

005007016

На правах рукописи

ГРИНЁВ ВЯЧЕСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

**РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ
БЕНЗОПИРРОЛОИМИДАЗОЛОНОВ И
ПИРРОЛОХИНАЗОЛИНОНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

12 ЯНВ 2012

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Саратов 2011

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» на кафедре органической и биорганической химии

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Егорова Алевтина Юрьевна
(Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов)

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович
(Воронежский государственный университет, г. Воронеж)

доктор химических наук, профессор
Древко Борис Иванович
(Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова, г. Саратов)

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

Защита состоится 26 января 2012 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

Автореферат разослан 22 декабря 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.х.н.



Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Интерес к химии бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов связан с наличием в структуре этих соединений нескольких реакционных центров, что позволяет производить целенаправленный синтез биологически активных соединений на их основе, вводить фармакофорные группы.

Одним из наиболее распространённых способов получения би- и тригетероциклических систем является взаимодействие субстратов, имеющих несколько электрофильных центров, с бинуклеофилами различной природы – ациклическими, циклическими, и ароматическими. Данный способ позволяет синтезировать полигетероциклы заданного строения.

Ранее на кафедре органической и биоорганической химии СГУ были изучены бидциклические структуры, полученные на основе реакций различных субстратов (оксокарбоновых кислот и их этиловых эфиров, циклических внутренних сложных эфиров оксокислот – лактонов) с бинуклеофилами ациклического строения – этаноламином, этилендиамином и др. Показано, что они способны к ацилированию, восстановлению, протеканию с раскрытием одного из циклов.

Особенности строения изучаемых соединений, имеющих сочленённые пирролидоновое и бензимидазольное/хинозалиноновое кольца, позволяют проводить различные синтетические трансформации этих молекул. Введение (гетеро)донорных групп, способных образовывать координационные связи с металлами переменной валентности, позволяет использовать их в качестве пространственно затруднённых лигандов.

В связи с этим изучение химических свойств бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов является **актуальной задачей**.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского по теме «Теоретическое и экспериментальное исследование новых материалов и систем с заданными физико-химическими и биологическими свойствами» (рег. № 3.4.03) и «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов, новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу (рег. № 01201169641)», а также при поддержке гранта РФФИ «3-арилметилиден(арилгидразоно)-3*H*-фуран(пиррол)-оны в молекулярном дизайне сложнопостроенных линейных и угловых гетероциклических систем обладающих биологической активностью» (№ 10-03-00640а).

Цель работы: заключалась в изучении химического поведения 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов и 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов в реакциях электрофильного замещения: метилирования, ацилирования, нитрозирования, азосочетания; изучении 7-тетарилазо-бензопирролоимидазолонов и -пирролохиназолинонов в реакциях комплексообразования; решение вопросов образования продуктов реакции на основании комплексного исследования методами ИК-, УФ-, ЯМР ^1H и ^{13}C (в том числе и двумерной ^1H - ^1H COSY и ^1H - ^{13}C HSQC) спектроскопии, РСА и квантово-химических расчетов; возможности практического использования впервые синтезированных соединений.

Научная новизна. Систематически изучены 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны и 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны в реакциях с электрофильными агентами (алкилирование, ацилирование, нитрозирование, азосочетание). Установлено, что направление реакции определяется силой электрофильной частицы и стерической доступностью нуклеофильных центров субстратов.

Выявлены закономерности в направлениях протекания указанных реакций, показано, что атака электрофильной частицы направлена, как правило, в наиболее электроноизбыточное положение 7 активированного ароматического ядра гетероциклической системы.

Из возможных направлений реакция метилирования в ряду бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов в присутствии кислот Льюиса реализуется путь электрофильного замещения в аннелированное ароматическое кольцо. Использование мягких условий позволяет получать четвертичные соли пирролобензимидазолия и пирролохиназолинония, что важно для создания водорастворимых биодоступных препаратов.

Выявлены особенности реакции нитрозирования бензопирролоимидазолонов. В реакцию со слабой электрофильной частицей (нитрозокаатионом) первоначально вовлекается атом азота имидазolidинового фрагмента, последующая перегруппировка Фишера–Хеппа приводит к образованию 7-нитрозо-3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов.

Реакция азосочетания бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов с солями арил- и гетарилдиазония протекает региоселективно с образованием 7-арил-гетарилазопроизводных изучаемых гетероциклических систем, не затрагивая атом азота имидазolidинового фрагмента. Методом PCA установлена *анти*-конфигурация продуктов азосочетания.

Установлено, что 7-(гетарилазо)-бензопирролоимидазолы и -пирролохиназолиноны в реакциях комплексообразования с хлоридом палладия проявляют себя как *N,N*-бидентатные лиганды, фиксирующие *цис*-конфигурацию атома комплексообразователя. С помощью молекулярного моделирования методом DFT и сравнительного анализа рассчитанных частот колебаний и возбуждённых электронных состояний с экспериментальными ИК- и УФ-спектрами обоснованы предлагаемые структуры комплексов.

Практическая значимость. Предложены эффективные способы получения ранее неизвестных 7-метил-, 7-нитрозо-, 7-арил(гетарил)азопроизводных бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов; комплексов на основе 7-гетарилазо-бензопирролоимидазолонов и -пирролохиназолинонов с хлоридом палладия (II), имеющих в структуре фармакофорные группы.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие выраженной ростостимулирующей активностью. Данный результат оформлен в виде заявки на патент РФ (№ 2011105990, приоритет от 10.03.2011 г.).

В ряду комплексов *N,N*-бидентатных *цис*-ориентирующих лигандов с хлоридом палладия выделены соединения с противоопухолевой активностью. Предложена мицеллярная растворимая в воде лекарственная форма препаратов комплексных соединений палладия (II) для испытаний *in vivo* острой токсичности и в дальнейшем их противоопухолевой активности.

На защиту выносятся результаты исследования по:

- систематическому изучению синтетических возможностей бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов в реакциях с электрофильными агентами (алкилирования, ацилирования, нитрозирования, азосочетания) с целью получения сложнопостроенных соединений с фармакофорными группами;
- изучению реакции комплексообразования впервые синтезированных 7-гетарилазо-бензопирролоимидазолонов и -пирролохиназолинонов с хлоридом палладия (II);
- установлению строения образующихся соединений на основании комплексного исследования методами ИК-, УФ-, ЯМР ^1H и ^{13}C (в том числе и двумерных экспериментов ЯМР ^1H - ^1H COSY и ^1H - ^{13}C HSQC) спектроскопии, PCA и квантово-химических расчетов;
- изучению возможностей практического применения полученных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на 4ой Международной конференции молодых учёных «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005), Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006), Международной научной конференции

«Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006), 3-ей Всероссийской научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2007), VI Всероссийской интерактивной конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Секция «Органическая химия, биохимия и биотехнология» (Саратов, 2007), X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007), XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2008), XI Молодёжной научной школы-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008), XI Всероссийская конференция «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2009), Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009) "Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress" (Санкт-Петербург, 2009), Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2010» (Москва, 2010), III Международной Конференции «Химия гетероциклических соединений» (Кост-2010) (Москва, 2010), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2011» (Москва, 2011), V Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011), Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011), III Всероссийской научной конференции с международным участием «Наноонкология» (Саратов, 2011), III Всероссийского научно-практического семинара для молодых учёных «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии» (Волгоград, 2011), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 научных работы, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, 11 статей в сборниках научных трудов, 7 тезисов докладов, поданы две заявки на патент.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, включая список сокращений, введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 200 наименований, 25 таблиц, 29 рисунков. Приложение содержит 10 страниц.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность к.б.н., с.н.с. Любунь Е.В. и к.б.н., с.н.с. Чернышовой М.П. (ИБФРМ РАН) за помощь в проведении испытаний ростостимулирующей активности; д.б.н., профессору Терентюку Г.С. (ООО «Первая ветеринарная клиника») за помощь в проведении испытаний общей токсичности противораковых препаратов; к.х.н., н.с. Бушаринову И. (ИНЭОС РАН) за проведение рентгено-дифракционных исследований; к.ф.-м.н., н.с. Лайкову Д.Н. (НИВЦ МГУ) за предоставление квантово-химической программы «Природа-06».

