

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**СЫЧЕВА ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
N-(4-ГУАНИДИЛСУЛЬФОНИЛФЕНИЛ)АМИДОВ, ЕНАМИНОЭФИРОВ  
АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ  
АНАЛОГОВ**

Специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, профессор  
Гейн Владимир Леонидович

Пермь – 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ, ЕНАМИНОЭФИРОВ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ (обзор литературы).....	12
1.1. Сульгин: получение, свойства и биологическая активность.....	12
1.2. Синтез, свойства, биологическая активность амидов и енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот .....	14
1.2.1. Синтез амидов и енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот .....	14
1.2.2. Химические свойства <i>N</i> -замещенных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот .....	21
1.2.2.1. Взаимодействие с моноклеофилами .....	21
1.2.2.2. Взаимодействие с бинуклеофилами .....	23
1.2.3. Биологическая активность амидов ароилпировиноградных кислот .....	26
1.3. Синтез, свойства и биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов.....	29
1.3.1. Многокомпонентные реакции в синтезе тетрагидропиррол-2,3-дионов .....	29
1.3.2. Строение и физические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов.....	37
1.3.3. Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов.....	39
1.3.3.1. Взаимодействие с моноклеофилами .....	40
1.3.3.2. Реакции с бинуклеофилами .....	44
1.3.3.3. Реакции алкилирования и ацилирования .....	46
1.3.3.4. Реакции окисления и восстановления.....	48
1.3.4. Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов.....	50
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>N</i> -(4-ГУАНИДИЛСУЛЬФОНИЛФЕНИЛ)АМИДОВ, ЕНАМИНОЭФИРОВ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ .....	56

2.1. Синтез <i>N</i> -(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот .....	56
2.1.1. Взаимодействие <i>N</i> -(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с бинуклеофилами.....	60
2.1.1.1. Взаимодействие с гидразингидратом .....	61
2.1.1.2. Взаимодействие с гидроксиламином .....	63
2.1.2. Взаимодействие <i>N</i> -(4-гуанидилсульфонилфенил)амида 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-фторфенил)-2-бутеновой кислоты с хлоридом 4-этилфенилдиазония .....	65
2.2. Синтез метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот (енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот) .....	68
2.2.1. Взаимодействие метилового эфира 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты с электрофильными реагентами .....	71
2.2.1.1. Реакция с нингидрином .....	71
2.2.1.2. Реакция с изатином .....	73
2.3. Синтез 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов.....	75
2.3.1. Взаимодействие 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с нуклеофильными реагентами .....	84
2.3.1.1. Взаимодействие с мононуклеофильными реагентами.....	84
2.3.1.2. Реакции с бинуклеофильными реагентами .....	87
2.3.1.2.1. Взаимодействие с гидразингидратом .....	87
2.3.1.2.2. Взаимодействие с гидроксиламином .....	92
2.3.1.3. Взаимодействие с электрофильными реагентами .....	95
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ .....	99
ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ .....	105
4.1. Антибактериальная активность .....	106
4.2. Противогрибковая активность .....	110

4.3. Гипогликемическая активность .....	114
4.4. Противовоспалительная активность .....	117
4.5. Анальгетическая активность .....	118
4.5.1. Метод «горячая пластинка» .....	118
4.5.2. Метод «уксусных корчей» .....	121
4.6. Острая токсичность .....	123
4.7. Ростостимулирующая активность на семена пшеницы .....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
Приложение 1. Акты внедрения .....	148
Приложение 2. Спектры соединений .....	151

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Создание инновационных российских лекарственных препаратов, в особенности за счет оригинальных отечественных разработок, является одной из главных задач политики государства в области фармацевтической промышленности. Модификация молекул известных лекарственных средств с учетом их структурных особенностей, в частности, введение "фармакофорных" групп относится к основным направлениям поиска новых биологически активных соединений.

Особый интерес в этом отношении представляют лекарственные средства, относящиеся к классу сульфаниламидов, большой группе химиотерапевтических лекарственных препаратов антибактериального действия, являющихся производными амидов сульфаниловой кислоты. Одним из таких веществ является сульгин (4-аминобензолсульфонилгуанидин). Данное лекарственное средство обладает антибактериальным действием и применяется для лечения кишечных инфекций. На основе химических превращений 4-аминобензолсульфонилгуанидина могут быть получены новые высокоэффективные и малотоксичные органические соединения с различными видами фармакологической активности.

**Степень разработанности темы исследования.** За последние годы имеется небольшое количество публикаций по химии и биологической активности замещенных амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, а также пиррол-2,3-дионов, содержащих в своей структуре сульфамидную группу. В данной работе отражены результаты исследований по синтезу, свойствам, а также биологической активности ранее неописанных в литературе амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, полученных на основе 4-аминобензолсульфонилгуанидина.

**Цель работы.** Целью данной работы является синтез ранее неизвестных *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов, изучение химических свойств, а также

исследование связи структуры с фармакологическим действием полученных соединений.

**Задачи исследования.** Для достижения указанной цели перед нами были поставлены следующие задачи:

1. Разработать простые препаративные методики синтеза новых *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов ароилпировиноградных кислот, метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов.

2. Изучить взаимодействие *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов ароилпировиноградных кислот с бинуклеофильными реагентами и солями арилдиазония.

3. Исследовать реакции метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот с электрофильными реагентами.

4. Изучить взаимодействие 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов с моно-, бинуклеофильными и электрофильными реагентами.

5. Провести фармакологический скрининг синтезированных соединений на различные виды биологической активности, изучить зависимость «структура – фармакологическое действие», выявить наиболее перспективные соединения для дальнейшего изучения.

**Научная новизна.** Предложен новый простой способ синтеза *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот на основе реакции сульгина с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии безводного ацетата натрия.

Установлено, что при взаимодействии 4-аминобензолсульфонилгуанидина с метиловыми эфирами 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот без добавления ацетата натрия образуются метиловые эфиры 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот.

Осуществлен синтез ранее неописанных 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 4-аминобензолсульфонилгуанидина.

Изучены химические свойства полученных соединений. Установлено, что при кипячении *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразингидратом или гидроксиламином образуются *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксамиды либо *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамиды соответственно.

Обнаружено, что реакция эквимольных количеств метилового эфира 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты и нингидрина протекает нерегиоселективно, о чем свидетельствует образование 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона и 4-(4-бромбензоил)-3-[4-[(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонил]фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона.

Исследованы реакции синтезированных 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов с различными моно-, бинуклеофильными и электрофильными реагентами.

Впервые изучена реакция 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов с нингидрином. Установлено, что 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-оны вступают в реакцию с нингидрином за счет имеющегося в них гуанидинового фрагмента с образованием новых гетероциклических соединений.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа (РСА).

Исследованы результаты антибактериальной, противогрибковой, гипогликемической, противовоспалительной, анальгетической активности и

острой токсичности, а также ростостимулирующей активности на семена пшеницы. Выявлены некоторые закономерности между структурой соединений и их биологической активностью.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработаны или усовершенствованы препаративные методики синтеза ранее неизвестных *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов, *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамидов, *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)-3-(4-этилфенилгидразоно)бутанамида, метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот, 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона и 4-(4-бромбензоил)-3-[4-[(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфони́л]фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона, 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,3'-индол]-2,2'-диона, 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов, 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-(4-метоксифениламино)-3-пирролин-2-онов, 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-(4-метилфениламино)-3-пирролин-2-онов, 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов, 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов, 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфони́лфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов.

Известно, что наиболее часто для получения амидов используется реакция 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионо́в с аминами, которая имеет ряд недостатков. Нами разработан простой и более удобный способ синтеза *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, исключая стадию получения 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионо́в.



В процессе работы синтезировано 88 неописанных в литературе соединений, 44 из них изучены на наличие антибактериальной активности, 33 – на наличие противогрибковой активности, 5 – на наличие гипогликемической активности, 5 – на противовоспалительную активность, 22 – на анальгетическую активность и 5 – на наличие ростостимулирующей активности на семена пшеницы, также у 4 веществ изучена острая токсичность. Среди полученных соединений для дальнейшего углубленного исследования выявлен перспективный 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, проявляющий анальгетическую активность.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В ходе работы применялись основные методы органического синтеза и выделения продуктов реакции. Строение синтезированных соединений подтверждено современными методами установления структуры, состава и чистоты: ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ и РСА. Фармакологическая активность полученных веществ изучена согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.Н.).

**Степень достоверности.** Достоверность полученных данных подтверждена использованием современных приборов для определения структуры синтезированных соединений, а также применением стандартных утвержденных методик для проведения фармакологического скрининга.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы обсуждались на I студенческой школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2012), на Международной научно-практической конференции «Образование и наука: современное состояние и перспективы развития» (Тамбов, 2013), XVI молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934 – 2000) (Пермь, 2014), научно-практической конференции с международным

участием «Фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы» (Пермь, 2015).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты научных исследований внедрены в научно-исследовательский и учебный процесс кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедры общей и биорганической химии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, а также научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 12 научных публикаций, из них 6 статей в изданиях Перечня ВАК, 6 статей и тезисов докладов в сборниках и материалах научных конференций различного уровня.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно пункту 1 паспорта фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Личное участие автора в получении научных результатов.**

Автор активно участвовал на всех этапах представленной работы: анализе литературы, получении экспериментального материала (проведении синтезов, доказательстве структуры соединений), изучении результатов исследования биологической активности, а также написании и оформлении публикаций. Автором лично синтезированы все представленные в работе соединения.

**Объем и структура диссертации.** Содержание работы изложено на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы, который включает 157 работ отечественных и зарубежных авторов, приложений. Диссертация содержит 88 схем, 39 таблиц и 3 рисунка.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтез новых *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых, 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов.
2. Взаимодействие полученных соединений с моно-, бинуклеофильными и электрофильными реагентами.
3. Установление структуры полученных соединений на основании данных ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.
4. Результаты фармакологических испытаний синтезированных соединений, установление взаимосвязи их строения с активностью.

**Благодарность.** Автор выражает благодарность к.х.н. Гартману Г.А. (ПГФА, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом ЯМР-спектроскопии, к.х.н. Степановой Е.С. (ПГНИУ, г. Пермь) за исследование соединений методом масс-спектрометрии, к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований.

# ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ, ЕНАМИНОЭФИРОВ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ (обзор литературы)

В главе систематизированы литературные данные по методам синтеза, реакционной способности, биологической активности амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов – тетрагидропиррол-2,3-дионов. Также приведен литературный материал по синтезу, свойствам и биологической активности 4-аминобензолсульфонилгуанидина (сульгина).

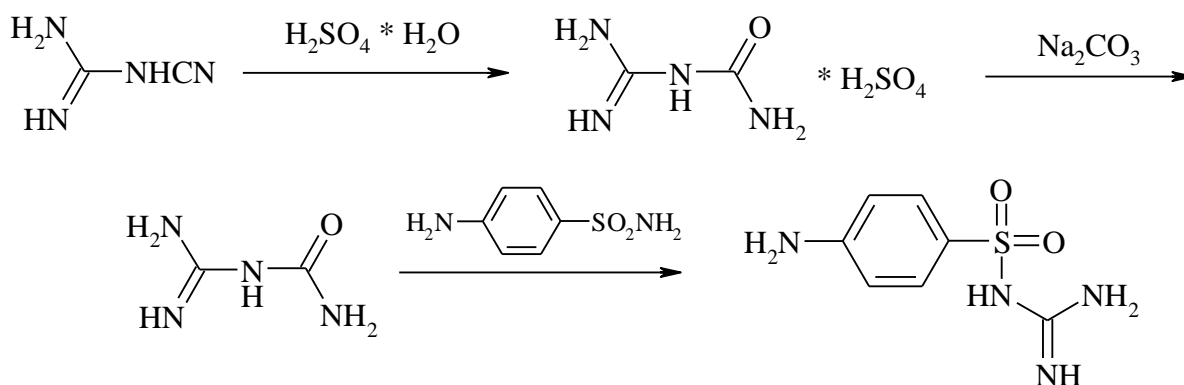
## 1.1. Сульгин: получение, свойства и биологическая активность

Сульгин относится к сульфаниламидам – большой группе химиотерапевтических лекарственных препаратов антибактериального действия, являющихся производными амидов сульфаниловой кислоты [1].

**Синтез сульгина.** Для получения 4-аминобензолсульфонилгуанидина выделяют следующие наиболее экономичные и рациональные методы:

**I метод.** Синтез сульгина **1.1** осуществляется сплавлением стрептоцида (сульфаниламида) с гуанилмочевиной, которую получают гидролизом дициандиамида серной кислотой [2].

Схема 1

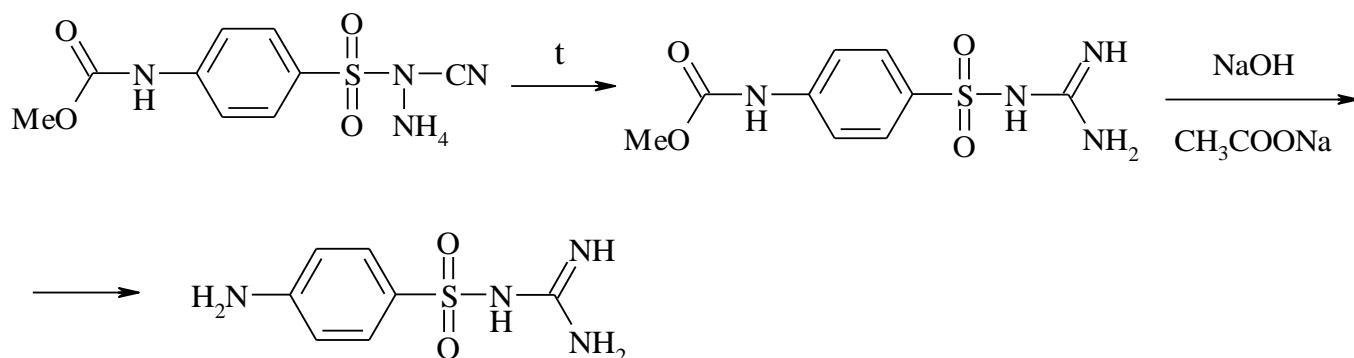


### 1.1

**II метод.** Сульгин **1.1** получают гидролизом едкими щелочами ацильного производного, образующегося при изомеризации аммонийной соли

карбометоксисульфанилцианамид при облучении инфракрасными лучами при 180°C или при нагревании в достаточно высококипящем растворителе [2].

Схема 2



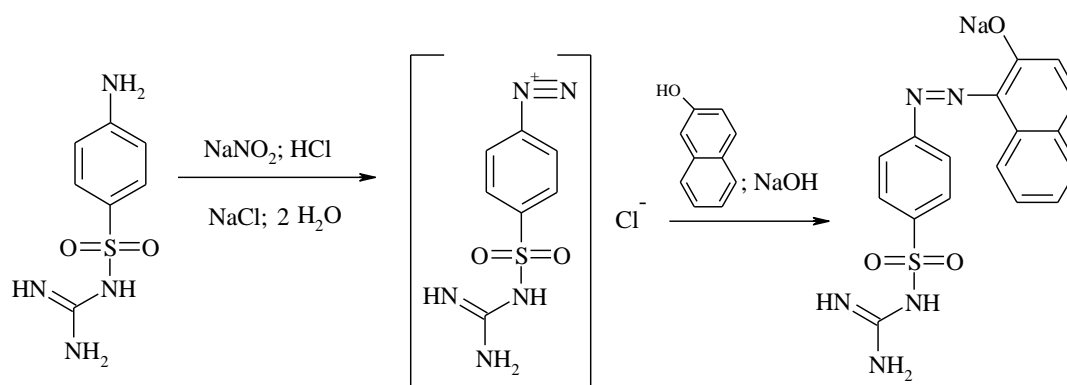
### 1.1

**Физико-химические свойства сульгина.** Сульгин представляет собой белый мелкокристаллический порошок, мало растворим в воде, спирте и ацетоне, почти не растворим в растворах щелочей, легко растворим в разведенных минеральных кислотах.  $T_{пл} = 189-192^\circ\text{C}$  [2].

Сульгин проявляет слабые основные свойства за счет первичной ароматической аминогруппы и аминогрупп гуанидинового фрагмента.

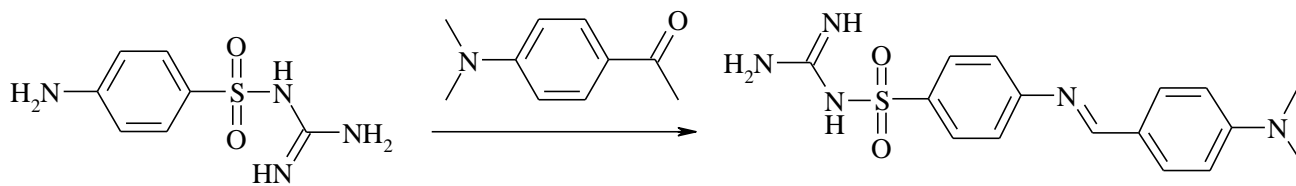
Сульгин способен вступать в реакцию диазотирования за счет наличия в структуре первичной ароматической аминогруппы. При последующем добавлении щелочного раствора  $\beta$ -нафтола образуется азокраситель **1.2**, имеющий вишнево-красное окрашивание [2].

Схема 3



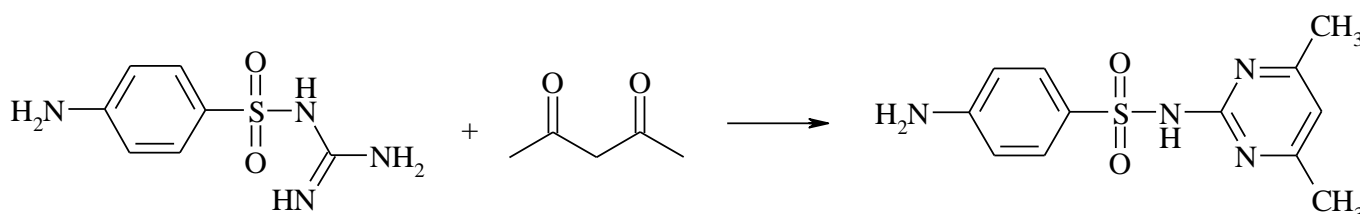
### 1.2

При взаимодействии сульгина с 4-диметиламинобензальдегидом образуется основание Шиффа **1.3**, окрашенное в желто-оранжевый цвет.



1.3

Реакция конденсации 4-аминобензолсульфонилгуанидина с ацетилацетоном (2,4-пентандионом) приводит к образованию 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидина **1.4** [2].



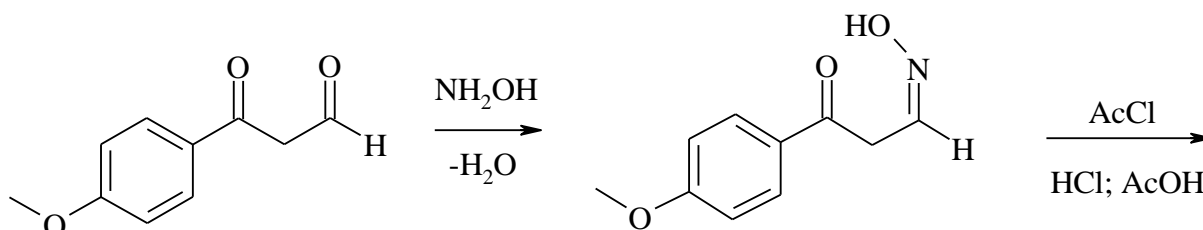
1.4

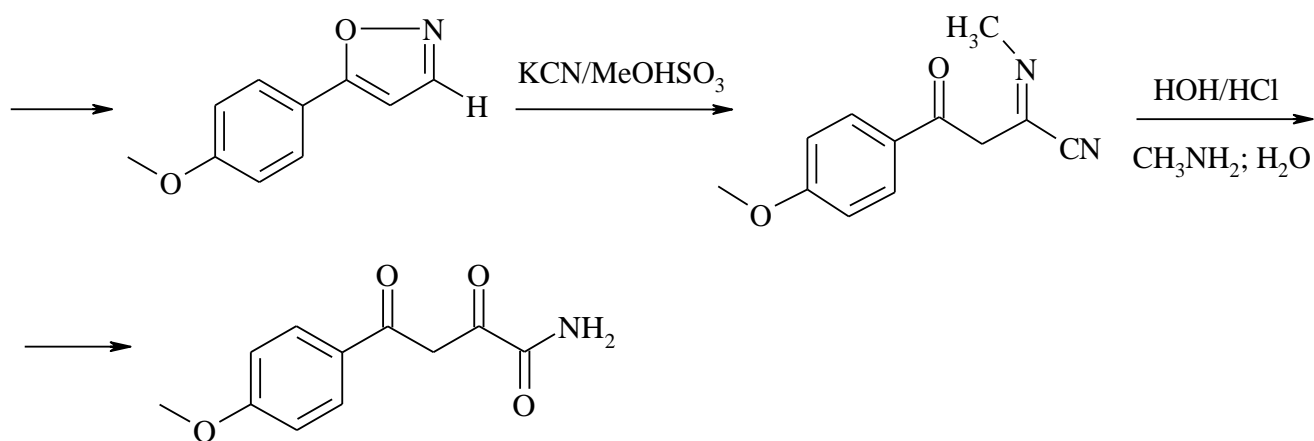
**Биологическая активность.** Сульгин относится к антибактериальным препаратам, является эффективным средством для лечения кишечных инфекций. Назначается при острой, подострой и хронических бактериальных дизентериях, колитах, энтероколитах, при брюшном тифе. Форма выпуска: таблетки по 0,5 г [1].

## 1.2. Синтез, свойства, биологическая активность амидов и енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот

### 1.2.1. Синтез амидов и енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот

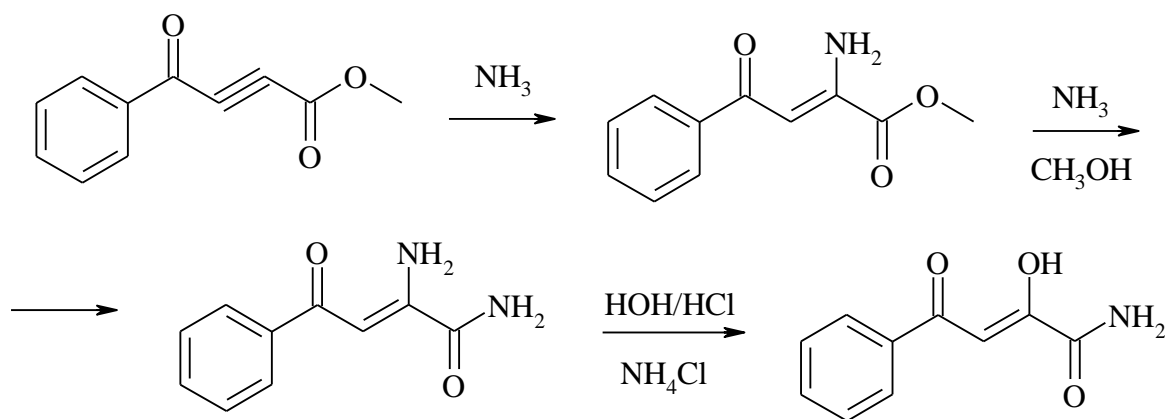
В первой половине XX века был получен незамещенный амид *n*-метоксибензоилпировиноградной кислоты **1.5** [3].





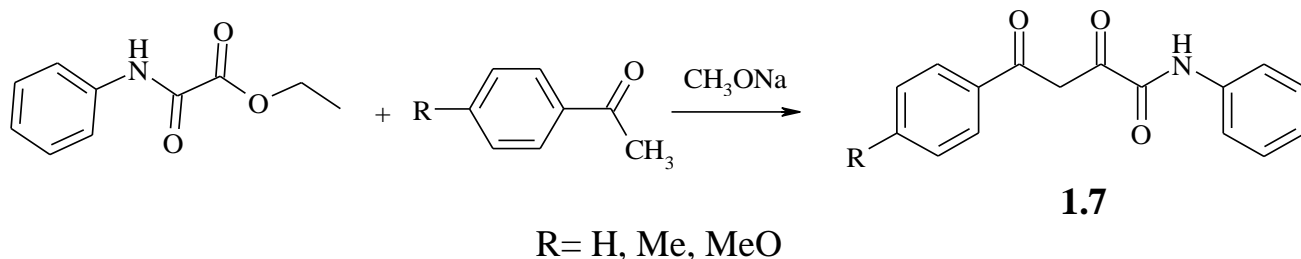
Реакцией метилового эфира 4-оксо-4-фенил-2-бутиновой кислоты с аммиаком был осуществлен синтез амида 2-гидрокси-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты **1.6** [4].

Схема 7



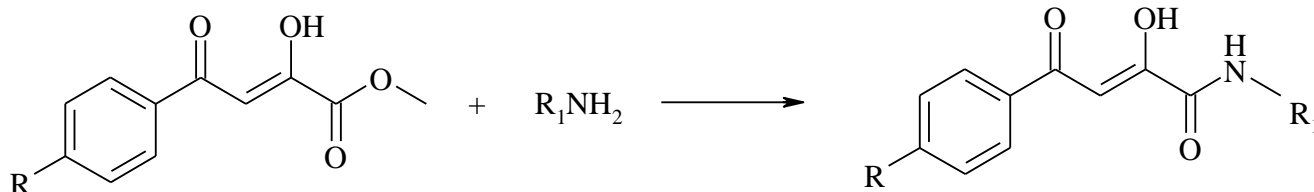
Конденсация этиловых эфиров оксаниловых кислот и различных метилфенилкетонов в присутствии метилата натрия приводит к образованию N-фениламинов ароилпировиноградных кислот **1.7**. Метод не нашел широкого применения в органическом синтезе, так как дает низкий выход продукта реакции [5, 6].

Схема 8



Также N-замещенные амиды ароилпировиноградных кислот **1.8** могут быть получены взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с N-фенилэтилендиамином или 2-аминопиридином [7, 8].

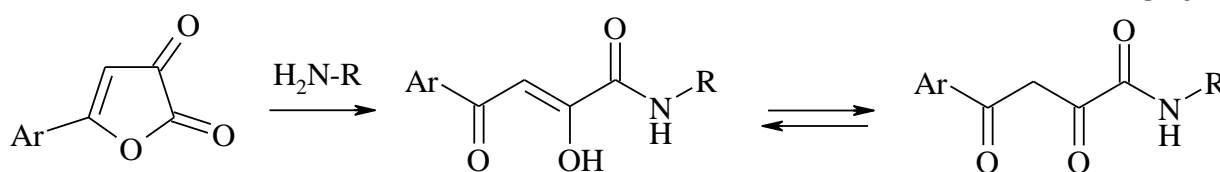
Схема 9

**1.8**

R= H, Me, MeO, Br; R<sub>1</sub>= PhNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2-пиридил

Дециклизация 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием N-нуклеофилов является одним из наиболее важных используемых препаративных методов получения N-замещенных амидов ароилпировиноградных кислот **1.9**. Впервые этим методом был получен N-фениламид бензоилпировиноградной кислоты [9]. Данная реакция в дальнейшем нашла применение в синтезе разнообразных амидов, содержащих алкильные, арильные, гетероциклические заместители [10-16].

Схема 10

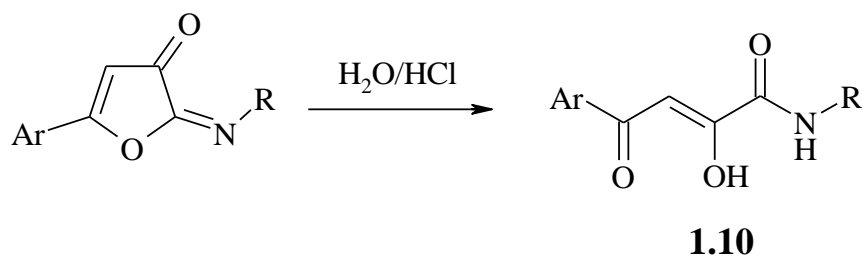
**1.9**

Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

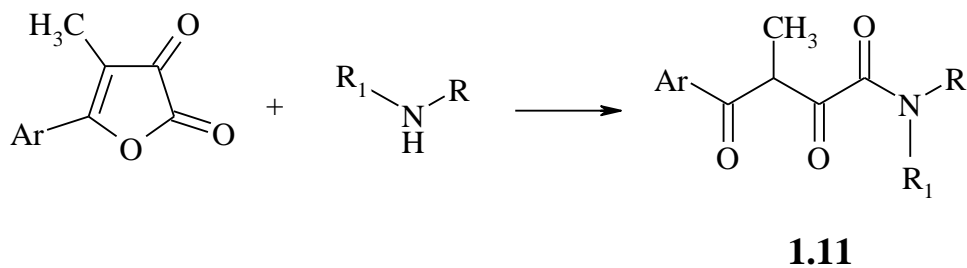
При кислотном гидролизе 5-арил-2-имино-2,3-дигидрофуран-3-онов в водно-диоксановой смеси происходит раскрытие цикла с образованием амидов ароилпировиноградной кислоты **1.10** [6, 17, 18].





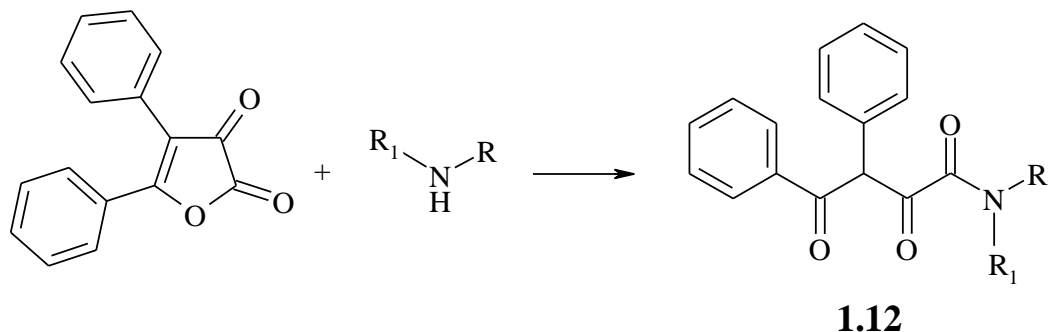
R= 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1-адамантил; N= CHCOPh; Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Взаимодействие 5-арил-4-метил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с ариламинами в среде бензола позволяет получить N-замещенные амиды 4-арил-3-метил-2,4-диоксобутановых кислот **1.11** [19, 20].

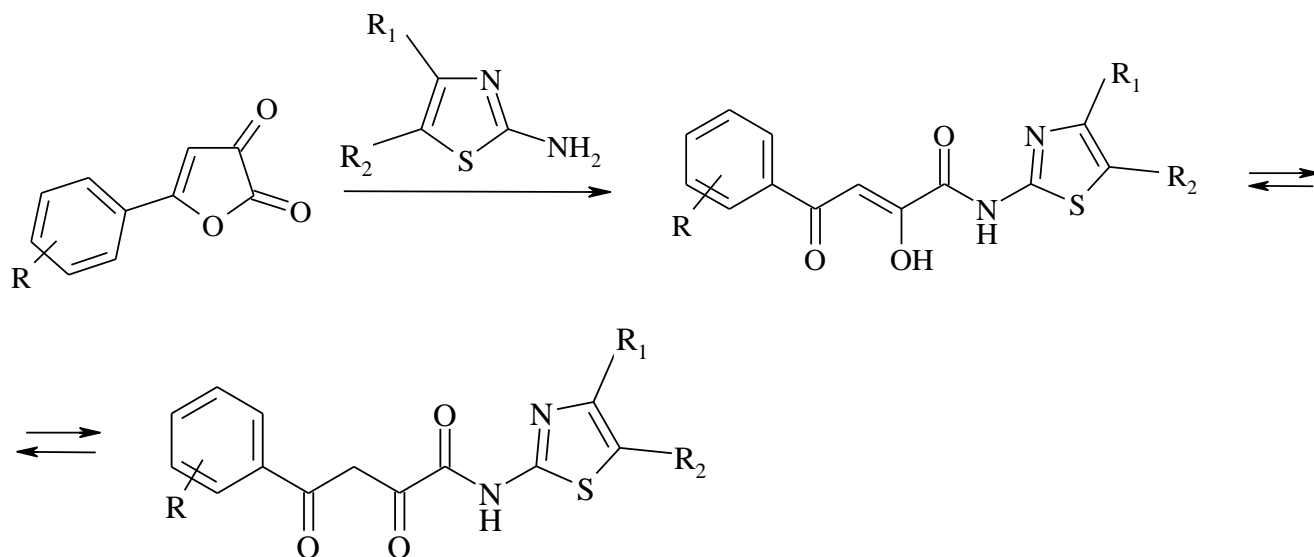


R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>= H, CH<sub>3</sub>

При взаимодействии 4,5-дифенил-2,3-дигидро-2,3-фурандиона с алифатическими аминами происходит дециклизация с образованием замещенных амидов 2,4-диоксо-3,5-дифенилбутановой кислоты **1.12**, которые существуют только в дикетонной форме [21].

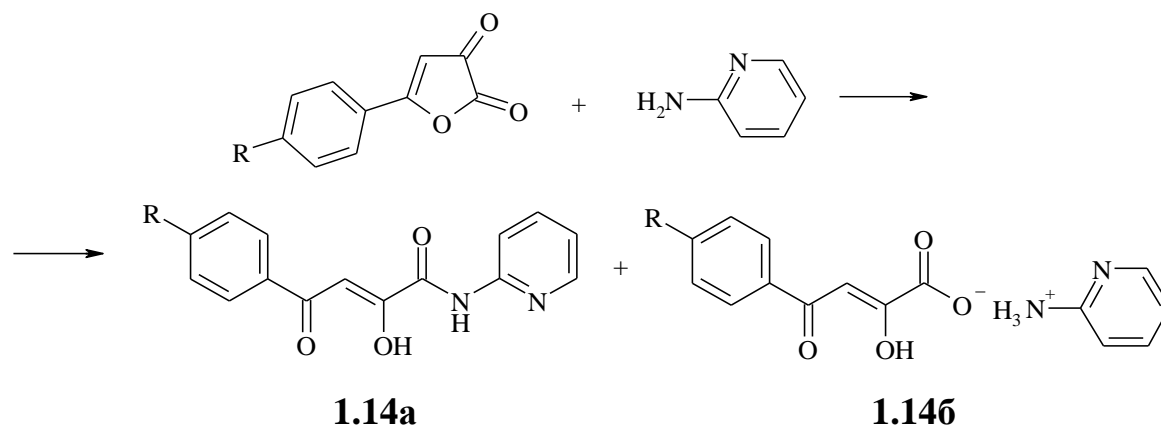


Реакцией 5-арилфуран-2,3-динов с различными 2-амино-1,3-тиазолами были получены N-(1,3-тиазол-2-ил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.13** [22].

**1.13**

R= H, 4-CH<sub>3</sub>, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 4-Cl, 4-Br; R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>2</sub>= H, CH<sub>3</sub>

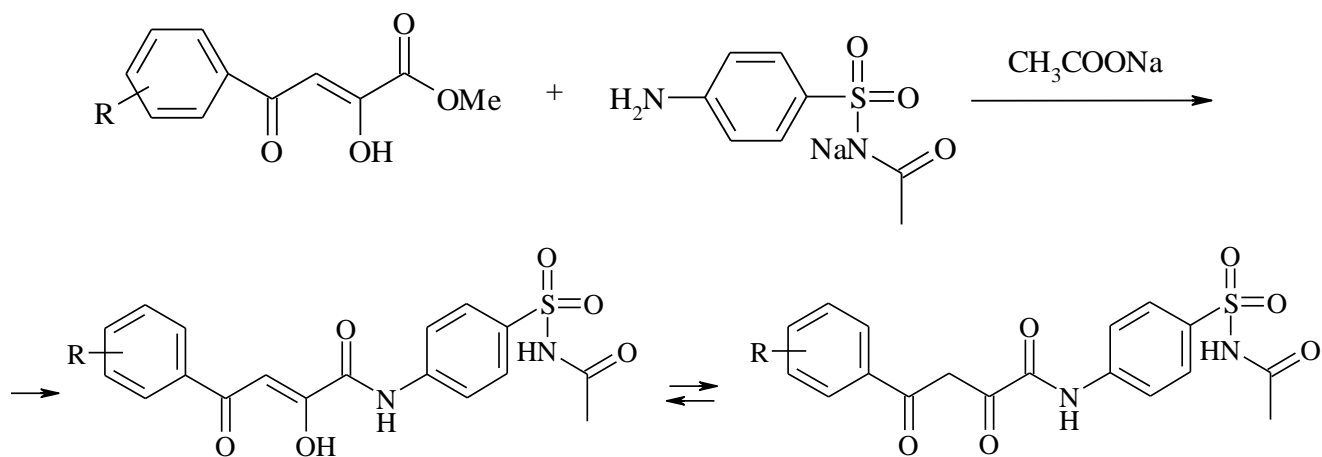
5-Арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы реагируют с 2-аминопиридином в мягких условиях в среде диоксана или ацетонитрила с образованием целевых 2-пиридиламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.14a** и незначительного количества ароилпируватов 2-аминопиридина **1.14б**. Соли гетериламинов образуются в случае неполного удаления воды из растворителей [23].



R= H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, Cl, Br

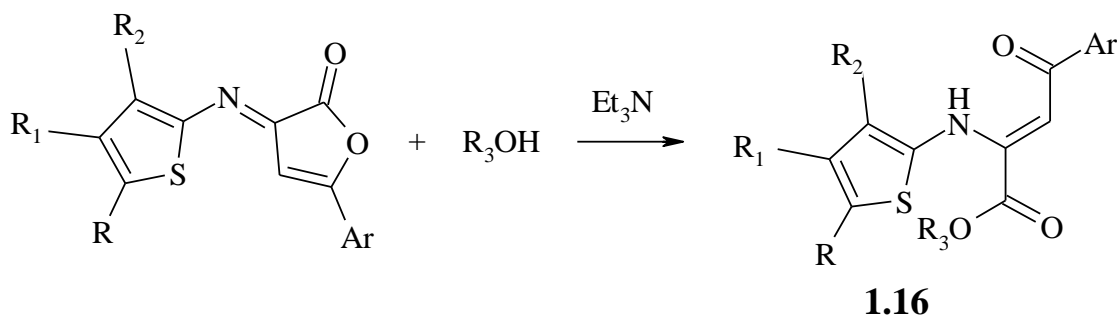
При кипячении метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензолсульфонацетамидом натрия (сульфацетамидом натрия) в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата натрия образуются *N*-(4-ацетиламиносульфонилфенил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.15**. Полученные соединения находятся преимущественно в енольной форме [24].

Схема 16

**1.15** (енольная форма)**1.15** (кетонная форма)R= 4-Cl, H, 4-F, 3-CH<sub>3</sub>O, 2,4-Cl<sub>2</sub>

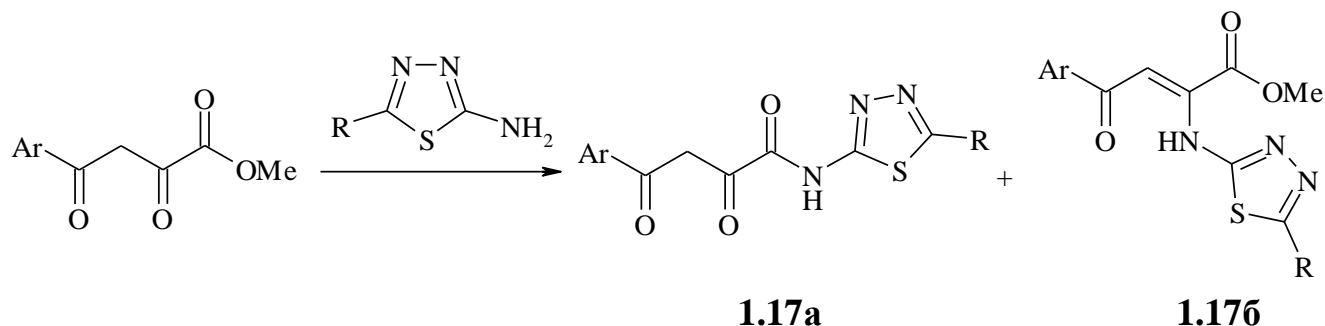
Алкиловые эфиры 4-арил-4-оксо-2-тиениламино-2-бутеновых кислот **1.16** получены реакцией 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов с первичными и вторичными спиртами в присутствии каталитических количеств триэтиламина [25, 26].

Схема 17

Ar= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R, R<sub>1</sub>= Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>2</sub>= COOEt, CONH<sub>2</sub>;R<sub>3</sub>= Me, Et, Pr, *i*-Pr

При взаимодействии метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 2-амино-1,3,4-тиадиазолами образуются соответствующие амиды **1.17a** и метиловые эфиры 2-гетериламино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.176** [27].

