

Чекмарев Дмитрий Сергеевич

**СЕЛЕКТИВНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В РЯДУ
ДИГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗИНА И ПИРИДАЗИНА**

02.00.10 – Биоорганическая химия

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Москва – 2006 год

Работа выполнена на кафедре биотехнологии Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова и в синтетической лаборатории ООО «Кембридж», г. Москва.

Научные руководители:

доктор химических наук

Степанов Александр Евгеньевич

доктор химических наук

Касаткин Александр Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Мочалин Всеволод Борисович

доктор химических наук

Чупин Владимир Викторович

Ведущая организация:

Российский университет дружбы народов

Защита состоится «26» июня 2006 г. в 15 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.120.01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова по адресу: 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МИТХТ им. М. В. Ломоносова

Автореферат разослан «26» мая 2006 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник



Лютик А. И.

2006А
15-009

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Синтетические и структурно-функциональные исследования шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений являются одними из перспективных и быстроразвивающихся направлений химии гетероциклов, связанных с поиском и созданием новых лекарственных и диагностических препаратов. Это подтверждается тем фактом, что более 50% всех работ, опубликованных в последние годы в области органической или биоорганической химии, так или иначе связаны с разработкой методов синтеза и изучением свойств этого класса соединений. Особое место в ряду шестичленных гетероциклов занимают производные пиразина и пиридазина, многие представители которых обладают различными видами биологической активности и на основе которых созданы медицинские препараты – антидепрессанты, противовирусные, противораковые средства и др. Недавно опубликованные работы свидетельствуют об их способности блокировать действие циклин-зависимых киназ (cyclin-dependent kinases, CDKs) – ферментов, регулирующих клеточный цикл, апоптоз, нейрональную функцию, транскрипцию и экзоцитоз. Эти свойства гетероциклических соединений могут быть использованы при конструировании новых высокоэффективных препаратов для лечения тяжелых нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, разработка малостадийных методов синтеза замещенных пиразинов и пиридазинов является актуальной исследовательской задачей для органической и биоорганической химии. В литературе описано значительное число синтезов производных пиразина и пиридазина, но несмотря на разнообразие имеющихся методик, все же остается задача разработки новых синтетических подходов, позволяющих более рационально получать серии таких производных, в том числе и их оптические изомеры. Биологическое тестирование новых функциональных производных пиразина и пиридазина позволит провести отбор активных соединений для создания новых лекарственных препаратов.

В последние годы в разработке новых синтетических методов широко применяются комплексы переходных металлов в качестве катализаторов различных органических реакций. Однако, этот подход, ведущий к карбоциклическим структурам, в значительно меньшей степени исследован применительно к синтезу N-содержащих гетероциклических систем, при этом получение целевых продуктов представляет определенные трудности и с точки зрения селективности протекания реакций. Это предопределило необходимость и целесообразность исследований в выбранном направлении нашей работы.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре биотехнологии МИТХТ им. М. В. Ломоносова в рамках госбюджетной темы № 1Б-5-856 «Синтез новых фармакологически активных веществ, изучение



методов направленного транспорта с целью создания противоопухолевых, противовирусных, антипаркинсонических средств», а также по грантам президента РФ по поддержке ведущих научных школ № НШ-2329.2003.4 и № РИ-112/001/609.

Цель работы заключалась в исследовании методов синтеза N-содержащих гетероциклических систем, ключевая стадия которых состоит в селективном нуклеофильном замещении в дигалогенпроизводных пиразина и пиридазина, в том числе и с использованием катализируемых комплексами палладия реакций, с последующим выходом к соединениям с потенциальной биологической активностью и синтезу соответствующих комбинаторных библиотек.

В рамках этой цели основными задачами данной работы были:

- показать синтетическое значение таких реакций путем расширения круга используемых на всех стадиях выбранного сочетания компонентов;
- изучение селективности реакций для разных по природе субстратов, варьирование условий проведения реакций и разработка на этой основе путей селективного проведения процесса;
- поиск возможных путей превращения полученных соединений.

Научная новизна. Впервые показано, что катализируемые комплексами палладия реакции кросс-сочетания 3,6-дихлорпиридазина с бензил-, арил- и алкилцинкорганическими соединениями представляют эффективный и практичный метод синтеза 3,6-дизамещенных пиридазинов с независимым варьированием заместителей.

Изучена возможность использования 2-иод-3-хлорпиразина в реакции Негиши. Найдено, что реакции кросс-сочетания с арил-, бензил- и алкил-цинкорганическими соединениями в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ приводят с высокой селективностью к продуктам монозамещения. Таким образом, этот альтернативный подход дает возможность легко получать несимметричные 2,3-дизамещенные пиразины в три стадии из коммерчески доступного 2-хлорпиразина.

Показана возможность селективного замещения одного атома галогена в 2,3-дихлорпиразине в реакциях с литиевыми производными кетонов, сложных эфиров, амидов и нитрилов. Изучена возможность дальнейших трансформаций полученных соединений путем внутримолекулярной циклизации, либо межмолекулярной циклизации с рядом алифатических и ароматических аминов и гидразинов.

Предложен и разработан альтернативный препаративный метод синтеза (как в условиях традиционного термического нагрева, так и с применением микроволновой технологии) [5*H*]пирроло[2,3-*b*]пиразинов (алоизинов), содержащих заместители в положениях 5, 6 и 7, из коммерчески доступного 2,3-дихлорпиразина.

Практическая ценность работы. Предложены и разработаны новые препаративные методы получения пиазин- и пиадазинсодержащих гетероциклических систем из легкодоступных, в том числе и продажных исходных соединений. В результате проведенных исследований осуществлен синтез комбинаторной библиотеки, составленной из новых органических соединений, содержащих в своем ядре пиазиновый или пиадазиновый фрагмент и переданной на биологические испытания для выявления и отбора веществ с антипролиферативной активностью.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на Международном симпозиуме «Достижения в синтетической, комбинаторной и медицинской химии» (ASCMC, Москва, 2004); на III-м Московском Международном конгрессе «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 2005); на Международном симпозиуме по методам поиска новых лекарств (ASDD, Москва – Санкт-Петербург, 2005); на Московской Международной конференции «Биотехнология и медицина» (Москва, 2006); на II Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2006); на 7-ом симпозиуме «Тетраздрон» (The Seventh Tetrahedron Symposium, Kyoto, Япония, 2006).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 статья и 6 тезисов докладов в сборниках Международных научных конференций, 1 статья находится в печати («Tetrahedron»).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, включающих литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальную часть, а также выводов и списка цитируемой литературы, содержащего 204 библиографических ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов. Материалы диссертации изложены на 122 страницах машинописного текста и содержат 14 таблиц, 2 рисунка и 86 схем.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи работы, а также ее новизна и практическая ценность.

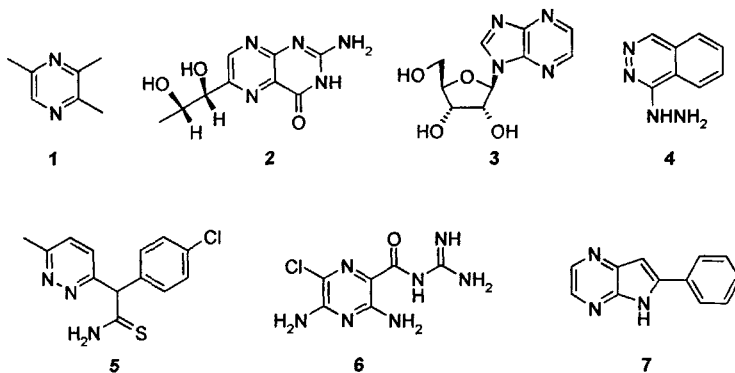
Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы, в котором рассмотрены свойства галогенпроизводных N-содержащих гетероциклов, способы получения гетероциклических систем, а также представлено обоснование выбора стратегии и использованных методов их синтеза.

Во второй главе приведены результаты проведенных исследований и их обсуждение, в том числе и с привлечением сведений из литературных источников по частным вопросам, не вошедшим в литературный обзор.

В третьей главе (экспериментальной части) приведено описание основных методик проведения синтеза, методов очистки, идентификации и свойств полученных соединений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный поиск и анализ источников на первом этапе работы показал исключительную актуальность выбранного направления исследований. В ходе реализации работы это подтвердилось лавинообразным увеличением числа публикаций как в зарубежной, так и отечественной периодике. Действительно, большой интерес к структурам, содержащим пиазиновые либо пиридазиновые фрагменты, объясняется их присутствием в различных биологически активных соединениях: как в природных 1–3, так и в полученных синтетическим путем 4–7.



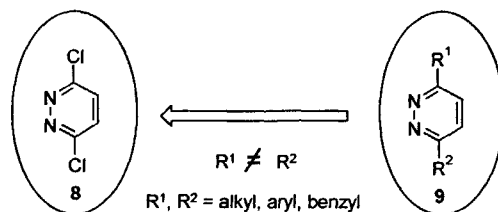
При этом значительное число подобных веществ нашло практическое применение в различных областях, включая молекулярный дизайн соединений, обладающих ценной фармакологической активностью – как, например, антисекреторная и антипролиферативная активность, ингибирование циклин-зависимых киназ. Эти свойства могут быть использованы при создании новых препаратов для лечения раковых заболеваний и болезни Альцгеймера.

Некоторые соединения уже достаточно давно применяются в качестве лекарственных препаратов, например, 1-гидразинофалазин 3, известный под названиями апрессин, гидралазин или депрессан, используемый для снижения артериального давления, а также калийсберегающий диуретик амилорид – (N-Амидино-3,5-диамино-6-хлорпиразинкарбоксамида гидрохлорид) 6.

Несмотря на имеющееся разнообразие методов синтеза гетероциклических соединений, зачастую их селективность либо препаративность не позволяет достаточно эффективно синтезировать комбинаторные библиотеки. Именно поэтому недавно появившиеся способы получения гетероциклических систем путем внутри- и межмолекулярной циклизации, а также построения новых C–C связей, в том числе и с использованием металлорганических соединений, играют центральную роль в методологии современного органического синтеза.

1. Селективный синтез 3,6-дизамещенных пиридазинов.

Известно, что селективное монозамещение одного из атомов хлора в соединении **8** может быть легко достигнуто при взаимодействии его с O-, S-, N- или галогенсодержащими нуклеофилами, однако селективность в реакциях C-C кросс-сочетания изучена в гораздо меньшей степени. Таким образом, перед нами стояла задача разработать метод замещения одного из атомов хлора в пиридазине на алкильный, арильный или бензильный фрагмент, при этом крайне желательно было подобрать достаточно мягкие условия реакции, позволяющие сохранять во вводимых фрагментах ряд функциональных групп.

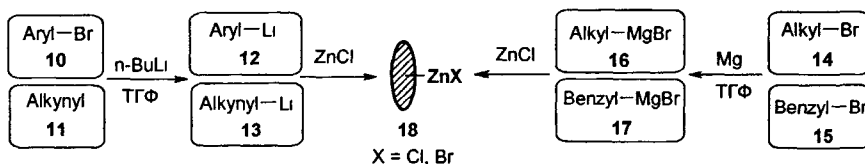


Использование для достижения этой цели реактивов Гриньяра, упоминавшееся в одной из работ, не дало удовлетворительных результатов; не привела к успеху и попытка применить в этой реакции катализ комплексами палладия.

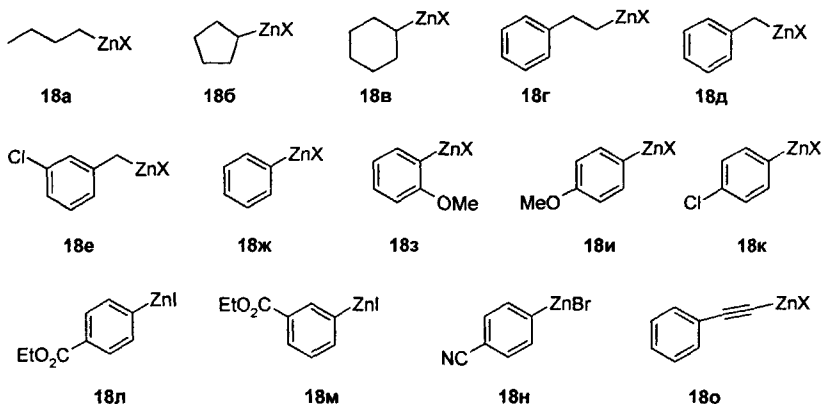
Поэтому было решено использовать в данном сочетании реакцию Негиши, которая, по литературным данным, продемонстрировала ранее хорошие результаты в случае дихлорзамещенных пиридинов, и удовлетворяла, таким образом, сформулированным условиям.

1.1. Синтез исходных цинкорганических соединений.

Как известно, цинкорганические соединения инертны по отношению к широкому спектру функциональных групп, таких как эфирная, нитрильная, кето-, амидная и т.д. Существует два основных способа получения цинкорганических соединений – реакции активного цинка с органическими галогенидами и реакции переметаллирования, т.е. взаимодействие литий- или магнийорганических соединений с галогенидами цинка.



Исходные цинкорганические соединения **18** были синтезированы в две стадии методом переметаллирования (в силу простоты выполнения в лабораторных условиях), а именно: арилцинкорганические **18ж–к** и алкилцинкорганическое **18о** – реакцией $ZnCl_2$ с соответствующими литийорганическими производными **12** и **13**; алкильные производные **18а–г** и бензильные производные **18д,е** – обработкой $ZnCl_2$ соответствующими реагентами Гриньяра **16** и **17**. В случаях, когда для дальнейшего сочетания необходимо было использовать функционально-замещенные цинкорганические соединения (которые было бы невозможно получить этим способом), использовались коммерчески доступные реагенты **18л–н**.



Таким образом, для использования в дальнейших исследованиях нами был выбран репрезентативный набор цинкорганических соединений **18а–о**, содержащих широкий круг заместителей. По нашим ожиданиям, для представленных цинкорганических соединений наблюдаемые закономерности должны бы были проявиться наиболее отчетливо.

1.2. Селективный синтез монозамещенных хлорпиридазинов из 3,6-дихлорпиридазина.

1.2.1. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 3,6-дихлорпиридазина с цинкорганическими соединениями алкильного, алкилнильного и бензильного типа.

В последнее время методы образования C–C связей все чаще основаны на реакциях с использованием катализа комплексами переходных металлов. Однако, в сравнении с подходами, ведущими к карбоциклическим системам, методы синтеза таким образом N-содержащих гетероциклических систем исследованы в гораздо меньшей степени. Анализ литературных данных подтвердил, что высокая реакционная способность 3,6-дихлорпиридазина **8** не позволяет использовать в таких превращениях бороновые

кислоты (реакция Сузуки приводит к смеси продуктов моно- и дизамещения); также неприемлемы реактивы Гриньяра (см. выше). В то же время реакционная способность дихлорпиридазина не достаточно высока для реакций замещения с цинкорганическими соединениями в отсутствие катализа комплексами палладия, что было показано нами на примере соединений **18а,ж,и**.

Нами был выбран стандартный для реакции Негиши катализатор – тетраакис(трифенилфосфин)палладий. Варьирование времени, температуры и соотношения реагентов позволило определить оптимальные условия, позволяющие максимально эффективно проводить эту реакцию с каждым цинкорганическим соединением **18а,в–о**

В качестве модельного субстрата, на котором проводилась оптимизация условий реакции, использовался циклогексилцинхлорид **18в**, поскольку предполагалось, что он окажется наименее реакционноспособным, и изменение условий повлияет на течение реакции наиболее эффективно (Таблица 1).

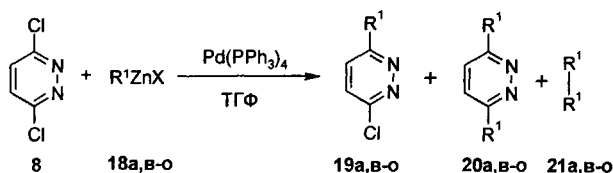


Таблица 1. Синтез 3-замещенных-6-хлорпиридазинов **19в,д**.

18	R ¹	Мольное соотношение 18 : 8	t, °C	Время, ч.	Выход 19, %	Общий выход 19 + 20, %	Мольное соотношение 19 : 20	Конверсия 8, % ¹
в	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	1.05:1	20	24	25	25	> 98:2	60
в	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	1.05:1	20	72	25	25	> 98:2	65
в	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	1.05:1	50	24	31	33	94:6	84
в	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	2.0:1	20	72	26	27	> 97:3	75
в	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	1.6:1	20	24	34	35	> 98:2	65
д	C ₆ H ₅ -CH ₂	1.05:1	20	24	65	65	> 98:2	75
д	C ₆ H ₅ -CH ₂	1.05:1	50	24	61	72	86:14	> 90
д	C ₆ H ₅ -CH ₂	1.6:1	20	24	75	86	88:12	> 90

¹ Здесь и в дальнейшем конверсия исходного 3,6-дихлорпиридазина (**8**) рассчитана как разность между количеством использованного **8** и его количеством, выделенным в непрореагировавшем виде после обработки реакции.

Как следует из данных таблицы 1, при использовании стандартных условий (комн. температура, 24 ч, соотношение реагентов ~1:1) выход целевого соединения **19в** был достаточно умеренным. Увеличение времени реакции и использование 10 мол.% катализатора, вместо использовавшихся 5 мол.%, при незначительном росте конверсии исходного 3,6-дихлорпиридазина **8** не привели к заметному увеличению выхода. Увеличение

температуры привело к высокой конверсии исходного дихлорпиридазина и увеличению выхода, однако селективность образования продукта монозамещения заметно упала. Использование двукратного избытка реагента **18в** и увеличение времени выдержки незначительно увеличили выход и конверсию при некотором ухудшении селективности. При этом рост конверсии сопровождался образованием побочных продуктов реакции. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании 1.6 экв. реагента **18в**, при этом образование побочных продуктов было сведено к минимуму.

Таким образом, было установлено, что увеличение времени реакции или количества катализатора не приводят к требуемым результатам, а увеличение температуры приводит к значительному падению селективности. Это также было продемонстрировано в реакции с использованием бензилцинкхлорида **18д**. При увеличении температуры и использовании эквимольного соотношения реагентов выход целевого продукта оказался ниже за счет образования продукта дизамещения **20д** (при высокой конверсии исходного соединения), поэтому в последующих экспериментах было проведено варьирование лишь соотношения вступающих в реакцию цинкорганических соединений и 3,6-дихлорпиридазина **8**.

В ходе работы было обнаружено, что первичные алкилцинкорганические соединения, например **18а**, являются исключительно эффективными реагентами, позволяя получать с высоким выходом и конверсией продукты монозамещения (Таблица 2). Использование 2-(фенилэтил)цинкхлорида **18г** привело к образованию наряду с целевым продуктом 4–7% изомерного 3-хлор-6-(1-фенилэтил)пиридазина, что по-видимому, объясняется изомеризацией первичного алкильного фрагмента в **18г** под действием палладиевого катализатора вследствие дегидрометаллизации, включающей β -гидрогенолиз.

Таблица 2. Синтез 3-замещенных-6-хлорпиридазинов **19а,г,е,о**.

18	R ¹	Мольное соотношение 18 : 8	Выход 19, %	Общий выход 19 + 20, %	Мольное соотношение 19 : 20	Конверсия 8, %
а	<i>n</i> -Bu	1.6:1	87	87	> 98:2	90
а	<i>n</i> -Bu	2.0:1	80	98	82:18	> 90
г	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂	1.05:1	53 + 4	57	> 98:2	87
г	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂	1.6:1	56 + 7	63	> 98:2	> 90
е	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	1.05:1	17	17	> 98:2	20
е	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	1.7:1	64	64	> 98:2	72
е	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	2.1:1	64	64	> 98:2	74
о	C ₆ H ₅ -C≡C	1.6:1	16	17	97:3	48
о	C ₆ H ₅ -C≡C	3.2:1	39	49	80:20	58

Было найдено, что в отличие от бензилцинкхлорида 3-хлорбензилцинкхлорид **18е** взаимодействует более селективно даже при использовании его в количестве 2.1 эквивалента, но при этом с более низкой конверсией исходного дихлорпиридазина **8**.

Умеренная конверсия, по-видимому, объясняется конкурирующим образованием продукта гомосочетания цинкорганического соединения (R^1-R^1) **21e** (выход 26%).

В случае использования фенилэтилцинкхлорида **18o** образование аналогичного побочного продукта гомосочетания 1,1'-бута-1,3-диин-1,4-диилдибензена **21o** происходило даже с большим выходом и увеличение конверсии и выхода целевого продукта сопровождалось достаточно низкой селективностью.

1.2.2. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 3,6-дихлорпиридазина с цинкорганическими соединениями арильного типа.

Аналогичным образом были синтезированы 3-замещенные-6-хлорпиридазины при использовании цинкорганических соединений арильного типа (Таблица 3): наблюдавшаяся конверсия была в целом выше, чем в случае использования реагентов бензильного типа, однако селективность несколько снизилась. При использовании цинкорганических соединений **18з-к**, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом ядре наблюдалось резкое увеличение выхода продуктов замещения по сравнению с фенилцинкхлоридом **18ж**, в то время как селективность замещения не изменилась. Использование реагентов с электрооакцепторными заместителями **18л-н**, наоборот, привело к небольшому снижению выхода по сравнению с фенилцинкхлоридом **18ж**, и ошутимому снижению селективности.

Отдельно стоит отметить, что при попытке ввести в данную реакцию *para*-этоксикарбонил-замещенное цинкорганическое соединение **18л** вместе с целевым продуктом монозамещения была получена сложная смесь продуктов, в которой доля продукта дизамещения была незначительна. При увеличении мольного соотношения $RZnCl/8$ выход целевого продукта уменьшился, несмотря на то что продукт дизамещения был зафиксирован в достаточно малом количестве. Очевидно, что причина ухудшения выхода в данном случае не связана с образованием продукта дизамещения, а является следствием дальнейшего взаимодействия образовавшегося продукта монозамещения и цинкорганического соединения с образованием одного из побочных продуктов. Также необходимо отметить, что во всех примерах с применением цинкорганических соединений арильного типа **18ж-н** было зафиксировано образование значительных количеств (5–35%) продуктов гомосочетания (R^1-R^1) **21ж-н**.

Таблица 3. Синтез 3-замещенных-6-хлорпиридазинов 19ж-н.

18	R ¹	Мольное соотношение 18 : 8	Выход 19, %	Общий выход 19 + 20, %	Мольное соотношение 19 : 20	Конверсия 8, %
ж	Ph	1.05:1	36	37	> 98:2	49
ж	Ph	1.6:1	66	72	92:8	89
з	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.4:1	79	87	91:9	> 90
з	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.6:1	86	98	88:12	> 90
и	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.5:1	67	70	97:3	> 90
и	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.6:1	88	92	96:4	> 90
к	4-Cl-C ₆ H ₄	1.6:1	79	86	92:8	> 90
л	4-CH ₃ CH ₂ O(O)C-C ₆ H ₄	1.05:1	61	61	> 98:2	> 90
л	4-CH ₃ CH ₂ O(O)C-C ₆ H ₄	1.6:1	51	52	> 98:2	> 90
м	3-CH ₃ CH ₂ O(O)C-C ₆ H ₄	1.1:1	59	68	87:13	81
м	3-CH ₃ CH ₂ O(O)C-C ₆ H ₄	1.6:1	62	81	77:23	> 90
н	4-NC-C ₆ H ₄	1.05:1	40	43	93:7	60
н	4-NC-C ₆ H ₄	1.6:1	54	63	86:14	88

В результате изучения влияния условий на три параметра реакции – конверсию, выход целевого продукта и соотношение продуктов моно- и дизамещения, разработан общий метод селективного синтеза 3-хлор-6-замещенных пиридазинов. Более наглядно эти результаты представлены на общем графике (наклон кривых зависит от использованного цинкорганического соединения), из которого видно, что до определенной области (в каждом из случаев точное ее расположение и размер индивидуален, в среднем от 1 до 2 экв.) увеличение мольного соотношения линейно увеличивает конверсию, лишь незначительно понижая селективность реакции, однако затем наступает момент, когда внесение дополнительного количества реагента уже слабо влияет на конверсию, хотя достаточно сильно увеличивает количество образующегося продукта дизамещения (Рис. 1).

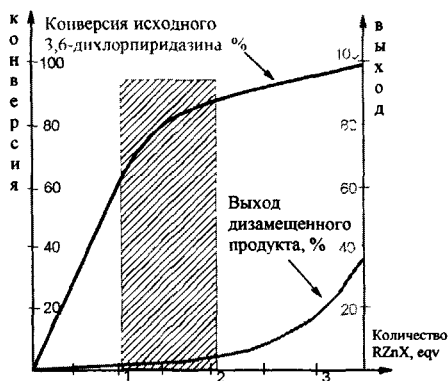


Рис. 1. Зависимость конверсии исходного 2,3-дихлорпиридазина 8 и выхода продукта дизамещения 20 от мольного соотношения реагентов.

1.3. Синтез 3,6-дизамещенных пиридазинов.

Создание комбинаторных библиотек основано на синтезе набора соединений исходя из серии базовых структур. Литературный поиск возможности использования 3-замещенных-6-хлорпиридазинов в реакциях Сузуки или Негиши не дал положительных результатов. Большое количество разнообразных соединений, которое можно синтезировать таким образом (только выборка, на которой производились исследования, позволяет получить порядка 200 новых соединений) привело к необходимости исследовать возможность проведения дальнейшего кросс-сочетания с участием продуктов монозамещения **19**.

Реакции проводились в более жестких условиях по сравнению с замещением первого атома хлора (нагрев до 60 °С) и привели к целевым продуктам с высоким выходом (Таблица 4). Взаимодействие *n*-бутилцинкхлорида **18а** с 3-этилкарбоксилат-6-хлорпиридазином **19л** также дало продукт одновременного замещения атома хлора и этильной эфирной группы бутильной группой. Очевидно, выход можно повысить, снизив температуру реакции.

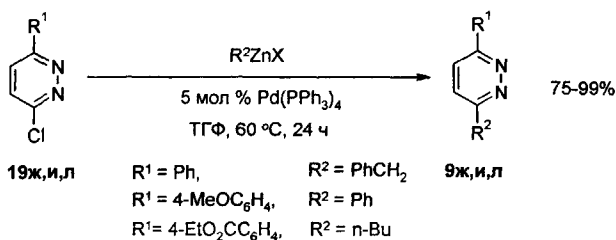


Таблица 4. Синтез 3,6-дизамещенных пиридазинов **9ж,и,л**.

9	R ¹	R ²	Выход 9, %
ж	Ph	C ₆ H ₅ -CH ₂	90
и	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Ph	99
л	4-CH ₃ CH ₂ O(O)C-C ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	55+20

Таким образом, было продемонстрировано синтетическое значение предложенной методологии синтеза 3,6-дизамещенных пиридазинов как эффективного метода создания комбинаторных библиотек.

2. Селективный синтез 2-замещенных-3-хлорпиридазинов.

2.1. Селективный синтез 2-замещенных-3-хлорпиридазинов в реакции Негиши.

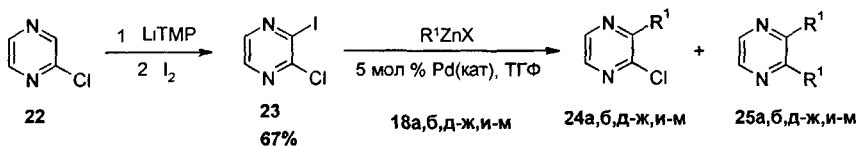
В рамках темы исследования большое практическое значение имело решение задачи введения дигалогензамещенных пиридазинов в аналогичные реакции кросс-сочетания с цинкорганическими соединениями. Анализ литературных данных дал информацию лишь о частных и специфичных случаях использования реакций Сузуки и Стилла

(для монозамещения одного из атомов галогена в общем случае реакция Сузуки приводит к неселективному образованию смеси продуктов моно- и дизамещения). Наши попытки введения 2,3-дихлорпиразина в реакцию монозамещения с цинкорганическими соединениями также не увенчались успехом.

В тоже время в литературе известны примеры селективного введения С-нуклеофилов при использовании производных пиразина с разными атомами галогенов. Например, селективное монозамещение удалось реализовать в реакциях 2-фтор-3-хлорпиразина с некоторыми бороновыми кислотами, а также в реакции 2-иод-3-фторпиразина с фенилцинкхлоридом.

Поэтому было логично попробовать использовать в таком сочетании 2-иод-3-хлорпиразин **23**, что позволило бы создать цельную картину применимости метода и показать синтетическую значимость таких реакций путем расширения круга используемых на всех стадиях данного сочетания компонентов.

2-Иод-3-хлорпиразин **23** был получен в две стадии с хорошим выходом по известной методике. В последующей реакции использовались цинкорганические соединения, полученные по методикам, аналогичным описанным в разделе 1.1.



2.1.1. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 2-иод-3-хлорпиразина с цинкорганическими соединениями алкильного и бензильного типа.

n-Бутилцинкбромид **18a**, дающий в реакциях с 3,6-дихлорпиридазином **8** целевые продукты монозамещения с высоким выходом, в реакции с 2-иод-3-хлорпиразинном **23** в тех же условиях, против ожиданий, привел к очень низкой конверсии исходного субстрата (Таблица 5). Поэтому в синтезах с использованием соединения **18a** были применены более жесткие условия и проведено варьирование палладиевых катализаторов. В результате оказалось, что изменение природы катализатора приводит либо к незначительному увеличению выхода при гораздо худшей селективности, либо практически не влияет на выход и селективность реакции. Наиболее препаративно значимые результаты были достигнуты в результате увеличения температуры. Аналогично, для циклопентилцинкхлорида **18б** при повышенной температуре выход и селективность оказались хотя и ниже, чем для *n*-бутилцинкхлорида, но в допустимых пределах. Также была продемонстрирована возможность введения в реакцию цинкорганических соединений бензильного типа **18д,е**.

Таким образом, показана возможность селективного монозамещения в реакциях 2-Иод-3-хлорпиперазина **23** с цинкорганическими соединениями алкильного и бензильного типа. Использование избытка цинкорганического реагента и повышение температуры приводит к увеличению конверсии и повышает выход целевых продуктов.

