



На правах рукописи

Дмитриев Максим Викторович

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 4-ИЗОПРОПОКСАЛИЛ- И  
4-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С  
НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**1 2 МАЙ 2011**

Пермь-2011

Работа выполнена на кафедре органической химии Пермского государственного университета.

Научный руководитель: Масливец Андрей Николаевич,  
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: Гейн Владимир Леонидович,  
доктор химических наук, профессор,  
зав. кафедрой физической и коллоидной  
химии Пермской государственной  
фармацевтической академии

Мокрушин Владимир Степанович,  
доктор химических наук, профессор  
кафедры ТОС Уральского  
федерального университета им. первого  
Президента России Б.Н. Ельцина

Ведущая организация: Российский университет  
дружбы народов, г. Москва

Защита состоится 3 июня 2011 г. в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 004.016.01 в Институте технической химии УрО РАН по адресу: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3.

Телефон (342) 237-82-72, факс (342) 237-82-62, e-mail: [info@itich.perm.ru](mailto:info@itich.perm.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИТХ УрО РАН.

Отзывы на автореферат просим направлять на адрес ИТХ УрО РАН, в диссертационный совет Д 004.016.01.

Автореферат разослан 30 апреля 2011 г. Автореферат размещен на сайте ИТХ УрО РАН: [www.itich.perm.ru](http://www.itich.perm.ru) 30 апреля 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Горбунов А.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Одним из важнейших направлений развития современной органической химии является изучение химических свойств различных карбонильных производных гетероциклов, на основе которых возможно получение новых классов гетероциклических соединений. Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы, в особенности содержащие функциональные группы в различных положениях пирролдионного цикла, проявляют уникальные свойства в этом отношении и представляют собой интересные объекты исследования.

4-Ацилзамещенные 1*H*-пиррол-2,3-дионы являются полифункциональными соединениями, содержащими несколько карбонильных групп в гетероядре и заместителях, что наряду с напряженностью неароматического пирролдионного цикла придает им высокую реакционную способность, в особенности по отношению к нуклеофильным реагентам. В результате нуклеофильных превращений 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, а именно их реакций с ОН-мононуклеофильными реагентами, 1,2- и 1,4- NH<sub>2</sub>,NH-, NH<sub>2</sub>,SH-бинуклеофильными реагентами получены карбонильные производные пяти-, шести- и семичленных азаетероциклов и конденсированных гетероциклических систем, в том числе обладающие полезными свойствами. Представлялось перспективным исследовать ранее неизученные реакции 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с NH-мононуклеофильными, 1,3-CH<sub>2</sub>NH-, 1,3-NH<sub>2</sub>NH- и 1,3-CH<sub>2</sub>ОН-бинуклеофильными реагентами, направление первоначального присоединения и последующих гетероциклизаций.

**Цель работы.** Исследование взаимодействия 4-изопропоксалил- и 4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с моно- и бинуклеофильными реагентами – NH-нуклеофилами, 1,3-CH<sub>2</sub>NH-, 1,3-NH<sub>2</sub>NH- и 1,3-CH<sub>2</sub>ОН-бинуклеофилами. Изучение возможностей проведения многокомпонентных реакций на основе нуклеофильных превращений пирролдионов.

**Научная новизна.** Впервые изучены нуклеофильные превращения 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и 1-алкил-, 1-арил- и 1-незамещенного 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием первичных арил- и алкиламинов, *N*-замещенных 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов, 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов, тиомочевины, димедона, 4-гидроксикумарина и 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она.

Впервые изучены трехкомпонентные реакции 1-алкил-, 1-арил- и 1-незамещенного 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с индан-1,3-дионом и 3-алкиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами, а также нитрилами (малонитрилом, метилцианоацетатом) и циклическими енолами (циклогексан-1,3-диолами, 4-гидроксикумарином, индан-1,3-дионом, хинолин-2,4-диолом и 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-оном).

Установлено, что взаимодействие 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с моно- и бинуклеофилами приводит к образованию оксопроизводных гетероциклических систем пиррола, спиро[фуран-2,3'-индола], 1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона, спиро[пиррол-3,9'-ксантена], спиро[акридин-9,3'-пиррола], спиро{индено-

[1,2-*b*]хинолин-10,3'-пиррола}, спиро{дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррола}, спиро{пирано[3,2-*c*:5,6-*c'*]дихромен-7,3'-пиррола}, спиро{хромен-4,3'-пиррола}, спиро{пирано[3,2-*c*]хромен-4,3'-пиррола}, спиро{индено[1,2-*b*]пиран-4,3'-пиррола}, спиро{пирано[3,2-*c*]хинолин-4,3'-пиррола}, спиро{пирано[2,3-*c*]пиразол-4,3'-пиррола}, 4-[(пиразол-4-илиден)метил]пиррола.

**Практическая ценность.** Разработаны препаративные методы синтеза неописанных ранее оксопроизводных замещенных изопропил пирролидин-2-карбоксилатов, 6',7'-дигидро-3*H*-спиро[фуран-2,3'-индол]ов], 1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нонанов, изопропил 2-(1,1',2,2',3',4',5',6',7',8'-декагидроспиро[пиррол-3,9'-ксантен]-4-ил)ацетатов, этил 1',2,2',3,4,10-гексагидро-1*H*-спиро[акридин-9,3'-пиррол]-4'-карбоксилатов, этил 1',2',5,11-тетрагидроспиро{индено[1,2-*b*]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2',10,12-тетрагидро-5*H*-спиро{дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро{индено[1,2-*b*]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2',6,8-тетрагидроспиро{пирано[3,2-*c*:5,6-*c'*]дихромен-7,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2',5,6,7,8-гексагидроспиро{хромен-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2'-дигидро-5*H*-спиро{пирано[3,2-*c*]хромен-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2'-дигидро-5*H*-спиро{индено[1,2-*b*]пиран-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2',5,6-тетрагидроспиро{пирано[3,2-*c*]хинолин-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, этил 1',2'-дигидро-1*H*-спиро{пирано[2,3-*c*]пиразол-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилата, 4-[(1*H*-пиразол-4(5*H*)-илиден)метил]-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-олатов триэтиламмония.

Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии.

Среди продуктов синтеза обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую активность, превосходящую активность анальгина.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 статей в «Журнале Органической Химии», 5 тезисов докладов конференций, получен 1 Патент РФ.

**Апробация.** Результаты работы доложены на Региональной научной конференции «35 Лет синтеза фурандионов» (Пермь, 2008), XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), Молодежной научно-практической школе-конференции «Химия поликарбонильных соединений» (Пермь, 2009), Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2009). Международной конференции «Advanced Science in Organic Chemistry» (Мисхор, Крым, 2010).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа общим числом 142 страницы машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, приложения и выводов, содержит 15 рисунков, 5 таблиц. Список литературы включает 75 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую благодарность к.ф.-м.н. Алиеву З.Г. (Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка

Московской обл.) и к.х.н. Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Кодессу М.И. за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР (Институт органического синтеза УрО РАН, ЦКП «Урал-ЯМР», г. Екатеринбург), к.фарм.н. Махмудову Р.Р. за проведение скрининга биологической активности ряда синтезированных соединений (Естественнонаучный институт, г. Пермь).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты №№ 07-03-96036, 08-03-01032).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

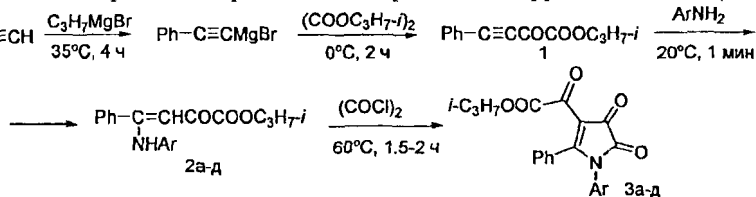
В *первой главе* приводятся литературные данные по взаимодействию 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бинуклеофильными реагентами, на основании которых сделан выбор объектов исследований.

Во *второй главе* описаны результаты проведенных исследований.

### Синтез 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

Наиболее удобным методом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-дионов является взаимодействие первичных енаминов с оксалилхлоридом.

Взаимодействием реактива Йоичча с диизопропилксалатом синтезирован изопропил 2-оксо-4-фенил-3-бутиноат (1), реагирующий с анилинами с образованием изопропил 4-ариламино-2-оксо-4-фенил-3-бутиноатов (2а-д), взаимодействующих с оксалилхлоридом с образованием ранее описанных 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (3а-д).



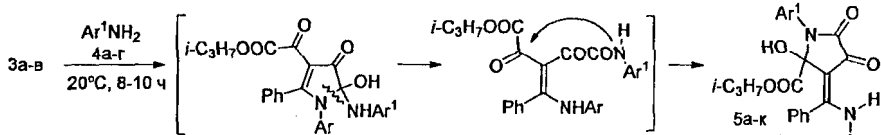
2, 3: Ar = Ph (а), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (б), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (в), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (г), Mes (д).

### Взаимодействие 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с аминами

В продолжение исследования нуклеофильных превращений моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов изучено взаимодействие пирролдионов (3а-д) с первичными аминами.

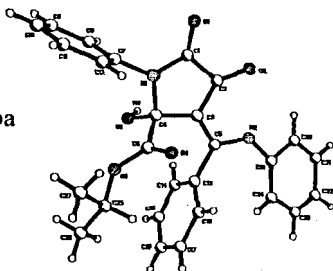
При взаимодействии пирролдионов (3а-в) с ариламинами (4а-г), проводимом путем выдерживания раствора реагентов в абсолютном хлороформе при комнатной температуре 8-10 ч (контроль ТСХ), образуются (*Z*)-изопропил 1-арил-2-гидрокси-4,5-диоксо-3-[фенил(ариламино)метил]пирролидин-2-карбоксилаты (5а-к) – продукты первоначального присоединения первичной аминогруппы ариламинов к атому углерода в положении 2 пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> и

последующего замыкания «нового» пирролдионного цикла. Структура соединений (5а-к) подтверждена РСА соединения (5а).

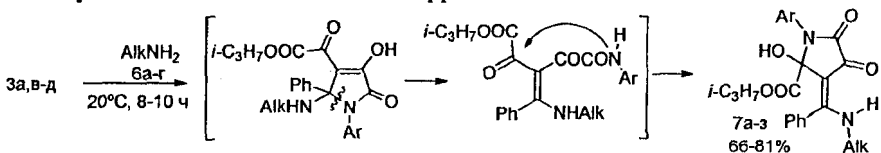


4: Ar<sup>1</sup> = Ph (а), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (б), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (в), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (г); 5: Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar = Ph (а), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (б), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (в), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (г), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, Ar = Ph (д), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (е), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (ж), Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4, Ar = Ph (з), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (и), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (к).

Молекулярная структура соединения (5а).

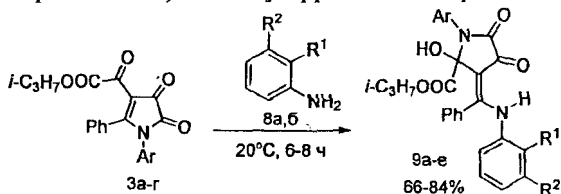


При взаимодействии пирролдионов (3а,в-д) с алкиламинами (6а-г) в аналогичных условиях получены (*Z*)-изопропил 1-арил-2-гидрокси-4,5-диоксо-3-[фенил(алкиламино)метил]пирролидин-2-карбоксилаты (7а-з) – продукты первоначального присоединения аминогруппы алкиламинов к атому С<sup>5</sup> пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup> и последующего замыкания «нового» пирролдионного цикла.



6: Alk = Bn (а), C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-с (б), *i*-C<sub>3</sub>H<sub>11</sub> (в), All (г); 7: Alk = Bn, Ar = Ph (а), Mes (б); Alk = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-с, Ar = Ph (в), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (г), Alk = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>, Ar = Ph (д), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (е), Alk = All, Ar = Ph (ж), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (з).

Пирролдионы (3а-г) взаимодействуют с аминофенолами (8а,б) по аналогичной схеме с образованием (*Z*)-изопропил 2-гидрокси-4,5-диоксо-1-арил-3-[фенил(гидроксифениламино)метил]пирролидин-2-карбоксилатов (9а-е).

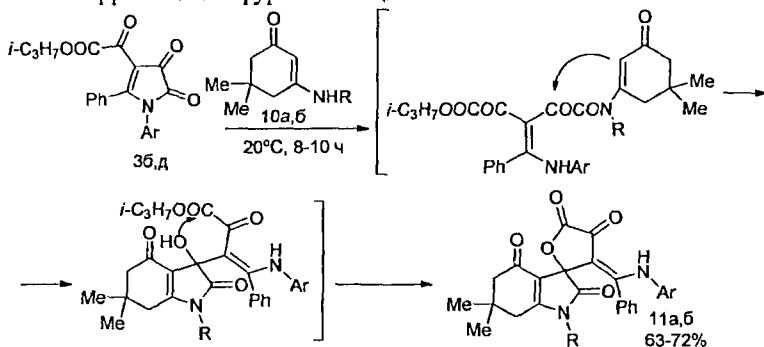


8: R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H (а), R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OH (б); 9: R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H, Ar = Ph (а), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (б), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (в), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (г), R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OH, Ar = Ph (д), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (е).

### Взаимодействие с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами

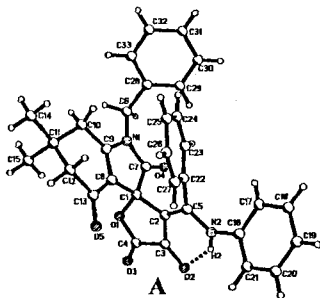
Ранее описано взаимодействие 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом, протекающее по схеме с последовательной атакой двумя нуклеофильными центрами бинуклеофилов атомов углерода в положении 5 и кетонной карбонильной группы изопропоксалильного заместителя и образованием замещенных пирроло[2,3-*b*][1,5]бензодиазепинов и пирроло[2,3-*b*][1,5]бензотиазепинов. Реакции этих 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бинуклеофилами не изучались.

При взаимодействии пирролдионов (36,д) с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами (10а,б) образуются (*Z*)-6',6'-диметил-3-[фенил(ариламино)метиле]н]-6',7'-дигидро-3*H*-спиро[фуран-2,3'-индол]-2',4,4',5(1'*H*,5'*H*)-тетраоны (11а,б) – продукты первоначального присоединения группы NH енаминов (10а,б) к атому C<sup>2</sup> пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> и последующего внутримолекулярного замыкания пиррольного и фуранового циклов.



10: R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (а), Vn (б); 11: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (а), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4, R = Vn (б).

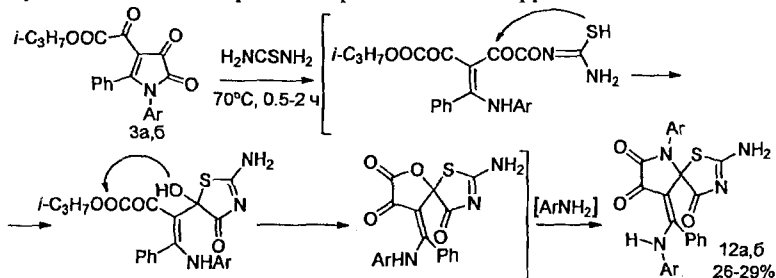
Спектральные характеристики соединений (11а, б) и модельного спиро[фуран-2,3'-индол]-2',4,4',5(1'*H*,5'*H*)-тетраона А, структура которого подтверждена РСА, весьма близки.



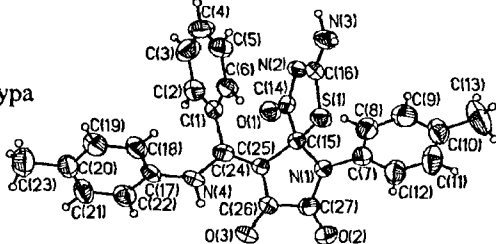
### Взаимодействие с тиомочевиной

При взаимодействии пирролдионов (3а,б) с тиомочевиной получены 2-амино-6-арил-9-[фенил(ариламино)метиле]н]-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2-ен-4,7,8-трионы (12а,б), структура которых подтверждена РСА соединения (12б). Образование соединений (12а,б) происходит, по-видимому, по аналогичной

схеме с последующим аминированием спиро[фуран-5,5-тиазолов] ариламинами – продуктами побочных процессов расщепления пирролдиев.

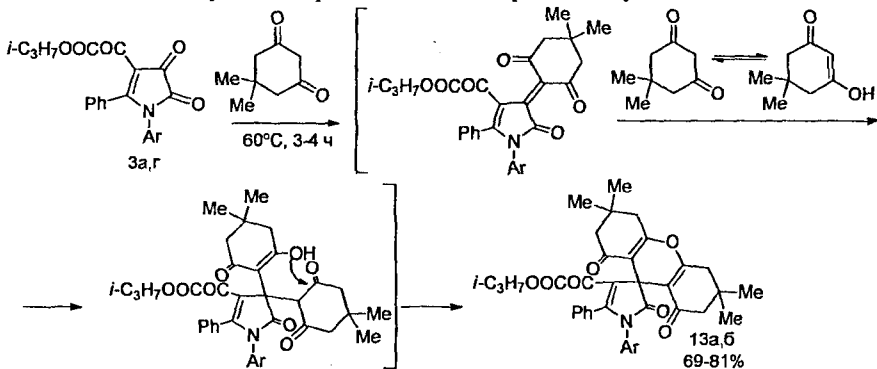


Молекулярная структура соединения (12б).



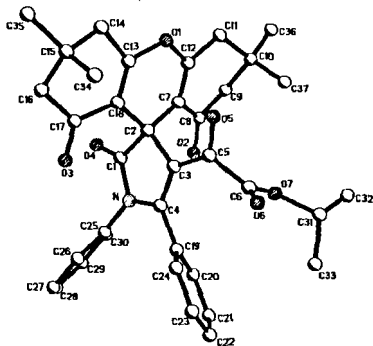
### Взаимодействие с димедоном

При взаимодействии пирролдиев (3а,г) с димедоном в соотношении 1:2 образуются изопропил 2-оксо-2-(1-арил-3',3',6',6'-тетраметил-1',2,8'-триоксо-5-фенил-1,1',2,2',3',4',5',6',7',8'-декагидроспиро[пиррол-3,9'-ксантен]-4-ил)ацетаты (13а,б), структура которых подтверждена РСА соединения (13а). Образование соединений (13а,б) происходит вследствие первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдиев с активированной группой CH<sub>2</sub> димедона и последующего присоединения второй молекулы димедона.





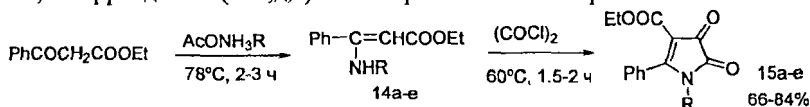
Молекулярная структура соединения (13а).



### Синтез 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

В процессе изучения нуклеофильных превращений 1-арил-4-изопропосалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (3а-д) обнаружено, что вследствие наличия у них большого числа электрофильных центров некоторые их реакции с нуклеофилами протекают неселективно. В продолжение исследований моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов нами изучены менее реакционноспособные 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы. Как оказалось, реакции этих пирролдионов с нуклеофилами в большинстве случаев протекают иным, чем описано выше, образом.

При взаимодействии этилового эфира бензоилуксусной кислоты с замещенными ацетатами аммония получены этил 3-амино-3-фенилакрилаты (14а-е), реагирующие с оксалилхлоридом с образованием 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (15а-е). Пирролдионы (15а,в,г) описаны ранее, а пирролдионы (15б,д,е) синтезированы нами впервые.



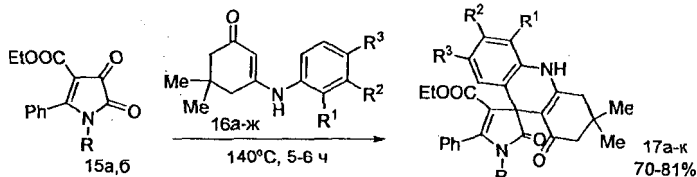
14, 15: R = Bn (а), C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-с (б), H (в), Ph (г), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (д), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (е).

### Взаимодействие 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами

Реакции 4-этоксикарбонилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами ранее не изучались. Нами предпринято исследование взаимодействия 1-алкил-, 1-арил- и 1-незамещенного 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (15а-е) с 1,3-СН, NH- и 1,3-СН, OH-бинуклеофилами, выбор которых обусловлен их структурными особенностями, позволяющими ожидать образования конденсированных систем гетероциклов и спиро-бис-гетероциклических систем.

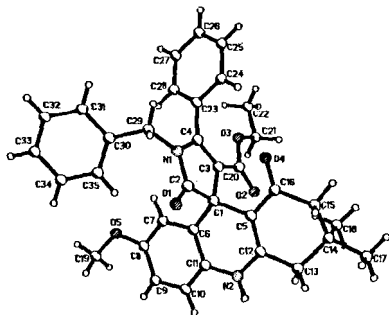
При взаимодействии пирролдионов (15а,б) с 3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами (16а-ж) получены продукты присоединения групп *o*-СН арильного заместителя и β-СН енаминофрагмента енаминов (16а-ж)

к атому углерода в положении 3 пирролдионов – этил 1'-алкил-3,3-диметил-1,2'-диоксо-5'-фенил-1',2,2',3,4,10-гексагидро-1*H*-спиро[акридин-9,3'-пиррол]-4'-карбоксилаты (17а-к), структура которых подтверждена РСА соединения (17в).



16: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (а), R<sup>3</sup> = Me (б), R<sup>3</sup> = OMe (в), R<sup>3</sup> = Br (г), R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe (д), R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup> = Me (е), R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = бензо[*b*], R<sup>3</sup> = H (ж); 17: R = Bn, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (а), R<sup>3</sup> = Me (б), R<sup>3</sup> = OMe (в), R<sup>3</sup> = Br (г), R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe (д), R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup> = Me (е), R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = бензо[*c*], R<sup>3</sup> = H (ж), R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-*c*, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe (з), R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = бензо[*c*], R<sup>3</sup> = H (и), R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Br (к).

Молекулярная структура соединения (17в).

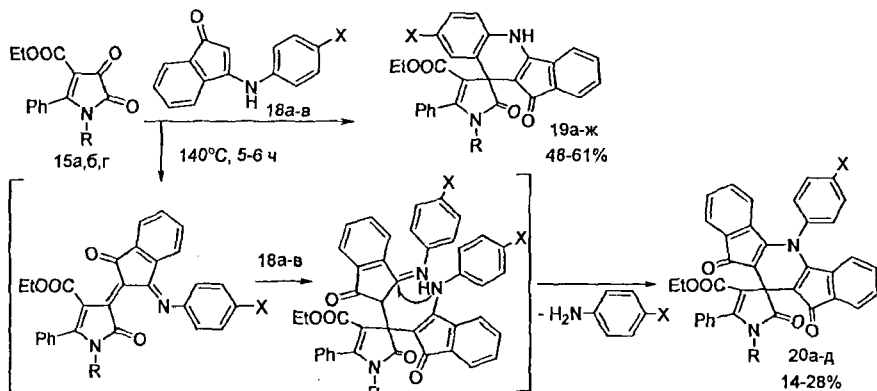


Следует отметить, что енамины (16а-ж) участвуют в реакции в качестве 1,5-СН<sub>2</sub>СН-бинуклеофилов.

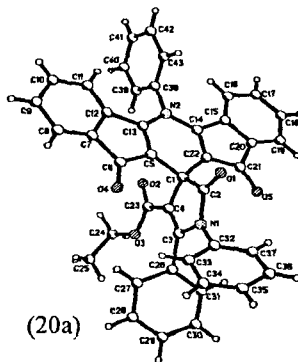
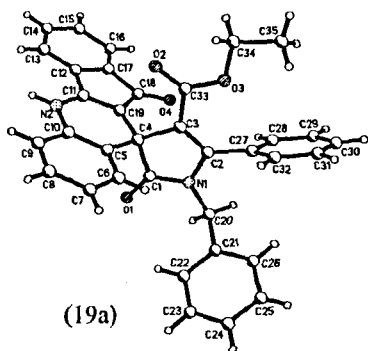
### Взаимодействие с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами

При взаимодействии пирролдионов (15а,б,г) с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами (18а-в) по вышеописанной схеме образуются этил 2',11-диоксо-5'-фенил-1',2',5,11-тетрагидроспиро{индено[1,2-*b*]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (19а-ж), структура которых подтверждена РСА соединения (19а).

При взаимодействии пирролдионов (15б,г) с енаминами (18а-в), кроме соединений (19г-ж), в качестве минорных продуктов выделены этил 5-арил-2',10,12-триоксо-5'-фенил-1',2',10,12-тетрагидро-5*H*-спиро{диндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (20а-д), структура которых подтверждена РСА соединения (20а). Схема образования соединений (20а-д) включает первоначальную конденсацию кетонной карбонильной группы пирролдионов с группой СН<sub>2</sub> енаминов с последующим присоединением второй молекулы енаминов.



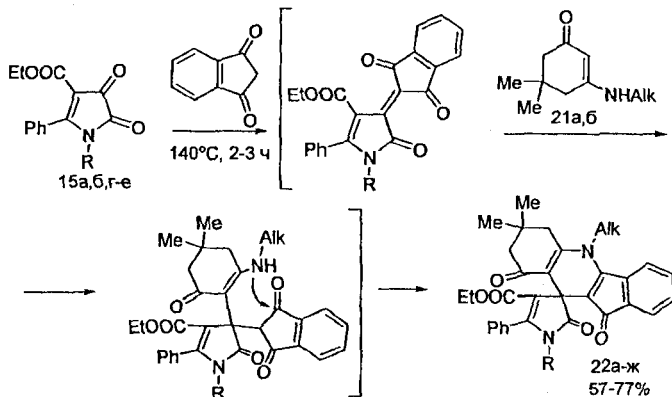
18: X = H (а), Me (б), OMe (в); 19: R = Bn, X = H (а), Me (б), OMe (в), R = Ph, X = H (г), Me (д), OMe (е), R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-с, X = OMe (ж); 20: R = Ph, X = H (а), Me (б), OMe (в), R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-с, X = OMe (г), Me (д).



### Трехкомпонентное взаимодействие с индан-1,3-дионом и 3-алкиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами

В целях подтверждения схемы вышеописанной псевдо-трехкомпонентной спиро-гетероциклизации нами предприняты попытки постадийного ее проведения с использованием близких по строению реагентов.

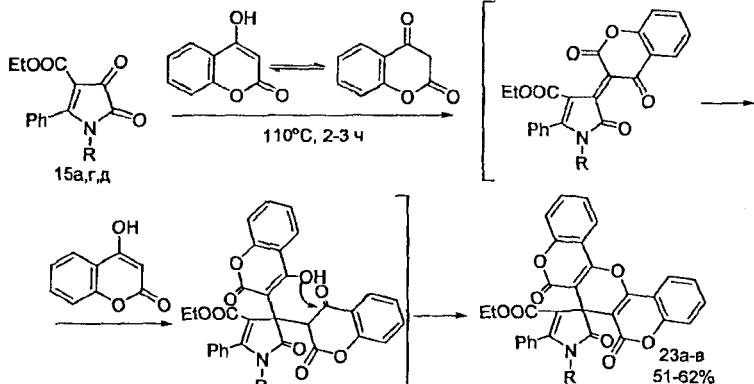
При взаимодействии пирролдионов (15а,б,г-е) с индан-1,3-дионом и 3-алкиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами (21а,б) образуются этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро-{индено[1,2-б]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (22а-ж) – продукты первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдионов с группой CH<sub>2</sub> индан-1,3-диола и последующего присоединения енаминов (21а,б).



