

На правах рукописи



Бубнов Николай Владимирович

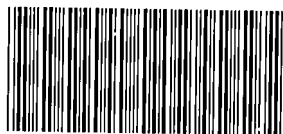
**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 1-АРИЛ-4-АРОИЛ-5-
МЕТОКСИКАРБОНИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С 1,3 СН, NH- и
NH, NH-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

5 ДЕК 2013

Новосибирск - 2013



005542100

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Научный руководитель

Масливец Андрей Николаевич,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУН ВПО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»

Официальные оппоненты:

Гейн Владимир Леонидович,
доктор химических наук, профессор
ГБОУ ВПО «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Минздрава России, г.
Пермь

Морозов Денис Александрович
Кандидат химических наук,
ФГБУН Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук

Ведущая организация:

**ФГБУН Институт технической химии Уральского
отделения Российской академии наук, г. Пермь**

Защита состоится «13» декабря 2013 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН по адресу: 630090, Новосибирск-90, проспект Академика Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Автореферат разослан «12» ноября 2013 г

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор



Шульц Эльвира
Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из важнейших направлений развития современной органической химии является изучение химических свойств различных производных гетероциклов, на основе которых возможно получение новых классов гетероциклических соединений, в том числе обладающих полезными свойствами. 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.

1-Арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы являются полифункциональными соединениями, содержащими несколько карбонильных групп в гетероядре и в заместителях, что наряду с напряженностью неароматичного пирролдионного цикла придает им высокую реакционную способность по отношению к нуклеофильным реагентам. Ранее проведенные исследования показали, что нуклеофильные превращения этих пирролдионов под действием 1,2 NH,NH-, 1,4 NH,NH-, NH,SH-, NH,OH-бинуклеофилов, а также некоторых 1,3 CH,NH-бинуклеофилов приводят к образованию карбонильных производных пяти-, шести- и семичленных азаетероциклов, спиро- и конденсированных гетероциклических систем, в том числе обладающих высокой биологической активностью. Представлялось перспективным исследовать ранее неизученные реакции с 1,3 CH,NH- и NH,NH-бинуклеофильными реагентами, направление первоначального присоединения и последующих рециклизаций и гетероциклизаций.

Цель работы. Исследование взаимодействия 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с новыми 1,3-бинуклеофильными реагентами – циклическими и гетероциклическими енаминами, ациклическими и гетероциклическими 1,3 NH,NH-диаминами.

Научная новизна. Установлено, что спиро-гетероциклизация 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона и 1,3-дифенилгуанидина приводит к образованию оксипроизводных спиро{индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррола}, спиро{пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидина}, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нонена.

Впервые показано, что для спиро-гетероциклизации 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием мочевины, тиомочевины, 1,3-дифенилтиомочевины и семикарбазонов кетонов, приводящей к образованию оксипроизводных гетероциклических систем 1,3,6-триазаспиро[4.4]нонен-2,4,7-триона, 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонена, 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонен-4,7-диона и 3-метиленамино-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонен-2,4,7-триона, требуется активация второго нуклеофильного центра в продукте первоначального присоединения.

Найдено, что обратимое [3+3]нуклеофильное присоединение 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона к 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионам приводит к образованию производных мостиковой гетероциклической системы тетраазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]долецена.

Установлено, что рециклизации 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-амино-5-трифторметил-1*H*-1,2,4-триазола и 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразола приводит к образованию оксопроизводных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3]диазина и пиразоло[3,4-*b*]пиридина.

Впервые показано, что гетероциклизация 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием антралиновой кислоты приводит к построению гетероциклической системы пирроло[2,3-*b*]хинолина.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза неописанных ранее функционально замещенных производных спиро{индено [1,2-*b*]пиррол-3,2'-пирролов}, 4,6,8,11-тетраазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеценов, диметилспиро{пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидинов}, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, 2-имино-1,3,6-триазаспиро[4.4]ноненов, 2-уреидо-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нонен-2,4,7-трионов, 2-тиоуреидо-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов, 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонен-4,7-дионов, 2-метилкарбазиламино-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов, 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]ноненов, 3-метиленамино-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонен-2,4,7-трионов, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3]диазина, пирроло[2,3-*b*]хинолина. 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 7 статей в Журнале Органической Химии, 1 статья в вестнике молодых ученых ПГНИУ, 8 тезисов докладов конференций, получен 1 Патент РФ.

Апробация. Результаты работы доложены на международных конференциях «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск 2009), «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь 2010), «Химия гетероциклических соединений» (Москва 2010), «Синтез знаний в естественных науках: рудник будущего», (Пермь 2011), региональной научной конференции 35 лет синтеза фурандионов (Пермь 2008), школы-конференции Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии, (Пермь 2011).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 145 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, приложения и выводов, содержит 58 рисунков, 1 таблицу. Список литературы включает 82 наименования работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность к.ф.-м.н. Алиеву З.Г. (ИПХФ РАН, г. Черноголовка.) и к.х.н. Слепухину П.А. (ИОС УрО РАН, г. Екатеринбург) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. за исследование биологической активности ряда синтезированных соединений (ЕНИ ПГНИУ, г. Пермь).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 12-03-00696, 13-03-96009) и Минобрнауки РФ, Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

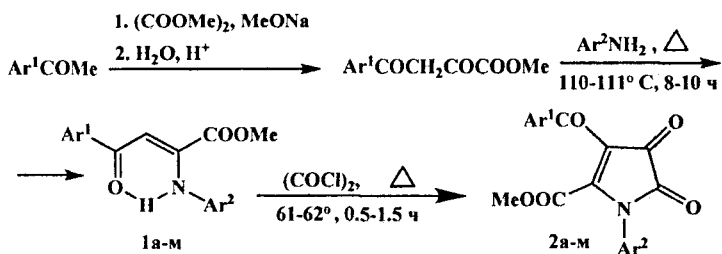
В *первой главе* приводятся литературные данные по взаимодействию 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бинуклеофильными реагентами, на основании которых сделан выбор объектов исследований.

Во *второй главе* описаны результаты проведенных исследований.

Синтез 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

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

Конденсацией Кляйзена ацетофенонов с диметилосалатом в присутствии метилата натрия синтезированы метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот, реагирующие с замещенными анилинами с образованием енаминов (1а-м), взаимодействующих с оксалилхлоридом при кипячении в хлороформе с образованием 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (2а-м).



1,2: Ar¹ = Ar² = Ph (а); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-МеС₆Н₄ (б), Ar² = 4-МеОС₆Н₄ (в), Ar² = 4-СlС₆Н₄ (г); Ar² = 4-ВrС₆Н₄ (д); Ar¹ = 4-МеС₆Н₄, Ar² = Ph (е); Ar¹ = 2,4-Ме₂С₆Н₃, Ar² = Ph (ж); Ar¹ = Ar² = 4-МеС₆Н₄ (з); Ar¹ = 4-МеС₆Н₄, Ar² = 4-МеОС₆Н₄ (и); Ar¹ = 2,4-Ме₂С₆Н₃, Ar² = 4-МеС₆Н₄ (к), Ar¹ = 4-ЕтОС₆Н₄, Ar² = 4-МеС₆Н₄ (л), Ar¹ = 4-ВrС₆Н₄, Ar² = 4-МеС₆Н₄ (м).

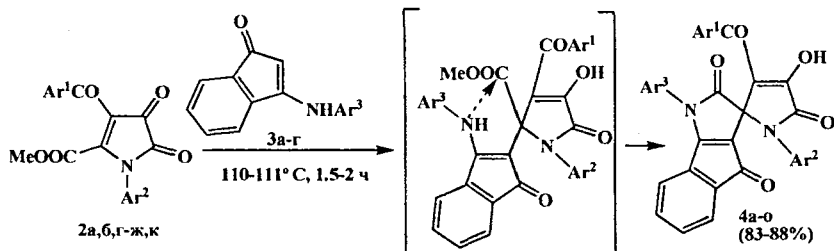
Схема 1

Ранее детально изучены направления и механизмы реакций 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2 NH₂NH-, 1,4 NH₂NH-, NH₂SH-, NH₂ОН-бинуклеофилами (арилгидразинами, о-фенилендиамином, N-фенил-о-фенилендиамином, о-аминотиофенолом, о-аминофенолом), а также некоторыми 1,3 CH₂NH-бинуклеофилами (ациклическими, карбоциклическими и гетероциклическими енаминами, енаминокетонами и енаминозфирями, 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами). Показано, что реакции этих пирролдионов с бинуклеофилами весьма чувствительны к структуре бинуклеофильного реагента, причем возможна реализация нескольких схем взаимодействия.

В продолжение исследования нуклеофильных превращений моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов исследовано взаимодействие пирролдионов (2а-м) с представителями новых классов карбоциклических и гетероциклических 1,3 CH₂NH-бинуклеофилов и 1,3 NH₂NH-бинуклеофилами.

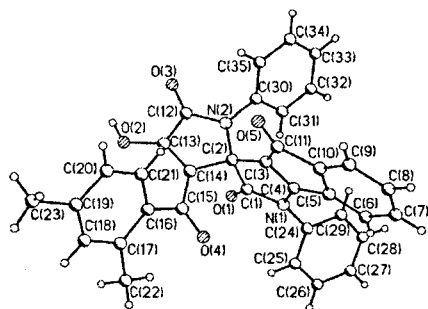
Взаимодействие 1-арил-4-арил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами

При взаимодействии пирролдионов (2а,б,г-ж,к) с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами (3а-г) в соотношении 1:1, проводимом при кипячении в абсолютном толуоле 1,5-2 ч (контроль ТСХ), получены продукты последовательной атаки группами β-СН и NH енаминофрагмента амининденонов атома С⁵ и метоксикарбонильной группы в положении 5 пирролдионов – 1,1'-диарил-3'-арил-4'-гидрокси-1*H*-спиро{индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррол}-2,4,5'(1'*H*)-трионы (4а-о), структура которых подтверждена на примере РСА соединения (4л).



3: Ar³ = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г); 4: Ar¹ = Ar² = Ar³ = Ph (а); Ar¹ = Ar² = Ph, Ar³ = 4-MeOC₆H₄ (б); Ar¹ = Ar³ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (в); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄, Ar³ = 4-ClC₆H₄ (г); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄, Ar³ = 4-MeC₆H₄ (д); Ar¹ = Ar³ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄ (е); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄, Ar³ = 4-MeOC₆H₄ (ж); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 4-MeC₆H₄ (з); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ar³ = Ph (и); Ar¹ = Ar³ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ph (к); Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = Ar³ = Ph (л); Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = 4-MeC₆H₄, Ar³ = Ph (м); Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = Ar³ = 4-MeC₆H₄ (н); Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (о);

Схема 2

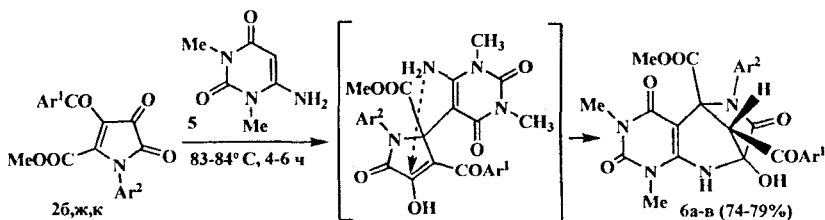


Молекулярная структура соединения (4л).

Подобная схема спиро-гетероциклизации пирролдионов (2) под действием различных енаминов (последовательная атака СН и NH группами 1,3 СН,NH-бинуклеофила атомов углерода в положении 5 и метоксикарбонильной группы в положении 5) ранее наблюдалась наиболее часто.

Взаимодействие с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионом

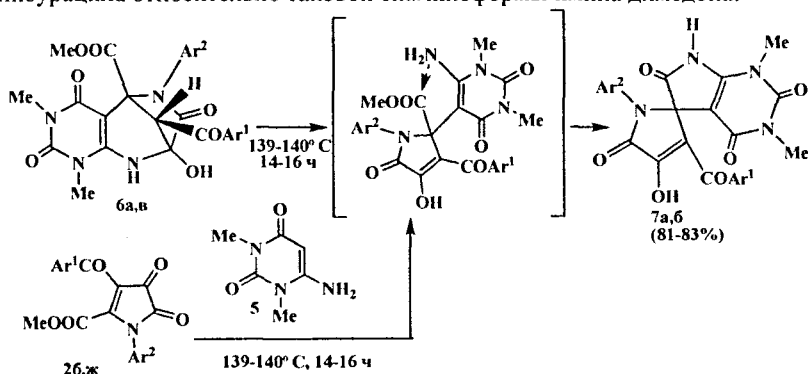
При взаимодействии пирролдионов (26,ж,к) с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионом (5), проводимом при кипячении в абсолютном 1,2-дихлорэтано 4-6 ч (контроль ТСХ), получены продукты последовательного присоединения групп β -CH и NH енаминофрагмента аминокетопиримидинона к атомам C^5 и C^3 пирролдионов – метил 11-арил-12-бензоил-9-гидрокси-4,6-диметил-3,5,10-триоксо-4,6,8,11-тетраазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-1-карбоксилаты (6а-в).



6: Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б); Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (в)

Схема 3

Ранее подобная схема нуклеофильного [3+3]присоединения наблюдалась при взаимодействии пирролдионов (2) с N-незамещенным имином димедона в значительно более мягких условиях – при кипячении в абсолютном бензоле в течении 1-2 мин. Ужесточение условий проведения настоящей реакции связано, вероятно, с меньшей нуклеофильностью β -CH и NH групп енаминофрагмента аминокетопиримидинона относительно таковой енаминоформы имина димедона.



7: Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = Ph (а); Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (б)

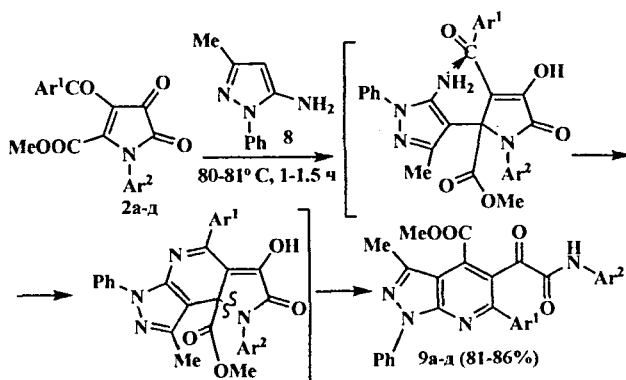
Схема 4

При кипячении мостиковых соединений (6а,в) в среде *m*-ксилола в течение 14-16 ч (контроль ТСХ) происходит их рециклизация вследствие расщепления

полуаминальной связи NH-C(OH) и внутримолекулярного замыкания пиррольного цикла путем атаки первичной аминогруппой енаминофрагмента гетероциклического енамина метоксикарбонильной группы в положении 5 пирролдионов с образованием 1-арил-3-бензоил-4-гидрокси-1',3'-диметилспиро{пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин}-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраонов (7а-в). Соединения (7а-в) образуются также при проведении взаимодействия пирролдионов (2б,ж) с енамином (5) в аналогичных условиях.

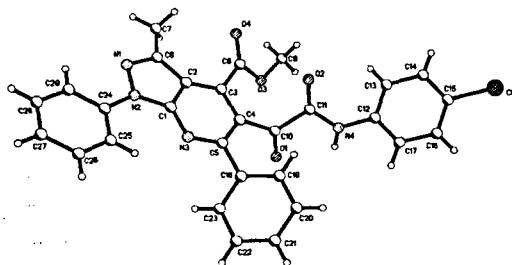
Взаимодействие с 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолом

При взаимодействии пирролдионов (2а-д) с 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолом (8) получены продукты последовательной атаки группами β-CN и NH₂ енаминофрагмента пиразоламина атома С⁵ и карбонильной группы аромильного заместителя в положении 4 пирролдионов и раскрытия пирролдионного цикла по связи N¹-C⁵ - метил 6-арил-3-метил-5-[2-оксо-2-(4-ариламино)ацетил]-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилаты (9а-д), структура которых подтверждена на примере PCA соединения (9г).



9: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-BrC₆H₄ (д)

Схема 5



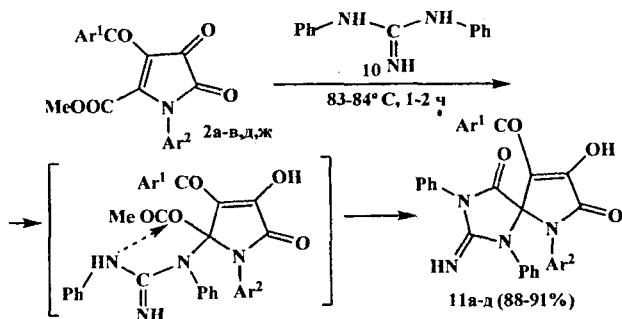
Молекулярная структура соединения (9г).

Подобная схема взаимодействия наблюдалась в реакциях пирролдионов (2) с арилгидразинами, содержащими электронодонорные заместители в арильной группе. В реакциях пирролдионов (2) с 1,3-CH₂NH-бинуклофилами подобная схема взаимодействия наблюдается впервые.

Взаимодействие с 1,3-дифенилгуанидином

В продолжение исследования нуклеофильных превращений 1-арил-4-аронил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов исследовано их взаимодействие с 1,3-NH,NH-бинуклофилами.

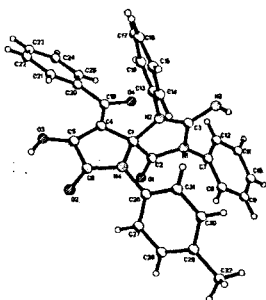
При взаимодействии пирролдионов (2а-в,д,ж) с 1,3-дифенилгуанидином (10) в соотношении 1:1, проводимом при кипячении в абсолютном 1,2-дихлорэтано 1-2 ч (контроль ТСХ), получены продукты последовательной атаки вторичными аминогруппами реагента атома С⁵ и метоксикарбонильной группы в положении 5 пирролдионов – 6-арил-9-аронил-8-гидрокси-2-имино-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы (11а-ж), структура которых подтверждена на примере РСА соединения (11б).



11: Ar¹ = Ar² = Ph (а); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 4-BrC₆H₄ (г);
Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = Ph (д)

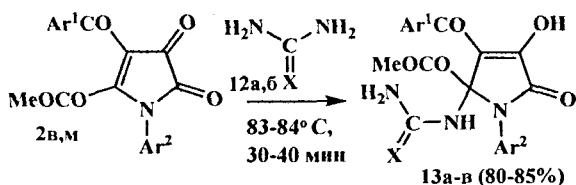
Схема 6

Молекулярная структура
соединения (11б).



Взаимодействие с мочевиной и тиомочевиной

При взаимодействии пирролдионов (2в,м) с мочевиной и тиомочевиной (12а,б), проводимом путем кипячения в абсолютном 1,2-дихлорэтано при температуре 83-84°С в течение 30-40 минут (контроль ТСХ) образуются продукты присоединения аминогруппы реагентов к атому С⁵ пирролдионов – метил 1-арил-3-ароил-4-гидрокси-5-оксо-2-уреидо- и 2-тиоуреидо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилаты (13а-в).

