

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ – ДЕКАГИДРО-3bH-ПИРРОЛО-[3',4':3,4] ПИРРОЛО[1,2-a]ПИРАЗИНА

С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 4.09.2014 г.

Аннотация. Проведено масс-спектрометрическое исследование производных новой гетероциклической системы - декагидро-3bH-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-a]пиразина. Приводятся три пути распада с параллельным разрушением всех гетероциклов этой аннелированной полигетероциклической структуры.

Ключевые слова: оксопиперазин, алкил(3-оксопиперазин-2-ил)ацетаты, масс-спектрометрия, декагидро-3bH-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-a]пиразин.

Abstract. Carried out mass spectrometric investigation of derivatives of the new heterocyclic system - decahydro-3bH-pyrrolo [3', 4': 3,4] pyrrolo [1,2-a] pyrazine. Are three ways to decay with the simultaneous destruction of all heterocycles of this annelated polyheterocyclic structure.

Keywords: oxopiperazin alkyl (3-oxopiperazin-2-yl) acetate, mass spectrometry, decahydro-3bH-pyrrolo [3', 4': 3,4] pyrrolo [1,2-a] pyrazine.

Развитие исследований в области соединений, содержащих оксопиперазиновый цикл, связано как со своеобразием их строения и поведения в химических процессах, так и с широким спектром их применения, в том числе и как ПАВ в ряде отраслей промышленности и в решении многих задач обеспечения жизнедеятельности и здоровья человека [1-9]. И хотя перспективы их практического использования представляют несомненный интерес для развития современной органической химии, исследования их структурных особенностей и химических превращений являются одной из основных причин постоянного интереса к указанному классу соединений.

Особый интерес представляют превращения, приводящие к аннелированию гетероциклов к фрагменту оксопиперазина. Наиболее концептуально простой и эффективный метод для аннелирования пятичленных азаетероциклов (пирролидинов и пирролинов), заключается в генерации *in situ* азометин-илида при взаимодействии циклических вторичных аминов, имеющих в α -положении

хотя бы один атом водорода, с последующей атакой диполярофила. Эта стратегия была впервые успешно применена нами [10] для аннелирования пирролидинового цикла к легкодоступным полифункциональным алкил(3-оксопиперазин-2-ил)ацетатам [11-12]. При этом были получены полифункциональные производные новой полигетероциклической системы - декагидро-3bH-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-a]пиразина.

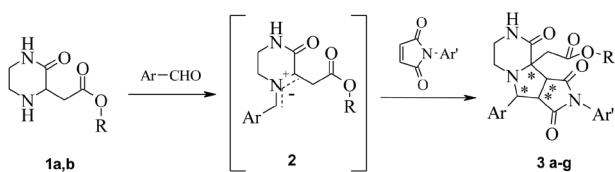
Наличие в структуре пиперазинового и пирролидинового циклов, а также углеводородного радикала со сложноэфирной группой, обуславливает появление поверхностно-активных свойств у данных соединений. Подобные ПАВ способны не только снижать поверхностное натяжение, но и могут химически взаимодействовать с поверхностью адсорбента. Например, с клеточной мембраной бактерий, предполагая, таким образом, бактерицидное действие [13].

Для доказательства структур полученных соединений применялись современные физико-химические методы. Целью данной работы стало исследование замещенных декагидро-3bH-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-a]пиразинов с по-

мощью масс-спектрометрии, которая позволяет анализировать, в том числе и сложные смеси органических веществ, в частности — поверхностно-активных соединений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-арилмалеимидов к полученным из ароматических альдегидов и алкил(3-оксопиперазин-2-ил)ацетатов **1a,b** азометин-иридам **2**, синтезированы новые гетероциклические системы: метил[9-(4-*R*-фенил)-2-(4-*R'* фенил)-1,3,4-триоксодекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетаты **3a-e** и этил[2-(4-*R*-фенил)-9-(2-фурил)-1,3,4-триоксодекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетаты **3f,g** (схема 1).



1 a R = Me, b R = Et,
3 a R = Me, Ar = Ph, Ar' = 4-Me-C₆H₄; b R = Me, Ar = Ph, Ar' = 4-MeCO-C₆H₄; c R = Me, Ar = 4-Me-C₆H₄, Ar' = 4-Me-C₆H₄; d R = Me, Ar = 4-MeO-C₆H₄, Ar' = 4-Me-C₆H₄; e R = Me, Ar = 4-Cl-C₆H₄, Ar' = 4-Me-C₆H₄; f R = Et, Ar = 2-furyl, Ar' = Ph; g R = Et, Ar = 2-furyl, Ar' = 4-MeO-C₆H₄.

Схема 1

Наличие четырех асимметрических центров в синтезированных соединениях **3a-g** предполагает образование смеси диастереомеров при проведении реакции в отсутствие стереоконтроля. Было показано [10], что циклоприсоединение протекает с частичным стереоконтролем, и соединения **3a-e** образуются в виде смеси *экзо*- и *эндо*-диастереомеров, причём последний является основным продуктом, соединения **3f,g** являются *эндо*-диастереомерами. Для установления структуры полученных соединений кроме анализа спектров ЯМР требовалось проведение масс-спектрометрических исследований.

В масс-спектрах (ЭУ) соединений **3** (табл. 1) наблюдаются пики молекулярных ионов, согласующиеся со структурой этих соединений. В качестве примера на схеме 2 приведены пути наиболее вероятной фрагментации метил[9-(4-метоксифенил)-2-(4-метилфенил)-1,3,4-триоксодекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетата **3d**.

Фрагментация молекулярного ион-радикала соединения **3d**, вероятно, протекает по трём направлениям, которые представлены на схеме 2. Интересно отметить тот факт, что максимальной интенсивностью ($I_{\text{отн}} = 100\%$) обладает не молекулярный ион-радикал (пик молекулярного иона средней интенсивности ($I_{\text{отн}} = 42\%$)), а осколочный

Таблица 1

Масс-спектры декагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазинов **3a-g**

Соединение	m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
3a	447 (100) [M ⁺]; 390 (12.81); 378 (10.21); 377 (12.01); 376 (12.11); 375 (32.03); 374 (67.87); 358 (10.81); 346 (10.51); 345 (50.65); 213 (43.34); 187 (23.02); 186 (10.71); 170 (12.71); 168 (16.32); 160 (11.51); 157 (10.81); 156 (20.82); 132 (11.61); 128 (10.71); 116 (17.52); 115 (13.72); 104 (20.52); 103 (13.71); 76 (11.71); 44 (20.22); 43 (62.26)
3b	475 (26.03) [M ⁺]; 417 (14.01); 405 (59.46); 403 (40.04); 402 (100); 400 (12.11); 386 (14.91); 374 (45.75); 373 (62.96); 341 (15.52); 239 (21.52); 232 (32.23); 213 (63.46); 211 (15.22); 200 (23.92); 168 (31.53); 156 (32.13); 146 (38.14); 115 (41.24); 91 (37.34); 43 (53.75)
3c	461 (46.45) [M ⁺]; 404 (12.91); 402 (12.51); 393 (16.92); 391 (100); 390 (44.04); 388 (78.08); 387 (10.11); 373 (14.41); 360 (22.42); 359 (42.34); 357 (12.41); 246 (19.92); 227 (35.44); 215 (11.81); 201 (23.02); 184 (10.71); 170 (13.71); 133 (14.61); 132 (10.41); 117 (16.22); 43 (37.44)
3d	477 (42.04) [M ⁺]; 418 (10.71); 407 (28.53); 406 (10.11); 405 (42.64); 404 (100); 393 (10.71); 391 (27.53); 375 (10.71); 347 (11.91); 291 (13.41); 262 (11.81); 243 (36.94); 216 (17.42); 161 (15.12); 134 (16.82); 133 (12.31); 121 (35.94); 59 (11.71); 43 (50.05)
3e	481 (63.66) [M ⁺]; 424 (10.21); 411 (52.25); 410 (14.61); 409 (42.54); 408 (100); 380 (21.02); 313 (14.01); 266 (19.72); 249 (22.42); 247 (42.54); 220 (10.31); 211 (16.32); 204 (19.12); 187 (19.12); 177 (10.11); 142 (11.11); 91 (12.21); 59 (43.74); 45 (16.82); 43 (47.15)
3f	437 (45.74) [M ⁺]; 409 (10.01); 365 (25.42); 350 (100); 336 (16.95); 321 (23.73); 293 (10.02); 203 (11.01); 91 (11.86)
3g	479 (26.53) [M ⁺]; 407 (16.32); 392 (100); 363 (27.13); 335 (14.21); 229 (13.11); 203 (29.73); 191 (16.92); 146 (38.44); 132 (15.52); 121 (17.52); 118 (14.11)

ион с $m/z = 404$, образованный при отщеплении радикала CH_2COOMe . Далее происходит разрушение пирролидиндионного фрагмента с образованием осколочного иона с $m/z = 243$.

Альтернативным направлением стабилизации высоконапряженного исходного ион-радикала является выброс катиона COOMe с образованием радикала с $m/z 418$, который изомеризуется с расширением пирролидинового цикла до гидропиридинового, являющегося устойчивее пиперазинового. Дальнейшая фрагментация происходит по обычной для азотсодержащих гетероциклических соединений схеме [14] с выбросом нейтральных молекул HCN или $\text{CH}_2=\text{CH-NH}_2$.

Третий путь фрагментации молекулярного иона соединения **3d** протекает с разрушением пиперазинового цикла при сохранении бокового заместителя CH_2COOMe по двум путям: с элиминирование нейтральной молекулы метилизоцианата или радикала этилизоцианата.

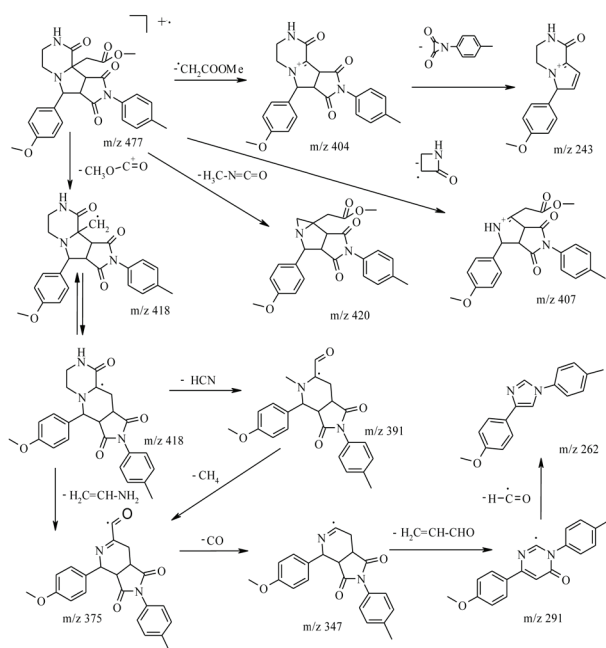


Схема 2

Таким образом, установлено, что фрагментация молекулярных ионов замещенных декагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазинов **3** происходит по трем направлениям с параллельным распадом по всем трем гетероциклам. Один путь связан с разрушением пирролидиндионного фрагмента при сохранении бокового заместителя CH_2COOMe , второй путь обусловлен его отщеплением и последующим разрушением пиперазинового цикла. Третий путь протекает через

изомеризацию пирролидинового цикла в тетрагидропиридиновый, который оказывается устойчивее пиперазинового.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры записывали на спектрометре МХ-1321 с прямым вводом при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ.

Исходные соединения **1a,b** синтезированы по приведенной [11] методике.

Декагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазины **3 (a–g)** получены по разработанной нами ранее [10] общей методике. По данной методике получены:

метил[2-(4-метилфенил)-1,3,4-триоксо-9-фенилдекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетат **3a**, метил[2-(4-ацетилфенил)-1,3,4-триоксо-9-фенилдекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетат **3b**, метил[2,9-бис(4-метилфенил)-1,3,4-триоксо-декагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетат **3c**, метил[9-(4-метоксифенил)-2-(4-метилфенил)-1,3,4-триоксодекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетат **3d**, метил[9-(4-хлорфенил)-2-(4-метилфенил)-1,3,4-триоксодекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетат **3e**, этил[9-(2-фурил)-1,3,4-триоксо-2-фенилдекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-ил]ацетат **3f**, этил[2-(4-ацетилфенил)-9-(2-фурил)-1,3,4-триоксодекагидро-3*bH*-пирроло[3',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]пиазин-3*b*-yl]ацетат **3g**.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Design and Synthesis of Potent and Selective 1,3,4-Trisubstituted-2-oxopiperazine Based Melanocortin-4 Receptor Agonists / X. Tian [et al.] // *Bioorg. Medicinal Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16, №17. — P. 4668-4673.
2. 1-(4-Amidinophenyl)-4-substituted Piperazinone Derivatives, Useful as Antithrombotics: pat. 2781221 FR: IPC A61K 31/395 / С. Yue [et al.]; Assignee: Lafon Labor. № 19980009169 19980717; filed 17.07.1998; issued 21.01.00. 17 p.
3. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Substituted Piperazinone-based Transi-

tion State Factor Xa Inhibitors / T. Su [et al.] // Bioorg. Medicinal Chem. Lett. — 2003. — Vol. 13, № 4. — P. 729-732.

4. Macrocyclic Piperazinones as Potent Dual Inhibitors of Farnesyltransferase and Geranylgeranyltransferase-I / C.J. Dinsmore [et al.] // Bioorg. Medicinal Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14, №3. — P. 639-643.

5. Conformational Restriction of Flexible Ligands Guided by the Transferred NOE Experiment: Potent Macrocyclic Inhibitors of Farnesyltransferase / C.J. Dinsmore [et al.] // J. Am. Chem. Soc. — 2001. — Vol. 123, № 9. — P. 2107-2108.

6. 4-Acyl-1-(4-aminoalkoxyphenyl)-2-ketopiperazines as a Novel Class of Non-Brain-Penetrant Histamine H₃ Receptor Antagonists / P.O. Procopiou [et al.] // J. Med. Chem. — 2007. — Vol. 50, №26. — P. 6706-6717.

7. Equipotent Activity in Both Enantiomers of a Series of Ketopiperazine-based Renin Inhibitors / N.A. Powell [et al.] // Bioorg. Medicinal Chem. Lett. — 2005. — Vol. 15, №9. — P. 2371-2374.

8. Aqueous Cleaning Formulation Containing a 2-Piperazinone, Method of Using the Same and Concentrate For Preparing the Same: pat. 5196146 US: IPC C11D 3/28 / Farella J.M. [et al.]; Assignee: The Dow Chemical Company. № 784203; filed 28.10.1991; issued 23.03.1993. 20 p.

9. Candle Wax Stabilized with Piperazinones: pat. 6905525 US: IPC C11C 5/00 / Mervin G.W., Andrea R.S., Deborah J.; Assignee: Ciba Specialty Chemicals Corporation. № 10/093111; filed 07.03.02; issued 14.06.05. 18 p.

10. Азаметин-илиды на основе алкил-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетатов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к N-арилмалеимидам / С.М. Медведева [и др.] // Химия гетероциклических соединений. — 2014. — № 4. — С. 586-592.

11. Метил 2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетат в реакции с изоцианатами и изотиоцианатами / С.М.Медведева [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. унта. Сер. Химия. Биология. Фармация. — 2004. — № 1. — С. 69-73.

12. Цианамиды в реакциях циклизации с антралилатами, 2-аминофенилкетонами и метил-2-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетатом / Х.С. Шихалиев [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. — 2008. — № 1. — С. 164-170.

13. Абрамзон А. А. Поверхностно-активные вещества: Свойства и применение. — 2-е изд., перераб. и доп. / А. А. Абрамзон // Л.: Химия. — 1981. — 304 с.

14. Terrence A.L. A beginner's guide to Mass Spectral Interpretation / A.L. A. Terrence // John Wiley & Sons, Science, — 1998. — 186 p.

Медведева Светлана Михайловна — к.х.н., доцент кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел. +7(473)220-85-21; e-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Medvedeva Svetlana M. — associate professor Chair of Organic Chemistry, Voronezh State University; Voronezh State University ; tel.: +7(473)220-85-21; e-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет; тел. (4732)208433 ; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shikhaliev Khidmet S. — Dr. Sci., professor, Head of the department of organic chemistry, Voronezh State University; tel.: (4732)208433 ; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru