

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



Кобелев Александр Иванович

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ с 1,3-*NH,SH*- И
1,3-*NH,NH*-БИНУКЛЕОФИЛАМИ

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Екатеринбург – 2022

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Масливец Андрей Николаевич

Официальные оппоненты: **Бельская Наталия Павловна**,
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Химико-технологический Институт, профессор кафедры технологии органического синтеза;
Тихонов Алексей Яковлевич,
доктор химических наук, доцент, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, главный научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений;
Рожкова Юлия Сергеевна,
кандидат химических наук, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, старший научный сотрудник отдела органического синтеза, лаборатория синтеза активных реагентов.

Защита состоится «_06_» июня 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.03.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=3506>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Потребность человечества в новых антибактериальных агентах возросла в последние годы в связи с появлением новых штаммов патогенных микроорганизмов, развитием их резистентности и возрастанием опасности возникновения “супербактерий”, устойчивых ко всем известным антибиотикам. Наиболее эффективной стратегией создания антибактериальных агентов является поиск среди метаболитов живых организмов. Метод имеет существенные недостатки: сложность выделения индивидуальных соединений, экономическая нерентабельность или сложность их синтеза и многие другие. Перспективным является подход, основанный на поиске антибактериальных веществ среди синтетических продуктов, близких по структуре к природным метаболитам, обладающим антимикробным действием.

3-Гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-оны представляют интерес для исследователей в связи с обнаружением в природе веществ, содержащих этот остов, и проявляющих выраженную биологическую активность. Среди них леополиевая кислота, выделенная из ризосферы растения *Juniperus excels*, проявляющая противогрибковую и антибактериальную активности, и клаузенамид, выделенный из листьев вампи (*Clausena lansium*) и проявляющий гепатопротекторную и ноотропную активности.

5-Ацилзамещенные моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы и гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы реагируют с 1,3-бинуклеофилами по схеме последовательного присоединения нуклеофильных центров к атому углерода в положении 5 и карбонильной группе ацильного заместителя в положении 5 пирролдиона. В результате этого взаимодействия образуется спиро-*бис*-гетероциклическая система, образованная 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-оном, связанным с пятичленным гетероциклом через спироузел в положении 4. Варьируя строение 1,3-бинуклеофила, можно «надстраивать» к 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-ону разнообразные гетероциклы через спироузел.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований посвящено изучению взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов лишь с некоторыми 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами (1,3-дифенилгуанидином, незамещенными тиомочевинной и мочевиной).

Цель работы: установление закономерностей взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 1,3-бинуклеофильными *NH,NH*- и *SH,NH*-реагентами.

Задачи исследования:

- Синтез 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ).
- Исследование взаимодействия ПБТ с тиоамидами, тиомочевинами и их кислородными аналогами, 1,3-дифенилгуанидином, тиокарбогидразидом.
- Изучение антибактериальной активности продуктов синтеза.

Научная новизна:

- Найдено, что 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы реагируют с 1,3-*NH,NH*- и 1,3-*SH,NH*-бинуклеофильными реагентами

(тиобензамид, *N*-ацетилтиомочевина, моно- и *N,N'*-дизамещенные мочевины, *N,N'*-дифенилгуанидин) путём последовательного присоединения нуклеофильных центров бинуклеофила к атомам C^{3a} и C⁴ с раскрытием бензоксазинового цикла и образованием соответствующих спиро-гетероциклических систем.

- Показано, что направление реакции ПБТ с полидентными бинуклеофилами (тиомочевинами, тиацетамидом) зависит от природы нуклеофильных центров реагентов, наличия заместителей у этих центров, а также от температуры проведения реакции.
- Обнаружена двойственная реакционная способность тиомочевин, реагирующих как *SH,NH*- и как *NH,NH*-бинуклеофилы. Подобраны условия реализации того или иного направления реакции.
- Впервые исследованы реакции 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиацетамидами. Обнаружена двойственная реакционная способность тиамидов, реагирующих как *SH,NH*- и как *CH,NH*-бинуклеофилы. Подобраны условия реализации того или иного направления реакции.
- Найдено, что 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы реагируют с тиокарбогидразидом с образованием 4-амино-1,2,4-триазинов.

Теоретическая значимость: установлены закономерности взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *NH,NH*-, *SH,NH*- и *CH,NH*- 1,3-бинуклеофилами. Выявлены факторы влияния пространственных и электронных особенностей строения реагентов и условий проведения на регионаправленность реакций.

Практическая значимость:

Разработаны новые методы синтеза спиро[пиррол-2,4'-имидазолов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], содержащих функциональные ароильные и алкоксикарбонильные группы, ранее неописанных пирроло[3,2-с]пиридинов (5-азаизатинов), новые подходы к построению гетероциклической системы пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазина. Обнаружена термическая перегруппировка спиро[пиррол-2,5'-тиазолов] в спиро[имидазол-4,2'-пирролы] или спиро[пиррол-3,2'-пирролы].

Предлагаемые методы могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди полученных продуктов обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую и противомикробную активность.

Методология и методы исследования. В рамках проведенных исследований использован широкий набор классических методов органической химии. Структуры синтезированных соединений доказана с применением современных методов установления структуры и состава: спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, *ультра*-высокоэффективной жидкостной хромато-масс спектрометрии, элементного, а также рентгеноструктурного анализа. Контроль и оптимизация условий протекания реакций выполнены методами спектроскопии ЯМР ¹H, *ультра*-ВЭЖХ-МС и тонкослойной хроматографии.

На защиту выносятся:

- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиомочевинами, мочевиными, 1,3-дифенилгуанидином, тиюамидами, тиюкарбогидразидом.
- Разработка новых методов построения гетероциклических систем спиро[имидазол-4,2'-пирролов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], конденсированных систем 1,2,4-триазина, пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов, пирроло[3,2-с]пиридинов.
- Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.

Достоверность полученных данных. Строение и чистота полученных соединений подтверждается современными физико-химическими методами.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в систематизации литературных данных, планировании эксперимента, анализа полученных результатов, написании научных статей и патентов.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 9 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, 5 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций, получено 4 патента РФ на изобретения.

Апробация. Результаты работы доложены на Всероссийском форуме «Наука будущего – наука молодых» (Казань, 2016), Домбайском Кластере конференций по органической химии Домбай-2016 (Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016), III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM-2019) (Екатеринбург, 2019), V Международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2019), Всероссийской научной конференции с международным участием «Органическая химия для агропрома и медицины» (Пермь, ПГНИУ, 2020).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 171 страница машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, заключения, содержит 18 рисунков. Список литературы включает 87 работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.х.н. Дмитриеву М.В. за проведение рентгеноструктурных исследований, Галееву А.Р. за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, к.х.н. Храмцовой Е.Е. за помощь в проведении исследований соединений методом ВЭЖХ-МС, Шавриной Т.В. за выполнение ИК спектроскопических исследований, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. (все ПГНИУ, г. Пермь), Баландиной С.Ю. и Дробковой В.А. (НИЛ «Бактерицид», г. Пермь) за проведение исследования биологической активности синтезированных соединений.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008, проект №4.6774.2017/8.9, проект № 4.5894.2017/7.8, проект № 965), РФФИ (гранты 19-33-90210, 20-43-596008) и Правительства Пермского края.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена обзору литературных данных по реакциям 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с различными нуклеофилами реагентами. **Вторая глава** описывает результаты проведенных исследований. В **третьей главе** приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, а также данные об их биологической активности.

Синтез 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов

Конденсацией Кляйзена ацетофенонов и диэтилоксалата в присутствии метилата натрия получены метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот **1а-ж**, реагирующие с 2-аминофенолами с образованием бензоксазинов **2а-л**. При взаимодействии бензоксазинов **2а-л** с оксалилхлоридом получены 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы **3а-л** (Схема 1). Пирролдионы **3а-и** синтезированы по известным методикам, пирролдион **3л** синтезирован нами впервые.

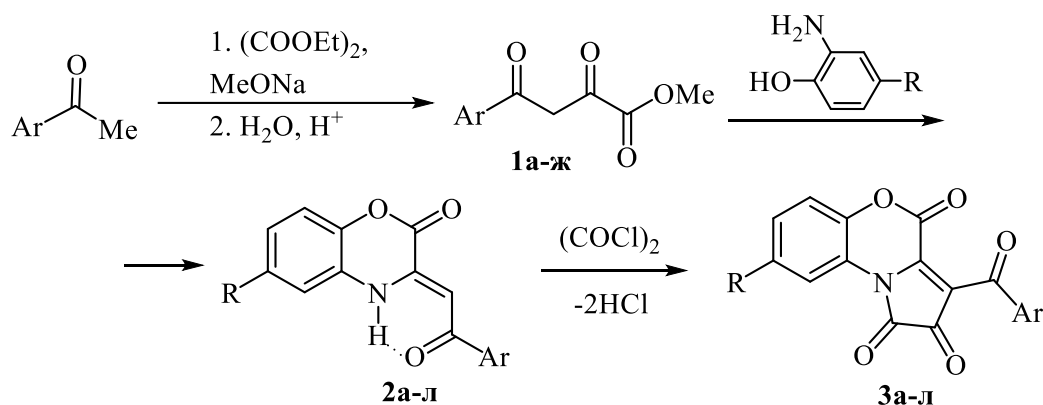


Схема 1 - 1: Ar = Ph (**а**), Ar = C₆H₄Me-4 (**б**), Ar = C₆H₄OMe-4 (**в**), Ar = C₆H₄OEt-4 (**г**), Ar = C₆H₄Cl-4 (**д**), Ar = C₆H₄Br-4 (**е**), Ar = C₆H₄F-4 (**ж**); **2** и **3**: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**); Ar = Ph, R = CH₃ (**з**); Ar = Ph, R = Cl (**и**); Ar = Ph, R = Br (**к**); Ar = Ph, R = NO₂ (**л**).

Конденсацией Кляйзена диэтилоксалата с этилацетатом получен этиловый эфир щавелевоуксусной кислоты **1з**, реагирующий с 2-аминофенолами с образованием бензоксазинов **2м,н**. При взаимодействии бензоксазинов **2м,н** с оксалилхлоридом получены пирролдионы **3м,н** и, в качестве минорных продуктов, соединения **4м,н**, структура соединения **4м** подтверждена РСА (Схема 2, Рисунок 1).

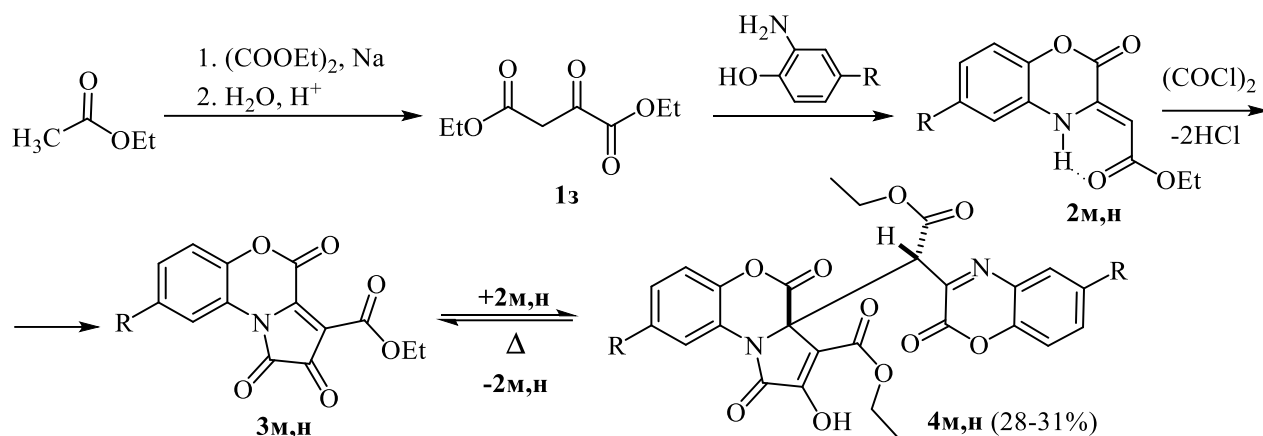


Схема 2 - 2, 3, 4: R = H (**м**), R = Cl (**н**).

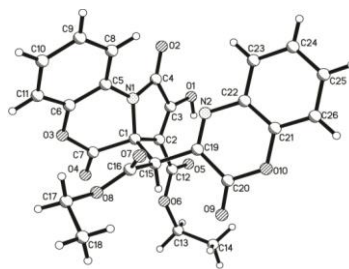


Рисунок 1 – Общий вид молекулы соединения **4м** по данным РСА.

Для подтверждения структуры соединения **4м,н** получены встречным синтезом из соответствующих пирролдионов **3м,н** и бензоксазионов **2м,н**.

Взаимодействие с мочевины

Пирролдионы **3а-г** реагируют с незамещенной и *N,N'*-дизамещенными мочевины с образованием соединений **5а-м** (Схема 3). Структуры соединений **5а** и **5и** подтверждены РСА (Рисунок 2 и 3).

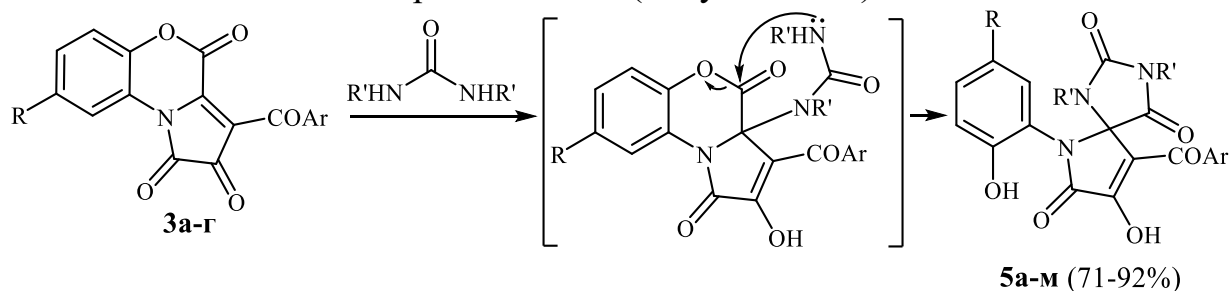


Схема 3 - 3: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = Ph, R = Cl (**б**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**в**); Ar = Ph, R = Br (**г**).
5: Ar = Ph, R = H, R' = H (**а**); Ar = Ph, R = Cl, R' = H (**б**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H, R' = H (**в**); Ar = Ph, R = Br, R' = H (**г**); Ar = Ph, R = H, R' = Me (**д**); Ar = Ph, R = Cl, R' = Me (**е**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H, R' = Me (**ж**); Ar = Ph, R = Br, R' = Me (**з**); Ar = Ph, R = H, R' = Ph (**и**); Ar = Ph, R = Cl, R' = Ph (**к**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H, R' = Ph (**л**); Ar = Ph, R = Br, R' = Ph (**м**).

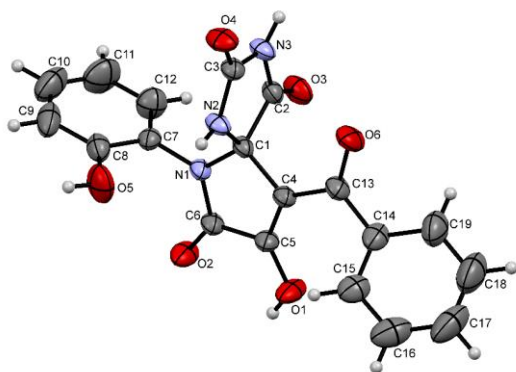


Рисунок 2 – Общий вид молекулы соединения **5a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

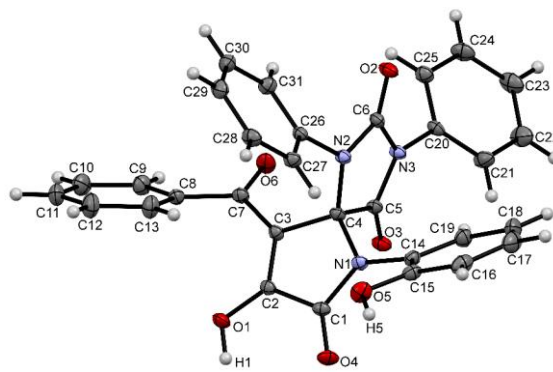


Рисунок 3 – Общий вид молекулы соединения **5n** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 20 % вероятности.

