

На правах рукописи

ФРБ ОД

28 ноя 2000

БЕЗМАТЕРНЫХ Эльвира Николаевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1Н-3-
ПИРРОЛИН-2-ОНОВ.**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата химических наук.

ПЕРМЬ 2000

Работа выполнена на кафедре физической и коллоидной химии Пермской государственной фармацевтической академии МЗ Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Гейн В. Л.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Козлов А. П.
доктор химических наук,
профессор Мокрушин В. С.

Ведущая организация: Институт технической химии УрО РАН.

Защита состоится 27 июня 2000г. в часов на заседании диссертационного совета Д 063.59.04 при Пермском государственном университете им. А. М. Горького (614600, ГСП, г. Пермь, ул. Букирева, 15).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пермского государственного университета им. А.М. Горького.

Автореферат разослан 24 мая 2000 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук



Петухов И. В.

Актуальность проблемы. Тетрагидропиррол-2,3-дионы являются перспективными гетероциклическими поликарбонильными соединениями, которые с успехом используются для синтеза конденсированных систем из гетероциклов и изучения различных согласованных процессов. Среди соединений ряда пирролидин-2,3-дионов и их производных обнаружены вещества, обладающие различной биологической активностью. Несмотря на это, не все представители этого ряда изучены достаточно полно. В частности, в литературе встречается лишь одно сообщение касающееся получения и свойств 4-ацил-1Н-тетрагидропиррол-2,3-дионов.

Данные соединения интересны тем, что в отличие от изученных ранее 1-замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов они имеют три потенциальных реакционных центра: енолизованную карбонильную группу в положении 3 гетероцикла, NH группу в положении 1 и карбонильную группу в боковой цепи. Наличие последней создает дополнительные возможности для образования конденсированных гетероциклических соединений и изучения согласованных процессов.

В связи с вышеизложенным представляло интерес разработать синтез 5-арил-4-ацил-1Н-пирролидин-2,3-дионов и исследовать какие из перечисленных возможностей реализуются на практике и как влияет на реакционную способность отсутствие заместителя в положении 1 гетероцикла.

Дополнительный интерес вызвала возможность сравнения реакционной способности 5-арил-4-ацил-1Н-тетрагидропиррол-2,3-дионов с их ближайшими аналогами 5-арил- и 5Н-4-ацилтетрагидрофуран-2,3-дионами, химическое поведение которых также неоднозначно.

Цель работы. Разработка метода синтеза 5-арил-4-ацил-1Н-пирролидин-2,3-дионов. Исследование взаимодействия 4-ацил-5-арил-1Н-тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионов с моно- и бинуклеофильными реагентами, а также изучение возможностей циклизации полученных продуктов.

Исследование взаимодействия 4-ацил-5-арил-1Н-тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионов с дифенилдиазометаном.

Изучение реакций, идущих с участием NH группы для 4-ацил-5-арил-1Н-тетрагидропиррол-2,3-дионов.

Научная новизна. Разработан метод синтеза 5-арил-4-ацил-1Н-пирролидин-2,3-дионов. Изучено их взаимодействие с ариламинами, для объяснения полученных результатов проведены квантово-химические расчеты молекулы 4-бензоил-3-гидрокси-5-фенил-1Н-3-пирролин-2-она и его цвиттерийного интермедиата, образующегося при взаимодействии с ариламинами, согласно которым предложен механизм реакции.

Обнаружена внутримолекулярная циклизация 3-ариламинопроизводных в пирроло[3,4-b]хинолины.

Установлено, что при взаимодействии с моно- и бинуклеофилами 4-ароил-5-арил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов, атаке нуклеофильного реагента подвергается енолизованная карбонильная группа в положении 3 гетероцикла, тогда как в случае 4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов атака нуклеофильных реагентов направлена на карбонильную группу боковой цепи.

Взаимодействие 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с гидразином, этилендиамином и о-фенилендиамином приводит к образованию конденсированных систем пирролопирозола, пирролодiazепина и пирролобензодiazепина соответственно.

Установлено, что реакция 4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с формальдегидом в присутствии основания приводит к продуктам замещения по аминогруппе в положении 1 гетероцикла.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза ранее не описанных 4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов и их 3-ариламинопроизводных, а также 4-ацетил-5-арил-3-дифенилметокси-1Н-3-пирролин-2-онов, 4-ацетил-5-арил-1-гидроксиметил- или 1-морфолилметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 4-(1-п-аминофенилсульфонилгуанидиноэтиленден)-5-фенил-1Н-тетрагидропиррол-2,3-диона, 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-дифенилметиламино-2,5-дигидропиррол-2-онов, 4-арил-7,9-*R*-5-фенилпирроло[3,4-*b*]хинолин-2-онов, 4-арил-3-*R*-4,6-дигидро-1,5-2Н-пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов, 6-арил-5-метил-8-оксо-6Н-пирроло[3,4-*f*]1Н,7Н-2,3-дигидро-1,4-бензодiazепинов и 5-метил-8-оксо-6-фенил-6Н-пирроло[3,4-*f*]1Н,7Н-2,3-дигидро-1,4-diazепина.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в центральной печати и 11 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Апробация. Результаты работы доложены на юбилейной научно-практической конференции, посвященной 60-летию ПГФА (Пермь, 1997); на юбилейной межвузовской конференции, посвященной 275-летию г.Перми и 80-летию фармацевтического образования на Урале (Пермь, 1998); на шестой международной конференции «Химия карбенов и родственных интермедиатов» (Санкт-Петербург, 1998); на LVII межвузовской конференции аспирантов и студентов «Современная наука - аграрному сектору Прикамья» (Пермь, 1998); на собрании молодежной научной школы по органической химии (Екатеринбург, 1999); на второй международной конференции молодых ученых «Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры» (Санкт-Петербург, 1999); на третьей уральской конференции «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 1999).

Структура и объем диссертации.

Содержание работы изложено на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, приложения и выводов. Список литературы включает 117 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 21 таблицу и 11 рисунков.

На защиту выносятся: 1) синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов и их взаимодействие с моно- и бинуклеофильными реагентами, а также результаты исследования реакций их алкилирования. 2) Результаты исследования взаимодействия 4-аронил-5-арил- и 5Н-тетрагидропиррол-2,3-дионов с моно- и бинуклеофильными реагентами и алкилирующими агентами. 3) Установление структуры полученных соединений на основании данных ИК, ЯМР ^1H и масс - спектров, а также расчетных данных.

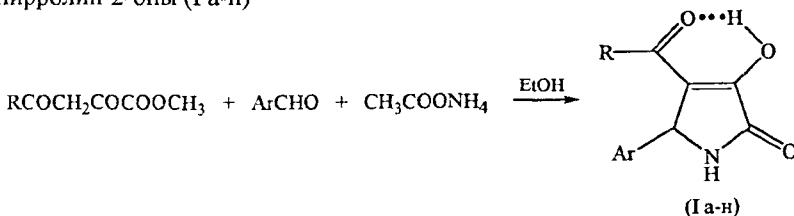
Основное содержание работы.

1. Синтез и свойства 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов.

1.1. Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов и их взаимодействие с мононуклеофильными реагентами.

Ранее было обнаружено, что основания Шиффа взаимодействуют с эфирами замещенных пировиноградных кислот с образованием 1-замещенных 4-ацил-5-арил-2,3-пирролдионов.

Нами с целью расширения ряда 4-ацил-5-арил-2,3-пирролдионов и изучения их химических свойств и биологической активности было исследовано взаимодействие метиловых эфиров ацетил и арилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и ацетата аммония. Как показали проведенные исследования, при кратковременном нагревании реагентов в этаноле, с последующим выдерживанием реакционной смеси при комнатной температуре с хорошим выходом образуются 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-оны (I а-н)



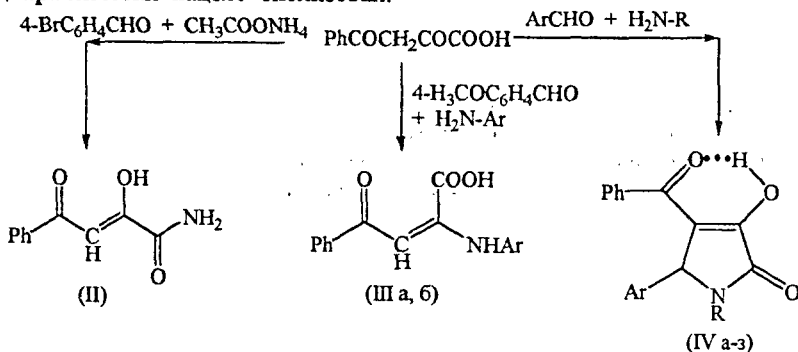
(I) R = C_6H_5 (а-г); 4- ClC_6H_4 (д,л-н); CH_3 (е-и); Ar = 3,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (н); 4- XC_6H_4 , где X = Н (а,е); Br (б,д,ж); NO_2 (в,и); OCH_3 (г,з); Cl (к); (CH_3) $_2\text{N}$ (л); F (м).

Данные ИК, ЯМР ^1H и масс - спектров, а также качественная реакция с FeCl_3 свидетельствуют о существовании соединений (I а-н)

преимущественно в енольной форме. Согласно расчету, проведенному для молекулы 4-бензоил-3-гидрокси-5-фенил-1Н-3-пирролин-2-она (Ia) полуэмпирическим методом ССП МО ЛКАО в приближении MNDO-PM3 не исключено существование полученных соединений в форме с внутримолекулярной водородной связью. Также согласно расчетным данным, электронодефицитными в молекуле соединения (Ia) являются атомы углерода C², C³, C⁵ и атом углерода карбонильной группы бензоильного фрагмента. Атомы азота N¹ и углерода C⁴ электроноизбыточны.

Таким образом, в случае реализации зарядового контроля объектом нуклеофильной атаки должен стать атом углерода карбонильной группы бензоильного фрагмента, имеющий наибольший положительный заряд, а орбитального - атом углерода C³, характеризующийся наибольшим по абсолютной величине коэффициентом разрыхления в HСМО.

Принимая во внимание, что в ряде случаев ароилпировиноградные кислоты взаимодействуют с нуклеофилами аналогично их эфирам, нами была изучена возможность использования бензоилпировиноградной кислоты для синтеза 1Н-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Нами было установлено, что взаимодействие эквимольных количеств бензоилпировиноградной кислоты, п-бромбензальдегида и ацетата аммония при кратковременном кипячении в этаноле приводит к осмолению реакционной смеси и выделению в качестве единственного продукта амида бензоилпировиноградной кислоты (II). Согласно спектральным данным, можно сделать вывод, что полученный амид практически нацело енолиззован.



(III) (a) Ar = C₆H₅, (б) Ar = 4-BrC₆H₄

(IV) Ar = 4-XC₆H₄, где X = H (а,б,ж); Br (в,г,з); NO₂ (д,е); R = C₆H₅ (а,в,д); 4-BrC₆H₄ (б,г,е); CH₂COOH (ж,з)

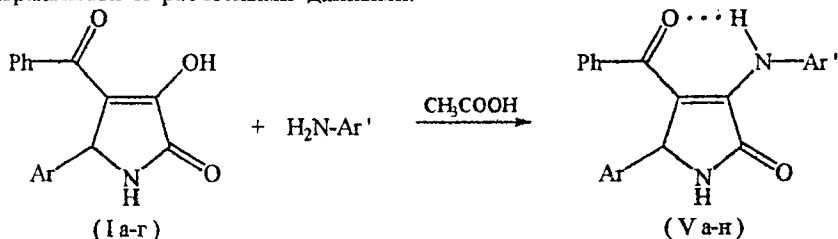
При взаимодействии в аналогичных условиях эквимольных количеств бензоилпировиноградной кислоты, анисового альдегида и ароматического амина продуктами реакции являются 4-оксо-2-ариламино-4-фенил-2-бутеновые кислоты (III а,б).

При кипячении эквимольных количеств бензонлпировиноградной кислоты, ароматического альдегида и ароматического амина в ледяной уксусной кислоте нами были получены 1,5-диарил-4-бензоил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (IV а-е). При замене ароматического амина на гликокол и кипячении реакционной смеси в этаноле образуются 5-арил-1-карбоксиметил-4-бензоил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (IV ж,з).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наиболее подходящими для синтеза 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов являются эфиры ацилпировиноградных кислот.

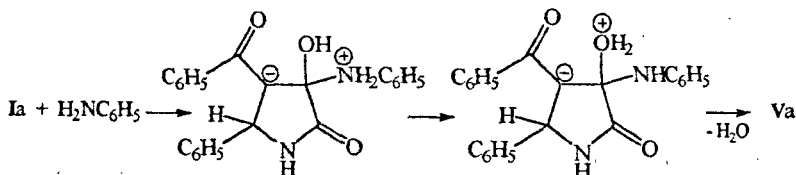
С целью изучения реакционной способности соединений (I а-н) нами была исследована реакция 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I а-г) и 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I е,ж) с ароматическими и алифатическими аминами. Было установлено, что при кипячении соединений (I а-г) с эквимольным количеством ароматического амина в ледяной уксусной кислоте в течение 1 - 1.5 часов образуются 5-арил-3-ариламино-4-бензоил-1Н-3-пирролин-2-оны (V а-н).

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений появляется синглет аминогруппы в положении 3 гетероцикла при 6.55-8.38 м.д. Данные спектров свидетельствуют о существовании соединений (V а-н) в енаминной форме. По аналогии с известными 3-ариламинопроизводными пирролидин-2,3-дионов, можно предполагать, что полученные соединения существуют в форме с внутримолекулярной водородной связью, что подтверждается спектральными и расчетными данными.

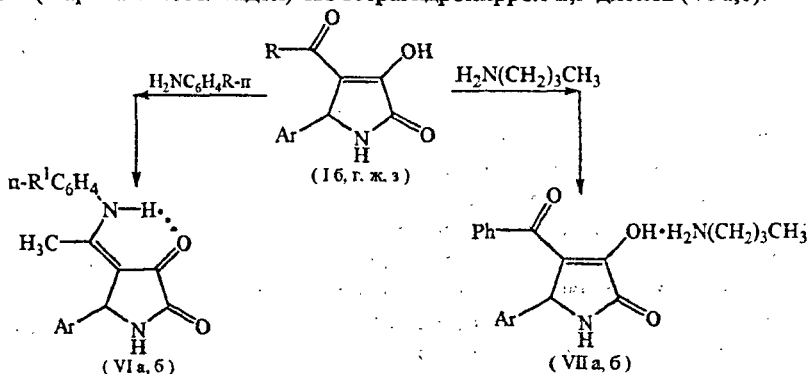


(V) Ar = 4- XC_6H_4 , где X = H (а-г); Br (д,з,и); NO_2 (к,л); CH_3O (м,н); Ar' = 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (г,з); 4- UC_6H_4 , где У = Н (ад,к,м); Br (б,е,н); CH_3 (в,ж); CH_3O (ил)

Поскольку распределение электронной плотности в нереагирующей молекуле (Iа) не позволяет однозначно определить причину нуклеофильной атаки анилином атома углерода C^3 , было проведено моделирование этого процесса методом координаты реакции. Согласно проведенным расчетам, данное взаимодействие протекает с образованием промежуточного тетраэдрического цвиттерионного интермедиата по следующей схеме.



При взаимодействии 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (I е, ж) с ароматическими аминами атака нуклеофильного реагента направлена на карбонильную группу ацетильного фрагмента, более реакционноспособную, чем бензоильная, вследствие отсутствия сопряжения. Кипячение реагентов в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 5-арил-4-(1-ариламиноэтилиден)-1Н-тетрагидропиррол-2,3-дионов (VI а, б).



(VI) (а) $Ar = C_6H_5$, $R^1 = Br$; (б) $Ar = 4-BrC_6H_4$, $R^1 = CH_3$

(VII) (а) $Ar = 4-BrC_6H_4$; (б) $Ar = 4-H_3COC_6H_4$

Согласно данным ЯМР 1H и ИК спектров, а также по аналогии с ранее полученными ариламинопроводными 1,5-дизамещенных 4-ацетилтетрагидропиррол-2,3-дионов, можно предположить, что соединения (VI а, б) существуют в форме с внутримолекулярной водородной связью.

При изучении взаимодействия 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с алифатическими аминами нами было обнаружено, что при кипячении в ледяной уксусной кислоте эквимольных количеств 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I б, г) и н-бутиламина были выделены с небольшим выходом соответствующие аддукты (VII а, б); которые дают окраску в реакции со спиртовым раствором $FeCl_3$. По-видимому, образование солей объясняется более высокой основностью алифатических аминов по сравнению с ароматическими. Выход аддуктов существенно повышается и приближается к количественному при смешении реагентов в диоксане при комнатной температуре.

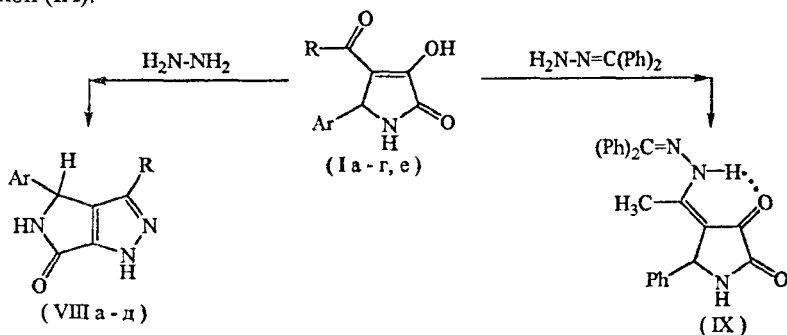
1.2. Взаимодействие 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с бинуклеофильными реагентами.

В литературе отмечалось, что взаимодействие с бинуклеофильными реагентами пирролидин-2,3-дионов может приводить к образованию конденсированных гетероциклических систем. В связи с этим, представляло интерес рассмотреть возможность получения конденсированных гетероциклических систем при взаимодействии 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I а-н) с такими бинуклеофильными реагентами как гидразин, гидразон бензофенона, этилендиамин, о-фенилендиамин, а также п-аминофенилсульфонилгуанидин.

При изучении реакции 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I а-г,е) с гидразином, нами было обнаружено, что в условиях кипячения в ледяной уксусной кислоте эквимольных количеств реагентов образуется конденсированная гетероциклическая система 3,4-диарил- и 4-арил-3-метил-4,6-дигидро-1,5-2Н-пирроло[3,4-с]пиразол-6-онов (VIII а-д).

На основании имеющихся литературных данных можно предположить, что, по-видимому, на первой стадии реакции образуется соответствующий гидразон, который затем циклизуется в конденсированную систему пирроло[3,4-с]пиразола.

При изучении взаимодействия 4-ацетил-3-гидрокси-5-фенил-1Н-3-пирролин-2-она (Iе) с гидразоном бензофенона нами было установлено, что при кипячении в диоксане эквимольных количеств реагентов образуется 5-фенил-4-(1-*N*-дифенилметилденгидразиноэтилиден)-1Н-тетрагидропиррол-2,3-дион (IX).



(VIII) Ar = 4- XC_6H_4 , где X = H (а,д); CH_3O (б); NO_2 (в); Br (г); R = C_6H_5 (а-д); CH_3 (д)

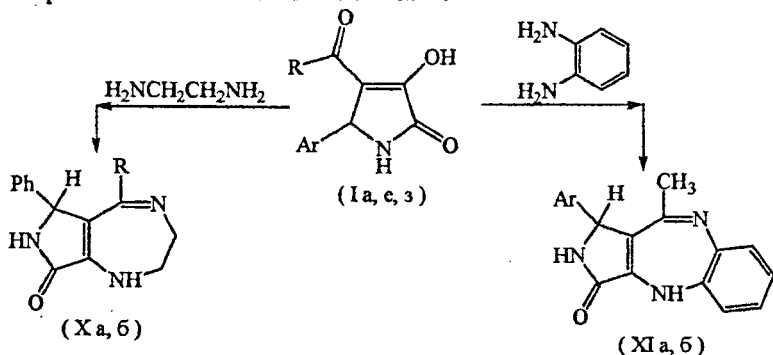
В спектре ЯМР ^1H соединения (IX) присутствует синглет группы NH боковой цепи при 13.15 м.д. В его ИК спектре присутствуют полосы поглощения связи C=C при 1582 см^{-1} двух карбонильных групп при 1638 и 1708 см^{-1} и двух связей NH при 3086 и 3196 см^{-1} . Согласно этим данным можно предположить существование соединения (IX) в энгидразинной форме, стабилизированной

внутримолекулярной водородной связью. Изучение взаимодействия 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I а-д) с гидразоном бензофенона при кипячении реагентов в диоксане или в ледяной уксусной кислоте показало, что в результате реакции образуются смолоподобные продукты, из которых не удалось выделить индивидуальных соединений.

При изучении взаимодействия 4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I а,е) с этилендиамином в условиях длительного кипячения в диоксане нами были выделены 5-метил- и 5-фенил-8-оксо-6-фенил-6Н-пирроло[3,4-*f*]1Н,7Н-2,3-дигидро-1,4-дiazепины (X а,б).

Нами было установлено, что данная реакция идет гораздо легче в случае 4-ацетил-3-гидрокси-5-фенил-1Н-3-пирролин-2-она (I е), что, по-видимому, связано с большей реакционной способностью ацетильного фрагмента по сравнению с бензоильным.

При исследовании взаимодействия соединений (I) с *o*-фенилендиамином нами было установлено, что в условиях длительного кипячения в этаноле, с добавлением каталитического количества ледяной уксусной кислоты, 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-оны (I е,з) образуют 6-арил-5-метил-8-оксо-6Н-пирроло[3,4-*f*]1Н,7Н-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепины (XI а,б). В спектрах ЯМР ^1H соединений (XI а,б) присутствует синглет протона в положении 6 гетероцикла при 5.80-5.85 м.д., синглеты двух аминогрупп при 9.40 и 9.55 м.д. В ИК спектре присутствуют полосы поглощения связи $\text{C}=\text{N}$ при $1641\text{-}1644\text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы при $1704\text{-}1710\text{ см}^{-1}$ и двух NH групп при $3071\text{-}3112\text{ см}^{-1}$ и $3176\text{-}3179\text{ см}^{-1}$.



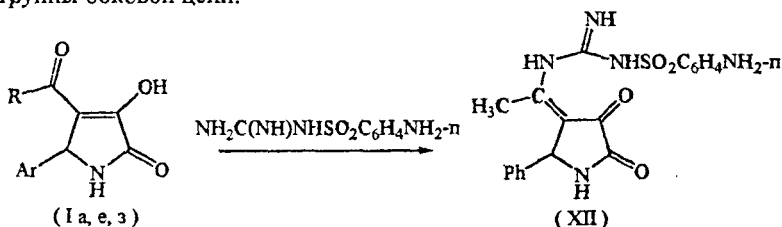
(X) (а) $\text{R} = \text{CH}_3$, (б) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (XI) (а) $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, (б) $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$

5-Арил-4-ароил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-оны (I а-д) с *o*-фенилендиамином в аналогичных условиях не реагируют, возможно, за счет большей стабильности карбонильной группы ароматического фрагмента вследствие ее сопряжения с ароматическим кольцом.

Таким образом, нами впервые показана возможность использования 4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов для синтеза гетероциклической системы пирролобензодиазепина.

Принимая во внимание способность 4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов к формированию конденсированных гетероциклических систем, нами была изучена реакция 4-ацетил-3-гидрокси-5-фенил-1Н-3-пирролин-2-она (Ie) с п-аминофенилсульфонилгуанидином. Известно, что последний с успехом используется в реакции с 1,3-дикарбонильными соединениями для получения различных сульфаниламидных препаратов. Нами было установлено, что при проведении реакции соединения (Ie) с п-аминофенилсульфонилгуанидином при кипячении в ледяной уксусной кислоте образуется 4-(1-п-аминофенилсульфонилгуанидидиноэтилиден)-5-фенил-1Н-тетрагидропиррол-2,3-дион (XII).

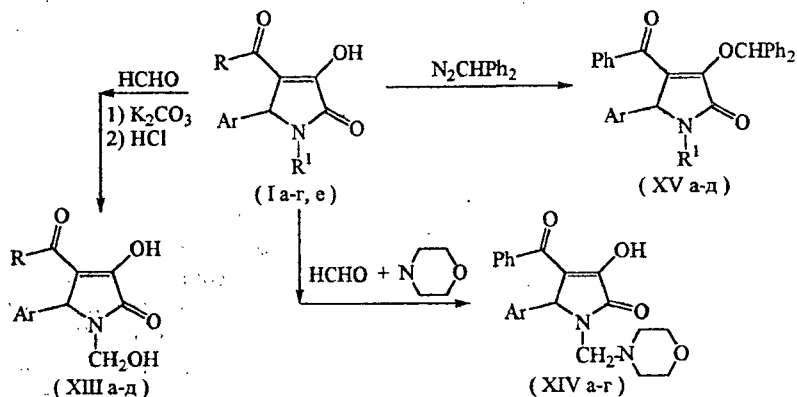
Структура полученного соединения подтверждена данными ИК и ЯМР ^1H спектров. Сдвиг в спектре ЯМР ^1H сигнала протонов метильной группы ацетильного фрагмента в более сильное поле на 0.4 м.д. по сравнению с исходным соединением (Ie), свидетельствует об атаке нуклеофилом карбонильной группы боковой цепи.



1.3. Алкилирование 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов.

Молекула 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I) может быть проалкилирована по двум положениям: енолизованной карбонильной группе в положении 3 гетероцикла с образованием продуктов О-алкилирования и по аминогруппе в положении 1 гетероцикла с образованием продуктов N-алкилирования. С целью выяснить, какая из этих возможностей реализуется на практике, нами были изучены реакции соединений (I а-г,е) с такими алкилирующими агентами как формальдегид, смесь формальдегида и морфолина и дифенилдиазометан.

Нами было установлено, что в условиях кратковременного перемешивания при небольшом нагревании смеси эквимольных количеств 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I а-г,е) и формальдегида, в присутствии основания - карбоната калия, с последующим подкислением реакционной смеси образуются продукты N-алкилирования - 5-арил-4-ацил-1-гидрокси-метил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (XIII а-д).



(XIII) $R = C_6H_5$ (a-r), CH_3 (д); $Ar = 4-XC_6H_4$, где $X = H$ (a,д), Br (б), NO_2 (в), CH_3O (r)

(XIV) $Ar = 4-XC_6H_4$, где $X = H$ (a), Br (б), NO_2 (в), CH_3O (r)

(XV) $R^1 = H$ (a-r), $4-CH_3C_6H_4$ (д); $Ar = 4-XC_6H_4$, где $X = H$ (a,д), Br (б), NO_2 (в), CH_3O (r)

Положительная качественная реакция со спиртовым раствором $FeCl_3$, наличие в ИК спектрах полос поглощения двух связей OH при $3148-3152$ и $3492-3584$ cm^{-1} свидетельствуют в пользу образования продукта N-алкилирования. Данная реакция позволяет получать соединения (XIII a-д), которые прямым путем, из эфира ацилировиноградной кислоты, ароматического альдегида и амина получить затруднительно, ввиду отсутствия соответствующего амина.

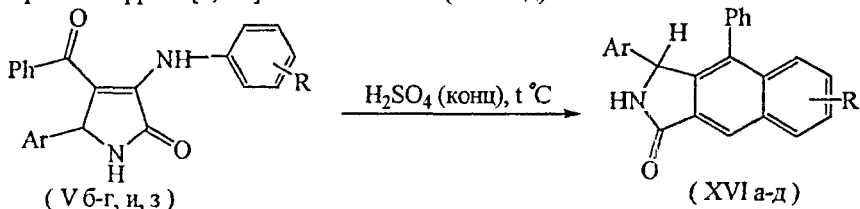
При взаимодействии соединений (I a-г,е) со смесью эквимольных количеств формальдегида и морфолина в условиях перемешивания в диоксане при нагревании нами было установлено, что в случае 4-ацетил-5-фенил-3-гидрокси-1H-3-пирролин-2-она (Ie) происходит осмоление реакционной смеси, а соединения (I a-г) образуют 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1-морфолилметил-3-пирролин-2-оны (XIV a-г).

Алкилирование 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1H-3-пирролин-2-онов (I a-г) и 4-бензоил-1-п-толил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она дифенилдиазометаном в условиях длительного перемешивания в диоксане при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-4-бензоил-3-дифенилметокси-1H-и 1-п-толил-3-пирролин-2-онов (XV a-д).

1.4. Внутримолекулярная циклизация 5-арил-3-ариламино-4-бензоил-1H-3-пирролин-2-онов.

Ранее было установлено, что 3-ариламинопроизводные 4-этоксикарбонил-3-пирролин-2-онов могут подвергаться циклизации в конденсированную систему пирролохинолина. В связи с этим, представляло интерес исследовать возможность подобной циклизации для 5-арил-3-ариламино-4-бензоил-1H-3-пирролин-2-онов (V б-г,з,и). Нами было установлено, что при кратковременном

нагревании и последующем длительном выдерживании при комнатной температуре в среде концентрированной серной кислоты соединения (V б-г,и) претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием 4-арил-(7,9)-R-5-фенил-пирролс[3,4-б]хинолин-2-онов (XVI а-д).



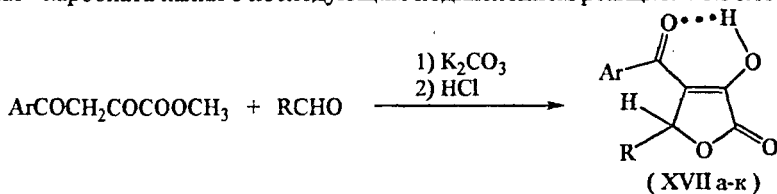
(XVI) R = 7-CH₃ (а), 7-Br (б), 7'-OCH₃ (в), 9-CH₃ (г,д); Ar = 4-XC₆H₄, где X = H (а,б,д), Br (в,г)

По-видимому, наблюдаемая внутримолекулярная циклизация протекает по механизму электрофильного замещения, причем серная кислота способствует образованию электрофильной частицы, протонируя карбонильную группу бензольного фрагмента.

2. Синтез и свойства 5-арил- и 5Н-4-арил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-онов.

Данная часть работы посвящена изучению химических свойств 4-ацил-5-арил- и 5Н-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-онов, которые были нами выбраны для сравнительной характеристики, так как они являются ближайшими кислородсодержащими аналогами исследуемых нами 4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов (I а-и).

5-Арил- и 5Н-4-арил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-оны (XVII а-к) были нами получены конденсацией метиловых эфиров арилпировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и формалином, в присутствии основания - карбоната калия с последующим подкислением реакционной смеси.



(XVII) R = H (а,е,ж), C₆H₅ (б,и), 3-NO₂C₆H₄ (з), 2-FC₆H₄ (к), 4-XC₆H₄, где X = Br (в), F (г), NO₂ (д); Ar = 4-YC₆H₄, где Y = H (а-д,з), Br (е), Cl (ж,и), CH₃ (к).

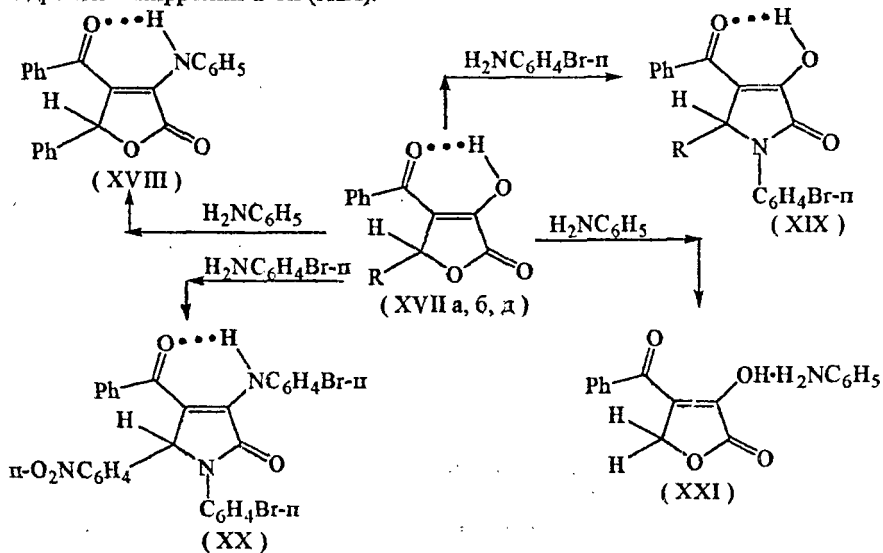
Установлено, что выход продукта существенно возрастает, если в молекулу ароматического альдегида введен электроноакцепторный заместитель, например нитрогруппа (XVII д,з). Введение электронодонорного заместителя понижает выход целевого продукта. Так, при использовании п-N,N-диметил-

аминобензальдегида произошло осмоление реакционной смеси и продукт реакции выделить не удалось.

С целью исследования свойств полученных соединений (XVII а-к), последние были нами вовлечены во взаимодействие с ароматическими аминами, о-фенилендиамином и гидразоном бензофенона.

Нами было установлено, что 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-оны (XVII а-к) взаимодействуют с ароматическими аминами весьма неоднозначно. При кипячении соединений (XVII а-к) с ароматическими аминами в этаноле с добавлением ледяной уксусной кислоты, нами были получены смеси нескольких веществ, которые было трудно разделить и лишь в нескольких случаях удалось выделить индивидуальные продукты реакции. В частности, при полуторачасовом кипячении соединения (XVII б) с двукратным избытком анилина в этаноле с добавлением уксусной кислоты был получен 4-бензоил-3-фениламино-5-фенил-2,5-дигидрофуран-2-он (XVIII). Данные ИК и ЯМР ^1H спектров свидетельствуют о существовании соединения (XVIII) преимущественно в енаминной форме.

При кипячении эквимольных количеств соединения (XVII а) и п-броманилина в аналогичных условиях был получен 4-бензоил-5Н-1-п-бром-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (XIX).

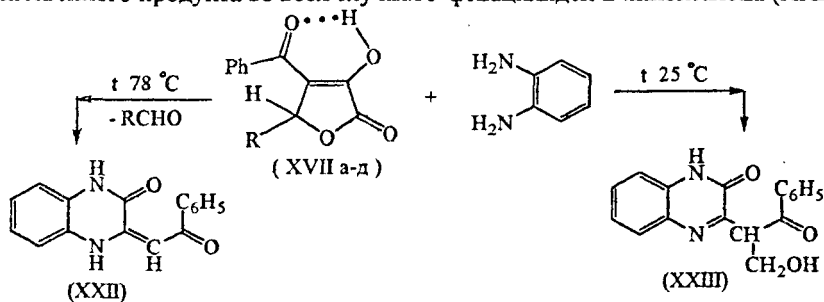


В этом случае атака нуклеофила направлена на атом углерода лактонной карбонильной группы. Эта реакция может быть использована для получения пирролидин-2,3-дионов, не имеющих заместителя в положении 5 гетероцикла, что невозможно при взаимодействии эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью формальдегида и ароматического амина.

При кипячении эквимольных количеств соединения (XVII д) и п-броманилина в тех же условиях реакция идет как по лактонному карбонилу, так и по карбонильной группе в положении 3 гетероцикла с образованием 4-бензоил-1-п-бромфенил-3-п-бромфениламино-5-п-нитрофенил-3-пирролин-2-она (XX). Наличие енольной гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла подтверждено положительной качественной реакцией с FeCl_3 и спектральными данными.

В более мягких условиях, при полуторачасовом нагревании на водяной бане в среде диоксана эквимольных количеств соединения (XVII а) и анилина нами был получен соответствующий аддукт (XXI). Соединение дает вишневую окраску со спиртовым раствором FeCl_3 .

При изучении взаимодействия 5-арил- и 5Н-4-бензоилтетрагидрофуран-2,3-дионов (XVII а-д) с о-фенилендиамином, нами было установлено, что кратковременное кипячение в этаноле эквимольных количеств соединений (XVII а-д) и о-фенилендиамина приводит к образованию в качестве единственного продукта во всех случаях 3-фенацилиден-2-хиноксалона (XXII).



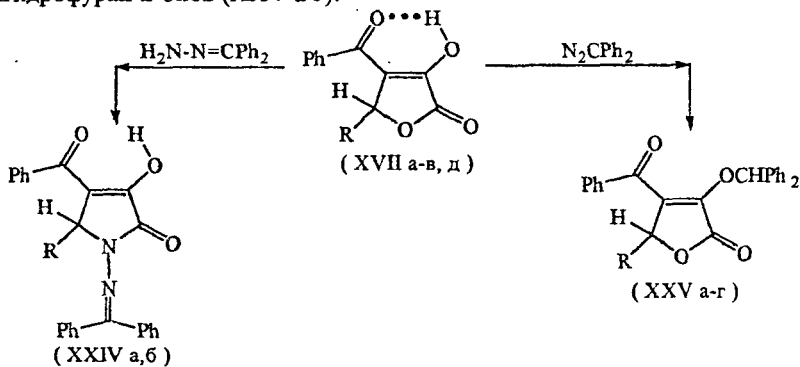
Это же соединение (XXII) было получено и в более мягких условиях: при смешивании растворов соединения (XVII д) и о-фенилендиамина в этаноле при комнатной температуре. Этот результат объясняется, по-видимому, стерическими препятствиями, возникающими в процессе формирования хиноксалинового цикла со стороны гидроксифенилметильной группы, и как следствие этого, реакцией ретро-альдольной конденсации с отщеплением остатка альдегида.

При взаимодействии при комнатной температуре 4-бензоил-5Н-тетрагидрофуран-2,3-диона (XVII а) с о-фенилендиамином был получен с хорошим выходом 3-(1-бензоил-2-гидроксиметил)-2-хиноксалон (XXIII). Образование последнего, по-видимому, объясняется отсутствием стерических препятствий со стороны гидроксиметильной группы в процессе рециклизации фуранового цикла.

Продолжая изучение взаимодействия фурандионов с гидразином и его производными, мы изучили взаимодействие соединений (XVII а, в) с гидразом бензофенона. Нами было установлено, что при взаимодействии 5-

п-бромфенил- и 5Н-4-бензоилтетрагидрофуран-2,3-дионов (XVII а,в) с гидразом бензофенона атака аминогруппы молекулы гидразона бензофенона направлена на лактонную карбонильную группу с образованием 5-п-бромфенил- и 5Н-4-бензоил-3-гидрокси-1-дифенилметиламино-3-пирролин-2-онов (XXIV а,б). Структура полученных соединений подтверждена данными ИК, ЯМР ^1H и масс-спектров.

С целью исследования возможности алкилирования 5-арил- и 5Н-4-ароилтетрагидрофуран-2,3-дионов (XVII), нами было исследовано взаимодействие соединений (XVII а-в,д) с дифенилдиазометаном. Нами было установлено, что 5-арил- и 5Н-4-бензоил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-оны (XVII а-в,д) легко алкилируются по енольной гидроксильной группе в положении 3 гетероцикла с образованием 5-арил- и 5Н-4-бензоил-3-дифенилметокси-2,5-дигидрофуран-2-онов (XXV а-г).



(XXIV) R = H (а), 4-BrC₆H₄ (б)
 (XXV) R = H(а), 4-XC₆H₄, где X = H(б), Br (в), NO₂ (г)

3. Биологическая активность синтезированных соединений.

Представители некоторых классов синтезированных соединений прошли исследование на антиамнестическую, двигательную и ориентировочную активность, которое проводилось на кафедре фармакологии ПГФА под руководством заслуженного деятеля науки России и Мари Эл, академика международной академии наук МАНЭБ, д.биол.н., профессора Коллы В. Э. На кафедре микробиологии ПГФА, заведующая кафедрой к.фарм.н., доцент Одегова Т. Ф., под руководством к.х.н., доц. Ворониной Э. В. было исследовано противомикробное действие ряда полученных соединений.

Установлено, что соединение (XIII б) по антиамнестической активности не уступает известному препарату - пирacetаму, а по влиянию на двигательную активность и ориентировочную реакцию превосходит его.

Высокую антимикробную активность проявили соединения (I д), (IV б, в, е), (XVII б, в, и), минимальная ингибирующая концентрация которых составляет от 62 до 3.9 мкг./мл.

Выводы.

1. На основе реакции эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и ацетата аммония разработана методика синтеза и впервые получены 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-оны.
2. С помощью квантово-химических расчетов исследована электронная структура полученных соединений, а также электронная структура и механизм образования их 3-ариламинопроизводных.
3. Установлено, что при взаимодействии 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с моноклеофильными реагентами в случае 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов атака нуклеофильного реагента направлена на карбонильную группу ацетильного фрагмента, а для 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов - на карбонильную группу в положении 3 гетероцикла.
4. Установлено, что реакции 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с бинуклеофильными реагентами, такими как гидразин - гидрат, этилендиамин, о-фенилендиамин приводят к образованию конденсированных гетероциклических систем пирроло[3,4-с]пиразола, пирроло[3,4-Г]дiazепина и пирроло[3,4-Г]бензодиазепина.
5. Впервые на основе реакции внутримолекулярной циклизации 5-арил-3-ариламино-4-бензоил-1Н-3-пирролин-2-онов предложен способ получения 4-арил-(7,9)-R-5-фенилпирроло[3,4-б]хинолин-2-онов.
6. Конденсацией эфиров ароилпировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и формалином получены 5-арил и 5Н-4-ароил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-оны. Изучено их взаимодействие с моноклеофильными реагентами и установлено, что объектом нуклеофильной атаки становится как карбонильная группа в положении 3 гетероцикла, так и лактонная карбонильная группа.
7. При взаимодействии 5-арил и 5Н-4-ароил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-онов с бинуклеофильными реагентами, такими как о-фенилендиамин и гидразон бензофенона, атака нуклеофила направлена на лактонную карбонильную группу гетероцикла.
8. Синтезировано 65 соединений не описанных ранее в литературе, среди которых обнаружены вещества с антиамнестической и антимикробной активностью.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Безматерных Э.Н. Синтез 5-арил-3-ариламино-2,5-дигидрофуран-2-онов. // Тез. докл. юбил. науч.-практ. конф., посвященной

- 60-летию ПГФА. «Достижения современной фармацевтической науки и образования практическому здравоохранению». Пермь, 1997. С. 72.
2. Питиримова С.Г., Катаева А.В., Каторина И.В., Вахрин М.И., Сараева Р.Ф., Безматерных Э.Н., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л. Синтез 1-цетил-3-гидрокси, 1-арил-3-цетил-5-арил-4-ацил-3-пирролин-2-онов. // Там же. С. 92.
 3. Безматерных Э.Н., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л., Вахрин М.И. Синтез и свойства 5-арил-4-ацилтетрагидропиррол-2,3-дионон. // Тез. докл. юбил. межвуз. конф. «80 лет фармобразования на Урале: итоги и перспективы». Пермь, 1998. С. 63.
 4. Безматерных Э.Н., Раев Е.А., Воронина Э.В., Новоселова Г.Н., Гейн В.Л. Взаимодействие 5-арил- и 5Н-4-бензоил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-онов с нуклеофильными реагентами и дифенилдиазометаном. // Там же. С. 65.
 5. Безматерных Э.Н., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л. Взаимодействие 5-арил-4-бензоилтетрагидрофуран-2,3-дионон и 5-арил-4-бензоилтетрагидропиррол-2,3-дионон с дифенилдиазометаном. // Тез. докл. на шестой междунар. конф. «Химия карбенов и родственных интермедиатов». Санкт-Петербург, 28-30 мая 1998 г. СПб., 1998. С. 76.
 6. Силина Т.А., Воронина Э.В., Безматерных Э.Н., Гейн В.Л. Синтез и противомикробная активность замещенных тетрагидропиррол и тетрагидрофуран-2,3-дионон. / Перм. ин-т Моск-го ин-та коммерции: Сб. науч. тр. Пермь, 1998. С. 54.
 7. Безматерных Э.Н., Гейн В.Л. Получение 5-арил-4-бензоилтетрагидрофуран-2,3-дионон и их взаимодействие с ариламинами. // Тез. докл. LVII междуз. конф. асп. и студ. «Современная наука - аграрному сектору Прикамья». Пермь, 1998. С. 32.
 8. Безматерных Э.Н., Гейн В.Л. Синтез 3-ариламино-5-арил-4-бензоил-1Н-2,5-дигидропиррол-2-онов и их циклизация в пирролохинолины. // Тез. докл. молодежной научной школы по органической химии. Екатеринбург, 1999. С. 57.
 9. Безматерных Э.Н., Гейн Л.Ф., Потемкин К.Д., Гейн В.Л. Взаимодействие 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами и этилендиамином. // Тез. докл. III уральской конференции «Енамины в органическом синтезе». Пермь, 1999. С. 9.
 10. Безматерных Э.Н., Ибряева И.А., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л. Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-гидроксиалкил-3-пирролин-2-онов. // Тез. докл. второй междунар. конф. молодых ученых «Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры». СПб., 1999. С. 130.
 11. Безматерных Э.Н., Катаева А.В., Силина Т.А., Ибряева И.А., Гейн Н.В. Сравнительная противомикробная активность замещенных пирролидин-2,3-дионон и родственных дикарбонильных циклических соединений. // Тез. докл. регион. конф. молодых ученых «Современные проблемы экологии, микробиологии и иммунологии.» Пермь, 1999г. С. 78.