



ХИМИЯ

УДК 547.415.1'435.1'484.2'745.04:543.422.25

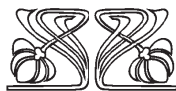
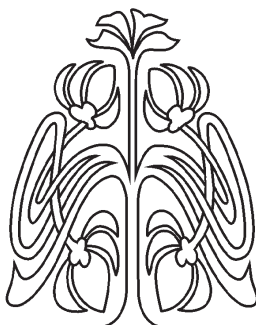
Синтез и конформационные особенности пергидропирролодизацклоалканонов

В. С. Гринёв, Е. И. Линькова, А. Ю. Егорова

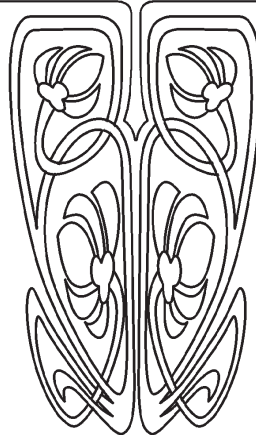
Гринёв Вячеслав Сергеевич, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; старший научный сотрудник лаборатории биохимии, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, grinev@ibppm.ru

Линькова Елена Ивановна, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, alenajj2006@mail.ru

Егорова Алевтина Юрьевна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, yegorovaau@gmail.com



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Реакции 4-фенил- и 4-(*p*-толил)-4-оксобутановой кислот с 1,3-диаминопропаном, 1,4-диаминобутаном, 1,5-диаминопентаном нагреванием в апротонном неполярном растворителе первоначально протекают через нуклеофильную атаку аминогруппы по атому углерода карбонильной группы оксокислоты с образованием соответствующего амида. Последующая внутримолекулярная циклодегидратация приводит к пирролидону, который, в свою очередь, подвергается гетероциклизации с образованием соответствующих бициклических продуктов 8а-фенил- и 8а-(*p*-толил)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2*H*)-она (**1a,b**), 9а-фенил- и 9а-(*p*-толил)-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дизацепин-7-она (**2a,b**), 10а-фенил- и 10а-(*p*-толил)-октагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дизаоцин-8(2*H*)-она (**3a,b**). Использование более длинноцепочечных терминальных бинуклеофилов, таких как 1,5-диаминопентан, в условиях синтеза в бензоле или толуоле не приводило к двойной гетероциклизации с образованием конденсированных бициклических структур, реакция останавливалась на стадии образования амидов. Получить соответствующие бициклические 10а-фенил- и 10а-(*p*-толил)-октагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дизаоцин-8(2*H*)-оны (**3a,b**) удалось только при использовании более высококипящего *o*-ксилола, что связано, по всей видимости, с необходимостью преодоления конформационных затруднений по стерическому сближению реагирующих групп. Структуры полученных соединений доказаны с помощью совокупности данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H спектроскопии. Изучение конформационных возможностей синтезированных соединений, важных с точки зрения связей структура–свойства (SAR), показало, что наличие в молекулах соединений **1–3** нескольких метиленовых звеньев, а также бокового ароматического заместителя, способного вращаться вокруг простой С-С связи, определяет их широкие конформационные возможности и, как следствие, потенциально высокое сродство к широкому кругу рецепторов.

Ключевые слова: пирролопиримидиноны, пирролодизацепиноны, пирролодизаоциноны, конформационный анализ.

Поступила в редакцию: 23.12.2019 / Принята: 17.01.2020 / Опубликовано: 01.06.2020
Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-122-130>



Введение

В современной органической и биоорганической химии одной из главных проблем является синтез биологически активных конденсированных гетероциклических соединений различных рядов, в частности, пирролопиримидинов, пирролодизапинов и пирролодизазинов, обладающих противовоспалительным, антиноцицептивным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием [1], антиконвульсантной активностью [2], антагонистической активностью в отношении рецептора меланокортин-4 (MC4R) [3], а также регулирующих рост растений действием [4, 5]. Реакции гетероциклизации 4-оксобутановых кислот с бинуклеофилами представляют значительный интерес вследствие высокой реакционной способности первых и наличия у них нескольких электрофильных центров [6].

Реакции арилзамещённых 4-оксобутановых кислот с терминальными алифатическими диаминами с различной длиной алкильной цепи открывают путь к получению ряда новых конформационно подвижных гетероциклических соединений, проявляющих высокое сродство к широкому кругу рецепторов, что и обуславливает их широкий спектр проявляемой биологической активности.

Настоящая работа посвящена синтезу бициклических пирролопиримидинонов, -дизапинонов и -дизазинонов и изучению их конформационного потенциала.

Материалы и методы

Элементный анализ проводился на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). ИК спектры снимали на ИК фурье-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific, США) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian (Agilent), США) в ДМСО- d_6 , CDCl_3 внутренний стандарт – ТМС. Однородность соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – этилацетат–гексан–хлороформ (2:2:1); проявляли в УФ (длина волны 254 нм).

Общая методика синтеза соединений 1–3

В круглодонную колбу объёмом 50 мл, снабжённую обратным холодильником и насадкой Дина–Старка, помещают соответствующие количества 4-арил-4-оксобутановой кислоты и алифа-

тического диамина в мольном соотношении 1:1.2, затем добавляют 25–30 мл толуола или *o*-ксилола и кипятят в течение 3–4 часов. Выпавший осадок отделяют, промывают толуолом, сушат.

8а-фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиримидин-6(2H)-он (1a):

Для реакции взяты 1 г (5 ммоль) 4-фенил-4-оксобутановой кислоты и 0.5 мл (6 ммоль) 1,3-диаминопропана. Выход: 0.74 г (61%). Т.пл. 126–129 °С; $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Найдено, %: С 72.32; Н 8.41; N 12.46. Вычислено, %: С 72.69; Н 8.28; N 12.11. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3337 (NH), 1672 (C=O). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 7.42–7.29 (м, 5H), 4.07 (ддт, $J = 13.2, 5.2, 1.7$ Гц, 2H), 2.93 (ддд, $J = 12.2, 6.8, 3.1$ Гц, 2H), 2.20–2.07 (м, 2H), 2.02–1.90 (м, 2H), 1.52 (дд, $J = 25.2, 7.4$ Гц, 2H).

8а-(*n*-толил)-гексагидропирроло[1,2-а]пиримидин-6(2H)-он (1b):

Для реакции взяты 1 г (5 ммоль) 4-(*n*-толил)-4-оксобутановой кислоты и 0.5 мл (6 ммоль) 1,3-диаминопропана. Выход: 0.75 г (63%). Т.пл. 140–143 °С. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Найдено, %: С 73.04; Н 7.83; N 12.04. Вычислено, %: С 72.86; Н 7.88; N 12.16. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3299 (NH), 1667 (C=O). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 7.25 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.18 (ддт, $J = 13.3, 5.2, 1.6$ Гц, 2H), 2.92 (ддд, $J = 12.1, 6.8, 3.2$ Гц, 2H), 2.40 (с, 3H), 2.24–2.05 (м, 2H), 2.12–1.92 (м, 2H), 1.51 (дд, $J = 25.0, 7.4$ Гц, 2H).

9а-фенилоктагидро-7H-пирроло[1,2-а][1,3]дизапин-7-он (2a):

Для реакции взяты 1 г (5 ммоль) 4-фенил-4-оксобутановой кислоты и 0.6 мл (6 ммоль) 1,4-диаминобутана. Выход: 0.82 г (71%). Т.пл. 83–85 °С; $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Найдено, %: С 72.50; Н 7.01; N 11.58. Вычислено, %: С 73.64; Н 7.23; N 11.74. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3263 (NH), 1668 (C=O). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 7.53–7.43 (м, 5H), 4.17 (д, $J = 13.6$ Гц, 2H), 3.09 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 2.76–2.63 (м, 2H), 2.65 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 2.27–2.20 (м, 2H), 1.68–1.46 (м, 2H), 1.30–1.18 (м, 2H).

9а-(*n*-толил)октагидро-7H-пирроло[1,2-а][1,3]дизапин-7-он (2b):

Для реакции взяты 1 г (5 ммоль) 4-(*n*-толил)-4-оксобутановой кислоты и 0.6 мл (6 ммоль) 1,4-диаминобутана. Выход: 0.73 г (60%). Т.пл. 90–92 °С; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Найдено, %: С 73.74; Н 8.25; N 11.47. Вычислено, %: С 72.93; Н 8.11; N 10.98. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3342 (NH), 1710 (C=O), ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 7.24 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.18 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 4.13 (д, $J = 13.6$ Гц, 2H),



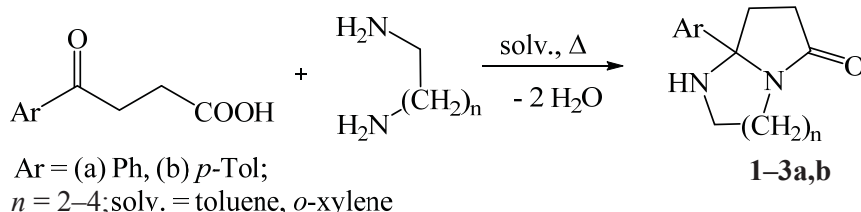
3.06 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 2.78–2.64 (м, 2H), 2.59 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 2.36 (с, 3H), 2.11 – 2.01 (м, 2H), 1.62–1.42 (м, 2H), 1.32–1.20 (м, 2H).

10a-фенилоктагидропирроло[1,2-a][1,3]диазоцин-8(2H)-он (3a):

Для реакции взяты 1 г (5 ммоль) 4-фенил-4-оксобутановой кислоты и 0.7 мл (6 ммоль) 1,5-диаминопентана. Выход: 0.32 г (26%). Т.пл. 124–126 °С; $C_{15}H_{20}N_2O$. Найдено, %: С 73.74; Н 8.25; N 11.47. Вычислено, %: С 73.12; Н 7.90; N 11.74. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3312 (NH), 1674 (C=O). ЯМР 1H спектр, δ , м.д.: 7.84–7.49 (м, 5H), 4.15 (д, $J = 14.1$ Гц, 2H), 2.99 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.82–2.48 (м, 2H), 2.37–2.12 (м, 2H), 1.78–1.51 (м, 4H), 1.44–1.32 (м, 2H).

10a-(*n*-толил)октагидропирроло[1,2-a][1,3]диазоцин-8(2H)-он (3b):

Для реакции взяты 1 г (5 ммоль) 4-(*n*-толил)-4-оксобутановой кислоты и 0.7 мл (6 ммоль) 1,5-диаминопентана. Выход: 0.39 г (30%). Т.пл. 127–128 °С; $C_{16}H_{22}N_2O$. Найдено, %: С 74.38; Н 8.58; N 10.84. Вычислено, %: С 73.96; Н 8.13; N 11.10. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3263 (NH), 1668 (C=O). ЯМР 1H спектр, δ , м.д.: 7.28 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.16 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 4.16 (д, $J = 14.2$ Гц, 2H), 2.96 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.86–2.53 (м, 2H), 2.36 (с, 3H), 2.34–2.10 (м, 2H), 1.74–1.52 (м, 4H), 1.48–1.36 (м, 2H).