Схема 18

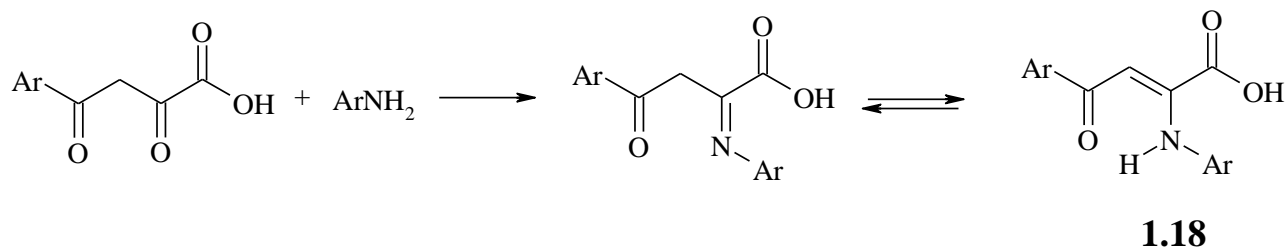


Ar= Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

R= H, NO<sub>2</sub>, циклопропил

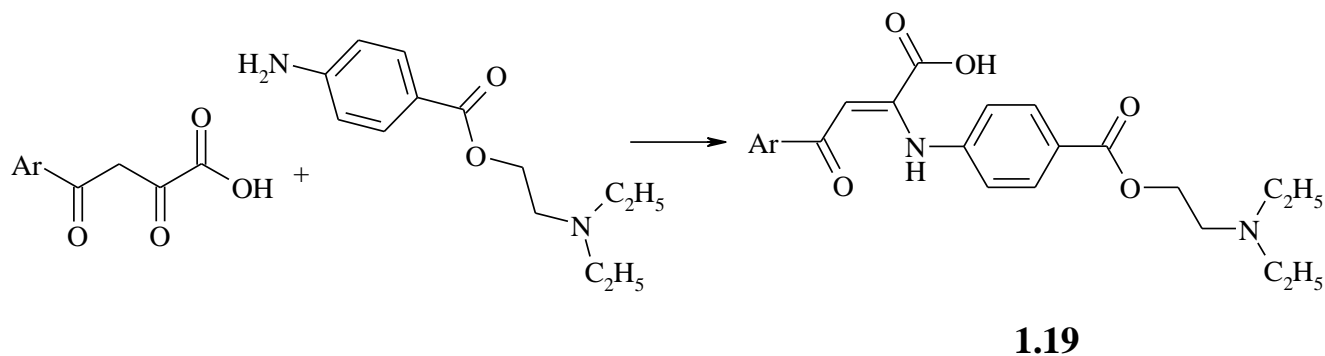
Синтез 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.18** осуществляется присоединением ароматических аминов в мягких условиях по α-карбонильной группе ароилпировиноградных кислот [28].

Схема 19



Ароилпировиноградная кислота реагирует с прокаином в этаноле при комнатной температуре в течение 1-2 суток с образованием 4-арил-2-[4-(2-(N,N-диэтиламино)этоксикарбонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты **1.19** [29].

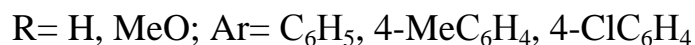
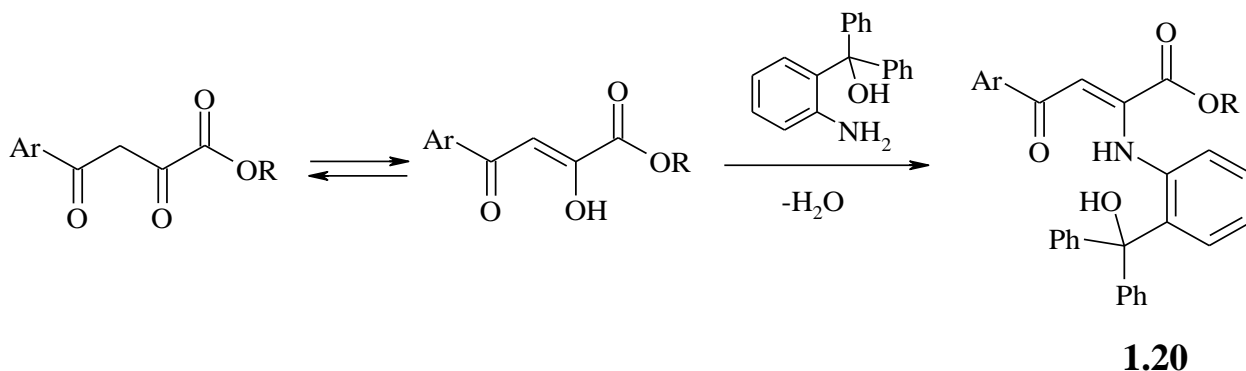
Схема 20



Ar= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Метилловые эфиры ароилпировиноградных кислот и их кислоты легко реагируют с *o*-аминофенилдифенилметанолом, образуя 4-арил-2-*o*-( $\alpha$ -гидроксидифенилметил)фениламино-4-оксо-2-бутеновые кислоты и их эфиры **1.20** [30].

Схема 21

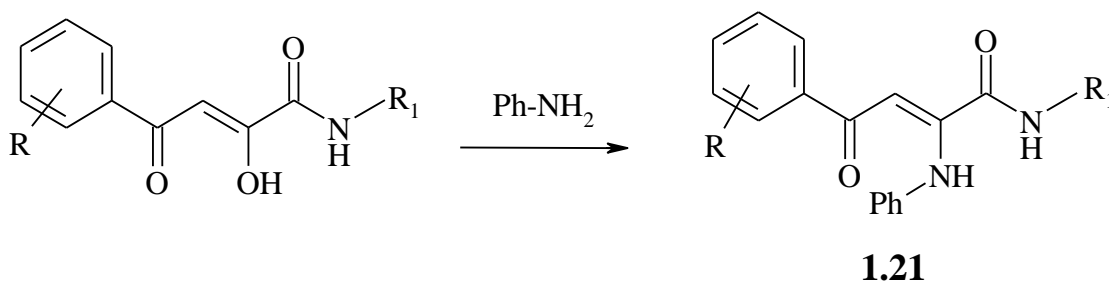


## 1.2.2. Химические свойства N-замещенных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот

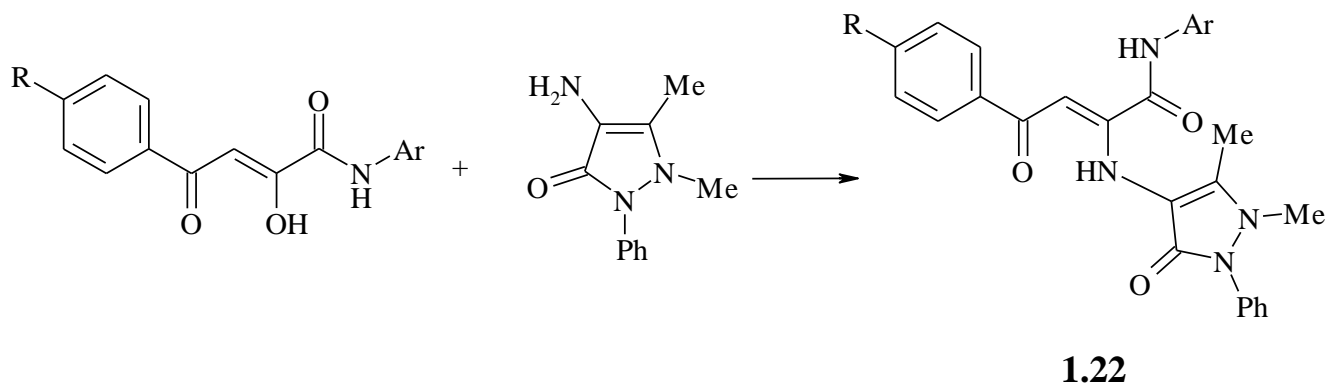
### 1.2.2.1. Взаимодействие с моноклеофилами

При кипячении в среде бензола амиды 4-оксо-2-бутеновых кислот взаимодействуют с анилином по  $\alpha$ -карбонильной группе с образованием соответствующих амидов 2-фениламино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.21** [5, 31].

Схема 22

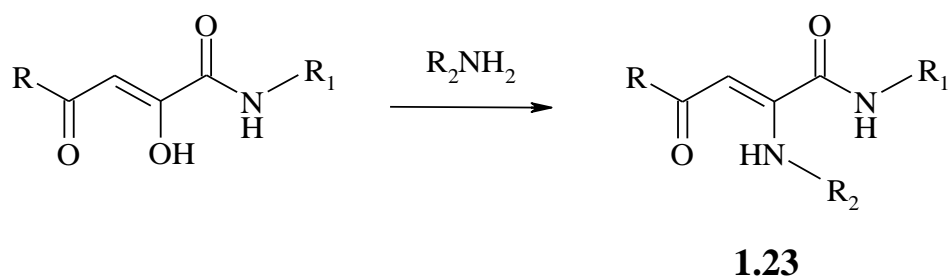


При взаимодействии N-ариламидов ароилпировиноградных кислот с 4-аминоантипирином образуются N-ариламиды 2-(4-антипириламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.22** [32].



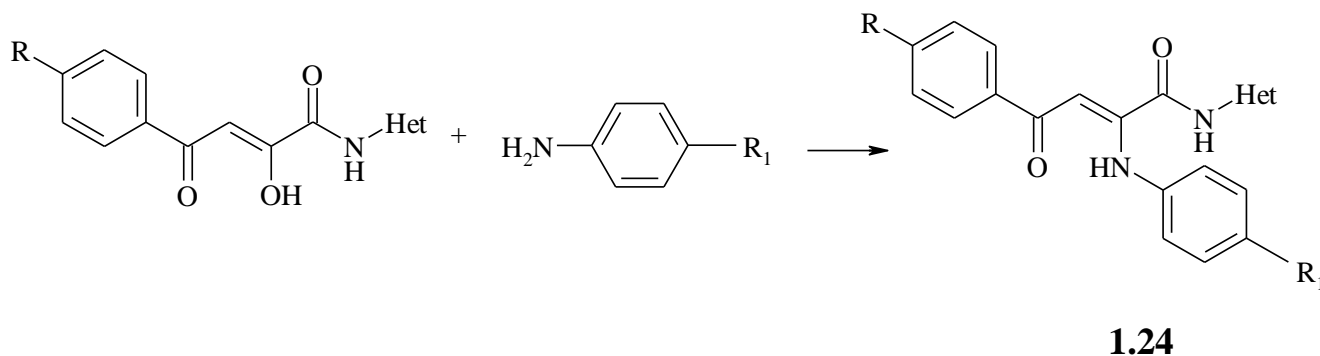
Ar= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R= H, Cl

При кипячении N-замещенных амидов ароилпировиноградных кислот в среде толуола или бензола с N,N-диметиламиноэтиламинем и N,N-диэтиламиноэтиламинем в течение 7-15 минут были выделены N-(2,6-диметилфенил)-, 2,4,6-триметилфениламида 4-арил-2-(2-N,N-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.23** [12, 33-35].



R= H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-F, 4-Br, 4-Cl; R<sub>1</sub>= 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>;  
R<sub>2</sub>= (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

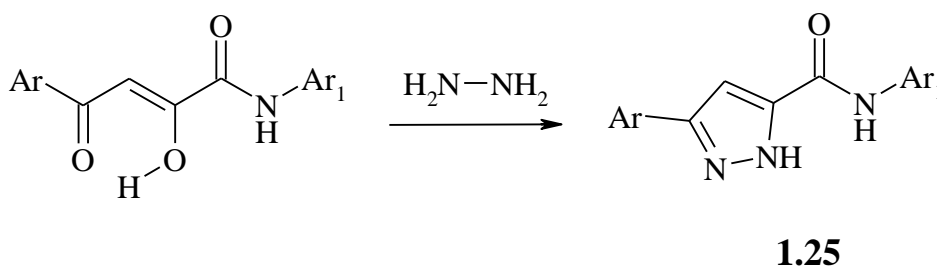
N-гетериламиды 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот вступают в реакцию с *n*-анизидином и *n*-толуидином с образованием N-гетериламидов 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.24** [36].



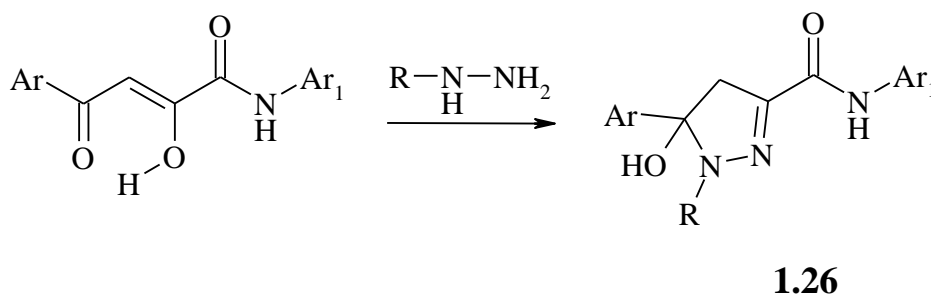
$R = H, Cl$ ;  $R_1 = CH_3, CH_3O$ ;  $Het = C_7H_4NS$  (2-бензотиазолил),  
 $C_3H_3N_2S$  [(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)],  $C_2H_1N_2S$  [2-(1,3,4-тиадиазолил)]

### 1.2.2.2. Взаимодействие с бинуклеофилами

Наиболее подробно изучены реакции *N*-замещенных амидов ароилпировиноградных кислот с гидразином и фенилгидразином. При взаимодействии *N*-ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразином образуются продукты гетероциклизации – замещенные амиды 3-арил-1*H*-пиразол-5-карбоновых кислот **1.25** [8, 14, 37-39].



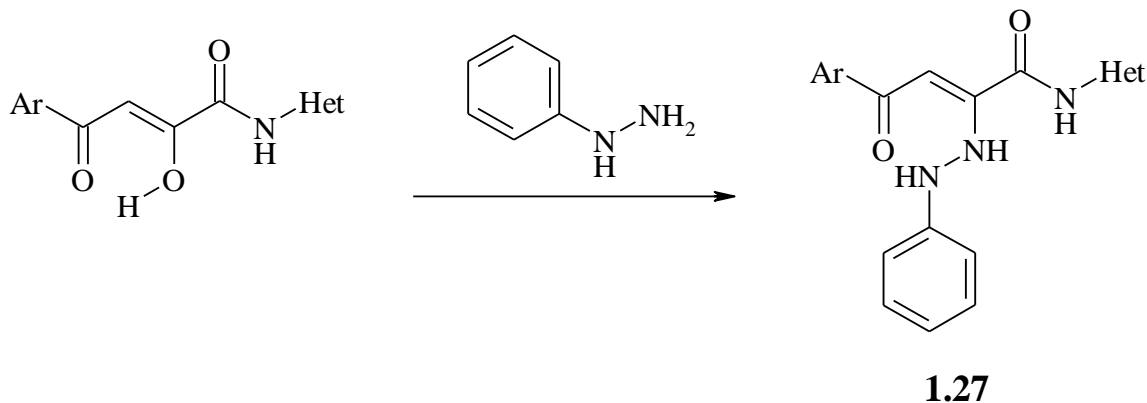
В некоторых случаях в реакции амидов ароилпировиноградных кислот с гидразином или фенилгидразином были выделены амиды 5-арил-5-гидрокси-2-пиразолил-3-карбоновых кислот **1.26** [40].



$R = H, Ph$

При взаимодействии N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот с фенилгидразином образуются N-гетериламиды 4-арил-2-фенилгидраино-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.27** [36, 41].

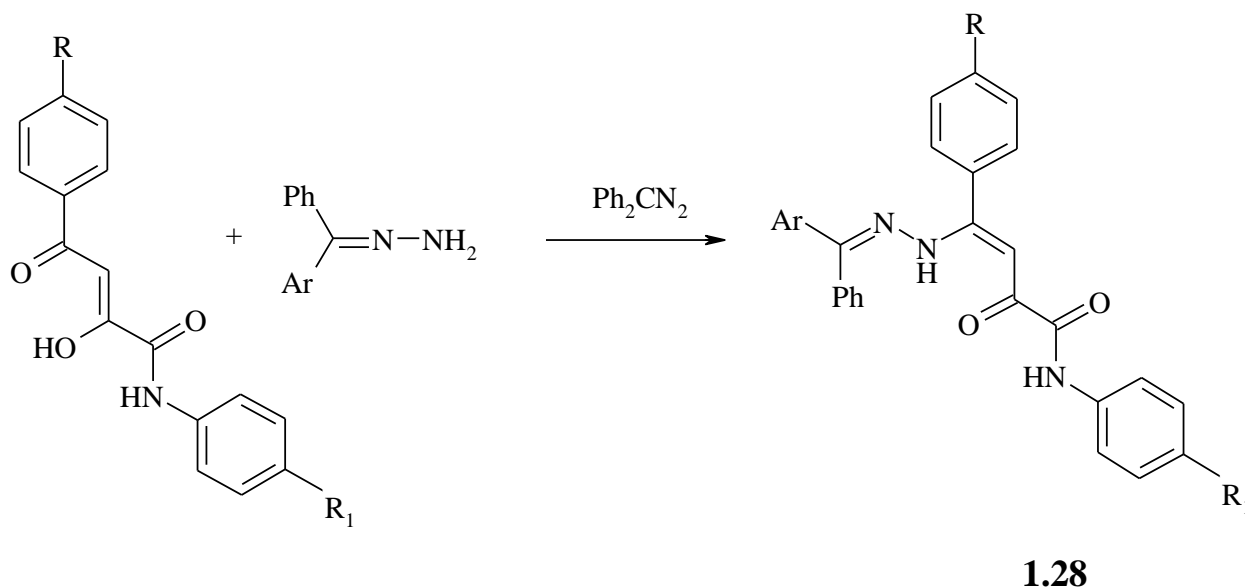
Схема 28



Ar= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Het= C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS, C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N

При кипячении N-ариламидами 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразонами диарилкетонов в присутствии дифенилдиазометана образуются с небольшими выходами N-ариламидами 4-арил-4-диарилметиленигидраино-2-оксо-3-бутеновых кислот **1.28** [42].

Схема 29

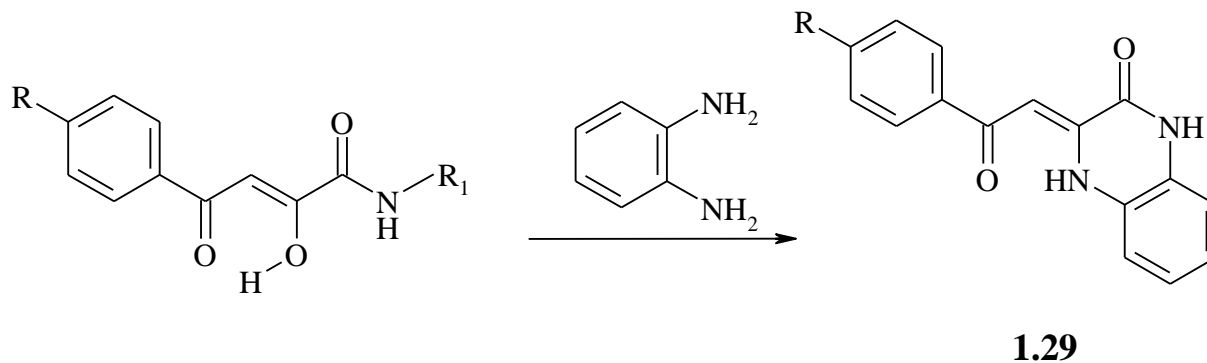


Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R= H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O, 4-Cl; R<sub>1</sub>= H, 4-Br



В результате реакции циклоконденсации амидов ароилпировиноградных кислот с 1,2-фенилендиамином, протекающей по  $\alpha$ -дикарбонильному фрагменту, образуются 3-ароилметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны **1.29** [6].

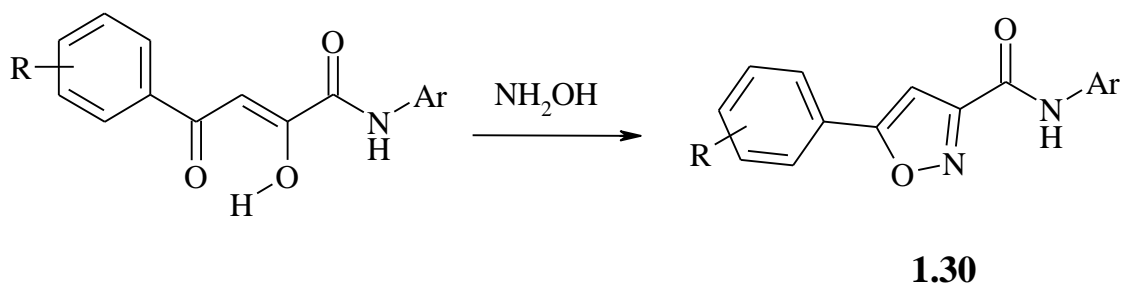
Схема 30



R= H, Me, Et, MeO, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br; R<sub>1</sub>= H, Ar, 3-пиридил, 2-пиридил

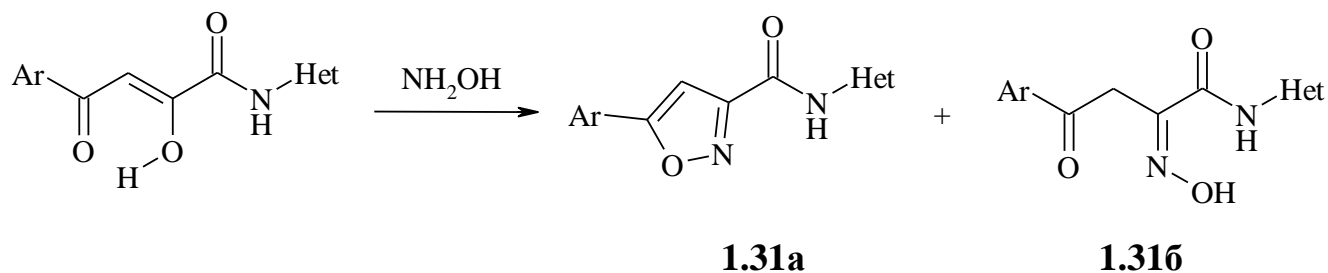
При кипячении ариламидами 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидрохлоридом гидросиламина образуются N-ариламидами 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот **1.30**. Реакция протекает в среде этанола в присутствии калия гидроксида [6, 14].

Схема 31

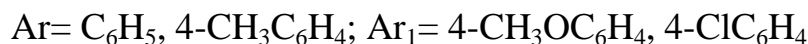
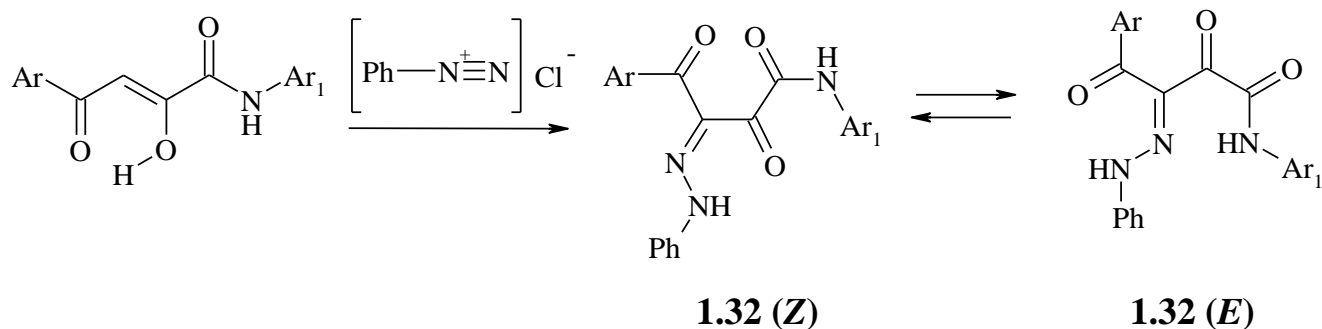


R= H, 4-Me, 4-Cl, 2-MeO

При взаимодействии N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот с гидросиламином в среде этанола была выделена смесь продуктов: N-гетериламиды 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот **1.31a** и N-гетериламиды 4-арил-2-оксимо-4-оксо-2-бутеновых кислот **1.31b** [36, 41, 43].



N-замещенные амиды ароилпировиноградных кислот вступают в реакцию азосочетания с хлоридом фенилдиазония с образованием соответствующих гидразонопроизводных ариламинов ароилпировиноградных кислот **1.32**, существующих в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров [44].



### 1.2.3. Биологическая активность амидов ароилпировиноградных кислот

Амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, а также продукты их химических превращений проявляют широкий спектр биологической активности при низкой токсичности.

**Противомикробная активность.** Ариламины ароилпировиноградных кислот проявляют данный вид активности по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [12, 14, 15, 37, 45, 46]. Наибольшую противомикробную активность показали N-4-метилфениламид 2-гидрокси-4-оксо-4-хлорфенил-2-бутеновой кислоты и N-2,6-диметилфениламид 2-гидрокси-4-оксо-4-хлорфенил-2-бутеновой кислоты. Данные соединения проявляют антибактериальное действие с

минимальной подавляющей концентрацией по отношению к *St. aureus* 2,0 и 0,25 мкг/мл соответственно и *E. coli* 3,9 и 2,0 мкг/мл соответственно [47, 48].

Гетериламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот оказали антибактериальное действие в широком диапазоне [27, 36]. Более высокую активность показал N-(2-бензотиазолил)амид 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты с МПК 2.0 мкг/мл по отношению к *St. aureus* и 3.9 мкг/мл по отношению к *E. coli* [49].

**Анальгетическая активность.** Амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот проявляют анальгетическую активность в широком диапазоне (от  $18,05 \pm 2,57$  ( $p < 0,01$ ) до  $25,92 \pm 5,71$  ( $p < 0,01$ ) секунд) по тесту «горячая пластинка» [50]. Наиболее выраженное анальгетическое действие в ряду ариламидов ароилпировиноградных кислот наблюдается у 4-(2-гидрокси-4-оксо-4-(*n*-толил)бут-2-енамидо)фенил пропаноата. Введение атома галогена в положение 3 амидов АПК часто приводит к увеличению анальгетического эффекта [47].

Выраженной анальгетической активностью обладают N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутенамиды. Наиболее эффективным в данном ряду соединений оказалось N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутенамид [12].

**Противовоспалительная активность.** Амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, их энгидразино- и енаминопроизводные в разной степени проявляют противовоспалительную активность [27, 36, 37, 51].

Самое высокое противовоспалительное действие среди ариламидов ароилпировиноградных кислот обнаружено у (*Z*)-метил 4-(2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-енамидо)бензоата, который на 56% тормозит развитие воспалительного отека, вызванного каррагенином [27].

При сравнении противовоспалительного действия амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот было установлено, что соединения, содержащие в амидном фрагменте алкильный радикал, не обладают данным видом активности [37].

У гетериламидов 3-пиразолкарбоновых кислот происходит снижение активности. Введение во второе положение N-гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот гидразонного фрагмента приводит к увеличению противовоспалительного действия [51].

**Противосудорожная активность.** N-алкиламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот проявили противосудорожную активность при внутрибрюшинном введении в дозе 300 мг/кг на модели максимального электрошока [52]. Для гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот характерно отсутствие противосудорожной активности [8, 22, 37].

**Противовирусная активность.** Бензиламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот показали противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А и В, выраженную в меньшей степени, чем у препаратов сравнения – ремантадина и адапромина [37].

**Гипогликемическая активность.** Некоторые N-гетериламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот обладают гипогликемической активностью. Наиболее высокое сахароснижающее действие, превышающее эффект метформина, показал N-(2-бензотиазолил)амид 3-бром-2,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-2-бутеновой кислоты, обладающий меньшей токсичностью, чем препарат сравнения [36, 53]. Обнаружено, что увеличение алкильной цепи в 5 положении 1,3,4-тиадиазола, а также введение заместителя в арильный радикал приводит к снижению гипогликемической активности N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот [27].

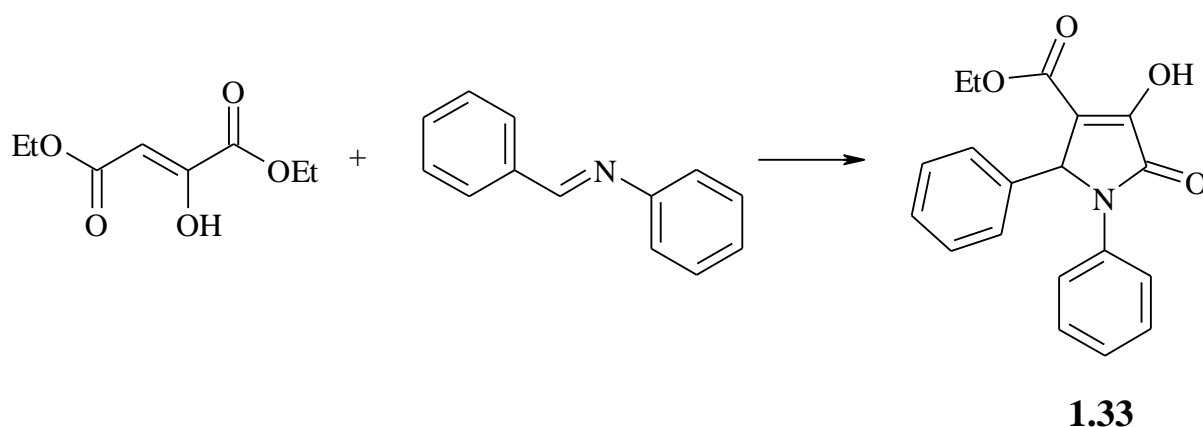
**Местноанестезирующая активность.** Обнаружены вещества с выраженным местноанестезирующим действием в ряду различных солей амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, имеющих во втором положении молекулы диэтиламиноэтильный фрагмент [35, 54, 55].

### 1.3. Синтез, свойства и биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов

#### 1.3.1. Многокомпонентные реакции в синтезе тетрагидропиррол-2,3-дионов

Изучение тетрагидропиррол-2,3-дионов началось в 1897 году, когда Шиффом и Бертини было опубликовано сообщение о синтезе 4-этоксикарбонил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов **1.33** реакцией диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты с бензилиденанилином и предпринята попытка исследования их химических свойств [56].

Схема 34



Анализ литературных данных свидетельствует о том, что изучение этого класса гетероциклических соединений приходится на вторую половину XX века, после окончательного установления структуры и разработки основных методов синтеза этих веществ.

Внимание ученых было обращено в основном на синтез и изучение химических свойств 1,4,5-тризамещенных тетрагидропиррол-2,3-диона, так как соединения данного ряда обладают широким спектром биологической активности.

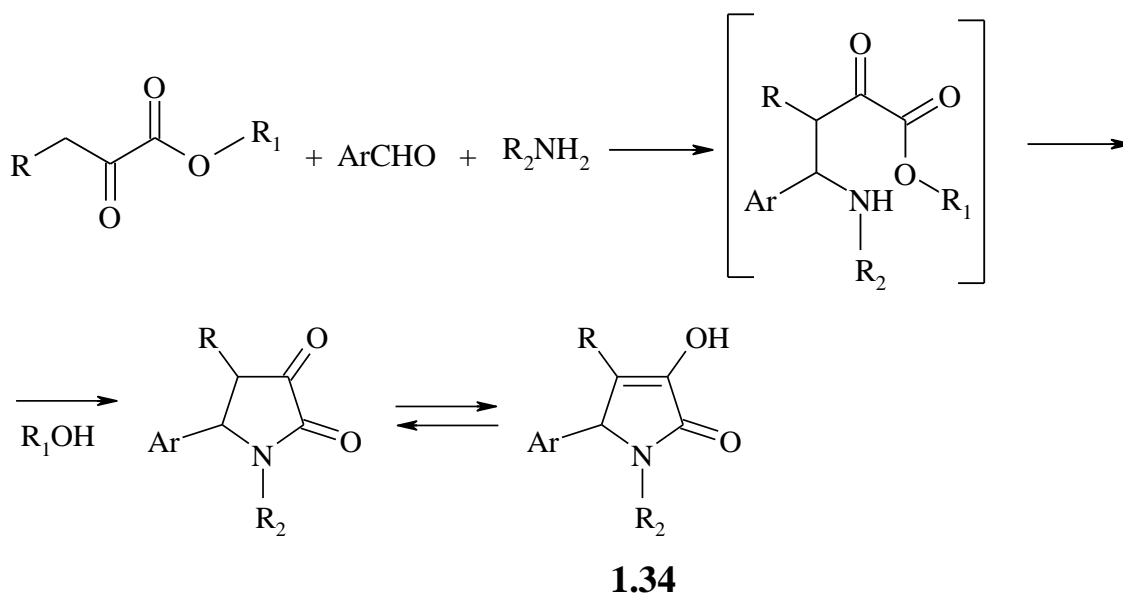
Существует много методов синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов, а именно взаимодействие оснований Шиффа с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой и диэтоксиаллилацетоном, конденсация эфиров N-замещенных 3-аминопропановых кислот с диэтилоксалатами, гидролиз 3-замещенных 3-пирролин-2-онов, 1,3- и

1,5-сигматропные перегруппировки 2,5-дигидро-3-алкоксипиррол-2-онов и другие [57, 58].

В настоящее время для синтеза новых тетрагидропиррол-2,3-дионов отдается предпочтение многокомпонентным реакциям, благодаря их преимуществам: высокий выход конечного продукта, низкий расход растворителей, использование доступных исходных реагентов, возможность увеличения разнообразия синтезируемых соединений [59-62].

Зачастую синтез 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **1.34** осуществляется реакцией эфиров замещенных пировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и арил- или алкиламина [63].

Схема 35



R = CH<sub>3</sub>CO, AlkOOC, ArCO, MeSO<sub>2</sub>, ArSO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = H, Me, Et, R<sub>2</sub> = Alk, Ar, Het

Вероятно, основание Шиффа, которое образуется на первой стадии реакции, атакует метиловый эфир замещенной пировиноградной кислоты, присоединяясь по двойной связи азометина и образуя промежуточный эфир 4-амино-4-арил-2-оксобутановой кислоты. В дальнейшем образовавшийся эфир подвергается внутримолекулярной циклизации [64-69].

Реакция протекает в инертном растворителе [65, 66], при нагревании [70-72], либо при комнатной температуре [65-69, 73]. В качестве исходных веществ могут быть использованы ацилпировиноградные кислоты и их эфиры, а также

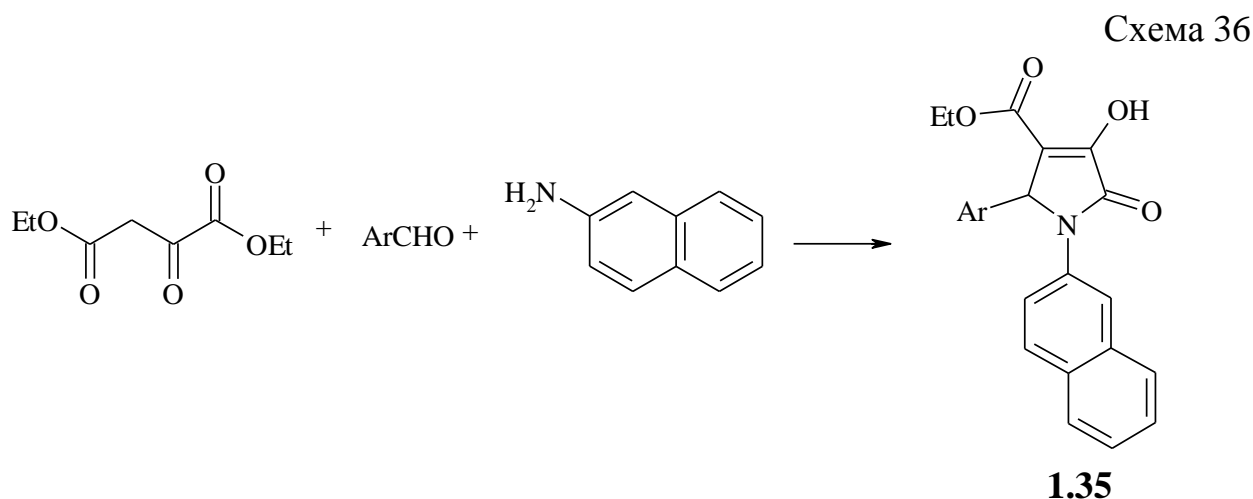
эфиры арилсульфонилпировиноградных, щавелевоуксусной кислот, а также натриевые соли эфиров [73]. В качестве растворителя в последнем случае применяется ледяная уксусная кислота [70, 73].

Применение диметилформамида в качестве растворителя и хлортриметилсилана как промотера реакции приводит к увеличению выхода 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов [62].

Значительное влияние на скорость реакции и выход пирролидин-2,3-дионов оказывает характер заместителей реагирующих соединений. Наличие электроноакцепторных заместителей в альдегиде, а также в пировиноградной кислоте, активирующих метиленовую группу, и электронодонорных в амине повышают скорость реакции и выход конечного продукта. Присутствие в  $\beta$ -положении замещенного эфира пировиноградной кислоты алкильного заместителя не оказывает существенного влияния на результат реакции [27].

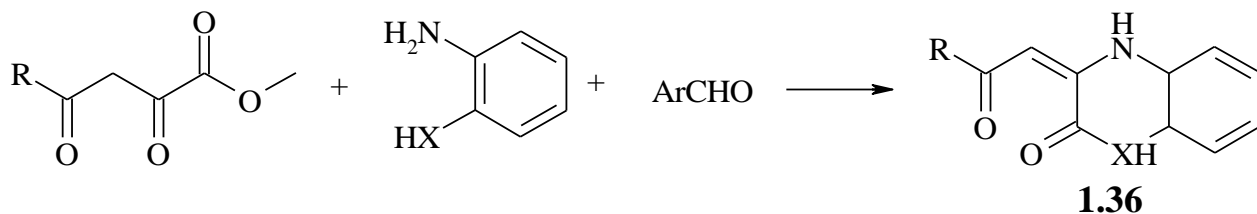
Если в ароматическом амине атом фтора, хлора или метильная группа находятся в *орто*-положении, то соответствующие пиррол-2,3-дионы образуются с меньшим выходом. Заместители в *пара*- и *мета*-положениях ариламина не оказывают существенного влияния, но в случае *мета*-заместителя может быть затруднена кристаллизация некоторых соединений, и тем самым понижается выход конечного продукта [57, 58].

При взаимодействии диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами и  $\beta$ -нафтиламином образуется смесь продуктов, одним из которых является тетрагидропиррол-2,3-дион **1.35** [74].



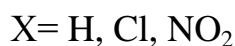
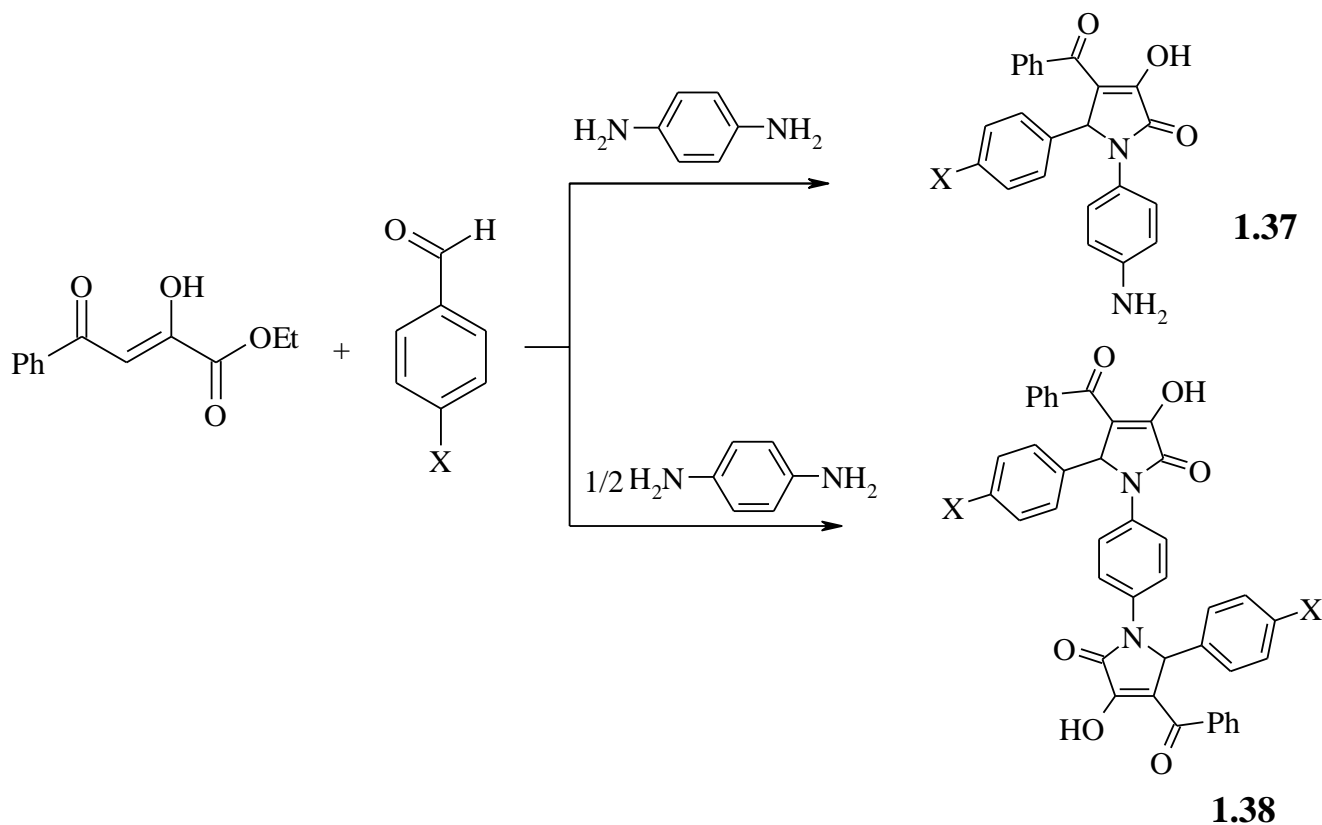
Использование в качестве ароматического амина *o*-аминофенола или *o*-фенилендиамина, независимо от характера исходного эфира ацетилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида, приводит к образованию 3-ароилметилбензоксазинов или хиноксалонов **1.36** [75].

Схема 37



Реакция этилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и *p*-фенилендиамина в соотношении 1:1:1 и 2:2:1 приводит к образованию 1-(4-аминофенил)-4-бензоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **1.37** и 1,4-бис(5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-2-оксо-1H-пиррол-3-ил)бензолов **1.38** [76].

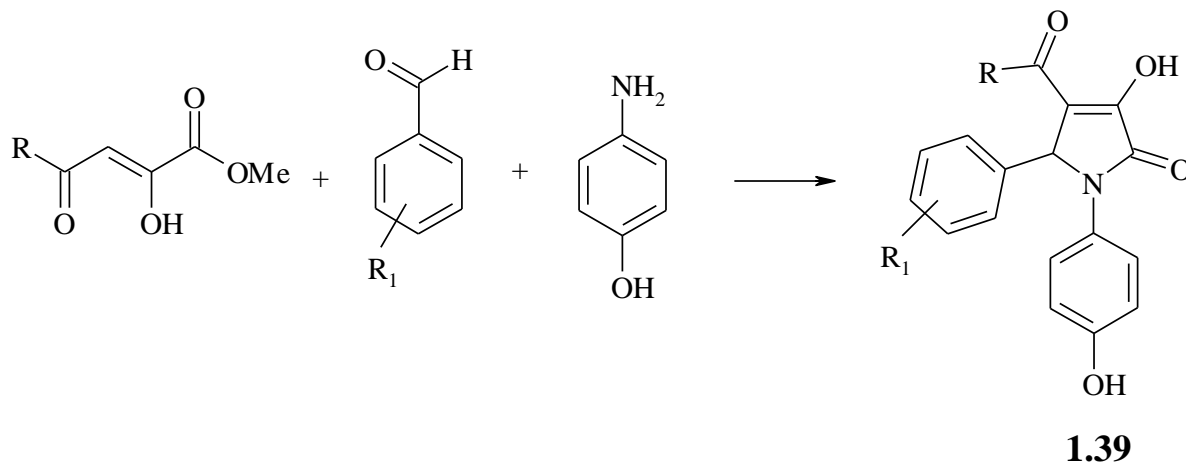
Схема 38





Взаимодействием метиловых эфиров замещенных пировиноградных кислот, ароматического альдегида и *n*-аминофенола при комнатной температуре в среде уксусной кислоты образуются 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-(4-гидроксифенил)-3-пирролин-2-оны **1.39** [77].

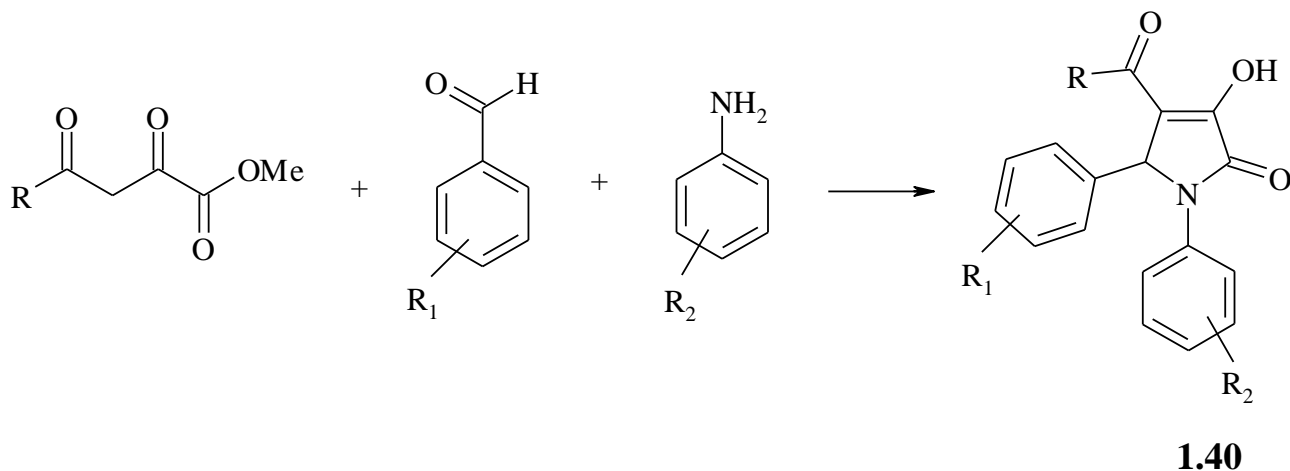
Схема 39



R = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> = H, 2-Cl, 4-Cl, 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-CH<sub>3</sub>O, 3-CH<sub>3</sub>O, 4-CH<sub>3</sub>O, 2,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>, 2-F, 3-F, 4-F, 4-Br, 4-CH<sub>3</sub>, 4-*i*-Pr, 3-OH, 3-CH<sub>3</sub>O, 4-OH

Также изучена реакция с *o*-, *m*- и *p*-метоксианилином, приводящая к образованию соответствующих 1-алкоксиарил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **1.40** [78].

Схема 40

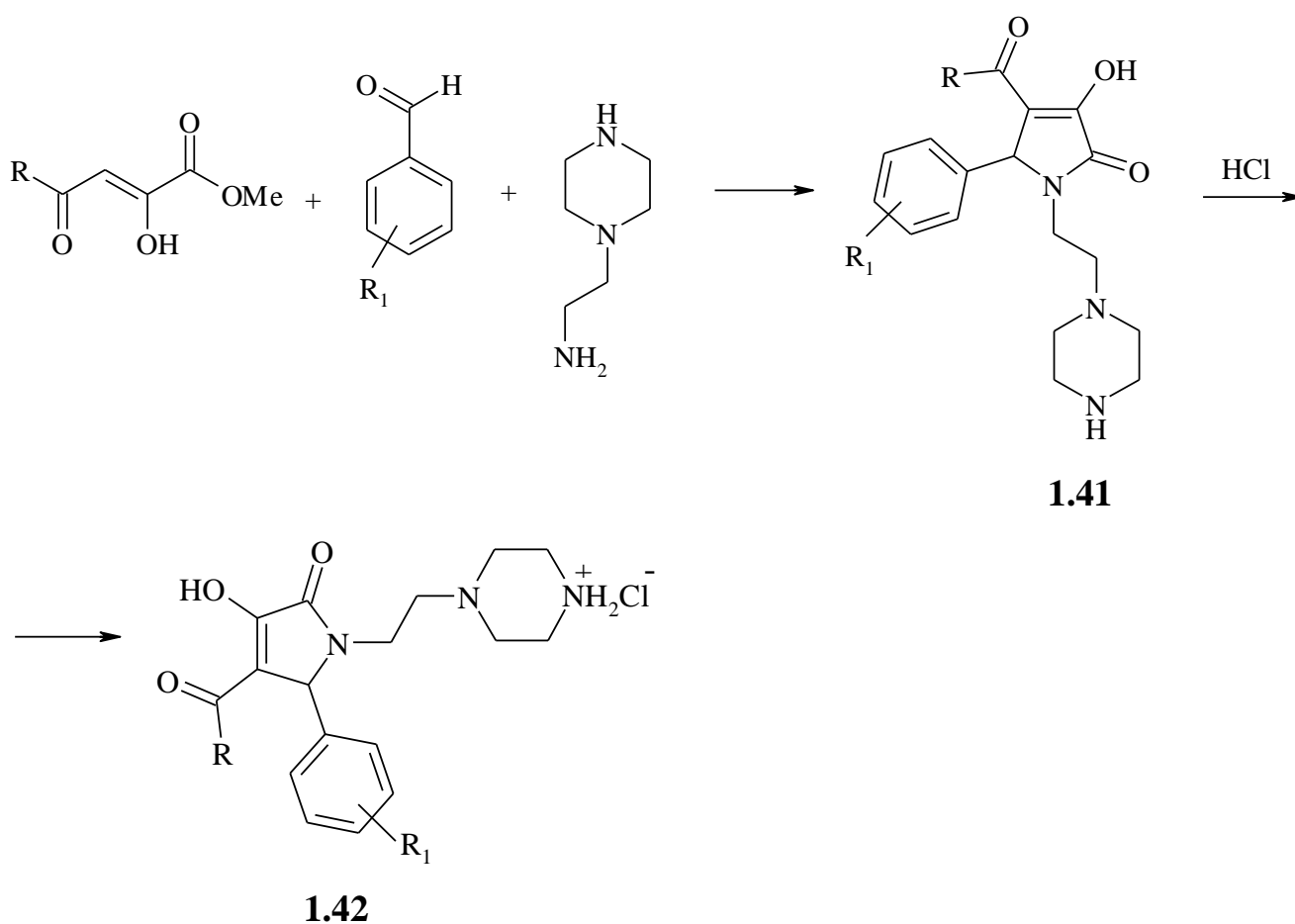


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = H, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 4-Cl, 4-Br, 3-CH<sub>3</sub>O, 4-CH<sub>3</sub>O, 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = 2-CH<sub>3</sub>O, 3-CH<sub>3</sub>O, 4-CH<sub>3</sub>O

Установлено, что электроноакцепторные заместители в ароматическом альдегиде и метоксигруппа в *o*- и *n*-положениях в ароматическом амине ускоряют реакцию и приводят к увеличению выхода 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Наличие метоксигруппы в *m*-положении в ариламине снижает выходы продуктов реакции, поскольку затрудняется очистка образующихся соединений вследствие ухудшения процесса кристаллизации [78].

При взаимодействии метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(1-пиперазино)-1-этиламина при комнатной температуре образуются 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-пиперазин-1-илэтил)-2,5-дигидропиррол-2-оны **1.41**. При последующей обработке продуктов реакции концентрированной хлороводородной кислотой получены соответствующие гидрохлориды **1.42** [79].

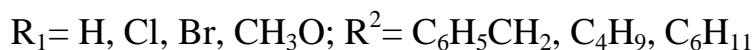
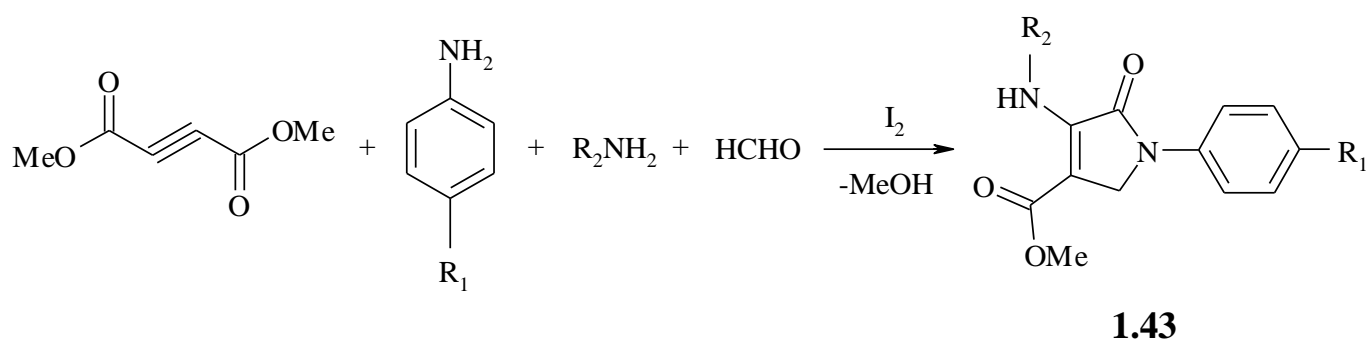
Схема 41



R = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> = H, 4-Cl, 3-NO<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O, 4-CH<sub>3</sub>, 4-F, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-*i*-Pr

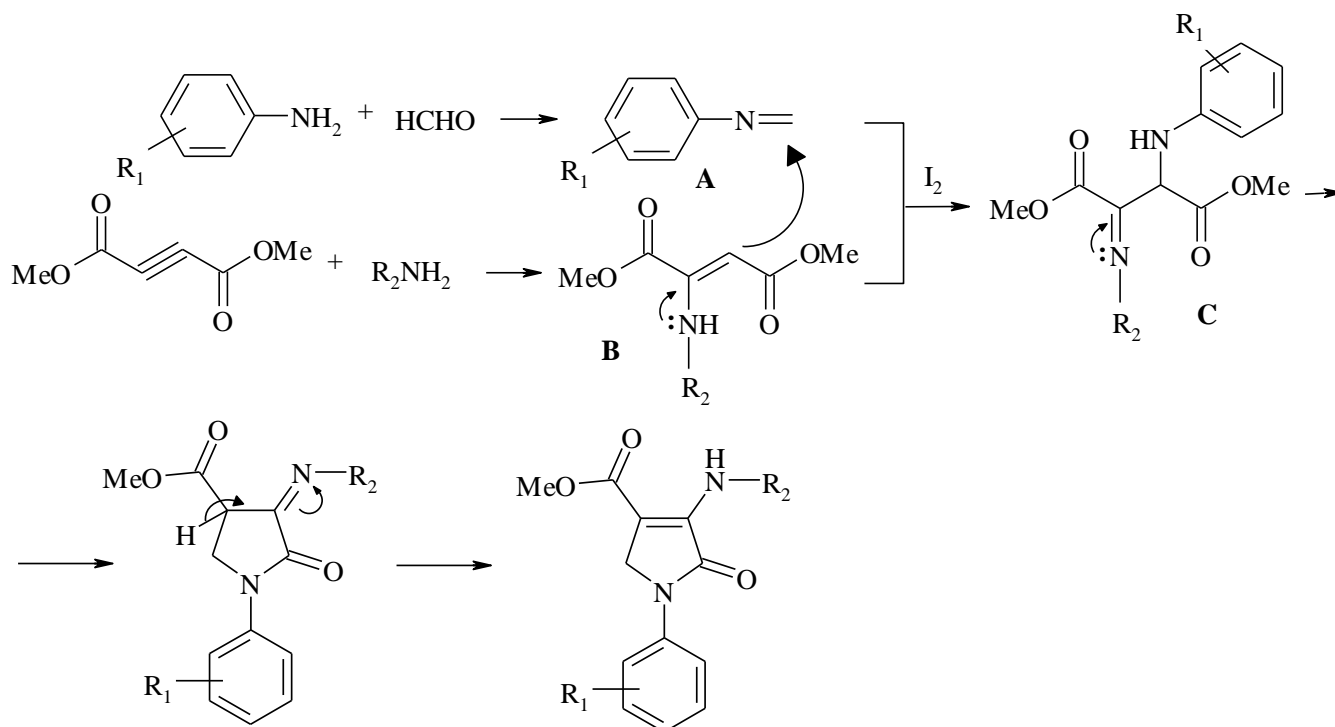
Многокомпонентная реакция диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, замещенного анилина, различных аминов и формальдегида приводит к образованию 1-арилзамещенных дигидро-2-оксопирролов **1.43**. Реакция протекает в метаноле при комнатной температуре в присутствии катализатора. Использование в качестве катализатора молекулярного йода увеличивает скорость реакции, тем самым уменьшая время проведения реакции, и повышает выход конечного продукта. Применение таких катализаторов, как хлорид никеля и хлорид цинка, по сравнению с йодом, замедляют процесс и уменьшают выход продукта [80].

Схема 42



Первоначально замещенный анилин и диметилвый эфир ацетилендикарбоновой кислоты реагируют с формальдегидом и амином с образованием имида **A** и диметилового эфира 2-аминомалеиновой кислоты **B** соответственно. Промежуточное соединение **B** взаимодействует с имином **A** в присутствии молекулярного йода с образованием промежуточного соединения **C**, которое подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 1-арилзамещенных дигидро-2-оксопирролов **1.43** [80].

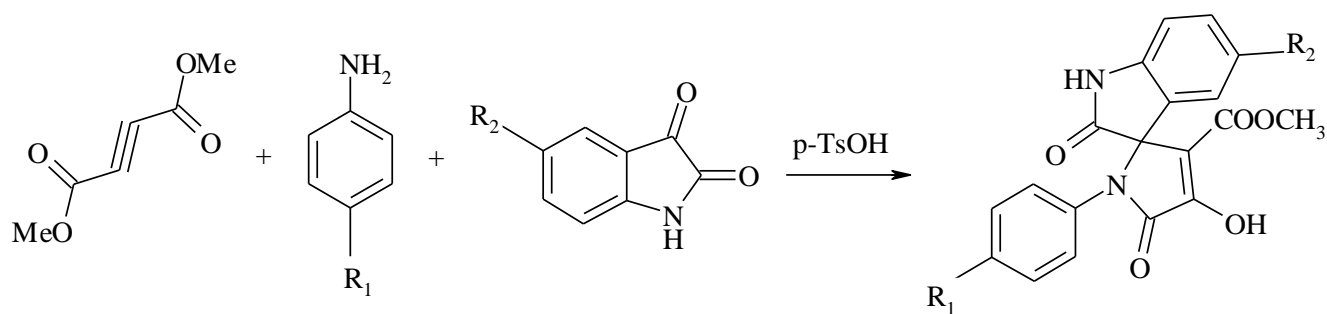
Схема 43



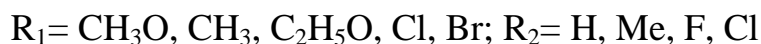
## 1.43

При взаимодействии диметилового эфира бутиндиовой кислоты, ариламина и изатина в присутствии каталитического количества *p*-толуолсульфоновой кислоты в среде этанола образуются соответствующие спиро[индол-3,5'-пиррол]-2,2'-дионы **1.44** [81].

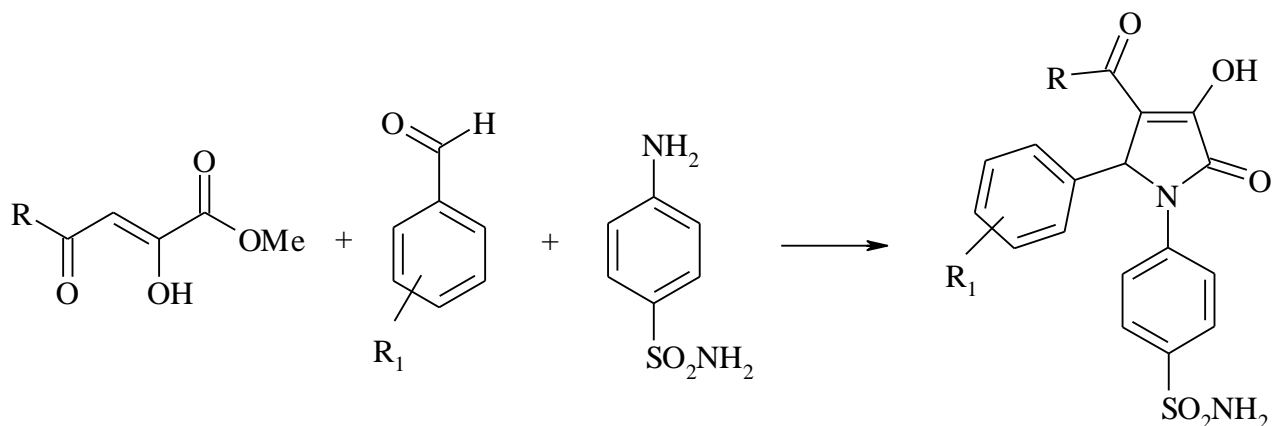
Схема 44



## 1.44



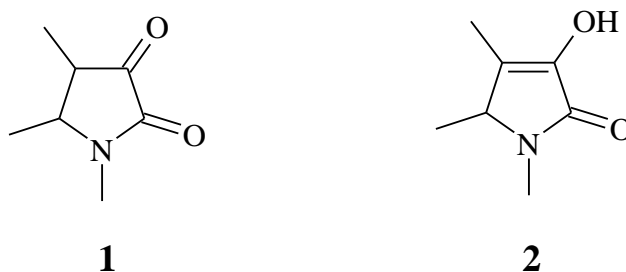
Применение 4-аминобензолсульфамида в качестве аминосоставляющего компонента в реакции с метиловым эфиром ацилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида приводит к образованию 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **1.45** [82].

**1.45**

R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = 4-CH<sub>3</sub>, 2-Cl, 4-CH<sub>3</sub>O, 4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H, 3-NO<sub>2</sub>, 2-NO<sub>2</sub>, 4-Cl, 3-F, 2-F

**1.3.2. Структура и физические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов**

Тетрагидропиррол-2,3-дионы являются полностью гидрированными пятичленными гетероциклами, содержащими один гетероатом азота, которые могут находиться в двух изомерных формах **1** и **2**.



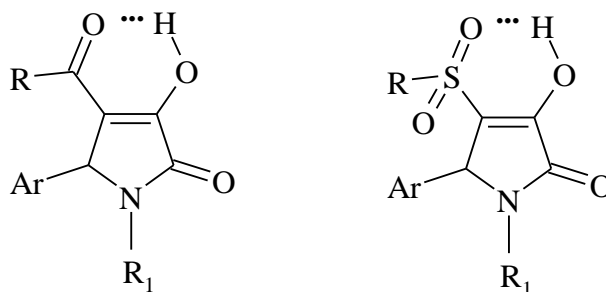
Форма **1** характерна для пиррол-2,3-дионов, которые не имеют заместителей в положении 4 гетероцикла и для 4,4-дизамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов [68, 83-86]. К данной форме можно отнести соединения, в которых гетероциклический фрагмент конденсирован с алициклом, а также 4-метилтетрагидропиррол-2,3-дионы.

Тетрагидропиррол-2,3-дионы, имеющие в положении 4 электроноакцепторный заместитель, существуют преимущественно в форме **2**. Характер заместителей в положениях 1 и 5 оказывает существенное влияние на структуру 4-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов. Введение

электроакцепторных заместителей в пара- и мета-положения ароматического радикала в положении 5 является, по-видимому, причиной изомеризации тетрагидропиррол-2,3-дионов в енольную форму.

Устойчивость енольной формы в случае пирролдионов, содержащих в положении 4 электроакцепторные группы, объясняется существованием внутримолекулярной водородной связи, которая реализуется в 4-ацилтетрагидропиррол-2,3-дионах, а также в 4-метил(арил)сульфонил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онах [65-67].

Схема 47



В ИК спектрах тетрагидропиррол-2,3-дионов, существующих в кетонной форме, присутствуют две полосы, обусловленные валентными колебаниями лактамного карбонила при 1760-1770 и 1703-1710  $\text{см}^{-1}$  [65]. В случае енолизации карбонильной группы полоса поглощения лактамного карбонила смещается в область 1703-1710  $\text{см}^{-1}$  и появляется интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3489-3490  $\text{см}^{-1}$ .

При наличии в положении 4 ацильного заместителя полоса поглощения карбонильной группы боковой цепи, сопряженная с двойной связью, наблюдается при 1640-1660  $\text{см}^{-1}$ . Характер заместителей в положении 1, 4 и 5 оказывает влияние на положение полос поглощения функциональных групп. Как правило, электроакцепторные заместители смещают полосы поглощения лактамной карбонильной группы в более высокочастотную область, при наличии донорных заместителей наблюдается обратный эффект.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тетрагидропиррол-2,3-пирролов наблюдается сигнал метинового протона в положении 5 гетероцикла, который может претерпевать существенные смещения в зависимости от характера заместителя в положении 1

гетероцикла. При наличии в положении 1 алкильного заместителя сигнал протона смещается до 5.50 м.д., а при наличии арильного или гетерильного заместителей синглет метинового протона находится в области 6.00-6.90 м.д.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  4-метилентетрагидропиррол-2,3-дионов и енолизированных тетрагидропиррол-2,3-дионов атомы углерода имеют следующие значения химических сдвигов (схема 48) [67, 87].

Схема 48



**Физические свойства.** 1,4,5-Тризамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы представляют собой кристаллические вещества, бесцветные или бледно-желтого цвета. Они растворимы в органических растворителях, таких как диметилсульфоксид, диметилформамид, диоксан, при нагревании – в этаноле, уксусной кислоте и нерастворимы в воде [65-67].

### 1.3.3 Химические свойства тетрагидропиррол-2,3-дионов

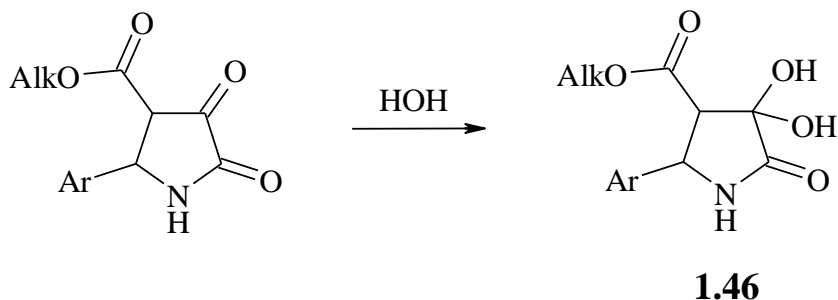
Тетрагидропиррол-2,3-дионы вступают в реакции с нуклеофильными реагентами за счет наличия в своей структуре нескольких электрофильных центров. Большинство нуклеофильных реагентов атакуют наиболее активный атом углерода карбонильной группы в положении 3 гетероцикла. В некоторых случаях атаке подвергается атом углерода карбонильной группы в боковой цепи в положении 4 гетероцикла. Значительно реже подвергается атаке нуклеофилов лактамная карбонильная группа [88].

Для пиррол-2,3-дионов, не имеющих заместителей в положении 4 гетероцикла, характерны реакции конденсации и замещения по метиленовой группе, которая также может участвовать в реакциях окисления [57, 58].

### 1.3.3.1. Взаимодействие с моноклеофилами

Известна единственная реакция присоединения воды к 4-алкоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионам, протекающая с образованием неустойчивых 3,3-диолов **1.46** [89].

Схема 49



Под действием сильных оснований 5-замещенные 4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионы способны к раскрытию цикла с одновременным гидролизом сложноэфирной группы с образованием 3-замещенной N-оксалил-3-аминопропановой кислоты [90].

Различными учеными при исследовании реакций тетрагидропиррол-2,3-дионов с аминами была выявлена зависимость реакционной способности енолизированной карбонильной группы в положении 3 гетероцикла от характера заместителей в исходном гетероцикле и амине [63, 65, 66, 70, 91-95].

Если в *para*-положении арильного заместителя в положении 5 тетрагидропиррол-2,3-диона находится электроноакцепторный заместитель, а в молекуле амина – электронодонорный, то замещение атома кислорода карбонильной группы в положении 3 гетероцикла протекает легче.

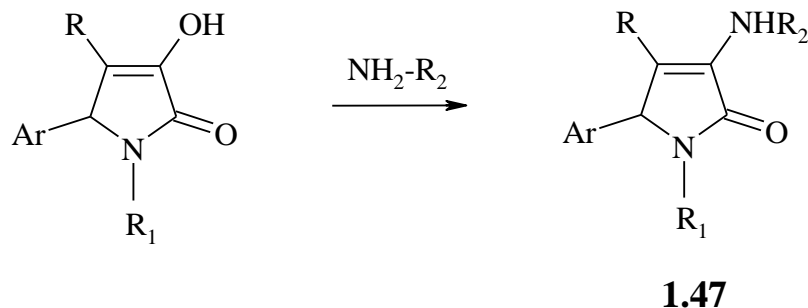
Наличие электронодонорных заместителей в *ortho*- и *para*-положении ариламина затрудняют течение реакции. При проведении реакции 3-пирролин-2-она с *o*-нитро- и *n*-нитроанилином было получено исходное соединение [63].

Тетрагидропиррол-2,3-дионы, имеющие электроноакцепторные заместители в положении 4 гетероцикла, вступают в реакции с ароматическими аминами. Так, 1-замещенные 5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны с этоксикарбонильной, ароильной или арилсульфонильной группами в положении 4, реагируют с алифатическими, ароматическими аминами (анилином, *n*-, *m*-, *o*-толуидином, *n*-



хлоранилином, сульфаниламидом, *n*-анизидином, *n*-фенетидином и др.), аммиаком и ацетатом аммония с образованием соответствующих продуктов замещения [63, 65, 66, 88, 91-97].

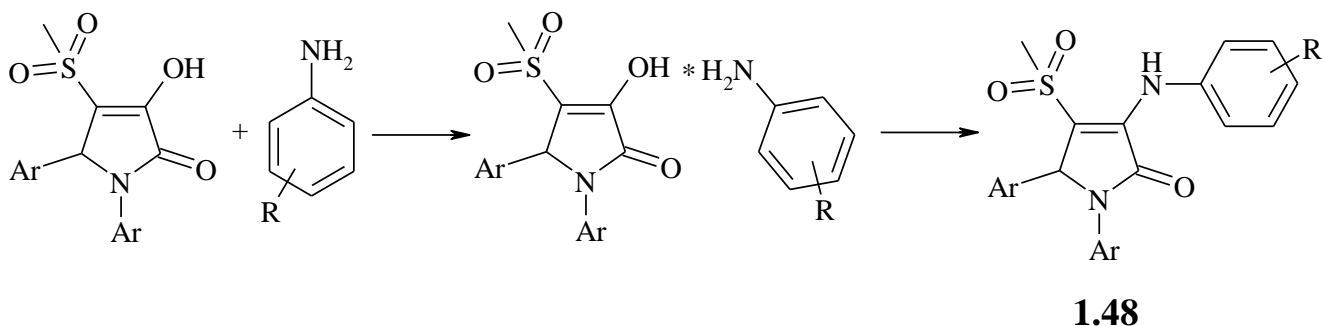
Схема 50



$R = \text{CH}_3\text{CO}, \text{ArSO}_2, \text{ArCO}, \text{H}, \text{Br}, \text{HetCO}; R_1 = \text{Ar}, (\text{CH}_2)_3\text{OAlk}, (\text{CH}_2)_2\text{OAlk}, \text{H}, \text{CH}_3;$   
 $R_2 = \text{H}, \text{Ar}, \text{Alk}$

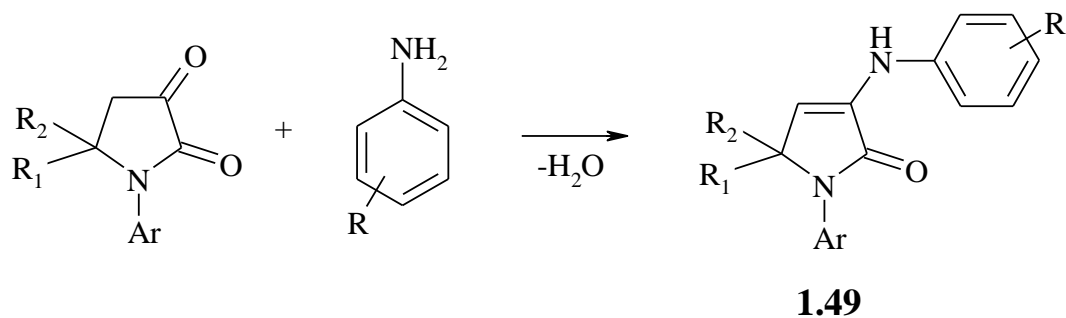
Взаимодействие 1,5-диарил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов с активными ариламинами, имеющими электронодонорные заместители (*n*-толуидин, *m*-, *n*-анизидин, *n*-фенитидин) протекает через образование промежуточной соли между исходным амином и пирролдионом, по-видимому, за счет повышения кислотных свойств енольного гидроксила под действием метилсульфонильного остатка [63].

Схема 51



$R = 4\text{-CH}_3, 4\text{-CH}_3\text{O}, 3\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$

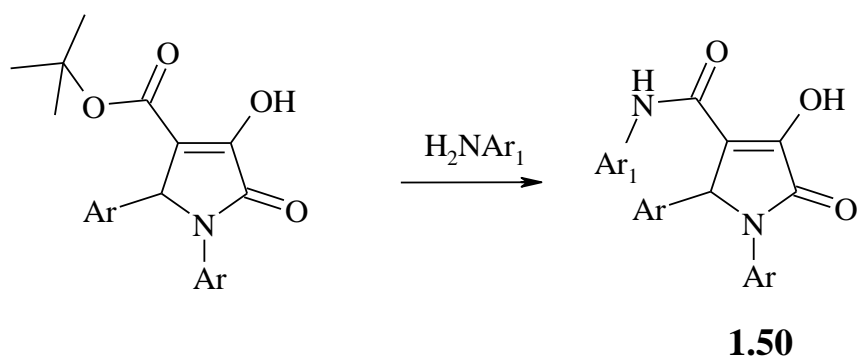
Также образуются 3-ариламинопроизводные **1.49** и в случае 4-незамещенных 1,5-диарил- и 1-арил-5-метил-5-этоксикарбонилпирролидин-2,3-диононов [63, 98].



R= 3-CH<sub>3</sub>O, 3-OH, 4-OH, 4-Cl, 4-Br, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 3-COOH, 4-COOH, 5-COOH, 4-CONH<sub>2</sub>, 2-CONH<sub>2</sub>, 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>= H, CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>= Ar, COOEt.

Пирролидин-2,3-дионы, не содержащие заместителей в положении 4 гетероцикла, легче реагируют с ароматическими аминами, чем 4-ароилпроизводные. Видимо, это объясняется преимущественным существованием 4-незамещенных соединений в кетонной форме, а также стерической доступностью карбонильной группы в 3 положении гетероцикла [63].

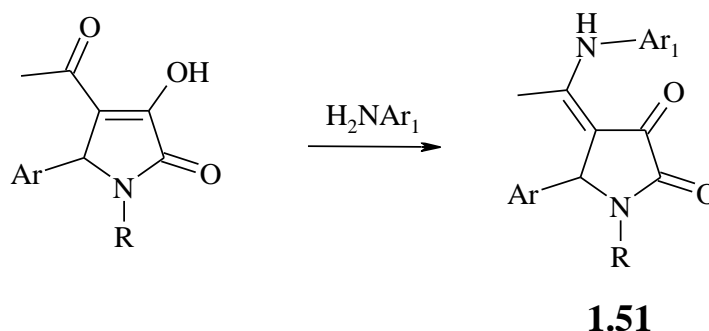
При взаимодействии 4-*tert*-бутоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионов с ароматическими аминами образуются N-арил-1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоксамиды **1.50**, что является следствием наличия легко уходящей *tert*-бутильной группы [99].



В случае тетрагидропиррол-2,3-дионов, имеющих в 4 положении ацетильный остаток, нуклеофильной атаке подвергается карбонильная группа ацетильного фрагмента с образованием соответствующих производных. При введении в реакцию ароматических аминов в качестве единственного продукта

были получены 1-замещенные 5-арил-4-(1-ариламиноэтилиден)тетрагидропиррол-2,3-дионы **1.51** [63].

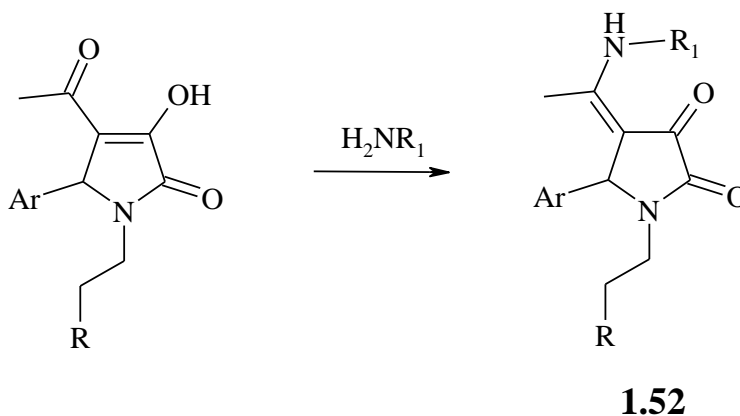
Схема 54



R= H, CH<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

При кипячении 1-(2-метоксиэтил)- и 1-(3-алкоксипропил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с алифатическими (бутиламином, этаноламином) и ароматическими аминами (анилином, *n*-толуидином, сульфаниламидом и др.), ацетатом аммония в уксуснокислой среде образуются соответствующие аминопроизводные **1.52** [91, 94, 100].

Схема 55

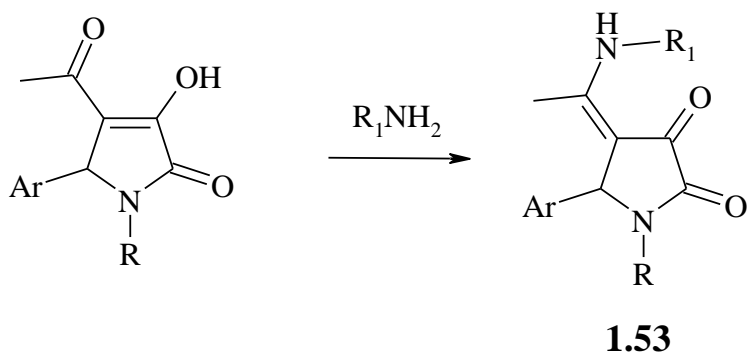


R= CH<sub>3</sub>O, EtO, *i*-PrO; R<sub>1</sub>= H, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *i*-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH,  
4-H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Реакции 1-гетерилалкил-4-ацетил-5-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилэтиламином и 1-метил-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с этаноламином также протекают по карбонильной группе боковой цепи в положении 4 гетероцикла с образованием соответствующих аминопроизводных **1.53** [92, 101]. Аналогично протекает реакция 5-фенил-4-ацетил-1-(4-

гидроксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с бутиламином с образованием 4-(1-бутиламиноэтилен)-1-(4-гидроксифенил)-5-фенилпирролидин-2,3-диона **1.53** [102].

Схема 56



$R = \text{CH}_3, \text{HetCH}_2\text{CH}_2, 4\text{-OH}\text{C}_6\text{H}_4$ ;  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$

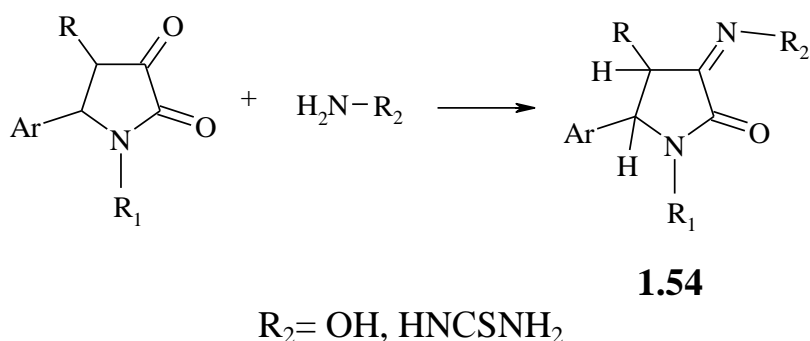
### 1.3.3.2. Реакции с бинуклеофилами

Благодаря наличию в молекуле 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов двух электрофильных центров - карбонильной группы в положении 3 гетероцикла и карбонила боковой цепи, возможны реакции тетрагидропиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами, которые могут приводить к образованию конденсированных систем из гетероциклов.

Чаще всего на первой стадии происходит атака наиболее нуклеофильным центром реагента атома углерода в положении 3 гетероцикла [57, 58].

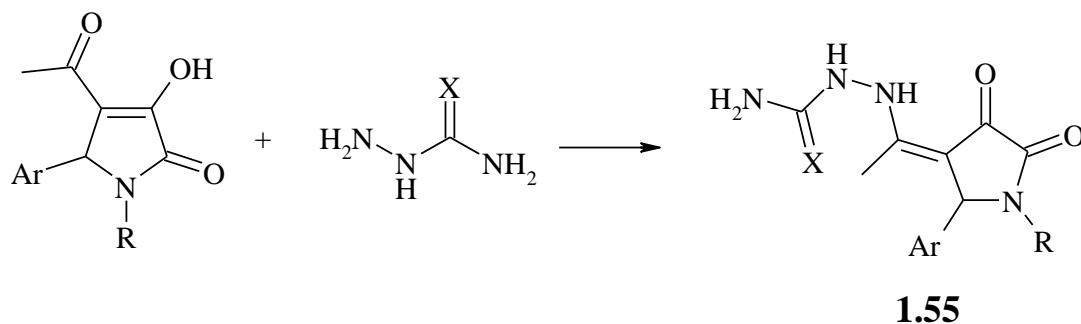
Так, реакция тетрагидропиррол-2,3-дионов с гидроксиламином и тиосемикарбазидом приводит к образованию 3-оксимов и 3-тиосемикарбазонов соответственно [63, 70, 98, 102-106].

Схема 57



Реакция 1-замещенных 4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом протекает с участием более реакционноспособной карбонильной группы ацетильного фрагмента с образованием соответствующих 1-замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов **1.55** [63, 94, 102].

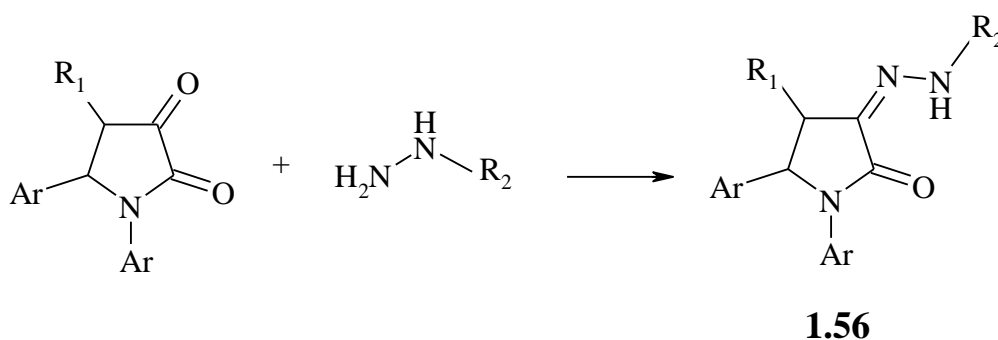
Схема 58



X= O, S; Ar= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

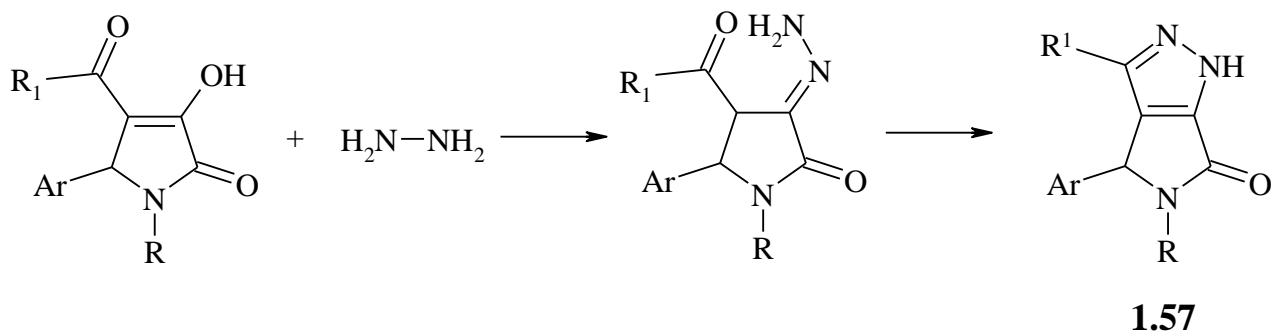
При взаимодействии 4-арил-, 4-этоксикарбонил-, 4-арилсульфонил- и 4-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов с гидразином и фенилгидразином образуются 3-гидразоны и 3-фенилгидразоны соответственно [63, 65, 66, 70, 98].

Схема 59



R<sub>1</sub>= H, EtOCO, ArCO, ArSO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>= H, Ph

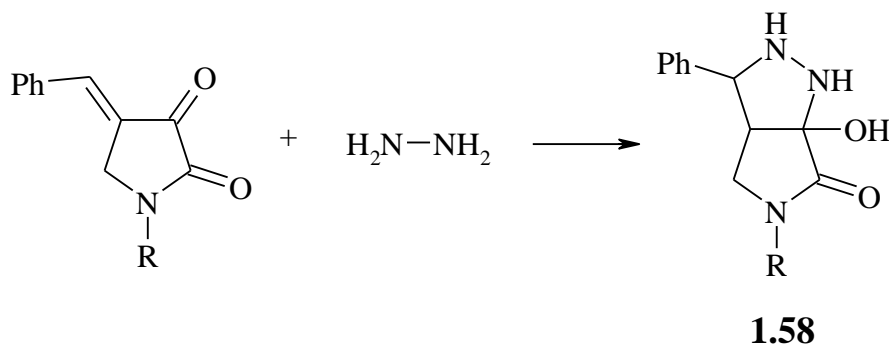
При кипячении в уксусной кислоте 4-арил- и 4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 гетероцикла алкильные, арильные, гетерильные заместители, остатки аминокислот, с гидразином образуются 3,4,5-тризамещенные пирроло[3,4-с]пирозол-6-оны **1.57** [63, 65, 107].



R= H, Alk, Ar, Het, HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>1</sub>= Ar, Het

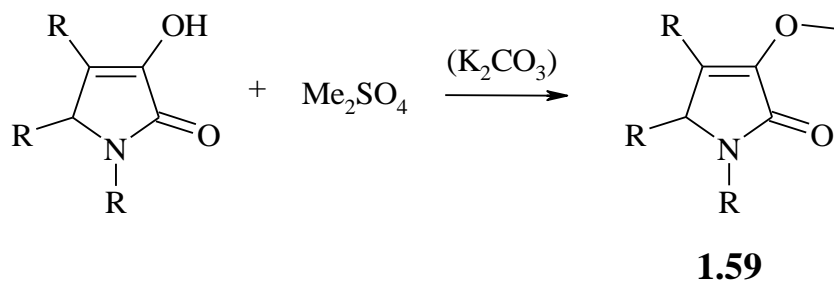
Вероятно, на первой стадии реакция проходит по третьему положению гетероцикла с образованием 3-гидразона, который при дальнейшем нагревании циклизуется в конденсированную гетероциклическую систему пирроло[3,4-с]пиррола.

Гидразин присоединяется к 1-замещенным-4-бензилидентетрагидропиррол-2,3-дионом. Реакция идет по системе сопряженных двойных связей с образованием 5-замещенных-3-фенил-6-оксо-7-гидрокси-пирролидин[3,4-с]пирролидинов **1.58** [108].

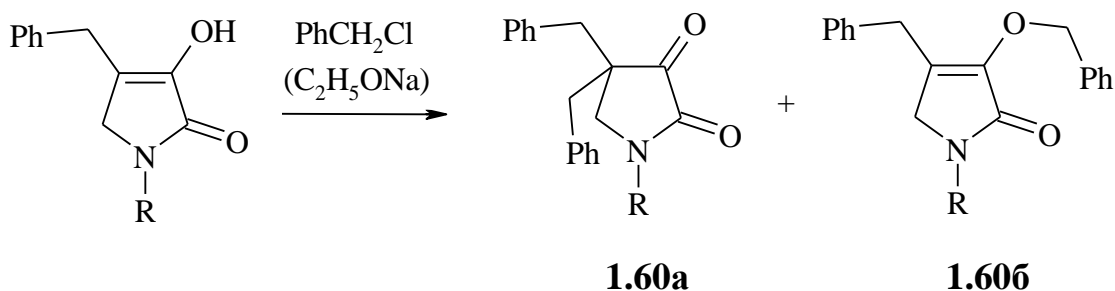


### 1.3.3.3. Реакции алкилирования и ацилирования

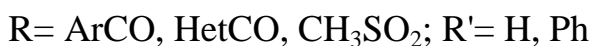
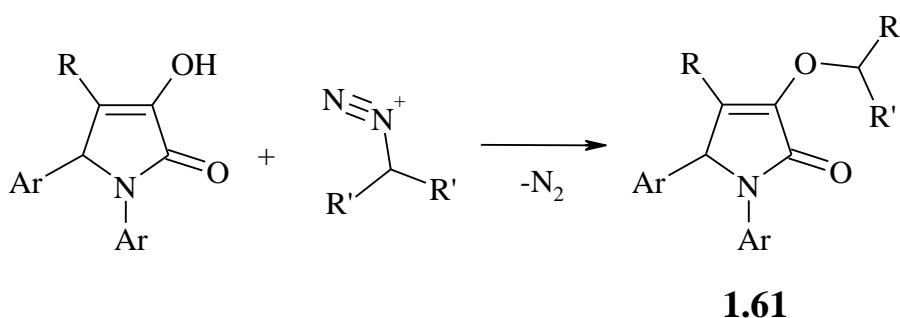
Тетрагидропиррол-2,3-дионы подвергаются реакциям алкилирования и ацилирования. При взаимодействии 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с такими реагентами как диметилсульфат, галоидные алкилы, ортоэфиры или минеральные кислоты в присутствии карбоната калия образуются 1,4,5-тризамещенные 3-метокси-2,5-дигидропиррол-2-оны **1.59**. Реакция идет по енольному гидроксилу в положении 3 гетероцикла [64].



При нагревании в токе азота 1-замещенных 4-бензил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с хлористым бензилом в присутствии этилата натрия образуются соответствующие продукты С- и О-алкилирования **1.60a**, **1.60б** в соотношении 1:3 [109].



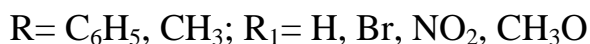
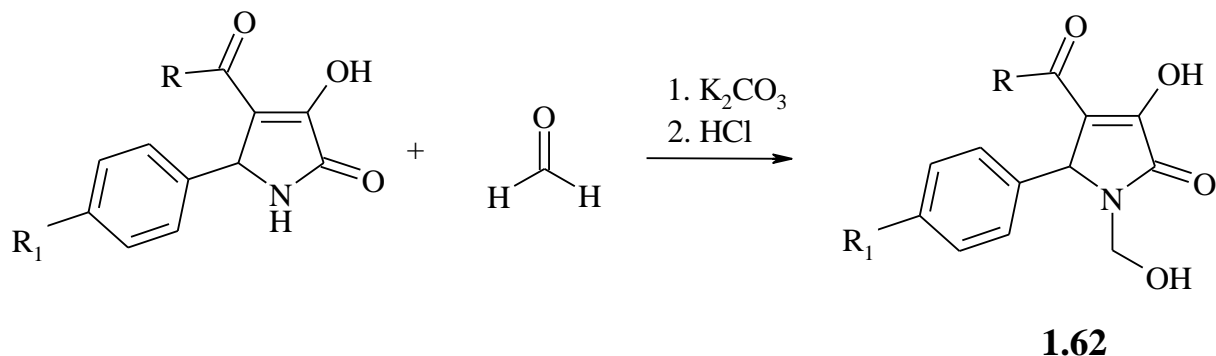
Реакция алкилирования с образованием 3-алкоксипроизводных **1.61** протекает еще легче при действии на 4-замещенные 1,5-диарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны алифатических diazосоединений [63, 110].



Алкилирование 1-незамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов может проходить по аминогруппе в 1 положении гетероцикла с образованием соответствующих продуктов N-алкилирования. При нагревании эквимольных количеств 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и формальдегида в

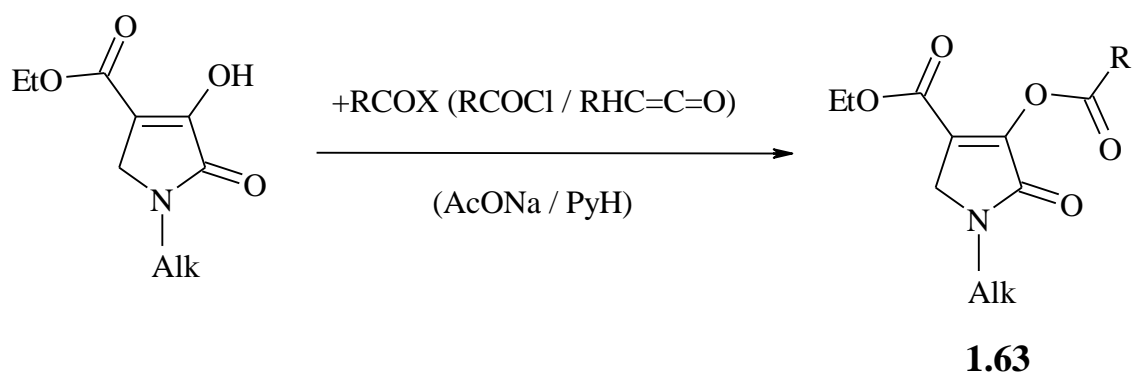
присутствии карбоната калия с последующей обработкой хлороводородной кислотой образуются 1-гидроксиметил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1.62** [63].

Схема 65



Ацилирование 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов осуществляется с использованием ангидридов [64, 69, 70, 109, 111], хлорангидридов [64, 69, 70] или альдокетенов [112] в присутствии ацетата натрия или пиридина.

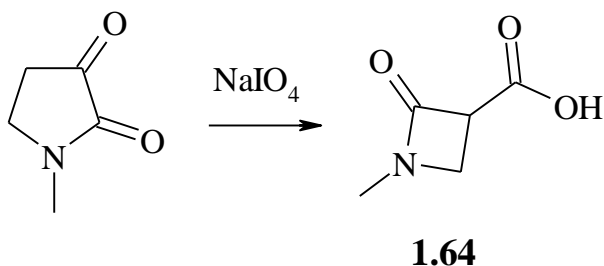
Схема 66



#### 1.3.3.4. Реакции окисления и восстановления

Окисление 1-метилтетрагидропиррол-2,3-диона периодатом натрия в водном растворе приводит к сужению цикла до 1-метил-3-карбоксиязетидин-2-она **1.64** [104].

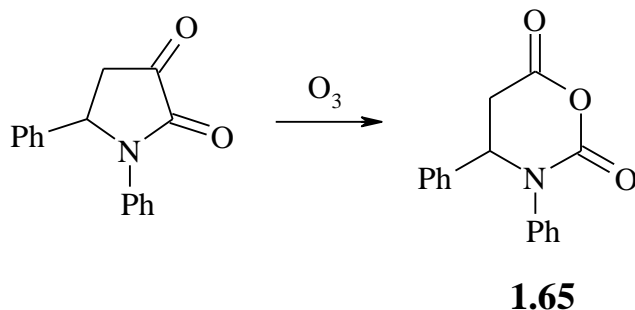
Схема 67





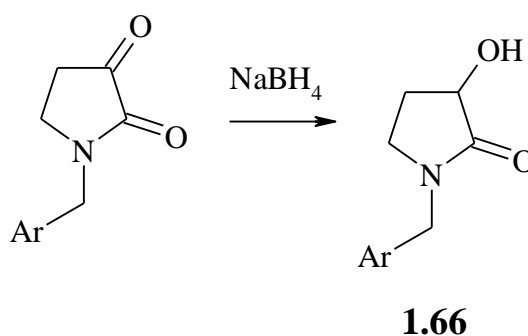
Реакция озонлиза 1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-диона в этаноле в присутствии каталитических количеств цинка, наоборот, приводит к расширению цикла до 3,4-дифенил-1,3-оксазин-2,5-диона **1.65** [106, 113].

Схема 68



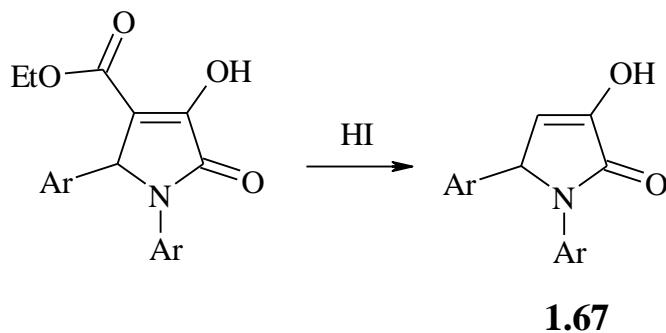
При восстановлении тетрагидропиррол-2,3-дионов боргидридом натрия или литий-алюминиевым гидридом образуются 3-гидрокситетрагидропиррол-2,3-дионы **1.66** [114, 115].

Схема 69



При обработке йодистоводородной кислотой 1,5-диарил-4-этоксикарбонилтетрагидропиррол-2,3-дионов в присутствии гипофосфорной кислоты наблюдается отщепление сложноэфирной группы [64].

Схема 70



### 1.3.4. Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов

При исследовании природных объектов были обнаружены новые пиррольные соединения, среди которых присутствуют антибиотики, феромоны, токсины, ингибиторы деления клеток и иммуномодуляторы [116-118]. Также пиррольные структуры входят в состав многих жизненно важных соединений, таких как гемоглобин, витамин В<sub>12</sub>, хлорофилл, участвующих в процессах переноса кислорода, фиксации солнечной энергии и других жизнеобеспечивающих реакциях [60, 119].

Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент пиррол-2,3-диона, обладают широким спектром фармакологической активности, а именно антимикробной, противовоспалительной, анальгетической, противовирусной, антиагрегантной. Следует отметить, что тетрагидропиррол-2,3-дионы имеют весьма низкую токсичность и относятся к группе малотоксичных веществ.

**Антибактериальная активность.** Данный вид активности является наиболее изученным сегментом биологической активности [57, 58, 120-124].

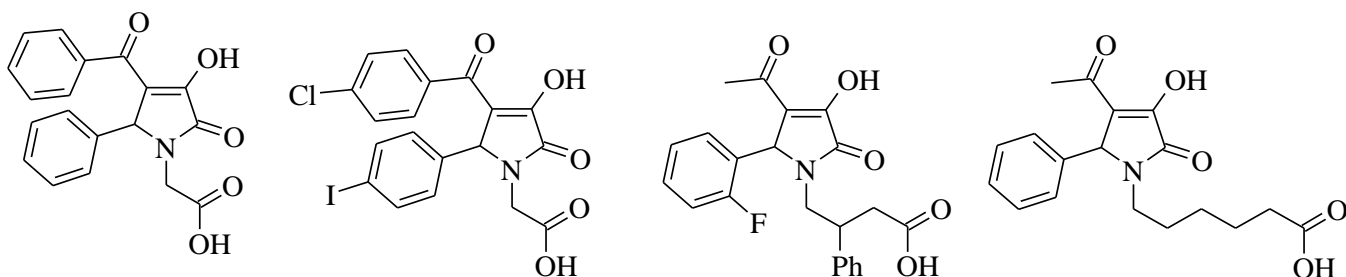
При изучении антимикробной активности 3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот и их производных было установлено, что наибольшей противостафилококковой активностью обладают 1,5-дифенил-, 1-(4-метоксифенил)-5-фенил- и 1-фенил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислоты, задерживающие рост стафилококка в концентрации, в 8 раз меньшей, чем этакридина лактат (МПК=62,5 мкг/мл) [125].

Наиболее сильным действием, превышающим активность этакридина лактата в 32 раза, обладает 1-*n*-толил-5-фенил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоновая кислота [125, 126]. Данное соединение в 5 раз менее токсично [127], к тому же оно не обладает активностью в отношении кишечной палочки и поэтому при приеме *per os* не оказывает губительного действия на микрофлору кишечника.

Среди 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 гетероцикла 1-карбоксилкильный заместитель обладают наибольшей активностью в отношении золотистого стафилококка 3 соединения (МПК= 125

мкг/мл), а в отношении кишечной палочки только 4-ацетил-5-фенил-1-карбокситетрагидро-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (МПК= 125 мкг/мл) [71]:

Схема 71



Для большинства 1,4-дизамещенных 5-арилпирролидин-2,3-дионов, проявляющих активность в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки, значение МПК составляет 125-1000 мкг/мл. Наибольшую активность проявляли соединения, содержащие в положении 1 или 4 гетерильный заместитель (МПК=3,9 мкг/мл) [63, 92].

Несколько соединений ряда 1-(2-пиридил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов обладают антимикробной активностью как в отношении золотистого стафилококка, так и в отношении кишечной палочки (МПК=31 мкг/мл). Более высокой антимикробной активностью обладают 1-(5-бром-2-пиридил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (МПК= 7,8-31 мкг/мл) [58].

3-Гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 гетероцикла гидроксилалкильный, этилгексильный или тиазолильный заместители, проявляют антибактериальную активность на уровне диоксида, при этом наличие этилгексильного заместителя увеличивает силу антимикробной активности (МПК= 250-1000 мкг/мл) [120, 121].

В ряду пирроло[3,4-с]пиазол-6-онов наиболее высокую антибактериальную активность проявил 5-(5-карбоксилалкил)-3-фенил-4-(4-хлорфенил)пирроло[3,4-с]пиазол-6-он (МПК= 62,5 мкг/мл) [93].

Исследование активности 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов показало, что соединения, имеющие 4-гидроксифенильный заместитель в положении 1 гетероцикла, проявляют антибактериальное действие с минимальной

подавляющей концентрацией в отношении *St. aureus* и *E. coli* от 250 до 500 мкг/мл [77]. Введение в структуру 4-аминосульфонилфенильного заместителя приводит к уменьшению антибактериальной активности (МПК= 1000 мкг/мл) [82].

**Противогрибковая активность.** Тетрагидропиррол-2,3-дионы мало изучены на наличие противогрибковой активности.

Исследование на данный вид активности соединений ряда 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил(2-тиеноил)-5-арил(3-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиалол-2-ил-3-пирролин-2-онов показало, что МПК по отношению к *Candida albicans* составляет 1000 мкг/мл [91, 121].

Соединения ряда 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов проявляют противогрибковое действие с минимальной подавляющей концентрацией от 250 до 500 мкг/мл [120].

Данные результаты свидетельствуют о низкой противогрибковой активности тетрагидропиррол-2,3-дионов.

**Противовоспалительная активность.** При исследовании тетрагидропиррол-2,3-дионов, содержащих в положении 4 карбоксиметильный заместитель, на противовоспалительную активность, обнаружены малотоксичные 1-фенил-5-(4-бромфенил)-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он и 1,5-дифенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он. В дозе 50 мг/кг первое вещество тормозит развитие воспалительного очага на 66,8%, второе - на 47,0% [128].

Среди 1,4-дизамещенных 5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов найдены соединения, обладающие противовоспалительной активностью. 4,5-Дифенил-4Н-3-*n*-толил-6-оксо-5,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол [129], 1-фенил-5-(4-хлорфенил)-4Н-3-фениламино-2,5-дигидропиррол-2-он [130], 1,5-дифенил-4-*n*-толилсульфонил-3-гидразино-2,5-дигидропиррол-2-он [131, 132], 1,5-дифенил-4-(4-бромфенил)-3-дифенилметокси-2,5-дигидропиррол-2-он [133] проявляют высокое антифлогистическое действие и эффективны в дозах 50-10 мг/кг, что составляет 0,1-0,0125 от LD<sub>50</sub>, тогда как амидопирин действует лишь в дозе 100 мг/кг равной 0,3 LD<sub>50</sub>.

В ряду 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов выраженное действие проявили соединения, содержащие в своей структуре метокси- и этоксигруппы преимущественно в пара-положении в 5-арильном и 4-ароильном заместителе. Наибольшим противовоспалительным действием обладает 1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-метоксифенил)-4-(4-этоксибензоил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он [120].

При изучении противовоспалительной активности 1,3,4,5-замещенных пирролидин-2,3-дионов установлено, что наибольшую активность проявляют 4-незамещенные пирролин-2-оны. Представители 4-гетероил-3-пирролин-2-онов обладают антифлогистическим действием, сравнимым с диклофенаком [63].

**Анальгетическая активность.** Исследование анальгетической активности тетрагидропиррол-2,3-дионов показало, что 5-(4-бромфенил)-4-карбоксиметил-1-фенил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он увеличивает латентное время оборонительного рефлекса на уровне анальгина, а 1,5-дифенил-4-карбоксиметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он и 1-(2-метилфенил)-5-фенил-4-карбоксиметил-3-(2-метилфениламино)-2,5-дигидропиррол-2-он понижают число «уксусных корчей» по сравнению с контролем в 4,2 и 2,4 раза, соответственно [128].

Введение в положение 1 гетероцикла тетрагидропиррол-2,3-дионов карбоксильной группы и в 5 положение гетероцикла атома галогена в пара-положении бензольного кольца приводит к повышению анальгетической активности. Установлено, что 5-арил-4-ацетил(4-метилсульфонил)-1-карбоксиалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны в дозе 50 мг/кг, или 0,02 LD<sub>50</sub>, увеличивают время оборонительного рефлекса в 2-3 раза по сравнению с контролем [63, 86]. Наиболее высокую активность показал 1-карбоксиалкил-4-ацетил-5-(4-йодфенил)-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-он, который при выраженной анальгетической активности в дозе 50 мг/кг, или 0,02 LD<sub>50</sub>, обладает токсичностью в 6,6 раза меньше, чем у ортофена [63, 134].

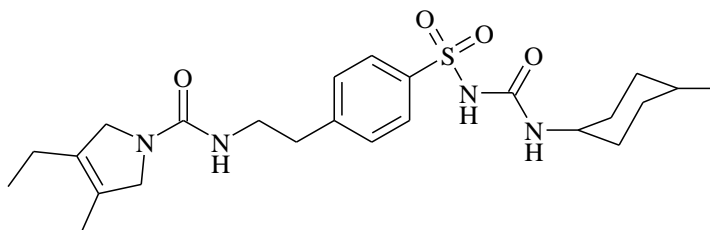
Некоторые представители ряда 1-индолилэтил-3-пирролин-2-она и 5-индолилэтилпирроло[3,4-с]пиразола проявляют анальгетическую активность,

превышающую действие метамизола натрия в 2-3 раза по методу «уксусных корчей» [92, 135].

Соединения ряда 5-арил-4-(2-фураноил)(2-тиеноил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 гетероцикла тиазоловый фрагмент проявляют анальгетическую активность на уровне анальгина. Наличие в пара-положении в арильном остатке изопропильного или изобутильного заместителей приводит к увеличению активности [121].

**Гипогликемическая активность.** Тетрагидропиррол-2,3-дионы имеют структурное сходство с глимепиридом (схема 72), хорошо известным противодиабетическим препаратом сульфонилмочевинного ряда, который содержит в своей структуре 3-пирролиновый фрагмент.

Схема 72



3-Гидрокси-3-пирролин-2-оны, имеющие 3-алкоксипропильный, 4-метокси- и 4-этоксифенильный заместители в положении 1 гетероцикла, проявляют умеренный сахароснижающий эффект, уступающий эталону сравнения гликлазиду. Введение в 4 положение гетероцикла ацетильного остатка обеспечивало сохранение эффекта на протяжении всего пятичасового периода наблюдения [91, 136].

**Острая токсичность.** Согласно литературным данным 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, имеющие различные по своей природе заместители в 4 (ароильный, ацетильный, карбоксиметильный, метилсульфонильный, гетероильный) и 1 (аминоалкильный, арильный, гетерилалкильный, карбоксиалкильный) положениях гетероцикла, имеют весьма низкую токсичность и относятся к малотоксичным и нетоксичным соединениям, LD<sub>50</sub> которых при однократном внутрибрюшинном введении составляет 100-4000 мг/кг [63, 91, 93, 120, 121, 137].

Согласно анализу литературных данных можно сделать вывод, что целенаправленный поиск новых биологически активных соединений среди амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, тетрагидропиррол-2,3-дионов и их производных остается актуальной задачей фармацевтической химии.

## ГЛАВА 2. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *N*-(4-ГУАНИДИЛСУЛЬФОНИЛФЕНИЛ)АМИДОВ, ЕНАМИНОЭФИРОВ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

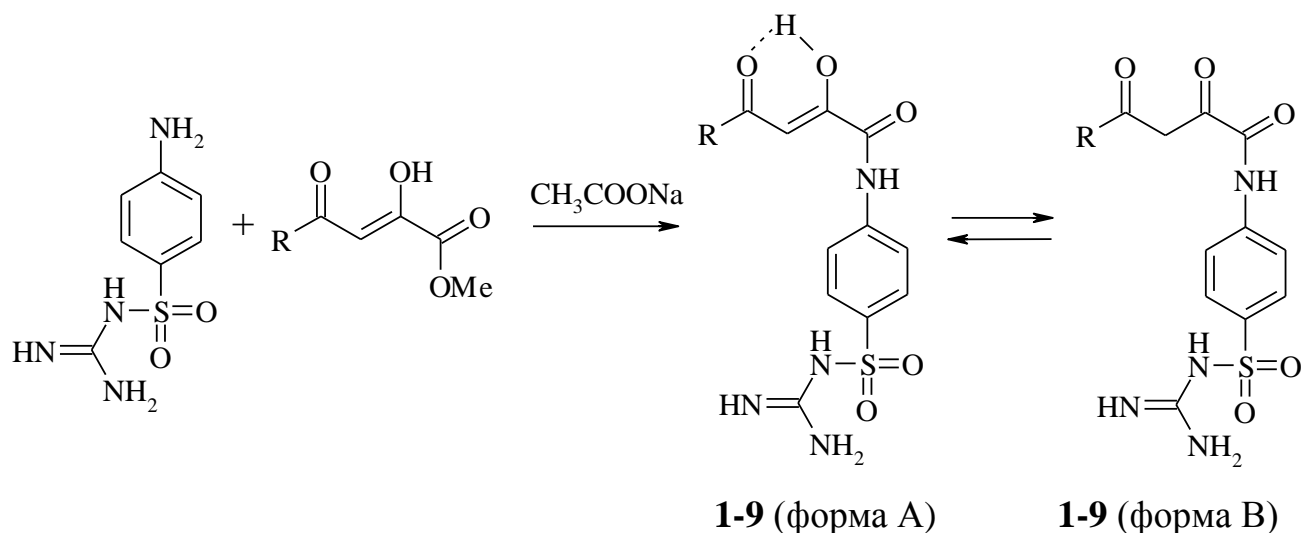
### 2.1. Синтез *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот

Из литературных данных известно, что наиболее часто для получения амидов ароилпировиноградных кислот используется реакция 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с аминами в среде абсолютного диоксана, толуола и других инертных растворителей [10, 19].

Нами предложен новый способ получения *N*-ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, обеспечивающий хороший выход конечного продукта.

При кипячении метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензолсульфонилгуанидином в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии эквивалентного количества безводного ацетата натрия в течение 15-20 минут образуются *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот **1-9**, спектральные характеристики которых свидетельствуют о существовании их в енольной (А) и кетонной (В) форме (схема 73).



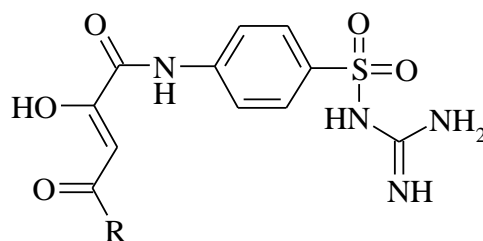


R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH (5), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (6), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (7), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (8), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (9)

Полученные соединения **1-9** представляют собой кристаллические вещества желтого, светло-желтого или кремового цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в диоксане, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде (табл. 1).

Таблица 1

Физико-химические характеристики *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (**1-9**)



Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
1	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	225-227	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
2	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	202-204	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
3	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	223-225	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	229-231	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	85	246-248	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
6	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	222-224	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S

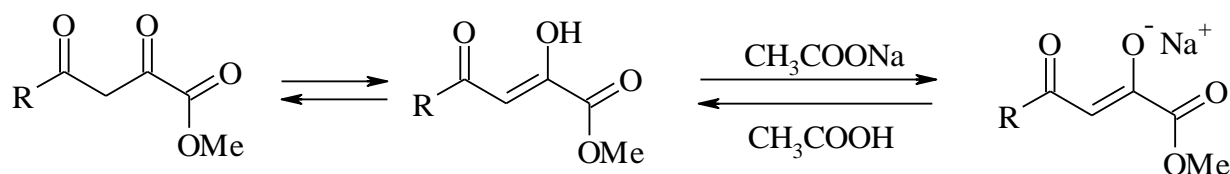
7	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	68	243-245	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S
8	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	240-242	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80	216-218	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Было установлено, что 4-аминобензолсульфонилгуанидин взаимодействует с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот за счет своей ароматической аминогруппы. Остаток гуанидина не принимает участия в реакции, что связано с существенным понижением его основности и нуклеофильности за счет электроноакцепторного характера сульфонильной группы.

Исключительное образование амидов **1-9** объясняется тем, что ацетат натрия вступает в обменное взаимодействие с исходным эфиром ароилпировиноградной кислоты, образуя натрийпроизводное, в котором происходит дезактивация карбонильной группы в α-положении и, следовательно, становится возможной атака сложноэфирного карбонила первичной аминогруппой 4-аминобензолсульфонилгуанидина (схема 74).

Схема 74



Структура синтезированных соединений **1-9** подтверждена данными ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии (табл. 2, 3).

В ИК спектрах соединений **1-9** наблюдаются полосы валентных колебаний NH<sub>2</sub>- и NH-групп в области 3448-3336 см<sup>-1</sup>, гидроксильной группы в области 3220-3176 см<sup>-1</sup>, амидного карбонила (CONH) в области 1704-1692 см<sup>-1</sup>, кетонного карбонила от 1656 до 1600 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в двух интервалах в области 1384-1320 см<sup>-1</sup> и при 1140-1136 см<sup>-1</sup>.

Данные ИК спектров *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов  
4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (**1-9**)

Соединение	$\nu, \text{cm}^{-1}$				
	$\text{NH}_2, \text{NH}$	$\text{OH}$	$\underline{\text{CONH}}$	$\text{C=O}$	$\text{SO}_2$
1	3448, 3392, 3336	3190	1692	1628	1372, 1140
2	3440, 3384, 3344	3200	1704	1608	1336, 1140
3	3440, 3392, 3352	3220	1696	1620	1384, 1140
4	3432, 3384, 3336	3176	1696	1656	1380, 1140
5	3440, 3392, 3336	3210	1692	1632	1376, 1140
6	3424, 3376, 3344	3184	1704	1620	1380, 1136
7	3440, 3344	3190	1696	1600	1320, 1136
8	3432, 3392, 3344	3220	1692	1624	1340, 1144
9	3432, 3376, 3344	3192	1696	1624	1368, 1136

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1-9** присутствуют уширенный синглет четырех протонов аминогрупп остатка гуанидина  $[\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$  при 6.62-6.71 м.д., сигналы ароматических протонов при 7.09-8.09 м.д., синглет метинового протона при 7.11-7.19 м.д., синглет протона аминогруппы (CONH) при 10.73-10.91 м.д. Кроме того, во всех спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1-9** наблюдается сигнал низкой интенсивности при 4.40-4.64 м.д., обусловленный  $\beta$ -метиленовой группой дикетонной формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов  $\beta$ -метиленовой группы и  $\text{CH}=\text{}$  протона в полученных соединениях преобладает енольная форма (А) ( $\approx 90\%$ ), а на кетонную форму (В) приходится ( $\approx 10\%$ ). Отсутствие в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах сигналов протона енольной гидроксильной группы, по-видимому, объясняется их значительным уширением в результате обменных процессов [65].

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов  
4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (**1-9**)

Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.					
	$\text{COCH}_2\text{CO}$ (с)	$\text{NHC(=NH)NH}_2$ (с)	$\text{CH=}$ (с)	Ar (м)	$\text{CONH}$ (с)	Другие протоны
1	4.64	6.70	7.19	7.71-8.01	10.91	–
2	4.59	6.71	7.14	7.10-8.08	10.84	3.88 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )
3	4.62	6.70	7.19	7.39-8.00	10.89	2.41 (с, 3H, $\text{CH}_3$ )
4	4.60	6.64	7.13	7.31-8.09	10.78	–
5	4.40	6.74	7.15	7.45-7.99	10.86	7.37, 7.45 (д, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ , $J$ 14.50 Гц)
6	4.59	6.69	7.17	7.09-8.08	10.87	1.36 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J$ 6.99 Гц) 4.16 (к, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J$ 6.99 Гц)
7	4.54	6.62	7.11	7.45-7.89	10.73	3.81 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )
8	4.59	6.63	7.14	7.51-8.05	10.79	–
9	4.61	6.64	7.15	7.28-8.01	10.79	–

Полученные соединения **1-9** дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает их существование в енольной форме.

### 2.1.1. Взаимодействие *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с бинуклеофилами

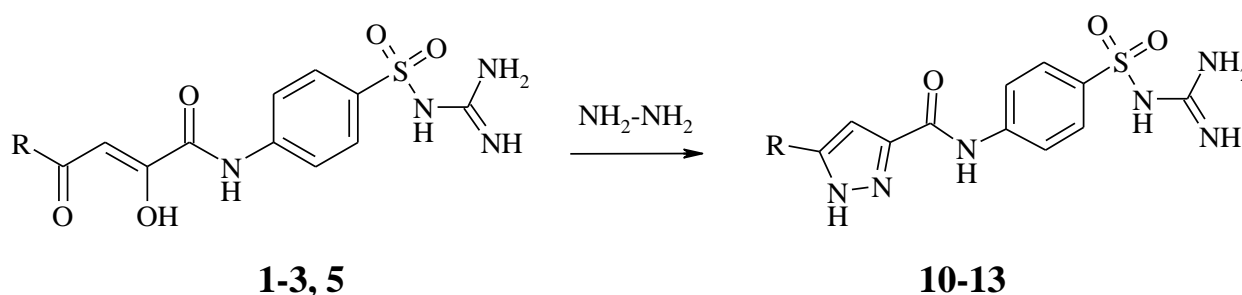
Синтезированные *N*-замещенные амиды 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, содержащие 1,3-дикарбонильный фрагмент, вступают в реакции с бинуклеофилами с образованием соответствующих гетероциклических продуктов реакции.

### 2.1.1.1. Взаимодействие с гидразингидратом

Нами было изучено взаимодействие полученных *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразингидратом.

Реакция протекает при кипячении исходных реагентов в среде ледяной уксусной кислоты в течение 2 часов с образованием *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1H-пиразол-3-карбоксамидов **10-13** (схема 75).

Схема 75

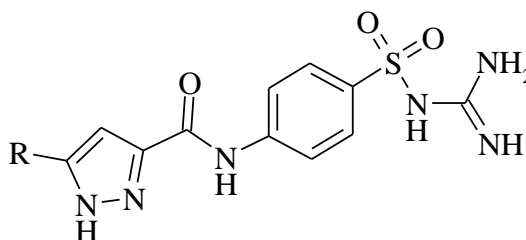


R = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (10), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (11), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH (12), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (13)

Полученные соединения **10-13** представляют собой кристаллические вещества белого или светло-желтого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в диоксане, ледяной уксусной кислоте, изопропанолу и нерастворимые в воде (табл. 4).

Таблица 4

Физико-химические характеристики *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1H-пиразол-3-карбоксамидов (**10-13**)



Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
10	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	317-319	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S
11	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78	324-326	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S

12	$C_6H_5CH=CH$	69	320-322	$C_{19}H_{18}N_6O_3S$
13	4- $CH_3C_6H_4$	75	321-323	$C_{18}H_{18}N_6O_3S$

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений **10-13** наблюдаются полосы валентных колебаний  $NH_2$ - и  $NH$ -групп в области  $3456-3256\text{ см}^{-1}$ , амидного карбонила ( $\underline{CONH}$ ) в области  $1680-1672\text{ см}^{-1}$ ,  $SO_2$ -группы в двух интервалах  $1352-1316\text{ см}^{-1}$  и при  $1160-1140\text{ см}^{-1}$  (табл. 5).

Таблица 5

Данные ИК спектров *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1H-пиразол-3-карбоксамидов (**10-13**)

Соединение	$\nu, \text{ см}^{-1}$		
	$NH_2, NH$	$\underline{CONH}$	$SO_2$
10	3430, 3340, 3280	1680	1352, 1160
11	3440, 3360, 3256	1676	1320, 1140
12	3432, 3380, 3368	1672	1316, 1144
13	3456, 3352, 3256	1680	1320, 1140

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **10-13** присутствуют синглет четырех протонов аминогрупп остатка гуанидина [ $NHC(=NH)NH_2$ ] при 6.59-6.69 м.д., синглет метинового протона в положении 4 при 6.97-7.29 м.д., сигналы ароматических протонов при 7.12-7.95 м.д., синглет протона аминогруппы ( $\underline{CONH}$ ) при 10.20-10.37 м.д., синглет протона при атоме азота пиразольного цикла при 13.47-13.89 м.д. (табл. 6).

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1Н-пиразол-3-карбоксамидов (**10-13**)

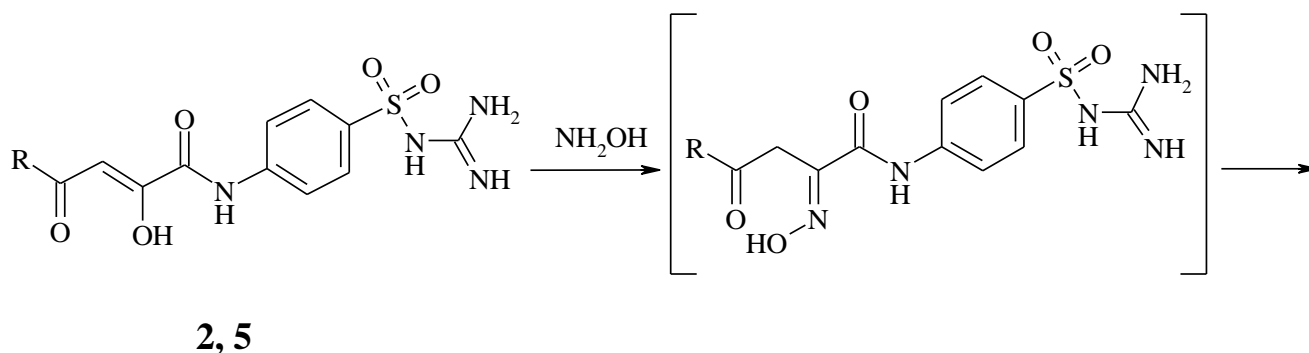
Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.					
	$\text{NHC(=NH)NH}_2$ (с)	$\text{C}^4\text{H}$ (с)	Ar (м)	CONH (с)	$\text{NH}_{\text{пиразола}}$ (с)	Другие протоны
10	6.61	7.08	7.67-7.90	10.20	13.48	3.75 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )
11	6.69	7.29	7.53-7.95	10.37	13.89	–
12	6.61	6.97	7.12-7.90	10.26	13.47	7.15, 7.46 (д, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ , $J$ 14.84 Гц)
13	6.59	7.15	7.22-7.88	10.21	13.56	2.30 (с, 3H, $\text{CH}_3$ )

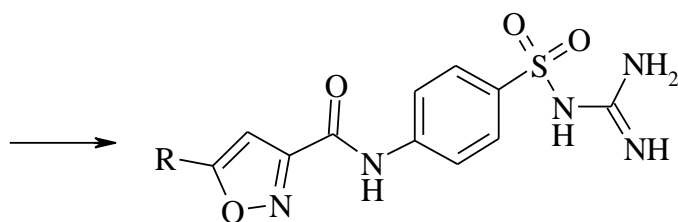
Синтезированные соединения **10-13** не дают характерного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

### 2.1.1.2. Взаимодействие с гидроксиламином

При кипячении *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидроксиламином в смеси уксусная кислота-этанол в соотношении 1:1 в течение 2 часов образуются *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамиды **14, 15** (схема 76).

Схема 76



**14, 15**

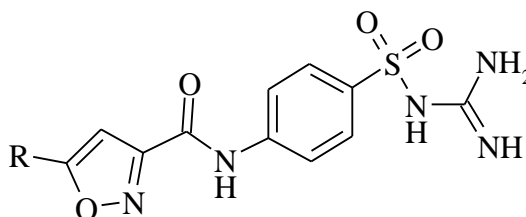
R= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (14), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH (15)

Реакция протекает через образование промежуточного N-замещенного амида 4-арил-2-гидроксиимино-4-оксо-2-бутановой кислоты, который в дальнейшем циклизуется в гетероциклическую систему 5-арилизоксазол-3-карбоксамид.

Полученные соединения **14**, **15** представляют собой кристаллические вещества белого и зеленого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в диоксане, ацетонитриле, ледяной уксусной кислоте, этаноле, нерастворимые в воде (табл. 7).

Таблица 7

Физико-химические характеристики N-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамидов (**14**, **15**)



Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
14	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	293-295	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	59	258-260	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений **14**, **15** наблюдаются полосы валентных колебаний NH<sub>2</sub>- и NH-групп в области 3456-3296 см<sup>-1</sup>, амидного карбонила (CONH) в области 1692-1680 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в двух интервалах 1320-1316 см<sup>-1</sup> и при 1144-1140 см<sup>-1</sup> (табл. 8).



Данные ИК спектров *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамидов (**14**, **15**)

Соединение	$\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		
	$\text{NH}_2$ , $\text{NH}$	$\text{CONH}$	$\text{SO}_2$
14	3448, 3352	1692	1316, 1144
15	3456, 3352, 3296	1680	1320, 1140

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **14**, **15** присутствуют синглет четырех протонов аминогрупп остатка гуанидина [ $\text{NHC(=NH)NH}_2$ ] при 6.60-6.61 м.д., синглет протона  $\text{C}^4\text{H}$  при 7.11-7.27 м.д., сигналы ароматических протонов при 6.99-7.89 м.д., синглет протона аминогруппы ( $\text{CONH}$ ) при 10.71-10.84 м.д. (табл. 9).

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров *N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамидов (**14**, **15**)

Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.				
	$\text{NHC(=NH)NH}_2$ (с)	$\text{C}^4\text{H}$ (с)	Ar (м)	$\text{CONH}$ (с)	Другие протоны
14	6.61	7.27	6.99-7.87	10.84	3.80 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )
15	6.60	7.11	7.02-7.89	10.71	7.16, 7.36 (д, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ , $J$ 15.2 Гц)

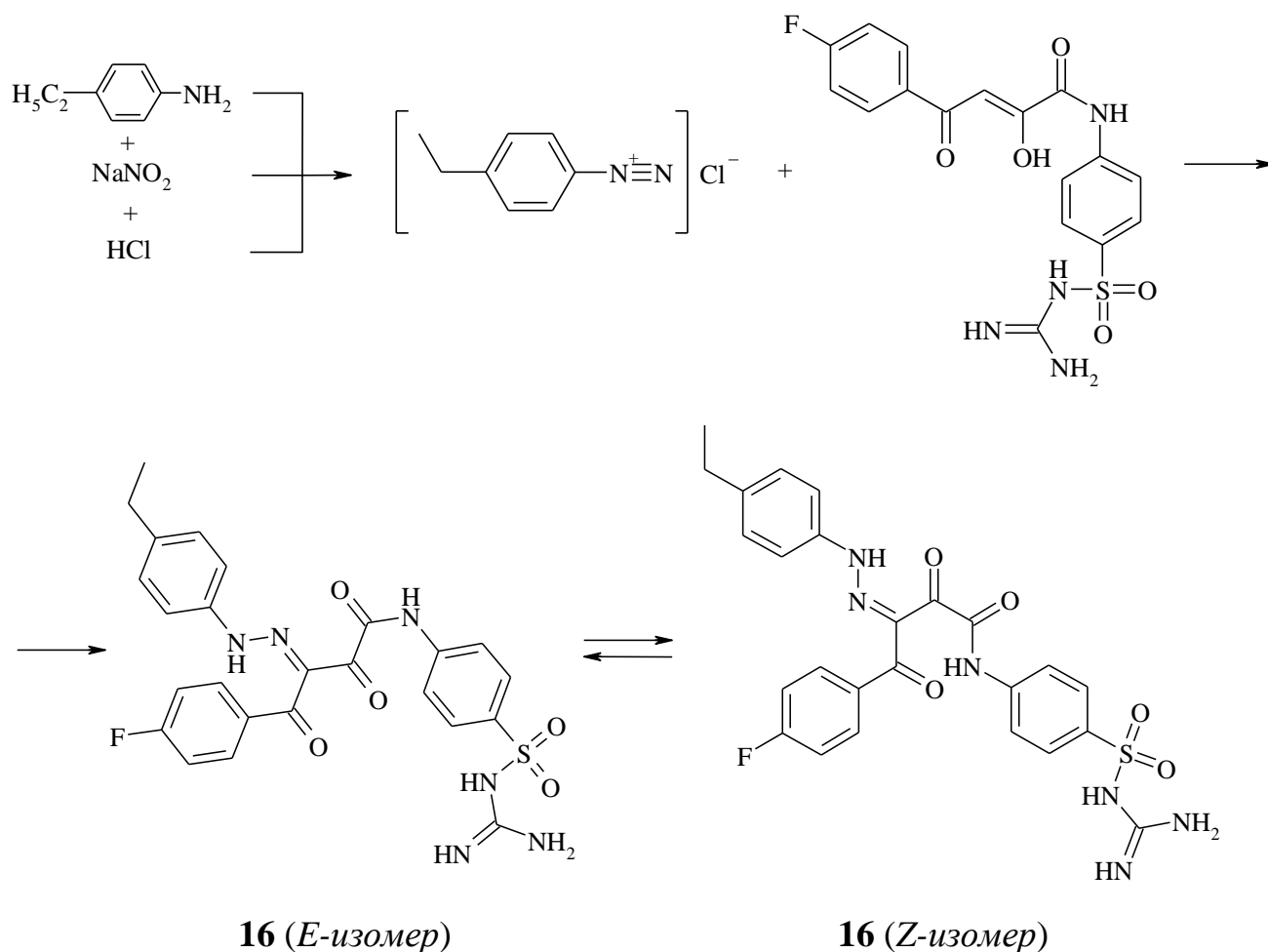
### 2.1.2. Взаимодействие *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амида 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-фторфенил)-2-бутеновой кислоты с хлоридом 4-этилфенилдиазония

При дальнейшем исследовании химических свойств синтезированных амидов, в структуре которых присутствует активированная метиленовая группа, было интересно изучить реакцию азосочетания *N*-(4-

гуанидилсульфонилфенил)амида 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-фторфенил)-2-бутеновой кислоты с хлоридом 4-этилфенилдиазония.

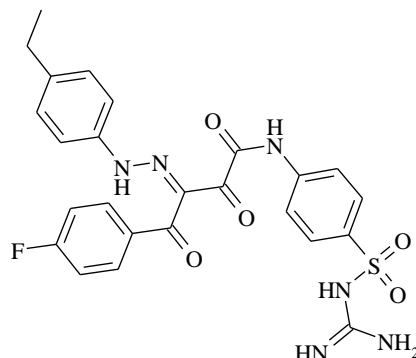
Установлено, что при взаимодействии исходных реагентов в среде диоксана в присутствии безводного ацетата натрия образуется *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)-3-(4-этилфенилгидразоно)бутанамид **16** (схема 77).

Схема 77



Полученное соединение **16** представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета, растворимое в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в ацетонитриле, диоксане, ледяной уксусной кислоте и нерастворимое в воде (табл. 10).

Физико-химические характеристики *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)-3-(4-этилфенилгидразоно)бутанамида (**16**)



Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
16	35	>350	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

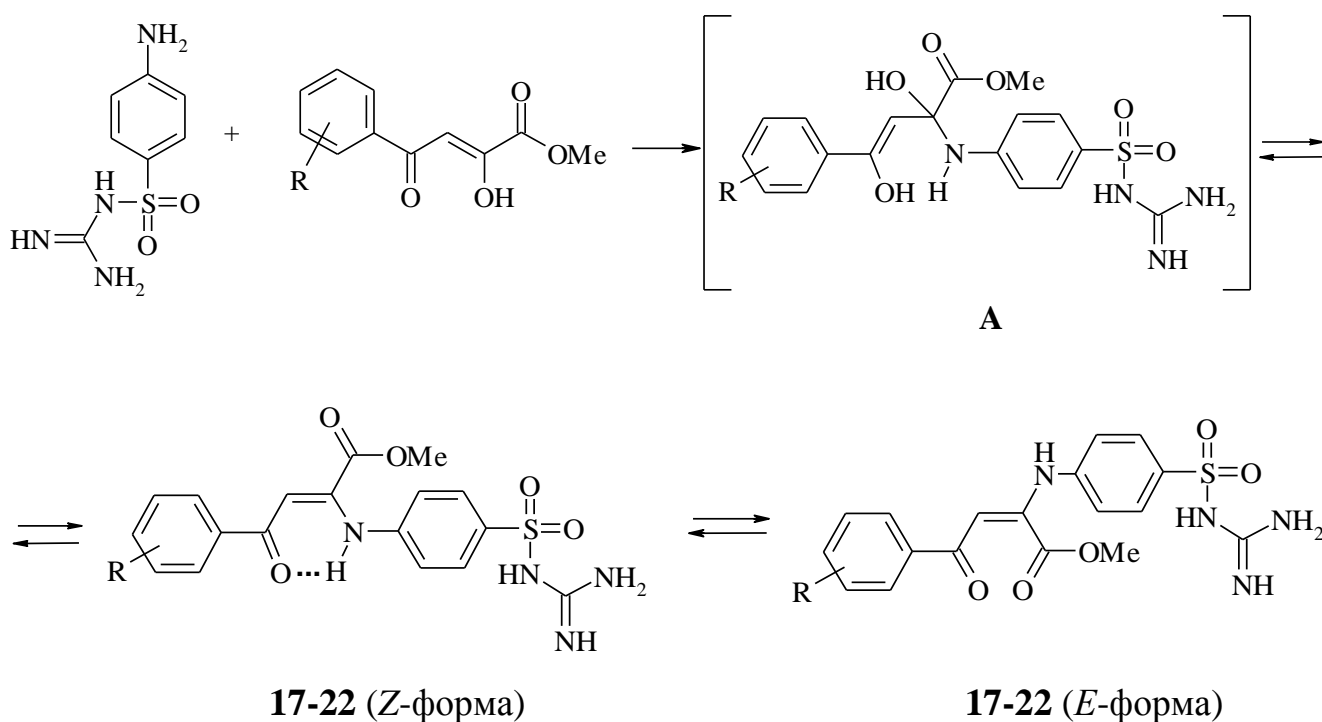
В ИК спектре соединения **16** наблюдаются полосы валентных колебаний NH<sub>2</sub>- и NH-групп в области 3424-3200 см<sup>-1</sup>, амидного карбонила (CONH) в области 1672 см<sup>-1</sup>, кетонного карбонила в области 1624 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в двух интервалах в области 1316 см<sup>-1</sup> и 1140 см<sup>-1</sup>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **16** присутствуют сигналы этильной группы при 1.17 м.д. (т, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.20 Гц) и 2.58 м.д. (к, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.20 Гц), синглет четырех протонов аминогрупп остатка гуанидина [NHC(=NH)NH<sub>2</sub>] при 6.79 м.д., сигналы ароматических протонов при 7.20-7.98 м.д., синглет протона аминогруппы (CONH) при 10.82 м.д. Также наблюдаются сигналы протонов гидразонной аминогруппы при 10.50 м.д. (NH<sub>E</sub>-форма) и 11.10 м.д. (NH<sub>Z</sub>-форма), что свидетельствует о существовании соединения **16** в растворе в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.

**2.2. Синтез метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот (енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот)**

Продолжая изучать реакционную способность метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот и 4-аминобензолсульфонилгуанидина, нами было установлено, что при кипячении реагентов в течение 5-10 минут в смеси уксусная кислота-этанол в соотношении 1:1 без добавления ацетата натрия образуются метиловые эфиры 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот **17-22** (схема 78).

Схема 78



R = 4-Br (17), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (18), H (19), 4-F (20), 3-CH<sub>3</sub>O (21), 4-CH<sub>3</sub>O (22)

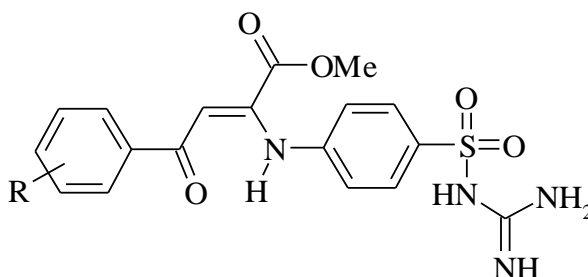
Образование в реакции исключительно метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот объясняется тем, что 4-аминобензолсульфонилгуанидин реагирует за счет своей ароматической аминогруппы, так как нуклеофильность и основность гуанидинового остатка существенно понижены за счет электроакцепторного влияния сульфонильной группы. На первой стадии ароматическая аминогруппа 4-аминобензолсульфонилгуанидина присоединяется по двойной связи α-

карбонильной группы исходного метилового эфира ароилпировиноградной кислоты с образованием промежуточного соединения **A**, дегидратация которого приводит к соединениям **17-22**.

Полученные соединения **17-22** представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в диоксане, этаноле, ледяной уксусной кислоте, нерастворимые в воде (табл. 11).

Таблица 11

Физико-химические характеристики метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот (**17-22**)



Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
17	4-Br	72	151-153	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
18	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	64	174-176	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
19	H	68	192-194	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
20	4-F	68	113-115	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
21	3-CH <sub>3</sub> O	81	157-159	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
22	4-CH <sub>3</sub> O	87	142-144	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура полученных соединений **17-22** подтверждена данными ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии (табл. 12, 13).

В ИК спектрах соединений **17-22** наблюдаются полосы валентных колебаний NH<sub>2</sub>- и NH-групп в области 3465-3240 см<sup>-1</sup>, сложно-эфирного карбонила в области 1748-1736 см<sup>-1</sup>, кетонного карбонила от 1640 до 1628 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в двух интервалах 1320-1310 см<sup>-1</sup> и при 1168-1136 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **17-22** кроме сигналов ароматических протонов присутствует синглет трех протонов метоксигруппы при 3.74-3.80 м.д., синглет четырех протонов аминогрупп остатка гуанидина  $[\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$  при 6.62-6.64 м. д., синглет метинового протона при 7.06-7.10 м. д., синглет протона аминогруппы ( $\text{NH}_{\text{E-форма}}$ ) при 9.75-9.97 м.д., синглет протона аминогруппы ( $\text{NH}_{\text{Z-форма}}$ ) при 11.58-11.63 м. д.

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектров соединения **17-22** существуют в виде *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *Z*-формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов протона NH-группы на *Z*-форму приходится ~ 90-92%, на *E*-форму – ~ 8-10%.

Таблица 12

Данные ИК спектров метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот (**17-22**)

Соединение	$\nu, \text{cm}^{-1}$			
	$\text{NH}_2, \text{NH}$	$\text{COOCH}_3$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{SO}_2$
17	3448, 3405, 3360, 3256	1744	1628	1312, 1140
18	3440, 3328, 3256	1736	1628	1320, 1136
19	3440, 3336, 3256	1736	1628	1320, 1136
20	3440, 3410, 3365, 3256	1736	1628	1320, 1168
21	3416, 3336, 3240	1736	1640	1310, 1136
22	3465, 3416, 3256	1748	1640	1316, 1136

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот (**17-22**)

Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.						
	$\text{CH}_3\text{O}$ (с)	$\text{NHC(=NH)NH}_2$ (с)	$\text{CH=}$ (с)	Ar (м)	$\text{NH}_E$ (с)	$\text{NH}_Z$ (с)	Другие протоны
17	3.78	6.64	7.10	7.23-7.90	9.97	11.62	–
18	3.74	6.62	7.06	7.57-7.92	9.75	11.58	1.32 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J$ 6.49 Гц); 4.11 (к, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J$ 6.49 Гц)
19	3.76	6.64	7.10	7.31-7.95	9.89	11.63	–
20	3.80	6.63	7.10	7.19-8.06	9.90	11.58	–
21	3.78	6.62	7.10	7.22-7.65	9.88	11.63	3.78 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )
22	3.80	6.63	7.06	7.20-7.95	9.75	11.58	3.75 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )

### 2.2.1. Взаимодействие метилового эфира 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты с электрофильными реагентами

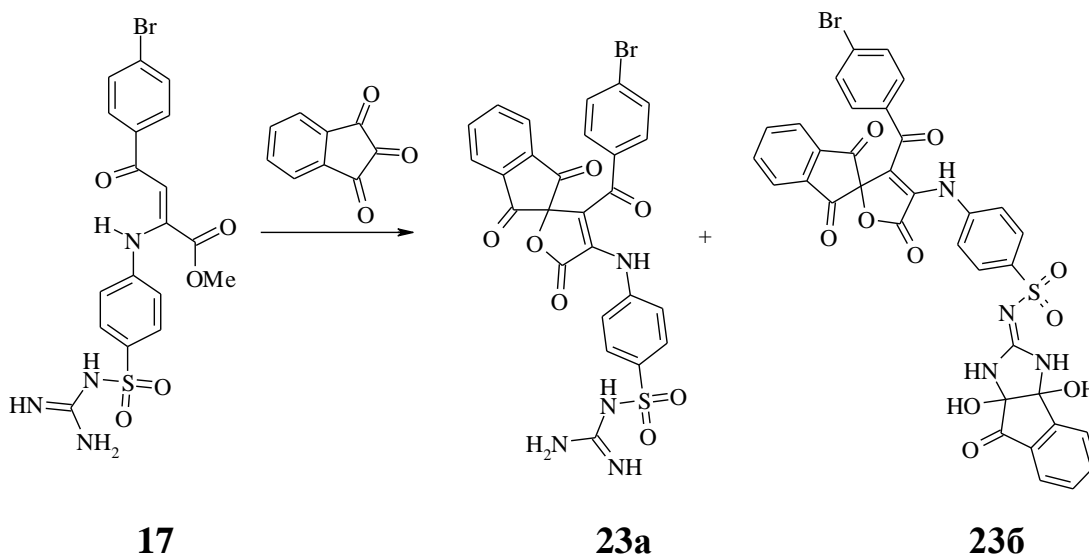
Изучая свойства синтезированных метиловых эфиров N-ариламинов 4-оксо-2-бутеновых кислот, нами было исследовано взаимодействие метилового эфира 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты с электрофильными реагентами, а именно с нингидрином и изатином.

#### 2.2.1.1. Реакция с нингидрином

Реакция эквимольных количеств метилового эфира 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты и нингидрина в среде ледяной уксусной кислоты протекает нерегиоселективно, о чем свидетельствует образование 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона (**23a**) и 4-(4-бромбензоил)-3-[4-[(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-

дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосультфонил]фенил-амино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона (**23б**) (схема 79).

Схема 79



Соединения **23а, б** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, диоксане, изопропанолу и нерастворимые в воде (табл. 14).

Таблица 14

Физико-химические характеристики соединений **23а, б**

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	М.м.
23а	32	236-239	$C_{26}H_{17}BrN_4O_7S$	609,42
23б			$C_{35}H_{21}BrN_4O_{10}S$	769,55

Структура синтезированных соединений **23а, б** подтверждена данными ИК-, ЯМР  $^1H$ -спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК спектре соединений **23а, б** наблюдаются полосы валентных колебаний  $NH_2$ - и  $NH$ -групп в области  $3312-3220\text{ см}^{-1}$ , лактонного карбонила ( $COO$ ) в области  $1788\text{ см}^{-1}$ , кетонного карбонила в области от  $1724$  до  $1630\text{ см}^{-1}$ ,  $SO_2$ -группы в двух интервалах при  $1360\text{ см}^{-1}$  и при  $1144\text{ см}^{-1}$ , также наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний гидроксильных групп при  $3456-3400\text{ см}^{-1}$ .



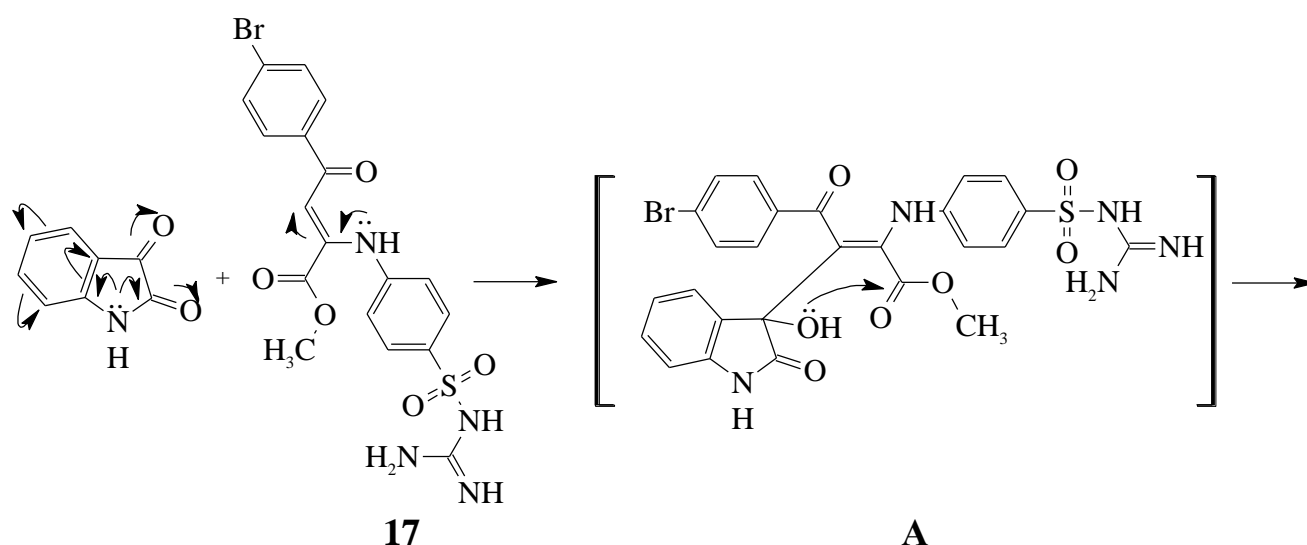
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **23а**, **б** присутствуют синглет четырех протонов аминогрупп остатка гуанидина  $[\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$  при 6.60 м.д., сигналы ароматических протонов при 7.05-8.08 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы при 9.85 м.д. Кроме того в спектре присутствуют синглеты протонов двух ОН-групп при 6.70 и 6.78 м.д., синглеты протонов двух NH-групп имидазолидинового цикла при 8.64 и 8.94 м.д. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов вторичной аминогруппы и NH-группы имидазолидинового цикла в полученной смеси преобладает соединение **23а** ( $\approx 90\%$ ), а на соединение **23б** приходится ( $\approx 10\%$ ).

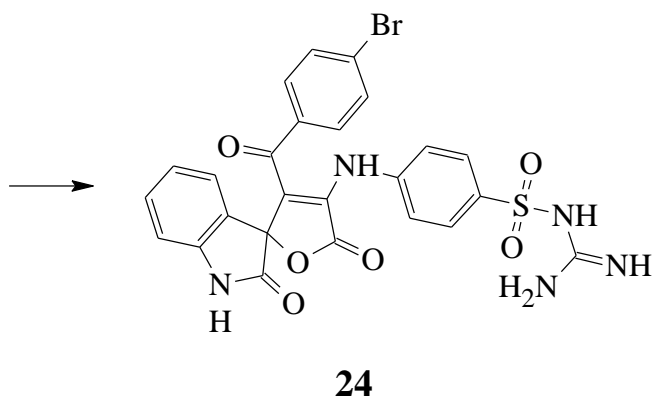
В масс-спектре соединений **23а**, **б** присутствуют пики молекулярных ионов с  $m/z$  (%) 770  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (10) и 610  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (90), а также пики фрагментных ионов 428  $[\text{M}-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$  (38) и 412  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2]^+$  (68).

### 2.2.1.2. Реакция с изатином

Было установлено, что при кипячении в ледяной уксусной кислоте метилового эфира 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты **17** и изатина образуется 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,3'-индол]-2,2'-дион **24** (схема 80).

Схема 80





На первой стадии метиловый эфир 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты **17** присоединяется по двойной связи карбонильной группы изатина в положении 3 с образованием промежуточного соединения **A**, которое циклизуется в соединение **24**.

Соединение **24** представляет собой кристаллическое вещество кремового цвета, растворимое в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в диоксане, изопропанол, этаноле и нерастворимое в воде (табл.15).

Таблица 15

Физико-химические характеристики 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,3'-индол]-2,2'-диона (**24**)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*	М.м.
24	41	273-275	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	596,42

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура соединения **24** подтверждена данными ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК спектре соединения **24** наблюдаются полосы валентных колебаний NH<sub>2</sub>- и NH-групп в области 3448-3216 см<sup>-1</sup>, лактонного карбонила (COO) в области 1752 см<sup>-1</sup>, лактамного карбонила (CON) при 1632 см<sup>-1</sup>, кетонного карбонила при 1615 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в двух интервалах при 1336 см<sup>-1</sup> и 1136 см<sup>-1</sup>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **24** присутствуют синглет четырех протонов аминогрупп остатка гуанидина [NHC(=NH)NH<sub>2</sub>] при 6.75 м.д., сигналы

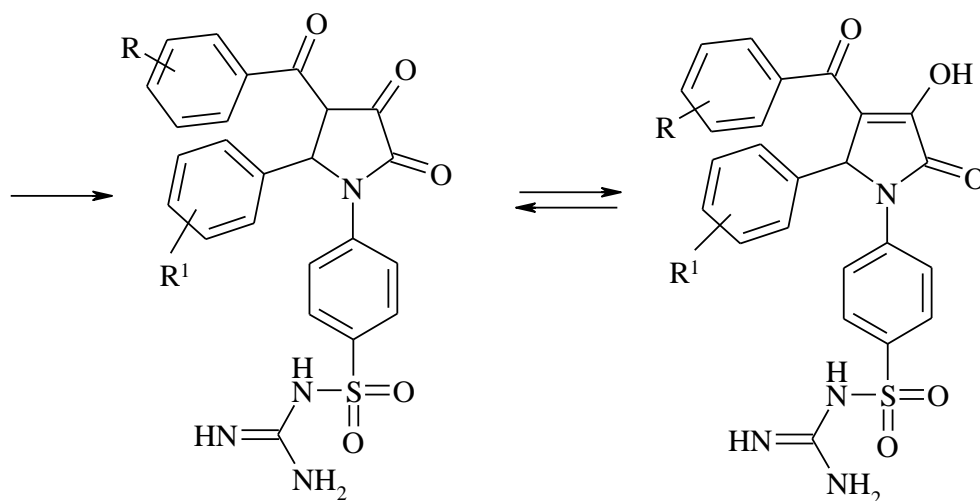
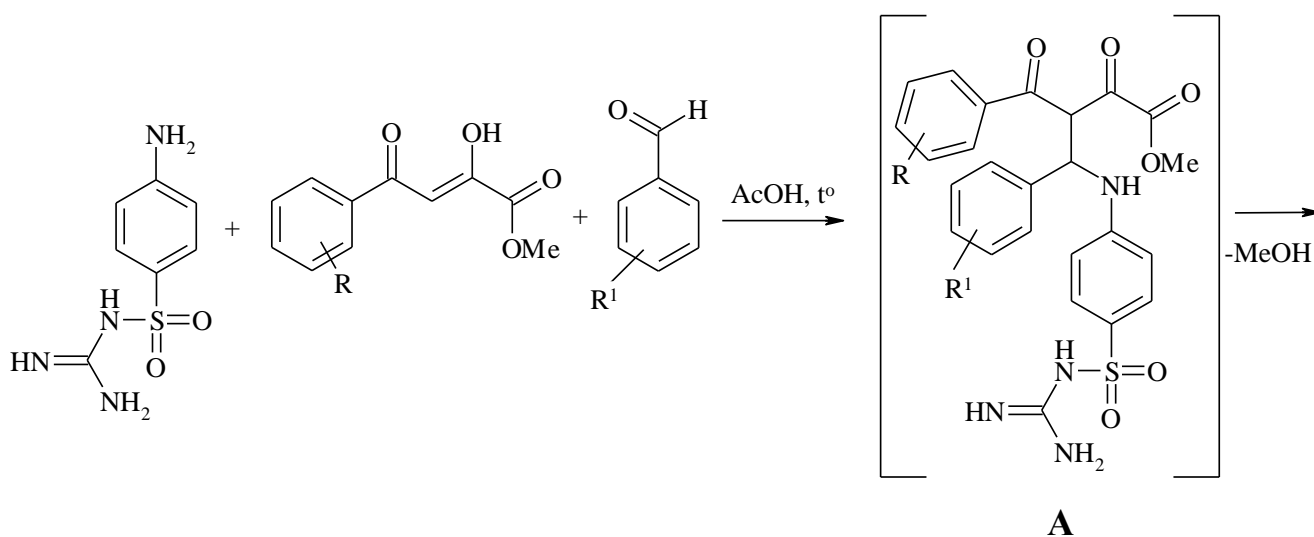
ароматических протонов при 6.89-7.85 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы ( $\text{NHC}_6\text{H}_4$ ) при 10.94 м.д., синглет протона NH-группы индольного цикла при 11.04 м.д.

В масс-спектре соединения **24** присутствуют пик молекулярного иона с  $m/z$  (%) 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100) и пики фрагментных ионов 214  $[\text{C}_8\text{H}_5\text{NOC}_3\text{O}_2\text{NH}]$  (61), 290  $[\text{C}_8\text{H}_5\text{NOC}_3\text{O}_2\text{NHC}_6\text{H}_4]$  (42).

### **2.3. Синтез 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов**

Наиболее часто применяемым методом синтеза замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов является трехкомпонентная реакция эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и амина. Продолжая изучение данной реакции с целью создания новых функционально замещенных пиррол-2,3-дионов, во взаимодействие с метиловым эфиром ароилпировиноградной кислоты и ароматическим альдегидом впервые был вовлечен 4-аминобензолсульфонилгуанидин (сульгин).

Проведенные исследования показали, что трехкомпонентная реакция протекает при кипячении эквимольных количеств исходных реагентов в течение 3-5 минут в среде ледяной уксусной кислоты с образованием 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов **25-59** (схема 81).

**25-59**

R= 4-Cl (**25-33**); R<sub>1</sub>= 3-F (25), 4-F (26), 2-F (27), 4-Cl (28), 4-NO<sub>2</sub> (29), 3-NO<sub>2</sub> (30), 2-HO (31), H (32), 4-Br (33);

R= H (**34-43**); R<sub>1</sub>= H (34), 4-Br (35), 4-Cl (36), 4-CH<sub>3</sub>O (37), 3-NO<sub>2</sub> (38), 4-F (39), 4-NO<sub>2</sub> (40), 2-NO<sub>2</sub> (41), 3-F (42), 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 4-HO (43);

R= 4-CH<sub>3</sub> (**44-46**); R<sub>1</sub>= 4-HO (44), 4-*i*-Pr (45), 2-NO<sub>2</sub> (46);

R= 4-F (**47-52**); R<sub>1</sub>= 2-Cl (47), 2-NO<sub>2</sub> (48), 3-F (49), 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 4-HO (50), 4-Br (51), 4-Cl (52);

R= 4-Br (**53-56**); R<sub>1</sub>= 2-Cl (53), 3-F (54), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub> (55), 3-NO<sub>2</sub> (56);

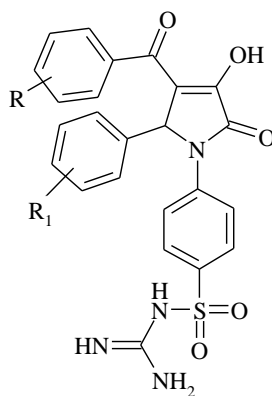
R= 4-CH<sub>3</sub>O (**57-59**); R<sub>1</sub>= 4-Br (57), 2-Cl (58), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (59).

Основание Шиффа, которое образуется на первой стадии реакции, атакует метиловый эфир ароилпировиноградной кислоты, присоединяясь по двойной связи азометина и образуя промежуточный метиловый эфир 4-амино-4-арил-2-оксобутановой кислоты **A**. В дальнейшем образовавшийся эфир подвергается внутримолекулярной циклизации.

Соединения **25-59** представляют собой белые, светло-желтые или желтые кристаллические вещества, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, при нагревании – в этаноле, диоксане, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде (табл. 16).

Таблица 16

Физико-химические характеристики 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов (**25-59**)



Соед.	R	R <sub>1</sub>	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
25	4-Cl	3-F	77	279-281	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
26	4-Cl	4-F	73	271-273	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
27	4-Cl	2-F	80	273-275	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
28	4-Cl	4-Cl	73	283-285	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
29	4-Cl	4-NO <sub>2</sub>	78	244-246	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
30	4-Cl	3-NO <sub>2</sub>	67	255-257	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
31	4-Cl	2-HO	78	236-238	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
32	4-Cl	H	66	225-227	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
33	4-Cl	4-Br	75	283-285	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
34	H	H	72	298-300	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S

## Продолжение таблицы 16

35	H	4-Br	66	244-246	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
36	H	4-Cl	75	255-257	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
37	H	4-CH <sub>3</sub> O	65	246-248	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
38	H	3-NO <sub>2</sub>	71	266-268	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
39	H	4-F	79	280-282	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
40	H	4-NO <sub>2</sub>	68	199-201	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
41	H	2-NO <sub>2</sub>	65	181-183	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
42	H	3-F	74	283-285	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
43	H	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 4-HO	75	239-241	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S
44	4-CH <sub>3</sub>	4-HO	69	262-264	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
45	4-CH <sub>3</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	71	255-257	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
46	4-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>	72	192-194	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
47	4-F	2-Cl	81	266-268	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
48	4-F	2-NO <sub>2</sub>	75	216-218	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
49	4-F	3-F	67	271-273	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
50	4-F	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 4-HO	63	202-204	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S
51	4-F	4-Br	71	258-260	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
52	4-F	4-Cl	82	263-265	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
53	4-Br	2-Cl	77	243-245	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
54	4-Br	3-F	72	268-270	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
55	4-Br	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	70	146-148	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S
56	4-Br	3-NO <sub>2</sub>	61	248-250	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S
57	4-CH <sub>3</sub> O	4-Br	68	253-255	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
58	4-CH <sub>3</sub> O	2-Cl	71	182-184	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S
59	4-CH <sub>3</sub> O	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	65	183-185	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура соединений **25-59** подтверждена данными ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -, ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах соединений **25-59** наблюдаются полосы валентных колебаний  $\text{NH}$ - и  $\text{NH}_2$ -группы в области от 3456 до 3256  $\text{cm}^{-1}$ , гидроксильной группы в области от 3208 до 3136  $\text{cm}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы от 1704 до 1678  $\text{cm}^{-1}$ , кетонной карбонильной группы боковой цепи от 1636 до 1616  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{SO}_2$ -группы в двух интервалах в области от 1392 до 1364  $\text{cm}^{-1}$  и от 1152 до 1135  $\text{cm}^{-1}$  (табл. 17).

Таблица 17

Данные ИК спектров 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов (**25-59**)

Соед.	$\nu, \text{cm}^{-1}$				
	$\text{NH}_2, \text{NH}$	$\text{OH}$	$\text{CON}_{\text{лакт.}}$	$\text{CO}_{\text{кет.}}$	$\text{SO}_2$
25	3432, 3344	3136	1692	1632	1392, 1144
26	3456, 3352	3200	1692	1636	1392, 1144
27	3424, 3336	3192	1692	1636	1384, 1144
28	3456, 3352	3168	1688	1632	1380, 1144
29	3416, 3376	3208	1696	1632	1376, 1144
30	3432, 3328	3160	1692	1632	1384, 1144
31	3432, 3328	3192	1688	1632	1380, 1136
32	3448, 3352	3192	1678	1628	1376, 1140
33	3424, 3344	3152	1692	1632	1380, 1144
34	3376, 3344, 3280	3152	1692	1628	1388, 1144
35	3416, 3288	3192	1692	1628	1384, 1144
36	3416, 3376, 3344	3200	1696	1632	1380, 1144
37	3416, 3288	3176	1692	1632	1380, 1144
38	3376, 3328, 3272	3160	1704	1616	1384, 1144
39	3416, 3272	3200	1692	1632	1376, 1144
40	3448, 3344, 3272	3176	1692	1628	1388, 1144

41	3448, 3336, 3256	3160	1688	1616	1364, 1144
42	3440, 3392, 3344	3200	1696	1632	1388, 1140
43	3416, 3344	3195	1688	1628	1380, 1144
44	3448, 3392, 3344	3176	1692	1628	1388, 1144
45	3420, 3340	3180	1680	1624	1365, 1135
46	3440, 3328	3168	1688	1632	1376, 1152
47	3408, 3288	3160	1688	1628	1384, 1144
48	3448, 3328	3176	1688	1628	1372, 1144
49	3440, 3272	3192	1696	1632	1376, 1144
50	3440, 3392, 3344	3165	1680	1632	1392, 1144
51	3432, 3384, 3336	3175	1692	1632	1392, 1144
52	3432, 3280	3208	1696	1632	1372, 1144
53	3440, 3392, 3344	3192	1688	1632	1376, 1144
54	3432, 3384, 3344	3180	1692	1632	1392, 1144
55	3424, 3376, 3336	3200	1692	1632	1368, 1140
56	3424, 3256	3208	1688	1632	1352, 1144
57	3440, 3376, 3336	3192	1692	1616	1376, 1144
58	3440, 3384, 3336	3200	1696	1624	1376, 1144
59	3440, 3344	3176	1692	1630	1372, 1144

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **25-59** присутствуют синглет протона  $\text{C}^5\text{H}$  при 6.12-6.52 м.д., синглет протонов аминогрупп  $[\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$  при 6.55-6.67 м.д., мультиплет ароматических протонов при 6.85-8.11 м.д., синглет протона  $\text{OH}$ -группы в 3 положении цикла при 10.03-12.56 м.д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях (табл. 18).

Отсутствие сигнала протона енолизированной карбонильной группы в положении 3 гетероцикла в некоторых соединениях обусловлено сильным его уширением вследствие интенсивного обмена [65].



Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов (25-59)

Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.				
	$\text{C}^5\text{H}$ (с)	$\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ (с)	Ar (м)	$\text{OH}_{\text{ен}}$ (с)	Другие протоны
25	6.37	6.65	6.92-7.78	12.18	–
26	6.28	6.59	6.82-7.96	11.70	–
27	6.28	6.58	7.04-7.95	11.80	–
28	6.29	6.59	7.12-7.72	–	–
29	6.46	6.59	7.35-8.00	12.10	–
30	6.49	6.58	7.36-8.00	–	–
31	6.44	6.62	6.90-7.77	12.56	8.84 (с, 1H, $\text{OH}_{\text{фен}}$ )
32	6.45	6.64	7.06-7.87	–	–
33	6.28	6.61	7.31-7.79	–	–
34	6.36	6.66	7.10-7.81	11.72	–
35	6.26	6.56	7.28-7.61	–	–
36	6.29	6.57	7.10-7.73	11.70	–
37	6.21	6.57	7.18-7.61	–	3.58 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )
38	6.50	6.59	7.33-7.93	10.90	–
39	6.31	6.61	6.85-7.74	–	–
40	6.47	6.59	7.34-8.00	–	–
41	6.32	6.61	7.25-7.84	–	–
42	6.32	6.60	7.04-7.75	11.00	–
43	6.16	6.59	6.75-7.80	–	1.20 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J$ 6.49 Гц) 3.83 (к, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J$ 6.49 Гц) 8.84 (с, 1H, $\text{OH}_{\text{фен}}$ )

44	6.12	6.56	7.02-7.60	11.10	2.35 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ) 9.12 (с, 1H, OH <sub>фен</sub> )
45	6.21	6.56	6.94-7.63	11.00	2.33 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ) 2.72 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 1.10 (д, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH, <i>J</i> 5.57 Гц)
46	6.45	6.61	7.10-7.84	–	2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
47	6.52	6.67	7.16-7.82	12.21	–
48	6.46	6.61	7.08-7.92	–	–
49	6.32	6.61	7.05-7.81	12.05	–
50	6.16	6.63	7.12-7.83	11.70	1.26 (т, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O, <i>J</i> 6.49 Гц) 3.84 (к, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O, <i>J</i> 6.49 Гц)
51	6.28	6.61	7.11-7.78	–	–
52	6.31	6.62	7.04-7.80	–	–
53	6.46	6.61	7.11-7.88	–	–
54	6.31	6.60	6.87-7.62	–	–
55	6.30	6.55	7.17-7.80	12.03	3.65 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O) 3.69 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O)
56	6.49	6.61	7.42-7.95	10.03	–
57	6.28	6.59	6.85-7.95	–	3.76 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O)
58	6.41	6.69	7.10-8.11	–	3.86 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O)
59	6.21	6.62	6.85-7.96	10.77	1.19 (т, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O, <i>J</i> 6.49 Гц) 3.76 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O) 3.83 (к, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O, <i>J</i> 6.49 Гц)

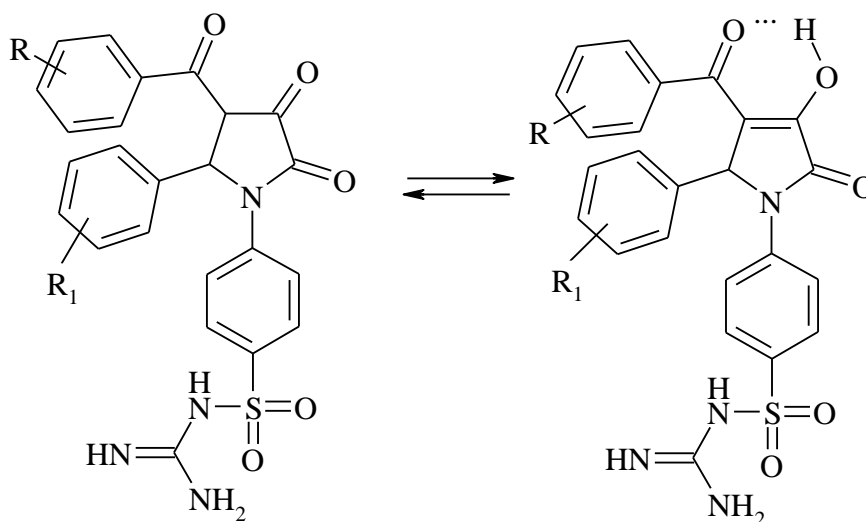
В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **29** наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода (м.д.): 60.18 ( $\text{C}^5\text{H}$ ), 151.28 ( $=\text{C}-\text{OH}$ ), 158.15 [ $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ], 164.87 ( $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ), 187.89 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Для подтверждения положения химического сдвига атома углерода в остатке сульфонилгуанидинового фрагмента соединения **29** нами был снят спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сульфина, в котором химический сдвиг гуанидинового атома углерода находится при 157.94 м.д.

В масс-спектре соединения **49** присутствуют пик молекулярного иона с  $m/z$  (%) 512 [ $M$ ] $^+$  (6) и пики фрагментных ионов 244 [ $(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{COC}_4\text{H}_2\text{N}$ ] (21), 123 [ $\text{FC}_6\text{H}_4\text{CO}$ ] (100), 95 [ $\text{FC}_6\text{H}_4$ ] (16).

Все полученные соединения дают вишнево-красное окрашивание со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду с данными спектров, свидетельствует о существовании их преимущественно в енольной форме. Данная форма устойчива за счет образования внутримолекулярной водородной связи (схема 82).

Схема 82



### 2.3.1. Взаимодействие 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с нуклеофильными реагентами

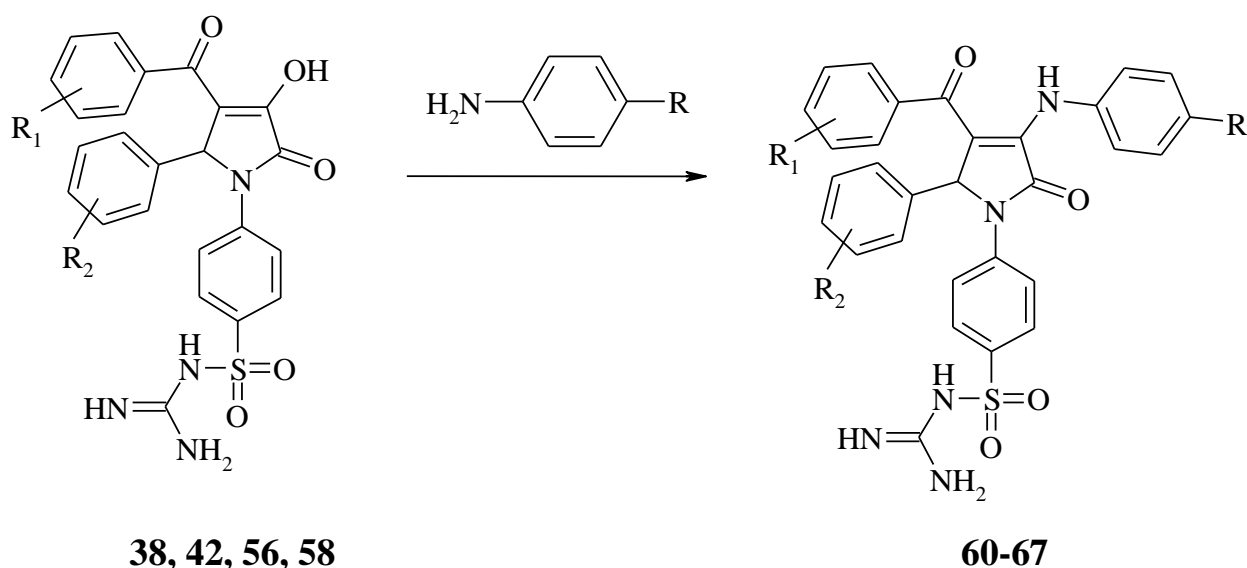
В структуре 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов присутствуют два электрофильных центра – енольный гидроксил в положении 3 гетероцикла и карбонильная группа боковой цепи в положении 4 гетероцикла, которые подвергаются атаке нуклеофильных реагентов.

Продолжая изучение свойств 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и поиск новых биологически активных веществ, нами было исследовано взаимодействие 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с моно- и бинуклеофилами, а также оценены структурные свойства продуктов реакции.

#### 2.3.1.1. Взаимодействие с моноклеофильными реагентами

При кипячении полученных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с 20% избытком *n*-толуидина или *n*-анизидина в среде ледяной уксусной кислоты образуются 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны **60-67** (схема 83).

Схема 83

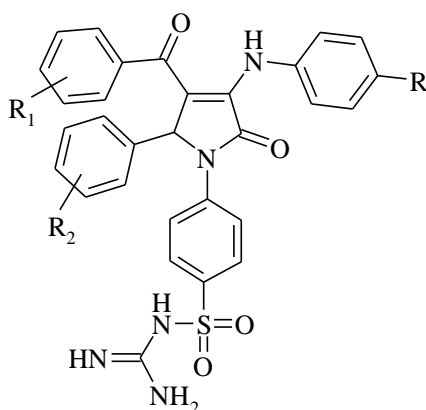


R = CH<sub>3</sub> (60-63), CH<sub>3</sub>O (64-67); R<sub>1</sub> = 4-Br (60, 66), 4-CH<sub>3</sub>O (61, 67), H (62-65);  
 R<sub>2</sub> = 3-NO<sub>2</sub> (60, 62, 64, 66), 2-Cl (61, 67), 3-F (63, 65)

Соединения **60-67** представляют собой кристаллические вещества, окрашенные в светло-желтый, желтый, коричневый, зеленый цвета, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, диоксане, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, этаноле, изопропанолe и нерастворимые в воде (табл. 18).

Таблица 18

Физико-химические характеристики 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны (**60-67**)



Соед.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
60	CH <sub>3</sub>	4-Br	3-NO <sub>2</sub>	42	228-230	C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S
61	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	2-Cl	51	242-244	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S
62	CH <sub>3</sub>	H	3-NO <sub>2</sub>	57	225-227	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S
63	CH <sub>3</sub>	H	3-F	52	266-268	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
64	CH <sub>3</sub> O	H	3-NO <sub>2</sub>	44	200-202	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S
65	CH <sub>3</sub> O	H	3-F	63	233-235	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S
66	CH <sub>3</sub> O	4-Br	3-NO <sub>2</sub>	45	206-208	C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S
67	CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> O	2-Cl	60	177-179	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура синтезированных соединений **60-67** подтверждена данными ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектров.

В ИК спектрах соединений **60-67** наблюдаются полосы валентных колебаний  $\text{NH}_2$ - и  $\text{NH}$ -группы в области от 3456 до 3200  $\text{см}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы от 1708 до 1692  $\text{см}^{-1}$ , кетонной карбонильной группы боковой цепи от 1636 до 1626  $\text{см}^{-1}$ ,  $\text{SO}_2$ -группы в двух интервалах в области от 1384 до 1340  $\text{см}^{-1}$  и от 1144 до 1140  $\text{см}^{-1}$  (табл. 19).

Таблица 19

Данные ИК спектров 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны (**60-67**)

Соед.	$\nu, \text{см}^{-1}$			
	$\text{NH}_2, \text{NH}$	$\text{CON}_{\text{лакт.}}$	$\text{CO}_{\text{кет.}}$	$\text{SO}_2$
60	3440, 3338, 3220	1708	1636	1352, 1144
61	3456, 3352, 3320, 3220	1692	1636	1352, 1144
62	3430, 3360, 3215	1700	1628	1352, 1144
63	3448, 3344, 3216	1692	1628	1340, 1144
64	3420, 3344, 3205	1700	1632	1352, 1144
65	3448, 3344, 3210	1696	1632	1384, 1140
66	3440, 3320, 3200	1708	1632	1352, 1144
67	3440, 3384, 3220	1700	1626	1356, 1144

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **60-67** присутствуют синглет трех протонов метильной группы при 2.05-2.11 м.д., синглет протонов метоксигруппы при 3.57-3.65 м.д., синглет протона  $\text{C}^5\text{H}$  при 6.31-6.49 м.д., синглет протонов аминогрупп  $[\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$  при 6.57-6.70 м.д., мультиплет ароматических протонов при 6.82-8.18 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы в 3 положении цикла при 8.47-9.09 м.д. (табл. 20).

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны (**60-67**)

Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.					
	$\text{CH}_3$ (с)	$\text{CH}_3\text{O}$ (с)	$\text{C}^5\text{H}$ (с)	$\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ (с)	Ar (м)	NH
60	2.11	–	6.33	6.70	6.95-8.06	9.00
61	2.05	3.65	6.40	6.65	7.04-7.67	8.56
62	2.09	–	6.45	6.59	7.08-7.85	8.95
63	2.07	–	6.31	6.69	7.11-7.73	8.77
64	–	3.57	6.49	6.57	7.09-7.84	8.91
65	–	3.57	6.36	6.58	6.98-7.66	8.75
66	–	3.64	6.39	6.58	6.82-8.18	9.09
67	–	3.65	6.36	6.59	6.92-7.65	8.47

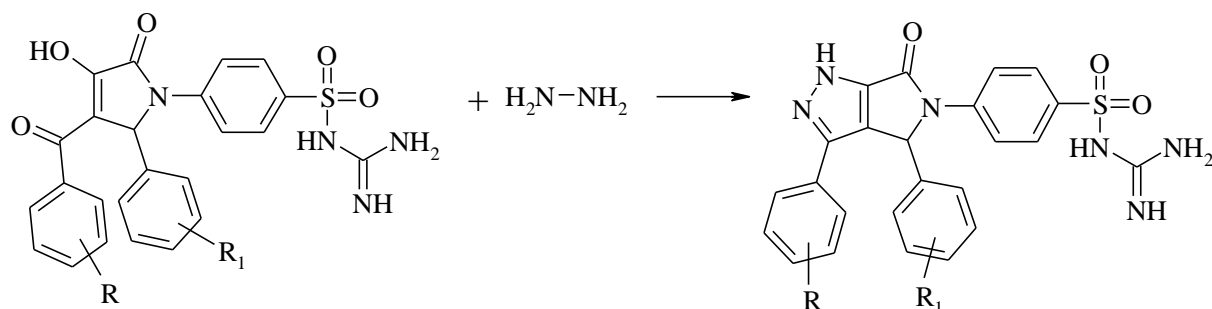
Синтезированные соединения **60-67** не дают окрашивание со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду с данными спектров, свидетельствует о существовании их преимущественно в енаминной форме.

### 2.3.1.2. Реакции с бинуклеофильными реагентами

#### 2.3.1.2.1. Взаимодействие с гидразингидратом

Синтезированные 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны, благодаря наличию в их структуре енольного гидроксила в положении 3 гетероцикла и карбонила боковой цепи, вступают в реакцию с гидразингидратом с образованием гетероциклической системы пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-она.

Нами было выявлено, что при кипячении данных реагентов в ледяной уксусной кислоте в течение 1-2 часов образуются 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-оны **68-80** (схема 84).



**28-30, 32, 33, 35, 36,  
39, 42, 53, 54, 57**

**68-80**

R= H (68-71); R<sub>1</sub>= 4-Br (68), 4-Cl (69), 4-F (70), 3-F (71);

R= 4-CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>= 2-NO<sub>2</sub> (72);

R= 4-CH<sub>3</sub>O; R<sub>1</sub>= 4-Br (73);

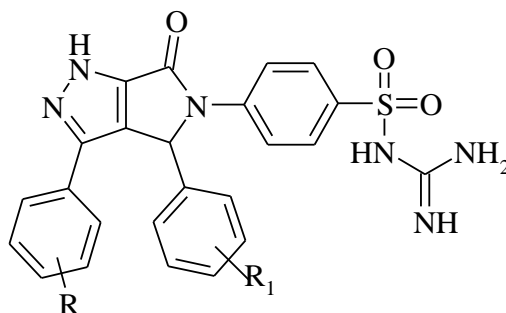
R= 4-Cl (74-78); R<sub>1</sub>= 4-Cl (74), 4-NO<sub>2</sub> (75), 3-NO<sub>2</sub> (76), H (77), 4-Br (78);

R= 4-Br (79,80); R<sub>1</sub>= 2-Cl (79), 3-F (80).

Полученные соединения **68-80** представляют собой белые или слегка желтоватые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в диоксане, этаноле, ледяной уксусной кислоте, нерастворимые в воде (табл. 21).

Таблица 21

Физико-химические характеристики 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов (**68-80**)



Соединение	R	R <sub>1</sub>	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
68	H	4-Br	71	227-229	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
69	H	4-Cl	68	230-232	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
70	H	4-F	65	203-205	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S



71	H	3-F	60	223-225	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
72	4-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>	64	315-317	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S
73	4-CH <sub>3</sub> O	4-Br	69	264-266	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S
74	4-Cl	4-Cl	62	226-228	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
75	4-Cl	4-NO <sub>2</sub>	75	243-245	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S
76	4-Cl	3-NO <sub>2</sub>	68	202-204	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S
77	4-Cl	H	59	215-217	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
78	4-Cl	4-Br	62	234-236	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClBrN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
79	4-Br	2-Cl	73	228-230	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
80	4-Br	3-F	76	213-215	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrFN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений **68-80** наблюдаются полосы валентных колебаний NH<sub>2</sub>- и NH-групп в области от 3440 до 3210 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы от 1716 до 1688 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в двух интервалах в области от 1384 до 1344 см<sup>-1</sup> и от 1148 до 1136 см<sup>-1</sup> (табл. 22).

Таблица 22

Данные ИК спектров 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов (**68-80**)

Соед.	ν, см <sup>-1</sup>		
	NH <sub>2</sub> , NH	CON <sub>лакт.</sub>	SO <sub>2</sub>
68	3440, 3320, 3224	1704	1376, 1148
69	3440, 3364, 3224	1704	1376, 1148
70	3440, 3376, 3210	1700	1384, 1136
71	3440, 3360, 3224	1704	1344, 1144
72	3408, 3380, 3264	1704	1344, 1136
73	3440, 3344, 3224	1708	1348, 1140
74	3440, 3336, 3216	1704	1376, 1144
75	3440, 3344, 3272	1704	1376, 1144

76	3440, 3336, 3220	1700	1376, 1140
77	3440, 3328, 3256	1716	1376, 1144
78	3440, 3392, 3224	1704	1376, 1148
79	3432, 3344, 3220	1688	1344, 1140
80	3440, 3344, 3216	1704	1348, 1140

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **68-80** кроме сигналов ароматических протонов (7.00-8.26 м.д.) присутствуют синглет протонов аминогрупп гуанидинового фрагмента в области 6.60-6.68 м.д., синглет метинового протона в положении 4 при 6.82-7.09 м.д., синглет протона при атоме азота пиразольного цикла при 13.90-14.33 м.д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях (табл. 23).

Таблица 23

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов (**68-80**)

Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.				
	$\text{NHC(=NH)NH}_2$ (с)	$\text{C}^4\text{H}$ (с)	Ar (м)	$\text{NH}_{\text{пиразола}}$ (с)	Другие протоны
68	6.60	6.85	7.29-7.62	14.05	—
69	6.60	6.85	7.13-7.62	14.02	—
70	6.63	6.86	7.05-7.74	13.97	—
71	6.63	6.87	7.19-7.76	14.23	—
72	6.61	7.00	7.07-7.65	13.99	2.22 (с, 3H, $\text{CH}_3$ )
73	6.62	6.82	7.00-7.90	13.90	3.71 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )
74	6.68	6.95	7.27-7.74	14.25	—
75	6.68	7.08	7.15-8.08	14.30	—
76	6.60	7.09	7.34-8.26	14.33	—
77	6.60	6.84	7.10-7.73	14.12	—
78	6.63	6.87	7.20-7.64	14.15	—

79	6.60	6.85	7.01-7.59	14.13	—
80	6.62	6.87	7.14-7.64	14.15	—

Соединения **68-80** не дают характерного вишневого окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Для установления пространственного строения соединений **68-80** медленной кристаллизацией из этанола был получен монокристалл соединения **78** и проведен его рентгеноструктурный анализ (рис. 1).

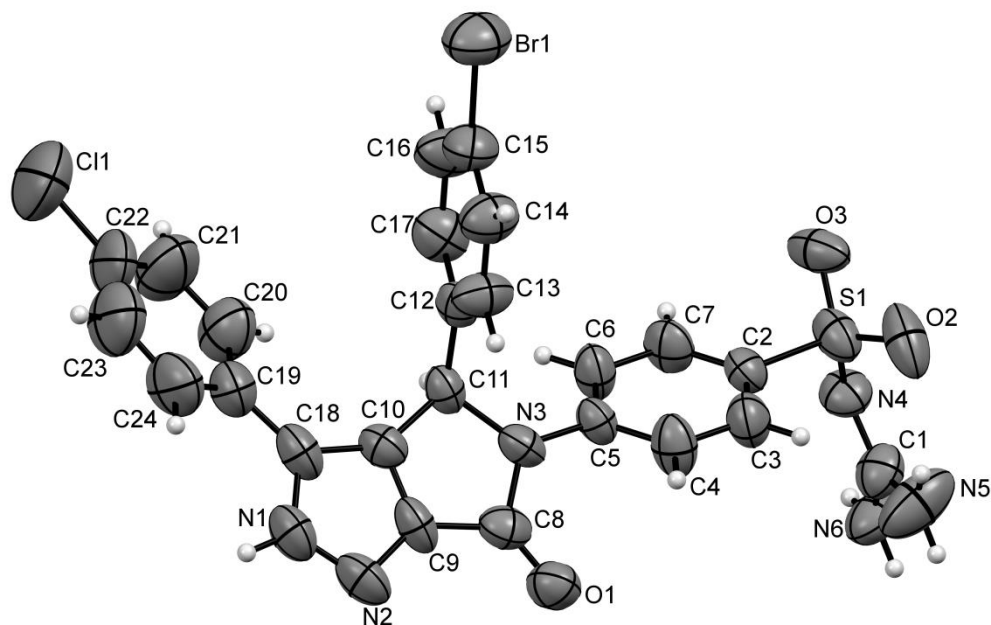


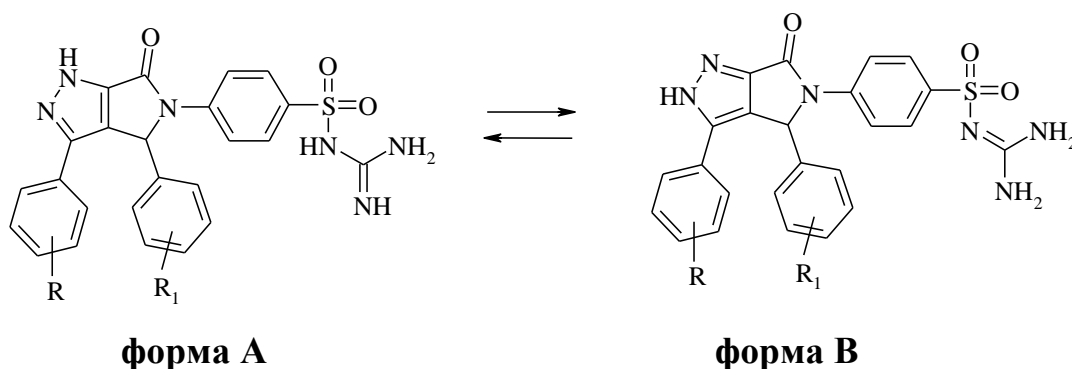
Рисунок 1. Общий вид молекулы соединения **78** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности.

Четыре кристаллографически независимые молекулы соединения **78** кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе  $P-1$  триклинной сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 4:1. Независимые молекулы имеют близкую геометрию, на рисунке изображена одна из них. Пирролопирозольные бициклы во всех молекулах практически плоские. Кратные связи в пирозольных фрагментах сильно делокализованы. Ввиду небольшого размера исследованного монокристалла и наличия четырех

независимых молекул однозначно локализуется из разностных синтезов электронной плотности только часть атомов водорода групп NH и NH<sub>2</sub>. Выравнивание длин связей пиразольного и гуанидинового фрагментов вследствие делокализации электронной плотности также затрудняет осуществление выбора в пользу одной из возможных таутомерных форм. В кристалле присутствует большое количество межмолекулярных водородных связей вида NH...O и NH...N. Анализ этих укороченных контактов позволяет сделать вывод о преимущественной локализации атомов водорода у двух первичных терминальных аминогрупп гуанидиновых фрагментов и атома азота, ближайшего к хлорфенильному заместителю.

Согласно литературных данных, пирроло[3,4-с]пиразолы, содержащие гуанидиновый фрагмент, находятся в двух таутомерных формах **A** и **B** (схема 85).

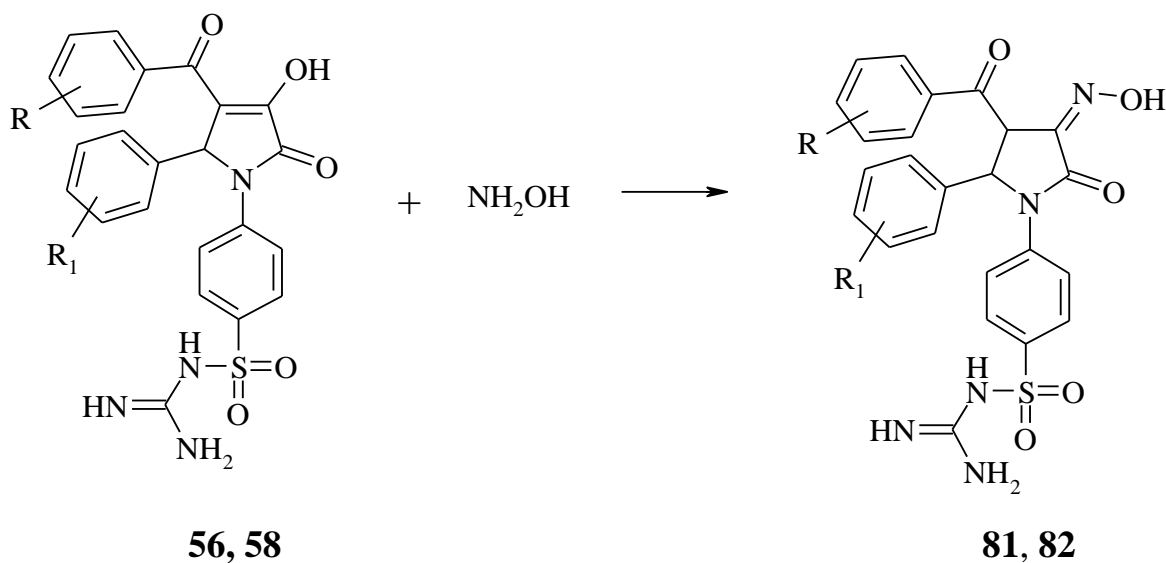
Схема 85



По данным РСА выбор в пользу одной из возможных таутомерных форм затруднён, но наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **B**.

#### 2.3.1.2.2. Взаимодействие с гидросиламином

При взаимодействии 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов с гидросиламином в смеси уксусная кислота-этанол в соотношении 1:1 образуются соответствующие 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны **81**, **82** (схема 86).

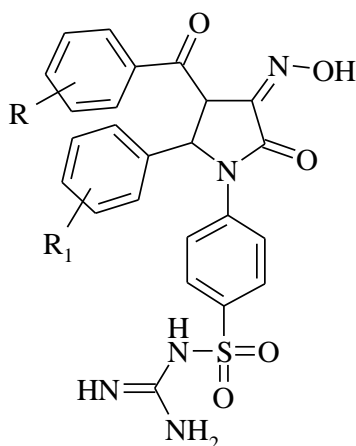


R=4-CH<sub>3</sub>O, R<sub>1</sub>= 2-Cl (81); R=4-Br, R<sub>1</sub>= 2-NO<sub>2</sub> (82).

Синтезированные соединения **81, 82** представляют собой кристаллические вещества белого или слегка желтоватого цвета, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, при нагревании – в диоксане, этаноле, изопропанолe, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде (табл. 24).

Таблица 24

Физико-химические характеристики 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов (**81, 82**)



Соединение	R	R <sub>1</sub>	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
81	4-CH <sub>3</sub> O	2-Cl	35	198-200	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S
82	4-Br	3-NO <sub>2</sub>	31	231-233	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений **81**, **82** присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH<sub>2</sub>- и NH-групп в области от 3440 до 3340 см<sup>-1</sup>, гидроксильной группы в области от 3225 до 3220 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы от 1712 до 1710 см<sup>-1</sup>, кетонной карбонильной группы боковой цепи от 1636 до 1632 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в двух интервалах в области от 1396 до 1352 см<sup>-1</sup> и 1144 см<sup>-1</sup> (табл. 25).

Таблица 25

Данные ИК спектров 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов (**81**, **82**)

Соединение	ν, см <sup>-1</sup>				
	NH <sub>2</sub> , NH	OH	CON <sub>лакт.</sub>	CO <sub>кет.</sub>	SO <sub>2</sub>
81	3440, 3384	3220	1712	1636	1396, 1144
82	3424, 3340	3225	1710	1632	1352, 1144

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **81**, **82** присутствуют синглет протонов аминогрупп [NHC(=NH)NH<sub>2</sub>] при 6.59 м.д., мультиплет ароматических протонов при 6.92-8.06 м.д., синглет OH-группы при 8.41-8.59 м.д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Кроме того, в спектрах наблюдаются два сигнала метиновых протонов в виде двух дублетов при 4.82-4.96 м.д. и 6.27-6.46 м.д., которые свидетельствуют о существовании полученных соединений преимущественно в оксимной форме (табл. 26).

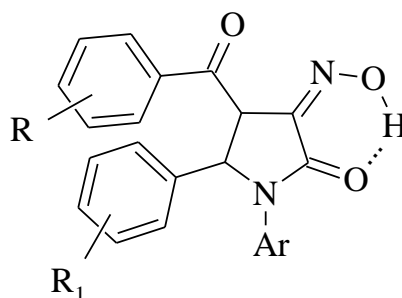
Таблица 26

Данные ЯМР <sup>1</sup>H спектров 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов (**81**, **82**)

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.					
	C <sup>4</sup> H (д) J 10.2 Гц	C <sup>5</sup> H (д) J 10.2 Гц	NHC(=NH)NH <sub>2</sub> (с)	Ar (м)	OH (с)	Другие протоны
81	4.82, 4.92	6.36, 6.46	6.59	6.92-7.87	8.41	3.68 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O)
82	4.86, 4.96	6.27, 6.37	6.59	7.09-8.06	8.59	—

За счет образования внутримолекулярной водородной связи оксимная форма является более устойчивой (схема 87).

Схема 87



### 2.3.1.3. Взаимодействие с электрофильными реагентами

В продолжение работ по химической модификации полученных 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов (**28**, **30**, **32**, **33**, **35**, **57**) и синтезированных на их основе 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов (**68**, **73**, **74**, **76-78**) представляло интерес изучить возможность использования имеющегося в них гуанидинового фрагмента для синтеза гетероциклических соединений.

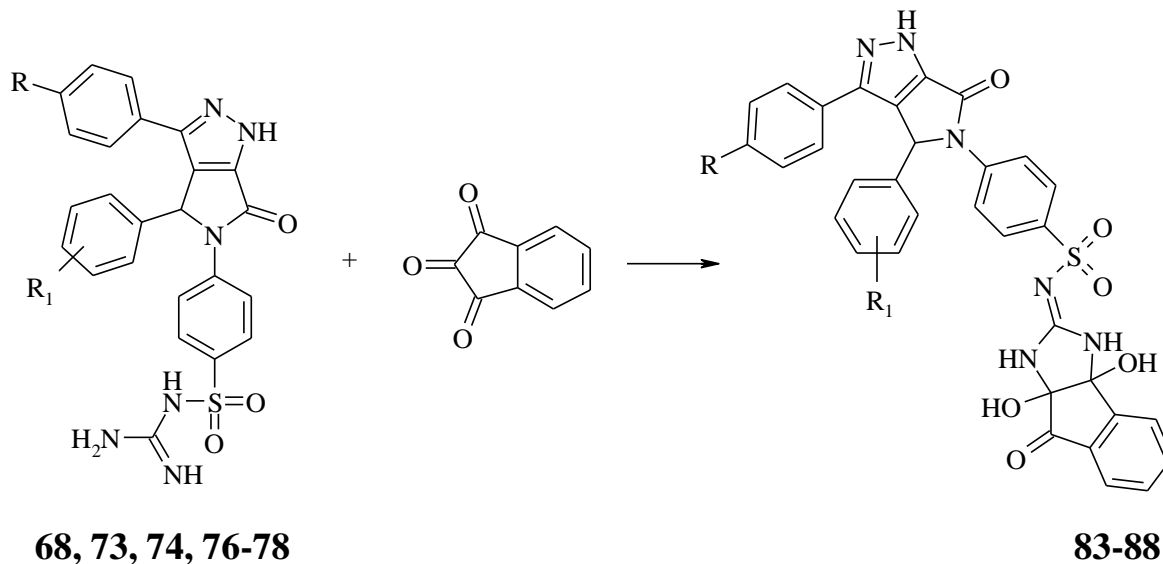
Изучение реакции 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов с ацетилацетоном и рядом других  $\alpha$ - и  $\beta$ -дикарбонильных соединений (таких как, эфиры ацилпировиноградных кислот,  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота, аллоксан) в различных условиях не позволило нам получить каких-либо производных, во всех случаях были выделены исходные соединения.

Это объясняется тем, что основность и нуклеофильность аминогруппы в остатке гуанидина понижена за счет электроноакцепторного характера сульфогруппы и специфического влияния системы пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-она, поэтому гуанидиновый фрагмент не вступает во взаимодействие с традиционными  $\alpha$ - и  $\beta$ -дикарбонильными соединениями.

Вследствие этого нами в качестве поликарбонильного электрофильного реагента был выбран нингидрин. Проведенные исследования показали, что реакция протекает при кипячении указанных реагентов в течение 2-2,5 часов в

среде этанола с образованием 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминсульфонилфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов (**83-88**) (схема 88).

Схема 88

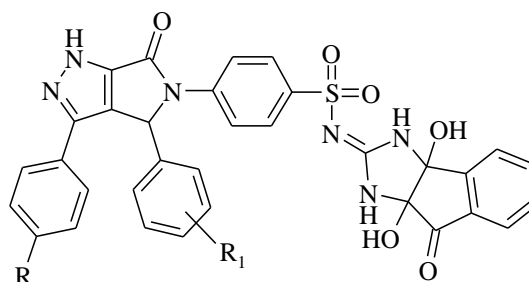


R = H (83), Cl (84-87), CH<sub>3</sub>O (88); R<sub>1</sub> = 4-Br (83,87,88), 4-Cl (84), 3-NO<sub>2</sub> (85), H (86)

Полученные соединения **83-88** представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, при нагревании – в этиловом спирте, ледяной уксусной кислоте, диоксане и нерастворимые в воде (табл. 27).

Таблица 27

Физико-химические характеристики 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминсульфонилфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов (**83-88**)



Соед.	R	R <sub>1</sub>	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула*
83	H	4-Br	82	285-287	C <sub>33</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S



84	Cl	4-Cl	79	285-287	C <sub>33</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S
85	Cl	3-NO <sub>2</sub>	87	272-274	C <sub>33</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>8</sub> S
86	Cl	H	77	278-280	C <sub>33</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S
87	Cl	4-Br	72	284-286	C <sub>33</sub> H <sub>22</sub> BrClN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S
88	CH <sub>3</sub> O	4-Br	85	280-282	C <sub>34</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений **83-88** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний гидроксильных групп при 3450-3405 см<sup>-1</sup>, аминогрупп при 3380-3200 см<sup>-1</sup>, лактамного карбонила при 1732-1680 см<sup>-1</sup>, кетонного карбонила в области от 1696 до 1604 см<sup>-1</sup>, сульфониальной группы в двух интервалах при 1356-1320 и 1176-1130 см<sup>-1</sup> (табл. 28).

Таблица 28

Данные ИК спектров 5-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов (**83-88**)

Соед.	ν, см <sup>-1</sup>				
	ОН	НН	СО <sub>лакт.</sub>	СО <sub>кет.</sub>	SO <sub>2</sub>
83	3440, 3410	3360, 3260	1728	1660	1352, 1132
84	3440, 3420	3380, 3272	1720	1696	1352, 1176
85	3440, 3410	3330, 3200	1720	1656	1356, 1130
86	3450, 3420	3365, 3304	1732	1608	1352, 1152
87	3440, 3405	3328, 3270	1732	1604	1348, 1156
88	3450, 3424	3360, 3280	1680	1620	1320, 1136

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **83-88** присутствуют сигналы ароматических протонов в виде мультиплета при 6.92-8.33 м.д., синглет метинового протона в положении 4 при 6.86-7.15 м.д., синглет протона при атоме азота пиразольного цикла при 13.89-14.31 м.д., синглеты протонов двух NH-групп

имидазолидинового цикла при 8.53-8.80 и 8.91-9.10 м.д., синглеты протонов двух ОН-групп при 6.57-7.17 и 6.77-7.26 м.д. (табл. 29).

Таблица 29

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров 5-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов (**83-88**)

Соед.	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.					
	$\text{C}^4\text{H}$ (с)	ОН (с)	Ar (м)	$\text{NH}_{\text{имидазолидина}}$ (с)	$\text{NH}_{\text{пиразола}}$ (с)	Другие протоны
83	6.94	7.08, 7.18	7.31-8.06	8.80, 9.10	14.26	–
84	6.98	7.17, 7.26	7.38-8.04	8.75, 9.07	14.29	–
85	7.00	7.11, 7.14	7.48-8.33	8.69, 9.03	14.31	–
86	6.89	7.05, 7.15	7.21-8.03	8.75, 9.07	14.26	–
87	6.94	7.05, 7.16	7.31-8.03	8.77, 9.08	14.29	–
88	6.86	6.57, 6.77	6.92-7.98	8.53, 8.91	13.89	3.81 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрофотометре Bruker DRX 500 (рабочая частота 500.13 МГц) и Bruker Avance III HD (рабочая частота 400 МГц), Фурье-спектрометре ЯМР BS-567A (рабочая частота 100 МГц), растворитель ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записывали в ДМСО- $d_6$  на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 75 МГц, внутренний эталон – ТМС.

ИК спектры снимали на приборе Specord M-80 в таблетках калия бромида или пасте вазелинового масла.

Масс-спектры регистрировали на спектрометре Finnigan MAT. INCOS-50 5890A/5975C с энергией ионизирующих электронов 70 эВ, а также на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class с детектором Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов ESI+, напряжение на капилляре 3500-4000 В, напряжение на конусе 20-80 В.

Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400.

Температуры плавления определяли на приборе Melting Point M-565.

Ход реакций и степень чистоты синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ – уксусная кислота (9:1), проявитель – УФ облучение.

Рентгеноструктурный анализ выполняли на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK $\alpha$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°) [138]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [138]. Кристалл триклинной сингонии, пространственная группа  $P-1$ ,  $a$  13.3616(14),  $b$  18.2072(18),  $c$  21.9593(18) Å,  $\alpha$  104.104(8),  $\beta$  91.689(8),  $\gamma$  102.857(9) °,  $V$  5031.4(9) Å<sup>3</sup>,  $4(\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrClN}_6\text{O}_3\text{S})\cdot\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ ,  $Z$  2. Структура определена прямым методом по программе SHELXS-97 [139] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программ SHELXL [140] и OLEX2 [141]. Часть атомов водорода групп NH

уточнены независимо в изотропном приближении, все остальные включены в уточнение в модели *наездника*. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0801,  $wR_2$  0.1818 [для 7214 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  0.2466,  $wR_2$  0.2659 (для всех 24350 независимых отражений),  $S$  0.911.

***N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (1-9). Общая методика.**

К 0,01 моль гидрата 4-аминобензолсульфонилгуанидина, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,01 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты и 0,01 моль безводного ацетата натрия, растворенных в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси уксусная кислота-диоксан (1:1).

***N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1Н-пиразол-3-карбоксамиды (10-13). Общая методика.**

К суспензии 0,005 моль *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амида 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,006 моль (20% избыток) гидразингидрата. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

***N*-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамиды (14, 15).  
Общая методика.**

К раствору 0,004 моль гидроксиламина гидрохлорида в 10 мл этанола добавляли раствор 0,004 моль гидроксида калия в 5 мл этанола. Выделившийся осадок отфильтровывали. К этанольному раствору гидроксиламина добавляли раствор 0,002 моль *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амида 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

***N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)-3-(4-этилфенилгидразоно)бутанамид (16).**

К раствору 0,004 моль *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амида 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-фторфенил)-2-бутеновой кислоты в 30 мл диоксана при перемешивании и охлаждении до 0°С по каплям добавляли раствор хлорида 4-этилфенилдиазония, полученного из 0,04 моль анилина, 0,05 моль нитрита натрия, 1,1 мл концентрированной хлороводородной кислоты и 5 мл воды. В реакционную смесь при перемешивании добавляли 0,008 моль безводного ацетата натрия. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 35% (0,83 г), т. пл. >350°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.17 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.58 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6.79 с (4H, NHС(=NH)NH<sub>2</sub>), 7.20-7.98 м (12H, CH<sub>аром</sub>), 10.82 с (1H, CONH), 10.50 с (1H, NH<sub>Е-форма</sub>), 11.10 с (1H, NH<sub>Z-форма</sub>). C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S.

**Метилловые эфиры 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот (17-22). Общая методика.**

К 0,01 моль гидрата 4-аминобензолсульфонилгуанидина, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,01 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты, растворенного в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси уксусная кислота-этанол (1:1).

**4-(4-Бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трион (23а) и 4-(4-бромбензоил)-3-[4-[4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонил]фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трион (23б).**

К 0,002 моль метилового эфира 4-(4-бромфенил)-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты (17), растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,002 моль нингидрина, растворенного в 10 мл ледяной уксусной кислоты.

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 3 часа. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 32% (0,38 г), т. пл. 236-239°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.60 с (4H,  $\text{NHC(=NH)NH}_2$ ), 6.70 с (1H, OH), 6.78 с (1H, OH), 7.05-8.08 м (12H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 8.64 с (1H,  $\text{NH}_{\text{имидазолидина}}$ ), 8.94 с (1H,  $\text{NH}_{\text{имидазолидина}}$ ), 9.85 с (1H, NH).  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_7\text{S}$ ,  $\text{C}_{35}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_{10}\text{S}$ .

**4-(4-Бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,3'-индол]-2,2'-дион (24).**

К 0,002 моль метилового эфира 4-(4-бромфенил)-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты (17), растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,002 моль изатина, растворенного в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 3 часа. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 41 % (0,49 г), т. пл. 273-275°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.75 с (4H,  $\text{NHC(=NH)NH}_2$ ), 6.89-7.85 м (12H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 10.94 с (1H,  $\text{NHC}_6\text{H}_4$ ), 11.04 с (1H,  $\text{NH}_{\text{индола}}$ ).  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_6\text{S}$ .

**5-Арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны (25-59). Общая методика.**

К 0,01 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,01 моль ароматического альдегида и 0,01 моль гидрата 4-аминобензолсульфонилгуанидина, растворенных в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 3-5 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

**5-Арил-3-ариламино-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны (60-67). Общая методика.**

К раствору 0,002 моль 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-она в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 0,0024 моль *n*-толуидина (*n*-анизидина) в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

**3,4-Диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-оны (68-80). Общая методика.**

К суспензии 0,002 моль 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-она в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0,0024 моль (20% избыток) гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1-2 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

**5-Арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны (81, 82). Общая методика.**

К раствору 0,004 моль гидроксиламина гидрохлорида в 10 мл этанола добавляли раствор 0,004 моль гидроксида калия в 5 мл этанола. Выделившийся осадок отфильтровывали. К этанольному раствору гидроксиламина добавляли раствор 0,002 моль 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-она в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4-5 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

**5-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфониленфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов (83-88). *Общая методика.***

К раствору 0,002 моль 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфониленфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-она в 20 мл этанола добавляли раствор 0,002 моль нингидрина в 10 мл этанола. Реакционную смесь кипятили на водяной бане с обратным холодильником в течение 2 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.



## ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Из обзора литературных данных известно, что амиды ароилпировиноградных кислот, а также 1,4,5-тризамещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, обладая низкой токсичностью, проявляют широкий спектр биологической активности [6, 57, 58]. Наименее изученными производными ароилпировиноградных кислот в плане синтетических возможностей и биологической активности являются енаминоэфирные ароилпировиноградных кислот [6]. В связи с этим весьма актуальным представляется исследование биологической активности в ряду *N*-ариламидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных.

Синтезированные соединения были исследованы на наличие антибактериальной, противогрибковой, гипогликемической, противовоспалительной и анальгетической активности, а также ростостимулирующей активности на семена пшеницы.

Антимикробная активность изучалась на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедрой, к.ф.н., доцента Новиковой В.В.

Гипогликемическая активность исследовалась на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России зав. виварием Марковой Л.Н. и аспирантом Селиверстовым Г.В.

Изучение анальгетической активности проводилось на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедрой, д.ф.н., профессора Яковлева И.Б., а также в лаборатории биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ под руководством к.ф.н., доцента Махмудова Р.Р.

Противовоспалительная активность синтезированных веществ исследовалась в лаборатории биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ под руководством к.ф.н., доцента Махмудова Р.Р.

Изучение острой токсичности проводилось на кафедре физиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедрой, к.м.н., доцента Рудаковой И.П.

Животные, которые использовались в экспериментах, содержались в типовом виварии с естественным 12-часовым свето-теневым циклом, при температуре воздуха  $20\pm 2^\circ\text{C}$  согласно правилам лабораторной практики, принятым в Российской Федерации [146], с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, ратификация от 01.05.2011 г.).

Исследование ростостимулирующей активности на семена пшеницы проводилось на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедрой, д.ф.н., профессора Белоноговой В.Д.

#### **4.1. Антибактериальная активность**

Антибактериальную активность полученных соединений определяли методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) [142, 143]. При этом использовали смыв суточной культуры, выращенной в мясопептонном агаре, стерильным физиологическим раствором натрия хлорида и готовили исходное разведение с концентрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную взвесь разводили стерильным мясопептонным бульоном в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация 5 млн микробных тел в 1 мл) в количестве 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ. Бактериальная нагрузка на 1 мл жидкости составляла 250000 микробных тел.

Для определения бактериостатического действия исследуемых соединений брали навеску 0,05 г анализируемого вещества и растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, получая, таким образом, концентрацию рабочего раствора 1:100, 1 мл которого добавляли к 4 мл мясопептонного бульона. Затем готовили

ряд серийных разведений с двукратно уменьшающейся концентрацией изучаемого соединения [142, 143].

В качестве тест-микробов использовали золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P и кишечную палочку *Escherichia coli* ATCC 25922.

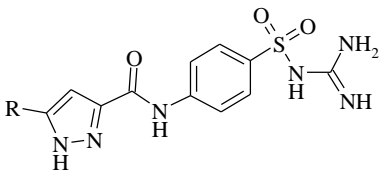
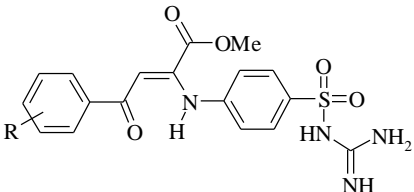
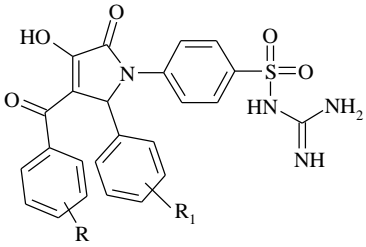
Результаты опытов оценивали после 18-20 часов выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36-37°C. Регистрировали наличие или отсутствие роста бактериальных культур под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК, мг/мл), которая полностью подавляет рост соответствующего тест-микроба. Минимальную подавляющую концентрацию устанавливали по отсутствию признаков роста на питательной среде: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачная) соответствует МПК соединения в отношении данного штамма. В качестве эталонов сравнения использовали сульфгин, нитрофурацол (фурацилин) и диоксидин [144].

Наличие антибактериальной активности было изучено у 44 синтезированных соединений. Результаты исследования представлены в таблице 31.

Таблица 31

## Антибактериальная активность синтезированных соединений

Соединение	R	R <sub>1</sub>	МПК, мкг/мл	
			<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	500	500
2	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	500	1000
3	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	<b>250</b>	<b>500</b>
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	500	1000
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	—	1000	1000

				
10	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	1000	1000
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	—	1000	1000
				
17	4-Br	—	1000	1000
				
25	4-Cl	3-F	1000	1000
26	4-Cl	4-F	500	1000
27	4-Cl	2-F	500	1000
28	4-Cl	4-Cl	500	1000
29	4-Cl	4-NO <sub>2</sub>	1000	н/а
30	4-Cl	3-NO <sub>2</sub>	<b>250</b>	<b>500</b>
31	4-Cl	2-HO	<b>250</b>	<b>500</b>
32	4-Cl	H	<b>250</b>	<b>500</b>
33	4-Cl	4-Br	<b>250</b>	<b>125</b>
34	H	H	500	500
35	H	4-Br	1000	1000
36	H	4-Cl	н/а	1000
37	H	4-CH <sub>3</sub> O	<b>250</b>	<b>500</b>
41	H	2- NO <sub>2</sub>	500	1000
42	H	3-F	1000	1000
43	H	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 4-HO	>1000	1000

44	4-CH <sub>3</sub>	4-HO	<b>250</b>	<b>500</b>
45	4-CH <sub>3</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	1000	500
47	4-F	2-Cl	1000	1000
48	4-F	2-NO <sub>2</sub>	1000	1000
49	4-F	3-F	1000	1000
53	4-Br	2-Cl	1000	1000
54	4-Br	3-F	500	1000
55	4-Br	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	1000	1000
57	4-CH <sub>3</sub> O	4-Br	500	1000
58	4-CH <sub>3</sub> O	2-Cl	500	1000
59	4-CH <sub>3</sub> O	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	1000	1000
70	H	4-F	н/а	1000
71	H	3-F	<b>250</b>	<b>500</b>
74	4-Cl	4-Cl	<b>125</b>	1000
75	4-Cl	4-NO <sub>2</sub>	500	500
76	4-Cl	3-NO <sub>2</sub>	<b>125</b>	<b>500</b>
77	4-Cl	H	<b>250</b>	<b>500</b>
78	4-Cl	4-Br	500	500
81	4-CH <sub>3</sub> O	2-Cl	1000	1000
82	4-Br	3-NO <sub>2</sub>	1000	1000
<b>Сульгин</b>			<b>1000</b>	<b>1000</b>

Диоксидин	62,5-1000	3,9-62,5
Нитрофура́л (фурацилин)	250	125

Проведенные исследования показали, что соединение **3**, имеющее *n*-метилфенильный заместитель в 4 положении, проявляет антибактериальное действие в отношении *St. aureus* на уровне фурацилина (МПК 250 мкг/мл).

Соединения **30-33**, **37**, **44**, относящиеся к ряду 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов, обладают антибактериальным действием в отношении золотистого стафилококка с минимальной подавляющей концентрацией 250 мкг/мл, действуя на уровне фурацилина (МПК 250 мкг/мл). Образование на их основе гетероциклической системы пирроло[3,4-*c*]пиразола (соед. **74**, **76**) приводит к увеличению антибактериальной активности (МПК 125 мкг/мл), что превосходит действие фурацилина в 2 раза.

Наибольшей активностью в отношении кишечной палочки обладает соединение **33**, что, вероятно, связано с введением в структуру ковалентно связанного хлора и брома в положении 4 и 5 гетероцикла (МПК 125 мкг/мл).

Следует отметить, что большинство исследуемых соединений превосходят структурный аналог сульгин в отношении *St. aureus* и *E. coli*.

#### 4.2. Противогрибковая активность

Противогрибковую активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [142, 143]. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейного штамма – *Candida albicans* ATCC 885-653. Посевы проводили в жидкую среду Сабуро с различной концентрацией испытуемых веществ. Изучаемое соединение в количестве 0,05 г растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, 1 мл полученного разведения 1:100 соединяли с 4 мл жидкой среды Сабуро. Далее готовили ряд серийных разведений с двукратно уменьшающейся концентрацией. Культуры выращивали на плотной среде Сабуро.

Для определения противогрибковой активности использовалась 18-20 часовая культура. Для приготовления рабочей взвеси грибка производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и изготавливали исходное разведение с концентрацией 500 млн. грибковых тел в 1 мл смыва по стандарту. Полученную взвесь разводили жидкой стерильной средой Сабуро в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация 5 млн. грибковых тел в 1 мл) в количестве 0,1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. Таким образом, нагрузка при определении противогрибковой активности составила 250000 грибковых тел в 1 мл.

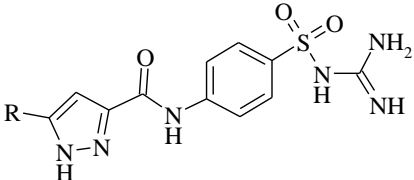
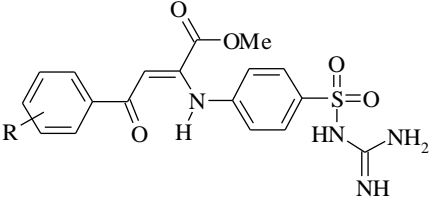
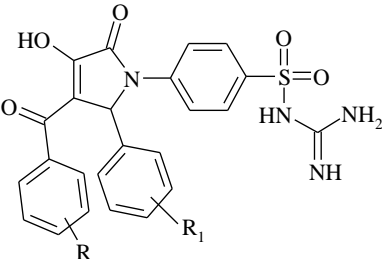
Учет результатов производили через 48 часов выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре  $24 \pm 1^\circ\text{C}$ . Регистрировали наличие или отсутствие роста грибковой культуры под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего тест-гриба. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачная среда) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол [145].

Противогрибковая активность была определена у 33 полученных соединений. Результаты исследования представлены в таблице 32.

Таблица 32

## Противогрибковая активность синтезированных соединений

Соединение	R	R <sub>1</sub>	МПК, мкг/мл
			<i>Candida albicans</i>
1	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	1000
2	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	1000
3	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	500

4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	500
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	—	1000
			
10	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	500
11	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	1000
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	—	1000
			
17	4-Br	—	1000
			
27	4-Cl	2-F	<b>125</b>
28	4-Cl	4-Cl	500
29	4-Cl	4-NO <sub>2</sub>	1000
30	4-Cl	3-NO <sub>2</sub>	<b>250</b>
31	4-Cl	2-HO	<b>250</b>
32	4-Cl	H	<b>250</b>
33	4-Cl	4-Br	1000
34	H	H	1000
35	H	4-Br	<b>250</b>
36	H	4-Cl	500
37	H	4-CH <sub>3</sub> O	500
38	H	3-NO <sub>2</sub>	1000



39	H	4-F	1000
41	H	2-NO <sub>2</sub>	1000
42	H	3-F	500
43	H	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 4-HO	1000
47	4-F	2-Cl	500
48	4-F	2-NO <sub>2</sub>	1000
49	4-F	3-F	1000
70	H	4-F	500
71	H	3-F	1000
79	4-Br	2-Cl	1000
81	4-CH <sub>3</sub> O	2-Cl	1000
82	4-Br	3-NO <sub>2</sub>	1000
<b>Сульгин</b>			<b>1000</b>
<b>Флуконазол</b>			<b>2 - &gt;64</b>

Согласно результатам исследования, синтезированные соединения проявляют низкую противогрибковую активность (МПК 250-1000 мкг/мл) и не превышают действие эталона сравнения – флуконазола. Самая высокая противогрибковая активность наблюдается у соединения **27**, имеющего 4-хлорфенильный заместитель в 4 положении гетероцикла и 2-фторфенильный радикал в 5 положении гетероцикла (МПК 125 мкг/мл).

Как видно из таблицы, исследованные соединения проявляют действие в отношении *C. albicans* на уровне структурного аналога сульгина, либо превышают его.

### 4.3. Гипогликемическая активность

Гипогликемическая активность изучена у пяти соединений. Исследования проведены на интактных белых нелинейных крысах обоего пола массой 180-250 г.

Содержание глюкозы в крови определяли пероральным глюкозотолерантным методом [143]. За 12-14 часов до начала эксперимента лабораторных животных лишали пищи без ограничения питьевого режима. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в скрининговой дозе 25 мг/кг в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. Контрольной группе вводили эквивалентное количество 1% крахмальной слизи. В качестве эталона сравнения использовали гипогликемический препарат глибенкламид.

Уровень глюкозы в крови лабораторных животных измеряли до введения вещества (-40 мин), через 40 минут после инъекции вещества и до введения глюкозы (0 мин), затем перорально вводили 40% раствор глюкозы из расчета 2 г/кг. Уровень глюкозы измеряли через 15, 30, 45, 60 и 120 мин после углеводной нагрузки с помощью глюкометра OneTouch Select. Образцы крови получали из хвостовой вены при свободном истечении.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием t-критерия Стьюдента [147].

Результаты исследования приведены в таблице 34. Сравнительная характеристика динамики изменения уровня гликемии 5 соединений представлена на рис. 2, 3.

Проведенные исследования показали, что синтезированные соединения проявляют низкую гипогликемическую активность и не превышают действие эталона сравнения – глибенкламида. Соединения 79 и 80 проявили выраженное гипергликемическое действие на 30 минуте эксперимента.

Гипогликемическая активность полученных соединений

Соединение	R	R <sub>1</sub>	Изменение гликемии, ммоль/л						
			-40 мин	0	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
35	4-Br	-	3.90±0.47	5.28±0.37**	6.03±0.58	7.17±0.92	7.55±1.13	6.94±0.46*	4.86±0.23**
36	4-Cl	-	4.57±0.21**	5.83±0.35***	6.85±0.56	8.58±0.56	7.30±0.43	6.97±0.45*	5.84±0.43**
70	H	4-F	4.95±0.27*	4.55±0.13***	9.10±0.34***	7.37±0.39	7.72±0.68	5.97±0.39	4.60±0.18**
79	4-Br	2-Cl	4.37±0.31	4.60±0.21**	8.53±0.43***	10.28±0.69**	8.87±1.14	7.65±1.13	4.95±0.50*
80	4-Br	3-F	5.02±0.16***	4.70±0.11***	8.22±0.60**	11.27±0.29***	6.80±0.66	6.08±0.35	4.53±0.35
<b>Контроль</b>			<b>3.67±0.11</b>	<b>3.73±0.06</b>	<b>6.10±0.18</b>	<b>7.50±0.35</b>	<b>6.75±0.26</b>	<b>5.67±0.26</b>	<b>3.70±0.18</b>
<b>Глибенкламид</b>			<b>2.62±0.24</b>	<b>2.00±0.21</b>	<b>3.83±0.29</b>	<b>3.25±0.27</b>	<b>3.27±0.24</b>	<b>3.23±0.27</b>	<b>1.87±0.32</b>
* достоверность отличий по сравнению с контролем *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001									

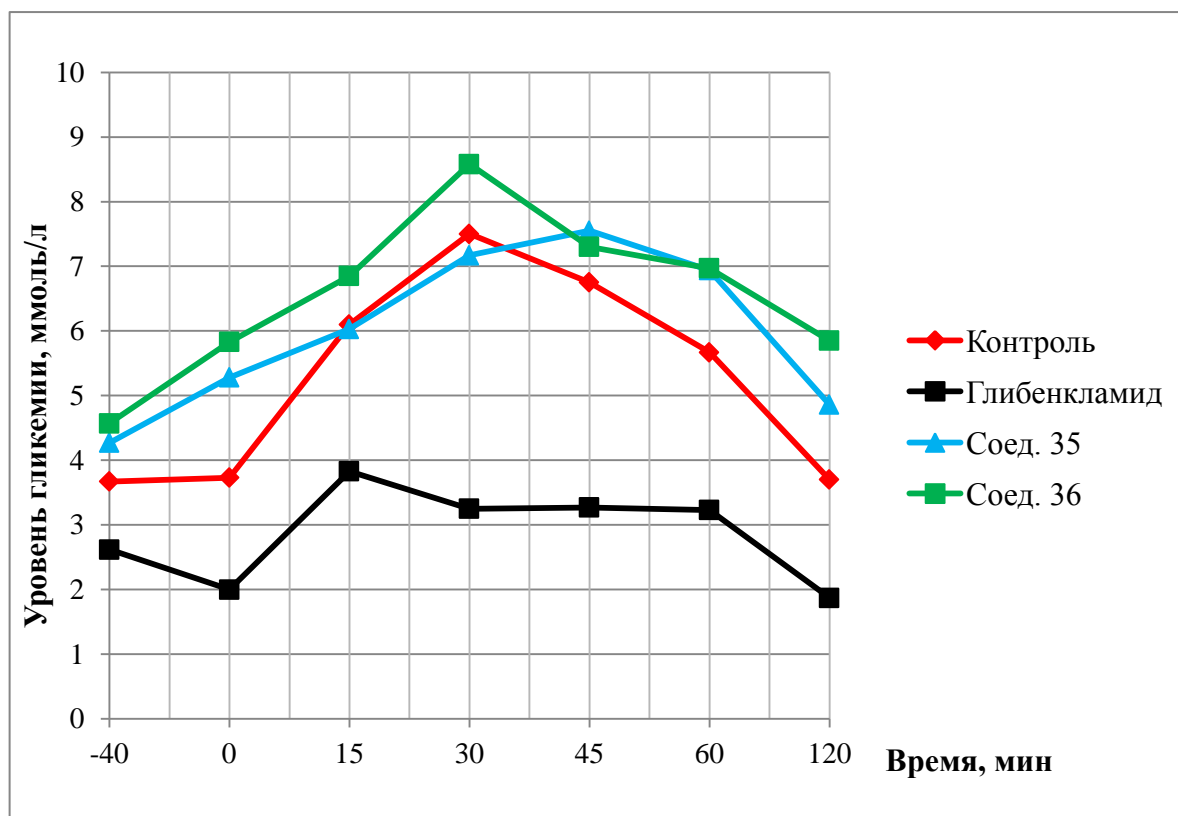


Рисунок 2. Динамика изменения уровня гликемии 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов.

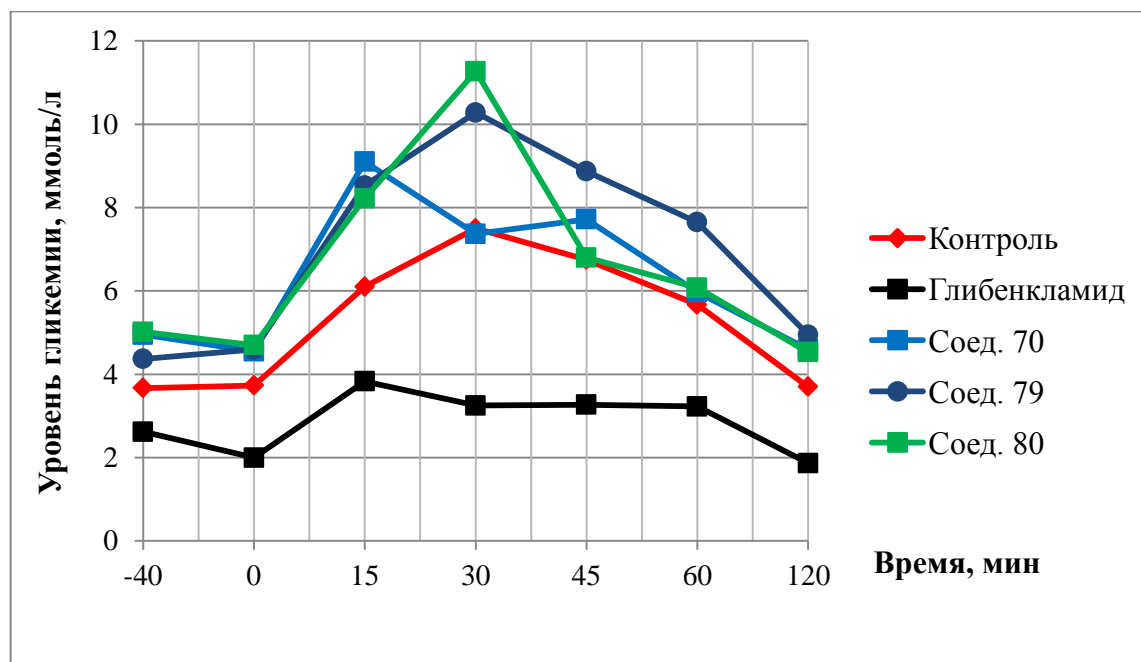


Рисунок 3. Динамика изменения уровня гликемии 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-онов.

#### 4.4. Противовоспалительная активность

Противовоспалительную активность изучали на беспородных белых крысах массой 180-220 г на модели каррагенинового отека, вызываемого субплантарным введением 0,1 мл 1% водного раствора каррагенина.

Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде суспензии в 2% крахмальной слизи за 1 час до введения флоггена. В качестве эталона сравнения использовали диклофенак в дозе 10 мг/кг. Объем стопы у крыс измеряли онкометрически до опыта и через 4 часа после введения каррагенина. Расчет прироста отека воспаленной стопы проводили в сравнении с исходным объемом. Торможение отека вычисляли в сравнении с контролем (2% крахмальная слизь) и выражали в процентах [143].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критерия Стьюдента [147].

Противовоспалительная активность была изучена у 5 синтезированных соединений. Результаты исследования представлены в таблице 35.

Таблица 35

##### Противовоспалительная активность синтезированных соединений

Соединение	Прирост объема стопы, %	Торможение отека, %
5	48,85±5,70	31,52
47	56,90±6,27	20,24
71	56,30±3,44	21,08
75	51,73±2,82	27,48*
84	59,40±5,60	16,73
<b>Диклофенак 10 мг/кг</b>	<b>28,86±5,22</b>	<b>59,54*</b>
<b>Контроль</b>	<b>71,34±8,14</b>	<b>-</b>
* достоверность отличий по сравнению с контролем <b>p&lt;0,05</b>		

Как видно из таблицы 35, исследуемые соединения не обладают выраженным противовоспалительным действием и уступают по действию эталону сравнения – диклофенаку.

#### **4.5. Анальгетическая активность**

Скринингу на анальгетическую активность было подвергнуто 22 соединения с использованием методов термического раздражения «горячая пластинка» и химического раздражения «уксусные корчи».

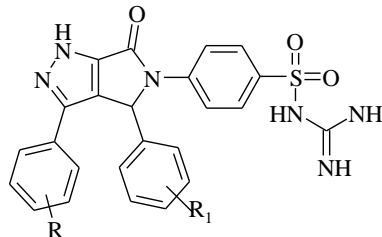
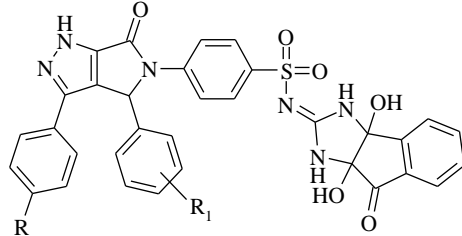
##### **4.5.1. Метод «горячая пластинка»**

Анальгетическую активность синтезированных соединений определяли на белых нелинейных мышах (самках) методом термического раздражения "горячая пластинка" [143]. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке с момента помещения на горячую поверхность до наступления оборонительной реакции (облизывания или потряхивания задних лапок, попытки выпрыгнуть), измеряемая в секундах. Анальгетический эффект оценивали через 30 мин, а также через 1,0 и 2,0 часа после введения соединений. Максимальной длительностью латентного периода выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий. Каждое соединение испытывали на шести животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь, в качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия [148].

Статистическую обработку эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $p < 0,05$  [147]. Результаты фармакологических испытаний представлены в таблице 36.

Анальгетическая активность синтезированных соединений  
по методу «горячая пластинка»

Соединение	R	R <sub>1</sub>	Доза, мг/кг в/б	Время оборонительного рефлекса через 2,0 ч, сек
<b>1</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	50	19,28±0,48*
<b>2</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	50	<b>20,78±0,91*</b>
<b>3</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	50	<b>21,40±0,76*</b>
<b>4</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	50	19,92±0,46*
<b>5</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	—	50	<b>22,30±2,00*</b>
<b>10</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	50	<b>22,10±1,22*</b>
<b>47</b>	4-F	2-Cl	50	19,10±0,53*
<b>51</b>	4-F	4-Br	50	19,10±0,33*
<b>52</b>	4-F	4-Cl	50	19,70±0,66*
<b>53</b>	4-Br	2-Cl	50	19,80±0,73*

				
<b>70</b>	H	4-F	50	<b>20,10±0,68*</b>
<b>71</b>	H	3-F	50	19,60±1,48*
<b>75</b>	4-Cl	4-NO <sub>2</sub>	50	<b>21,00±2,80*</b>
				
<b>84</b>	4-Cl	4-Cl	50	18,50±1,30*
<b>Метамизол натрия</b>			50	<b>16,33±3,02*</b>
<b>Контроль</b>			-	<b>10,10±0,40</b>
* достоверность отличий по сравнению с контролем <b>p&lt;0,05</b>				

В результате исследования установлено, что все анализируемые вещества обладают анальгетической активностью, превосходящей по действию эталон сравнения – метамизол натрия.

Введение в структуру *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот алкильного заместителя в пара-положение фенильного радикала приводит к увеличению анальгетической активности. Самой высокой анальгетической активностью обладает соединение **5**, что, вероятно, связано с удлинением линейной структуры соединения.

Пирроло[3,4-*c*]пиразолы (соед. **70**, **75**) проявляют более выраженную активность по сравнению с исследуемыми 3-гидрокси-3-пирролин-2-онами, что, видимо, объясняется наличием пиразольного цикла в их структуре.



#### 4.5.2. Метод «уксусных корчей»

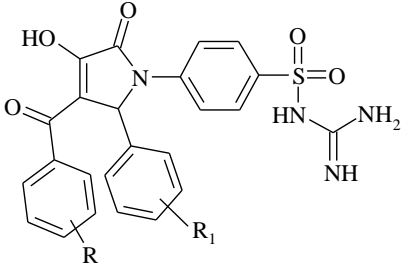
Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах массой 18-22 г по методике «уксусных корчей» [143]. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75%-ного раствора внутривнутрибрюшинно в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл (0,1 мл/10 г массы тела), подсчет «корчей» начинали сразу и производили в течение 15 мин. Исследуемые соединения вводили внутривнутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальном растворе в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения уксусной кислоты. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными. В качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия и нимесулид в дозах 50 мг/кг.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $p < 0,05$  [147].

Результаты исследований анальгетической активности методом «уксусные корчи» приведены в таблице 37.

Таблица 37

Анальгетическая активность синтезированных соединений  
по методу «уксусные корчи»

Соед.	R	R <sub>1</sub>	Доза, мг/кг в/б	Количество корчей	% уменьшения корчей (ПБА)
					
34	H	H	50	<b>7,40±2,25****</b>	<b>73,19</b>
35	H	4-Br	50	10,20±2,58**	63,04
36	H	4-Cl	50	<b>4,60±3,08****</b>	<b>83,33</b>
37	H	4-CH <sub>3</sub> O	50	<b>8,20±3,65**</b>	<b>70,29</b>

Продолжение таблицы 37

39	Н	4-F	50	18,00±3,85*	34,78
40	Н	4-NO <sub>2</sub>	50	17,00±5,96*	38,41
43	Н	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 4-HO	50	15,00±4,42*	45,65
46	4-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>	50	<b>8,00±2,69***</b>	<b>71,01</b>
<b>Метамизол натрия</b>			50	<b>16,40±3,46*</b>	<b>40,58</b>
<b>Нимесулид</b>			50	<b>7,50±2,23****</b>	<b>75,50</b>
<b>Контроль</b>			-	<b>27,6±3,27</b>	-
* достоверность отличий по сравнению с контролем *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,002, ****p<0,001					

Как видно из таблицы 37, все изученные соединения, кроме **39** и **40**, обладают выраженной анальгетической активностью в дозе 50 мг/кг и превосходят активность метамизола натрия в этой же дозе по методике «уксусных корчей». Вероятно, уменьшение анальгетической активности в соединениях **39** и **40** связано с введением в 5 положение 3-гидрокси-3-пирролин-2-она электроноакцепторных заместителей (4-F и 4-NO<sub>2</sub>).

Кроме того, соединения **34**, **37**, **46** оказывают анальгезирующее действие, сравнимое с действием нимесулида, а соединение **36** превосходит активность нимесулида.

Выявлено, что соединения **34**, **37**, **46** проявляют противоболевую активность (ПБА) примерно на одном уровне, вызывая уменьшение корчей ~ на 70%, значительно превосходя анальгетический эффект эталона сравнения – метамизола натрия.

Наибольшую противоболевую активность оказывает соединение **36** (% уменьшения корчей составляет 83,33), что практически в 2 раза превышает анальгетическую активность эталона сравнения – метамизола натрия. Данное соединение содержит в 5 положении гетероцикла 4-хлорфенильный заместитель, а в 4 положении - бензоильный фрагмент.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований и поиска биологически активных

соединений в ряду 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов.

#### 4.6. Острая токсичность

Острую токсичность определяли в опытах на белых нелинейных мышах обоего пола массой 24-30 г, содержащихся на обычном рационе вивария. Для определения средней летальной дозы использован экспресс-метод Прозоровского В.Б. [149]. Исследуемые соединения вводили внутривентриально в виде взвеси в 2% крахмальной слизи в возрастающих дозах. На каждую дозу брали по 2 мыши. Количество погибших мышей отслеживали в течение 14 дней с момента инъекции. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь. Показателем токсичности служила доза, вызывающая к концу опыта гибель 50% животных ( $LD_{50}$ ) при  $p \leq 0,05$ . Острую токсичность рассчитывали, соблюдая рекомендации Государственного фармакологического комитета по изучению общетоксического действия биологически активных веществ [143].

Острая токсичность была определена у 4 соединений, обладающих высокой анальгетической активностью по методу «уксусные корчи» (табл. 38). Препаратами сравнения являлись метамизол натрия и нимесулид, широко применяемые в лечебной практике.

Таблица 38

#### Острая токсичность синтезированных соединений

Соединение	$LD_{50}$ , мг/кг, в/б	Степень токсичности по Сидорову К.К.
34	1710,0 (1200,0÷2500,0)	практически нетоксично
36	1200,0 (1000,0÷1500,0)	практически нетоксично
37	1370,0 (1000,0÷1900,0)	практически нетоксично
46	708,0 (590,0÷840,0)	малотоксично
Метамизол натрия	2900 (2160 ÷ 3340)*	практически нетоксично
Нимесулид	216**	малотоксично
* – данные литературного источника [150], ** – данные литературного источника [151]		

Согласно проведенным исследованиям установлено, что соединение **46** относится к классу малотоксичных веществ, а соединения **34**, **36** и **37** являются практически нетоксичными веществами по классификации Сидорова К. К. [127, 152]. Относительная безопасность полученных веществ делает их перспективными для дальнейшего изучения.

#### **4.7. Ростостимулирующая активность на семена пшеницы**

Ростостимулирующая активность изучена у 5 синтезированных соединений ряда метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот.

В литературных источниках имеются многочисленные факты, подтверждающие наличие связи между азотсодержащими соединениями и биологией растений, что позволяет предположить наличие у них ростостимулирующей активности. Физиологическая роль азотсодержащих веществ заключается в том, что они, как активные метаболиты, участвуют в процессах биосинтеза различных соединений, кроме того могут выступать в роли сенсibilизаторов, то есть веществ усиливающих чувствительность клеток и тканей растений к отдельным частям солнечного спектра. Содействуя поглощению солнечных лучей растениями, они ускоряют протекание фазы образования и развития органов плодоношения. Имеются данные о положительном влиянии азотсодержащих биологически активных веществ на увеличение морфометрических показателей, фотосинтетической деятельности, урожайности и улучшения качества зерновой продукции [153].

Ростостимулирующую активность синтезированных веществ определяли по их влиянию на лабораторную всхожесть семян пшеницы. Исследование лабораторной всхожести проводили на семенах пшеницы местной репродукции (Пермский район Пермского края) урожая 2015 г. Лабораторную всхожесть определяли по общепринятой методике, предусмотренной ГОСТом [154]. Пробы отбирали в пятикратной повторности по 50 семян в каждой. Проращивание семян осуществляли в комнатных условиях при температуре 24-27°C при естественном

освещении в чашках Петри, в качестве ложа применяли увлажненную фильтровальную бумагу. Всхожесть семян определяли в течение 10 дней. Срок определения энергии прорастания определяли экспериментальным путем.

В качестве контроля использовали дистиллированную воду, а также 20% водный раствор диметилформаида (ДМФА). Для обработки семян использовали 0,05% и 0,005% растворы испытуемых веществ в 20%-м растворе ДМФА. Семена перед посевом выдерживали в данных растворах 2 часа. Полив и анализ проб семян осуществляли ежедневно [155]. На третьи сутки определяли длину побега, число корешков и длину наибольшего корешка. Количество измерений – 50 для каждого типа проб семян. Все полученные данные обрабатывали с применением вариационной статистики.

Согласно литературным источникам всхожесть семян является наименее чувствительным показателем при оценке влияния действия веществ [156]. Для выявления влияния испытуемых веществ на семена мы применяли несколько параметров. Кроме определения всхожести и энергии прорастания изучены морфометрические характеристики проростков пшеницы на третьи сутки после посева семян (длина побега, длина наибольшего корешка и количество корешков). Результаты определения ростостимулирующей активности соединений **18-22** представлены в таблице 39.

Таблица 39

## Ростостимулирующая активность синтезированных веществ

Вещество	Всхожесть, %	Энергия прорастания,		Длина побега, мм	Длина корешка, мм	Число корешков
		%	срок			
<b>18</b> 0,05%	86,00±2,45	73,20±4,67	1 сут.	36,31±1,73	37,65±2,03	4,68±1,17
<b>18</b> 0,005%	91,60±1,10	78,40±3,56	1 сут.	28,67±2,56	25,13±3,27	4,42±0,25
<b>19</b> 0,05%	<b>89,20±1,14</b>	<b>78,40±1,79</b>	<b>1 сут.</b>	<b>38,53±2,51</b>	<b>46,00±3,25</b>	<b>4,98±0,04</b>
<b>19</b> 0,005%	91,20±1,95	69,20±3,65	1 сут.	32,79±1,59	38,58±2,41	4,72±0,15
<b>20</b> 0,05%	<b>92,80±1,14</b>	<b>88,00±1,41</b>	<b>1 сут.</b>	<b>40,35±1,49</b>	<b>43,70±1,95</b>	<b>4,83±0,12</b>
<b>20</b> 0,005%	86,80±1,67	75,20±4,45	1 сут.	29,38±2,14	34,36±2,91	4,49±0,25

<b>21</b> 0,05%	87,20±3,58	78,80±3,58	1 сут.	33,15±1,45	37,62±1,70	4,76±0,19
<b>21</b> 0,005%	90,40±3,11	86,00±3,08	1 сут.	31,32±1,90	33,06±3,46	4,36±0,24
<b>22</b> 0,05%	86,00±2,35	84,80±2,61	1 сут.	32,47±1,27	35,84±1,81	4,82±0,17
<b>22</b> 0,005%	92,80±1,14	88,40±1,10	1 сут.	30,58±1,06	33,15±1,52	5,00±0,00
<b>Вода</b> <b>(контроль)</b>	<b>88,80±3,78</b>	<b>88,00±3,74</b>	<b>1 сут.</b>	<b>40,25±1,50</b>	<b>44,57±2,12</b>	<b>4,98±0,04</b>
<b>ДМФА</b> <b>20%</b>	<b>88,00±5,82</b>	<b>62,00±16,09</b>	<b>2 сут.</b>	<b>8,4±1,2</b>	<b>13,1±1,3</b>	<b>3,0±0,1</b>

По литературным данным ДМФА проявляет ростостимулирующие свойства при обработке черенков и семян растений [157]. Однако по экспериментальным данным ДМФА действует на семена пшеницы угнетающе: снижает энергию прорастания, замедляет рост корней и побега.

Сравнение результатов исследования проб семян, обработанных 20% раствором ДМФА с результатами проб семян, обработанных растворами исследуемых соединений, показало наличие некоторого положительного влияния всех испытуемых веществ.

Ростостимулирующие свойства мы предположили у тех соединений, пробы семян которых показали посевные качества, сходные с контрольными образцами (замоченными в воде), или превысили их.

У образцов, обработанных раствором соединения **18**, в обеих исследуемых концентрациях всхожесть высокая, однако остальные показатели ниже таковых контрольных проб.

Растворы соединений **19** и **20** в концентрации 0,005% не проявляют явных ростостимулирующих свойств, поскольку по совокупности анализируемых параметров образцы семян не превышают показатели контрольных образцов. Результаты всхожести и энергии прорастания, а также длина побегов и корешков семян, обработанных 0,05% растворами соединений **19** и **20** сходны с результатами контрольных проб.

У образцов, обработанных растворами соединений **21** и **22** в обеих исследуемых концентрациях всхожесть высокая, однако остальные показатели ниже таковых контрольных проб.

Таким образом, растворы соединений **19** и **20** в концентрации 0,05% компенсируют угнетающее действие 20% раствора ДМФА. По результатам исследования данные соединения проявляют ростостимулирующие свойства на семена пшеницы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан новый простой метод синтеза *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот реакцией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензолсульфонилгуанидином в присутствии безводного ацетата натрия. Установлено, что при взаимодействии метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензолсульфонилгуанидином без добавления безводного ацетата натрия образуются енаминоэфиры ароилпировиноградных кислот.

2. Предложена общая методика синтеза 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов на основе трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ароилпировиноградной кислоты, ароматического альдегида и 4-аминобензолсульфонилгуанидина.

3. Обнаружено, что при взаимодействии синтезированных амидов 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразингидратом или гидроксиламинном образуются соответствующие *N*-замещенные 5-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксамиды или 5-арилизоксазол-3-карбоксамиды. Установлено, что *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амид 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-фторфенил)-2-бутеновой кислоты реагирует с хлоридом 4-этилфенилдиазония по активированной метиленовой группе с образованием *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)-3-(4-этилфенилгидразино)бутанамида.

4. Обнаружено, что реакция эквимольных количеств метилового эфира 4-бромфенил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновой кислоты и нингидрина приводит к образованию смеси спирогетероциклических соединений. При взаимодействии с изатином образуется 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,3'-индол]-2,2'-дион.

5. Реакция полученных 1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с *n*-толуидином и *n*-анизидином приводит к образованию соответствующих 3-ариламинопроизводных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. При взаимодействии 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-



пирролин-2-онов с гидразингидратом либо гидроксиламином были получены 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-оны либо 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны, соответственно.

6. Впервые установлено, что 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-оны реагируют с нингидрином за счет имеющегося в них гуанидинового фрагмента с образованием 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилафенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов.

7. Проведен фармакологический скрининг соединений на наличие антибактериальной, противогрибковой, гипогликемической, противовоспалительной, анальгетической активности, острой токсичности, а также ростостимулирующей активности на семена пшеницы, позволивший выявить некоторые закономерности фармакологической активности от химического строения синтезированных соединений.

8. Для дальнейшего углубленного исследования рекомендован 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, обладающий анальгетическим действием и являющийся практически нетоксичным.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – С. 833.
2. Рубцов, М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков – М.: «Медицина», 1971. – 328 с.
3. Robinson, R. Anthoxanthins. Part XII. Transition from a flavylin salt to a flavone, illustrated by a new synthesis of scutellarein tetramethyl ether / R. Robinson, G. Schwarzenbach // J. of the Chem. Soc. – 1930. – P. 822-826.
4. Jones, E.R.H. Researches on acetylenic compounds. Part XXIII. The preparation and properties of  $\alpha\beta$ -acetylenic  $\gamma$ -keto-esters / E.R.H. Jones, T.Y. Shen, and M.C. Whiting // J. of the Chem. Soc. – 1950. – P. 236-240.
5. Синтез и свойства ариламидов ароилпировиноградных кислот / Ю.С. Андрейчиков, С.П. Тендрякова, Ю.А. Налимова [и др.] // Журн. органич. химии. – 1977. – Т. 13, №3. – С. 529-531.
6. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза / С.Г. Перевалов, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин [и др.] // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 11. – С. 1039-1058.
7. Химия оксалильных производных метилкетонов. IV. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот и их производных с этилендиаминами / Ю.С. Андрейчиков, Т.Н. Токмакова, Л.А. Воронова [и др.] // Журн. органич. химии. – 1976. – Т. 12, № 5. – С. 1073-1076.
8. Синтез и биологическая активность гетериламидов ароилпировиноградных и 5-арилпиразол-3-карбоновых кислот / Ю.С. Андрейчиков, А.В. Милютин, И.В. Крылова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1990. – Т. 24, № 7. – С. 33-35.
9. 5-Арил-2,3-фурандионы / Ю.С. Андрейчиков, Ю.А. Налимова, Г.Д. Плахина [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 1975. – № 11. – С. 1468-1470.

10. Химия оксалильных производных метилкетонов. IX. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с аммиаком и ароматическими аминами / Ю.С. Андрейчиков, Ю.А. Налимова, С.П. Тендрякова [и др.] // Журн. органич. химии. – 1978. – Т. 14, №1. – С. 160-163.
11. Синтез и поиск биологически активных водорастворимых веществ в ряду производных гетериламидов  $\alpha$ -оксокислот / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, Ф.В. Собин [и др.] // Мед. Вестник Башкортостана. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 200-202.
12. Чернов, И.Н. Синтез, свойства и биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Чернов Илья Николаевич. – Пермь, 2014. – 157 с.
13. Синтез, свойства и биологическая активность 3-пиридиламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, И.В. Крылова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996. – Т. 31, № 1. – С. 32-35.
14. Синтез и биологическая активность 3-пиридиламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, Ф.Я. Назметдинов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 1. – С. 32-35.
15. Амиды и гидразиды ароилпировиноградных кислот. 4. Синтез и фармакологическая активность некоторых амидов ароил- и пивалоилпировиноградных кислот / Е.Н. Козьминых, А.В. Милютин, В.О. Козьминых [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996. – Т. 30, № 11. – С. 21-25.
16. Бородин, А.Ю. Синтез, свойства и биологическая активность енаминоамидов ацилпировиноградных кислот: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Бородин Антон Юрьевич. – Пермь, 2011. – 23 с.
17. Синтез, свойства и биологическая активность 2-[N-(11-Адамантил)-4-имино]-4-R1-5-N-R-фенил-2,3-дегидро-3-фуранонов и продуктов их гидролиза / Т.Н. Янборисов, С.Н. Шуров, Ю.С. Андрейчиков [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1989. – Т. 23, № 12. – С. 1470-1473.

18. А.с. 1715805 СССР Способ получения N-(1-адамантил)амидов 4-*n*-R-фенил-2,4-диоксобутановых кислот / Т.Н. Янборисов, С.Н. Шуров, Ю.С. Андрейчиков // Открытия и изобретения. – 1992. – № 8.
19. Влияние характера растворителя и заместителей в нуклеофиле на кинетику не катализируемой и катализируемой уксусной и дифенилфосфиновой кислотами реакции 4-метил-5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с ариламинами / А.П. Козлов, С.С. Сажнев, Г.А. Козлова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2000. – Т. 36, № 3. – С. 436-440.
20. Залесов, В.В. Дециклизация 5-арил-4-метил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием нуклеофильных реагентов / В.В. Залесов, А.П. Козлов // Журн. органич. химии. – 2002. – Т. 38, № 10. – С. 1544-1547.
21. Масливец, А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы XXII 4,5-дифенил-2,3-дигидро-2,3-фурандион: синтез и реакции с аминосоединениями / А.Н. Масливец, О.К. Тарасова, А.С. Андрейчиков // Журн. органич. химии. – 1992. – Т. 28, № 6. – С. 1287-1295.
22. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. Сообщение 11\*. Синтез, биологическая активность N-(1,3-тиазол-2-ил) амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Е.Н. Козьминых, А.В. Милютин, Р.Р. Махмудов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 12. – С. 21-24.
23. Синтез и фармакологическая активность солей ароилпировиноградных кислот с гетериламинами / С.С. Катаев, Н.В. Кутковая, Р.Р. Махмудов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 3. – С. 16-18.
24. Гейн, В.Л. Синтез N-(4-ацетиламиносульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, А.А. Ситникова // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84, вып. 4. – С. 548-551.
25. Шипиловских, С.А. Синтез и химические превращения замещенных 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Шипиловских Сергей Александрович. – М., 2016. – 19 с.