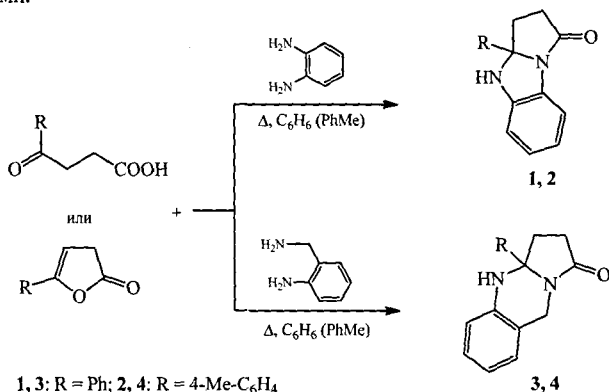
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ литературных данных показывает, что сложнопостроенные полигетероциклические соединения обладают высоким химическим потенциалом, синтез их функционализированных производных приводит к получению большого числа соединений, которые находят применение, в том числе, в сельском хозяйстве и медицине.

Настоящее исследование является продолжением работ по синтезу и изучению химических свойств тетрагидробензопирролонимидазолонов и тетрагидропирролохиназолинонов, выполняемых на кафедре органической и биорганической химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского. Публикации на эту тему носят единичный характер.

1. Исходные соединения. Синтез и строение

Нами синтезированы гетероциклические системы ряда бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов реакцией 1,4-оксоалкановых кислот и 3*H*-фуран-2-онов с 1,2- и 1,3-бинуклеофилами.



С целью изучения пространственного строения соединений **1-4**, стерических препятствий для подхода электрофильной частицы и возможного экранирования нуклеофильных центров данных соединений был сделан РСА одного из представителей.

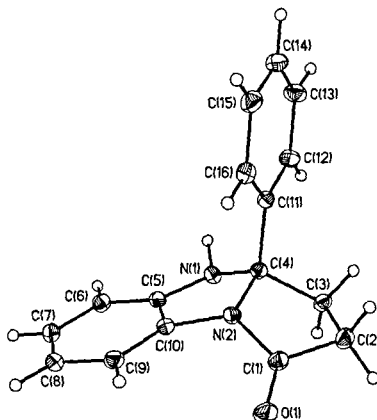


Рис. 1.1. Геометрия 3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она (**1**) по данным РСА. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%.

Полученные данные позволяют сделать следующие заключения о строении молекулы. Пирролидоновое кольцо неплоское, находится в форме искажённого конверта. Ароматический заместитель в положении 3а располагается таким образом, что плоскость бензольного кольца и связь С(4)–N(2) компланарны. Бензимидазольный фрагмент практически плоский, ненасыщенное имидазолидиновое кольцо зафиксировано в конформации конверта, атом С(4) выходит из плоскости имидазолидинового цикла.

Анализ данных РСА позволяет предположить стерическую доступность нуклеофильных центров для подхода электрофильных частиц. Вторичная аминогруппа

открыта для атаки относительно небольших по объёму электрофильных частиц, но ароматический заместитель в положении 3а может препятствовать подходу более объёмных электрофильных агентов, и в этом случае более предпочтительным для атаки становится открытое аннелированное бензольное кольцо.

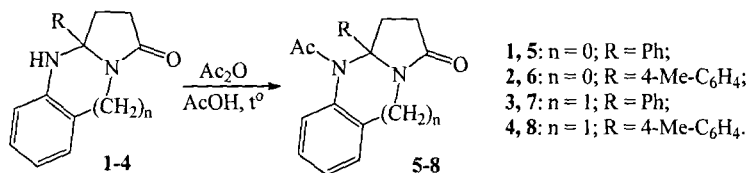
В кристалле имеется межмолекулярная водородная связь между атомом водорода вторичной аминогруппы одной молекулы и атомом кислорода карбонильной группы соседней молекулы. Длина водородной связи $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ составляет 2,11 Å. Элементарная ячейка кристалла соединения **1** содержит 2 молекулы, ориентированные «голова к голове».

В спектральных (данные ЯМР ^1H спектроскопии) характеристиках для соединений **3**, **4** характерной особенностью является наличие сигналов геминальных протонов: двойной дублет с $J = 16,8$ Гц, свидетельствующий о диаксиальном расположении протонов.

Данная конфигурация сохраняется и у полученных в ходе настоящей работы производных этих систем – ацильные, метильные, нитрозо- и азопроизводные так же имеют характерный двойной дублет с аналогичной КССВ.

2. Ацилирование 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов и 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов

Реакция ацилирования была проведена при нагревании в ледяной уксусной кислоте, ацилирующим агентом служил уксусный ангидрид. По совокупности данных элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии продукты охарактеризованы как 4-ацетил-3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны **5**, **6** и 3а-*R*-4-ацетил-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны **7**, **8**:

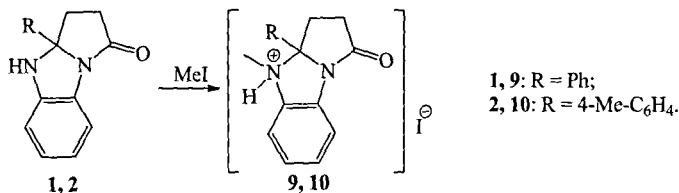


В ЯМР ^1H спектрах характеристичными являются синглеты протонов ацильного фрагмента при 2,15–2,22 м.д. (3H, с.) для соединений **5**, **6** и при 2,24–2,25 м.д. (3H, с.) для соединений **7**, **8**, а также исчезновение сигнала протона вторичной аминогруппы по сравнению со спектрами исходных соединений **1-4**. Отмечены мультиплетные сигналы протонов, метиленовых звеньев пирролидинового фрагмента молекулы при 2,71–2,78 (2H, т., $J = 4$ Гц) и 3,40–3,45 м.д. (2H, т., $J = 4$ Гц) для соединений **5**, **6** и при 2,64–2,65 (2H, т., $J = 4$ Гц) и 3,02–3,03 м.д. (2H, т., $J = 4$ Гц) для соединений **7**, **8**. Для соединений **6** и **8** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3а при 2,42 м.д. (3H, с.) и при 2,31 м.д. (3H, с.) соответственно, в области 7,06–8,26 находятся сигналы протонов ароматических фрагментов. Характерные для замещённых тетрагидрохиназолинов **7**, **8** сигналы протонов метиленового звена в 9-ом положении при 4,41 и 5,38–5,40 м.д. с КССВ 16,2 Гц, подтверждают их диаксиальное расположение.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5-8** отмечены характеристичные сигналы атомов углерода метильной группы ацильного фрагмента при 24,0–24,2 м.д., атома углерода карбонильной группы ацильного фрагмента при 169,7–170,1 м.д. для соединений **5**, **6** и при 171,0–172,1 м.д. для соединений **7**, **8**, а также сигналы четвертичного атома углерода (88,4–88,6 м.д. для соединений **5**, **6** и 82,6–82,7 м.д. для соединений **7**, **8**), атома углерода карбонильной группы пирролонового фрагмента (при 171,2–171,7 м.д. для соединений **5**, **6** и 172,8–174,8 м.д. для соединений **7**, **8**).