Образование соединений **5a-m** происходит, по-видимому, в результате последовательного присоединения групп NH мочевин к атомам C^{3a} и C^4 пирролдионов **3a-i** с раскрытием оксазинонового цикла по связи C^4-O^5 .

Пирролдионы **3a-g** реагируют с монозамещенными мочевинами с образованием соединений **6a-з** (Схема 4). Структура соединения **6в** подтверждена РСА (Рисунок 4).

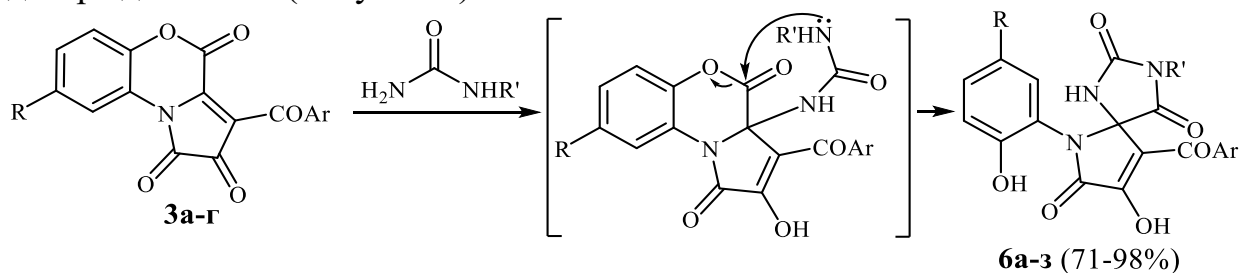


Схема 4 - 3: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**б**); Ar = Ph, R = Cl (**в**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H. **6:** Ar = Ph, R = H, R' = Ph (**а**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H, R' = Ph (**б**); Ar = Ph, R = Cl, R' = Ph (**в**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H, R' = Ph (**г**); Ar = Ph, R = H, R' = Bn (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H, R' = Bn (**е**); Ar = Ph, R = Cl, R' = Bn (**ж**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H, R' = Bn (**з**).

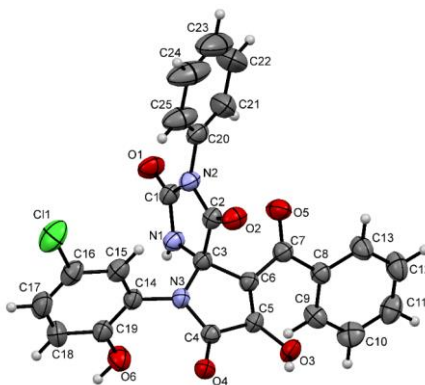


Рисунок 4 – Общий вид молекулы соединения **6в** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Взаимодействие с тиобензамидом

Пирролдионы **3a-к** реагируют с тиобензамидом с образованием соединений **7a-к** (Схема 5). Структура соединения **7г** подтверждена РСА (Рисунок 5).

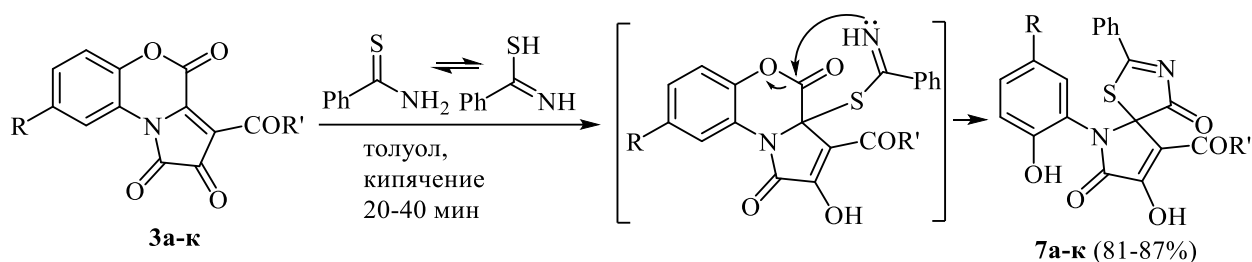


Схема 5 - 3, 7: R = H, R' = Ph (**а**); R = H, R' = C₆H₄Me-4 (**б**); R = H, R' = C₆H₄OMe-4 (**в**);
R = H, R' = C₆H₄OEt-4 (**г**); R = H, R' = C₆H₄Cl-4 (**д**); R = H, R' = C₆H₄Br-4 (**е**); R = Cl, R' = Ph (**ж**);
R = NO₂, R' = Ph (**з**); R = H, R' = OEt (**и**); R = Cl, R' = OEt (**к**).

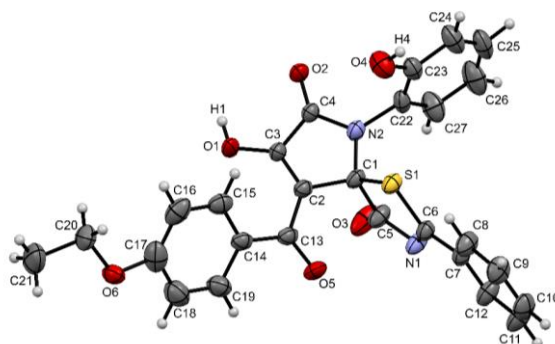


Рисунок 5 – Общий вид молекулы соединения **7г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Образование соединений **7а-к** происходит, по-видимому, в результате последовательного присоединения групп SH и NH тиолиimidной формы тиобензамида к атомам C^{3a} и C⁴ пирролдионов **3а-к** с раскрытием оксазинонового цикла по связи C⁴–O⁵.

Взаимодействие с тиацетамидами

Пирролдионы **3а-и** реагируют с тиацетамидом по вышеописанной схеме с образованием соединений **8а-и**. При нагревании соединений **8а-и** происходит термическая диссоциация связи C^{spiro}–S и замыкание пирролидинового цикла с образованием соединений **9а-и** (Схема 6). Структура соединения **9и** подтверждена РСА (Рисунок 6).

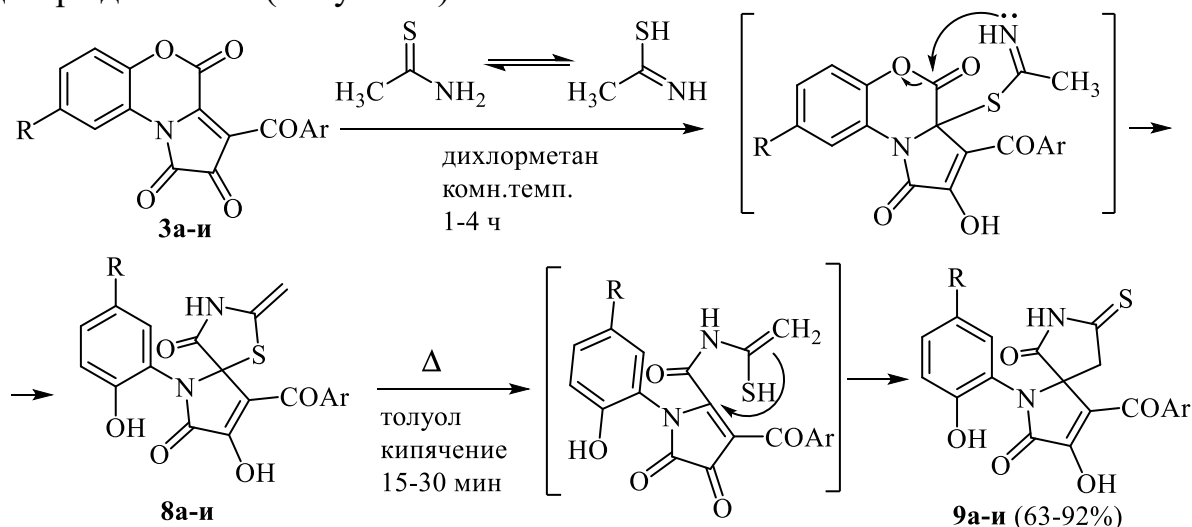


Схема 5 - 3, 8 и 9: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**);
Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = C₆H₄F-4,
R = H (**ж**); Ar = Ph, R = CH₃ (**з**); Ar = Ph, R = Cl (**и**).