26. Шипиловских, С.А. Дециклизация амида 2-[2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты под действием алифатических спиртов / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2014. – № 9. – С. 2205-2207.
27. Пулина, Н.А. Синтез соединений на основе химических превращений производных  $\alpha$ -оксокарбоновых кислот и их биологическая активность: дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / Пулина Наталья Алексеевна. – Пермь, 2009. – 328 с.
28. Козьминых, В.О. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных / В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 10-20.
29. Некрасов, Д.Д. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот с функционализированными аминами // Башкирский хим. журн. – 2014. – Т. 21, № 4. – С. 83-89.
30. Реакции ароилпировиноградных кислот и их производных с *o*-аминофенилдифенилметанолом в синтезе фармакологически активных соединений / Н.В. Колотова, В.О. Козьминых, Э.В. Долбилкина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т. 32, № 9. – С. 32-35.
31. Андрейчиков, Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. Кинетика реакций ариламидов ароилпировиноградных кислот с анилином / Ю.С. Андрейчиков, А.П. Козлов, Л.Н. Курдина // Журн. органич. химии. – 1983. – Т. 19, № 2. – С. 378-385.
32. Рубцов, А.Е. Синтез и химические превращения *N*-замещенных 3-имино-3*H*-фуран-2-онов : дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Рубцов Александр Евгеньевич. – Пермь, 2007. – 150 с.
33. Синтез и биологическая активность аммонийных солей ацилпировиноградных кислот / А.Ю. Бородин, М.С. Носова, Н.М. Игидов [и др.] // Материалы украинской науч.-практ. конф., посвященной памяти

- доктора химических наук, профессора Павла Алексеевича Петюнина – Харьков, 2009. – С. 39.
34. Синтез, биологическая активность 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 5-фенилоксадиазолиламмония / А.Ю. Бородин, Н.М. Игидов, Т.Ф. Одегова [и др.] // Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения: материалы Российской науч.-практ. конф. ПГФА, проводимой в рамках междунар. выставки «Медицина и здоровье». – Пермь, 2008. – С. 193-196.
  35. Сукцинат N-(2,4,6-триметилфенил)амида 2-(N,N-диэтил-аминоэтиламино)-4-оксо-4-(4-метилфенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющий местноанестезирующую и противомикробную активность / А.Ю. Бородин, Н.М. Игидов, С.В. Чащина [и др.] // Патент 2009138210/04(054078) РФ. МПК C07C 237/20, A61P23/02, A61K 31/167. Заявлено 15.10.2009.
  36. Собин, Ф.В. Синтез, свойства, биологическая активность соединений на основе химических превращений N-гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Собин Федор Владимирович. – Пермь, 2011. – 19 с.
  37. Милютин, А.В. Синтез, свойства и биологическая активность амидов и N-ацилгидразидов ароилпировиноградных кислот: дисс. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / Милютин Александр Владимирович. – Пермь, 1998. – 220 с.
  38. Андрейчиков, Ю.А. Расщепление цикла 2,5-диокси-2,5-дигидро-2-пирролона гидразином с образованием ариламида пирозолкарбоновой кислоты / Ю.А. Андрейчиков, А.Н. Масливец, Л.И. Смирнова // Журн. органич. химии. – 1987. – Т. 23, вып. 10. – С. 2254-2255.
  39. Махмудов, Р.Р. Синтез и биологическая активность, производных 4-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот и гетероциклических соединений, полученных на их основе: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Махмудов Рамиз Рагибович. – Пермь, 1998. – 20 с.
  40. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. Сообщение 7\*. Взаимодействие амидов ароилпировиноградных кислот с гидразином и

- фенилгидразином / Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, Н.В. Колотова [и др.] // Известия академии наук. Серия химическая. – 1999. – № 7. – С. 1396-1398.
41. Pulina, N.A. Synthesis and search of biologically active compounds in the group of heterylamide derivatives of 4-aryl-2,4-dioxobutenoic acids / N.A. Pulina, F.V. Sobin // V International Conference chemistry of nitrogen containing Heterocycles, CNCH, Kharkov, Ukraine, 2009. – Book of Abstracts. Vol. 1. – P. 64.
42. Пименова, Е.В. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот и их производных с алифатическими и ароматическими диазосоединениями: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Пименова Елена Валентиновна. – Пермь, 1994. – 17 с.
43. Пулина, Н.А. N-Гетериламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот в синтезе биологически активных субстанций / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, П.А. Мокин // Техническая химия: от теории к практике: сб. статей II Междунар. науч. конф. – Пермь, 2010. – С. 389-392.
44. Синтез и антимикробная активность производных 4-арил-3- фенилгидразоно-2,4-диоксобутановых кислот / Е.В. Пименова, Р.А. Хаматгалеев, Э.В. Воронина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Т. 33, № 8. – С. 22-23.
45. 1,3,4,6-Тетракарбонильные соединения. 2. Синтез биологически активных 2-гидрокси-2,3-дигидро-3-пирролонов и замещенных амидов ароилпировиноградных кислот / Е.Н. Козьминых, Н.М. Игидов, Г.А. Шавкунова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996 – Т. 30, № 7. – С. 31-35.
46. А.с. 750971 СССР. Анилид  $\beta$ -бром-*n*-толуилпировиноградной кислоты, проявляющий противомикробную активность / Ю.С. Андрейчиков, Г.Д. Плахина, А.Н. Плаксина // Открытия и изобретения. – 1980. – Бюл. № 27.
47. Беляев, А.О. Аминопроизводные 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот: синтез, строение, свойства и биологическая активность: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Беляев Андрей Олегович. – Курск, 2004. – 161с.
48. Пат. 2429225 РФ. N-Замещенные амиды 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющие противомикробную активность / Н.А.

- Мельникова, Т.Ф. Одегова, А.Ю. Бородин [и др.] – №2009138209. Зарегистр. 20.09.2011.
49. Пат. 239662 РФ. 2-(Бензотиазолил)амид 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты, обладающий противомикробной и противовоспалительной активностью / Н.А. Пулина, В.В. Юшков, Ф.В. Собин [и др.] – № 2008119880/04; заявл. 19.05.2008; опубл. 10.08.2010, Бюл. №22.
50. Синтез и анальгетическая активность гетариламидов 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А. Пулина, Ф.С. Собин, В.Ю. Кожухарь [ и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2014. – Т. 48, № 1. – С. 14-17.
51. Мокин, П.А. Синтез, свойства, биологическая активность N-гетериламидов  $\alpha$ -оксокарбоновых кислот и продуктов их химических превращений: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Мокин Павел Александрович. – Пермь, 2007. – 145 с.
52. А.с. 769992-80 СССР. Замещенные амиды ароилпировиноградных кислот, проявляющие противосудорожную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.С. Залесов, С.П. Тендрякова [и др.] // Открытия и изобретения. – 1981. – Бюл. № 38.
53. Направленный синтез и поиск фармацевтических субстанций гипогликемического действия в ряду производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А. Пулина, А.И. Краснова, Ф.В. Собин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 86-90.
54. Местноанестезирующая активность гидрохлоридов енаминоамидов ароилпировиноградных кислот / А.Ю. Бородин, С.В. Чащина, Е.С. Абдуллина [и др.] // Фармация и общественное здоровье: материалы ежегодной конф. – Екатеринбург, 2009. – С. 43-44.
55. Синтез и свойства N-замещенных амидов 4-арил-2-( $\beta,\beta$ -диэтиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот / А.Ю. Бородин, Е.С. Абдуллина, Н.М. Игидов [и др.] // Химия поликарбонильных соединений:



- материалы научн.-практ. школы конф., посвящ. 75-летию со дня рожд. Ю.С. Андрейчикова. – Пермь, 2009. – С.7-9.
56. Schiff, R. / R. Shiff, C. Bertini // *Ber.* – 1897. – Bd. 30. – S. 601-604.
57. Марьясов, М.А. Тетрагидропиррол-2,3-дионы: монография / М.А. Марьясов, В.Л. Гейн. – Пермь: ПГФА, 2013. – 155 с.
58. Гейн, В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы: монография / В.Л. Гейн. – Пермь: ПГФА, 2004. – 130 с.
59. Чебанов, В.А. Многокомпонентные реакции гетероциклизации с управляемой селективностью / В.А. Чебанов, С.М. Десенко // *ХГС.* – 2012. – № 4. – С. 607-625.
60. Estevez, V. Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles / V. Estevez, M. Villacampa, J.C. Menendez // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – P. 4402-4421.
61. Высоцкий, В.И. Domino-реакции в органическом синтезе / В.И. Высоцкий // *СОЖ.* – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 45-50.
62. Approach to the library of 3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones through a three-component condensation / S.V. Ryabukhin, D.M. Panov, A.S. Plaskon [et al.] // *ACS Comb. Sci.* – 2012. – № 14. – P. 631-635.
63. Гейн, Л.Ф. Синтез, химические свойства и биологическая активность 1,4-дизамещенных 5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02 / Гейн Людмила Федоровна. – Пермь, 2009. – 51 с.
64. Merchant, J.R. Synthesis and reactions of some 2,3-pyrrolidinediones / J.R. Merchant, R.J. Shan, R.M. Bhandarkar // *Rec. Trav. Chim.* – 1962. – Vol. 81, № 2. – P. 131-143.
65. Андрейчиков, Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. Синтез 4-арил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов и их взаимодействие с аминами и гидразингидратом / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // *Журн. органич. химии.* – 1986. – Т. 22, вып. 8. – С. 1749-1756.
66. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 4-арилсульфонил-1-арил-5-фенилтетрагидропиррол-2,3-дионов и их

- взаимодействие с аминосоединениями и гидразингидратом / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // Журн. органич. химии. – 1988. – Т. 25, вып. 24. – С. 875-881.
67. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 1,4-дизамещенных 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионов на основе взаимодействия диэтоксалилацетона с азометинами / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, Л.О. Коньшина [и др.] // Журн. органич. химии. – 1989. – Т. 25, вып. 12. – С. 2494-2500.
68. Андрейчиков, Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и 1,3-сигматропная перегруппировка 1,5-диарил-3-фенилметокси-4-этоксикарбонил-2,5-дигидропиррол-2-онов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских // Химия гетероцикл. соединений. – 1990. – № 6. – С. 753-757.
69. Merchant, J.R. Synthesis and reactions of some pyrrolidine-2,3-diones and pyrrolidine-2,3,5-triones / J.R. Merchant, R.M. Bhandarkar // J. Indian. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 40, № 5. – P. 353-358.
70. Merchant, J.R. Synthesis and reactions of 2,3-pyrrolidinedione derivatives / J.R. Merchant, V. Srinivasan // Rec. Trav. Chim. – 1962. – Vol. 81, № 2. – P. 144-155.
71. Синтез и фармакологическая активность 1-замещенных 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Н.Ю. Порсева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т. 32, № 9. – С. 23-25.
72. Новый способ связывания и идентификации аминокислот в биологических жидкостях / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Н.Ю. Порсева // Тез. докл. науч. сессии ПГМА. – Пермь, 1996. – С. 60.
73. Новый способ введения метилсульфонильной группы в гетероциклическую систему 3-гидрокси-3-пирролин-2-она / А.В. Катаева, В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн [и др.] // Журн. общ. химии. – 1999. – Т. 69, вып. 4. – С. 697-698.
74. Simon, L.-J. Action de l'ether oxalacetique sur l'aldehyde benzylique en presence des amines primaire / L.-J. Simon, A. Conduche // Comptes Rendus de l'Acad. Des Sci. – 1904. – Т. 139. – P. 211-212.

75. Гейн, В.Л. Взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и аминофенола / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, А.В. Катаева // 80 лет фармац. образованию и науке на Урале: итоги и перспективы: материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. проф.-преподават. состава, посвящ. 275-летию г. Перми и 80-летию фармац. образования на Урале. – Пермь, 1998. – С. 75-76.
76. Kabirifard, H. Reaction of benzoylpyruvate with a mixture of aromatic aldehydes and *p*-phenylenediamine / H. Kabirifard, G. Rezai // Iran JOC. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 885-890.
77. Синтез и противомикробная активность 1-(4-гидроксифенил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, М.Н. Армишева, Н.А. Рассудихина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2011. – Т. 45, № 3. – С. 33-35.
78. Синтез и биологическая активность 1-алкоксиарил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Н.Л. Федорова, Е.Б. Левандовская [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2011. – Т. 45, № 6. – С. 38-41.
79. Гейн, В.Л. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-пиперазин-1-илэтил)-2,5-дигидропиррол-2-онов и их производных / В.Л. Гейн, Б.Я. Сыропятов, Н.Н. Касимова // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 9. – С. 87-91.
80. Khan, A.T. One-pot four-component domino reaction for the synthesis of substituted dihydro-2-oxypyrrole catalyzed by molecular iodine / A.T. Khan, A. Ghosh, M. Khan // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53, Iss. 21. – P. 2622-2626.
81. Synthesis of the functionalized spiro[indoline-3,5'-pyrroline]-2,2'-diones via three-component reactions of arylamines, acetylenedicarboxylates, and isatins / Y. Han, Q. Wu, J. Sun [et al.] // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68, Iss. 41. – P. 8539-8544.
82. Синтез и антибактериальная активность 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Т.Ф. Одегова, К.А. Ткаченко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 7. – С. 31-33.
83. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и строение 1,5-диарилтетрагидро-2,3-пирролдионов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, О.И.

- Иваненко [и др.] // Журн. органич. химии. – 1986. – Т. 22, вып. 10. – С. 2208-2213.
84. Sano, T. Crystal structure of the photocycloaddition of 1-(4'-bromophenyl)-2-phenyl-3-ethoxycarbonyl- $\Delta^2$ -pyrroline-4,5-dione with styrene / T. Sano, Y. Tsuda, Y. Horiguchi // Heterocycles. – 1976. – Vol. 4, № 7. – P. 1233-1235.
85. Sano, T. Photochemical Cycloaddition of 2-phenyl-3-ethoxycarbonyl- $\Delta^2$ -pyrroline-4,5-dione with olefins / T. Sano, Y. Tsuda // Heterocycles. – 1976. – Vol. 4, № 7. – P. 1229-1232.
86. Синтез и фармакологическая активность 5-арил-4-ацетил-1-карбоксилалкилтетрагидропиррол-2,3-дионон / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Н.Ю. Порсева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 5. – С. 33-36.
87. Kollenz, G. Cyclisierung von N-acyl-3-hydroxyaerylsaureamiden mit oxalylchlorid / G. Kollenz, G. Kriwetz, W. Ott, E. Ziegler // Liebigs Annalen der Chem. – 1977. – Iss. 11-12. – S. 1964-1968.
88. Синтез, геометрическое и электронное строение 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онон и их взаимодействие с ариламинами / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Э.Н. Безматерных [и др.] // Журн. общ. химии. – 2000. – Т. 70, вып. 10. – С. 1737-1742.
89. Merchant, J.R. Heterocyclic compounds: Part V. Hydrolysis of some 2,3-pyrrolidinediones / J.R. Merchant, V. Srinivasan, R.M. Bhandarkar // Indian J. Chem. – 1963. – Vol. 1, № 4. – P. 165-167.
90. Гейн, В.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 1,5-диарил-4-трет-бутоксикарбонил-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онон и их взаимодействие с ариламинами и *o*-фенилендиамином / В.Л. Гейн, Э.В. Воронина, Ю.С. Андрейчиков // Журн. органич. химии. – 1991. – Т. 27, вып. 9. – С. 1951-1958.
91. Бобылева, А.А. Синтез, свойства и биологическая активность 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил(2-тиеноил)-5-арил(3-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онон: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Бобылева Александра Александровна. – Пермь, 2012. – 177 с.

92. Дозморова, Н.В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-гетерилалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Дозморова Наталья Викторовна. – Пермь, 2009. – 17 с.
93. Кылосова, И. А. Синтез, свойства и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксииалкил-3-пирролин-2-онов и их функциональных производных: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Кылосова Инна Александровна. – Пермь, 2007. – 19 с.
94. Михалев, В. А. Синтез, свойства и биологическая активность 1-алкоксиалкил-5-арил-4-ацил-3-пирролин-2-онов: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Михалев Виктор Александрович. – Пермь, 2007. – 164 с.
95. Семиколенных, М.А. Синтез, свойства и биологическая активность 1-аминоалкил- и 1-диалкиламиноалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Семиколенных Марина Александровна. – Пермь, 2007. – 22 с.
96. Взаимодействие 5-арил-4-ацил-1-(4-гидроксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ариламинами / М.Н. Армишева, Н.А. Корниенко, В.Л. Гейн [и др.] // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81, вып. 9. – С. 1556-1558.
97. Безматерных, Э.Н. Синтез и свойства 4-ацил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Безматерных Эльвира Николаевна. – Пермь, 2000. – 19 с.
98. Чиркова, М.В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-арилпирролидин-2,3-диононов: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Чиркова Мария Владимировна. – Пермь, 2004. – 155 с.
99. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и свойства 1,5-диарил-4-бром-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов / В.Л. Гейн, О.И. Иваненко, А.Н. Масливец [и др.] // Журн. органич. химии. – 1990. – Т. 26, вып. 12. – С. 2628-2634.

100. Взаимодействие замещенных 4-ацилпирролин-2-онов с первичными аминами и противомикробная активность полученных соединений / В.Л. Гейн, В.А. Михалев, Э.В. Воронина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2009. – №7. – С. 19-21.
101. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Взаимодействие 5-арил-4-ацетил-1-метил- и 4-алкоксикарбонил-1,5-диарилтетрагидропиррол-2,3-дионон с этаноламином и диалкиламиноэтанолами / В.Л. Гейн, Е.В. Шумиловских, Э.В. Воронина [и др.] // Журн. органич. химии. – 1994. – Т. 64, вып. 7. – С. 1203-1209.
102. Взаимодействие 5-арил-4-ацил-1-(4-гидроксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с бутиламинон, гидроксиламинон и семикарбазидон / В.Л. Гейн, М.Н. Армишева, Н.А. Корниенко [и др.] // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84, вып. 11. – С. 1912-1914.
103. Sadler, P.W. Hydrogen bonding in some thiosemicarbazones and thioamides / P.W. Sadler // J. Chem. Soc. – Part I. – 1961. – P. 957-960.
104. Rearrangement of pyruvates to malonates. Synthesis of  $\beta$ -lactams / D.R. Bender, L.F. Bjeldanes, D.R. Knapp [et al.] // J. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40, №9. – P. 1264-1269.
105. Pat. 463266 CA. USA. 2,3-Dioxopyrrolidine, 3-thiosemicarbazones and thioamides / K. Gerzon, E. Krumkalns. – 1967.
106. Wasserman, H.H. Preparation of 1,5-diphenyl-2,3-diketopyrrolidine: the structure of Schiff and Giglicompounds / H.H. Wasserman, R.C. Koch // Chem. Ind. – 1957. – №14. – P. 428-429.
107. Король, А.Н. Взаимодействие 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-пирролин-2-онов с моно- и бинуклеофилами / А.Н. Король, В.Л. Гейн // Вестник ПГФА. – 2012. – №9. – С. 93- 94.
108. Ring contraction of a 3-hydroxy-1-pyrazoline derivative to a cyclopropanol derivative / P.L. Southwick, N. Latif, J.E. Klijanovicz [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1970. – Vol. 11, Iss. 21. – P. 1767-1770.
109. Joannic, M. Acides diaryl-1,5-dioxo-2-pyrrolidil-4-carboxyliques / M. Joannic, D. Humbert, M. Pesson // C. r. Acad. Sc. Paris. – 1972. – Vol. 275. – P. 45-48.

110. Baldwin, G.E. Lactam analogues of penicillanic and carbapenicillanic acids / G.E. Baldwin, M.F. Chan, C. Callacher [et al.] // *Tetrahedron*. – 1984. – Vol. 40, Iss. 21. – P. 4513-4523.
111. Vaughan, W.R. 1,5-Diaryl-2,3-pyrrolidinediones / W.R. Vaughan, I.S. Covey // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 80, № 9. – P. 2197-2201.
112. Simon, L. - J. // *C. r. Acad. Sc. Paris*. – 1902. – Vol. 134. – P. 1063-1072.
113. Wasserman, H.H. Studies of 1,5-difenyl-3-pyrrolidines and related compounds / H.H. Wasserman, R.C. Koch // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27, № 1. – P. 35-39.
114. Southwick, P.L. A new synthesis of DL-vasicine and metoxyanalogue / P.L. Southwick, J. Casanova // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 80, № 5. – P. 1168-1173.
115. Southwick, P.L. Ends of 4-bromo- and 4-methyl-2,3-dioxopyrrolidines / P.L. Southwick, J.A. Vida // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27, № 9. – P. 3075-3079.
116. Faulkner, D.J. New lamellarin alkaloids from an unidentified ascidian from the Arabian Sea / D.J. Faulkner, Y. Venkateswarlu, M.R. Rao // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53, Iss. 10. – P. 3457.
117. Lamellarin alpha 20-sulfate, an inhibitor of HIV-1 virus in cell culture / R.M. Reddy, M.R. Rao, D. Rhodes [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42. – P. 1901.
118. Patterson, J.M. Recent synthetic methods for pyrroles and pyrrolenines (2H- or 3H-pyrroles) / J.M. Patterson // *Synthesis*. – 1976. – Iss. 05. – P. 281-304.
119. Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F. // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Oxford: Pergamon Press. – 1996. – Vol. 2. – P. 1.
120. Король, А.Н. Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Андрей Николаевич Король. – Пермь, 2015. – 182 с.
121. Марьясов, М.А. Синтез, изучение свойств и биологической активности 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Максим Андреевич Марьясов. – Пермь, 2013. – 113 с.

122. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтиламиноэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Н.Н. Касимова, А.Л. Моисеев [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2007. – Т. 41, № 9. – С. 22-25.
123. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(диэтиламино)этил]-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.В. Юшков, Н.Н. Касимова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т. 40, № 5. – С. 14-16.
124. Синтез, антибактериальная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.Н. Вычегжанина, Е.Б. Левандовская [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44, № 7. – С. 30-33.
125. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоновых кислот и их производных / В. Л. Гейн, Э. В. Воронина, Т.Е. Рюмина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996. – № 2. – С. 25-26.
126. Положительное решение по заявке №4 951422/04 1-*n*-толил-5-фенил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-4-пирролкарбоновая кислота, проявляющая противостафилококковую и анальгетическую активность / В.Л. Гейн, Э.В. Воронина, Ю.С. Андрейчиков.
127. Сидоров, К.К. О классификации токсичных ядов при парентеральных способах введения // Фармакология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.
128. Синтез и биологическая активность 1,4,5-триарил-2,6-диоксо-3-арилметил-2,3,4,6-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пирролов / В.Л. Гейн, А.В. Попов, В.Е. Колла [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1995. – № 9. – С. 35-36.
129. А.с. 1197418 (СССР). 6-Оксо-3-*n*-толил-4,5-дифенил-4-пирроло[3,4-*c*]пиразол, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина [и др.] – ДСП.
130. А.с. 1210373 (СССР). 1-Фенил-3-фениламино-5-(*n*-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, О.И. Иваненко [и др.] – ДСП.



131. А.с. 1210372 (СССР). 1,5-Дифенил-3-гидразино-4-(*n*-толил-сульфонил)-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина [и др.] – ДСП.
132. А.с. 1193986 (СССР). 1,5-Дифенил-3-гидразино-4-(*n*-толил-сульфонил)-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина [и др.] – ДСП.
133. А.с. 1115429 (СССР). 4-(*n*-Бромбензол)-3-дифенилметокси-1,5-дифенил-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий противовоспалительную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина [и др.] – ДСП.
134. Патент 2067575 (Рос. Федерация). 4-Ацетил-5-(*n*-йодфенил)-1-карбоксиметил-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий анальгетическую активность / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Л.Г. Марданова [и др.] - заявка № 94028194, 27.07.1994, опубликовано 10.10.1996.
135. Синтез и анальгетическая активность 1-индолилэтил-3-пирролин-2-онов / Н.В. Дозморова, В.Л. Гейн, Н.Н. Касимова [и др.] // Вестник Российского Университета Дружбы народов. – 2009. – №4. – С. 391-394.
136. Поиск соединений, обладающих гипогликемической активностью, среди 1-алкоксиалкил(алкоксиарил)замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их аминопроизводных / Е.Б. Левандовская, Н.Л. Федорова, А.А. Бобылева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6. – С. 935-938.
137. Саноцкий, И.В. Методы определения токсичности химических веществ / под ред. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – 343 с.
138. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
139. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). – 2008. – Vol. 64. – P. 112.
140. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). – 2015. – Vol. 71. – P. 3.
141. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, [et al.] // J. Appl. Crystallogr. – 2009. – Vol. 42. – P. 339-341.

142. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. редакцией Р.У. Хабриева, изд. 2-е., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
143. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов [и др.] – Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
144. Падейская, Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е.Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 150-155.
145. Minimum inhibitory concentrations of amphotericin B, azoles and caspofungin against *Candida* species are reduced by farnesol / R.A. Cordeiro, C.E.C. Teixeira, R.S.N. Brilhante [et al.] // *Medical Mycology*. – 2013. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 53-59.
146. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».
147. Прозоровский, В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 3-4. – С. 2090-2120.
148. Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / А.Я. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев [и др.] – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
149. Прозоровский, В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497-502.
150. Колла, В.Э. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных / В.Э. Колла, Б.Я. Сыропятов – М.: Медицина. – 1998. – 263 с.
151. U.S. National Library of Medicine [электронный ресурс] – режим доступа: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/name/nimesulide>

152. Березовская, И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения/ И.В. Березовская // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32-34.
153. Андриянова, Ю.М. Агроэкологическая оценка влияния азотсодержащих биологически активных веществ на качество и урожайность овса в степной зоне Поволжья: автореф. дис. ... канд. сельскохозяйственных наук: 03.00.16 / Андриянова Юлия Михайловна. – Саратов, 2009. – 169 с.
154. ГОСТ 12038-84. Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести. – М.: Стандартинформ, 2011. – 30 с.
155. Николаева, М.Г. Справочник по проращиванию покоящихся семян / М.Г. Николаева, М.В. Разумнова, В.Н. Гладкова // Л.: Наука, 1985. – 348 с.
156. Воронина, Л.П. Оценка биологической активности промышленных гуминовых препаратов / Л.П. Воронина, О.С. Якименко, В.А. Терехова // Агрохимия. – 2012. – № 6. – С. 50-57.
157. А.с. СССР 383440, М. Кл. А 01n 5/00. Регулятор роста растений / Н.И. Маслаков – 1740469/30-15. Заявлено 24.1.1972. Опубликовано 16.X.1973, Бюл. №24 // Открытия. Изобретения, 1973.

## Акты внедрения

«Утверждаю»

Проректор по научной работе и инновациям  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Пермский государственный национальный  
исследовательский университет»



А.Л. Ветров

» 2017 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

**Наименование разработки:** 4-Бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-фенил-3-пирролин-2-он, 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-метоксифенил)-3-пирролин-2-он, обладающие анальгетической активностью.

**Место разработки:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

**Авторы разработки:** аспирант кафедры общей и органической химии Сычева И.В., профессор кафедры общей и органической химии, д.х.н. Гейн В.Л.

**Место внедрения** Научно-исследовательская лаборатория биологически активных соединений кафедры фармакологии и фармации химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

**Форма и эффективность внедрения:** для углубленного исследования в качестве анальгетических средств рекомендуются 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-фенил-3-пирролин-2-он, 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-метоксифенил)-3-пирролин-2-он, анальгетическое действие которых по методике «уксусные корчи» составляет 73,2, 83,3 и 70,3%, острая токсичность – 1710 (1200÷2500), 1200 (1000÷1500) и 1370 (1000÷1900) мг/кг, соответственно.



Собственноручную подпись

Р.Р. Махмудов

удостоверяю

Работник отдела кадров

Заведующий научно-исследовательской лабораторией

по изучению биологически активных соединений, к.ф.н., доцент

Р.Р. Махмудов

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Пермский  
государственный медицинский университет  
имени академика Е. А. Вагнера»

Профессор  Корюкина И.П.

«15»  2017 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

**Наименование разработки:** новый способ синтеза N-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот.

**Место разработки:** ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

**Авторы разработки:** аспирант кафедры общей и органической химии Сычева И.В., профессор кафедры общей и органической химии, д.х.н. Гейн В.Л.

**Место внедрения:** ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и биорганической химии.

**Форма и эффективность внедрения:** методики синтеза используются сотрудниками кафедры общей и биорганической химии для получения новых биологически активных соединений.

Доцент кафедры общей и биорганической химии,  
кандидат химических наук



«Утверждаю»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Пермская  
государственная фармацевтическая академия»

А.Ю. Турышев

«20» ноября 2017 г.



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

**Наименование разработки:** разработаны методики качественного анализа 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она, обладающего анальгетической активностью, из ряда 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

**Место разработки:** ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

**Авторы разработки:** аспирант кафедры общей и органической химии Сычева И.В., доцент кафедры фармацевтической химии ФОО Бобровская О.В., профессор кафедры общей и органической химии, д.х.н. Гейн В.Л.

**Место внедрения:** ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.

**Форма и эффективность внедрения:** методики качественного анализа соединений ряда 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов апробированы и внедрены в учебный процесс дисциплины по выбору «Современные научные проблемы фармацевтической химии».

Зав. каф. фармацевтической химии ФОО,

д.ф.н., профессор

Доцент кафедры фармацевтической химии ФОО,

кандидат фармацевтических наук

Л.М. Коркодинова

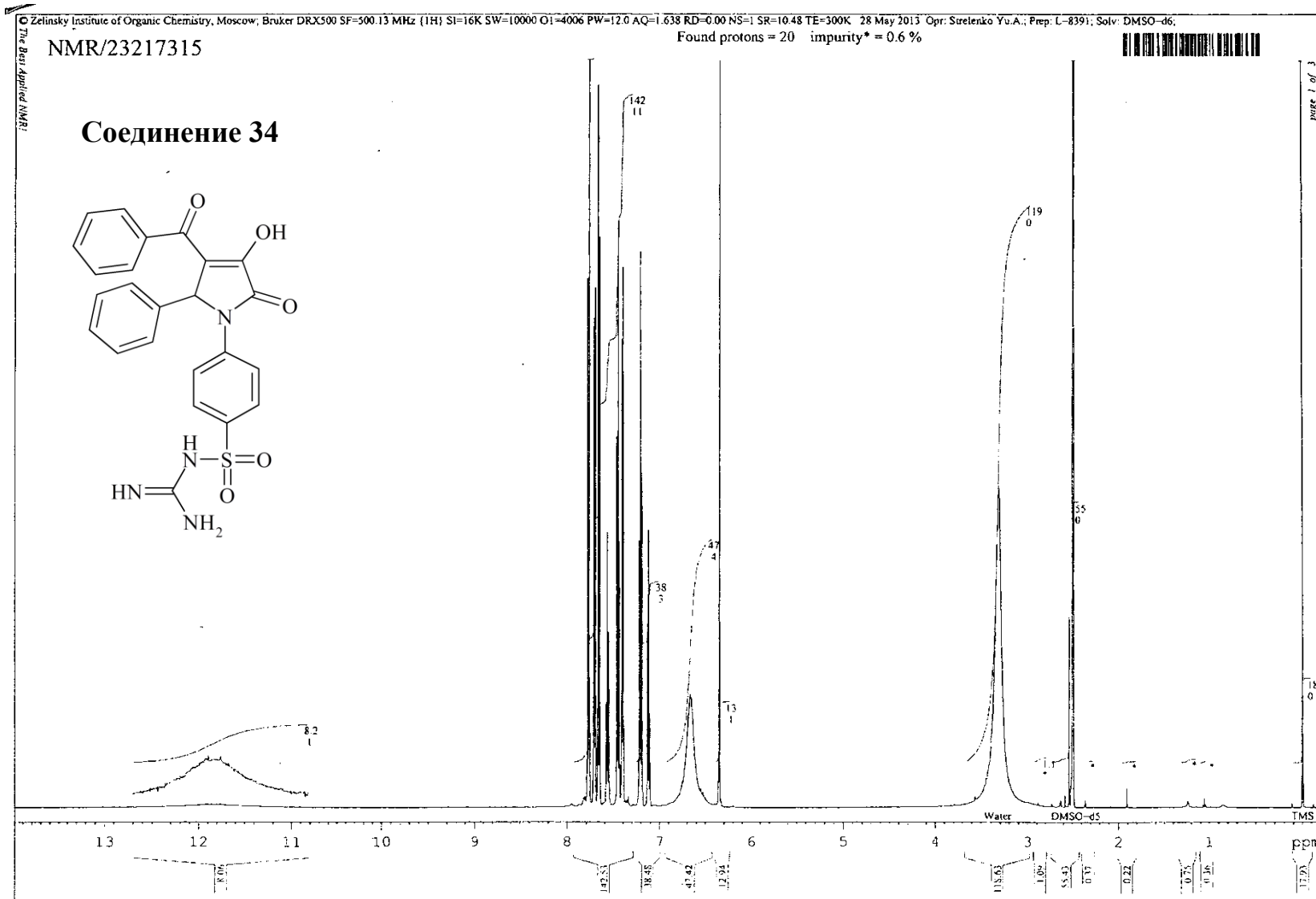
Р.В. Кириллова

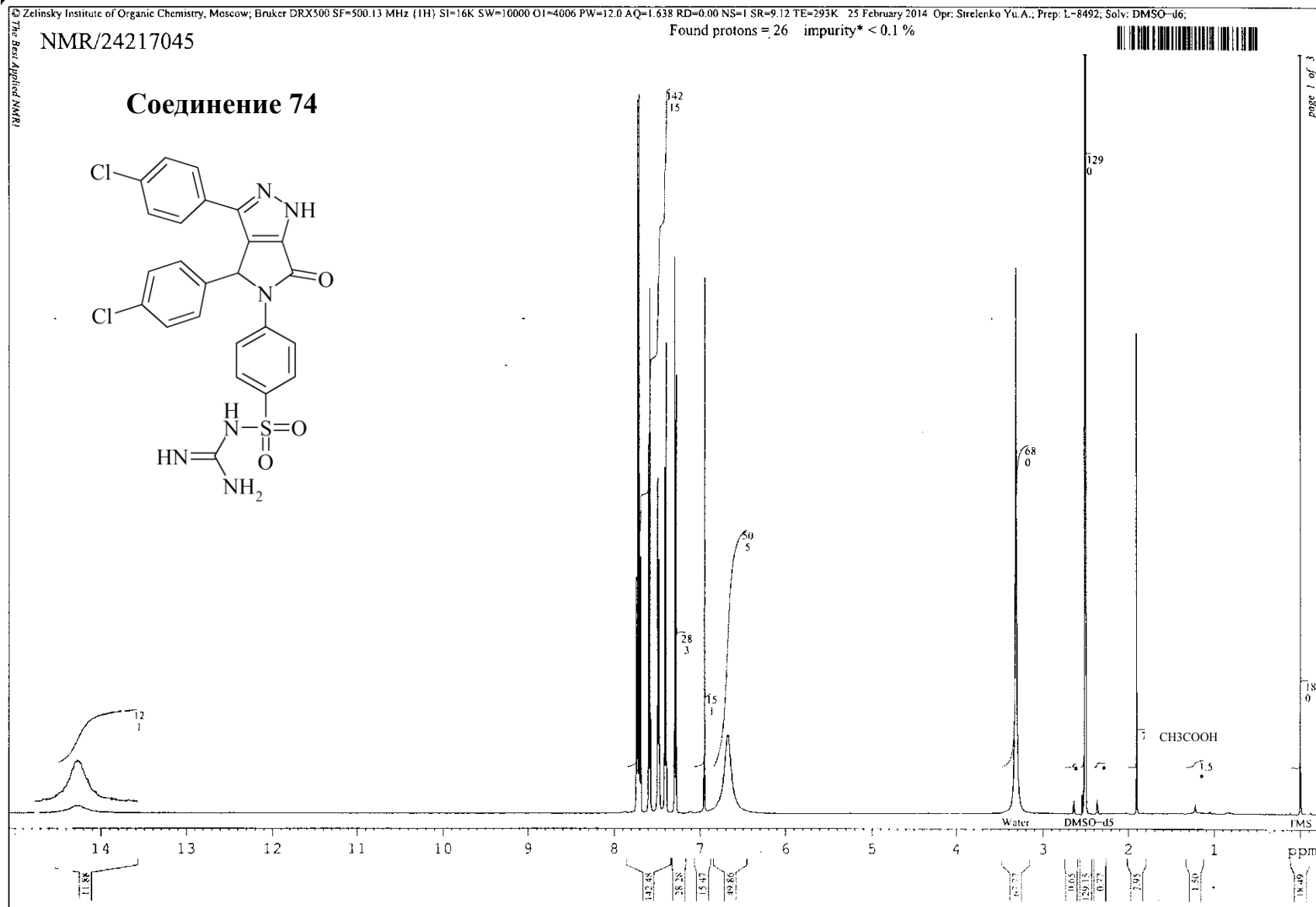
Подпись  
заверяю:

*Коркодинова Л.М.*  
*Кириллова Р.В.*  
(нач. отдела кадров)



## Спектры соединений







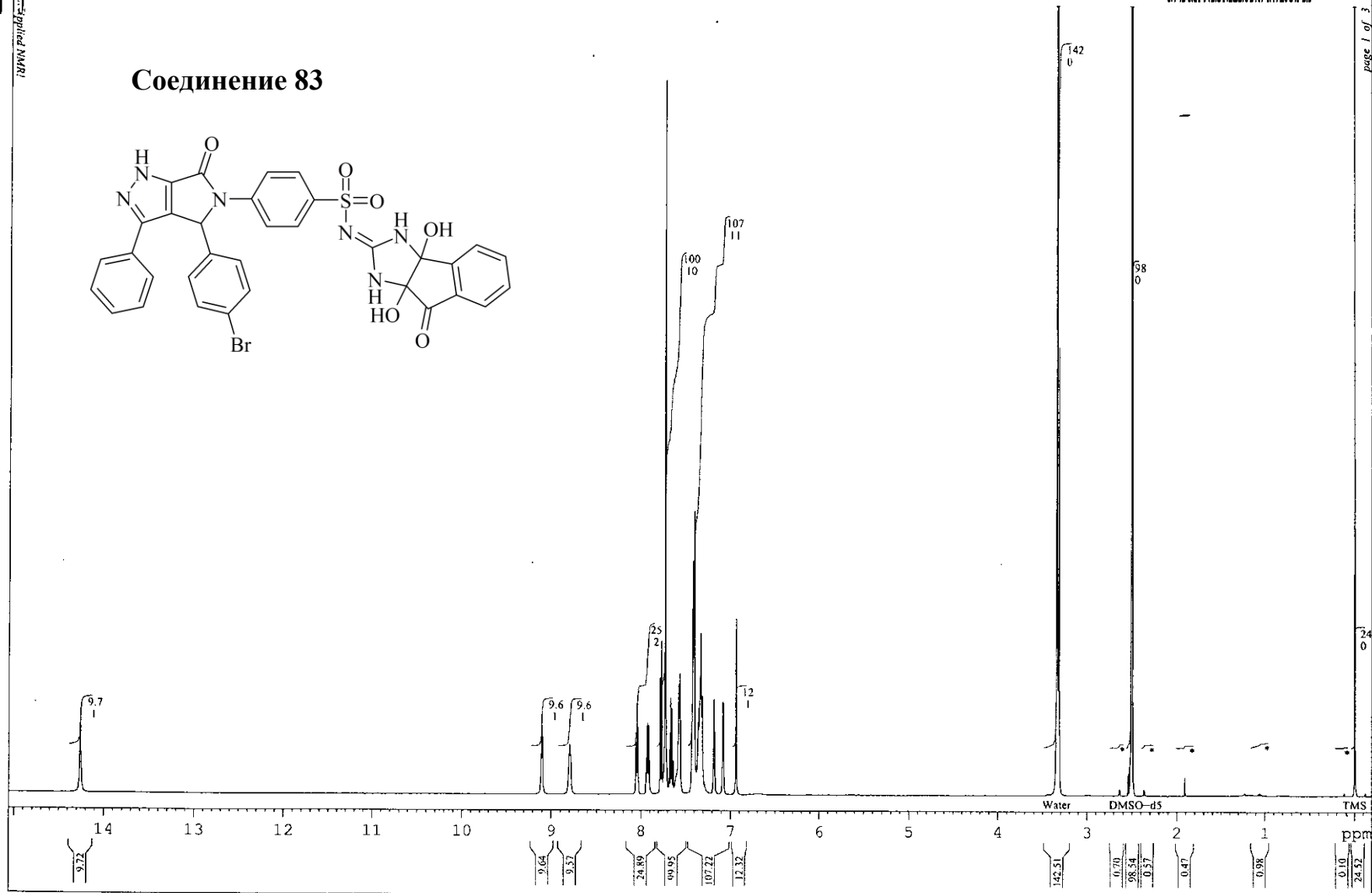
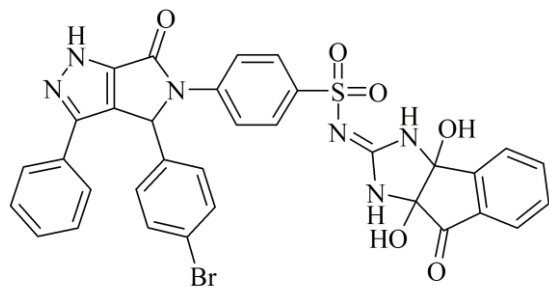
Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow; Bruker DRX500 SF=500.13 MHz (1H) SI=16K SW=10000 OI=4006 PW=12.0 AQ=1.638 RD=0.00 NS=1 SR=8.19 TE=293K 17 June 2014 Opr: Strelenko Yu A.; Prep: L-8551; Solv: DMSO-d6;

NMR/24267382

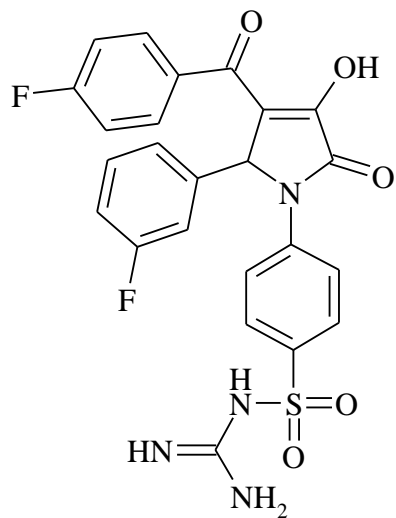
Found protons = 27 impurity\* < 0.1 %



Соединение 83



## Соединение 49



Mass spectrum NMR/24217048: formula C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, mol. mass 512.49  
 Max intensity: 999 for mass 123  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass±50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
95	163	16.32	95	***	16.32
120	57	5.71	120	*	5.71
123	999	100.00	123	*****	100.00
124	90	9.01	124	*	9.01
148	72	7.21	148	*	7.21
149	98	9.81	149	**	9.81
165	56	5.61	165	*	5.61
182	121	12.11	182	**	12.11
214	106	10.61	214	**	10.61
215	133	13.31	215	**	13.31
241	206	20.62	241	****	20.62
243	187	18.72	243	***	18.72
244	216	21.62	244	****	21.62
271	72	7.21	271	*	7.21
470	11	1.10	470	-->	1.10
483	5	0.50	483	-->	0.50
512	65	6.51	512	*	6.51
513	17	1.70	513	-->	1.70

mol.mass: