

*На правах рукописи*

**Вербицкий Егор Владимирович**

**$\sigma^H$ -АДДУКТЫ СОЛЕЙ 5-R-2,3-ДИЦИАНО-1-ЭТИЛПИРАЗИНИЯ:  
СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

академик РАН

**Чарушин Валерий Николаевич**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор химических наук, профессор

**Мамедов Вахид Абдулла-оглы**

Институт органической и физической химии  
им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН, г. Казань

доктор химических наук, профессор

**Бакулев Василий Алексеевич**

ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, г. Екатеринбург

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт органической химии

им. Н.Д. Зелинского Российской академии  
наук, г. Москва

Защита состоится «6» октября 2008 в 15<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета Д.212.285.08 в ГОУ ВПО "Уральский государственный технический университет-УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина" по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, г. Екатеринбург, К-2, ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ученому секретарю совета института, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 374-04-58. E-mail: [orgchem@mail.ustu.ru](mailto:orgchem@mail.ustu.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УГТУ-УПИ.

Автореферат разослан 6 сентября 2008 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук, с.н.с.

Поспелова Т.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В последние годы активно развиваются методы модификации  $\pi$ -дефицитных азаароматических систем, в частности 1,4-диазинов, включающие нуклеофильную атаку на  $Csp^2$ -H фрагмент или два соседних атома углерода в ароматическом кольце. Использование  $A_N^H-A_N^H$ ,  $S_N^H-S_N^H$  и других тандемных реакций позволяет получить широкий круг конденсированных азаетероциклов, причем промежуточными соединениями в таких реакциях являются  $\sigma^H$ -аддукты, устойчивость которых меняется в широких пределах. Известно, что наличие акцепторных группировок в азинах придает повышенную устойчивость  $\sigma^H$ -аддуктам, однако до настоящего времени химические свойства аддуктов глубоко не изучались, а основными направлениями их превращений являлись диссоциация или ароматизация по викариозному и окислительному механизмам. Такой весьма ограниченный круг реакций не отражает синтетический потенциал химии  $\sigma^H$ -аддуктов, что делает целесообразным поиск новых путей их модификации с целью создания оригинальных структур, труднодоступных в рамках известных синтетических подходов.

Данная работа посвящена развитию химии  $\sigma^H$ -аддуктов и направлена на изучение неокислительных трансформаций  $\sigma^H$ -аддуктов, получаемых из 2,3-дицианопиразиниевых солей под действием C-, O-, N-, S- и P-нуклеофилов. Она является логическим продолжением фундаментальных исследований в области химии 1,4-дiazиниевых и 1,2,4-триазиниевых солей, выполненных ранее в Институте органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН, а также в Уральском государственном техническом университете.

**Цель работы.** Развитие химии  $\sigma^H$ -аддуктов, получаемых взаимодействием солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния с различными по своей природе нуклеофилами, исследование стереохимических особенностей их образования, пространственной структуры, анализ данных РСА, ЯМР и других физических методов, а также оценка возможности их участия в дальнейших химических превращениях.

**Научная новизна.** Системно исследованы свойства  $\sigma^H$ -аддуктов солей, образуемых в результате взаимодействия солей 5-R-2,3-дициано-1-этилпиразиния (R= фенил-, 4-фторфенил-, 3-тиенил-, 3-бензо[b]тиенил-) с C-, O-, N-, S- и P-нуклеофилами; впервые получены данные РСА для  $\sigma^H$ -аддуктов пиразинового ряда; определены стереохимические особенности реакций их образования. Установлена диссоциативная схема взаимодействия алкоксиаддуктов с СН-активными соединениями в кислой среде. Изучены особенности превращений С-аддуктов под действием N,N'- и N,O-динуклеофилов, а также O- и С-аддуктов с арилацетиленами; предложены химизмы данных реакций. Обнаружена реакция С-С сочетания ради-

---

Выражаю искреннюю благодарность в.н.с., к.х.н. Русинову Геннадию Леонидовичу за постоянное внимание, ценные советы и консультации, помощь, содействие и активное участие в работе.

кальных интермедиатов, генерируемых из солей 5-R-2,3-дициано-1-этилпиразиния, с непредельными соединениями.

**Практическая значимость работы.** Обнаружены новые химические реакции с участием  $\sigma^H$ -аддуктов; показана возможность использования их синтетического потенциала для получения производных ряда гетеросистем: пиразино[2,3-*c*]-пиридазинов, триазапента[*a*]инденов, пирроло[1,2-*a*]пиразинов, тетразафенантрена и тетразабензо-[*b*]флуорена. Получен ряд веществ, обладающих противоопухолевой активностью.

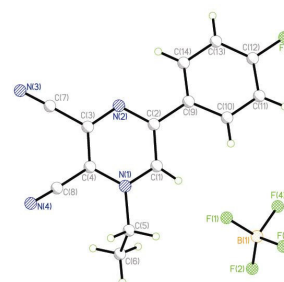
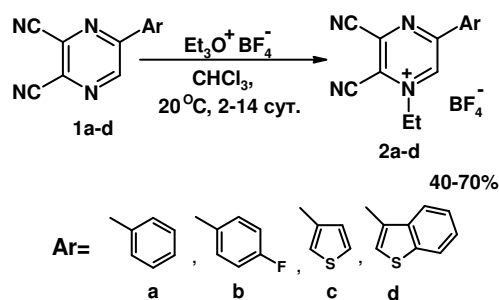
**Апробация работы и публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 статей. Материалы работы представлялись на Международной конференции по органической химии - International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC-2006) (Судак, 2006), конференциях молодых ученых по органической химии (Казань, 2005; Москва, 2006; Уфа, 2007), III Международной конференции-школе «Масс-спектрометрия в химической физике, биофизике и экологии» (Звенигород, 2007), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), Международная конференция по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (Санкт-Петербург, 2008).

**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 142 страницах текста, содержит 22 таблицы, 27 рисунков. Список литературы включает в себя 155 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Получение солей 5-(гет)арилзамещенных 2,3-дицианопиразинов

Поскольку цианогруппы снижают основность пиразинового цикла, для получения пиразиниевых солей **2a-d** путем кватернизации пиразинов **1a-d** в качестве алкилирующего агента использовали тетрафторборат триэтилоксония в сухом  $\text{CHCl}_3$  при комнатной температуре.

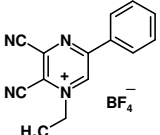
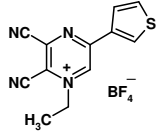


Строение соединений **2a-d** подтверждено данными РСА на примере соли **2b** (рис. 1). Образование изомеров, а именно солей 6-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния не зафиксировано (спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ).

### 1.1. Электрохимическое исследование катионов 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния

Для количественной оценки электрофильности солей 2,3-дицианопиразиния **2a-d** проведено их электрохимическое исследование. Методом циклической вольтамперометрии определены потенциалы восстановления ( $\varphi$ ) солей **2a,c** (табл. 1), лежащие в области  $-0.26 \div -0.30$  В. Для сравнения потенциал восстановления йодида 3-(3-тиенил)-1-метилхиноксалиния составляет  $-0.4$  В, что свидетельствует о повышенной электрофильности солей 2,3-дицианопиразиния.

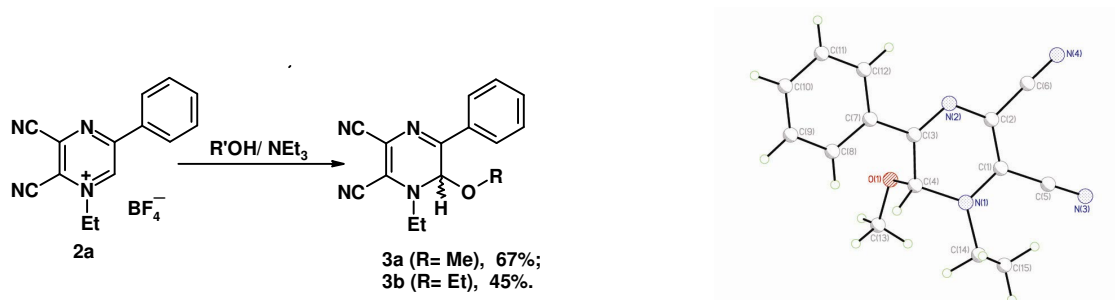
**Табл. 1.** Данные циклической вольтамперометрии (платиновый дисковый электрод, концентрация солей:  $5 \times 10^{-4}$  М.)

Соединение	Структура	Потенциал восстановления, В
<b>2a</b>		$\varphi_1 \approx -0.30 \div -0.28$ $\varphi_2 \approx +0.14 \div +0.16$
<b>2c</b>		$\varphi_1 \approx -0.28 \div -0.26$ $\varphi_2 \approx +0.14 \div +0.15$

## 2. $\sigma^{\text{H}}$ -Аддукты 5-(гет)арилзамещенных 2,3-дицианопиразинов

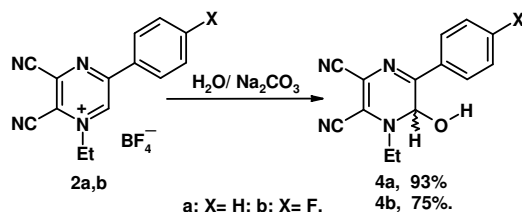
### 2.1. Аддукты с O-нуклеофилами

Исследованы физико-химические свойства аддуктов, образуемых в реакциях четвертичных солей N-алкилпиразиния **2a,b** с O-нуклеофилами. Соль **2a** реагирует со спиртами в присутствии триэтиламина при комнатной температуре, давая сравнительно стабильные 6-алкокси-5-фенил-1-этил-1,6-дигидропиразин-2,3-дикарбонитрилы (**3a,b**), структура которых доказана методом ЯМР  $^1\text{H}$ , а также РСА на примере кристаллов **3a** (рис. 2).



**Рис. 2.** Геометрия молекулы **3a**

Аналогичным образом, при взаимодействии солей **2a,b** с водой в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  происходит образование стабильных 5-арил-6-гидрокси-1-этил-1,6-дигидропиразин-2,3-дицианитрилов (**4a,b**), что подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  характерного дублета между протоном при C(6) и группой -OH с КССВ  $J \approx 8$  Гц, а также кристаллографическими данными для моногидрата **4a**.



Установлено, что тетрафторбораты 5-арил-2,3-дициано-1-этил-пиразиния **2a,b** при комнатной температуре гладко реагируют с оксимом N-оксил-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она **5** с образованием стабильных  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов **6a,b** по положению C(6). Структура соединения **6a** доказана методом РСА (рис. 3).

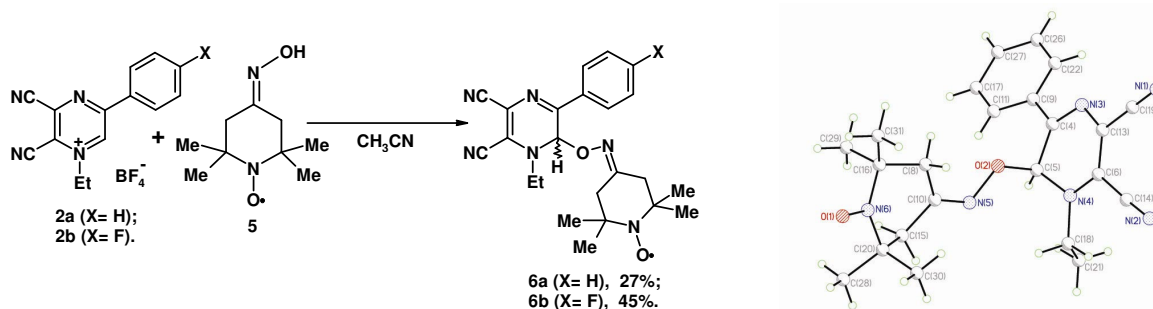


Рис. 3. Геометрия молекулы **6a**

Соединения **6a,b** исследованы методом ЭПР-спектроскопии. Исходные поликристаллы **6a,b** дают одиночную линию ЭПР с шириной  $\Delta B = 16.5$  мТл и  $g = 2.0061$ , а в хлороформном растворе спектры полностью разрешаются и для обоих соединений **6a,b** наблюдаются три линии, как показано на рисунке 5.

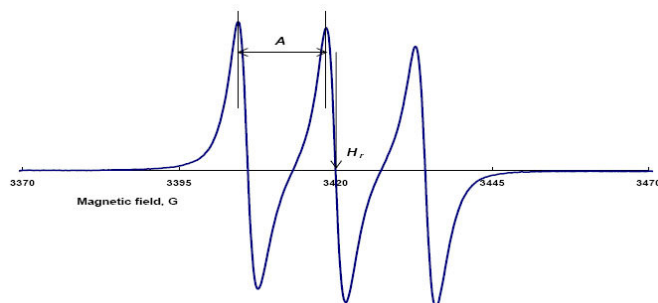


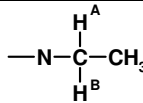
Рис. 4. ЭПР спектр раствора соединения **6a** в  $\text{CHCl}_3$  при  $T = 293\text{K}$

Параметры спинового состояния в  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктах **6a,b** ( $g = 2.0061$ ,  $A = 14.42$  Гц) близки к соответствующим параметрам для нитросильного радикала **5**, на основании чего был сделан

вывод, что периферийная молекулярная структура не влияет на распределение спиновой плотности.

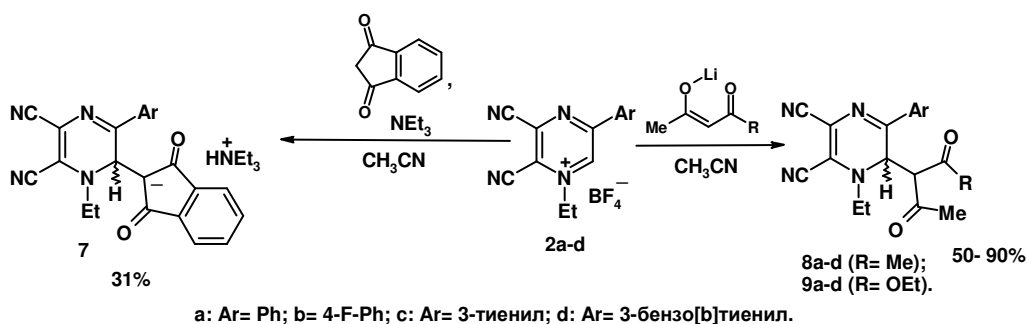
Отличительной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2) O-аддуктов является наличие дублета кватрето из-за неэквивалентности протонов группы  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$  при диастереотопном атоме азота N(1), что, по всей вероятности, является следствием конформационной заторможенности этильной группы при N(1), вызванной объемными заместителями при C(2) и C(6).

**Табл. 2.** Химические сдвиги протонов N-этильной группы и КССВ в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  O-аддуктов **3a,b** и **4a,b**

Соед.	Растворитель					$\text{NCH}_2\text{-CH}_3$	
		$\delta$ , м.д.	$\delta$ , м.д.	$^2J$ , Гц	$^3J$ , Гц	$\delta$ , м.д.	$^3J$ , Гц
<b>3a</b>	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	3.85	3.90	14.4	7.2	1.28	7.2
<b>3b</b>	$\text{CD}_3\text{CN}$	3.79	3.86	14.6	7.3	1.2.9	7.3
<b>4a</b>	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	3.72	3.82	14.4	7.2	1.37	7.2
<b>4b</b>	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	3.71	3.82	14.4	7.2	1.37	7.2

## 2.2. Аддукты с C-нуклеофилами

Реакция солей **2a-d** с енолятами 1,3-дикарбонильных соединений протекает по незамещенному C(6) положению гетероцикла с образованием C-аддуктов **7-9**, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **8a-d** и **9a-d** дублетов с вицинальными КССВ  $J=9.2-9.6$  Гц, а также данными РСА соединения **8c** (рис. 5).



В результате присоединения к солям **2a-d** этилового эфира ацетоуксусной кислоты в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  аддуктов **9a-d** фиксируются сигналы двух диастереомеров, отличающихся конфигурацией C(экзо) и C(6) хиральных центров, и их соотношение близко к 1:1. Образование диастереомеров обусловлено появлением нового асимметрического центра, которым является атом углерода СН-активного соединения после образования связи C–C с пиридиновым ядром. В результате флэш-хроматографии смесь стереоизомеров была обогащена сначала до соотношения 9:1 ÷ 11:1, а затем мажорные (S,R / R,S) стереоизомеры **9a,b**, были выделены в чистом виде и охарактеризованы РСА (рис. 6).

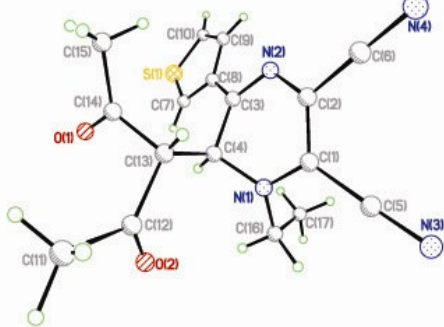


Рис. 5. Геометрия молекулы **8c**

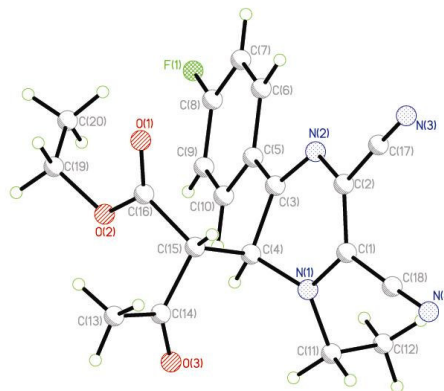


Рис. 6. Геометрия молекулы **9b**

При использовании в качестве С-нуклеофилов ариламинов и индолов в реакциях с солями **2a,c,d** получены стабильные С-аддукты **10a,c,d** и **11**. Индол присоединяется к солям **2a,c,d** положением С(3'), что подтверждается наличием вицинальной КССВ между протонами NH(1') и Н(2') индольного фрагмента в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **10a,c** в ДМСО- $d_6$ , а N,N-диметиланилин образует С-аддукт **11** по *para*-положению арильного заместителя.

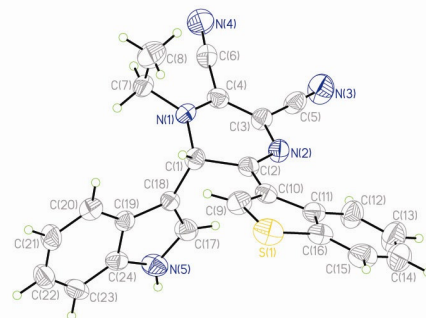
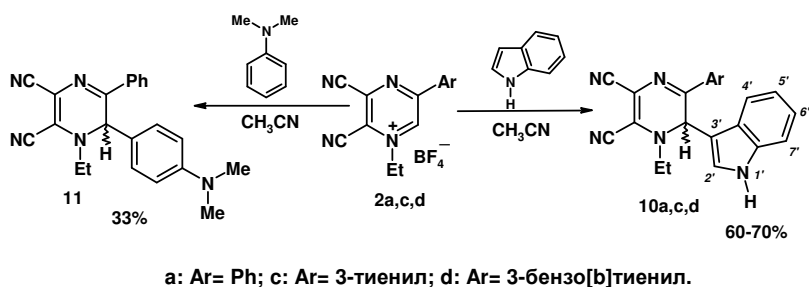
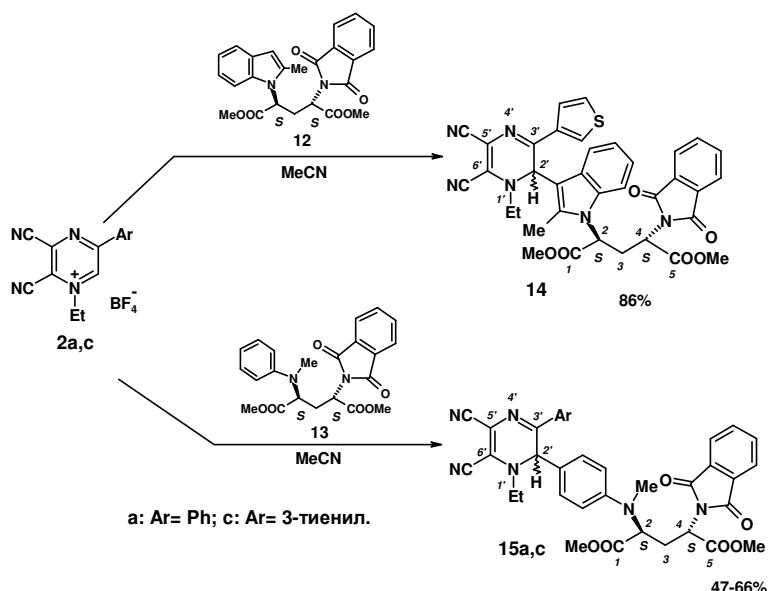


Рис. 7. Геометрия молекулы **10d**

Строение соединения **10c** подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Полное отнесение сигналов протонов и углеродов выполнено с помощью двумерной спектроскопии HSQC/HMBC. Получены также данные PCA для аддукта **10d** (рис. 7).

Аналогичные результаты удалось получить при использовании в качестве С-нуклеофилов производных 4-аминоглутаминовой кислоты **12** и **13**, имеющими в качестве одного из заместителей остаток 2-метилиндола или N-метиланилина. В результате реакции с солями **2a,c** получены аддукты **14** и **15a,c** в виде смеси двух диастереомеров (табл. 3).





Попытки хроматографического разделения полученных смесей на индивидуальные диастереомеры оказались неудачными из-за близости значений  $R_f$  обоих компонентов смесей (табл. 3). Однако в случае соединения **14** удалось выделить в чистом виде с выходом 14% один из двух диастереомеров (+)-**14A**, для которого был определен угол оптического вращения  $[\alpha]_D^{20} = +628.7$  ( $C = 0.3$  в  $\text{CHCl}_3$ ).

**Табл. 3.** С-Аддукты солей 2,3-дициано-1-этилпиразиния с производными 4-аминоглутаминовой кислоты

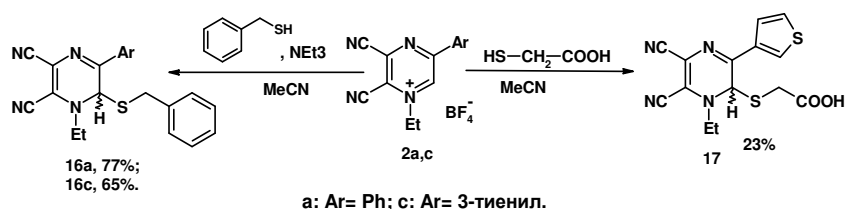
Соед.	Отношение $R_f(A)/R_f(B)$ для двух диастереомеров по ТСХ (этилацетат – гексан, 1:1)	Данные ВЭЖХ для продуктов (254 нм)	
		Элюент	Соотношение диастереомеров
<b>14</b>	0.74 / 0.65	гексан – 2-пропанол, 8 : 1	57.4 / 42.6
<b>15a</b>	0.76 / 0.62	гексан – 2-пропанол, 10 : 1	50.3 / 49.7
<b>15c</b>	0.77 / 0.60	гексан – 2-пропанол, 10 : 1	47.1 / 52.9

### 2.3. Аддукты с N- и S-нуклеофилами

Исследованы реакции четвертичных солей N-этилпиразиния **2** с N- и S-нуклеофилами.

Соли 5-R-2,3-дициано-1-этилпиразиния **2a,c** дают с первичными (*n*-гептиламин и *n*-октиламин) и вторичными (морфолин и пиперидин) аминами при 20 °С моноаддукты по положению С(6) пиразинового цикла, о чем можно судить по отсутствию в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала Н(6) в ароматической области и наличию сигнала протона при  $sp^3$ -углероде в области 5.50-5.60 м.д., однако выделить индивидуальные N-аддукты не удалось.

В реакциях солей **2a,c** с S-нуклеофилами выделены в индивидуальном виде S-аддукты с бензилмеркаптаном **16a,c** и тиогликолевой кислотой **17**. Необходимо отметить, что невысокий выход (23%) S-аддукта **17** обусловлен обратимостью реакции, в ходе которой было выделено 54% исходной соли **2c**.



## 2.4. Аддукты с Р-нуклеофилами

В качестве Р-нуклеофилов были использованы диэтил- и дифенилфосфонаты (**18a,b**). В их реакциях с тетрафторборатами 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния **2a,c** в мягких условиях ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ) образуются стабильные Р-аддукты по положению С(6) **19a,c** и **20a,c**, структура которых доказана методом РСА на примере соединения **19c** (рис. 8).

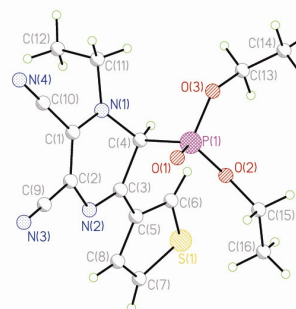
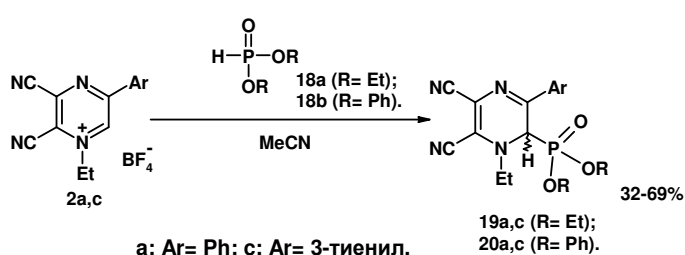


Рис. 8. Геометрия молекулы **19c**

В отличие от О- и С-аддуктов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  Р-аддуктов наблюдается сложный мультиплетный сигнал метиленовых протонов NEt-группы, что обусловлено не только их неэквивалентностью, но и наличием КССВ с атомом фосфора. По этой же причине синглет протона при С(6), характерный для О- и С-аддуктов, в случае Р-аддуктов трансформируется в дублет с  $^2J = 12.8\text{--}14.2$  Гц (табл. 4).

Табл. 4. Химические сдвиги Н(6) и КССВ в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  Р-аддуктов **19a,c** и **20a,c** в  $\text{CDCl}_3$

Соединение	Н(6)	
	$\delta$ , м.д.	$^2J$ , Гц
<b>19a</b>	5.17	14.2
<b>19c</b>	4.97	13.6
<b>20a</b>	5.57	13.4
<b>20c</b>	5.37	12.8

## 2.5. Взаимодействие солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния с йодидом натрия

Реакции четвертичных солей N-этилпиразиния **2a,c** с йодидом натрия проводили в мягких условиях ( $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). В результате восстановительной димеризации получены производные 3,3'-ди(гет)арил-1,1'-диэтил-1,2,1',2'-тетрагидро-[2,2']-бипиразинил-5,6,5',6'-тетракарбонитрилов (**22a,c**).

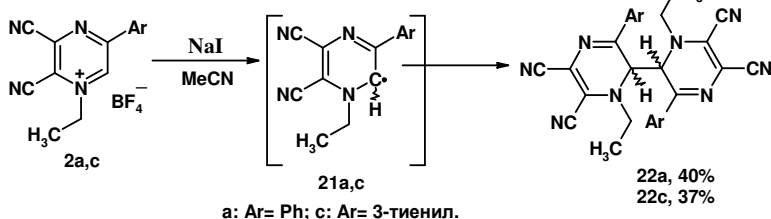
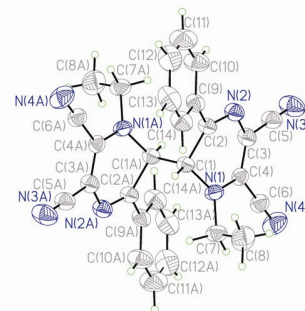


Рис. 9. Геометрия димера **22a**



Строение димеров **22a,c** доказано данными ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии с учетом характерных сигналов протонов при  $sp^3$ -углеродах C(2) и C(2') в области 5.6-5.8 м.д., а также методом РСА соединения **22a** (рис. 9).

Процесс протекает как одноэлектронное восстановление катионов пиразиния до радикалов **21a,c** с последующей их рекомбинацией в димерные продукты **22a,c**. С целью перехвата промежуточных радикальных частиц проведены реакции с фенилацетиленом, в результате которых получены 1,2-дигидропиразины **23a,c** (табл. 5). Схема реакции включает присоединение радикалов **21a,c** к терминальному углероду фенилацетилена с последующей стабилизацией полученного радикала путем присоединения йода.

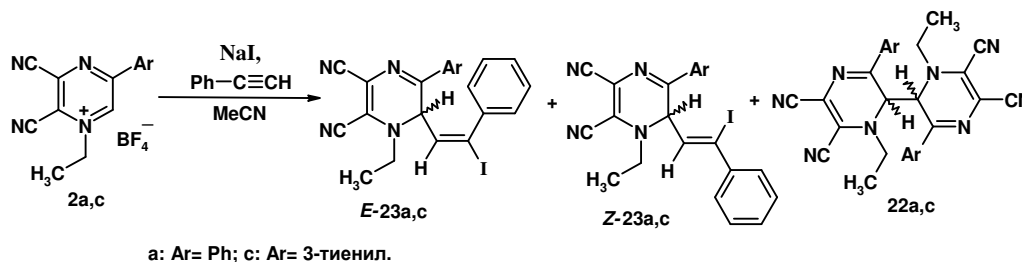


Таблица 5. Выходы соединений **22a,c** и **23a,c** и соотношение их *E*-/*Z*-изомеров

Исходная соль	Продукты реакции Выход, %	Соотношение <i>E</i> -/ <i>Z</i> -изомеров в реакционной смеси по данным ЯМР $^1\text{H}$
<b>2a</b>	<i>E</i> - <b>23a</b> : <i>Z</i> - <b>23a</b> : <b>22a</b> 29 : 14 : 18	2 : 1
<b>2c</b>	<i>E</i> - <b>23c</b> : <i>Z</i> - <b>23c</b> : <b>22c</b> 19 : 10 : 55	2 : 1

Полученные *S*-аддукты **23a,c** являются смесями *E*-/*Z*-изомеров. Методом препаративной ВЭЖХ каждый из изомеров **23a,c** выделен в индивидуальном виде и идентифицирован методами ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии и РСА на примере соединений *E*-**23c** (рис. 10) и *Z*-**23c** (рис. 11).

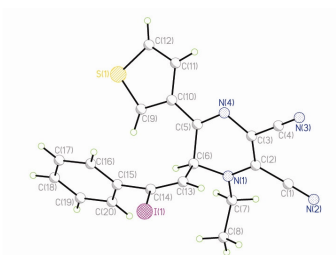


Рис. 10. Геометрия молекулы **E-23c**

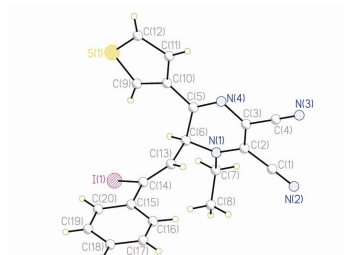
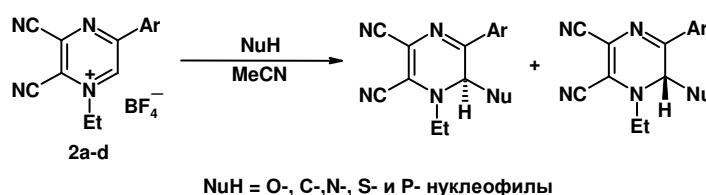


Рис. 11. Геометрия молекулы **Z-23c**

## 2.6. Исследование энантиомерного состава моно- $\sigma^H$ -аддуктов

Аддукты с O-, C-, N-, S- и P-нуклеофилами являются смесями двух энантиомеров.



С целью изучения энантиомерного состава полученных 1,2-дигидропиразинов в работе предпринята попытка их разделения на индивидуальные энантиомеры методом ВЭЖХ на хроматографических колонках с хиральными сорбентами – Chiralcel OD-H и Chiralpak AD. В качестве объектов хроматографического исследования были выбраны C-аддукты **8b,c**, а также O-аддукт **6a**, несущий нитроксильный радикал. Результаты ВЭЖХ исследования представленные в таблице 6 показывают, что энантиомеры образуются примерно в равных соотношениях.

Табл. 6. Данные хроматографического анализа соединений **6a** и **8b,c** методом ВЭЖХ

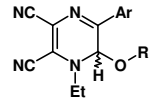
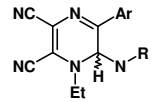
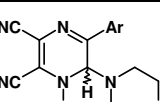
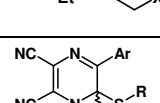
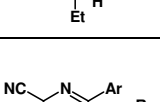
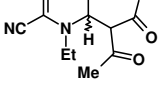
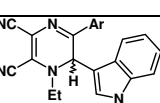
Соединение	Тип колонки с хиральным сорбентом	Элюент	Время удерживания первого энантиомера ( $\tau_1$ ), мин	Время удерживания второго энантиомера ( $\tau_2$ ), мин	Соотношение энантиомеров
<b>6a</b>	Chiralpak AD	Гексан-пропанол-2, 20:1	15.8	17.0	48.2 : 51.8
<b>8b</b>	Chiralcel OD-H	Гексан-пропанол-2, 10:1	26.7	34.6	44.7 : 55.3
<b>8b</b>	Chiralpak AD	Гексан-пропанол-2, 10:1	13.2	13.2	-
<b>8c</b>	Chiralcel OD-H	Гексан-пропанол-2, 8:1	31.6	34.3	42.0 : 58.0

## 2.7. Физические характеристики $\sigma^H$ -аддуктов солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния

С целью качественной оценки стабильности полученных  $\sigma^H$ -аддуктов проведен анализ данных РСА для O-, C- и P-аддуктов, а именно сравнение длин связей  $sp^3$ -углерод – элемент,

которые образуются в результате нуклеофильного присоединения по незамещенному положению пиразинового цикла, со стандартными длинами связей. Длины связей  $sp^3$ -углерод - элемент в  $\sigma^H$ -аддуктах близки к стандартным и существенных отклонений нет, что свидетельствует о прочности ковалентных связей и стабильности соответствующих 1,2-дигидропиразинов вследствие отсутствия напряжений в их структуре. Еще один аргумент в пользу сравнительно высокой устойчивости O-, C- и P- аддуктов солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния получен в результате анализа их ЯМР спектров. Во-первых, в спектрах ЯМР  $^1H$  различных типов аддуктов нет сигналов в области  $9.54 \div 9.75$  м.д., характерных для ароматического протона H(6) солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния **2a-d**, что говорит об отсутствии диссоциации  $\sigma^H$ -аддуктов в растворах. Во-вторых, о стабильности  $\sigma^H$ -аддуктов свидетельствует отсутствие изменений в ЯМР спектрах их растворов в течение длительного времени (до 30 дней).

**Табл. 7.** Химические сдвиги протона и  $sp^3$ -углерода в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$

Структура Аддукта	Соединение	Заместители		Растворитель	Химический сдвиг C( $sp^3$ )-H, м.д.	Химический сдвиг C( $sp^3$ ), м.д.
		Ar	R			
	<b>4a</b>	Ph	H	$(CD_3)_2SO - ^1H$ $CD_3CN - ^{13}C$	6.24	73.28
	<b>3a</b>	Ph	Me	$(CD_3)_2SO$	6.41	-
	<b>3b</b>	Ph	Et	$CD_3CN$	6.12	79.88
	<b>Р.с.</b>	Ph	$(CH_2)_6CH_3$	$CD_3CN$	5.60	-
	<b>Р.с.</b>	3-тиенил	$(CH_2)_7CH_3$	$CD_3CN$	5.52	-
	<b>Р.с.</b>	Ph	X = $CH_2$	$CD_3CN$	5.59	-
	<b>Р.с.</b>	3-тиенил	X = O	$CD_3CN$	5.53	-
	<b>16a</b>	Ph	$-CH_2Ph$	$CDCl_3$	5.87	-
	<b>16c</b>	3-тиенил	$-CH_2Ph$	$CDCl_3$	5.78	59.84
	<b>17</b>	3-тиенил	$CH_2COOH$	$CD_3CN$	6.36	-
	<b>8a</b>	Ph	Me	$(CD_3)_2SO$	5.85	-
	<b>8b</b>	4-F-Ph	Me	$CDCl_3$	5.76	-
	<b>8c</b>	3-тиенил	Me	$CD_3CN - ^1H$ $CDCl_3 - ^{13}C$	5.65	53.83
	<b>9a</b>	Ph	OEt	$CDCl_3$	5.78* (5.76)	-
	<b>9b</b>	4-F-Ph	OEt	$CDCl_3$	5.74* (5.71)	-
	<b>9c</b>	3-тиенил	OEt	$CD_3CN$	5.66* (5.63)	-
	<b>10a</b>	Ph	-	$(CD_3)_2SO$	6.59	-
	<b>10c</b>	3-тиенил	-	$(CD_3)_2SO$	6.46	50.64
	<b>19a</b>	Ph	Et	$CDCl_3$	5.17	53.07
	<b>19c</b>	3-тиенил	Et	$CDCl_3$	4.97	54.29
	<b>20a</b>	Ph	Ph	$CDCl_3$	5.57	53.60
	<b>20c</b>	3-тиенил	Ph	$CDCl_3$	5.37	-

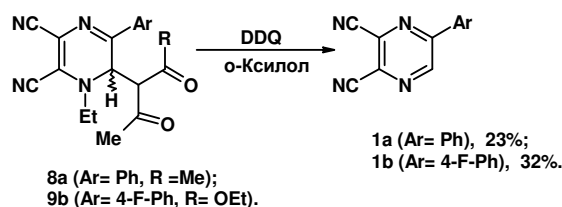
**Р.с.** – реакционная смесь.

Кроме того, в результате анализа ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров Р-аддуктов в сравнении с данными для О-, С-, а также N- и S-аддуктов солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния установлено, что химические сдвиги  $sp^3$ -углерода и связанного с ним протона отвечают известным закономерностям, а именно, чем более электроотрицательным является присоединенный к  $sp^3$ -углероду фрагмент, тем в более слабом поле наблюдаются сигналы. Так, в ряду О-, N-, S, С- и Р-аддуктов (табл. 7), химические сдвиги  $Csp^3\text{-H}$  для О-аддуктов наблюдаются в самом слабом поле, а в случае Р-аддуктов – в наиболее сильном, что отвечает изменению электроотрицательностей в ряду:  $\text{O} > \text{N} > \text{S} \approx \text{C} \geq \text{P}$ .

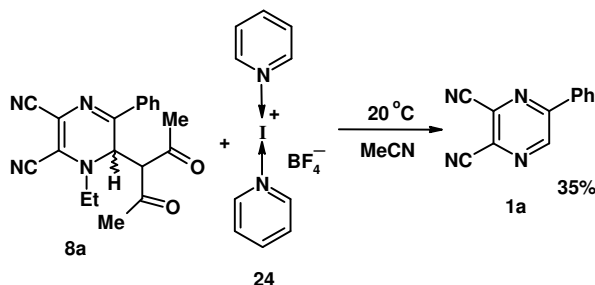
### 3. Трансформации $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния

#### 3.1. Окисление О- и С-аддуктов

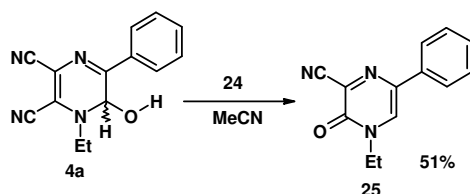
В результате реакций пиразиниевых солей **2a-d** с нуклеофилами образуются  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукты, которые устойчивы при нормальных условиях по отношению к кислороду воздуха. В более жестких условиях при кипячении С-аддуктов **8-10** в *орто*-ксилоле в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) в зависимости от заместителя в положении С(6) наблюдается декватернизация и отщепление С-нуклеофильного остатка. Так, при окислении С-аддуктов **8a** и **9b**, несущих в положении С(6) остаток 1,3-дикарбонильного соединения, происходит декватернизация с образованием исходных 5-(гет)арил-2,3-дициано-приазинов **1a,b**.



Продукт декватернизации получен также и при попытках мягкого окисления соединения **8a** реактивом Барлуэнга – бис(пиридин)йодоний тетрафторборатом **24**.



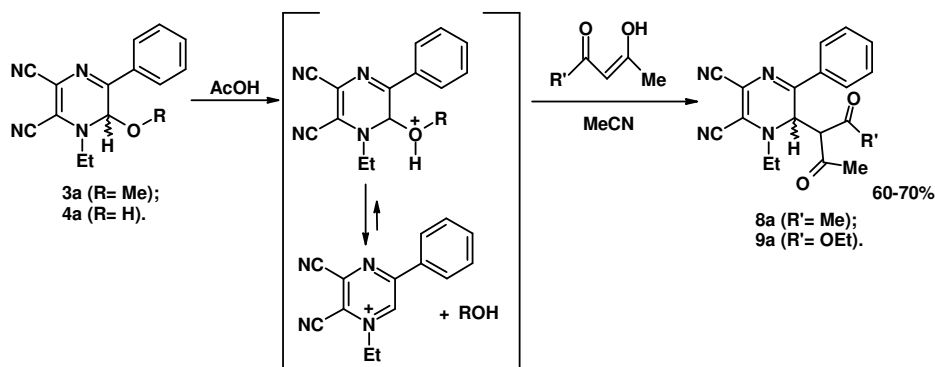
При действии реактивом Барлуэнгана О-аддукт **4a** образуется пиразинон **25**, что происходит в результате отщепления гидроксигруппы и последующего замещения нитрильной группы при С(2).



## 3.2. Неокислительные трансформации С- и О-аддуктов

### 3.2.1. Реакции О-аддуктов с СН-активными соединениями

Алкокси группа в О-аддуктах является лабильной и может быть заменена на остаток 1,3-дикарбонильного соединения. Так, в реакциях аддуктов **3a** и **4a** с ацетилацетоном или этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в присутствии уксусной кислоты, как катализатора, происходит образование С-аддуктов **8a** и **9a**. По-видимому, имеет место диссоциативный механизм замещения алкоксигруппы, то есть реакция протекает через образование промежуточной пиразиниевой соли с последующей атакой нуклеофилом атома углерода С(6). В пользу диссоциативного, а не согласованного (например,  $S_N2$ ) механизма свидетельствует тот факт, что данная реакция с СН-активными соединениями идет только в кислой среде и не идет в основной, например, в присутствии триэтиламина.



### 3.2.2. Реакции С-аддуктов с N,N- и N,O-динуклеофлами

Установлено, что 1,2-дигидропиразины **8a,c** и **9a,c**, несущие реакционноспособные карбонильные группы, вступают в циклизации с гидразингидратом при кипячении в этаноле с образованием пиразино[2,3-*c*]пиридазинов **26a,c** и **27a,c**, причем в случае ацетилацетонового производного наблюдается отщепление одной ацетильной группы, тогда как в реакциях с соединениями **9a,c** этого не происходит. Кроме того, в результате реакции соединений **8a,c** с гидразином образуются ожидаемые пиразолы **27a,c**. Строение соединений **26a** и **27a** установлено на основе данных РСА (рис. 12 и 13).

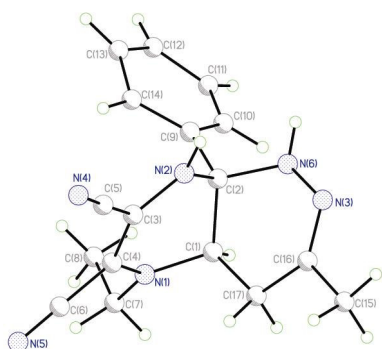
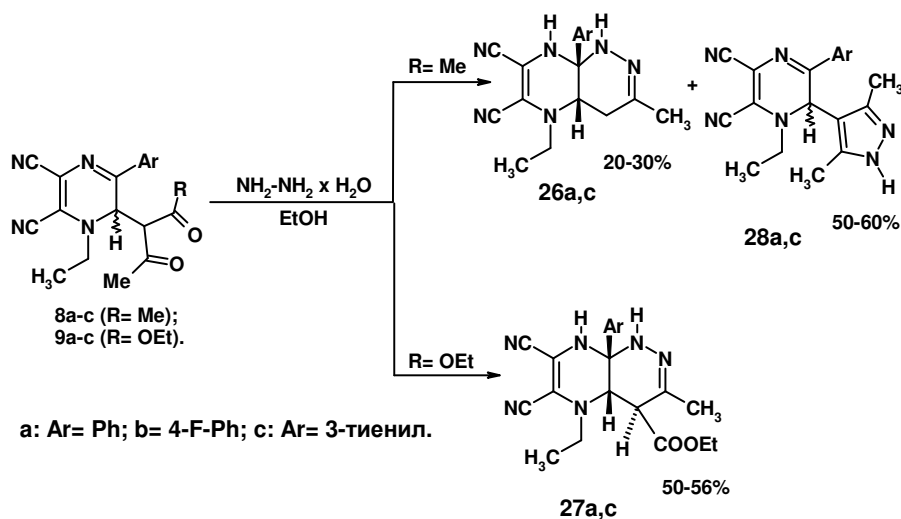


Рис. 12. Геометрия молекулы **26a**

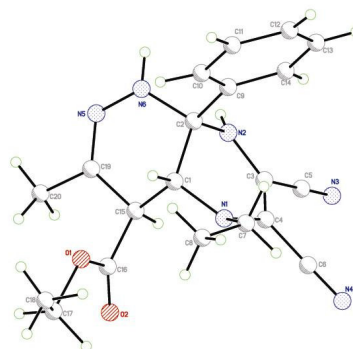


Рис. 13. Геометрия молекулы **27a**

Реакции соединений **8a,c** с гидросиламином протекают сложнее и ведут к производным 3a,3b,4,7,7a,8a-гексагидро-1,8-диокса-2,4,7-триазациклопента[а]индена **29a,c**, что однозначно доказано методом РСА на примере соединения **29a** (рис. 14) и подтверждено данными масс-спектрометрии. Вместе с тем, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  характеризуются сложным набором мультиплетов, отнесение которых к определённым функциональным группам затруднено. Сложность интерпретации спектров ЯМР  $^1\text{H}$  может быть объяснена наличием в растворе кольчато-цепной таутомерии, а также образованием смеси диастереомеров. Предполагаемый химизм реакции включает в себя образование на первой стадии дигидрооксазольного производного и последующее замыкание тетрагидрофуранового цикла в результате атаки по С(5) дигидропиразинового кольца.

Попытки вовлечь в циклизации с гидразингидратом и гидросиламином Р-аддукты **19a,c** и **20a,c** оказались безуспешными так как в ходе этих реакций были выделены исходные соединения **19** и **20** с выходом 90-95%.



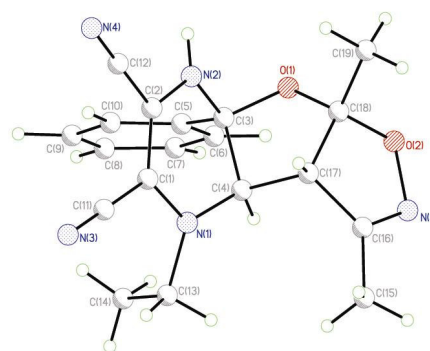
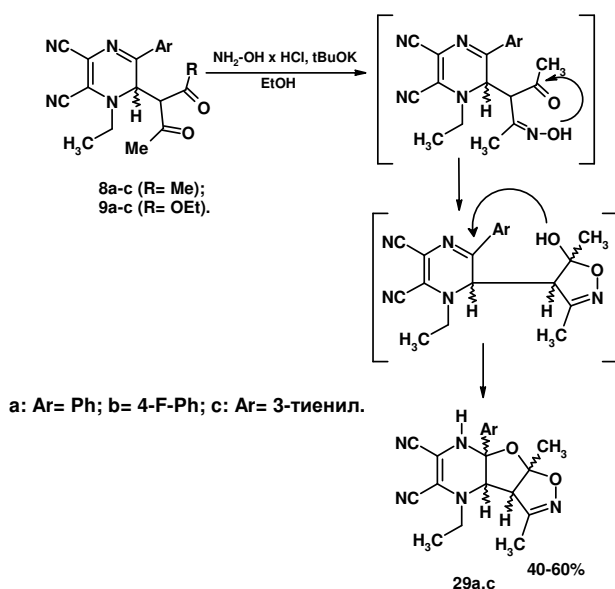


Рис. 14. Геометрия молекулы 29a

При кипячении **8a,c** в спирте с 1,2-этилендиамином **30a** или 1,2-пропилендиамином **30b** наблюдалось отщепление одной ацетильной группы с образованием 5-(гет)арил-6-(2-оксопропил)-1-этил-1,6-дигидропиразин-2,3-дикарбонитрилов **31a,c**, структура которых была исследована методом РСА на примере соединения **31a** (рис. 15). Других продуктов взаимодействия выделить не удалось.

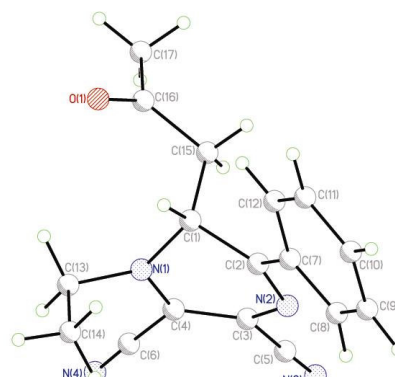
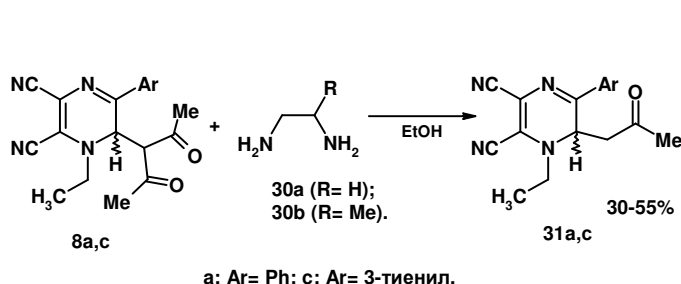


Рис. 15. Геометрия молекулы 31a

### 3.2.3. Реакции С- и О-аддуктов с арилацетиленами

#### 3.2.3.1. Синтез пирроло[1,2-а]пиразинов и тетразафенантронов

Показано, что  $\sigma^H$ -аддукты, получаемые при взаимодействии солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния с О- (вода и спирты) и С-нуклеофилами (еноляты дикарбонильных соединений), могут вступать в реакцию с терминальными арилацетиленами с образованием пирроло[1,2-а]пиразинов.

Так, при кипячении дигидропиразинов **4a**, **8a,c,d** и **9a** в *орто*-ксилоле в присутствии фенол- или 4-бромфенилацетилена образуются 8-фенил- или 8-(4-бромфенил)-3-(гет)арил-6-метилпирроло[1,2-а]пиразин-1-карбонитрилы **32a-e** (табл. 8). Строение соединений **32a-e** ус-

тановлено на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и РСА, выполненного для кристаллов 3-(3-бензо[*b*]тиенил)-8-фенил-6-метилпирроло[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрила **32с** (рис. 16).

Следует отметить, что в реакции с гидроксиаддуктом **4а** выход продукта циклизации резко падает, а процесс осмоления усиливается, что, по-видимому, можно объяснить меньшей прочностью связи С-О в соединении **4а** в сравнении с С-аддуктами **8а,с,д** и **9а**. Попытки вовлечь в реакции с арилацетиленами Р-аддукты **19а,с** и **20а,с** оказались безуспешными, из реакционной массы были регенерированы исходные соединения **19** и **20**.

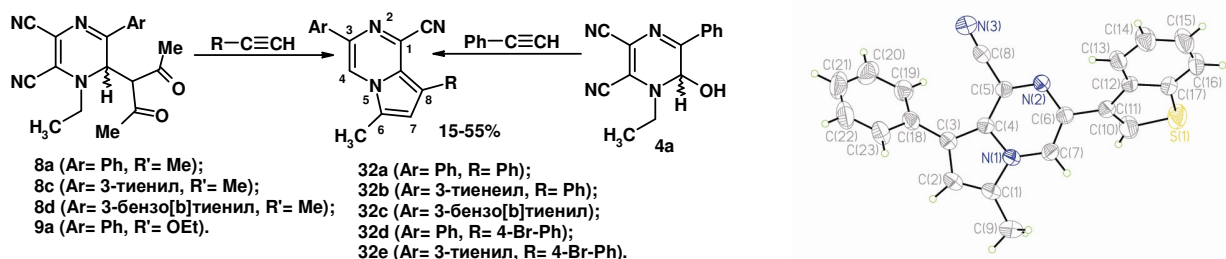
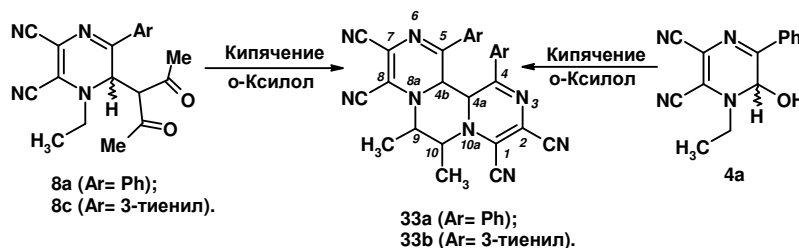


Рис. 16. Геометрия молекулы **32с**

Табл. 8. Выходы соединений **32а-е**

Реакция	Продукт	Выход, %
<b>8а</b> + фенилацетилен	<b>32а</b>	46
<b>8с</b> + фенилацетилен	<b>32b</b>	54
<b>8d</b> + фенилацетилен	<b>32с</b>	17
<b>8а</b> + 4-бромфенилацетилен	<b>32d</b>	44
<b>8с</b> + 4-бромфенилацетилен	<b>32е</b>	40
<b>9</b> + фенилацетилен	<b>32а / 9а</b>	14 / 44
<b>4а</b> + фенилацетилен	<b>32а</b>	15

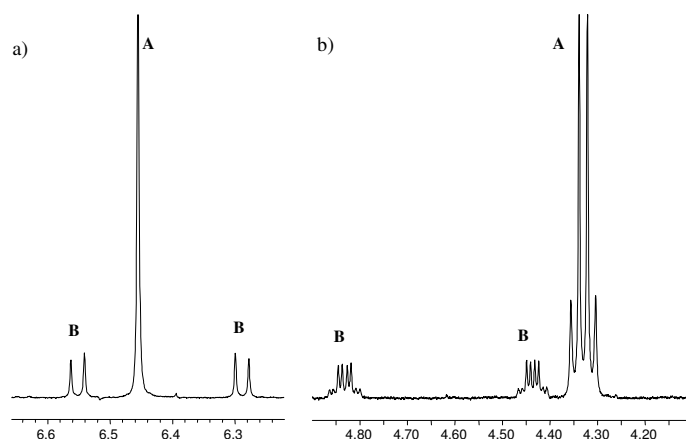
С целью изучения химизма данной реакции исследована термическая устойчивость О- и С-моноаддуктов **4а**, **8а,с,д** и **9а**. Установлено, что при кипячении **8а,с** и **4а** в *орто*-ксилоле в течение 2 часов образуются 4,5-ди(гет)арил-4а,4б,9,10-тетрагидро-3,6,8а,10а-тетрааза-фенантрен-1,2,7,8-тетракарбонитрилы **33а,б** в виде смеси двух диастереомеров (табл. 9).



**Таблица 9.** Выходы соединений **33a,b** и соотношения их диастереомеров

Исходное соединение	Продукт	Выход, %	Соотношение диастереомеров А : В	
			В продукте	В реакционной смеси
<b>8a</b>	<b>33a</b>	51	5 : 1	3 : 1
<b>8c</b>	<b>33b</b>	50	4 : 1	3.5 : 1
<b>4a</b>	<b>33a</b>	73	5 : 1	2.5 : 1

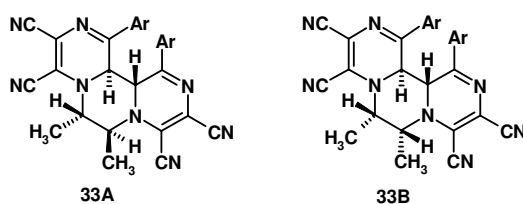
Строение и относительные конфигурации асимметрических центров в соединениях **33a,b** доказаны на основании данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , включая 2D эксперименты  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC. Спектральные характеристики пространственных изомеров заметно различаются (рис. 17). В спектрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  преобладающего изомера, имеющего химически эквивалентные углероды C(4a) и C(4b) и C(9), C(10), присутствует один набор сигналов и не наблюдается спин-спинового взаимодействия между парами вицинально расположенных протонов H(4a)-H(4b) и H(9)-H(10). Для минорного изомера характерен двойной набор сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а также наличие спин-спинового взаимодействия с константами  $^3J_{\text{H}4\text{a},\text{H}4\text{b}} \approx 8.7$  и  $^3J_{\text{H}9,\text{H}10} = 3.2$  Гц, соответствующими *ax-ax* и *ax-eq* взаимодействиям протонов центрального пиперазинового цикла.



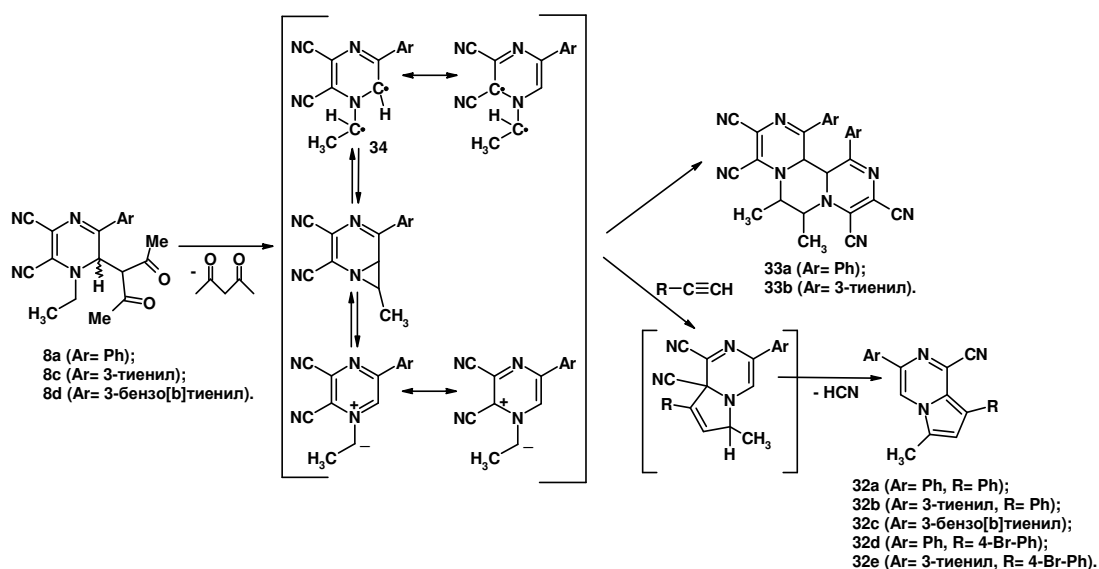
**Рис. 17.** Фрагменты спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц) соединения **33a**:

а) область сигналов протонов H(4a), H(4b); б) область сигналов протонов H(9), H(10).

Анализ спектральных данных позволил провести конфигурационное отнесение изомеров соединений **33a,b**. Мажорный изомер **33A** представляет собой одну из хиральных форм трициклической системы, тогда как минорный изомер **33B** – одну из *мезо*-форм.



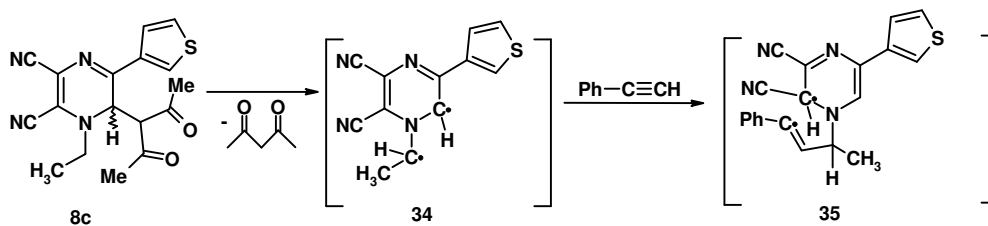
Поскольку процессы димеризации обычно связаны с участием радикальных частиц, в работе была предпринята попытка их обнаружения в реакционных смесях методом ЭПР. Действительно, при нагревании аддукта **8с** в *орто*-ксилоле образуются радикальные частицы и, возможно, бирадикалы (см. 3.2.3.2. ЭПР исследование реакций С-аддуктов с арилацетиленами). Образование радикалов зафиксировано и в реакциях с фенилацетиленом на примере реакции соединения **8с**. Однако сделать однозначный вывод, лежат ли данные радикалы на координате реакции образования пирроло[1,2-*a*]пиазинов на основании имеющихся данных невозможно. Поэтому нами предложен следующий химизм протекания данных реакций: при нагревании С- и О-аддуктов в *орто*-ксилоле наблюдается их диссоциация, ведущая к бирадикалам **34**, которые могут находиться в равновесии с соответствующими илидами пиазиниевых солей через азиридиновый интермедиат. При отсутствии в реакционной смеси других соединений происходит рекомбинация бирадикалов с образованием производных тетраазафенантрена **33а,б**. В реакции с арилацетиленом может участвовать как бирадикал, так и соответствующий илид, дающий продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения с последующей ароматизацией циклоаддуктов за счет отщепления молекулы синильной кислоты и образованием пирроло[1,2-*a*]пиазинов **32а-е**.



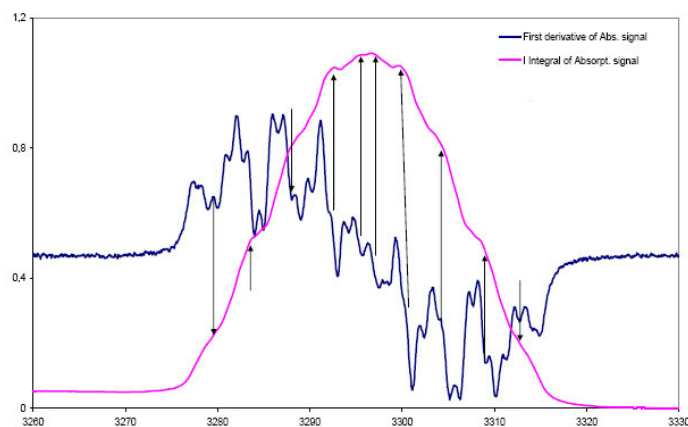
### 3.2.3.2. ЭПР-исследование реакций С-аддуктов с арилацетиленами

На основе ЭПР исследования были предложены следующие структуры промежуточных бирадикалов: в отсутствии в реакционной среде фенилацетилена – **34**, в присутствии – **35**.

Выражаю большую благодарность сотрудникам ИФМ УрО РАН к.ф.-м.н., с.н.с. Швачко Юрию Николаевичу и м.н.с. Стариченко Денису Владимировичу за проведение ЭПР-исследования.

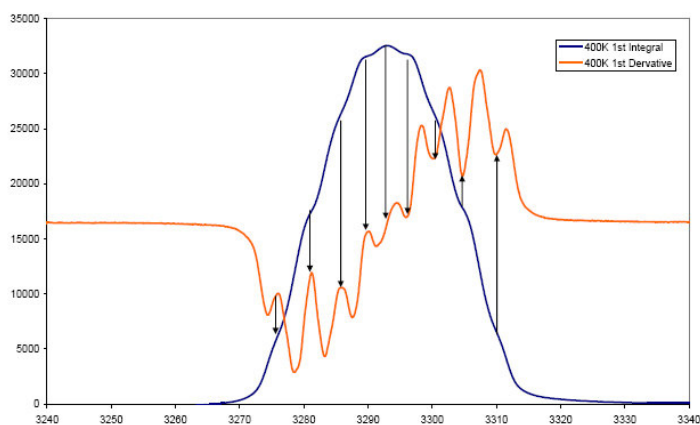


На рисунке 18 представлен разрешенный спектр реакции соединения **8c** с фенилацетиленом при 373 К и его первообразная. В спектре присутствуют 9 линий, каждая из которых расщеплена с  $\delta \approx 1.5$  Гс. Соотношение интенсивностей линий составляет 1:3:4:5:5:5:4:3:1, а константы сверхтонкого расщепления (СТР) составляют  $a^1 \approx a^2 \approx 1.8$  Гс и  $a^3 \approx a^4 \approx a^5 \approx a^6 = 2.2$  Гс.



**Рис. 18.** Спектр ЭПР реакционной массы соединения **8c** с фенилацетиленом при 373 К и его первообразная

Для исходного соединения **8c** и его раствора в *орто*-ксилоле без фенилацетилена сигналов ЭПР не наблюдается. Начиная с 363 К и при дальнейшем нагреве возникает интенсивный сигнал со сверхтонкой структурой (СТС) и мультиплетностью 9. Максимальная амплитуда и разрешение наблюдается при  $T = 400$  К. На рисунке 19 представлен соответствующий спектр и его первообразная.



**Рис. 19.** Спектр ЭПР реакции димеризации соединения **8c** при 400 К и его первообразная

Соотношение интенсивностей СТС компонент составляет 1:3:4:5:5:5:4:3:1. Константы сверхтонкого расщепления составляют  $a^1 \approx a^2 = 1.8$  Гс и  $a^3 \approx a^4 = 2.4$  Гс,  $a^5 \approx a^6 = 2.8$  Гс.

Изучена динамика образования и рекомбинации бирадикалов типа **34** и **35**, измерены константы СТР, сделаны оценки обменного параметра  $J/a \geq 2$ .

#### 4. Исследование биологической активности

В рамках работы по поиску биологически активных веществ в Институте общей генетики РАН (г. Москва) осуществлена первичная оценка активности полученных соединений (**2с**, **4а**, **8а,с**, **9а,с**, **10а,с**, **26с**, **27а,с**, **28с** и **29с**) в отношении ряда биомишеней:

- прескрининг потенциальных ингибиторов серин-треониновых протеинкиназ (СТПК);
- прескрининг веществ цитотоксичных в отношении раковых клеток;
- прескрининг потенциальных ингибиторов множественной лекарственной устойчивости бактерий (МЛУ);
- прескрининг потенциальных ингибиторов F1F0 АТФ синтаз.

Среди тестируемых соединений выявлено три соединения (**10с**, **28с** и **29с**), являющиеся ингибиторами эукариотических СТПКэ.

#### Выводы:

1. Развита представления о пространственном строении и свойствах  $\sigma^H$ -аддуктов, получаемых на основе тетрафторборатов 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния. Показано, что данные соли образуют сравнительно стабильные  $\sigma^H$ -аддукты с О-, С- и Р-нуклеофилами, исследованы стереохимические особенности их образования. Впервые получены данные РСА для моноаддуктов пиразиниевых солей с О-, С- и Р-нуклеофилами; установлено, что химические сдвиги углерода и протона связи  $Csp^3(H)$ -элемент в  $\sigma^H$ -аддуктах меняются от слабого поля к сильному в следующей последовательности:  $O > N > S \approx C \geq P$ .

2. На основе изучения химических свойств  $\sigma^H$ -аддуктов солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния с нуклеофилами:

а) показана диссоциативная схема замещения алкоксигруппы в О-аддуктах на остаток 1,3-дикарбонильного соединения в кислой среде;

б) реализован новый подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]пирaziнов, основанный на циклизации С- и О-аддуктов с терминальными арилацетиленами; исследован предполагаемый химизм данной реакции;

в) обнаружены необычные термические превращения  $\sigma^H$ -аддуктов, ведущие к производным тетраазафенантрена;

г) выявлены закономерности реакций С-аддуктов, несущих в б-положении остаток 1,3-дикарбонильного соединения, с N,N'- и N,O-динуклеофилами; обсуждены вероятные схемы превращений, ведущих к полициклическим системам;

д) показано, что Р-аддукты 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния более стабильны по сравнению с С- и О-аддуктами и не склонны к дальнейшим химическим трансформациям.

3. Обнаружена реакция С-С сочетания радикальных интермедиатов, генерируемых из солей 5-Р-2,3-дициано-1-этилпиразиния с непредельными соединениями.

4. Выявлены ингибиторы эукариотических протеинкиназ в ряду синтезированных ди-гидропиразинов, перспективные для дальнейшего исследования.

#### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Rusinov G.L., Slepukhin P.A., Charushin V.N., Dyachenko O.A., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Verbitsky E.V., Kodess M.I., Chupakhin O.N. Chemistry of O- and C-adducts derived from 1,4-diazinium salts: use of tetrahydropyrazines in the synthesis of condensed systems // *Mendeleev Commun.*, **2006**, Vol. 16, № 1, P. 26-29.

2. Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Слепухин П.А., Матерн А.И., Швачко Ю.Н., Стариченко Д.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Первый случай прямого введения в азаароматические субстраты нуклеофила, несущего стабильный радикальный центр // *Известия Академии наук. Серия химическая*, **2006**, №11, С. 2035-2037.

3. Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Слепухин П.А., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Химия О- и С- $\sigma^H$ -аддуктов солей 5-арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния: синтез и реакции // Сб. статей «Достижения в органическом синтезе», Екатеринбург: УрО РАН, **2007**, С. 21-30.

4. Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Слепухин П.А., Гришаков А.Н., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Чарушин В.Н. Стереохимические особенности присоединения О- и С-нуклеофилов к солям 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния // *Журнал органической химии*, **2008**, Т. 44, №2, С. 305-312.

5. Вербицкий Е.В., Слепухин П.А., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. Трансформации С-аддуктов 1,4-дiazиниевых солей с дикарбонильными соединениями в полициклические системы // *Известия Академии наук. Серия химическая*, **2008**, №3, С. 639-643.

#### **Тезисы докладов на конференциях:**

1. Слепухин П.А., Русинов Г.Л., Вербицкий Е.В., Чарушин В.Н. Тетрагидропиразинилнитрометан как 1,3-С,N-динуклеофил в реакциях с солями хиноксалиния. // *Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии*, Казань, **2005**, с. 250.

2. Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Слепухин П.А., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Синтез и свойства тетрафторборатов 5-арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния // *International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC-2006)*, Sudak, Crimea, **2006**, p. 96.

3. Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Березин М.В., Слепухин П.А., Матерн А.И., Швачко Ю.Н., Стариченко Д.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Прямое сочетание diaзинов с остатками нит-

роксильных радикалов // *Тезисы докладов IX Научной школы-конференции по органической химии*, Москва, **2006**, с. 103.

4. Ганебных И.Н., Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Анализ 1,2-дигидропиразинов LC/MS-методом // *3-я Международная Конференция-школа «Масс-спектрометрия в химической физике, биофизике и экологии»*, Звенигород, Россия, **2007**, с. 177-178.

5. Вербицкий Е.В., Слепухин П.А., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. 1,4-Диазины в синтезе новых полициклических систем // *XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*, Москва, **2007**, с. 470.

6. Вербицкий Е.В., Чарушин В.Н., Русинов Г.Л., Вигоров А.Ю., Гришаков А.Н., Ганебных И.Н., Краснов В.П. Модификация солей 5-(гет)арил-2,3-дициано-1-этилпиразиния производными 4-аминоглутаминовой кислоты // *Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии*, Уфа, **2007**, с. 124.

7. Вербицкий Е.В., Слепухин П.А., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Реакции C- и O-аддуктов 1-этил-1,4-дiazиниевых солей с алкинами – одностадийный путь к производным пирроло[1,2-*a*]пиразинов // *Тезисы докладов международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями»*, Санкт-Петербург, **2008**, с. 86.