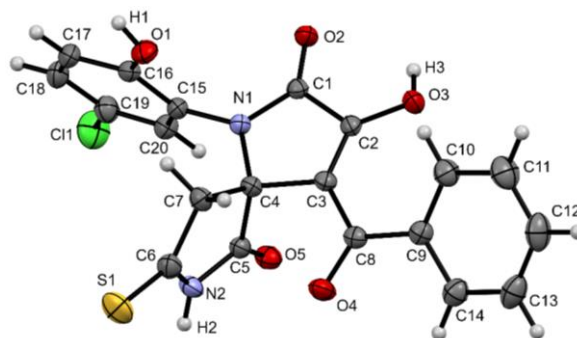


Рисунок 6 – Общий вид молекулы соединения **9и** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

При взаимодействии пирролдионов **3а-и** с тиацетамидом в мягких условиях в соотношении 2:1 происходит образование соединений **10а-и** (Схема 6), структура соединения **10г** подтверждена РСА (Рисунок 7). Проведена оптимизация условий синтеза 5-азаизатинов **10а-и** (подобраны оптимальная температура, соотношение реагентов, растворитель).

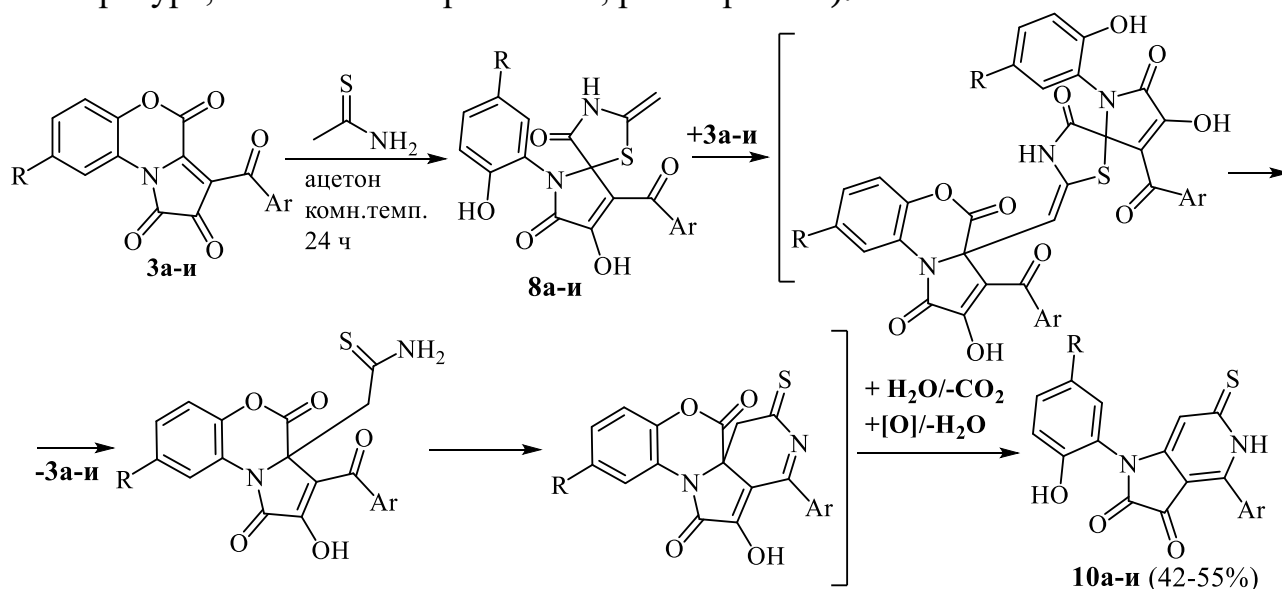


Схема 6 - 3, 8 и 10: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = Br (**ж**); Ar = Ph, R = CH₃ (**з**); Ar = Ph, R = Cl (**и**).

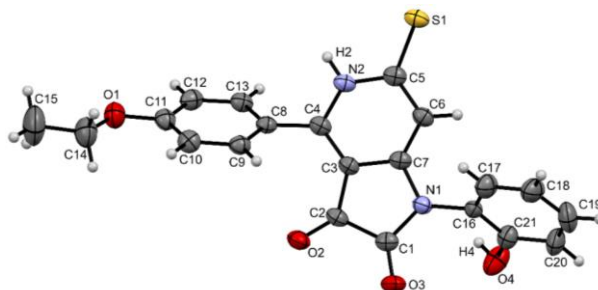


Рисунок 7 – Общий вид молекулы соединения **10г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

При взаимодействии пирролдиона **3a** с *N*-фенилтиоацетамидом в соотношении 2:1 вместо 5-азаизатина **10** получено соединение **11a** (Схема 7); структура соединения **11a** подтверждена РСА (Рисунок 8).

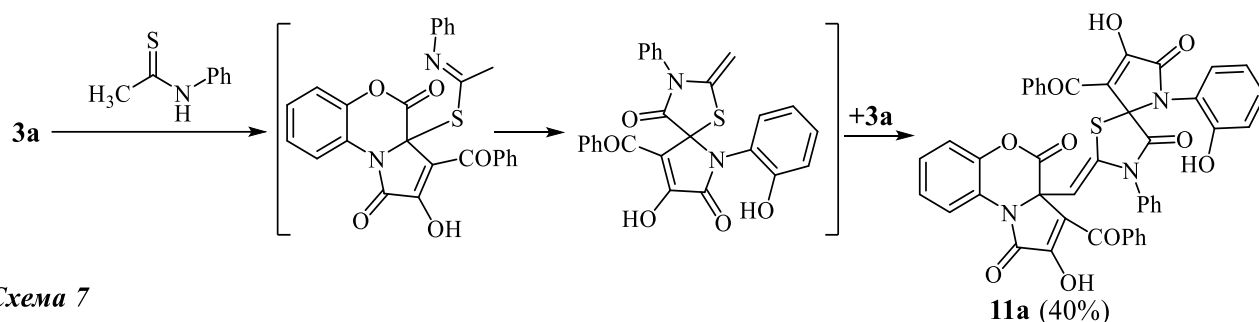


Схема 7

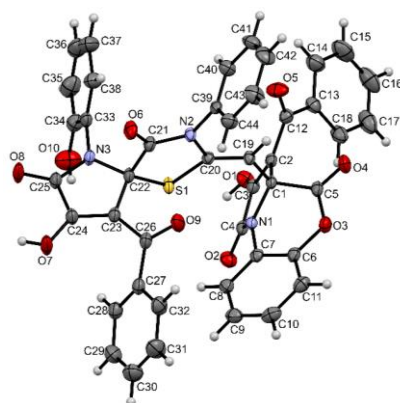


Рисунок 8 – Общий вид молекулы соединения **11a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Взаимодействие с тиомочевинами и дифенилгуанидином

Пирролдионы **3a-и** реагируют с тиомочевинной с образованием соединений **12a-и** (Схема 8), структура соединения **12д** подтверждена РСА (Рисунок 9).