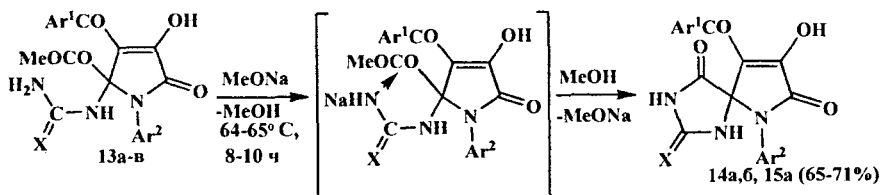


12: X=O (а), X=S (б); 13: Ar¹= Ph; Ar² = C₆H₄OMe-4; X=O (а), Ar¹= Ph; Ar² = C₆H₄OMe-4; X=S (б), Ar¹= C₆H₄Br-4; Ar² = C₆H₄Me-4; X=O (в)

Схема 7

Многочисленные попытки термической циклизации соединений (14а-в) (путем сплавления или продолжительного кипячения в высококипящих растворителях) не привели к успеху – соединения (13) выделялись в неизменном виде.

При кипячении соединений (14а-в) с метилатом натрия в метаноле в течение 8-10 ч (контроль ТСХ) происходит их внутримолекулярная циклизация с образованием 6-арил-9-ароил-8-гидрокси-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов (14 а,б) и 9-бензоил-8-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-диона (15а).

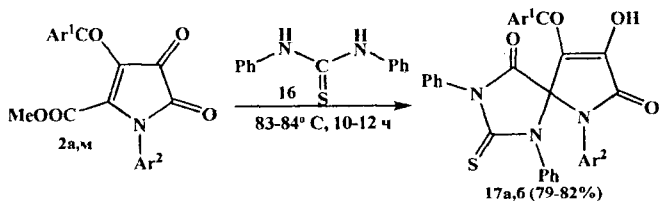


14: Ar¹= Ph; Ar² = C₆H₄OMe-4; X=O (а), Ar¹ = C₆H₄Br-4; Ar² = C₆H₄Me-4; X=O (б); 15: Ar¹= Ph; Ar² = C₆H₄OMe-4; X=S (а)

Схема 8

Взаимодействие с 1,3-дифенилтиомочевиной

При взаимодействии пирролдионов (2а,м) с 1,3-дифенилтиомочевиной (16), проводимом путем кипячения в абсолютном 1,2-дихлорэтано при температуре 83-84°C в течение 10-12 ч (контроль ТСХ), образуются продукты атаки вторичными аминогруппами реагента атома С⁵ и метоксикарбонильной группы в положении 5 пирролдионов - 6-арил-9-аронил-8-гидрокси-2-тиоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы (17а,б)

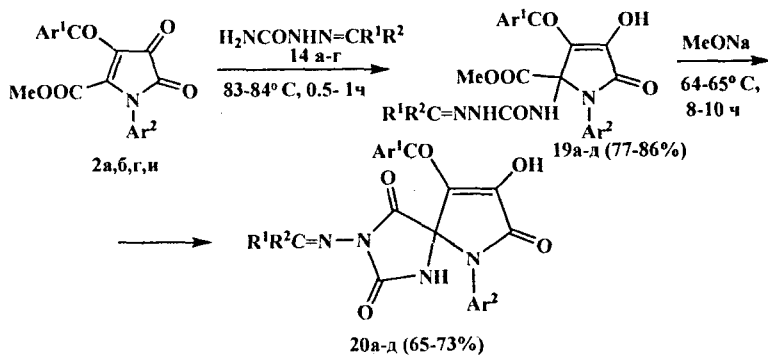


17: Ar¹=Ar²=Ph (а); Ar¹ = C₆H₄Br-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (б)

Схема 9

Взаимодействие с семикарбонами кетонов

При взаимодействии пирролдионов (2а,б,г,и) с семикарбонами ацетофенона, 2-бутанона, циклогексанона (18а-в), проводимом путём кипячения в среде абсолютного 1,2-дихлорэтана в течение 0,5-1 ч (контроль ТСХ), получены метил 1-арил-3-аронил-4-гидрокси-2-метиленкарбазоиламино-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилаты (19а-д). При кипячении соединений (19а-д) с метилатом натрия в метаноле в течение 8-10 ч (контроль ТСХ) происходит их внутримолекулярная циклизация с образованием 6-арил-9-аронил-8-гидрокси-3-метиленамино-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов (20а-д).

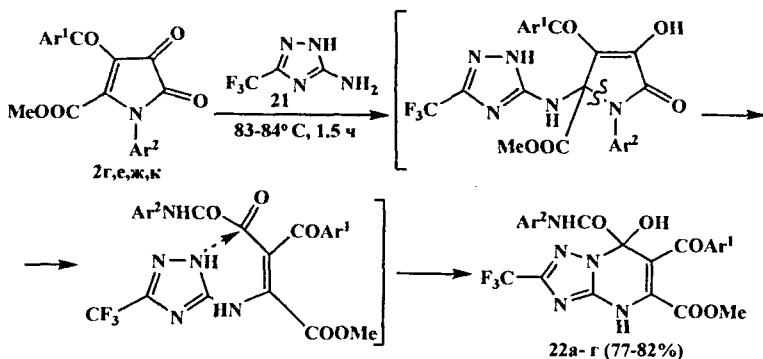


18: R₁= Me, R₂= Et (а); R₁= Me, R₂= Ph (б); R₁+ R₂= (CH₂)₅ (в); 19,20: R₁= Me, R₂= Ph, Ar¹= Ar²= Ph (а); R₁= Me, R₂= Ar¹= Ph, Ar²= 4-MeC₆H₄ (б); R₁= Me, R₂= Et, Ar¹= Ph, Ar²= 4-ClC₆H₄ (в); R₁= Me, R₂= Ar¹= Ph, Ar²= 4-ClC₆H₄ (г); R₁+ R₂= (CH₂)₅, Ar¹= 4-MeC₆H₄, Ar²= 4-MeOC₆H₄, (д)

Схема 10

Взаимодействие с 3-амино-5-трифторметил-1H-1,2,4-триазолом

При взаимодействии пирролдионов (2г,е,ж,л) с 3-амино-5-трифторметил-1H-1,2,4-триазолом (21), проводимом при кипячении в среде абсолютного 1,2-дихлорэтана в течение 1.5 ч (контроль ТСХ), образуются продукты присоединения первичной аминогруппы триазамина к атому С⁵ пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи N¹-С⁵ и последующей атаки вторичной аминогруппой триазамина кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента – метил 5-арилкарбамоил-6-ароил-5-гидрокси-2-трифторметил-5,8-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3]дизин-7-карбоксилаты (22а-г).



22: Ar¹= Ph, Ar²= 4-ClC₆H₄ (а); Ar¹= 4-MeC₆H₄, Ar²= Ph (б); Ar¹= 2,4-Me₂C₆H₃, Ar²= Ph (в); Ar¹= 4-EtOC₆H₄, Ar²= 4-MeC₆H₄ (г).

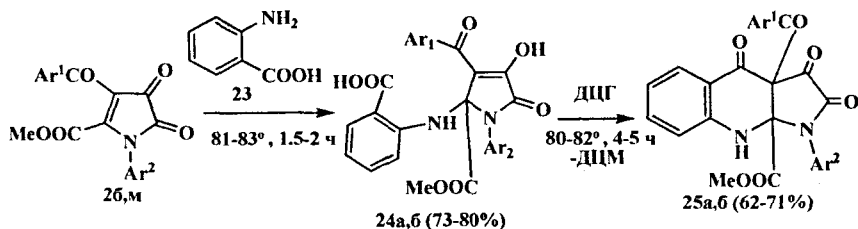
Схема 11

Подобная схема взаимодействия наблюдалась ранее в реакциях 4-изопропоксалил-1,5-дифенил-1H-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом и 4,5-диароил-1H-пиррол-2,3-дионов с гидразинами. В реакциях пирролдионов (2) с 1,3 NH,NH-бинуклеофилами подобная схема взаимодействия наблюдается впервые.

Взаимодействие с антрациловой кислотой

При взаимодействии пирролдионов (2б,м) с антрациловой кислотой (23), проводимом путём кипячения в среде абсолютного 1,2-дихлорэтана в течение 1.5-2 ч (контроль ТСХ), получены замещенные 2-[(3-ароил-4-гидрокси-2-

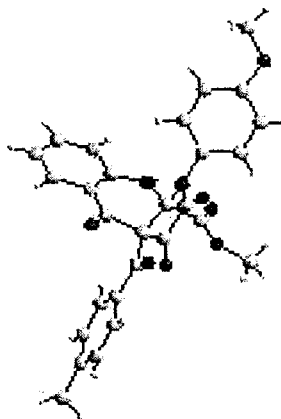
(метоксикарбонил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)амино]бензойные кислоты (24а,б). При кипячении соединений (24а,б) с дициклогексилкарбодимидом (ДЦГ) в течение 4-5 ч (контроль ТСХ) происходит их внутримолекулярная циклизация с образованием дициклогексилмочевины (ДЦМ) и метил 1-арил-3*a*-ароил-2,3,4-триоксо-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]хинолин-9*a*-карбоксилатов (25а,б), структура которых подтверждена на примере PCA соединения (25б).



24,25: Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (а), Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (б);

Схема 12

Молекулярная структура соединения (25б).



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

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

Исследование анальгетической активности синтезированных соединений проводили методом термического раздражения «горячая пластинка» в соответствии с существующей методикой.

Анальгетическая активность некоторых синтезированных соединений.

Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса через	
	60 мин	120 мин
4д		16.00±1.59 (p<0.05)
4ж		16.05±3.58 (p<0.25)
4з		13.40±1.48 (p<0.5)
4и	17.67±1.54 (p<0.25)	19.34±2.74 (p<0.05)
4л	17.08±1.33 (p<0.05)	19.19±2.21 (p<0.02)
4н	18.50±2.68 (p<0.1)	20.68±1.96 (p<0.01)
9а		22.9±1.8 (p<0.05)
9г		18.4±2.1 (p<0.05)
11б		18.3±1.3 (p<0.02)
11д		20.0±2.03 (p<0.01)
22в		22.8±3.8 (p<0.02)
22г		21.0±3.6 (p<0.02)
Анальгин	12.8±1.9	16.33±3.02
Контроль 2%, крахмальная слизь	8.9±0.8	10.6±1.21

Большая часть исследованных соединений достоверно проявляет анальгетический эффект, для некоторых соединений превышающий эффект препарата сравнения – аналгина. Соединения 4н, 9а, 22в и 22г можно рекомендовать для углубленных фармакологических испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Найдено, что 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с 3-ариламино-1*H*-инден-1-онами, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом, 1,3-дифенилгуанидином, 1,3-дифенилтиомочевинной, мочевинной и тиомочевинной, семикарбазонами кетонов по схеме последовательной нуклеофильной атаки двумя нуклеофильными группами 1,3 СН,NH- и NH,NH-бинуклеофила атомов углерода в положении 5 и метоксикарбонильной группы в положении 5 пирролдионов, причем в случае мочевины, тиомочевины и семикарбазонов кетонов для гетероциклизации необходимо использовать активирующие вторую нуклеофильную группу реагенты.

2. Установлено, что 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом по схеме [3+3]-нуклеофильного присоединения нуклеофильных групп 1,3 СН,NH-бинуклеофила атомов углерода в положении 5 и в положении 3 пирролдионов.

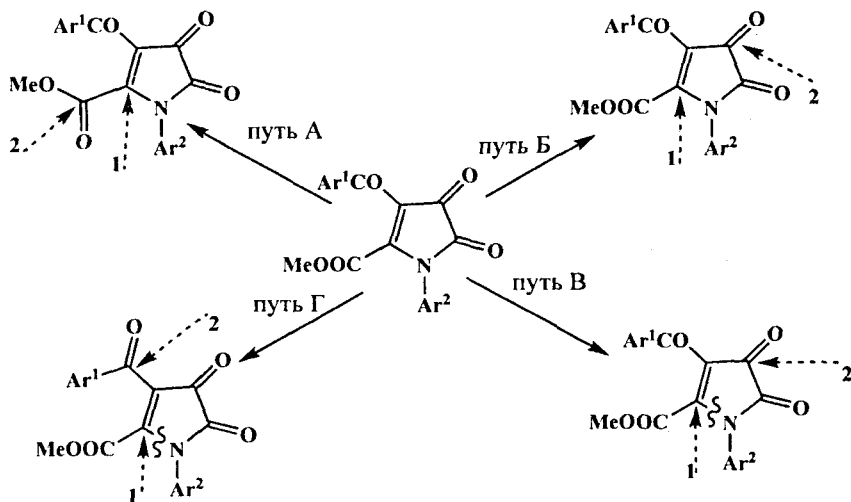
3. Показано, что 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с 3-амино-5-трифторметил-1*H*-1,2,4-триазолом по

схеме последовательной нуклеофильной атаки двумя нуклеофильными группами 1,3 NH,NH-бинуклеофила атомов углерода в положении 5 и карбонильной группы в положении 3 пирролдионов с промежуточным расщеплением пирролдионового цикла по связи N¹-C⁵.

4. Установлено, 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолом по схеме последовательной нуклеофильной атаки двумя нуклеофильными группами 1,3 CH,NH-бинуклеофила атомов углерода в положении 5 и ароильной карбонильной группы в положении 4 пирролдионов с последующим расщеплением пирролдионового цикла по связи N¹-C⁵.

5. Найдено, что 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с антралиновой кислотой как с 1,4 бифункциональным реагентом с участием атомов углерода в положении 5 и в положении 4 пирролдионов.

Анализируя и обобщая результаты проведенных исследований, можно установить четыре направления взаимодействия 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами:



Реализация одного из четырех направлений взаимодействия определяется структурными особенностями используемых бинуклеофильных реагентов – активностью нуклеофильных центров, расстоянием между ними и их стерической доступностью.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Бубнов Н.В. Spiро-гетероциклизация 5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-диона под действием дифенилгуанидина / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. // ЖОрХ. – 2010. - Т. 46. - вып. 12. - С. 1876.
2. Бубнов Н.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXV. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов и 1,3-дифенилгуанидина. Кристаллическая и молекулярная структура 9-бензоил-8-гидрокси-2-имино-6-(4-толил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-диона / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н.// ЖОрХ. - 2011. - Т. 47. - вып. 4. - С. 526-528.
3. Денисламова Е.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXVI. Взаимодействие 1-арил-4-бензоил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-дионом / Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. // ЖОрХ. – 2011. - Т. 47. - вып. 6. - С. 915-918.
4. Бубнов Н.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXX. Рециклизация 1Н-пиррол-2,3-дионов в пиразоло[1,5-а]пиримидины под действием пиразоламина. Кристаллическая и молекулярная структура замещенного пиразоло[1,5-а]пиримидина / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. // ЖОрХ, 2011, Т.47, вып. 9, С. 1341-1344.
5. Бубнов Н.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXXVI. Spiро-гетероциклизация 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1Н-инден-1-онов. Кристаллическая и молекулярная структура 4'-гидрокси-3'-(2,4-диметилбензоил)-1,1'-дифенил-1Н-спиро{индено[1,2-б]пиррол-3,2'-пиррол}-2,4,5'(1'Н)-триона / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Силайчев П.С., Слепухин П.А., Масливец А.Н.// ЖОрХ. – 2012. - Т. 48. - вып. 5. - С. 697-700.
6. Бубнов Н.В. Новое направление взаимодействия 4-ацил-1Н-пиррол-2,3-дионов с 1,3-СН,НН-бинуклеофилом / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Силайчев П.С., Филимонов В.О., Масливец А.Н.// ЖОрХ. – 2013. - Т. 49. - вып. 8. - С. 1248-1249.

7. Бубнов Н.В. Региоселективное восстановление 1Н-пиррол-2,3-дионов тиоацетамидом / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Масливец А.Н. // ЖОРХ. – 2013. - Т. 49. - вып. 2. - С. 321.

8. Бубнов Н.В. Гетероциклизация 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов под действием 1,3-СН,НН и 1,3-НН,НН бинуклеофилов / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Приходько Я.И., Сальникова Т.В., Масливец А.Н. // вестник молодых ученых ПГНИУ. – 2011. - т. 2, - С. 195-206.

9. Бубнов Н.В. 1,1'-Диарил-3'-ароил-4'-гидрокси-1Н-спиро [индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1'Н)-трионы и способ их получения / Бубнов Н.В., Денисламова Е.С., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. // Патент РФ на изобретение № 2011128130 (2012). Бюлл. изобр. № 32 от 20.11.2012.

10. Бубнов Н.В. Синтез гетероциклических систем на основе метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксилатов. / Бубнов Н.В., Масливец А.Н., Шкляев Ю.В. // Материалы международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» г. Кисловодск - Кисловодск, 2009. - С. 201.

11. Денисламова Е.С. Взаимодействие моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов с 1,3-НН,НН-бинуклеофильными реагентами / Денисламова Е.С., Андраковский М.В., Бубнов Н.В., Масливец А.Н., Шкляев Ю.В. // Тез. док. II Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» г. Пермь - Пермь, 2010. - С. 149-153.

12. Денисламова Е.С. Взаимодействие моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов с пиразоламинами и триазоламином. / Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н., Шкляев Ю.В. // Сборник тезисов III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений» г. Москва. – Москва, 2010. - С. 75.

13. Денисламова Е.С. Гетероциклизация 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов под действием 1,3 СН,НН- и 1,3 НН,НН-бинуклеофилов. / Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. // Материалы Международной

конференции. Рудник будущего: Синтез знаний в естественных науках, г. Пермь - Пермь, 2011. - С. 354-358.

14. Денисламова Е.С. Исследование взаимодействия моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов с гетероциклическими аминами. / Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. // Материалы Международной конференции Рудник будущего: Синтез знаний в естественных науках, г. Пермь - Пермь, 2011. - С. 358-362.

15. Денисламова Е.С. Исследование взаимодействия моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов с пиразол-5-амином. / Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. // Материалы школы-конференции молодых ученых Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии, г. Пермь - Пермь 2011. - С. 13.

16. Денисламова Е.С. Взаимодействие моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов с 1,3 NH,NH- NH,SH- бинуклеофильными реагентами. / Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. // Материалы школы-конференции молодых ученых Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии, г. Пермь - Пермь 2011. - С. 27-28.

17. Денисламова Е.С. Исследование взаимодействия моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов с 1,3-дифенилгуанидином. / Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. // Материалы региональной научной конференции 35 лет синтеза фурандионов, г. Пермь - Пермь 2008. - С. 5

Подписано в печать 11.11.2013 г. Формат 60*84/16
Усл. печ. л. 1,05. Тираж 100 экз. Заказ 290

Типография Пермского государственного национального
исследовательского университета.
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15