Использование более длинноцепочечных терминальных бинуклеофилов, таких как 1,5-диаминопентан, в условиях синтеза в толуоле не приводило к двойной гетероциклизации с образованием конденсированных бициклических структур, реакция останавливалась на стадии образования амидов. Получить соответствующие бициклические 10a-фенил- и 10a-(*n*-толил)-октагидропирроло[1,2-a][1,3]диазоцин-8(2H)-оны (**3a,b**) удалось только при использовании более высококипящего *o*-ксилола, что связано, по всей видимости, с необходимостью преодоления конформационных затруднений по стерическому сближению реагирующих групп. Это позволило

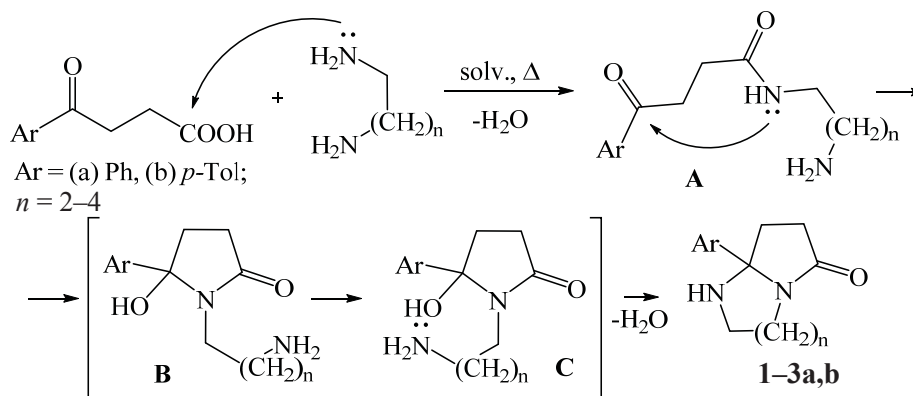
Конформационный анализ

Конформационный анализ синтезированных соединений проводили с помощью программы Frog2, оптимизированной для поиска наиболее стабильных конформаций низкомолекулярных соединений [7]. Программой генерировалось 50 конформеров, которые оптимизировались методом молекулярной механики с помощью AMMOS (Automated Molecular Mechanics Optimization tool for *in silico* Screening). В результате были получены три наиболее стабильных конформера для каждого из соединений **1–3**.

Результаты и их обсуждение

Взаимодействие 4-фенил- и 4-(*n*-толил)-4-оксобутановой кислот с 1,3-диаминопропаном, 1,4-диаминобутаном и 1,5-диаминопентаном проводили нагреванием в апротонном неполярном растворителе с азеотропной отгонкой выделяющейся воды с образованием продуктов реакции, охарактеризованных данными элементного анализа, ИК и ЯМР 1H спектроскопии как 8a-фенил- и 8a-(*n*-толил)-гексагидропирроло[1,2-a]пиримидин-6(2H)-онов (**1a,b**), 9a-фенил- и 9a-(*n*-толил)-октагидро-7H-пирроло[1,2-a][1,3]дiazепин-7-онов (**2a,b**), 10a-фенил- и 10a-(*n*-толил)-октагидропирроло[1,2-a][1,3]диазоцин-8(2H)-онов (**3a,b**) соответственно:

нам предложить уточнённую, по сравнению с таковой для бинуклеофилов со стерически более сближенными нуклеофильными группами [8, 9], схему протекания процесса. Так, первоначально реакции сопровождаются нуклеофильной атакой аминогруппы диамина по атому углерода карбоксильной группы оксокислоты с образованием соответствующего амида **A**. Далее происходит внутримолекулярная циклодегидратация, приводящая к N-замещённому пирролидону, который может существовать в двух конформационных состояниях **B** и **C**, с последующей гетероциклизацией с образованием соответствующих бициклических продуктов **1–3a,b**.



При увеличении длины алкильной цепи терминальных алифатических диаминов нуклеофильность их меняется незначительно, и первичная нуклеофильная атака одной из аминогрупп по карбонильному атому углерода карбоксильной группы проходит одинаково легко, что приводит к образованию амидов кислот **A** в более мягких условиях либо к замещённым N-пирролидонам **B** в относительно более жёстких условиях. Атака второй аминогруппы остаётся возможной, однако, увеличение длины цепи в N-аминоалкильном заместителе затрудняет её, что объясняется значительной конформационной подвижностью данных фрагментов. Для синтеза бициклических пирролодизациклоалканонов необходимо обеспечить пространственное сближение реагирующих частей молекулы, для чего необходимо преодолевать большой энергетический барьер для второй нуклеофильной атаки по сравнению с более короткоцепочечными терминальными бинуклеофилами (превращение **B** → **C**), что полностью согласуется с наблюдаемыми закономерностями.

На химические сдвиги и характер расщепления мультиплетов протонов метиленовых звеньев соединений **1–3** в значительной степени влияет их стереохимия, в особенности близкое окружение. Так, например, в случае средних солей 4-оксокислот дважды протонированных диаминоалканов наблюдается относительно простая картина мультиплетов (данные не приводятся в статье), связанная с симметричным строением алкилдиаммониевых катионов. Некоторое усложнение, наблюдаемое в солях длинноцепочечных диаминов (например, 1,5-диаминопентан, 1,6-диаминогексан) может объясняться различиями в заселённости конформаций, что отражается в наличии разупорядоченности данных фрагментов даже в кристалле, по данным РСА. В случае же бициклических замкнутых систем **1–3** в значительной степени на химические сдвиги

и характер расщепления сигналов в спектрах ЯМР ^1H влияют вторичный и третичный атомы азота. Для соединений **1–3** наблюдается в целом общая картина расщепления сигналов протонов метиленовых звеньев в спектрах ЯМР ^1H . Так, в наиболее слабом поле оказываются сигналы протонов при CH_2 , непосредственно связанные с третичной аминогруппой, в чуть более сильном поле (с химическими сдвигами примерно меньшими на 1 м.д.) располагаются мультиплеты протонов метиленового звена, связанного со вторичной аминогруппой. Наиболее сильнополюсный мультиплет, характер расщепления которого сильно зависит от длины алкильного фрагмента диазаалканового аннелированного цикла, относится к протонам, находящимся в наибольшем удалении от обоих гетероатомов (середина алкильной цепи диамина). Сигналы оставшихся протонов метиленовых групп располагаются между ними.

