанные с их свойствами, остаются открытыми. В частности, не полностью освещены проблемы разработки методов направленного синтеза новых гетероциклических систем на основе реакций рециклизации арилмалеимидов.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета по теме «Разработка методов синтеза и исследование новых биологически активных соединений на основе кислород-, серу- и азотсодержащих гетероциклов» (рег. № 01.9.90001112).

Цель настоящего исследования заключалась в систематизации данных о реакциях рециклизации N-арилмалеимидов, разработке методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе реакций рециклизации N-арилмалеимидов, а также в изучении хемо- и региоселективности этих процессов, изучении строения и направлений возможно практического применения полученных соединений.

Научная новизна.

- Проведено комплексное исследование по разработке методов направленного синтеза новых линейно связанных и конденсированных гидрированных гетероциклических систем на основе реакций рециклизации N-арилмалеимидов.
- Впервые в реакции рециклизации с N-арилмалеимидами были введены амидины, арилбигуаниды, метил-3-аминокротонат, производные пиразола, 5,5-диметилциклогександион-1,3, производные 1,2-этилендиамина, *транс*-1,2-циклогександиамина, производные аминоктанолола, 2-аминофенол, цистеамин, производные цистеина, 6,6-диметил-3-тиоксо-1,2,4-триазинан-5-он.
- Найдено, что в результате взаимодействия N-арилмалеимидов с гуанидинами и арилбигуанидами происходит образование пятичленного цикла.
- Установлено, что реакции 1,3-N,N-бинуклеофилов с N-арилмалеимидами протекают региоселективно и приводят к образованию замещенных оксопиперазинонов.

- Впервые предложена методология гетероциклического синтеза с применением линейных продуктов присоединения нуклеофилов к двойной связи N-арилмалеимидов с последующим введением дополнительного нуклеофильного центра.

Практическая значимость работы. Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения производных пиперазин-2-онов, имидазолонов, тиоморфолинонов и др.

На основании виртуального скрининга *in silico* полученных соединений выявлены структуры с высокой степенью вероятности проявления различных видов биологической активности.

На защиту выносятся результаты:

- разработки методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе нуклеофильного присоединения и тандемных реакций рециклизации N-арилмалеимидов;

- изучения возможных химических маршрутов взаимодействия N-арилмалеимидов с 2-аминофенолом, 1,3-N,N-бинуклеофильными соединениями, 1,4-N,S-бинуклеофилами.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф. А.Н.Коста (Москва, 2005); 6-ой Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2005); XLII Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (Москва, 2006); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006); IX и X научных школах-конференциях по органической химии (Звенигород, 2006; Уфа, 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 работ: 5 статей, из них 4 в журналах, включенных в список ВАК, 10 тезисов докладов конференций различных уровней.

Объем и структура работы. Диссертация, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 116 наименований, изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из 3 глав, содержит 29 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Интерес к свойствам N-арилмалеимидов обусловлен наличием у них нескольких реакционных центров и возможностью создания на их основе гетероциклических систем, содержащих как пяти-, так и шестичленные циклы.

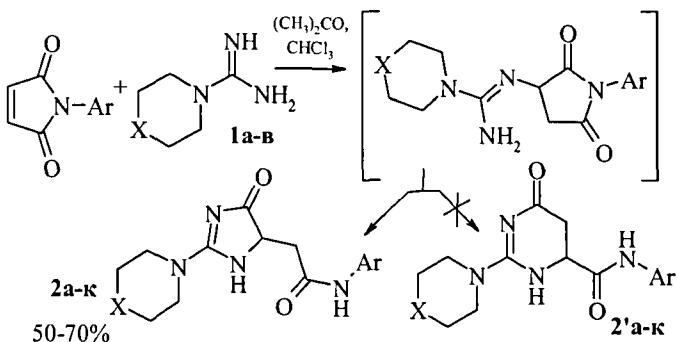
1. Взаимодействия N-арилмалеимидов с 1,3-бинуклеофилами

В литературе встречается ряд работ, посвященных взаимодействию N-арилмалеимидов с некоторыми 1,3-бинуклеофилами, такими как некоторые замещенные тиомочевины и енаминоны. При этом на основе данных ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА, констатируется образование

пятичленных гетероциклических систем. С целью продолжения изучения особенностей протекания реакций рециклизации малеимидного цикла нами были исследованы взаимодействия N-арилмалеимидов с некоторыми 1,3-N,N-, C,N-, C,O-бинуклофильными реагентами.

1.1. Взаимодействия N-арилмалеимидов с 1,3-N,N-бинуклофилами

Мониторинг условий реакции N-арилмалеимидов с амидинами* **1a-в** показал, что с максимальным выходом процесс протекает при кипячении исходных соединений в ацетоне или хлороформе. При этом предполагаемый химический маршрут реакции включает две стадии: нуклеофильное присоединение аминогруппы амидина к двойной связи молекулы N-арилмалеимидов с последующей тандемной рециклизацией малеимидного фрагмента с образованием замещенных 2-[6-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил]-N-ариллацетамидов **2a-к**.



1: а - X=CH₂; б - X=O; в - X=NCH₃;

2: X=CH₂; Ar: а - C₆H₅; б - 4-C₂H₅OC₆H₅; в - 4-F,3-ClC₆H₃;

X=O; Ar: г - C₆H₅; д - 4-C₂H₅OC₆H₅; е - 4-F,3-ClC₆H₃;

ж - 2-ClC₆H₅;

X=NCH₃; Ar: з - C₆H₅; и - 4-C₂H₅OC₆H₅; к - 4-F,3-ClC₆H₃

Структура продуктов **2a-к** была подтверждена методом ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии. Для соединения **2ж** был проведен рентгеноструктурный анализ (рис.1), данные которого позволили однозначно определить образование пятичленных гетероциклических систем. На основании полученных данных образование изомерных шестичленных пиримидонов **2'a-к** исключается.

* Данная часть работы выполнена совместно с сотрудником кафедры органической химии ВорГУ к.х.н. Ковыгиным Ю.А.

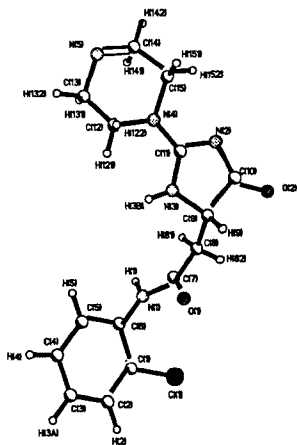
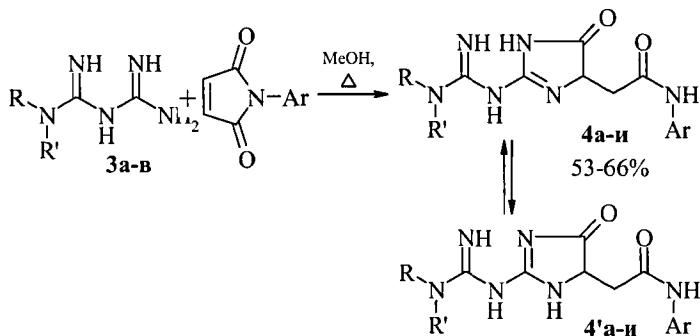


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения 2ж (по данным PCA)

ван ряд замещенных 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил-N-арилацетамидов 4а-и, для которых возможно существование таутомерной формы 4'а-и.



3 а = R: H; R': 4-CH₃C₆H₄; б = R: H; R': C₆H₅; в = R+R': indolile

4 а = R: H; R': 4-CH₃C₆H₄; Ar: 4-CH₃C₆H₄; б = R: H; R': 4-CH₃C₆H₄; Ar: C₆H₅;

в = R: H; R': C₆H₅; Ar: 4-ClC₆H₄; г = R: H; R': C₆H₅; Ar: 4-CH₃OC₆H₄;

д = R: H; R': C₆H₅; Ar: 3-ClC₆H₄; е = R: H; R': C₆H₅; Ar: 4-FC₆H₄;

ж = R+R': indolile; Ar: 4-CH₃OC₆H₄; з = R+R': indolile; Ar: C₆H₅;

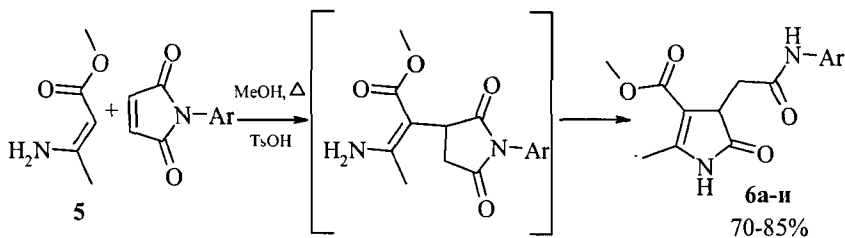
и = R+R': indolile; Ar: 3,5-диClC₆H₃

1.2. Взаимодействия N-арилмаленимидов с 1,3-С,N- и С,O-бифунклефилами

В продолжение изучения свойств N-арилмаленимидов они были введены в реакции с 1,3-С,N- и С,O-бифунклефильными реагентами.

В литературе всего на двух примерах описано взаимодействие этил-3-аминокротоната с N-арилмаленимидами в среде диэтилового эфира. В ходе этой реакции констатируется образование этил-2-метил-4-[(2-ариламино)-2-оксоэтил]-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилатов с выходами 40 и 76%, при этом данные ЯМР спектроскопии не приводятся. Нами было подробно изучено взаимодействие N-арилмаленимидов с метил-3-аминокротонатом **5** в различных условиях: кипячение в органических растворителях (спирты, диоксан, диметилформамид, диэтиловый эфир, уксусная кислота) в том числе с применением кислотного и основного катализа. По данным тонкослойной хроматографии во всех случаях наблюдается образование одного и того же мажорного продукта. Анализ ЯМР ¹Н спектров выделенных соединений подтвердил для них ранее предложенную структуру замещенных 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилатов **6а-н**. При этом химический маршрут реакции предполагает нуклеофильное присоединение СН протона молекулы енамина по двойной связи N-арилмаленимида с последующей рециклизацией маленимидного фрагмента, затрагивающей аминогруппу нуклеофильного соединения.

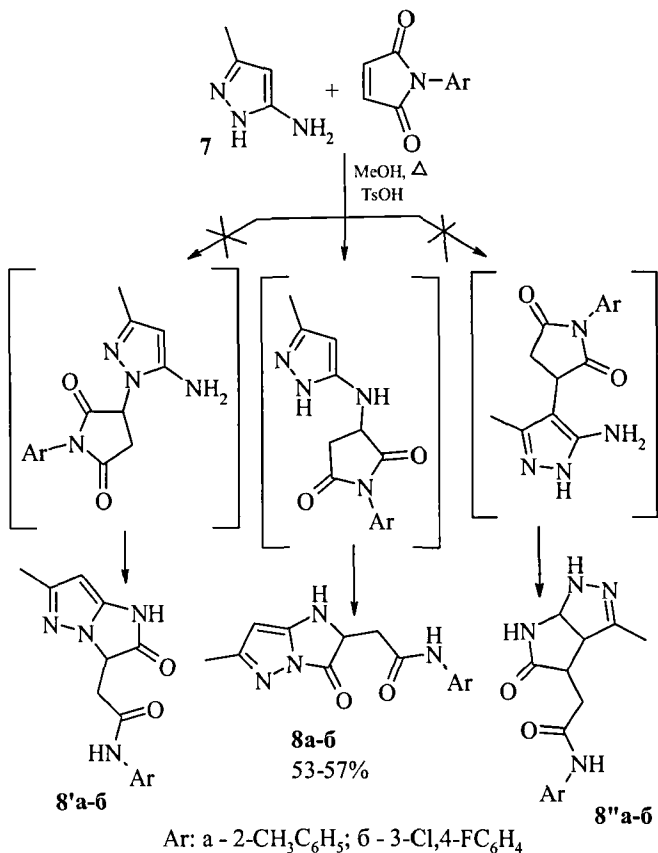
Мониторинг условий проведения реакций показал, что максимального выхода (70-85%) целевых продуктов можно достичь кипячением исходных реагентов в метаноле с добавлением каталитических количеств толуолсульфокислоты. Использование кислотного катализа, очевидно, способствует первоначальному присоединению СН протона метил-3-аминокротоната **5** к двойной связи молекулы N-арилмаленимида.



Ar: а - 3,5-диС₆Н₃; б - 4-СООС₂Н₅С₆Н₄; в - 4-СН₃С₆Н₄; г - 3,5-диСН₃С₆Н₃;
 д - 3-СН₃С₆Н₄; е - 3,4-диС₆Н₃; ж - 2,4-диСН₃ОС₆Н₃; з - 3-FC₆Н₄;
 и - 4-СН₂С₆Н₅С₆Н₄

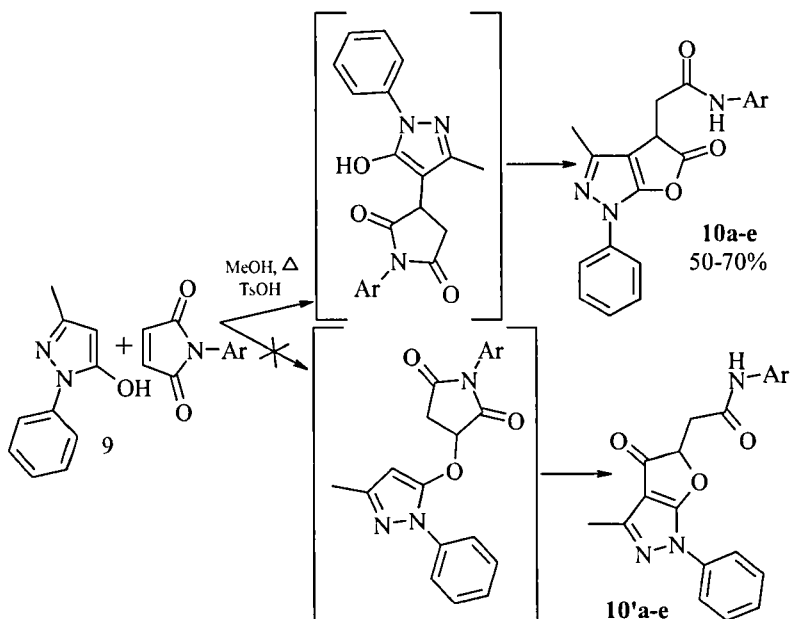
В литературе есть данные, что наибольшей нуклеофильностью в молекуле 5-амино-3-метилпиразола **7** обладает аминогруппа. В результате изучения реакций рециклизации N-арилмаленимидов с 5-амино-3-метилпиразолом **7** было

установлено, что присоединение к двойной связи N-арилмалеимидов по типу реакции Михаэля протекает именно по данному реакционному центру. Дальнейшая рециклизация малеимидного фрагмента затрагивает NH-группу пиразольного цикла и образуется ряд 2-(6-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-2-ил)-N-арилацетамидов **8a-б**. СН-группа пиразольного цикла в реакции не участвует, о чем свидетельствуют данные ЯМР ^1H спектроскопии. На спектрах ЯМР ^1H присутствует синглет СН-протона пиразольного цикла в области 5.50 м.д.



В качестве C,O-бинуклеофила нами был выбран 3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ол **9**. Оптимальными условиями взаимодействия N-арилмалеимидов с пиразолом **9** также оказалось кипячение смеси исходных реагентов в метаноле с каталитическим количеством толуолсульфокислоты. Присоединение N-арилмалеимидов может затрагивать как гидроксигруппу, так и СН-группу мо-

лекулы 3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ола, что может привести к образованию замещенных 4,5-дигидро-1Н-фууро[2,3-с]пиразол-5-ил-N-арилацетамидов **10a-e** или 4,5-дигидро-1Н-фууро[2,3-с]пиразол-4-ил-N-арилацетамидов **10'a-e**. На спектрах ЯМР ^1H сигнал метинового протона фууро[2,3-с]пиразолонового цикла находится в области 4.10 м.д., что позволяет утверждать образование N-арилацетамидов структуры **10a-e**.



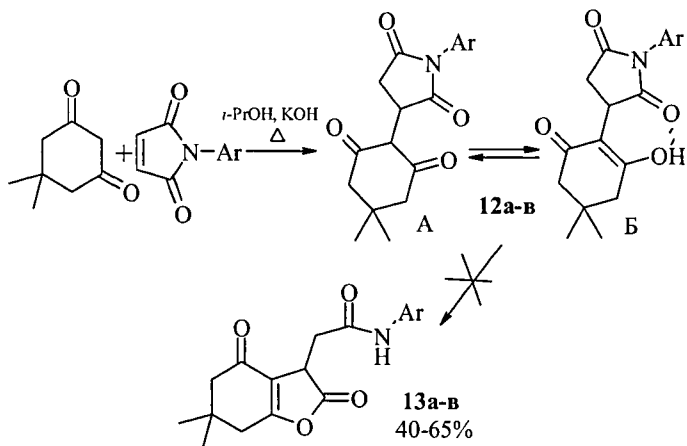
Ar: а - C_6H_5 ; б - $4\text{-FC}_6\text{H}_4$; в - $3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; г - $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; д - $4\text{-OC}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$;
е - 2-CH_3 , $5\text{-ClC}_6\text{H}_3$

В литературе описано взаимодействие N-арилмаленимидов с 1-амино-5,5-диметилциклогексен-3-оном с образованием ариламидов 7,7-диметил-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-4-карбоновой кислоты. Нами была изучена реакция N-арилмаленимидов с 5,5-диметилциклогександионом-1,3 **11**.

Было установлено, что во всех опробованных условиях наблюдается образование лишь линейных продуктов присоединения по Михаэлю 3-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексанил-1)-1-арилпирролидин-2,5-дионов **12a-в**. Наиболее оптимальными условиями проведения процесса является кипячение эквимолярных количеств исходных соединений в смеси изопропилового спирта со щелочью. Эффективность использования KOH и NaOH одинакова.

Попытки дальнейшей циклизации 3-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексанил-1)-1-арилпирролидин-2,5-дионов **12a-в** кипячением в различных раствори-

телях (изопропиловый спирт, диоксан, бензол, диметилформамид, уксусная кислота) также не дало желаемых результатов. Таким образом, в опробованных условиях раскрытия малеимидного цикла с последующей рециклизацией не происходит. Это можно объяснить существованием соединений **12a-в** преимущественно в кетонной форме А (по данным ЯМР ^1H спектроскопии), которая исключает возможность дальнейшей рециклизации малеимидного фрагмента, енольная форма Б, в свою очередь, стабилизируется за счет образования водородной связи.



Ar: а - C_6H_5 ; б - $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; в - $4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

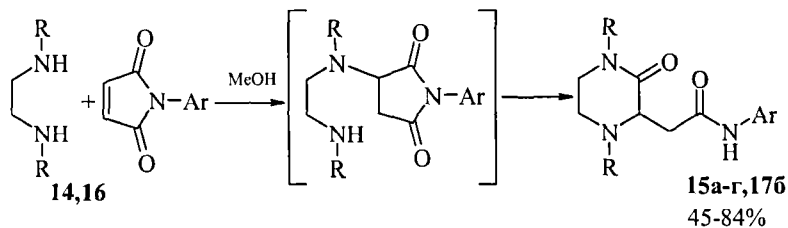
2. Взаимодействия N-арилмалеимидов с 1,4-бинуклофилами

2.1. Взаимодействия N-арилмалеимидов с 1,4-N,N-бинуклофилами

Ранее в работах Романенко В.Д. были описаны реакции рециклизации N-арилмалеимидов при взаимодействии с о-фенилендиамином. Нами были исследованы подобные процессы для алифатических аналогов о-фенилендиамина. Для данных реакций характерен общий механизм: присоединение одной из нуклеофильных аминогрупп к двойной связи N-арилмалеимида по типу реакции Михаэля с последующей тандемной рециклизацией малеимидного фрагмента с образованием оксопиперазинового цикла.

Установлено, что взаимодействие 1,2-этилендиамина* **14** и арилмалеимидов происходит уже при непродолжительном перемешивании реагентов при комнатной температуре в метаноле и приводит к образованию 2-(3-оксопиперазин-2-ил)-N-арилацетамидов **15a-г**. При распространении данного взаимодействия на N,N-дибензилэтилен-1,2-диамин **16** были синтезированы 2-(3-оксо-1,4-дифенилпиперазин-2-ил)-N-арилацетамиды **17a-б**.

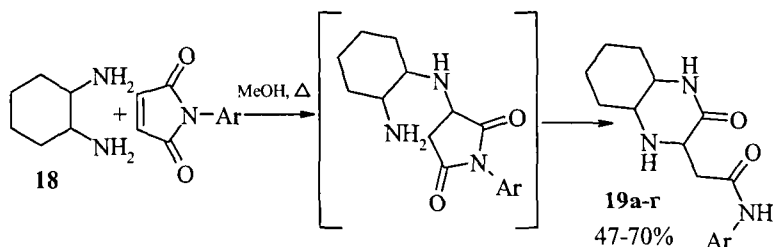
Структура полученных соединений подтверждена методом ЯМР ^1H спектроскопии.



15 = R: H; Ar: а - C_6H_5 , б - $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, в - $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, г - $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$

17 = R: $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; Ar: а - $3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; б - $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$

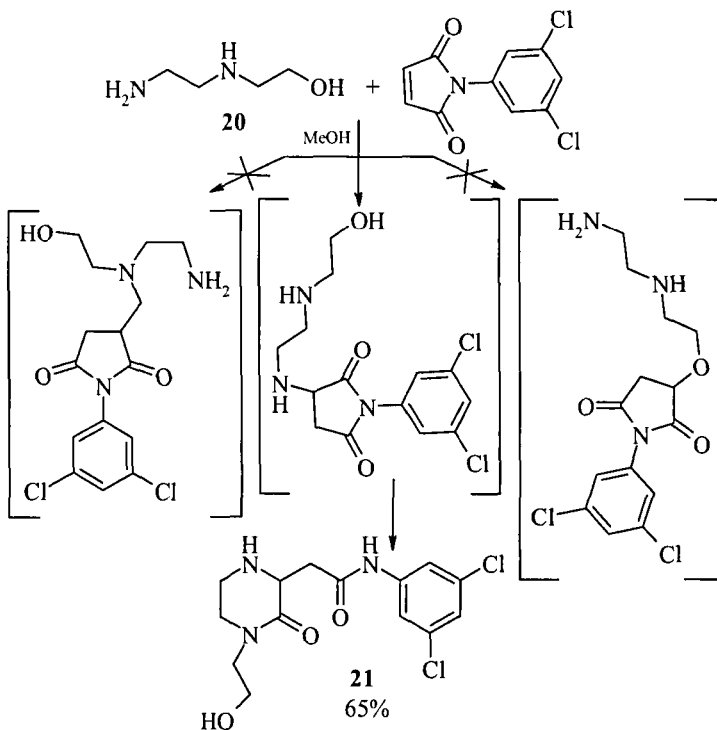
Аналогично, с образованием шестичленного цикла, протекает взаимодействие *trans*-1,2-циклогександиамина* **18** с N-арилмаленидами. Однако, в данном случае реакция протекает при кипячении в метаноле. Таким образом был получен ряд 2-(3-оксодекагидрохиноксалин-2-ил)-N-арилацетамидов **19а-г**.



Ar: а - C_6H_5 , б - $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$, в - $4\text{-F-C}_6\text{H}_5$, г - $3,4\text{-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_5$

В случае 2-[(2-аминоэтил)амино]этанола **20** возможны три направления реакции присоединения к двойной связи молекулы N-3,5-дихлорфенилмаленимида с участием первичной, вторичной аминогрупп или гидроксильной группы. Вследствие высокой реакционной способности первичной аминогруппы соединения **20**, а также влияния стерических факторов, именно данная группа участвует в реакции присоединения. Дальнейшая гетероциклизация затрагивает вторичную аминогруппу 2-[(2-аминоэтил)амино]этанола **20**. Структура полученных N-(3,5-дихлорфенил)2-[4-(2-гидроксиэтил)-3-оксопиперазин-2-ил]-ацетамида **21** подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии.

* Данная часть работы выполнена совместно с сотрудником кафедры органической химии ВорГУ к х.н. Ковыгиным Ю.А.



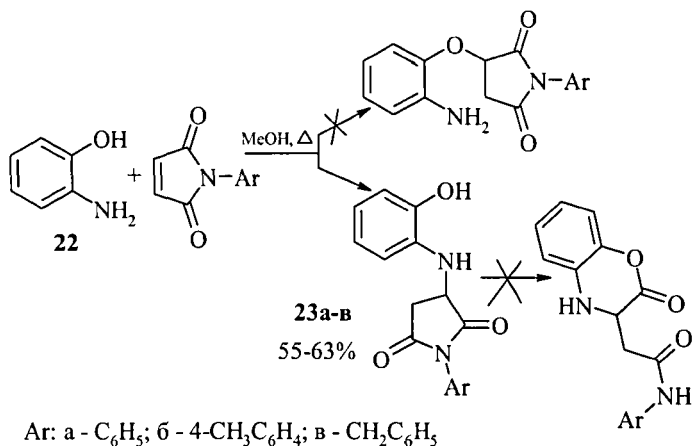
2.2. Взаимодействия арилмалсиминов с 1,4-N,O-бинуклеофилами

В качестве 1,4-N,O-бинуклеофилов были выбраны 2-аминофенол и ряд N-замещенных 2-аминоэтанолов.

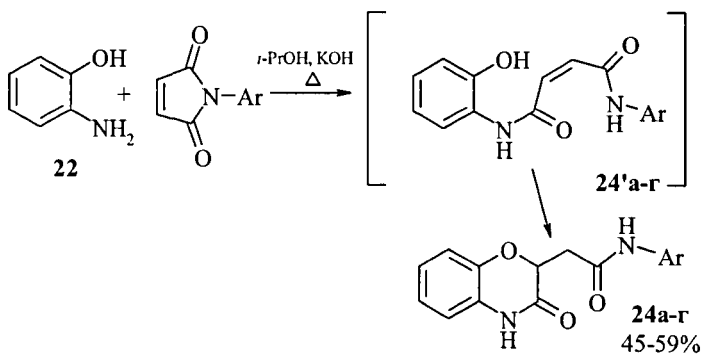
В литературе имеются данные, что при взаимодействии 2-аминофенола с N-арилмалеимидами в среде пропанола наблюдается образование 3-(2-гидроксифениламино)-1-арилпирролидин-2,5-дионов. Таким образом, в данных условиях реакция останавливается на стадии присоединения аминогруппы 2-аминофенола по двойной связи арилмалеимида.

Нами установлено, что при использовании метанола удастся достичь увеличения выходов продуктов реакции. Об образовании линейно связанных систем **23а-в** свидетельствуют данные ЯМР ^1H -спектроскопии.

Была изучена возможность дальнейшей рециклизации малеимидного фрагмента соединений **23а-в**. Найдено, что в опробованных условиях (кипячение в диоксане, диметилформамиде, тетрагидрофуране, уксусной кислоте, изопропиловом спирте с каталитическим количеством щелочи) исходные линейно связанные системы **23а-в** остаются в неизменном виде.

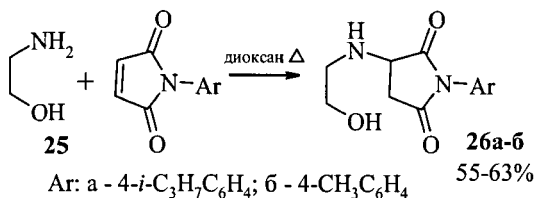


Установлено, что при кипячении 2-аминофенола **22** и арилмалеимидов в изопропиловом спирте с каталитическим количеством гидроксида натрия или калия (природа металла в данном случае значительного влияния не оказывает) процесс идет по альтернативному пути. По-видимому, первоначально происходит переамидирование молекулы арилмалеимида с участием аминогруппы бинуклеофила, а затем присоединение гидроксигруппы 2-аминофенола **22** к двойной связи интермедиата **24'а-г** по типу реакции Михаэля. В качестве мажорных продуктов наблюдается образование 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-2-ил)-N-арилacetамидов **24а-г**. Структура соединений **24а-г** подтверждена методом ЯМР ¹H спектроскопии. Подобный механизм описан в литературе для реакции 2-аминофенола и малеинового ангидрида.

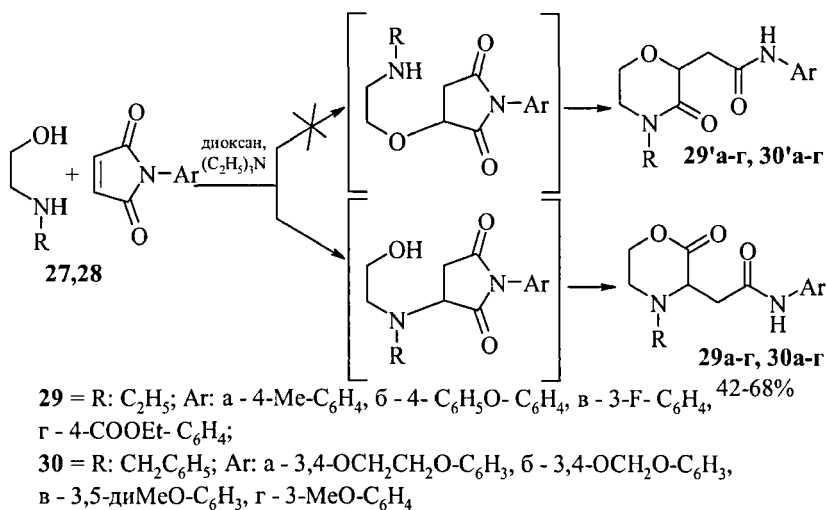


При распространении данной реакции на 2-аминоэтанол **25** было найдено, что при кипячении исходных реагентов в спиртах, диоксане, диметилформамиде происходит образование продуктов 3-[(2-гидроксиэтил)амино]-1-арилпирролидин-2,5-дионов **26a-б**, то есть, и в этом случае процесс останавливается на стадии присоединения аминогруппы бинуклеофила к двойной связи арилмалеимида. Использование щелочного катализа также не дало желаемых результатов. В ходе реакции происходило сильное осмоление реакционной массы, образование смеси продуктов, разделить которую не удалось.

Таким образом, в результате взаимодействия 2-аминоэтанола **25** с N-арилмалеимидами были синтезированы 3-[(2-гидроксиэтил)амино]-1-арилпирролидин-2,5-дионы **26a-б**, структура которых подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии. В спектрах присутствует сигнал протона аминогруппы в виде мультиплета при 4.60 м.д, сигнал гидроксильной группы в области 3,9 м.д.



Найдено, что взаимодействие 2-этиламиноэтанола **27** и 2-бензиламиноэтанола **28** с арилмалеимидами протекает уже при комнатной температуре в среде диоксана при добавлении каталитических количеств триэтиламина.

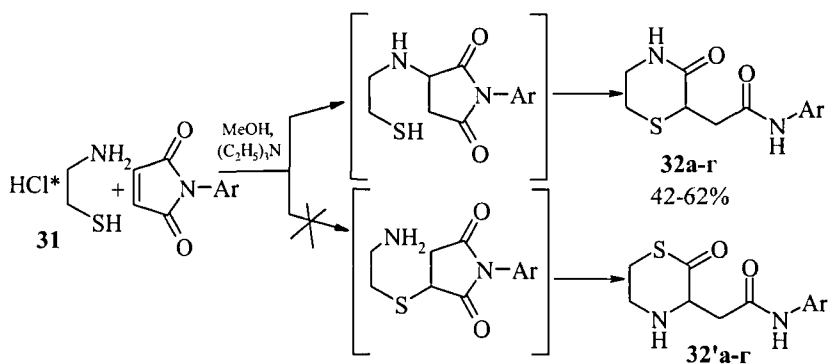


В этих случаях возможно присоединение по типу реакции Михаэля как amino-, так и гидроксигруппы с замыканием цикла по оставшейся функциональной группе. Однако, на наш взгляд, по аналогии с незамещенным аминоэтанолом присоединение по типу реакции Михаэля аминогруппы соединений **27**, **28** является предпочтительным. В результате реакции образуются 2-(4-R-2-оксоморфолин-3-ил)-N-арилацетамиды **29a-г**, **30a-г**. Структура продуктов **29a-г**, **30a-г** подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии. Сигнал метинового протона оксоморфолинонового цикла находится в области 3.40 м.д., что более характерно для NCHCO, а не OCHCO группировки.

2.2. Взаимодействия N-арилмалеимидов с 1,4-S,N-бинуклеофилами

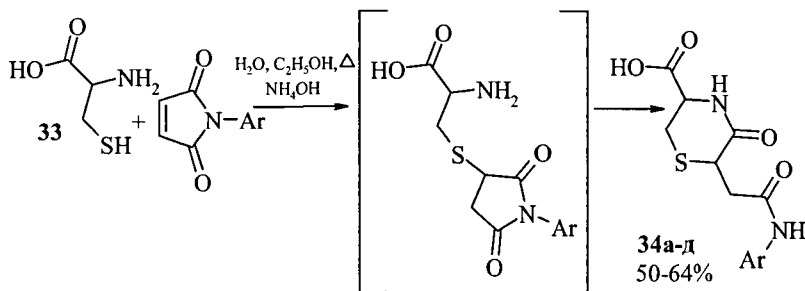
Наличие в S,N-бинуклеофилах меркапто- и аминогрупп предполагает возможность протекания присоединения по типу реакции Михаэля каждого из нуклеофильных центров с последующей циклизацией малеимидного фрагмента по оставшейся функциональной группе. Учитывая более нуклеофильный характер меркаптогруппы и данные ЯМР ^1H спектров полученных гетероциклических структур, можно предположить, что реакции присоединения протекают с участием SH-группы.

Одним из наиболее распространенных S,N-бинуклеофилов, используемых в синтезе гетероциклических соединений, является цистеамин **31**, взаимодействие которого с N-арилмалеимидами приводит к образованию шестичленных гетероциклов (тиоморфолинонов). Так как используется гидрохлорид 2-меркаптоэтиламина **31**, то оптимальными условиями проведения реакции является перемешивание при комнатной температуре в среде метанола с эквимольным количеством триэтиламина, который выступает в качестве акцептора хлороводорода. Структура 2-(3-оксотриоморфолин-2-ил)-N-арилацетамидов **32a-г** подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии.



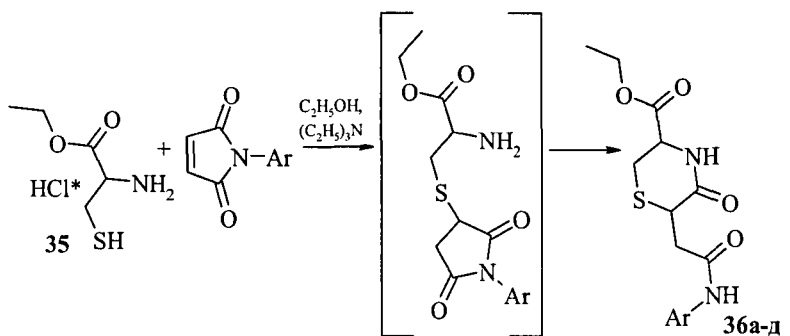
Ar: а - 2-CH₃C₆H₄, б - 2-CH₃OC₆H₄, в - 4-FC₆H₄, г - 4C₆H₅O-C₆H₄

В литературе описаны взаимодействия N-арилмалеимидов с некоторыми аминокислотами, содержащими дополнительные реакционные центры. Нами установлено, что при взаимодействии арилмалеимидов с цистеином **33** больших выходов и сокращения времени протекания реакции можно добиться при кипячении исходных соединений в водно-спиртовой среде с добавлением каталитических количеств гидроксида аммония. При этом образуются 5-оксо-6-арилкарбомилметилтиоморфолин-3-карбоновые кислоты **34а-д**.



Ar: а - 4-BrC₆H₄; б - 3-ClC₆H₄; в - 4-ClC₆H₄; г - C₆H₅; д - 3-CF₃C₆H₄

В литературе есть данные об успешном проведении реакции между гидрохлоридом метилцистеината и 3,5-дихлорфенилмалеимидом в смеси дихлорметан-метанол с образованием продуктов присоединения меркаптогруппы исходного эфира к двойной связи малеимида. С целью оптимизации условий проведения процесса и осуществления дальнейшей циклизации нами были исследованы взаимодействия N-арилмалеимидов с коммерчески доступным гидрохлоридом этилового эфира цистеина **35** в различных растворителях.



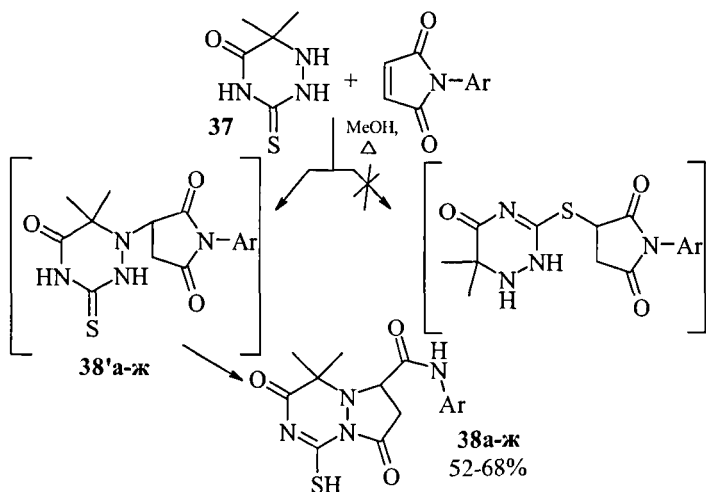
Ar: а - 2,4-диClC₆H₃; б - 4-BrC₆H₄; в - 4-CH₃C₆H₄; г - 3-CF₃C₆H₄;
д - 2-C₂H₅OC₆H₄

При этом установлено, что реакция присоединения и последующая реакция рециклизации протекают уже при комнатной температуре в полярных растворителях, и наилучшие выходы продуктов достигаются при использовании этанола с эквимольным количеством триэтиламина, который выступает в качестве акцептора хлороводорода.

Строение этиловых эфиров 5-оксо-6-арилкарбомонилметилтиоморфолин-3-карбоновой кислоты **36а-д** подтверждено данными ЯМР ^1H -спектроскопии. На спектрах ЯМР ^1H протон NH-группы тиоморфолинового цикла присутствует в виде двух синглетов при 7.80 и 8.00 м.д., сигнал протона амидной группы находится при 9.80 – 10.00 м.д., сигнала метинового протона (C_6) тиоморфолинового цикла представлен в виде двух квартетов при 3.72 и 3.98 м.д. Удвоенный набор сигналов объясняется существованием соединений **36а-д** в виде смеси диастереомеров.

3. Взаимодействия N-арилмаленимидов с циклическими бинуклеофилами

В целях более систематического изучения реакций рециклизации N-арилмаленимидов была исследована возможность их взаимодействия с гетероциклическими системами, содержащими несколько нуклеофильных центров на примере 6,6-диметил-3-тиоксо-1,2,4-триазиан-5-она **37**.

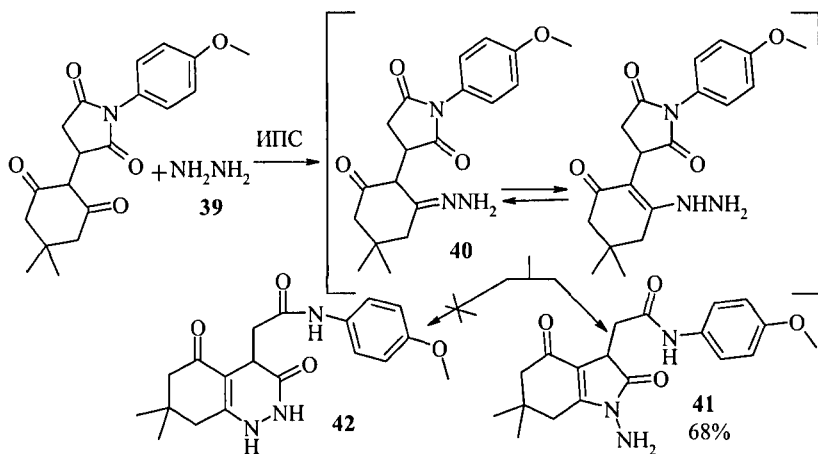


Ar: а - $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, б - $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, в - $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, г - $4\text{-CH}_3,3\text{-ClC}_6\text{H}_3$,
 д - $4\text{-FC}_6\text{H}_4$, е - $4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$, ж - $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$

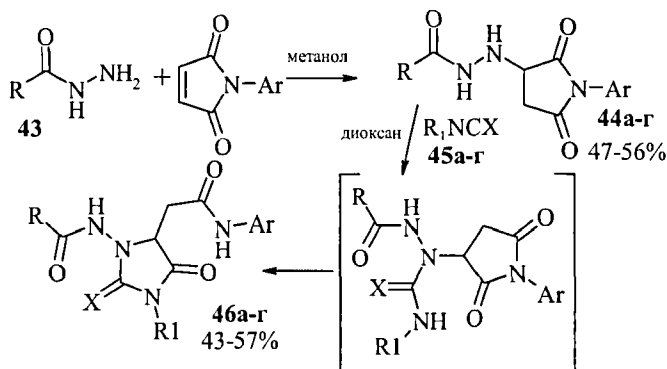
Оптимальными условиями взаимодействия данного триазинона с *N*-арилмалеимидами является кипячение в метаноле в течение 5 часов. Присоединение по типу реакции Михаэля возможно как по NH-группе, через образование интермедиата **38'а-ж**, так и по меркаптогруппе. Однако, согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии в ходе реакции образуются *N*-арил-4,4-диметил-3,8-диоксо-1-тиоксогексагидро-6H-пиразоло[1,2-а][1,2,4]триазин-6-карбоксамиды **38а-ж**. То, что меркаптогруппа в реакции не участвует можно объяснить предпочтительным существованием исходного триазинона **37** в тиокетонной форме.

4. Рециклизация *N*-арилмалеимидов с участием вторичных нуклеофильных центров

Исследована возможность рециклизации малеимидного фрагмента линейно связанных систем **12а-в** путем введения дополнительной нуклеофильной группы. Попытки использовать в качестве нуклеофилов первичные алифатические и ароматические амины не увенчались успехом. Использование гидразингидрата **39** позволило осуществить рециклизацию имидного фрагмента 3-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-1-(4-метоксифенил)пирролидин-2,5-диона **12в**. Первоначально происходит взаимодействие гидразингидрата с карбонильной группой замещенного циклогександиона-1,3 **12в** с образованием гидразона **40** и последующей реакцией рециклизации. Таким образом, взаимодействие протекает через образование вторичного нуклеофильного центра. В спектрах ЯМР ^1H полученного продукта присутствует синглет двух протонов аминогруппы в области 4.75 м.д, что исключает структуру **42**, содержащую циннолинацетамидный цикл. Вышеизложенное позволяет констатировать образование 2-(1-амино-6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-индол-3-ил)-*N*-(4-метоксифенил)ацетамида **41**.



В результате нуклеофильного присоединения ароматических гидразидов **43** к N-арилмалеимидам нами были синтезированы N-[1-арил-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-R-гидразиды **44a-г**. Попытки осуществления дальнейшей рециклизации в различных условиях не увенчались успехом. Возможно, это связано с низкой нуклеофильностью CONH группы соединений **44a-г**. Как и в предыдущем случае, рециклизацию малеимидного фрагмента гидразидов **44a-г** удалось осуществить через введение вторичного нуклеофильного центра.



45a-г: а - X=S; R1=C₆H₅; б - X=S; R1=4-FC₆H₄;

в - X=O; R1=4-ClC₆H₄; г - X=O; R1=3-ClC₆H₄

46a: R=C₆H₅; X=S; R₁=C₆H₅; Ar=4-FC₆H₄;

46б: R=C₆H₅; X=S; R₁=4-FC₆H₄;

Ar=3-CH₃OC₆H₄;

46в: X=O; R₁=4-ClC₆H₄; Ar=4-CH₃OC₆H₄; R=

46г: X=O; R₁=3-ClC₆H₄; Ar=4-CH₃OC₆H₄; R=

При взаимодействии линейных продуктов **44a-г** с изоцианатами или изотиоцианатами **45a-г** наблюдается образование замещенных 2-оксо(тиоксо)имидазолидинонов **46a-г**. По нашему мнению, реакция протекает через стадию присоединения молекулы изо(тио)цианата к аминогруппе гидразида. Образовавшийся при этом новый нуклеофильный центр участвует в рециклизации малеимидного фрагмента гидразидов **44a-г**.

Результаты виртуального скрининга *in silico*

В целях поиска возможностей практического использования полученных соединений осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАН (г. Москва)

[http://www ibmc msk ru/PASS/](http://www.ibmcmnsk.ru/PASS/)). Компьютерное прогнозирование было осуществлено для всех полученных соединений. Из 1033 видов биологической активности, прогнозируемых в настоящее время программой PASS, 13 предсказаны с вероятностью, превышающей 70%. Из прогноза следует, что исследуемые соединения с высокой вероятностью могут являться антиэпилептиками, антиконвульсантами, аналептиками, антипиретиками и обладать другими видами биологической активности.

Выводы

1. Проведено комплексное исследование реакций рециклизации арилмалеимидов при их взаимодействии с различными 1,3- и 1,4-бинуклеофилами, позволившее осуществить направленный синтез новых линейно связанных и конденсированных полигетероциклических систем.
2. Методом PCA установлено, что взаимодействие N-арилмалеимидов с амидинами и арилбигуанидами протекает хемо- и региоселективно с образованием пятичленного имидазолонного цикла.
3. Установлено, что реакции 1,4-N,N-бинуклеофилов с арилмалеимидами протекают региоселективно и приводят к образованию замещенных оксопиперазинонов.
4. Показано, что в зависимости от условий проведения процесса взаимодействие арилмалеимидов с 2-аминофенолом протекает по разным химическим маршрутам с образованием либо линейно связанных арилпирролидиниононов, либо конденсированных систем, содержащих бензо[1,4]оксазиновый цикл.
5. Предложен новый способ конструирования тиоморфолинового цикла взаимодействием N-арилмалеимидов с 1,4-S,N-бинуклеофилами.
6. Впервые осуществлены реакции рециклизации N-арилмалеимидов путем введения вторичных нуклеофильных центров в промежуточные линейно связанные соединения.
7. На основании скрининга *in silico* выявлены перспективные вещества, которые с высокой степенью вероятности могут проявлять некоторые виды биологической активности.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Зорина А.В. Новый вариант реакции рециклизации N-арилмалеимидов при их взаимодействии с аминокетонами / Ю.А.Ковыгин, А.В.Зорина, Д.В.Крыльский, Х.С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. - 2004. - №9. - С.1406-1408.
2. Зорина А.В. Реакции рециклизации арилмалеимидов при взаимодействии с производными аминокетона / А.В. Зорина // Труды молодых ученых.-Воронеж, 2004.-Вып. 2. - С.35-38.
3. Зорина А.В. 1,2-Бинуклеофилы в реакции с арилмалеимидами / А.В.

Зорина, Ю.А. Ковыгин, Х.С. Шихалиев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия Химия. Биология. Фармация. - Воронеж, 2005. - № 1. - С.39-41.

4. Зорина А.В. Гетероциклизация циклических енаминонов в реакциях с малеимидами / М.Ю.Крысин, Х.С.Шихалиев, А.В. Зорина, В.В.Петров, Е.С.Нефедов // Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста, Москва, 17-21 октября 2005г.: сборник тезисов - Москва, 2005. - С. 215.

5. Зорина А.В. Рециклизация арилмалеимидов при взаимодействии с бинуклеофилами как общий метод построения гидрированных гетероциклических систем / Х.С.Шихалиев, А.В. Зорина, Ю.А.Ковыгин, М.Ю.Крысин // Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста, Москва, 17-21 октября 2005г.: сборник тезисов - Москва, 2005. - С.88.

6. Зорина А.В. Реакции рециклизации арилмалеиминов при взаимодействии с N,S-бинуклеофилами / А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев // Актуальные проблемы современной науки. Естественные науки: труды 1-го Международного форума (6-й Международной конференции), 12-15 сентября 2005 г. - Самара, 2005. - ч. 9. Органическая химия. - С.32-35.

7. Зорина А.В. Новые гетероциклические системы на основе реакций рециклизации арилмалеимидов с 2-аминофенолом / А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев // XLII Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии, 17-21 апреля 2006 г. Секция химии: тезисы докладов - Москва, 2006. - С.28.

8. Зорина А.В. Реакции рециклизации арилмалеимидов при взаимодействии с N,O-бинуклеофилами / А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. - Воронеж, 2006. - № 1. - С.39-42.

9. Зорина А.В. Новые гетероциклические системы на основе реакций рециклизации арилмалеимидов с пиразолонами / А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев, М.Д. Пешков // Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых: материалы международной научной конференции, 10-12 сентября 2006 г. - Астрахань, 2006. - С.78.

10. Зорина А.В. Метилвый эфир 6-оксо-4-(3,5-дихлорфенил)карбамоил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-уксусной кислоты / А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев, М.Д. Пешков // Азотсодержащие гетероциклы. - Москва, 2006. - Т.2. - С.118

11. Зорина А.В. Новые гетероциклические системы на основе реакций рециклизации арилмалеиминов с N,N-бинуклеофилами / А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев, М.Д. Пешков // Азотсодержащие гетероциклы. - Москва, 2006. - Т.2. - С.118

12. Зорина А.В. Исследование взаимодействия арилмалеимидов с некоторыми N,C-бинуклеофилами / А.В. Зорина, Ю.А. Ковыгин, Х.С. Шихалиев // IX научная школа-конференция по органической химии: тезисы докладов, 11-15 декабря 2006 г. - Москва, 2006. - С.165.

13. Зорина А.В. Реакции 2,4,6-триаминопиримидина с N-арилмалеимидами.

Синтез конденсированных диаминопиримидопиримидинов / П.С.Романов, М.Ю.Крысин, Х.С.Шихалиев, А.В. Зорина, В.В.Петров // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. - Воронеж, 2007. - № 1. - С.49-50.

14. Зорина А.В. Новые реакции рециклизации малеимидов / А.В. Зорина, Х.С.Шихалиев // X научная школа-конференция по органической химии: тезисные доклады, 11-15 декабря 2006 г. 26-30 ноября Уфа, 2007. - С.166

15. Зорина А.В. Реакции циклизации с применением производных неопределенных дикарбоновых кислот и некоторых бинуклеофилов / С.М. Медведева, А.В. Зорина, Ю.А. Ковыгин, А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев // Международная конференция по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями», посвященная 140-летию Российского химического общества имени Д.И. Менделеева, Санкт-Петербург, 16-19 июня 2008г.: тезисы докладов - Санкт-Петербург - С.69.

Работы № 1,3,8,13 опубликованы в изданиях, входящих в перечень ВАК.

Подписано в печать 25.09 08. Формат 60×84 ¹/₁₆. Усл. печ. л. 1,4.
Тираж 100 экз. Заказ 1783

Отпечатано с готового оригинала-макета
в типографии Издательско-полиграфического центра
Воронежского государственного университета.
394000, Воронеж, ул. Пушкинская, 3