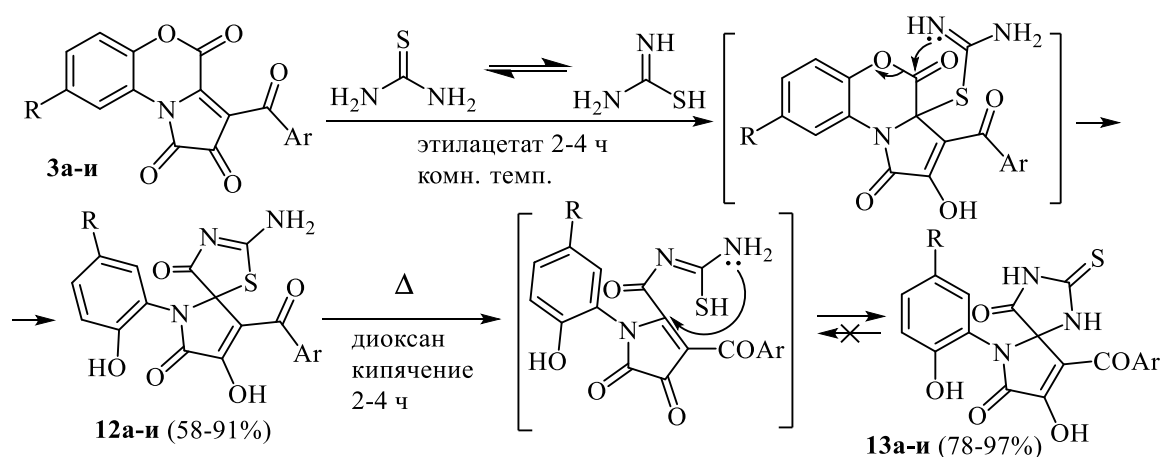


Схема 8 - **3, 12** и **13**: Ar = Ph, R = H (**a**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = Cl (**ж**); Ar = Ph, R = Br (**з**); Ar = Ph, R = NO₂ (**и**).

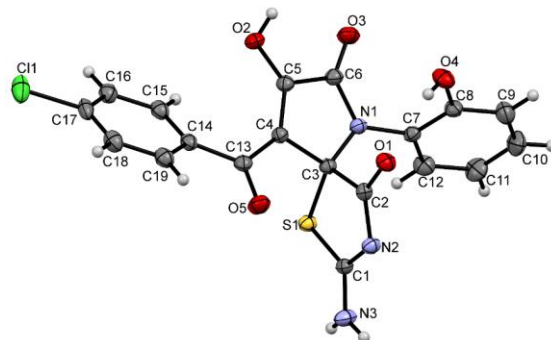


Рисунок 9 – Общий вид молекулы соединения **12д** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

При нагревании соединений **12а-и** происходит их перегруппировка в соответствующие соединения **13а-и** (Схема 8), структура соединения **13а** подтверждена РСА (Рисунок 10). Проведена оптимизация условий проведения синтеза соединений **12а-и**, **13а-и** (подобраны оптимальная температура, растворитель).

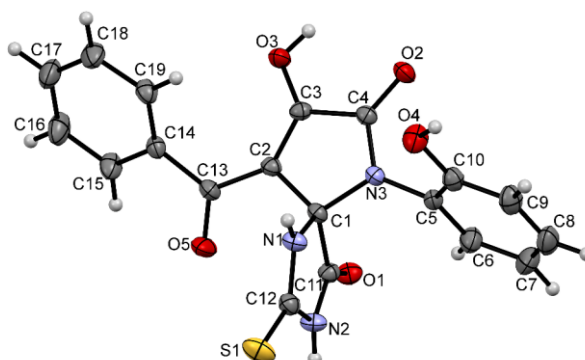


Рисунок 10 – Общий вид молекулы соединения **13а** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Пирролдионы **3а-л** реагируют с дифенилтиомочевниной с образованием соединений **14а-л**, перегруппировывающихся при нагревании в соединения **15а-л** (Схема 9), структура соединений **14г** и **15в** подтверждена РСА (Рисунок 11 и 12).

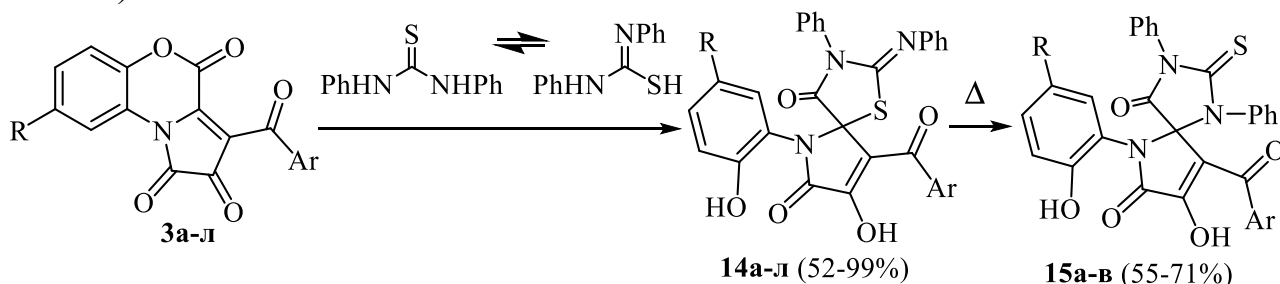


Схема 9 - **3, 14:** Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**), Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**), Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**), Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**), Ar = Ph, R = CH₃ (**з**), Ar = Ph, R = Cl (**и**), Ar = Ph, R = Br (**к**), Ar = Ph, R = NO₂ (**л**). **15:** Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**б**), Ar = Ph, R = Cl (**в**)

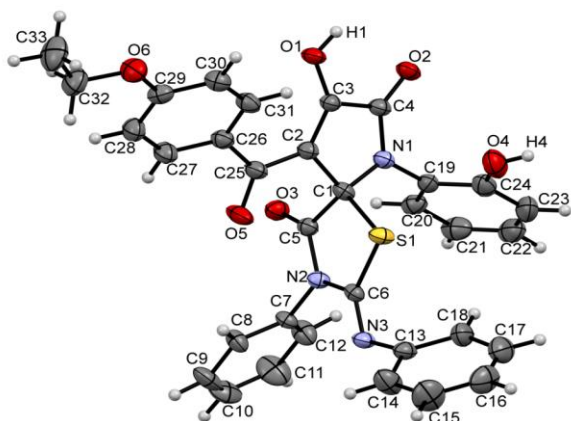


Рисунок 11 – Общий вид молекулы соединения **14г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

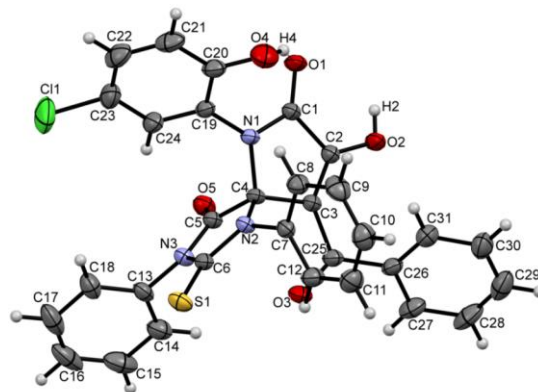


Рисунок 12 – Общий вид молекулы соединения **15в** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Пирролдионы **3а-л** реагируют с монозамещенными тиомочевинами (*N*-метилтиомочевина, *N*-фенилтиомочевина, *N*-(4-хлорфенил)тиомочевина, *N*-(3,5-диметилфенил)тиомочевина, *N*-(4-нитрофенил)тиомочевина и *N*-1-нафтилтиомочевина) неселективно, образуя смесь четырех региоизомеров (реакционные смеси анализировали методом ВЭЖХ-МС) (Схема 10).

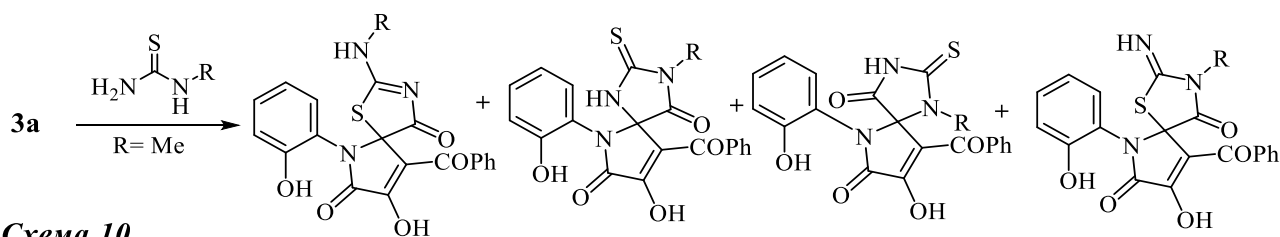


Схема 10

При взаимодействии пирролдионов **3а-л** с ацетилтиомочевинной получены соединения **16а-л** (Схема 11), структура соединения **16а** подтверждена РСА (Рисунок 13).

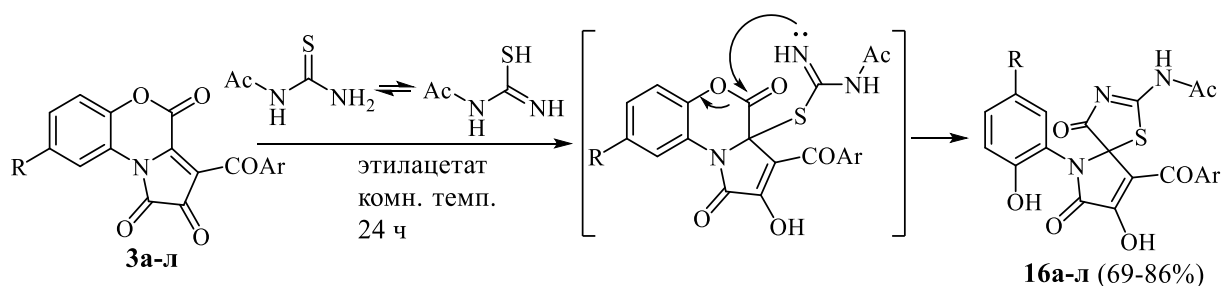


Схема 11 -3, 16: Ar = Ph, R = H (**а**), Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**б**), Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**в**), Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**г**), Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**д**), Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**е**), Ar = C₆H₄F-4, R = H (**ж**), Ar = Ph, R = CH₃ (**з**), Ar = Ph, R = Cl (**и**), Ar = Ph, R = Br (**к**), Ar = Ph, R = NO₂ (**л**).

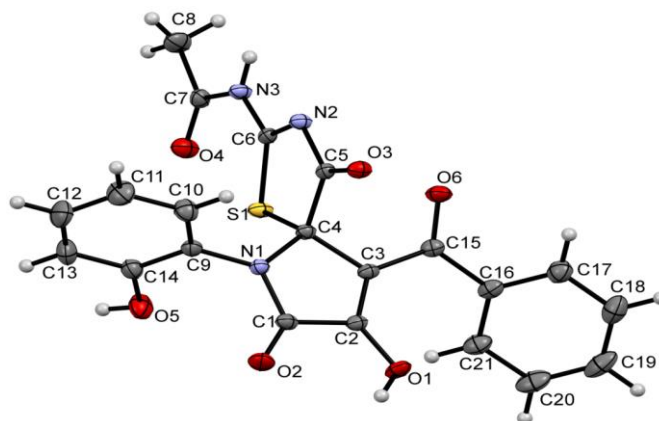


Рисунок 13 – Общий вид молекулы соединения **16a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

При нагревании соединений **16a-л** перегруппировка (описанная на примере с тиомочевинной) не осуществляется.

При взаимодействии пирролдионов **3a-и** с *N,N'*-дифенилгуанидином получены соединения **17a-и** (Схема 12), структура соединения **17a** подтверждена РСА (Рисунок 14).

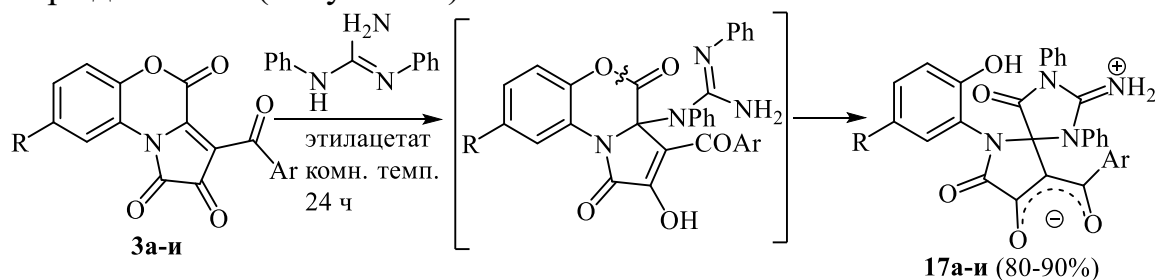


Схема 12 - 3 и 17: Ar = Ph, R = H (**а**); Ar = C₆H₄Cl-4, R = H (**б**); Ar = Ph, R = Br (**в**); Ar = C₆H₄Br-4, R = H (**г**); Ar = Ph, R = Cl (**д**); Ar = C₆H₄Me-4, R = H (**е**); Ar = Ph, R = CH₃ (**ж**); Ar = C₆H₄OEt-4, R = H (**з**); Ar = C₆H₄OMe-4, R = H (**и**).

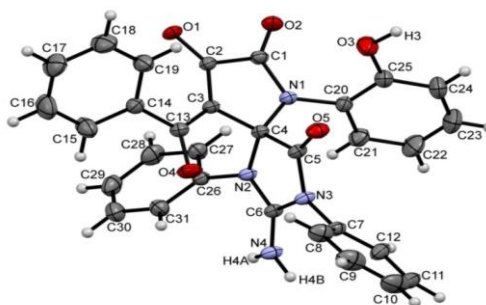


Рисунок 14 – Общий вид молекулы соединения **17a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Взаимодействие с тиокарбогидразидом

При взаимодействии пирролдиона **3a** с тиокарбогидразидом получены соединения **18** и **19a** (Схема 13), которые удалось разделить дробной кристаллизацией. Структуры соединений **18a** и **19** подтверждены РСА (Рисунок 15 и 16).

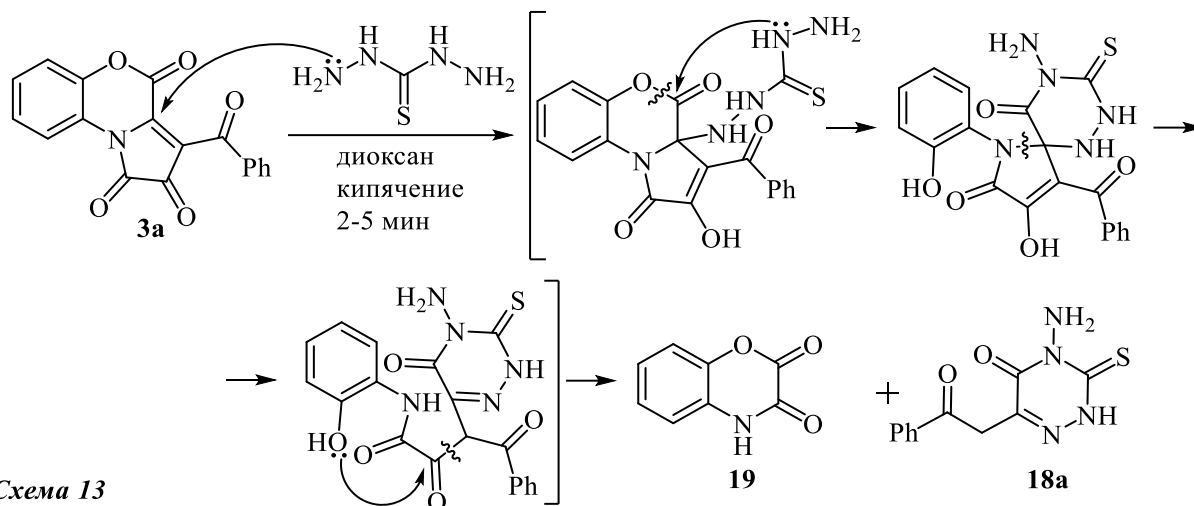
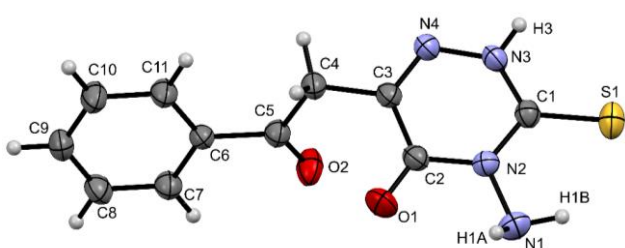
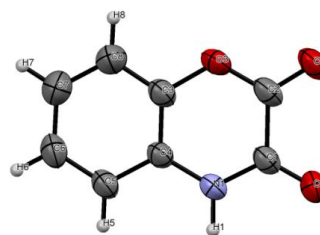


Схема 13

Рисунок 15 – Общий вид молекулы соединения **18a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.Рисунок 16 – Общий вид молекулы соединения **19** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Соединения **18a**, **19** образуются в результате последовательных атак групп N^1H_2 и N^4H тиокарбогидразида атомов C^{3a} и C^4 пирролдиона **3a** с расщеплением связи C^4-O^5 и дальнейшей рециклизацией (Схема 13).