21: Alk = Bn (a), All (б); 22: Alk = Bn, R = Bn (a), C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-с (б), Ph (в), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (г), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (д), Alk = All, R = Ph (e), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (ж).

### Взаимодействие с 4-гидроксикумарином

При взаимодействии пирролдионов (15а,г,д) с 4-гидроксикумарином в соотношении 1:2 образуются этил 2',6,8-триоксо-5'-фенил-1',2',6,8-тетрагидроспиро{пирано[3,2-с:5,6-с']дихромен-7,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (23а-в) – продукты первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдионов с группой CH<sub>2</sub> дикетонной формы 4-гидроксикумарина и последующего присоединения второй молекулы 4-гидроксикумарина.



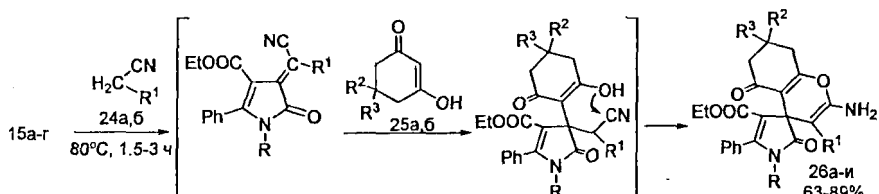
23: R = Bn (a), Ph (б), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (в).

### Трехкомпонентная конденсация с нитрилами и циклическими енолами

Изучена возможность распространения разработанной методологии построения спиро-бис-гетероциклических систем на другие классы реагентов.

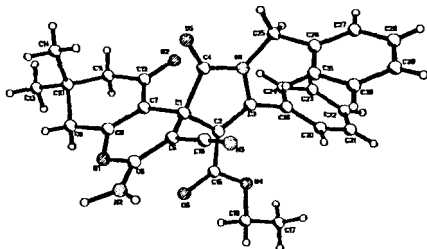
При взаимодействии пирролдионов (15а-г) с нитрилами [малононитрилом (24а) и метилцианоацетатом (24б)] и циклогексан-1,3-дионами (25а,б) получены этил 2-амино-2',5-диоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8-гексагидроспиро[хромен-4,3'-

пиррол]-4'-карбоксилаты (26а-и), структура которых подтверждена РСА соединения (26а). Образование соединений (26а-и) происходит вследствие первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдioneов с группой  $\text{CH}_2$  нитрилов и последующего нуклеофильного присоединения группы  $\beta\text{-CN}$  и гидроксильной группы енольного фрагмента циклогександионов к атому углерода в положении 3 и цианогруппе соответственно.

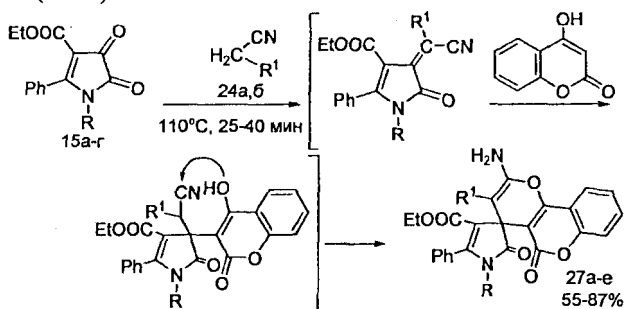


24:  $\text{R}^1 = \text{CN}$  (а),  $\text{COOMe}$  (б); 25:  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$  (а),  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (б); 26:  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CN}$ ,  $\text{R} = \text{Bn}$  (а),  $\text{Ph}$  (б),  $\text{C}_6\text{H}_{11\text{-c}}$  (в),  $\text{H}$  (г),  $\text{R}^1 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R} = \text{Bn}$  (д),  $\text{Ph}$  (е),  $\text{C}_6\text{H}_{11\text{-c}}$  (ж),  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CN}$ ,  $\text{R} = \text{Bn}$  (з),  $\text{C}_6\text{H}_{11\text{-c}}$  (и).

Молекулярная структура соединения (26а).



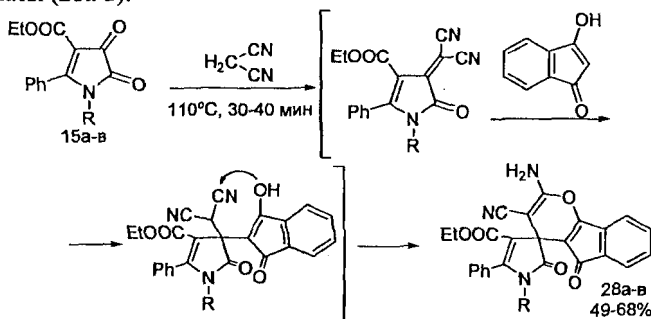
При взаимодействии пирролдioneов (15а-г) с нитрилами (24а,б) и 4-гидроксикумарином по аналогичной схеме образуются этил 2-амино-2',5'-диоксо-5'-фенил-1',2'-дигидро-5H-спиро{пирано[3,2-с]хромен-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (27а-е).



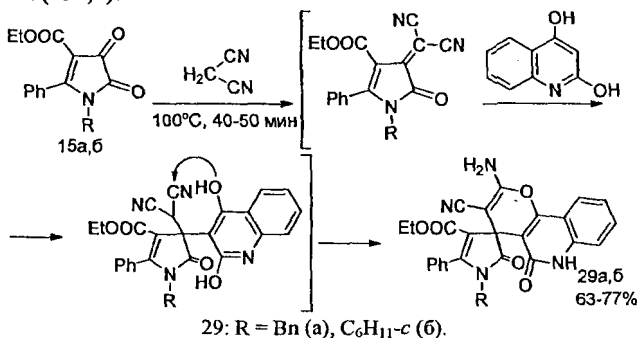
27:  $\text{R}^1 = \text{CN}$ ,  $\text{R} = \text{Bn}$  (а),  $\text{Ph}$  (б),  $\text{C}_6\text{H}_{11\text{-c}}$  (в),  $\text{H}$  (г),  $\text{R}^1 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R} = \text{Bn}$  (д),  $\text{C}_6\text{H}_{11\text{-c}}$  (е).

При взаимодействии пирролдioneов (15а-в) с малонитрилом и индан-1,3-дионом по вышеописанной схеме образуются этил 2-амино-2',5'-диоксо-5'-

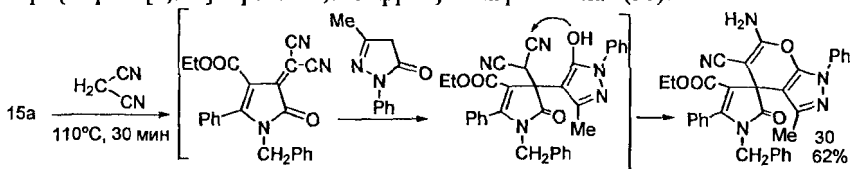
фенил-3-циано-1',2'-дигидро-5*H*-спиро{индено[1,2-*b*]пиран-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (28а-в).



При взаимодействии пирролдионов (15а,б) с малононитрилом и хинолин-2,4-диолом по вышеописанной схеме образуются этил 2-амино-2',5'-диоксо-5'-фенил-3-циано-1',2',5,6-тетрагидроспиро{пирано[3,2-*c*]хинолин-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (29а,б).



При взаимодействии пирролдиона (15а) с малонитрилом и 3-метил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-оном по вышеописанной схеме образуется этил 6-амино-1'-бензил-3-метил-2'-оксо-1,5'-дифенил-5'-циано-1',2'-дигидро-1*H*-спиро{пирано[2,3-*c*]пиразол-4,3'-пиррол}-4'-карбоксилат (30).

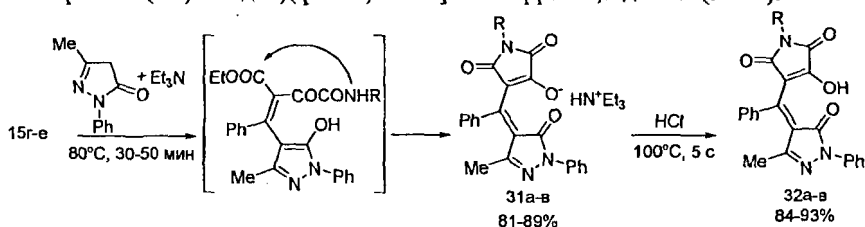


#### Взаимодействие с 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-оном

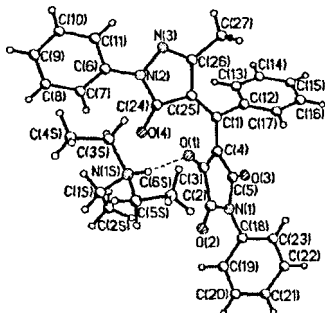
При взаимодействии пирролдионов (15г-е) с 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-оном в присутствии эквимольного количества триэтиламина образуются (*Z*)-1-арил-4-[(3-метил-5-оксо-1-фенил-1*H*-пиразол-4(5*H*)-илиден)-(фенил)метил]-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-олаты триэтиламония

(31а-в) – продукты первоначального присоединения группы  $\beta$ -СН енольной формы пиразолона к атому С<sup>5</sup> пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи N<sup>1</sup>-С<sup>5</sup> и последующего замыкания «нового» пиррольного цикла. Структура соединений (31а-в) подтверждена PCA соеднения (31а).

При взаимодействии енолятов триэтиламмония (31а-в) с водным раствором HCl образуются (Z)-1-арил-3-гидрокси-4-[(3-метил-5-оксо-1-фенил-1H-пиразол-4(5H)-илиден)(фенил)метил]-1H-пиррол-2,5-дионы (32а-в).



Молекулярная структура соединения (31а).



В *третьей главе* приведены методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

В *приложении* приведены данные о биологической активности синтезированных соединений.

Исследование аналгетической активности соединений (5в,д, 17б,г,ж, 19а,в, 20а,д, 26а,е,ж, 27а,в,г,е, 28а) проводили методом термического раздражения «горячая пластинка» в соответствии с существующей методикой.

Аналгетическая активность некоторых синтезированных соединений.

Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса через	
	120 мин	150 мин
5в		18.20±1.11
5д		16.20±0.8
17б		21.20±0.71
17г		23.98±0.77
17ж		23.00±0.90

19а		21.60±0.93
19в		23.60±0.93
20а		22.80±1.50
20д		20.00±0.89
26а	19.08±3.82	19.86±2.38
26е	19.17±3.52	20.58±2.03
26ж	16.75±1.91	18.00±3.06
27а		17.32±3.00*
27в		17.44±2.16*
27г		16.82±3.22*
28а		18.18±3.32*
Анальгин	12.8±1.9	16.3±3.0
Контроль	8.9±0.8	10.6±1.21

\* –  $p > 0.05$  по отношению к исходным данным; в остальных случаях –  $p \leq 0.05$ .

Большая часть исследованных соединений достоверно проявляет анальгетический эффект, для некоторых соединений превышающий эффект препарата сравнения – аналгина.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что первичные ариламины и алкиламины взаимодействуют с 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионами по схеме присоединения аминогруппы к атому  $C^2$  или  $C^5$  пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи  $N^1-C^2$  или  $N^1-C^5$  и последующего замыкания «нового» пирролдионного цикла.
2. Показано, что 1,3-бинуклеофилы (3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оны и тиомочевина) взаимодействуют с 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионами по схеме первоначального присоединения группы NH бинуклеофила к атому  $C^2$  пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи  $N^1-C^2$  и последующего внутримолекулярного замыкания пиррольного (или тиазольного) и фуранового циклов.
3. Найдено, что димедон взаимодействует с 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионами по схеме первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы в положении 3 пирролдионов с метиленовой группой димедона и последующего нуклеофильного присоединения второй молекулы димедона.
4. Показано, что карбоциклические енамины (3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оны и 3-ариламино-1*H*-инден-1-оны) взаимодействуют с 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионами как 1,5-СН,СН-бинуклеофилы с образованием продуктов присоединения групп  $o$ -СН арильного заместителя и  $\beta$ -СН енаминофрагмента енаминов к атому углерода в положении 3 пирролдионов.
5. Найдено, что 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с индан-1,3-дионом и 3-алкиламино-5,5-



- диметилциклогекс-2-ен-1-онами в соотношении 1:1:1, а с 4-гидроксикумарином в соотношении 1:2 по схеме первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдионов с группой  $\text{CH}_2$  енолов и последующего присоединения енамина или енола.
- Установлено, что нитрилы (малонитрил и метилцианоацетат) и циклические енолы взаимодействуют с 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диолами в соотношении 1:1:1 по схеме первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдионов с группой  $\text{CH}_2$  нитрилов с последующим нуклеофильным присоединением группы  $\beta$ -СН и гидроксильной группы енолов к атому  $\text{C}^3$  и цианогруппе соответственно.
  - Найдено, что 3-метил-1-фенил-1*H*-пиррол-5(4*H*)-он взаимодействует с 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диолами в присутствии триэтиламина с образованием продуктов первоначального присоединения группы  $\beta$ -СН енольной формы пиразолона к атому  $\text{C}^5$  пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи  $\text{N}^1\text{-C}^5$  и последующего замыкания «нового» пиррольного цикла.

#### Основное содержание диссертации изложено в работах:

- Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. Рециклизации 4-изопропоксалил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием *o*-аминофенола // ЖОрХ. 2009. Т. 45, вып. 9. С. 1427-1428.
- Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXVII. Пирролдион-пирролдионовая рециклизация изопропил 2-(1-арил-4,5-диоксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)-2-оксоацетатов под действием ариламинов. Кристаллическая и молекулярная структура (*Z*)-изопропил 2-гидрокси-4,5-диоксо-1-фенил-3-[фенил(фениламино)метилен]пирролидин-2-карбоксилата // ЖОрХ. 2010. Т. 46, вып. 2. С. 261-264.
- Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Трехкомпонентная конденсация 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малонитрилом и димедоном // ЖОрХ. 2010. Т. 46, вып. 6. С. 930-931.
- Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXX. Spiro-гетероциклизация 1*H*-пиррол-2,3-диола под действием 1,5-бинуклеофила. Кристаллическая и молекулярная структура этил 1'-бензил-3,3-диметил-7-метокси-1,2'-диоксо-5'-фенил-1',2,2',3,4,10-гексагидро-1*H*-спиро[акридин-9,3'-пиррол]-4'-карбоксилата // ЖОрХ. 2010. Т. 46, вып. 8. С. 1173-1176.
- Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXI. Рециклизация 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием алкиламинов // ЖОрХ. 2011. Т. 47, вып. 1. С. 94-96.
- Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Spiro-гетероциклизация 1*H*-пиррол-2,3-диола под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов // ЖОрХ. 2011. Т. 47, вып. 2. С. 309-310.

7. Масливец А.Н., Силайчев П.С., Махмудов Р.Р., Дмитриев М.В., Федоровцева А.Н. Этил 1'-бензил-3,3-диметил-1,2'-диоксо-5'-фенил-1',2,2',3,4,10-гексагидро-1*H*-спиро[акридин-9,3'-пиррол]-4'-карбоксилаты и способ их получения // Патент РФ на изобретение № 2387651 (2010). Бюлл. изобр. № 12 от 27.04.2010.
8. Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Масливец А.Н. Исследование взаимодействия 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами // Материалы региональной научной конференции «35 Лет синтеза фурандионов». Пермь. 2008. С. 15.
9. Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Рециклизации 1-арил-4-изопропоксалил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием ариламинов и *N*-замещенных 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енонов // Сборник научных трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Под ред. профессора Кривенько А.П. Саратов. 2008. С. 250-253.
10. Дмитриев М.В., Степанян Ю.Г., Силайчев П.С., Масливец А.Н. Трёхкомпонентная конденсация моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с динитрилом малоновой кислоты и димедоном // Сборник тез. док. Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН. Москва. 2009. С. 167.
11. Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Масливец А.Н. Трёхкомпонентная конденсация 4-этоксикарбонил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с замещенными ацетонитрилами и димедоном // Материалы региональной научно-практической молодежной школы-конференции «Химия поликарбонильных соединений». Пермь. 2009. С. 30.
12. Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Спиро-гетероциклизация 1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов // International Symposium «Advanced Science in Organic Chemistry». Miskhor, Crimea. 2010. С-64.

Подписано в печать 18.04.2011 г. Формат 60×84/16.  
Усл. печ. л. 1.16. Тираж 110 экз. Заказ 133.

Типография Пермского государственного университета  
614990. Пермь, ул. Букирева, 15