3. Метилирование 3a-R-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов и 3a-R-2,3,3a,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов

Алкилирование было изучено на примере взаимодействия с иодистым метилом. Реакции проводились в различных условиях: при комнатной температуре и при нагревании в среде протонных (низшие спирты) и апротонных растворителей (1,4-диоксан, ДИПЭ, ацетон) с основным катализом и без него. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в растворе ацетона в присутствии триэтиламина – целевые соединения были выделены с выходами до 95%.



Совокупность данных элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии позволила сделать вывод об образовании 3a-R-4-метил-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оний иодидов **9, 10**.

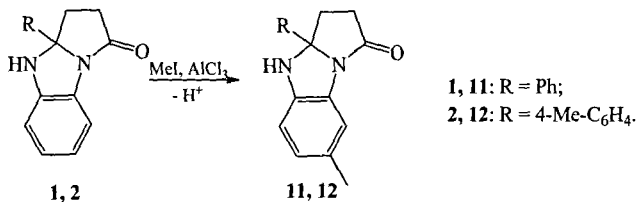
В ИК-спектрах соединений **9, 10** наряду с имеющимися аналогичными для соединений **1, 2** полосами отмечен характеристичный сдвиг в низкочастотную область полосы, обусловленной колебаниями фрагмента $-(\text{CH}_3)\text{NH}^+$ – при 2277 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектрах соединений **9, 10** наблюдаются мультиплетные сигналы протонов метиленового звена пирролидинового фрагмента при 2,34–2,42 (2H, м.) и 2,60–2,73 м.д. (2H, м.), сигнал метильной группы при 2,85–2,86 м.д., для соединения **10** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя при 2,34 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены синглеты протонов при четвертичных атомах азота при 8,26–8,28 м.д. (1H, с.).

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **9, 10** отмечены характеристичные сигналы метильной группы, связанной с четвертичным атомом азота при 36,2–36,4 м.д. (NH^+CH_3), атома углерода карбонильной группы при 173,2–173,4 м.д.

Таким образом, проведение реакции в присутствии триэтиламина в ацетоне с иодистым метилом приводит к кватернизации атома азота и образованию соли хорошо растворимой в воде.

С целью изменения направления реакции взаимодействие данных субстратов с иодистым метилом проведено в условиях алкилирования по Фриделю–Крафту. Реакция проводилась в безводных полярных растворителях в присутствии безводного хлорида алюминия. На основании данных ИК- и ЯМР ¹H в том числе и двумерного эксперимента ¹H-¹H COSY, а также ¹³C-спектроскопии сделано заключение об образовании продукта электрофильного замещения по аннелированному ароматическому фрагменту – 3a-R-7-метил-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов **11, 12**:



В ЯМР ^1H спектрах протоны метильной группы проявляются в виде синглета при 1,56–1,58 м.д. (3H, с.). Отмечены мультиплетные сигналы протонов метиленовых звеньев пирролидонового фрагмента при 2,76–2,80 (2H, м.) и 3,42–3,45 м.д. (2H, м.), для соединения **12** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя при 2,41 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены несколько уширенные синглеты протона группы NH при 4,37–4,50 м.д. (1H, с.).

В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются характеристичные сигналы метильной группы, связанной с гетероциклической системой, при 21,1–21,2 м.д., четвертичного атома углерода (88,1–88,3 м.д.), атома углерода карбонильной группы при 172,7–174,1 м.д.

Направление атаки катиона CH_3^+ было уточнено с помощью двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР (Рис. 3.1). Так, в спектрах двумерного эксперимента ЯМР ^1H - ^1H COSY наблюдаются сигналы, соответствующие корреляции протонов в положении C5 и C6, доказывающие их непосредственно близкое расположение в кольце. Синглет протона при C8, как и ожидается, никаких корреляций не обнаруживает.

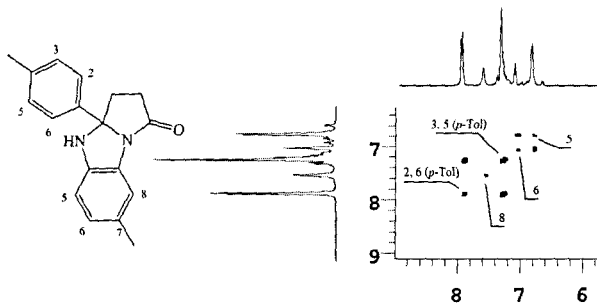
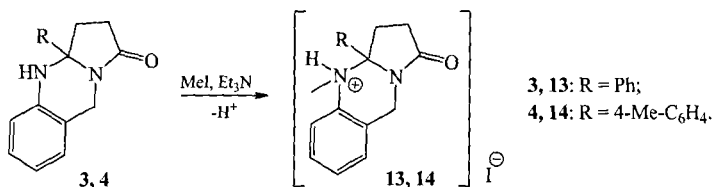


Рис. 3.1. Фрагмент сигналов ароматических протонов в спектре двумерного эксперимента ЯМР ^1H - ^1H COSY соединения **12**.

Таким образом, согласно спектральным данным, метилирование в условиях Фриделя-Краффта проходит в положение C7 бензольного кольца трициклической системы.

Реакция метилирования была изучена также в ряду пирролохинозалинонов **3**, **4**. Реакция с нодистым метилом проводилась при комнатной температуре и при нагревании в среде протонных и апротонных растворителей с основным катализом. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в растворе ацетона в присутствии триэтиламина – целевые соединения были выделены с выходами до 90%.



Совокупность физико-химических характеристик и данных ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии позволила сделать вывод об образовании 3a-R-4-метил-1,2,3,3a,4,9-гексагидропирроло[2,1-b]хинозалин-4-ий иодиды **13, 14**.

В ИК-спектрах полученных соединений **13, 14** наряду с имеющимися аналогичными для соединений **3, 4** полосами отмечен характеристичный сдвиг полосы, обусловленной колебаниями фрагмента $-(\text{CH}_3)\text{NH}^+$ при 2277 cm^{-1} .

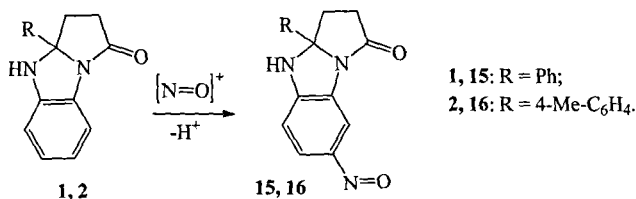
В ЯМР ^1H спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидинового фрагмента молекулы при 2,59 (2H, м.) и 3,18–3,20 м.д. (2H, м.), для соединения **14** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3a при 2,31 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены сигналы протонов звена $-\text{C}^9\text{H}_2-$ в виде двойного дублета с КССВ = 16,8 Гц. Наблюдаются также слабopольные сигналы протона четвертичной аминогруппы NH^+ при 8,17–8,19 м.д. (1H, с.).

Таким образом, в зависимости от используемого катализа реакция может проходить по различным реакционным центрам исходных субстратов. Проведение реакции с иодистым метилом в присутствии основного катализа даёт соли пирролобензимидазолия и пирролохинозолиония, которые потенциально могут обладать свойствами высокотемпературных ионных жидкостей, получающих в последнее время всё большее распространение в различных областях химии, в том числе и в так называемой «зелёной химии» в качестве универсальных растворителей для различных химических процессов. Использование кислот Льюиса в качестве катализатора в условиях алкилирования Фриделя–Крафтса приводит к получению 7-метил-бензопирролоимидазолонов.

4. Нитрозирование 3a-R-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-онов

Нитрозосоединения обладают высокой реакционной способностью и широко используются в синтезе лекарственных веществ и витаминов. Нами были проведены синтезы нитрозопроизводных **1**, **2**. Реакция нитрозирования бензопирролоимидазолонов проводилась в мягких условиях, при 0–5 °С в смеси ацетонитрил-вода. Азотистая кислота генерировалась *in situ* вытеснением её из нитрита натрия серной кислотой и непосредственно вводилась в реакцию с субстратом. Получаемые кристаллические вещества имеют характерную для нитрозосоединений окраску.