Соединения **18a-ж** получены встречным синтезом взаимодействием соединений **1a-e**, **13** с тиокарбогидразидом (Схема 14).

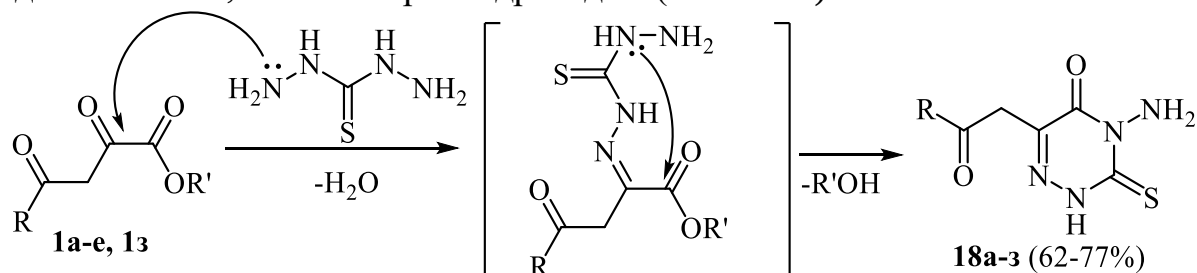


Схема 14 - **1** и **18**: R = Ph, R'=Me (**a**); R = $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt-4}$, R'=Me (**б**); R = $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, R'=Me (**в**); R = $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$, R'=Me (**г**); R = $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$, R'=Me (**д**); R = $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, R'=Me (**е**); R = OEt, R'=Et (**з**).

С использованием описанной методологии на основе взаимодействия 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений **20a-e** и тиокарбогидразида разработан способ синтеза пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов **21a-e** (Схема 15). Структура соединения **21e** подтверждена РСА (Рисунок 17).

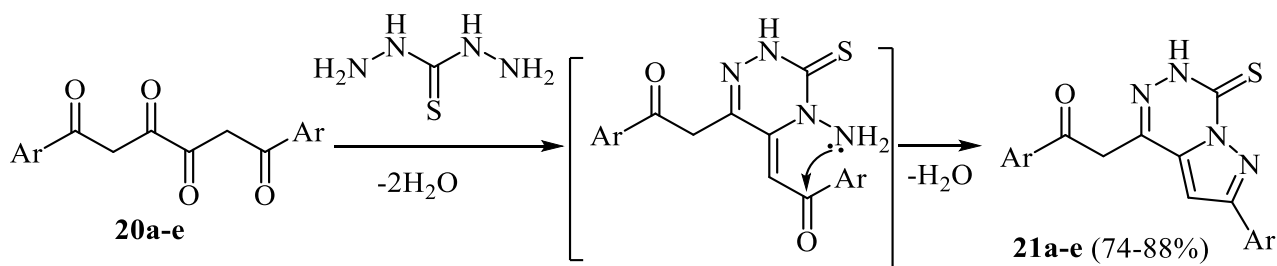


Схема 15 - 20 и **21**: Ar = Ph (**a**); Ar = C₆H₄OEt-4 (**б**); Ar = C₆H₄Cl-4 (**в**); Ar = C₆H₄Br-4 (**г**); Ar = C₆H₄OMe-4 (**д**), Ar = C₆H₄Me-4 (**е**).

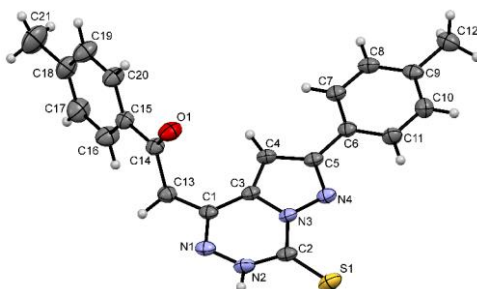


Рисунок 2.17 – Общий вид молекулы соединения **21е** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности.

Фармакологические исследования

Оценку анальгетических и противомикробных свойств некоторых синтезированных соединений проводили по общепринятым методикам, результаты приведены в таблицах 1,2.

Таблица 1. Анальгетическая активность синтезированных соединений.

№ соединения	Время оборонительного рефлекса через 2 ч, с
Контроль 2% крахм. слизь	10.20±0.41
Метамизол натрия	16.33±3.02
13a	21.00±0.81
13e	19.40±0.51
13u	21.20±0.86

Таблица 2. Противомикробные свойства синтезированных соединений.

№ соед.	Противомикробная активность, мкг/мл						
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>M. avium</i>	<i>C. albicans</i>	
	*МИК	**МБК	МИК	МБК	МИК	МИК	МБК
5к	500.0	-	-	-			
5л	125.0	1000.0	-	-			
6б	1000.0	-	-	-			
6г	1000.0	-	-	-			
7д	15.6	62.5	-	-			
7е	7.8	62.5	-	-			
7и	15.6	62.5	-	-	31.2		
7м	31.2	15.6	1000.0	-	7.8		
9д	1000.0	-	-	-			
9и	1000.0	-	-	-			
10и	125.0	250.0	-	-			

<i>12d</i>	62.5	250.0	-	-			
<i>12u</i>	31.2	-	-	-			
<i>13u</i>	125.0	-	-	-			
<i>17u</i>	125.0	250.0	250.0	1000.0		15.6	125.0
<i>18a</i>	1000.0	-	-	-			
<i>18e</i>	125.0	-	-	-			
<i>18z</i>	250.0	500.0	-	-			

Обнаружено, что соединение **5л** обладает противотуберкулезным действием (*M. tuberculosis* штамм H₃₇Rv) в концентрации 50,0 мкг/мл в течение всего инкубационного времени (41 день).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты проведенных исследований, установлено следующее:

1. Разработаны новые методы построения труднодоступных гетероциклических систем спиро[имидазол-4,2'-пирролов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], конденсированных систем 1,2,4-триазина, пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов, пирроло[3,2-*c*]пиридинов.
2. Показано, что 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы реагируют с *N,N*-бинуклеофилами (мочевинами и дифенилгуанидином) по схеме последовательного присоединения аминогрупп реагентов к атомам C^{3a} и C⁴ пирролдионов с раскрытием оксазинонового цикла по связи C⁴–O⁵ и образованием спиро[пиррол-2,4'-имидазолов].
3. Установлено, что взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиобензамидом и ацетилтиомочевинной происходит по схеме последовательного присоединения групп SH и NH тиолиимидной формы тиобензамида к атомам C^{3a} и C⁴ пирролдионов с раскрытием оксазинонового цикла по связи C⁴–O⁵ и образованию спиро[пиррол-2,5'-тиазолов].
4. 3-Ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с тиацетамидом с образованием спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], а также труднодоступного класса органических соединений - пирроло[3,2-*c*]пиридина (5-азаизатина). Оптимизированы условия образования всех перечисленных гетероциклических систем.
5. 3-Ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействует с тиомочевинами с образованием спиро[пиррол-2,5'-тиазолов], перегруппировывающихся при нагревании в спиро[пиррол-2,4'-имидазолы]. Разработан одnoreакторный способ синтеза спиро[пиррол-2,4'-имидазолов].
6. Найдено, что 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы реагируют с тиокарбогидразидом с образованием 4-амино-1,2,4-триазинов. Усовершенствован способ синтеза 4-амино-1,2,4-триазинов из метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот или этилового эфира щавелевоуксусной кислоты и тиокарбогидразида. Разработан способ синтеза

пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов из тиокарбогидразида и 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования основаны на расширении границ применимости разработанных методов за счет функциональной модификации нуклеофильных реагентов, синтезированных гетероциклических систем, а также детальном изучении биологической активности синтезированных соединений.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Kobelev, A.I.** Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-[1,3]thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with thiobenzamide / **A.I. Kobelev**, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – №. 9. – P. 1363-1364; 0.13 п.л./ 0.03 п.л. (Scopus, Web of Science).
2. **Kobelev, A.I.** Spiroheterocyclization of Pyrrolobenzoxazinetriones under the Action of Thiobenzamide. Synthesis of Spiro[thiazolo-5,2'-pyrroles] / **A.I. Kobelev**, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, E.S. Denislamova, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54. – №. 5. – P. 766-770; 0.31 п.л./ 0.06 п.л. (Scopus, Web of Science).
3. **Kobelev, A.I.** Annulation of 1*H*-pyrrole-2,3-diones by thioacetamide: an approach to 5-azaisatins / **A.I. Kobelev**, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – V. 15. – №. 1. – P. 364-370; 0.5 п.л./ 0.13 п.л. (Scopus, Web of Science).
4. **Kobelev, A.I.** Cleavage of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with Thiocarbonohydrazide. Synthesis of Substituted 4-Amino-1, 2, 4-triazines / **A.I. Kobelev**, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 55. – №. 7. – P. 1013-1018; 0.38 п.л./ 0.02 п.л. (Scopus, Web of Science).
5. **Kobelev, A.I.** A simple method for the synthesis of pyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazines via the reaction of tetracarbonyl compounds with thiocarbonohydrazide / **A.I. Kobelev**, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – Vol. 55. – №. 9. – P. 897-901; 0.31 п.л./ 0.08 п.л. (Scopus, Web of Science).
6. **Kobelev, A.I.** Facile regiodivergent synthesis of spiro pyrrole-substituted pseudothiohydantoins and thiohydantoins via reaction of [e]-fused 1*H*-pyrrole-2,3-diones with thiourea / **A.I. Kobelev**, N.A. Tretyakov, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, M. Rubin, A.N. Maslivets // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – V. 15. – №. 1. – P. 2864-2871; 0.5 п.л./ 0.08 п.л. (Scopus, Web of Science).
7. **Kobelev, A.I.** Reaction of Hetareno[e]pyrrolediones with 1,3-C,N-Binucleophiles. Isolation of Intermediate Product of Spiro Heterocyclization / **A.I. Kobelev**, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 56. – №. 7. – P.1321-1323; 0.19 п.л./ 0.06 п.л. (Scopus, Web of Science).
8. **Kobelev, A.I.** Reaction of Pyrrolobenzoxazinetriones with Diphenylguanidine. Synthesis of Substituted Spiro [imidazole-2,2'-pyrroles] / **A.I. Kobelev**, M.V.

Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2021. – Vol. 57. – №. 1. – P. 108-112; 0.31 п.л./ 0.10 п.л. (Scopus, Web of Science).

9. Babikova, N.V. Reaction of Pyrrolobenzoxazinetriones with *N,N'*-Disubstituted Ureas. Synthesis of Substituted Spiro[imidazole-2,2'-pyrroles] / N.V. Babikova, **A.I. Kobelev**, A.I. Belozeroва, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2021. – Vol. 57. – №. 9. – P. 1471-1478; 0.5 п.л./ 0.10 п.л. (Scopus, Web of Science).

Патенты

10. Пат. 2627276 РФ, C07D487/10. Способ получения 4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-8-тиоксо-1,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дионов / Степанова Е.Е.(25%), Масливец А.Н.(25%), **Кобелев А.И.**(25%), Баландина С.Ю.(25%); заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – № 2016120531; заявл. 25.05.2016; опубл. 04.08.2017, Бюл. № 22. (0.38 п.л./ 0.09 п.л.).

11. Пат. 2631432 РФ, C07D513/10. Способ получения 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-фенил-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дионов / Степанова Е.Е.(25%), Масливец А.Н.(25%), **Кобелев А.И.**(25%), Баландина С.Ю.(25%); заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – № 2016127941; заявл. 11.07.2016; опубл. 22.09.2017, Бюл. № 27. (0.44 п.л./ 0.11 п.л.).

12. Пат. 2707195 РФ, C07D513/10. Способ получения 2-амино-9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дионов / Масливец А.Н.(25%), **Кобелев А.И.**(25%), Степанова Е.Е.(25%), Баландина С.Ю.; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – № 2019119733; заявл. 24.06.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 33. (0.31 п.л./ 0.08 п.л.).

13. Пат. 2752079 РФ, C07D247/02. (*E*)-(6-(2-гидроксифенил)-2-иминио-4,7,8-триоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонан-9-илиден)(4-метоксифенил)метаноат, обладающий противомикробной активностью, и способ его получения / Масливец А.Н.(34%), Баландина С.Ю.(33%), **Кобелев А.И.**(33%); заявители и патентообладатели ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU), Общество с ограниченной ответственностью "Лаборатория АРГУМЕНТ" (RU) – № 2020139576; заявл. 01.12.2020; опубл. 22.07.2021, Бюл. № 21. (0.25 п.л./ 0.08 п.л.).

Публикации в других изданиях

14. **Kobelev, A.I.** Interaction of 3-Aroylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with Thioacetamide / **A.I. Kobelev**, E.E. Stepanova, S.Yu. Balandina, A.N. Maslivets // Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016: тезисы докладов

Домбайского Кластера конференций по органической химии Домбай-2016 (Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016) (Домбай, 29 мая-3 июня, 2016 г.). – Ставрополь: Изд-во СКФУ. – С. 191 (0.06 п.л./ 0.02 п.л.).

15. **Кобелев, А.И.** Синтез новых спиро-бис-гетероциклических систем взаимодействием гетаренопирролдионов с тиамидами / **А.И. Кобелев**, Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // Наука будущего - наука молодых: тезисы докладов II Всероссийского научного форума (Казань, 20-23 сентября, 2016 г.). – Москва: Изд-во ООО «Инконсалт К», 2016. – С. 410-412 (0.19 п.л./ 0.06 п.л.).

16. **Кобелев, А.И.** Термическая диссоциация и биологическая активность продуктов спиро-гетероциклизации пирролобензоксазинтрионов под действием тиобензамида / **А.И. Кобелев**, С.Ю. Баландина, А.Н. Масливец // Вестник пермского университета. Серия: химия. – 2019. – Т. 9. – Вып. 3. – С. 289-301; (0.81 п.л./ 0.27 п.л.).

17. **Kobelev, A.I.** Diversity-oriented synthesis of three distinct heterocycles via interaction of 1*H*-pyrrole-2,3-diones with thioamides / **A.I. Kobelev**, Е.Е. Stepanova, А.Н. Maslivets // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов V Международной научной конференции (Москва, 22-26 апреля 2019 г.). – Москва: Изд-во РУДН, 2019. – С. 257 (0.06 п.л./ 0.02 п.л.).

18. **Кобелев, А.И.** Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиамидами / **А.И. Кобелев**, Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов: тезисы докладов III Международной конференции (MOSM-2019), (Екатеринбург, 13-16 ноября 2019 г.). – Екатеринбург: Изд-во УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. – 2019. – С. 3Д-9 (0.06 п.л./ 0.02 п.л.).

19. **Кобелев, А.И.** ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С ТИОМОЧЕВИНАМИ / **А.И. Кобелев**, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Органическая химия для агропрома и медицины: тезисы докладов всероссийской научной конференции с международным участием (Пермь, 20-22 октября 2020 г.). – Пермь: Изд-во ПГНИУ, 2020. – С. 63-69 (0.44 п.л./ 0.15 п.л.).