Изучение конформационных возможностей органических соединений важно с точки зрения связей структура–свойства (SAR), поскольку различные конформеры могут иметь неодинаковую аффинность к рецепторам [10–12]. Для оценки конформационного потенциала синтезированных соединений **1–3** нами были исследованы наиболее стабильные конформации, предсказанные с помощью специализированной программы Frog2.

Проведённый анализ выявил для соединений **1–3** по три наиболее стабильных конформера, причём расположение атомов, входящих диазациклоалкановые фрагменты, меняется у конформеров незначительно, в то время как фенольный (*n*-толильный) заместитель принимает несколько положений за счёт вращения вокруг простой C–C связи.

В молекулах **1a,b** диазациклогексановый фрагмент находится конформации кресла (рис. 1), пирролидоновое кольцо находится в форме несколько искажённого конверта.

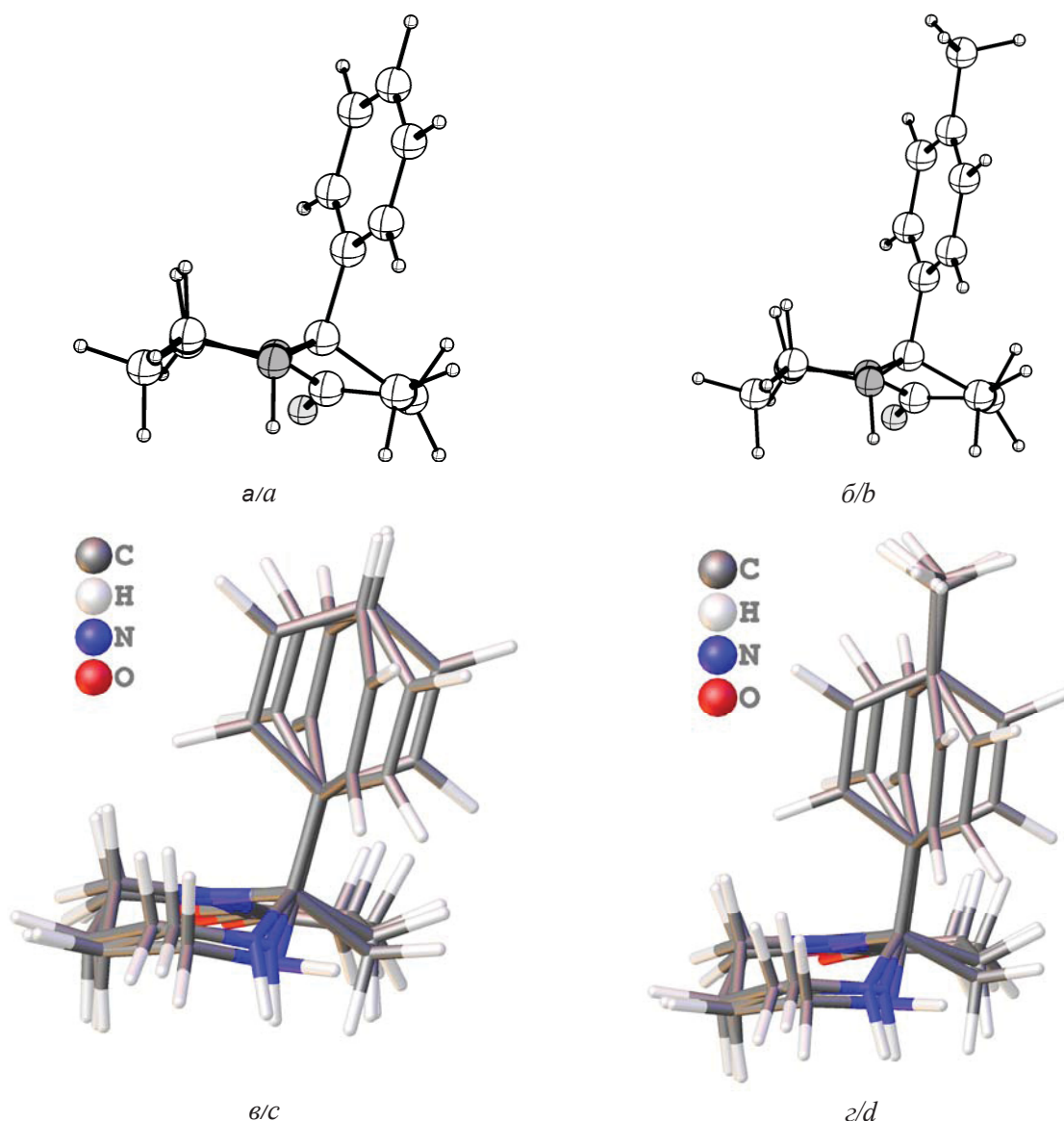


Рис. 1. Изображение одного из трёх стабильных конформеров **1a** (а) и **1b** (б) в проекции, показывающей конформацию кресла диазациклогексанового кольца; наложение трёх стабильных конформеров **1a** (в) и **1b** (г) (цвет online)
Fig. 1. The diagram of one of the three stable conformers of **1a** (a) and **1b** (b) in a projection showing the 'chair' conformation of the diazacyclohexane ring; the overlapping diagram of three stable conformers of **1a** (c) and **1b** (d) (color online)

Заместители при атомах С-С закреплены в положении, промежуточном между заслонённой и заторможенной конформацией (торсионный угол $H_{10}-C_{13}-C_{12}-H_8$ у соединения **1a** составляет -38.98° , и у **1b** -38.22° , что значительно отличается от аналогичного торсионного угла в этане, равного 60°).

Сопоставление полученных расчётных данных с имеющимися результатами PCA соединений **1a,b** позволяет констатировать их хорошее согласие (среднеквадратичное отклонение координат (RMSD) атомов расчётных конформаций молекул и PCA не превышает 0.167 \AA),

что наглядно демонстрирует достаточно высокую точность расчётов программой Frog2.

В молекулах **2a,b** диазациклогептановое, а в молекулах **3a,b** диазациклооктановое кольца, в отличие от конденсированного диазациклогексанового кольца соединений **1a,b**, находятся в конформации ванны (рис. 2 и 3 соответственно). Искажение конформации конверта пирролидинового кольца с ростом числа атомов углерода в сочленённом цикле в ряду соединений **1–3** становится более выраженным, что отражается в увеличении доли заслонённости заместителей фрагмента $-CH_2-CH_2-$ и уменьшении по модулю



торсионного угла Н-С-С-Н. Так, у соединений **2a,b** торсионный угол Н₁₂-С₁₄-С₁₃-Н₁₀ на ~8° меньше, а для соединений **3a,b** соответствующий угол Н₆-С₁₀-С₉-Н₄ – меньше почти на 10°.

Искажения в молекулах затрагивают и боковой ароматический заместитель. Если в структурах **1a,b** бензольное кольцо заместителя располагается приблизительно ортогонально к усреднённой плоскости всей молекулы, то при переходе к более крупным циклам **2a,b** и **3a,b** наблюдается значительное отклонение

угла между плоскостями ароматического заместителя и усреднённой плоскости молекулы от таковых в соединениях **1a,b**. В случае соединений **3a,b**, по-видимому, следует ожидать увеличения вклада СН···π взаимодействий, что может объяснять закреплённую конформацию ванны диазациклооктанового кольца и отклонение бокового заместителя от ортогонального расположения, что выражено несколько слабее в соединениях **2a,b** и исключено в соединениях **1a,b**.

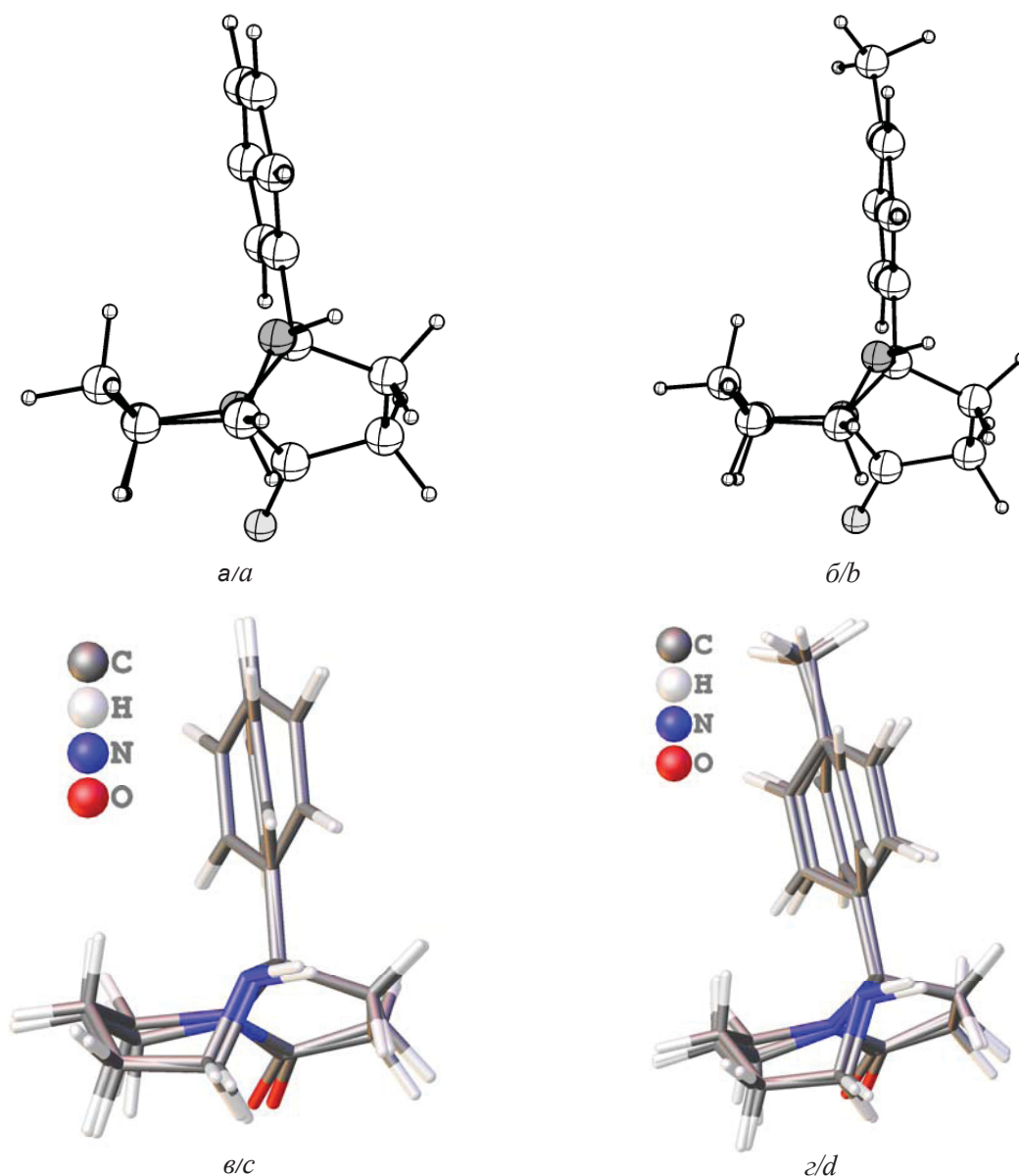


Рис. 2. Изображение одного из трёх стабильных конформеров **2a** (а) и **2b** (б) в проекции, показывающей конформацию ванны диазациклогептанового кольца; наложение трёх стабильных конформеров **2a** (в) и **2b** (г) (цвет online)

Fig. 2. The diagram of one of the three stable conformers of **2a** (a) and **2b** (b) in a projection showing the 'bath' conformation of the diazacyclohexane ring; the overlapping diagram of three stable conformers of **2a** (c) and **2b** (d) (color online)

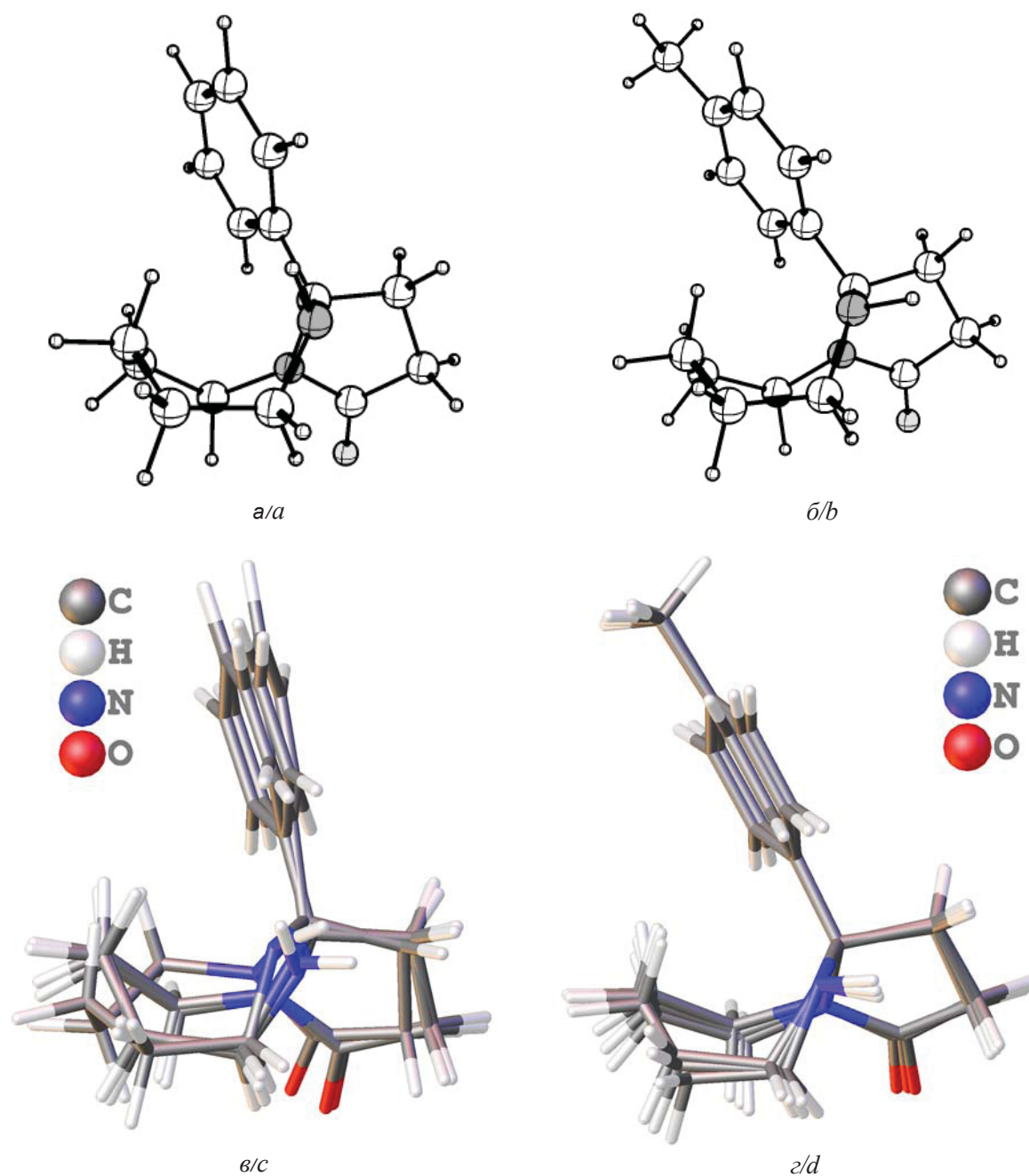


Рис. 3. Изображение одного из трёх стабильных конформеров **3a** (а) и **3b** (б) в проекции, показывающей конформацию ванны диазациклооктанового кольца; наложение трёх стабильных конформеров **3a** (в) и **3b** (г) (цвет online)
Fig. 3. The diagram of one of the three stable conformers of **3a** (a) and **3b** (b) in a projection showing the 'bath' conformation of the diazacyclohexane ring; the overlapping diagram of three stable conformers of **3a** (c) and **3b** (d) (color online)

Таким образом, показано, что конформационные возможности соединений **1–3**, несмотря на наличие значительного количества метиленовых групп, достаточно ограничены и осуществляются главным образом за счет поворотов бокового заместителя вокруг простой С-С связи. Согласно данным, полученным с помощью программы Frog2, конформация диазациклоалканового кольца

зависит от количества атомов в цикле, в частности, аннелированные шести- и семичленные циклы принимают наиболее выгодную конформацию кресла. Одновременно с этим увеличивается общее искажение молекулы, выраженное в большем отклонении её от планарности, и как следствие, выхода бокового ароматического заместителя из ортогонального положения, характерного для



бициклов с малым количеством атомов углерода в дизацетилциклическом фрагменте, что отражается в увеличении вклада $\text{C} \cdots \pi$ взаимодействий, и в том, что конформация ванны становится более выгодной для среднеразмерных циклов. Пирролоновое кольцо также с увеличением атомов углерода в аннелированном цикле искажается значительно, что выражается в увеличении доли заслонённости атомов метиленовых звеньев. Отмеченные особенности позволяют соединениям **1–3** проявлять значительную гибкость при взаимодействии с разного рода рецепторами.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-00218).

Список литературы

1. Katritzky A. R., Qiu G., He H.-Y., Yang B. Novel Syntheses of Hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazoles and Octahydroimidazo[1,2-a]pyridines // *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65, № 12. P. 3683–3689. DOI: 10.1021/jo991881z
2. Chimirri A., De Sarro A., De Sarro G., Gitto R., Zappala M. Synthesis and anticonvulsant properties of 2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-one derivatives // *Il Farmaco.* 2001. Vol. 56. P. 821–826. DOI: 10.1016/s0014-827x(01)01147-8
3. Lee E. C. Y., Carpino P. A. Melanocortin-4 receptor modulators for the treatment of obesity: a patent analysis (2008–2014) // *Pharm. Pat. Anal.* 2015, Vol. 4, № 2. P. 95–107. DOI: 10.4155/PPA.15.1
4. Гринёв В. С., Любунь Е. В., Егорова А. Ю. Влияние бензо(2,3-*b*)-1,4-диаза- и бензо-1-аза-4-оксабицикло[3.3.0]октан-8-онов на регуляцию роста пшеницы *Triticum aestivum* L. // *Агрохимия.* 2011. № 3. С. 46–50.
5. Гринёв В. С., Бурухина О. В., Госенова О. Л., Анасанова Н. В., Егорова А. Ю. Влияние новых регуляторов роста бензимидазольного и тиазинового рядов на развитие кукурузы *Zea mays* L. // *Агрохимия.* 2013. № 7. С. 42–48.
6. Гринёв В. С., Егорова А. Ю. Способы построения (бензо)пирроло[1,2-*a*]имидазолонов (микрообзор) // *Химия гетероциклических соединений.* 2016. № 52, вып. 10. С. 785–787. DOI: 10.1007/s10593-016-1966-8.
7. Miteva M. A., Guyon F., Tuffery P. Frog2: Efficient 3D conformation ensemble generator for small compounds // *Nucleic Acids Research.* 2010. Vol. 38. P. W622–W627. DOI: 10.1093/nar/gkq325
8. Амальчиева О. А., Егорова А. Ю. Реакции 3H-фуран-2-онов с 1,2-бинуклеофилами // *Журн. орг. химии.* 2006. Т. 42, вып. 9. С. 1358–1361. DOI: 10.1134/S1070428006090144
9. Гринёв В. С., Амальчиева О. А., Егорова А. Ю., Любунь Е. В. Взаимодействие 4-оксокислот и 5-R-3H-фуран-2-онов с 1,2-бинуклеофилами ароматического и алициклического рядов // *Журн. орг. химии.* 2010. Т. 46, вып. 9. С. 1376–1379. DOI: 10.1134/S1070428010090198
10. Cheney B. V. Structure-Activity Relationships for Drugs Binding to the Agonist and Antagonist States of the Primary Morphine Receptor // *J. Med. Chem.* 1988. Vol. 31. P. 521–531. DOI: 10.1021/jm00398a007
11. Bradbury S. P., Mekenyan O. G., Ankley G. T. Quantitative structure- activity relationships for polychlorinated hydroxybiphenyl estrogen receptor binding affinity : An Assessment of conformer flexibility // *Environ. Toxicol. Chem.* 1996. Vol. 15. P. 1945–1954. DOI: 10.1002/etc.5620151113
12. Dahl S. G. Molecular Models and Structure-Activity Relationships // Csernansky J. G. (ed.), *Antipsychotics.* Vol. 120 of Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin : Springer Berlin Heidelberg, 1996. P. 29–41.

Образец для цитирования:

Гринёв В. С., Линькова Е. И., Егорова А. Ю. Синтез и конформационные особенности пергидропирролодизацетилклоалканонов // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2020. Т. 20, вып. 2. С. 122–130. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-122-130>

Synthesis and Conformation Features of Perhydropyrrolo-diazacycloalkanones

V. S. Grinev, E. I. Linkova, A. Yu. Egorova

Vyacheslav S. Grinev, <https://orcid.org/0000-0002-0627-6804>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia; Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, 13 Pros. Entuziastov, Saratov 410049, Russia, grinev@ibppm.ru

Elena I. Linkova, <https://orcid.org/0000-0001-9925-2897>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, alenaji2006@mail.ru

Alevtina Yu. Yegorova, <https://orcid.org/0000-0002-4368-0021>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, yegorovaay@gmail.com

The reactions of 4-phenyl and 4-(*p*-tolyl)-4-oxobutanoic acids with 1,3-diaminopropane, 1,4-diaminobutane, 1,5-diaminopentane by heating in an aprotic non-polar solvent initially proceed through a nucleophilic attack of the amino group on the carbon atom of the oxoacid carbonyl group to form the corresponding amide. Subsequent intramolecular cyclodehydration leads to pyrrolidone, which, in turn, undergoes heterocyclization with the formation of the corresponding bicyclic products 8a-phenyl- and 8-(*p*-tolyl)-hexahydropyrrolo [1,2-*a*]pyrimidin-6(2H)-one (**1a,b**), 9a-phenyl- and 9a-(*p*-tolyl)-



octahydro-7H-pyrrolo[1,2-a][1,3]diazepin-7-one (**2a,b**), 10a-phenyl- and 10a-(*p*-tolyl)-octahydropyrrolo[1,2-a][1,3]diazocin-8(2H)-one (**3a,b**). The use of longer chain terminal binucleophiles, such as 1,5-diaminopentane under conditions of synthesis in benzene or toluene did not lead to double heterocyclization with the formation of fused bicyclic structures and the reaction stopped at the stage of amide formation. The corresponding bicyclic 10a-phenyl- and 10a-(*p*-tolyl)-octahydropyrrolo[1,2-a][1,3]diazocin-8(2H)-ones (**3a,b**) were only obtained using a higher boiling *o*-xylene, which is most likely due to the conformational difficulties in steric convergence of reacting groups. The structures of the obtained compounds were determined using the dataset of the elemental analysis, IR, ¹H NMR spectroscopy data. The study of the conformational capabilities of the synthesized compounds, which are important from the point of view of structure-activity relationships (SAR), showed that the presence of several methylene units in molecules of compounds **1–3** of several methylene units, as well as a side aromatic substituent capable of rotating around a simple C–C bond, determines their wide conformational properties, and as a result, a potentially high affinity for a wide range of receptors.

Keywords: pyrrolopyrimidinones, pyrrolo-diazepinones, pyrrolo-diazocinones, conformational analysis.

Received: 23.12.2019 / Accepted: 17.01.2020 / Published: 01.06.2020

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

Acknowledgements: This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 9-73-00218).

References

1. Katritzky A. R., Qiu G., He H.-Y., Yang B. Novel Syntheses of Hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazoles and Octahydroimidazo[1,2-a]pyridines. *J. Org. Chem.*, 2000, vol. 65, no. 12, pp. 3683–3689. DOI: 10.1021/jo991881z
2. Chimirri A., De Sarro A., De Sarro G., Gitto R., Zappala M. Synthesis and anticonvulsant properties of 2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-one derivatives. *Il Farmaco.*, 2001, vol. 56, pp. 821–826. DOI: 10.1016/s0014-827x(01)01147-8
3. Lee E. C. Y., Carpino P. A. Melanocortin-4 receptor modulators for the treatment of obesity: a patent analysis (2008–2014). *Pharm. Pat. Anal.*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 95–107. DOI: 10.4155/PPA.15.1
4. Grinev V. S., Lyubun' E. V., Egorova A. Yu. The influence of benzo(2,3-*b*)-1,4-diaza- and benzo-1-aza-4-oxabicyclo[3.3.0]octan-8-ones on plant growth regulation of wheat *Triticum aestivum* L. *Agrokhimiya*, 2011, vol. 3, pp. 46–50 (in Russian).
5. Grinev V. S., Burukhina O. V., Gosenova O. L., Apanasova N. V., Egorova A. Yu. The influence of novel plant growth regulators of benzimidazole and thiazine series on corn *Zea mays* L. *Agrokhimiya*, 2013, vol. 7, pp. 42–48 (in Russian).
6. Grinev V. S., Egorova A. Yu. Methods of constructing (benzo)pyrrolo[1,2-a]imidazolones (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2016, 2016, no. 52, iss. 10, pp. 785–787. DOI: 10.1007/s10593-016-1966-8
7. Miteva M. A., Guyon F., Tuffery P. Frog2: Efficient 3D conformation ensemble generator for small compounds. *Nucleic Acids Research*, 2010, vol. 38, pp. W622–W627. DOI: 10.1093/nar/gkq325
8. Amal'chieva O. A., Egorova A. Yu. Reaction of furan-2(3H)-ones with 1,2-binucleophiles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 42, iss. 9, pp. 1340–1343. DOI: 10.1134/S1070428006090144
9. Grinev V. S., Amal'chieva O. A., Egorova A. Yu., Lyubun' E. V. Reaction of 4-oxocarboxylic acids and 5-substituted 3H-furan-2-ones with 1,2-binucleophiles of aromatic and alicyclic series. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 46, iss. 9, pp. 1378–1382. DOI: 10.1134/S1070428010090198
10. Cheney B. V. Structure-Activity Relationships for Drugs Binding to the Agonist and Antagonist States of the Primary Morphine Receptor. *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31, pp. 521–531. DOI: 10.1021/jm00398a007
11. Bradbury S. P., Mekenyan O. G., Ankley G. T. Quantitative structure- activity relationships for polychlorinated hydroxybiphenyl estrogen receptor binding affinity: An Assessment of conformer flexibility. *Environ. Toxicol. Chem.*, 1996, vol. 15, pp. 1945–1954. DOI: 10.1002/etc.5620151113
12. Dahl S. G. Molecular Models and Structure-Activity Relationships. In: Csernansky J. G. (ed.), *Antipsychotics. Vol. 120 of Handbook of Experimental Pharmacology*, Berlin, Springer Berlin Heidelberg, 1996, pp. 29–41.

Cite this article as:

Grinev V. S., Linkova E. I., Egorova A. Yu. Synthesis and Conformation Features of Perhydropyrrolo-diazacycloalkanes. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, iss. 2, pp. 122–130 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-122-130>