Таблица 5. Синтез 2-замещенных-3-хлорпиперазинов **24а,б,д,е**

18	R ¹	Мольное соотн. 18 : 23	t, °C	Pd кат.	Выход 24, %	Общий выход 24 + 25, %	Мольное соотнощ. 24 : 25	Конверсия 23, %
а	<i>n</i> -Bu	1.05:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	7	7	> 98:2	8
а	<i>n</i> -Bu	2.0:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	29	30	97:3	67
а	<i>n</i> -Bu	1.6:1	55	Pd(PPh ₃) ₄	49	51	97:3	> 90
а	<i>n</i> -Bu	1.6:1	20	Pd(OAc) ₂ P(<i>t</i> -Bu) ₃	31	32	97:3	78
а	<i>n</i> -Bu	1.6:1	20	DCHPB ^а	42	48	88:12	79
б	<i>c</i> -C ₃ H ₉	1.6:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	7	7	> 98:2	55
б	<i>c</i> -C ₃ H ₉	2.0:1	55	Pd(PPh ₃) ₄	35	37	96:4	> 90
д	C ₆ H ₅ -CH ₂	1.6:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	27	27	> 98:2	31
д	C ₆ H ₅ -CH ₂	1.6:1	55	Pd(PPh ₃) ₄	66	67	> 98:2	69
е	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	2.0:1	55	Pd(PPh ₃) ₄	68	68	> 98:2	72

^а DCHPB – 2-(Дициклогексилфосфино)дифенил

2.1.2. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 2-иод-3-хлорпиперазина с цинкорганическими соединениями арильного типа.

Взаимодействие 2-иод-3-хлорпиперазина **23** с цинкорганическими соединениями арильного типа **18ж,и-м** протекает с высоким выходом, селективностью и конверсией исходных соединений даже при комнатной температуре (Таблица 6). Это было показано как на реагентах, содержащих электронодонорные (**18и,к**), так и электроноакцепторные (**18л,м**) заместители в ароматическом ядре. Примечательно, что как и в случае аналогичных реакций дигалогензамещенных пиперазинов было зафиксировано образование заметных количеств (5–25%) продуктов гомосочетания (R¹-R¹) **21ж,и-м**.

Таким образом, на основе полученных результатов предложен удобный метод синтеза 2-арил-3-хлорпиперазинов.

Таблица 6. Синтез 2-замещенных-3-хлорпиперазинов **24ж,и-м**.

18	R ¹	Мольное соотн. 18 : 23	t, °C	Pd кат.	Выход 24, %	Общий выход 24 + 25, %	Мольное соотнощ. 24 : 25	Конверсия 23, %
ж	Ph	1.6:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	62	62	> 98:2	67
и	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.05:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	57	57	> 98:2	60
и	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1.6:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	94	95	> 98:2	> 90
к	4-Cl-C ₆ H ₄	1.6:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	84	85	> 98:2	86
л	4-EtO ₂ C-C ₆ H ₄	1.7:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	50	50	> 98:2	56
м	3-EtO ₂ C-C ₆ H ₄	1.7:1	20	Pd(PPh ₃) ₄	81	81	> 98:2	> 90

В отличие от пиридазинов, для пиразинов возможность нуклеофильного замещения второго атома галогена в продуктах типа **24** изучена гораздо лучше. Так, удается вводить 2-замещенные-3-хлорпиразины в катализируемые комплексами палладия реакции с бороновыми кислотами, реактивами Гриньяра, α -литированными нитрилами и диалкилцинкорганическими соединениями. Таким образом, не было практической необходимости в проверке возможности введения полученных 2-замещенных-3-хлорпиразинов в последующие реакции кросс-сочетания.

2.2. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 2,3-дихлорпиразина с литиевыми производными кетонов, эфиров, амидов и нитрилов.

Начиная с 1997 года широкое распространение получили реакции прямого α -арилрования кетонов, сложных эфиров и нитрилов арилгалогенидами и арилтрифлатами в присутствии комплексов палладия. Основной вклад в разработку этих методов принадлежит группам Хартвига и Бухвальда. В тоже время аналогичные реакции с применением гетарилгалогенидов изучены в гораздо меньшей степени, и практически отсутствуют сведения о реакциях с дигалогенсодержащими гетероциклами.

В данной работе была показана возможность селективно и с количественными выходами синтезировать соединения типа *трет*-бутил(3-хлорпиразин-2-ил)ацетатов **29a**, с применением катализаторов, аналогичных использованным в работах упомянутых групп. Однако более высокая активность 2,3-дихлорпиразина **26**, по сравнению с неактивированными арилгалогенидами, в реакциях прямого нуклеофильного замещения (S_NAr) позволяла предположить возможность осуществления реакций замещения с анионами карбонилсодержащих соединений и без участия палладиевых катализаторов. Таким образом, следующий этап работы был посвящен исследованию возможности введения енолятов сложных эфиров, кетонов и амидов, а также α -литированных нитрилов в реакции указанного типа; изучению селективности и границ применимости таких реакций. Исходные *трет*-бутиловые эфиры и диметиламиды были синтезированы по известным методикам взаимодействием *трет*-бутанола и диметиламина с хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот.

2.2.1. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 2,3-дихлорпиразина с енолятами сложных эфиров.

В присутствии основания (гексаметилдисилазид лития, LiHMDS) **28**, но в отсутствие катализа комплексами палладия нам удалось провести ряд селективных реакций монозамещения в 2,3-дихлорпиразине с использованием енолятов сложных эфиров, что привело к образованию 2-замещенных 3-хлорпиразинов **29** (Таблица 7).

Было показано, что особенно эффективно монозамещение происходит при использовании *трет*-бутиловых эфиров **27а–г**, несколько хуже с этиловыми эфирами **27д**, и лишь с умеренным выходом – с метиловыми эфирами **27е,ж**, что по-видимому связано с параллельно протекающими процессами конденсации по сложноэфирной группе. Небольшое уменьшение выходов наблюдается в реакции с эфирами, содержащими заместитель в α -положении, и значительное – при использовании α -дизамещенных сложных эфиров. При этом результаты не могли быть улучшены даже при увеличении температуры, так как конкурирующие процессы конденсации протекали с близкими скоростями.

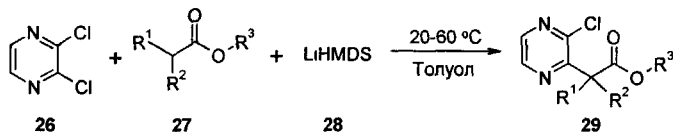


Таблица 7. Синтез эфирозамещенных-3-хлорпирозинов **29а–ж**.

27	R ¹	R ²	R ³	t, °C	Время, ч.	Выход 29, %	Конверсия 26, %
а	H	H	<i>t</i> -Bu	20	32	92	> 90
б	H	CH ₃	<i>t</i> -Bu	20	24	82	> 90
в	H	Ph	<i>t</i> -Bu	20	24	86	> 90
г	CH ₃	CH ₃	<i>t</i> -Bu	20	24	26	68
г	CH ₃	CH ₃	<i>t</i> -Bu	60	24	17	> 90
д	H	H	Et	20	24	50	> 90
е	H	H	CH ₃	20	24	42	> 90
ж	H	CH ₃	CH ₃	20	24	24	> 90

2.2.2. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 2,3-дихлорпиразина с енолятами кетонов.

Аналогичные результаты были получены в реакциях 2,3-дихлорпиразина **26** с енолятами кетонов **30а–и** (Таблица 8). Интересно, что при использовании α -незамещенных кетонов (как ароматических, так и гетероароматических) в результате реакции были выделены смеси кетонов **31а,г–ж** с их устойчивыми енольными формами, что было подтверждено данными спектров ¹H и ¹³C ЯМР, а также LC/MS.

Было обнаружено, что, как и для синтезов с использованием α -замещенных сложных эфиров, введение заместителя в α -положение кетонов резко снижает скорость реакции. Однако, это легко преодолевается применением более жестких условий, а именно – повышением температуры. Для α,α -дизамещенных кетонов с целью увеличения конверсии исходного 2,3-дихлорпиразина **26** наряду с повышением температуры требуется также и большее время реакции. Более жесткие условия способствуют повышению выхода целевого

продукта и в случае использования не ароматических, а гетероароматических кетонов. Умеренный выход продукта монозамещения в реакции с ацетоном при высокой конверсии исходного 2,3-дихлорпиразина **26** объясняется образованием побочных продуктов конденсации.

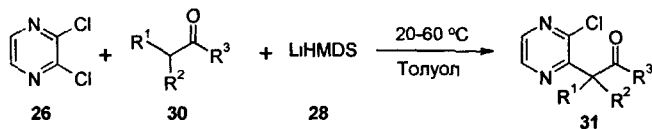


Таблица 8. Синтез 2-кетозамещенных-3-хлорпиразинов **31а-и**.

30	R ¹	R ²	R ³	Количество LiHMDS, equiv.	t, °C	Время, ч.	Выход 31, %	Конверсия 26, %
а	H	H	Ph	2.3	20	24	62	81
б	H	Et	Ph	2.3	20	24	54	70
б	H	Et	Ph	4.0	20	24	60	80
б	H	Et	Ph	2.3	20	72	73	90
б	H	Et	Ph	2.3	60	17	88	93
б	H	Et	Ph	2.3	60	24	96	> 90
в	CH ₃	CH ₃	Ph	2.3	20	24	2	< 10
в	CH ₃	CH ₃	Ph	2.3	60	24	8	10
г	H	H	4-Пу	2.3	60	24	51	71
д	H	H	3-Пу	2.3	60	24	53	> 90
е	H	H	2-фурил	2.3	20	24	50	76
ж	H	H	3-тиенил	2.3	60	24	61	> 90
з	H	CH ₃	2-тиенил	2.3	60	24	85	> 90
и	H	H	CH ₃	2.3	20	24	21	90

2.2.3. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 2,3-дихлорпиразина с енолятами амидов.

Нуклеофильное замещение в ряду диметиламидов **32а-в** удалось провести с количественными выходами в мягких условиях, более того – не было зафиксировано даже следов образования продуктов дизамещения или каких-либо других побочных продуктов (Таблица 9).

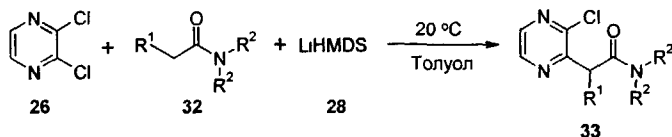


Таблица 9. Синтез амидозамещенных-3-хлорпиразинов **33а-в**.

32	R ¹	R ²	Выход 33, %	Конверсия 26, %
а	H	CH ₃	92	> 90
б	CH ₃	CH ₃	99	> 90
в	Ph	CH ₃	99	> 90

2.2.4. Селективное нуклеофильное замещение в реакциях 2,3-дихлорпиразина с литиевыми производными нитрилов.

Несмотря на то, что реакции галогенсодержащих гетероциклических соединений с α -литированными нитрилами изучены достаточно хорошо, возможность использования в них гетарилдигалогенидов изучена только на примере дигалогензамещенных пиридинов. Таким образом, мы впервые рассмотрели проблему селективного монозамещения в реакциях алкилнитрилов с 2,3-дихлорпиразином **26**.

Оказалось, что реакция протекает с высокими выходами даже при 0 °С (Таблица 10). В отличие от реакций с использованием кетонов и сложных эфиров, количественный выход продукта монозамещения наблюдался и в реакции с α,α -диалкилзамещенным нитрилом **34в**. Более того, избыток нитрила приводит в некоторых случаях к образованию продуктов дизаменения. Таким образом, для селективного получения целевых продуктов целесообразно использовать эквимольные количества реагентов.

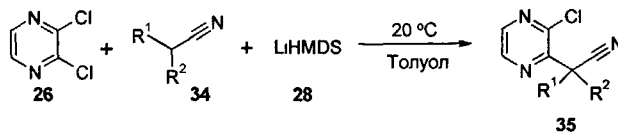


Таблица 10. Синтез нитрилозамещенных-3-хлорпиразинов **35а-в**.

34	R ¹	R ²	Количество 34, eqv.	t, °С	Время, ч.	Выход 35, %	Конверсия 26, %
а	H	H	1.1	20	24	95	> 90
а	H	H	1.1	-78 -> 0	10	80	> 90
б	Et	H	1.1	20	24	99	> 90
в	CH ₃	CH ₃	1.1	20	24	87/13	> 90
в	CH ₃	CH ₃	1.0	20	24	99	> 90

3. Трансформации полученных 2-замещенных-3-хлорпиразинов.

3.1. Межмолекулярная циклизация 2-кетозамещенных 3-хлорпиразинов с аминами. Синтез алоизинов.

Достоверно установлено, что циклин-зависимые киназы (cyclin-dependent kinases, CDKs) вовлечены в контроль клеточного цикла, апоптоза, нейродегенерации, транскрипции и экзоцитоза. Таким образом, располагая ингибиторами этих ферментов, возможно разработать подходы для терапии некоторых тяжелых нейродегенеративных заболеваний. В 2003 году опубликованы данные по изучению биологической активности 6-фенил[5*H*]пирроло[2,3-*b*]пиразинов **7**. Как оказалось, эти соединения обладают столь высокой биологической активностью, что, в частности, их можно использовать и для

лечения болезни Альцгеймера, в результате чего авторы назвали их алоизинами (по имени Aloiz Alzheimer). Однако синтез этих структур оказался хотя и возможным, но его практичность была невысокой из-за низких выходов. Актуальность поиска эффективных методов синтеза алоизинов была подтверждена в 2004 году несколькими работами, в которых предлагались иные подходы, в том числе и через 2,3-дихлорпиразин **26**. Однако они были не лишены ряда недостатков, в том числе и возможности легко и независимо вводить различные заместители во все точки дериватизации. В настоящей работе предложен новый подход к двустадийному синтезу алоизинов из легкодоступного 2,3-дихлорпиразина **26**, ключевой стадией которого является обнаруженная возможность селективного нуклеофильного замещения одного из атомов хлора литиевыми производными сложных эфиров, кетонов, амидов и нитрилов.

В литературе известно немало примеров внутримолекулярной циклизации, в том числе есть и упоминание об одном примере внутримолекулярной циклизации близкого по структуре хиноксалина. Однако для него хорошо известна активность замещения атома галогена даже в мягких условиях, более того, авторы считают, что в случае хиноксалина при взаимодействии его с аминами и гидразинами первой стадией является замещение атома хлора, и уже затем циклизация с последующей дегидратацией.

Поэтому логично было предположить, что в случае пиразинов могут потребоваться более жесткие условия реакции. Реакция бензиламина **36а** с кетоном **31б**, использованного в качестве модельного соединения в условиях для описанной в литературе подобной циклизации хиноксалинов, даже в течение длительного времени, привела к образованию продукта циклизации с весьма умеренным выходом (Таблица 11). Однако, как и ожидалось, более жесткие условия позволили поднять выход до количественного, при этом хорошо заметна зависимость выхода продуктов циклизации от времени реакции. Повышение температуры свыше 200 °С существенно ускоряет реакцию, однако возрастающий при этом вклад побочных процессов требует варьировать этот параметр с большой долей осторожности. Далее была показана возможность проведения циклизации не только с аминами бензильного типа **36а**, но и с разнообразными аминами алкильного **36б–в**, гидроксильного **36г** и арильного **36д** типа, а также и с аммиаком **36е**, приводящим к классическим алоизинам **7**. Используемые в некоторых случаях каталитические количества *para*-толуолсульфокислоты влияли на скорость реакции незначительным образом. Необходимо отметить, что все синтезированные в условиях этого подхода алоизины являются новыми, не описанными ранее соединениями.

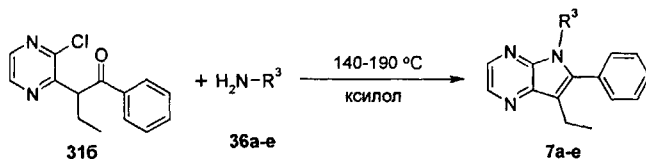


Таблица 11. Синтез 5,6,7-тризамещенных-5H-пирроло[2,3-*b*]пипразинов (алоизинов) 7а-е.

36	R ³	Растворитель	Кол-во 36, eqv.	Cat.	t, °C	Время, ч.	Выход %, %	Конверсия 31, %
а	C ₆ H ₅ -CH ₂	бензол	3	<i>p</i> -TsOH ¹	80	100	12	12
а	C ₆ H ₅ -CH ₂	толуол	2	<i>p</i> -TsOH	110	48	51	68
а	C ₆ H ₅ -CH ₂	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	145	48	94	> 90
а	C ₆ H ₅ -CH ₂	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	145	72	99	> 90
а	C ₆ H ₅ -CH ₂	36а	8	<i>p</i> -TsOH	170	72	99	> 90
б	CH ₃ CH ₂ CH ₂	<i>o</i> -ксилол	3+3+3	<i>p</i> -TsOH	145	72	68	70
б	CH ₃ CH ₂ CH ₂	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	A220 ²	2	76	79
б	CH ₃ CH ₂ CH ₂	<i>o</i> -ксилол	4	<i>p</i> -TsOH	A160	16	86	87
в	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	<i>o</i> -ксилол	3+3+3	<i>p</i> -TsOH	145	72	93	> 90
г	HOCH ₂ CH ₂	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	145	72	63	65
д	4-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	145	72	98	> 90
д	4-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	<i>o</i> -ксилол	3	-	145	72	96	> 90
д	4-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	<i>o</i> -ксилол	3	-	MW145 ³	24	86	> 90
е	H	<i>o</i> -ксилол	4	<i>p</i> -TsOH	A190	48	75	85
е	H	<i>o</i> -ксилол	4	-	A170	72	75	90

p-TsOH¹ – *para*-толуолсульфокислота, моногидрат.

²A – реакция проводилась в автоклаве.

³MW – реакция проводилась в условиях микроволнового облучения.

3.1.2. Межмолекулярная циклизация 2-кетозамещенных 3-хлорпипразинов с гидразинами.

Как отмечено выше, синтез новых производных гетероциклических структур, сходных по строению с уже известными лекарственными препаратами, остается предметом постоянного интереса тонкого органического синтеза. Поэтому в работе была также изучена возможность синтеза соединений типа 38 и 39 путем взаимодействия кетона 316, использованного в качестве модели, с гидразинами 37а-г (Таблица 12).

Строение промежуточно образующихся интермедиатов 40 и конечных продуктов 39 подтверждено данными спектров ЯМР и LC/MS. Так, для соединения 39 наблюдается характерный сигнал СН-4 (дублет дублетов) в области 4.42–4.56 ppm в спектрах ¹H ЯМР.

Необходимо отметить, что полученные результаты противоречат опубликованным данным для реакций аналогичных по строению хиноксалинов с гидразидами кислот, приводящих к соединениям, изомерным продукту 39.

Из данных таблицы 12 следует, что в мягких условиях, а также без кислотного катализа реакция циклизации идет медленно и прекращается на стадии образования интермедиата **40**. Даже в условиях катализа из-за низкой реакционной способности интермедиата **40** для протекания циклизации требуются достаточно жесткие условия. Интересно отметить, что в случае использования монозамещенных гидразинов **37б,в** были выделены в основном продукты **39**, а в случае незамещенного гидразина продукт **39** был минорным, и реакция вела в основном к образованию продукта **38**, содержащего пятичленный цикл. В отличие от метилгидразина **37в**, при использовании фенилгидразина **37б** циклизация не протекала в отсутствие кислотного катализа. Для ацетильного производного гидразина **37г** низкий выход продукта циклизации, по-видимому, объясняется разложением этого субстрата, при этом в качестве побочного продукта было получено с небольшим выходом соединение **38а**.

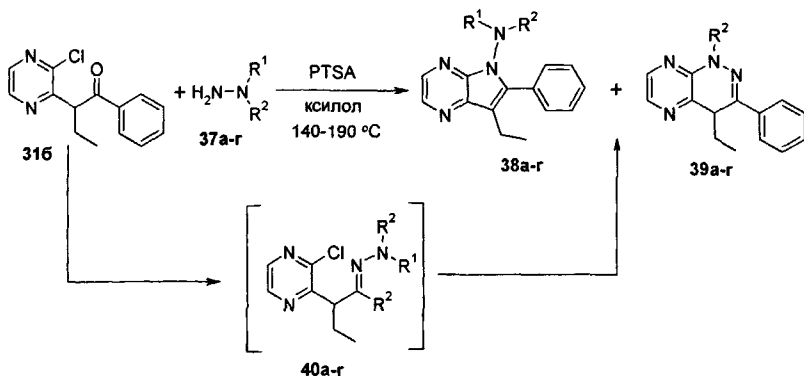


Таблица 12. Взаимодействие 2-кетозамещенного-3-хлорпиприазина **316** с гидразинами **37а-г**.

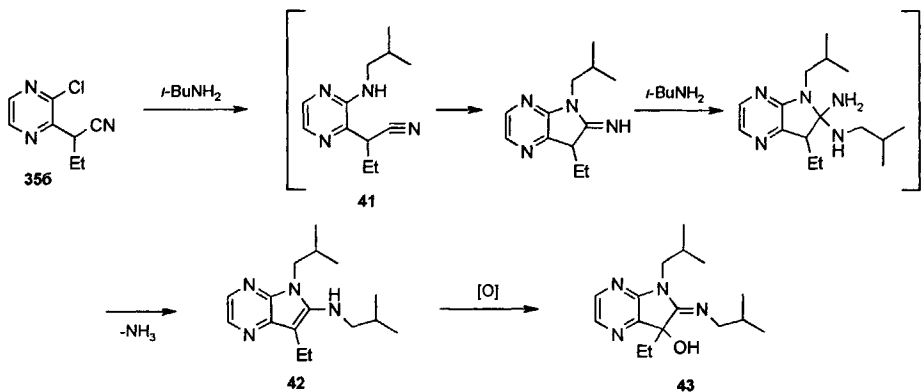
37	R ¹	R ²	Раст-ль	Кол-во 37, eqv.	Cat.	t, °C	Время, ч.	Выход 38, %	Выход 39, %	Выход 40, %
а	H	H	EtOH	6	-	78	72	-	14	68
а	H	H	<i>n</i> -BuOH	4	-	117	24	-	18	-
а	H	H	DMФА	4	K ₂ CO ₃	150	24	-	-	-
а	H	H	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH ¹	A160 ²	72	63	35	-
а	H	H	<i>o</i> -ксилол	3	-	A180	72	32	14	-
б	H	Ph	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	145	64	-	63	-
б	H	Ph	<i>o</i> -ксилол	3	-	145	72	-	-	80
в	H	CH ₃	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	A180	72	-	53	-
в	H	CH ₃	<i>o</i> -ксилол	3	-	A170	90	-	65	-
г	H	Ac	<i>o</i> -ксилол	3	<i>p</i> -TsOH	145	48	29	-	-

¹*p*-TsOH – *para*-толуолсульфокислота, моногидрат.

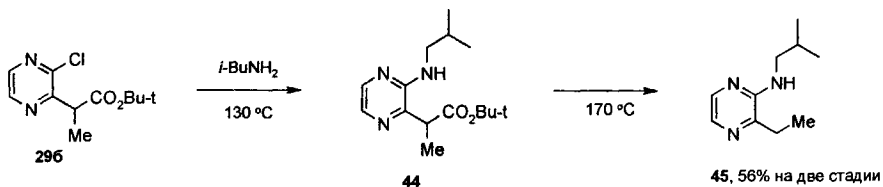
²A – реакция проводилась в автоклаве.

3.2. Межмолекулярная циклизация нитрил- и эфирпроизводных 3-хлорпиразина с аминами.

Для получения алоизинов, имеющих N- и O- заместители, была исследована возможность введения нитрила **356** и эфира **296** в реакцию циклизации с аминами. Реакция соединения **356** с изобутиламином (3 экв.) в ксилоле при 170 °С с последующей обработкой водной HCl привела к образованию 2-аминозамещенного 2*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразина **42** (выделен в виде гидрохлорида) с выходом 49%. Предложенный механизм реакции предполагает замещение атома хлора на первой стадии. Это было подтверждено выделением интермедиата **41** в реакции, проводимой при 140 °С. Необходимо отметить, что попытки перевести гидрохлорид **42** в свободное основание не увенчались успехом вследствие быстрого окисления соединения **42** кислородом воздуха в гидроксилпроизводное **43** (аналогичное окисление описано в литературе для 1,3-дизамещенных 2-индолинонов).

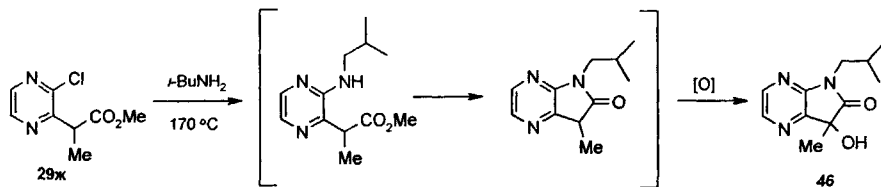


Введение в аналогичную реакцию с изобутиламином *трет*-бутилового эфира **296** при 130 °С привело к образованию только продукта замещения **44**. Нагрев реакционной массы до 170 °С не привел к образованию требуемого продукта циклизации, дав с высоким выходом лишь продукт деалкоксикарбонилирования **45**.



Использование метилового эфира **29ж** вместо **296**, с целью предотвратить деалкоксикарбонилирование, привело к сложной смеси продуктов. Тем не менее, α-гидроксилактам **46** (в виде гидрохлорида) был зафиксирован в реакционной смеси после

ее обработки водной HCl как основной продукт по данным спектров ^1H ЯМР и LC/MS, что свидетельствует о том, что кислые условия не предотвращают окисление первоначально образующегося продукта циклизации кислородом воздуха. Продукт **46** был выделен в виде свободного основания с выходом 30%.



3.3. Внутримолекулярная циклизация 2-кетозамещенных 3-хлорпипразинов.

В ходе исследования реакций кетонов **31** была обнаружена возможность их легкой внутримолекулярной циклизации при кипячении с K_2CO_3 в ДМФА (Таблица 13). Так, уже спустя три часа после начала реакции, с выходами близкими к количественным, были получены соответствующие близкие аналоги алоизинов – фуропипразины **47а,б,г,д**, также являющиеся весьма ценной гетероциклической системой. Необходимо отметить, что образование небольших количеств продуктов **47** наблюдалось и в реакциях кетонов **31** с аминами и гидразинами.

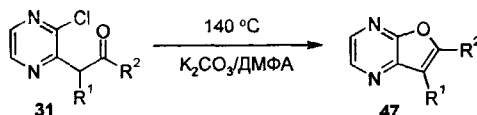


Таблица 13. Синтез 7-замещенных-6-арил(герарил)фуоро[2,3-*b*]пипразинов **47а,б,г,д**.

31	R ¹	R ²	Выход 47, %	31	R ¹	R ²	Выход 47, %
а	H	Ph	97	г	H	4-Пу	84
б	Et	Ph	99	д	H	3-Пу	83

Структурная идентификация всех полученных в работе соединений проводилась на основании совокупности данных спектров ^1H и ^{13}C ЯМР; ИК, масс-, хромато-масс спектрометрии, LC/MS, тонкослойной хроматографии, а также элементного анализа.

ВЫВОДЫ

1. Впервые предложен и разработан препаративный метод синтеза 3,6-дизамещенных пиридазинов с независимым варьированием заместителей с использованием катализируемых комплексами палладия реакций кросс-сочетания 3,6-дихлорпиридазина с бензил-, арил- и алкилцинкорганическими соединениями.
2. Найден альтернативный подход к получению несимметрично-2,3-дизамещенных пиразинов в три стадии из доступного 2-хлорпиразина путем использования на ключевой стадии реакции Негиши. Изучены общность и ограничения данного замещения в случае использования 2-нод-3-хлорпиразина. Найдено, что реакции кросс-сочетания с арил-, бензил- и алкил-цинкорганическими соединениями в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ приводят с высокой селективностью к продуктам монозамещения.
3. Впервые показана возможность получения широкого спектра дизамещенных производных пиразина путем селективного замещения одного атома галогена в 2,3-дихлорпиразине в реакциях с кетонами, сложными эфирами, нитрилами и амидами. Изучена возможность дальнейших трансформаций полученных соединений путем внутримолекулярной циклизации, либо межмолекулярной циклизации с рядом алифатических и ароматических аминов и гидразинов.
4. Впервые предложен и разработан альтернативный препаративный метод синтеза (как в условиях традиционного термического нагрева, так и с применением микроволновой технологии) [5*H*]пирроло[2,3-*b*]пиразинов (алоизинов), содержащих заместители в положении 5, 6 и 7, из доступного 2,3-дихлорпиразина.
5. По разработанной методологии синтезирована комбинаторная библиотека, составленная из новых органических соединений, содержащих в своем ядре пиразиновый или пиридазиновый фрагмент. Полученная комбинаторная библиотека сведена в базу структурных данных и передана для тестирования методами *in silico* и в стандартных биологических системах для выявления и отбора веществ с антипролиферативной активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Chekmarev, D. S., Stepanov, A. E., Kasatkin A. N. Highly selective mono-substitution in Pd-catalyzed cross-coupling reactions of 3,6-dichloropyridazine with organozinc compounds. // *Tetrahedron Letters*. – 2005. Vol. 46. – №. 8. – P. 1303–1305.
2. Chekmarev, D. S., Stepanov, A. E., Kasatkin A. N. Highly selective monosubstitution in cross-coupling reactions of 3,6-dichloropyridazine with organozinc compounds. // *Abstract of the International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry (ASCMC)*. – Moscow, Russia. – 2004. – P–212.
3. Чекмарев Д. С., Степанов А. Е., Касаткин А. Н. Селективный синтез 2,3-дизамещенных пиразинов. // *III Московский Международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития»*. – Москва. – 2005. – Тезисы докладов. – С. 154–155.
4. Chekmarev, D. S., Stepanov, A. E., Kasatkin A. N. Highly selective monosubstitution in synthesis of 3,6-disubstituted pyridazines and 2,3-disubstituted pyrazines. // *Abstract of The International Symposium: “Advances in Science for Drug Discovery” (ASDD)*. – Moscow, Russia. – 2005. – P. C–31.
5. Чекмарев Д. С., Степанов А. Е., Касаткин А. Н. Новый альтернативный метод синтеза алоизинов, нового семейства CDK/GSK-3 ингибиторов. // *Московская Международная конференция «Биотехнология и медицина»*. – Москва. – 2006. – Тезисы докладов. – С. 195–196.
6. Чекмарев Д. С., Степанов А. Е., Касаткин А. Н. Селективное нуклеофильное замещение в 2,3-дихлорпиразине как ключевая стадия в синтезе алоизинов. // *II Молодежная конференция ИОХ РАН*. – Москва. – 2006. – Тезисы докладов. – С. 196–198.
7. Chekmarev, D. S., Stepanov, A. E., Kasatkin A. N. Highly selective substitutions in 2,3-dichloropyridazine. A novel general approach to aloisines. // *Abstract of the Seventh Tetrahedron Symposium*. – Kyoto, Japan. – 2006. – P. 105.

Заказ № 266/05/06 Подписано в печать 22 05 2006 Тираж 100 экз. Усл п л. 1



ООО "Цифровичок", тел (495) 797-75-76, (495) 778-22-20
www.cfr.ru ; [e-mail:info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)

15009

№ 15009