На основании спектральных данных полученные соединения были охарактеризованы нами как 3a-R-7-нитрозо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-оны **15**, **16**:



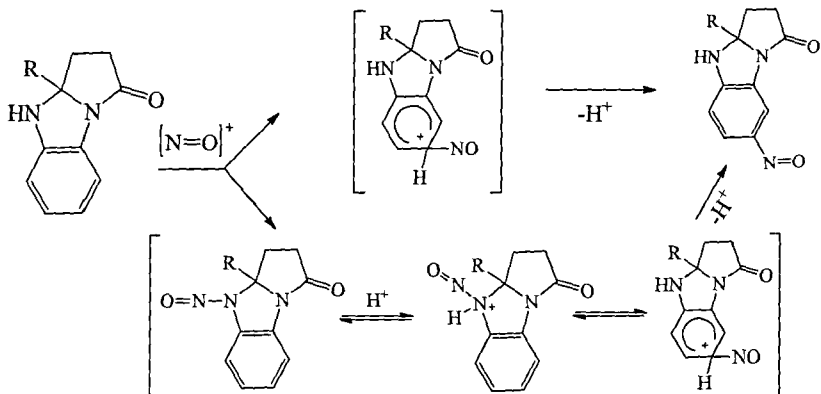
В ИК-спектрах соединений **15**, **16** в области 3303–3310 cm^{-1} наблюдается полоса поглощения, которая обусловлена колебаниями NH -группы. Присутствие последней однозначно свидетельствует в пользу образования *S*-нитрозопроизводного в данных условиях.

В ЯМР ^1H спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидинового фрагмента молекулы при 3,24–3,61 (2H, м., J = 6,0 Гц) и 3,44–3,88 м.д. (2H, м., J = 6,2 Гц), для соединения **16** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3a при 2,26 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены уширенные синглеты протона группы NH при 1,62–1,68 м.д. (1H, с.), а также сигналы ароматических протонов при 7,21–8,25 м.д.

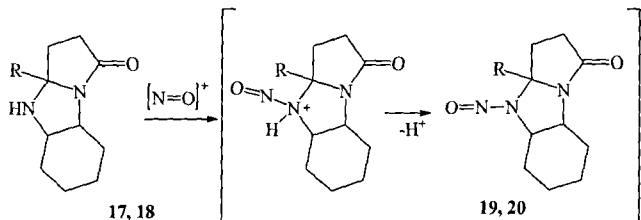
В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы четвертичного атома углерода (89,3–89,4 м.д.), атома углерода карбонильной группы (171,7–173,5 м.д.), которые являются наиболее характеристичными, а также сигналы метиленовых звеньев при 29,2–32,7 м.д. и сигналы

ароматических атомов углерода при 112,5–146,2 м.д. Расшифровка ЯМР-спектров, в том числе и двумерных, позволила точно установить положение нитрозогруппы в гетероциклической системе. Замещение происходит в 7-ое положение гетероциклической системы соединений **1, 2**.

Нитрозирование может протекать по двум вероятным схемам: как прямое *C*-нитрозирование и через перегруппировку Фишера–Хеппа с промежуточным образованием *N*-нитрозопроизводных соединений **1, 2**, приводящих к одному и тому же продукту:



С целью проведения реакции *N*-нитрозирования в качестве субстратов использованы 3а-*R*-декагидро-1*H*-бензо[*a*]пирроло[1,2-*a*]-имидазол-1-оны **17, 18**. В аналогичных условиях синтеза были получены нитрозопроизводные – соединения **19, 20**. С помощью ТСХ было зафиксировано образование нового вещества и исчезновение исходного реагента, что доказывает факт протекания реакции.



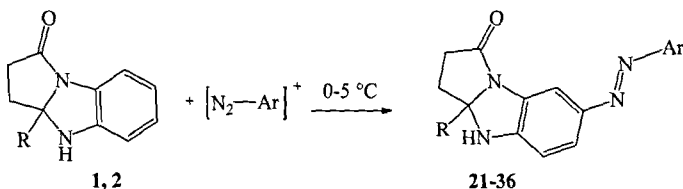
Поскольку в молекулах исходных соединений **17, 18** нет активированного ароматического кольца, а атом углерода, ближайший к карбонильной лактонной группе в реакции электрофильного замещения неактивен, то наиболее вероятным, и скорее всего, единственным вариантом представляется образование *N*-нитрозопроизводного. Однако препаративно выделить соединения **19, 20** не удалось в силу неустойчивости последних в условиях реакции.

Таким образом, нитрозирование соединений **1, 2** происходит через первоначальное образование *N*-нитрозопроизводных и последующую перегруппировку Фишера–Хеппа. Поскольку реакции данного типа на подобных субстратах ранее изучены не были, полученные результаты важны для понимания химизма реакции нитрозирования, как частного случая электрофильных реакций.

5. Реакции азосочетания в ряду 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов и 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов

Синтез арилазогетероциклов осуществлён с помощью реакций азосочетания солей диазония ароматических аминов как ароматического, так и гетероароматического рядов и азосочетания с 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онами и 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онами.

Реакция диазотирования производилась в классических условиях: водно-ацетонитрильная среда и температуре 0–5 °С. Полученный раствор соли диазония вводился в реакцию с различными азокомпонентами, в качестве которых нами были взяты 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны (1, 2) и 3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны (3, 4).



21: R = Ph, Ar = 2-NO₂-C₆H₄, 22: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 2-NO₂-C₆H₄, 23: R = Ph, Ar = 3-NO₂-C₆H₄, 24: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 3-NO₂-C₆H₄, 25: R = Ph, Ar = 4-NO₂-C₆H₄, 26: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 4-NO₂-C₆H₄, 27: R = Ph, Ar = 3-Cl-C₆H₄, 28: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 3-Cl-C₆H₄, 29: R = Ph, Ar = 3,5-Cl-C₆H₃, 30: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 3,5-Cl-C₆H₃, 31: R = Ph, Ar = 3,5-Me-C₆H₃, 32: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 3,5-Me-C₆H₃, 33: R = Ph, Ar = 1*H*-1,2,4-triazole-3-yl 34: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 1*H*-1,2,4-triazole-3-yl, 35: R = Ph, Ar = 1*H*-1,2,3,4-tetrazole-5-yl, 36: R = 4-Me-C₆H₄, Ar = 1*H*-1,2,3,4-tetrazole-5-yl.

Полученные соединения 21–36 на основании спектральных данных были охарактеризованы как 7-((гет)арилдiazенил)-3а-*R*-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны. С помощью ГЖХ показано, что в результате реакции образуется преимущественно один изомер относительно положения арилазозаместителя. Содержание основного компонента, вычисленное по соотношению площадей пиков, составило 92–100%. Выделение минорного компонента препаративно не производилось.

В спектрах ЯМР ¹³C отмечены сигналы метиленовых звеньев (30,7–39,9), четвертичного атома углерода (81,5–88,2 м.д.), ароматических атомов углерода (105,6–168,4) м.д. и атома углерода карбонильной группы (174,1–175,2 м.д.).

В ЯМР ¹H спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидинового фрагмента молекулы при 2,42–2,60 (2H, м.) и 2,68–2,76 м.д. (2H, м.), для соединений 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3а при 2,32–2,38 м.д. (3H, с.), для всех соединений в спектрах отмечены несколько уширенные синглеты протона группы NH при 3,84–5,11 м.д. (1H, с.). Области сигналов ароматических фрагментов для точного установления структуры полученных соединений требуют более детального рассмотрения, которое даётся ниже.

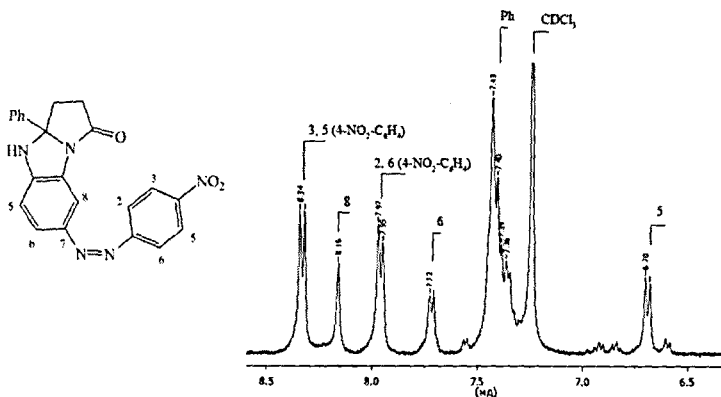


Рис. 5.1. Фрагмент ЯМР ^1H спектра соединения **25**.

В спектре наблюдаются двойной дублет протонов в положениях 5 и 6, и синглет протона в 8-ом положении, причём дублет протона 6 и синглет протона 8 находятся в более слабом поле вследствие влияния арилазогруппы (рис. 5.1). Таким образом, для 7-((4-нитрофенил)диазенил)-3*a*-фенил-2,3,3*a*,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло-[1,2-*a*]имидазол-1-она **25** отнесение сигналов ароматических протонов следующее: дублет при 8,33 м.д. ($J = 8$ Гц) принадлежит магнитно эквивалентным протонам в положениях 2 и 6 в арилазогруппе, дублет при 7,96 м.д. ($J = 8$ Гц) принадлежит магнитно эквивалентным протонам в положениях 3 и 5 также в арилазогруппе, синглет при 8,16 м.д. отвечает протону в положении 8, дублеты при 7,71 м.д. ($J = 4$ Гц) и 6,69 ($J = 8$ Гц) относятся к резонансному поглощению протонов в положениях 6 и 5 в активированном ароматическом кольце соответственно, и сложный мультиплет при 7,36–7,43 м.д. – сигналы протонов фенильного заместителя.

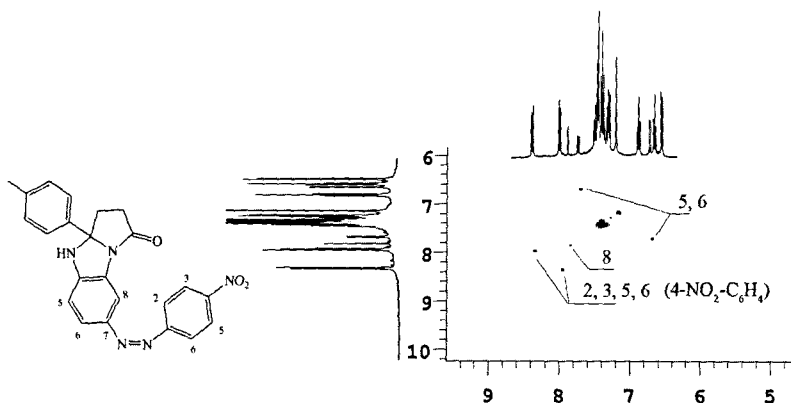


Рис. 5.2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H - ^1H COSY соединения **26**.

Подтверждением такого отнесения является спектр двумерного эксперимента ЯМР гомоядерной корреляции ^1H - ^1H COSY, позволяющий идентифицировать протоны, находящиеся у соседних атомов углерода, а также протоны, у которых в ближайшем окружении соседних атомов водорода нет. Так, для соединения **26** в спектре обнаруживаются

недиагональные кросс-пики, свидетельствующие о близком расположении протонов, соответствующих метиленовым звеньям, протонам бензольного кольца, связанного с нитрогруппой, а также наиболее важные в нашем случае кросс-пики, соответствующие взаимодействию протонов, связанных с атомами C5 и C6. Протон при атоме C8, как и ожидалось, диагональных кросс-пигов не обнаруживает (см. рис. 5.3).

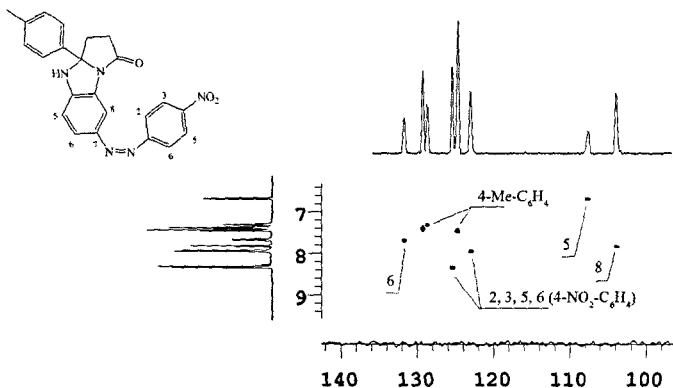


Рис. 5.3. Фрагмент спектра ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC соединения **26**.

Анализ спектров двумерного эксперимента ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC подтверждает предложенную структуру. Так, кросс-пик 7,83/103,9 м.д. соответствует связанным атомам C-H в положении 8; 6,69/107,5 м.д. относится к связанным атомам C-H в положении 5; 7,68/131,6 м.д. обусловлен корреляцией связанных атомов C-H в положении 6; кросс-пики 7,94/123,0 м.д. и 8,33/125,4 м.д. относятся к (4-нитрофенил)диазенил-заместителю, а также в спектре обнаруживается группа кросс-пигов 4-метилфенильного заместителя в положении 3а.

РСА соединения **26** (рис. 5.4) полностью подтвердил выбранное направление замещения арилдиазониевого катиона. Подходящий кристалл был выращен медленным охлаждением насыщенного раствора соединения **26** в ацетонитриле с добавлением ДМСО и имел размеры 0,27 мм × 0,22 мм × 0,21 мм.

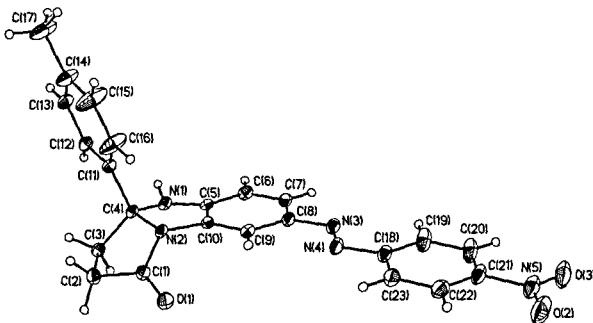
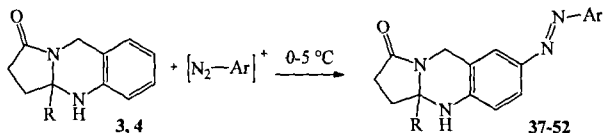


Рис. 5.4. Геометрия молекулы соединения **26** по данным РСА. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%.

Нитрофенильный заместитель и гетероциклический фрагмент молекулы находятся в *анти*-конфигурации относительно азогруппы, которая является энергетически наиболее

выгодной. Из данных РСА видно, что сопряжённая система, включающая гетероциклический и нитрофенильный фрагменты, связанные азогруппой, плоская. Конфигурация метиленовых звеньев в пирролидоном фрагменте аналогична таковым в исходном соединении **1**. Молекулы в кристалле связаны межмолекулярными водородными связями между атомом водорода вторичной аминогруппы одной молекулы и атомом кислорода карбонильной группы соседней молекулы. Длина водородной связи $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ составляет 2,04 Å, что на 0,07 Å меньше таковой в исходном соединении **1**, что свидетельствует о более прочных водородных связях.

В качестве азокomпоненты в реакцию азосочетания использовались 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны **5**, **6**. Наличие дополнительного метиленового звена в гетероциклической системе меняет распределение электронной плотности в активированном ароматическом ядре, и можно было ожидать изменение направления реакции.



37: R = Ph, Ar = 2-NO₂-C₆H₄, 38: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 2-NO₂-C₆H₄, 39: R = Ph, Ar = 3-NO₂-C₆H₄, 40: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 3-NO₂-C₆H₄, 41: R = Ph, Ar = 4-NO₂-C₆H₄, 42: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 4-NO₂-C₆H₄, 43: R = Ph, Ar = 3-Cl-C₆H₄, 44: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 3-Cl-C₆H₄, 45: R = Ph, Ar = 3,5-Cl-C₆H₃, 46: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 3,5-Cl-C₆H₃, 47: R = Ph, Ar = 3,5-Me-C₆H₃, 48: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 3,5-Me-C₆H₃, 49: R = Ph, Ar = 1*H*-1,2,4-triazole-3-yl 50: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 1*H*-1,2,4-triazole-3-yl, 51: R = Ph, Ar = 1*H*-1,2,3,4-tetrazole-5-yl, 52: R = 4-MeC₆H₄, Ar = 1*H*-1,2,3,4-tetrazole-5-yl.

В аналогичных вышеописанным условиях были впервые получены и охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии 7-((гет)арилдiazенил)-3а-R-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-оны **37–52**. Оказалось, что, как и в случае с соединениями **1**, **2**, азосочетание не затрагивает ни метиленовые фрагменты, ни вторичную аминогруппу, а идёт по активированному ароматическому кольцу соединений **3**, **4**.

В ЯМР ¹H спектрах отмечены мультиплетные сигналы протонов, соответствующие метиленовым звеньям пирролидинового фрагмента молекулы при 2,17–2,64 (2*H*, м.) и 2,41–2,82 м.д. (2*H*, м.), двойной дублет протонов метиленовой группы в положении С9 при 3,62–3,85 и 4,72–5,01 (2*H*, д.д., *J* = 16,0–16,2 Гц). Значения констант спин-спинового взаимодействия данных сигналов свидетельствуют о диаксиальном расположении данных атомов водорода. Для соединений **38**, **40**, **42**, **44**, **46**, **48**, **50**, **52** отмечен синглет метильной группы 4-метилфенильного заместителя в положении 3а при 2,30–2,32 м.д. (3*H*, с.), для всех соединений в спектрах отмечены несколько уширенные синглеты протона группы NH при 3,65–4,85 м.д. (1*H*, с.).

В спектрах ЯМР ¹³C отмечены характеристичные сигналы атома углерода С9 при 38,8–39,8 м.д., атома углерода карбонильной группы (172,0–175,2 м.д.).

С помощью газожидкостной хроматографии нами было показано, что в результате реакции образуется преимущественно один изомер по положению арилазаместителя и незначительное количество, предположительно, другого изомера. Содержание основного компонента, вычисленное по соотношению площадей пиков, составило 96–100%. Выделение минорного компонента препаративно не производилось.

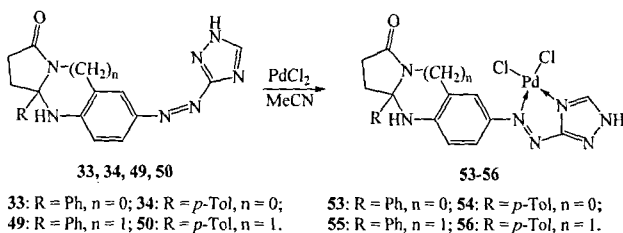
6. Реакция комплексобразования 7-(триазолилazo)-бензопирролоимидазолонов и –пирролохиназолинонов с хлоридом палладия (II)

Очевидными предпосылками для образования комплексных соединений на основе 7-(триазолилazo)-бензопирролоимидазолонов (**33**, **34**) и –пирролохиназолинонов (**49**, **59**), в

которых *цис*-конфигурация ближайшего окружения комплексообразователя зафиксирована, являются азогруппа, а также связанные с ней гетероциклические фрагменты, содержащие в *орто*-положении по отношению к азогруппе атом азота, способный участвовать в координации атома металла.

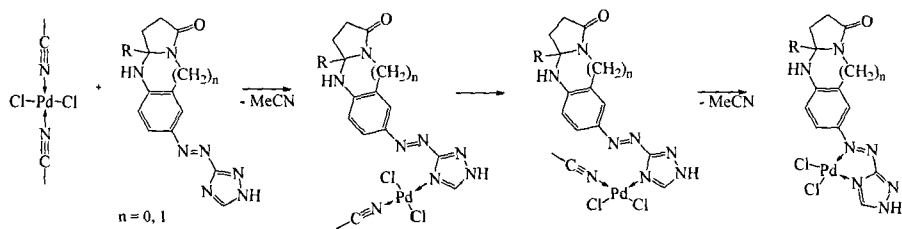
Реакции комплексообразования **33**, **34** и **49**, **59** с хлоридом палладия (II) проводились в ацетонитриле. В ходе реакции происходит контрастное изменение окраски и выпадение сине-фиолетового мелкодисперсного осадка, который практически нерастворим в таких органических растворителях, как этанол, хлороформ, *n*-гексан, ацетонитрил, и ограниченно растворим в сильнополярных растворителях – диметилсульфоксиде и диметилформамиде.

Предположительно, связи, возникающие в ходе комплексообразования, носят координационный характер и образуются с помощью свободных электронных пар атомов азота азогруппы и триазольного кольца. В координационной сфере атома палладия в комплексе сохраняются атомы хлора, что подтверждается положительной пробой Бейльштейна. Координация одной молекулы лиганда хлоридом палладия подтверждается термогравиметрическим анализом.



При нагревании и постоянном перемешивании в ацетонитриле лиганда и хлорида палладия реакция идёт крайне медленно, с низким выходом. Однако предварительное растворение хлорида палладия (II) в ацетонитриле приводит к значительному ускорению взаимодействия комплексообразователя с лигандами.

Предполагаемую схему реакции комплексообразования можно изобразить следующим образом: вероятно, первоначально образуется комплекс ацетонитрила с хлоридом палладия – дихлорбис(ацетонитрил)палладий, а далее происходит замещение азолигандом одной молекулы ацетонитрила, координация осуществляется через атом азота N5 триазольного кольца. Затем меняется конфигурация промежуточного комплексного соединения относительно атома-комплексообразователя (*транс* → *цис* переход) на более стерически благоприятную для координирования атомом азота азогруппы N3. Наконец, происходит замещение второй молекулы ацетонитрила в промежуточном комплексе бидентатной молекулой лиганда и замыкание пятичленного металлоцикла и образуются моноядерные хелатные комплексы:



Для подтверждения структуры синтезированных комплексов можно воспользоваться полученными с помощью квантово-химических методов расчётными данными о возбуждённых электронных состояниях и активными частотами в ИК, и сравнить их с экспериментальными УФ- и ИК-спектрами, поскольку данные методы очень чувствительны к строению комплексов.

В УФ-спектрах хелатов **53–56** наблюдается bathochromный сдвиг полосы поглощения, отвечающей $d\pi(Pd) \rightarrow \pi^*$ (лиганд) переходу (592–656 нм), по сравнению с УФ-спектрами соответствующих лигандов (основное поглощение которых приходится на область спектра 372–420 нм, отвечающее $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу сопряжённой системы) вследствие образования новой цепи сопряжения, включающей атом металла. В ИК-спектрах комплексов наблюдается появление характерной полосы поглощения, отсутствующей в ИК-спектрах лигандов и отвечающей одному из основных колебаний связи Pd–N при 418–421 cm^{-1} .

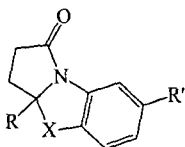
При квантово-химических расчётах комплексных соединений палладия для получения адекватных результатов важно учитывать релятивистские эффекты. Поэтому нами для расчётов был выбран метод функционала плотности, работавшего с функционалом PBE. Предварительно молекула была оптимизирована методами молекулярной механики в силовом поле MM2 и далее в программе MOPAC2009 с параметризацией PM6. Выбор данного метода позволяет в полной мере учитывать релятивистские эффекты при расчётах с такими тяжёлыми атомами, как атом палладия, сводя к минимуму ошибки расчётов.

Расчитанные вышеуказанным квантово-химическим методом значения максимумов поглощения в УФ-видимой области и основных колебаний в ИК коррелируют с экспериментально полученными УФ и ИК-спектрами.

Таким образом, спектральные характеристики и расчётные данные полностью подтверждают предложенные структуры комплексных соединений.

7. Пути возможного практического применения полученных соединений Исследование ростстимулирующей активности

Для исследований ростстимулирующей активности нами были выбраны 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-оны и 3а-R-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-оны **1, 2, 57–60** – соединения, имеющие в своём составе бензимидазольный и бензоксазольный фрагменты, т.к. известно, что бензимидазольные фрагменты являются пространственными аналогами пуриновых фрагментов природных фитогормонов, обладающих цитокининовой активностью – зеатина, N^6 -(Δ^2 -изопентил)аденина, 6-(3-метилбут-2-ениламино)пурином и др.



1, 2, 57-60

- 1:** R = Ph, X = NH, R' = H; **2:** R = *p*-Tol, X = NH, R' = H;
57: R = Ph, X = O, R' = H; **58:** R = *p*-Tol, X = O, R' = H;
59: R = Ph, X = O, R' = CH₃; **60:** R = *p*-Tol, X = O, R' = CH₃.

По результатам сравнения исследованных веществ, по убыванию ростстимулирующей активности в отношении корней можно выстроить в ряд: **1 > 2 > 57 > ИУК (10^{-5} г/л) > 60 > 59 > 58**. В отношении coleoptилей активность убывает в ряду: **57 > 1 > ИУК (10^{-5} г/л) > 59 > 60 > 2 > 58**.

Таким образом, среди представителей ряда 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-1-онов и 3а-R-3,3а-дигидробензо[d]пирроло[2,1-b]оксазол-1(2H)-онов было обнаружено положительное влияние на рост и прорастаемость пшеницы мягкой, выявлены оптимальные концентрации, при которых положительное влияние

вещества наиболее выражено. Отмечено, что соединения, имеющие в своём составе бензимидазольный фрагмент, проявляют большую активность по сравнению с их кислород-содержащими структурными аналогами, что, вероятно, связано с близостью их строения и распределения их электронной плотности к природным фитогормонам, а также к некоторым веществам, проявляющим цитокининовую активность. Введение в 3-положение 4-метилфенильного заместителя несколько снижает активность по сравнению с фенильным заместителем, что, вероятно, связано с большим стерическим объёмом заместителя, и, как следствие, меньшей доступности данного вещества для ферментных систем растений. Введение метильного заместителя в аннелированное бензольное кольцо также снижает ростстимулирующую активность соединений.

Наиболее перспективными из исследованных нами соединений являются структуры, содержащие бензимидазольный фрагмент. Как показал эксперимент, их ауксиновая активность (т.е. активность главным образом в отношении корней) сравнима и в некоторых случаях несколько выше (до 23%) таковой у ИУК.

Испытания острой токсичности препаратов на основе синтезированных комплексов палладия

Целью данной части исследования было создание на основе синтезированных комплексных соединений палладия с азогетероциклическими лигандами, зафиксированных в *cis*-конфигурации (соединения **53**, **54**), мицеллярной лекарственной формы, а также изучить острую токсичность данных препаратов в эксперименте *in vivo*.

На основе синтезированных комплексов и фармакопийно допустимых органических растворителей (ДМСО, ДМА) и ПАВ были приготовлены инъекционные формы для лабораторных животных с концентрацией активного вещества 1 мг/мл. В исследовании использовались белые беспородные крысы-самцы весом 180–220 г. Количество животных – 24 особи в шести группах по 4 крысы в каждой группе: 1-я группа – соединение **53**, растворитель – ДМА, 2-я группа – соединение **53**, растворитель – ДМСО, 3-я группа – соединение **54**, растворитель – ДМА, 4-я группа – соединение **54**, растворитель – ДМСО, 5-я группа – контроль (без активного вещества), растворитель – ДМА, 6-я группа – контроль (без активного вещества), растворитель – ДМСО.

Во время эксперимента крысам опытных групп вводили внутривенно однократно по 2 мл соответствующих растворов и наблюдали за животными в течение 14 дней.

Эксперимент показал, что используемые растворители не являются токсичными в исследованных концентрациях (не более 20%). Выживаемость составила 100%. При аутопсии макроскопических изменений не было обнаружено.

Наибольший токсический эффект наблюдался во 2-ой и 3-ей группах – с комплексными соединениями палладия с фенильным заместителем и растворителем ДМСО, а также с 4-метилфенильным заместителем и растворителем ДМА (100% летальность). Менее токсичными оказались варианты соединений комплексов палладия с фенильным заместителем и растворителем ДМА, а также с 4-метилфенильным заместителем и растворителем ДМСО (летальность 25%) – 1-я и 4-я группы. В 4-ой группе животных поведенческие реакции значительно не менялись, и отсутствовали макроскопические изменения при аутопсии на 14-е сутки.

Проведённый предварительный эксперимент на выявление острой токсичности синтезированных препаратов показал, что выбранная композиция из органических растворителей и ПАВ оказалась нетоксичной для животных и позволила довести концентрацию активных веществ – малорастворимых в воде комплексов палладия – до 1 мг/мл, а также, перспективность дальнейшего изучения цитотоксичности данных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое исследование реакций 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов и 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов с электрофильными реагентами (алкилирование, ацилирование, нитрозирование, азосочетание). Выявлены особенности изучаемых реакций, обусловленные силой электрофильной частицы, стерической доступностью нуклеофильных центров субстратов.

2. Установлено, что атака электрофильной частицы карбокатионного типа (алкилирование, ацилирование) в мягких условиях направлена на атом азота имидазольного фрагмента тетрагидробензопирролоимидазолонов и тетрагидропирролохиназолинонов с образованием *N*-ацильных производных либо четвертичных солей изучаемых соединений. При использовании кислот Льюиса в реакции алкилирования реализуется реакция Фриделя-Крафтса, протекающая по наиболее нуклеофильному и стерически доступному центру аннелированного ароматического фрагмента.

3. Обоснована схема реакции нитростворения тетрагидробензопирроло-имидазолонов, протекающая первоначально как *N*-нитростворение имидазольного фрагмента, с последующей перегруппировкой Фишера-Хелпа и образованием устойчивых 7-нитрозопроизводных, стабилизированных π -электронным сопряжением.

4. Реакция азосочетания в ряду тетрагидробензопирролоимидазолонов и тетрагидропирроло-хиназолинонов протекает региоселективно с образованием 7-((*гет*)арилдiazенил)-3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов и -тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-1(9*H*)-онов, не затрагивая другие нуклеофильные центры субстратов.

5. Установлено, что 7-((*гет*)арилдiazенил)-тетрагидробензопирролоимидазолы и -тетрагидропирролохиназолиноны в реакции комплексообразования с дихлоробис(ацетонитрил)палладием проявляют свойства *N,N*-бидентатных лигандов, причём при координации в последних не происходит структурных изменений. Предложена вероятная схема процесса, включающая *транс* \rightarrow *цис* переход в структуре комплексов. С помощью молекулярного моделирования методом DFT и сравнительного анализа рассчитанных частот колебаний и возбуждённых электронных состояний с экспериментальными ИК- и УФ-спектрами были обоснованы предлагаемые структуры моноядерных хелатных комплексов.

6. С помощью методов ЯМР (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY и ^1H - ^{13}C HSQC) и данных рентгеноструктурного анализа установлены подробности строения и конформационные особенности впервые синтезированных веществ.

7. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие высокой ростостимулирующей и противоопухолевой активностью, выявлены некоторые закономерности биологического действия от химического строения исследованных соединений. Предложена мицеллярная инъекционная форма препарата на основе синтезированных комплексных соединений палладия, органических растворителей и ПАВ для испытаний *in vivo* острой токсичности данных соединений и впоследствии их противоопухолевой активности. Показано, что предложенная композиция является нетоксичной для животных.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. В.С. Гринёв, О.А. Амальчиева, А.Ю. Егорова, Е.В. Любунь. Взаимодействие 4-оксокислот и 5-*R*-3*H*-фуран-2-онов с 1,2-бинуклофилами ароматического и алициклического рядов // Журнал органической химии. 2010. Том 46. Вып. 9. С. 1376–1379.
2. В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова. Реакция нитрозирования 3а-замещённых 2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов // Химия гетероциклических соединений. 2011. № 4. С. 624-625.
3. В.С. Гринёв, Е.В. Любунь, А.Ю. Егорова. Влияние бензо(2,3-*b*)-1,4-диаза- и бензо-1-аза-4-оксабицикло[3.3.0]октан-8-онов на регуляцию роста пшеницы *Triticum aestivum* L. // Агрехимия. 2011. № 3. С. 46–50.
4. Поиск эффективных противоопухолевых препаратов на основе палладиевых комплексов азогетероциклических лигандов / В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова, Г.С. Терентюк, Е.Е. Фёдоров // Вестник ВолгГМУ: приложение. 2011. С 6–7.
5. Комплексы палладия с азополигетероциклическими лигандами. Синтез и оценка противоопухолевой активности / В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова, Г.С. Терентюк, Е.Е. Фёдоров // Российский биотерапевтический журнал. 2011. № 4. С. 15.
6. О.А. Амальчиева, В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова. Взаимодействие 5-*R*-3*H*-фуран-2-онов с *o*-аминофенолом // «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» Тез. докл. 4 Междунар. конф. мол. учёных. С.-Пб. 2005. С.50.
7. В.С. Гринёв, О.А. Амальчиева, А.Ю. Егорова. Реакция азосочетания в ряду 5-*R*-3*H*-пиррол-2-онов и их производных // «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности». Междунар. науч. конфер. С.-Пб. 2006. С. 221.
8. Гринёв В.С., Егорова А.Ю., Амальчиева О.А. Взаимодействие 5-арил-3*H*-фуран-2-онов с цистеином и серином // Сб. науч. тр. Междунар. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых». Астрахань. 2006. С. 90–92.
9. В.С. Гринёв, Е.В. Любунь, В.В. Чадина. Замещённые полициклические имидазолидины и оксазолидины. Синтез и биологическая активность // Сб. науч. тр. 3-ей Всеросс. научно-методической конф. «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ». Воронеж. 2007. С. 109.
10. Исследование влияния бензо-1,4-диаза- и бензо-1-аза-4-окса-бициклооктанов на регуляцию роста семян пшеницы *Triticum Aestivum* L / Гринёв В.С., Любунь Е.В., Чернышова М.П., Амальчиева О.А. // Сб. науч. тр. VI Всеросс. интерактивной конф. молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Секция «Органическая химия, биохимия и биотехнология». Саратов. 2007. С. 88–90.
11. В.С. Гринёв, О.А. Амальчиева, А.Ю. Егорова. Реакция комплексообразования 5'-арилдиазенил-бензо-1,4-диаза(1-аза-4-окса)-бицикло-[3.3.0]-октан-8-онов с ацетатом меди (II) // Тез. докл. X Молодежн. конф. по орг. химии. Уфа: изд-во «Реактив». 2007. С. 143.
12. Гринёв В.С. Реакция азосочетания *n*-нитродиазоний хлорида с бензодиазабициклооктанонами // Сб. науч. тр. XV Междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» / М.: Издательство МГУ; СП МЫСЛЬ. 2008. С. 457.
13. Гринёв В.С., Егорова А.Ю., Любунь Е.В. Синтез замещённых бензобициклооктанов и функционализация их введением азогруппы // Сб. науч. тр. XI Молодёжн. науч. шк.-конф. по органической химии. Екатеринбург. 2008. С. 299–301.
14. В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова, Е.В. Любунь. Реакция комплексообразования 5'-арилдиазенил-бензо-1,4-диаза(1-аза-4-окса)-бицикло-[3.3.0]-октан-8-онов с солями меди

- (II) / XI Всеросс. конф. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Сб. науч. тр. Изд-во «Научная книга». 2008. С. 75–77.
15. Гринёв В.С. Реакция комплексообразования 5'-(4-нитрофенилдиазенил)-бензо-1-аза-4-окса-бицикло-[3.3.0]-октан-8-онов с ацетатом меди (II) // Сб. науч. тр. XVI Междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». М.: Издательство МГУ. 2009.
 16. Гринёв В.С., Егорова А.Ю., Любунь Е.В. Синтез новых азолигандов на основе 3-амино-1,2,4-триазола и реакции комплексообразования с катионами тяжёлых металлов // Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009) "Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress". P-1-29. P. 130.
 17. Гринёв В.С. Новые азолиганды для реакции комплексообразования с катионами тяжёлых металлов // Сб. науч. тр. Междунар. молодежн. научн. форума «ЛОМОНОСОВ-2010» [Электронный ресурс]. М.: МАКС Пресс. 2010.
 18. 5'-(4-Нитрофенилдиазенил)-бензо-1-аза-4-окса-бицикло-[3.3.0]-октан-8-оны в реакциях комплексообразования с ацетатом меди (II) / Гринёв В.С., Амальчиева О.А., Егорова А.Ю., Любунь Е.В. // Сборник тез. III Междунар. конф. «Химия гетероциклических соединений» (Кост-2010). 2010. С. С67. М., ПолиграфКвик.
 19. Гринёв В.С. Реакции метилирования 3а-замещённых 2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов // Сб. науч. тр. Междунар. молодежн. науч. форума «ЛОМОНОСОВ-2011». [Электронный ресурс] М.: МАКС Пресс. 2011.
 20. Белоусова О.А., Гринёв В.С. Способы получения азо- и гидразонопроизводных бензопирролоимидазолонов // Тез. докл. V Всеросс. конф. студентов и аспирантов с междунар. участием «Химия в современном мире». С.-Пб. 2011. С. 292.
 21. В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова. Азопроизводные бензопирролоимидазолонов и пирролохиназолинонов в реакциях комплексообразования с переходными металлами // Тез. докл. Всеросс. научн. конф. (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования». РУДН. Москва. 2011. С. 167.
 22. В.С. Гринёв, А.Ю. Егорова, Г.С. Терентюк, Е.Е. Фёдоров. Комплексы палладия с азополигетероциклическими лигандами. Синтез и оценка противоопухолевой активности // Сб. науч. тр. III Всеросс. научн. конф. с междунар. участием «Наноонкология». Саратов. 2011.
 23. В.С. Гринёв, О.А. Белоусова, А.Ю. Егорова. Тетрагидро- и декагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны в реакции нитрозирования. Тез. докл. XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Волгоград. 2011. Т. 2. С. 261.

ГРИНЁВ ВЯЧЕСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

**РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ
БЕНЗОПИРРОЛОИМИДАЗОЛОНОВ И
ПИРРОЛОХИНАЗОЛИНОНОВ**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Подписано в печать 15.12.2011.

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Печать офсетная. Печ. л. 1.5. Тираж 140 экз. Заказ № 308-Т

Типография Саратовского университета.
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.